

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікована наукова  
праця на правах рукопису

**ГОРОХІВСЬКИЙ ВАСИЛЬ ВОЛОДИМИРОВИЧ**

[616.31-002+577.2.04+616-053.5]:616.31-08-039.71

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЛІКУВАЛЬНО-  
ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ ПРИ КАРІЄСІ ЗУБІВ ТА  
ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПАРОДОНТА У ДІТЕЙ ІЗ  
ПАТОЛОГІЄЮ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ**

221 – «Стоматологія»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ В.В. Горохівський

Науковий керівник: Денґа Анастасія Едуардівна, доктор медичних наук,  
професор

## АНОТАЦІЯ

**Горохівський В.В. Клініко-експериментальне обґрунтування лікувально-профілактичного комплексу при карієсі зубів та запальних захворюваннях пародонта у дітей із патологією шлунково-кишкового тракту.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 – «Стоматологія». – Одеський національний медичний університет, Одеса, 2026.

Дисертаційна робота присвячена патогенетичному обґрунтуванню концепції профілактики і лікування карієсу зубів та запальних захворювань пародонта у дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

Стоматологічний стан дітей тісно пов'язаний із загальним соматичним станом організму, зокрема з функціонуванням органів травлення. Шлунково-кишковий тракт бере участь у процесах травлення, всмоктування макро- та мікроелементів, регуляції мінерального обміну, формуванні імунної відповіді та підтриманні мікробіоценозу. Порушення його функції може змінювати фізико-хімічні властивості ротової рідини, знижувати її буферну здатність, порушувати ремінералізацію емалі та сприяти формуванню орального дисбіозу. У таких умовах підвищується ризик розвитку карієсу зубів, посилюються запальні зміни у тканинах пародонта та знижується ефективність механізмів місцевого захисту.

Особливого значення ця проблема набуває у віці 6–7 років, коли відбувається формування змінного прикусу, прорізування перших постійних зубів і постеруптивне дозрівання емалі. У цей період тверді тканини зубів мають підвищену чутливість до карієсогенних чинників, а тканини пародонта – до впливу зубної біоплівки та змін місцевої реактивності. Для досягнення мети були проведені клінічні, експериментальні, молекулярно-генетичні, біохімічні та біофізичні дослідження.

На початку роботи здійснено комплексне стоматологічне обстеження 55 дітей м. Одеси віком 6–7 років із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту. Оцінювали інтенсивність карієсу зубів, структуру індексів КПВз, КПВп, стан тканин пародонта та рівень гігієни порожнини рота. Встановлено, що діти із хронічною гастроентерологічною патологією мають більш несприятливий стоматологічний статус порівняно з дітьми без супутньої патології. Індекс КПВз був вищим у 2,7 раза, компонент «карієс» – у 5,7 раза, компонент «пломба» – у 2,1 раза. Це свідчить про більшу ураженість постійних зубів каріозним процесом уже на ранньому етапі формування змінного прикусу та дає підстави розглядати хронічні захворювання органів травлення як чинник, що може сприяти зниженню резистентності емалі, порушенню мінерального обміну та інтенсивнішому розвитку карієсу.

Оцінка тканин пародонта показала наявність більш виражених запальних змін у дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Індекс РМА був підвищений у 4,1 раза, індекс кровоточивості ясен перевищував показники дітей без супутньої патології більш ніж у 3 раза, зростання проби Шиллера-Писарева підтверджувало активність запального процесу в яснах. Погіршення показника Silness-Loe підтверджувало роль зубного нальоту як одного з провідних чинників підтримання карієсогенної та запальної ситуації у порожнині рота. Водночас у дітей із соматичною обтяженістю дія зубної біоплівки реалізується на тлі зміненої місцевої резистентності, порушення складу ротової рідини, дисбіотичних змін і підвищеної імунозапальної реактивності тканин пародонта.

Були проведені молекулярно-генетичні дослідження з вивченням поліморфізму генів EDN1, EGFR, TGF- $\beta$ 1 та TNF. Вибір цих генів був зумовлений їхньою участю у регуляції судинного тону, ендотеліальної реактивності, клітинної проліферації, репаративних процесів, ремоделювання позаклітинного матриксу та запальної відповіді. За поліморфізмом гена EDN1 переважав алель G – 90 %, тоді як алель T становив 10 %. Генотип G/G

виявлено у 80 % дітей, G/T – у 20 %, генотип T/T не встановлено. Істотного впливу цього поліморфізму на інтенсивність карієсу зубів, стан тканин пародонта та гігієнічні індекси не виявлено. При дослідженні A2073T гена EGFR встановлено однакову частоту алелів А і Т – по 50 %. Генотип А/А виявлено у 25 % дітей, А/Т – у 50 %, Т/Т – у 25 %. У носіїв А/А показник КПВп був у 1,5 раза вищим порівняно з А/Т і у 2 раза вищим порівняно з Т/Т, тоді як у носіїв Т/Т індекс РМА був приблизно у 3 раза нижчим порівняно з А/А. Це може свідчити про зв'язок EGFR із репаративним потенціалом тканин та вираженістю запальних змін у пародонті.

У результаті дослідження гена TGF- $\beta$ 1 встановлено переважання алеля С915 – 80 %, тоді як алель 915Т визначався у 20 % випадків. Генотип С/С виявлено у 70 % дітей, С/Т – у 20 %, Т/Т – у 10 %. Наявність алеля Т супроводжувалася тенденцією до зниження КПВп у 2,8 раза та зменшення пародонтальних індексів на 15–20 %. При дослідженні гена TNF встановлено, що алель G зустрічався у 87,5 % випадків, алель А – у 12,5 %. Генотип G/G виявлено у 75 % дітей, G/A – у 25 %, генотип А/А не встановлено. У носіїв G/A показник КПВп був у 1,7 раза вищим порівняно з G/G, що дозволяє розглядати TNF як можливий маркер підвищеної карієсогенної сприйнятливості та несприятливого перебігу запальних захворювань пародонта.

Перша частина експерименту була присвячена вивченню патогенних чинників розвитку карієсу зубів та впливу дієтичної добавки «Мінерол» і зубної пасти «Мінерол» на біохімічні показники твердих тканин зубів і щелеп у лабораторних щурів. Утримання тварин на карієсогенному раціоні протягом 50 днів збільшувало кількість каріозних порожнин з  $3,0 \pm 0,8$  до  $8,0 \pm 0,6$ , тобто у 2,7 раза, а глибину каріозних уражень – з  $3,2 \pm 0,8$  до  $(11,9 \pm 0,3)$  бала, тобто у 3,7 раза. Застосування «Мінеролу» та щоденне чищення зубів пастою «Мінерол» зменшувало кількість каріозних порожнин до  $5,2 \pm 0,4$ , тобто на 35,0 %, а глибину уражень – до  $5,4 \pm 1,3$  бала, що відповідало зниженню на 54,6 %. Карієсогенний раціон супроводжувався підвищенням активності кислої фосфатази з  $0,023 \pm 0,002$  до  $(0,043 \pm 0,003)$  нкат/г та зниженням

активності лужної фосфатази з  $1,93 \pm 0,12$  до  $(1,29 \pm 0,10)$  нкат/г. Застосування «Мінеролу» сприяло нормалізації цих показників, що підтвердило його вплив на патогенетичні механізми експериментального карієсу.

Друга частина експерименту була присвячена моделюванню сукупної патології карієсу зубів і пародонтиту за умов поєднання карієсогенного раціону та перекисного пародонтиту. Така модель дозволяла відтворити одночасне ураження твердих тканин зубів, тканин пародонта й альвеолярної кістки. Встановлено, що сукупна патологія призводила до інтенсифікації каріозного процесу, збільшення атрофії альвеолярного відростка на 36,9 %, посилення резорбції кісткової тканини, активації запалення, перекисного окиснення ліпідів, мікробного обсіменіння та формування дисбіозу. Це проявлялося підвищенням активності кислої фосфатази, еластази, уреаз, вмісту малонового діальдегіду та зниженням активності лізоциму і каталази.

Профілактичне застосування лікувально-профілактичного комплексу, що включав зубну пасту «Мінерол», препарат «Мінерол», «Інос К2+Д3+Са» та фітогель «Біотрит-Дента», зменшувало кількість каріозних уражень у 1,72 раза, глибину карієсу – у 1,94 раза, а ступінь атрофії альвеолярного відростка – на 20,1 %. При цьому спостерігалися нормалізація активності кислої та лужної фосфатаз, покращення мінералізуючої функції пульпи, зменшення резорбтивних процесів у кістковій тканині щелеп і відновлення балансу між кісткоутворенням та кістковою деструкцією. Комплекс також сприяв зменшенню запалення в яснах, пригніченню перекисного окиснення ліпідів, підвищенню активності каталази, зниженню активності уреаз та підвищенню активності лізоциму.

На підставі експериментальних, клінічних і лабораторних досліджень у дітей із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту була патогенетично обґрунтована, розроблена та апробована лікувально-профілактична схема. У дітей 6–7 років карієспрофілактичний ефект комплексу за 2 роки становив 40,4 %. Приріст індексу КПВз в основній групі дорівнював 0,59, тоді як у групі

порівняння – 0,99. Індекс РМА знизився з  $23,70 \pm 2,15$  до  $14,20 \pm 1,13$ , індекс кровоточивості ясен – з  $0,23 \pm 0,03$  до  $0,10 \pm 0,01$ , проба Шиллера-Писарева – з  $1,67 \pm 0,16$  до  $0,65 \pm 0,07$ . Також покращилася гігієна порожнини рота: індекс Silness-Loe знизився з  $1,56 \pm 0,27$  до  $1,10 \pm 0,10$ , а індекс Stallard – з  $0,24 \pm 0,024$  до  $0,10 \pm 0,006$ .

Біохімічні дослідження ротової рідини показали, що у вихідному стані у дітей спостерігалися порушення антиоксидантно-прооксидантної рівноваги, активація запалення, підвищення мікробного обсіменіння та формування орального дисбіозу. Після застосування комплексу активність каталази підвищилася з  $0,13 \pm 0,01$  до  $(0,28 \pm 0,02)$  мккат/л через 1 рік, вміст малонового діальдегіду знизився з  $0,39 \pm 0,03$  до  $(0,18 \pm 0,01)$  ммоль/л, антиоксидантно-прооксидантний індекс зріс у 6,33 рази, активність еластази зменшилася з  $3,10 \pm 0,18$  до  $(1,00 \pm 0,09)$  мккат/л, кислої фосфатази – з  $2,65 \pm 0,15$  до  $(0,60 \pm 0,05)$  мккат/л. Активність лізоциму підвищилася у 2 рази, активність уреазу знизилася з  $0,235 \pm 0,012$  до  $(0,068 \pm 0,003)$  мккат/л, а ступінь дисбіозу у 7,8 рази.

У біофізичних дослідженнях оцінювали коливання рН ротової рідини, ступінь запалення тканин пародонта після фарбування розчином Шиллера-Писарева та стан мікрокапілярного русла ясен до і після жувального навантаження. Показник  $\Delta$ pH у вихідному стані становив  $(0,33 \pm 0,04)$  ум. од. в основній групі та  $(0,35 \pm 0,06)$  ум. од. у групі порівняння. Через 2 роки застосування комплексу він знизився на 57,6 %, тоді як у групі порівняння практично не змінювався. Коефіцієнт відбиття світла після фарбування ясен в основній групі збільшився в області 460 нм з 53 % до 75 % через 1 рік, а в області 660 нм – з 72 % до 86 %. Після жувального навантаження через 2 роки кольорні координати ясен становили: x –  $13,98 \pm 1,3$ , y –  $12,51 \pm 1,2$ , z –  $12,30 \pm 1,1$ , що свідчило про покращення мікроциркуляції, зменшення вазоспастичної реакції та підвищення адаптаційної здатності тканин пародонта.

**Ключові слова:** карієс зубів, захворювання пародонта, захворювання шлунково-кишкового тракту, лікувально-профілактичний комплекс, діти, експеримент, щури, біохімічні маркери.

## SUMMARY

Horokhivskiy V.V. **Clinical and experimental justification of a therapeutic and preventive complex for dental caries and inflammatory periodontal diseases in children with gastrointestinal disorders.** – Qualifying scientific work on the right of manuscripts.

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 «Health care» in the specialty 221 – «Dentistry». – Odesa national medical university, Odesa, 2026.

The dissertation is devoted to the pathogenetic substantiation of the concept of prevention and treatment of dental caries and inflammatory periodontal diseases in children with chronic gastrointestinal diseases.

The dental status of children is closely related to the general somatic condition of the body, in particular to the functioning of the digestive organs. The gastrointestinal tract is involved in digestion, absorption of macro- and microelements, regulation of mineral metabolism, formation of the immune response, and maintenance of the microbiocenosis. Impairment of its function may alter the physicochemical properties of oral fluid, reduce its buffering capacity, disrupt enamel remineralization, and contribute to the formation of oral dysbiosis. Under such conditions, the risk of dental caries increases, inflammatory changes in periodontal tissues become more pronounced, and the effectiveness of local defense mechanisms decreases.

This problem becomes particularly important at the age of 6–7 years, when the mixed dentition is being formed, the first permanent teeth are erupting, and post-eruptive enamel maturation is taking place. During this period, hard dental tissues have increased sensitivity to cariogenic factors, while periodontal tissues are sensitive to the influence of dental biofilm and changes in local reactivity. To achieve the aim, clinical, experimental, molecular-genetic, biochemical, and biophysical studies were conducted.

At the beginning of the study, a comprehensive dental examination was performed in 55 children from Odesa aged 6–7 years with dental caries and inflammatory periodontal diseases against the background of chronic gastrointestinal diseases. The intensity of dental caries, the structure of the DMFT, and DMFS indices, the condition of periodontal tissues, and the level of oral hygiene were assessed. It was established that children with chronic gastroenterological pathology had a more unfavorable dental status compared with children without concomitant pathology. The DMFT index was 2.7 times higher, the “caries” component was 5.7 times higher, and the “filled” component was 2.1 times higher. This indicates a greater involvement of permanent teeth in the carious process already at the early stage of mixed dentition formation and provides grounds to consider chronic diseases of the digestive organs as a factor that may contribute to reduced enamel resistance, impaired mineral metabolism, and more intensive development of caries.

Assessment of periodontal tissues showed the presence of more pronounced inflammatory changes in children with chronic gastrointestinal diseases. The PMA index was increased 4.1-fold, the gingival bleeding index exceeded the values in children without concomitant pathology by more than 3 times, and an increase in the Schiller-Pisarev test confirmed the activity of the inflammatory process in the gingiva. Deterioration of the Silness-Loe index confirmed the role of dental plaque as one of the leading factors maintaining the cariogenic and inflammatory situation in the oral cavity. At the same time, in children with somatic burden, the effect of dental biofilm is realized against the background of altered local resistance, changes in the composition of oral fluid, dysbiotic alterations, and increased immune-inflammatory reactivity of periodontal tissues.

Molecular-genetic studies were conducted to investigate polymorphisms of the EDN1, EGFR, TGF- $\beta$ 1, and TNF genes. The choice of these genes was determined by their involvement in the regulation of vascular tone, endothelial reactivity, cell proliferation, reparative processes, extracellular matrix remodeling, and inflammatory response. For the EDN1 gene polymorphism, the G allele

predominated, accounting for 90 %, whereas the T allele accounted for 10 %. The G/G genotype was detected in 80 % of children, G/T in 20 %, while the T/T genotype was not identified. No significant influence of this polymorphism on the intensity of dental caries, the condition of periodontal tissues, or hygiene indices was found. In the study of the A2073T polymorphism of the EGFR gene, equal frequencies of the A and T alleles were established – 50 % each. The A/A genotype was found in 25 % of children, A/T in 50 %, and T/T in 25 %. In carriers of A/A, the DMFS index was 1.5 times higher compared with A/T carriers and 2 times higher compared with T/T carriers, whereas in T/T carriers the PMA index was approximately 3 times lower compared with A/A carriers. This may indicate an association of EGFR with the reparative potential of tissues and the severity of inflammatory changes in the periodontium.

As a result of the study of the TGF- $\beta$ 1 gene, predominance of the C915 allele was established – 80 %, whereas the 915T allele was detected in 20 % of cases. The C/C genotype was found in 70 % of children, C/T in 20 %, and T/T in 10 %. The presence of the T allele was accompanied by a tendency toward a 2.8-fold decrease in the DMFS index and a 15–20 % reduction in periodontal indices. In the study of the TNF gene, it was established that the G allele occurred in 87.5 % of cases, while the A allele occurred in 12.5 %. The G/G genotype was detected in 75 % of children, G/A in 25 %, and the A/A genotype was not identified. In G/A carriers, the DMFS index was 1.7 times higher compared with G/G carriers, which allows TNF to be considered a possible marker of increased cariogenic susceptibility and an unfavorable course of inflammatory periodontal diseases.

The first part of the experiment was devoted to the study of pathogenic factors involved in the development of dental caries and the effect of the dietary supplement “Minerol” and “Minerol” toothpaste on biochemical parameters of hard dental tissues and jaws in laboratory rats. Keeping animals on a cariogenic diet for 50 days increased the number of carious cavities from  $3.0 \pm 0.8$  to  $8.0 \pm 0.6$ , that is, 2.7-fold, and the depth of carious lesions from  $3.2 \pm 0.8$  to  $(11.9 \pm 0.3)$  points, that is, 3.7-fold. The use of “Minerol” and daily toothbrushing with “Minerol” toothpaste reduced

the number of carious cavities to  $5.2 \pm 0.4$ , that is, by 35.0 %, and the depth of lesions to  $5.4 \pm 1.3$  points, corresponding to a 54.6 % reduction. The cariogenic diet was accompanied by an increase in acid phosphatase activity from  $0.023 \pm 0.002$  to  $(0.043 \pm 0.003)$  nkat/g and a decrease in alkaline phosphatase activity from  $1.93 \pm 0.12$  to  $(1.29 \pm 0.10)$  nkat/g. The use of “Minerol” contributed to the normalization of these indicators, which confirmed its influence on the pathogenetic mechanisms of experimental caries.

The second part of the experiment was devoted to modeling the combined pathology of dental caries and periodontitis under conditions of a cariogenic diet combined with peroxide-induced periodontitis. This model made it possible to reproduce simultaneous damage to hard dental tissues, periodontal tissues, and alveolar bone. It was established that combined pathology led to intensification of the carious process, a 36.9 % increase in alveolar process atrophy, enhanced bone tissue resorption, activation of inflammation, lipid peroxidation, microbial contamination, and formation of dysbiosis. This was manifested by increased activity of acid phosphatase, elastase, and urease, increased malondialdehyde content, and decreased activity of lysozyme and catalase.

Prophylactic use of the therapeutic and preventive complex, which included “Minerol” toothpaste, “Minerol,” “Inos K<sub>2</sub>+D<sub>3</sub>+Ca,” and “Biotrit-Denta” phytogel, reduced the number of carious lesions by 1.72 times, the depth of caries by 1.94 times, and the degree of alveolar process atrophy by 20.1 %. At the same time, normalization of acid and alkaline phosphatase activity, improvement of the mineralizing function of the pulp, reduction of resorptive processes in jaw bone tissue, and restoration of the balance between bone formation and bone destruction were observed. The complex also contributed to a reduction of inflammation in the gingiva, suppression of lipid peroxidation, increased catalase activity, decreased urease activity, and increased lysozyme activity.

Based on experimental, clinical, and laboratory studies in children with dental caries and inflammatory periodontal diseases against the background of chronic gastrointestinal diseases, a therapeutic and preventive regimen was pathogenetically substantiated, developed, and tested. In children aged 6–7 years, the caries-preventive effect of the complex over 2 years was 40.4 %. The increase in the DMFT index in the main group was 0.59, whereas in the comparison group it was 0.99. The PMA index decreased from  $23.70 \pm 2.15$  to  $14.20 \pm 1.13$ , the gingival bleeding index from  $0.23 \pm 0.03$  to  $0.10 \pm 0.01$ , and the Schiller-Pisarev test from  $1.67 \pm 0.16$  to  $0.65 \pm 0.07$ . Oral hygiene also improved: the Silness-Loe index decreased from  $1.56 \pm 0.27$  to  $1.10 \pm 0.10$ , and the Stallard index from  $0.24 \pm 0.024$  to  $0.10 \pm 0.006$ .

Biochemical studies of oral fluid showed that, at baseline, children had disturbances of the antioxidant-prooxidant balance, activation of inflammation, increased microbial contamination, and formation of oral dysbiosis. After the use of the complex, catalase activity increased from  $0.13 \pm 0.01$  to  $(0.28 \pm 0.02) \mu\text{kat/L}$  after 1 year, malondialdehyde content decreased from  $0.39 \pm 0.03$  to  $(0.18 \pm 0.01) \text{mmol/L}$ , the antioxidant-prooxidant index increased 6.33-fold, elastase activity decreased from  $3.10 \pm 0.18$  to  $(1.00 \pm 0.09) \mu\text{kat/L}$ , and acid phosphatase activity decreased from  $2.65 \pm 0.15$  to  $(0.60 \pm 0.05) \mu\text{kat/L}$ . Lysozyme activity increased 2-fold, urease activity decreased from  $0.235 \pm 0.012$  to  $(0.068 \pm 0.003) \mu\text{kat/L}$ , and the degree of dysbiosis decreased 7.8-fold.

In biophysical studies, fluctuations in oral fluid pH, the degree of inflammation of periodontal tissues after staining with Schiller-Pisarev solution, and the condition of the gingival microcapillary bed before and after masticatory loading were assessed. The  $\Delta\text{pH}$  value at baseline was  $0.33 \pm 0.04$  relative units in the main group and  $0.35 \pm 0.06$  relative units in the comparison group. After 2 years of using the complex, it decreased by 57.6 %, whereas in the comparison group it practically did not change. The light reflection coefficient after gingival staining in the main group increased in the 460 nm range from 53 % to 75 % after 1 year, and in the 660 nm range from 72 % to 86 %. After masticatory loading, the gingival color coordinates after 2 years were:  $x - 13.98 \pm 1.3$ ,  $y - 12.51 \pm 1.2$ , and  $z - 12.30 \pm 1.1$ ,

indicating improved microcirculation, reduced vasospastic response, and increased adaptive capacity of periodontal tissues.

**Key words:** dental caries, periodontal diseases, gastrointestinal diseases, therapeutic and preventive complex, children, experiment, rats, biochemical markers.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Horokhivsky V. V., Dienga A. E., Verbytska T. H., Shnaider S. A., Adamiv S. S., Suslova O. V., Baleha M. I. Polymorphism of growth factor genes in children with chronic diseases of the gastrointestinal tract and dental pathology. World of Medicine and Biology. 2022;4(82) :49-53. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-4-82-49-53> *(Участь здобувача полягає у проведенні молекулярно-генетичних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

2. Горохівський В.В., Деньга О.В. Стоматологічний статус дітей з карієсом зубів під дією розроблених профілактичних заходів включаючих мінерол. Інновації в стоматології. 2022;1:39–42. DOI: <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2022.1.6>. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

3. Горохівський В.В., Макаренко О.А. Вплив мінеролу на тканини пародонта щурів на тлі моделювання карієсу зубів. Вісник стоматології. 2022;3:2–5. DOI: <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2022-45-3.1>. *(Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

4. Горохівський В.В., Деньга А.Е., Шнайдер К.С. Оцінка змін маркерів антиоксидантної системи у дітей з карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі лікувально- профілактичних заходів. Інновації в стоматології. 2026;1:141–148. DOI: <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2026.1.23>. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

*Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:*

-

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

5. Горохівський В.В., Деньга А.Е. Оцінка рівня функціональних реакцій у порожнині рота дітей із захворюваннями шлунково-кишкового тракту за коливаннями величини рН ротової рідини. XXIII-і читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції, Одеса, Україна, 16-17 травня 2024: тези допов. Одеса, Україна, 2024; 194-196. URL: <https://drive.google.com/file/d/1vDs1eAaHWNhdB4ULmZZ4cI9Tmsv8KhMP> (Участь здобувача полягає у проведенні біофізичних досліджень, аналізі отриманих даних).

6. Горохівський В.В., Деньга А.Е. Спектроколориметрична оцінка ступеня запалення ясен у дітей із захворюваннями шлунково-кишкового тракту в процесі лікувально-профілактичних заходів. XXIV-і читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції, Одеса, Україна, 15-16 травня 2025: тези допов. Одеса, Україна, 2025; 193-195. URL: [https://drive.google.com/file/d/1gUZG1DLCTMy1UHA\\_UEwvh64oqbzqSufc](https://drive.google.com/file/d/1gUZG1DLCTMy1UHA_UEwvh64oqbzqSufc) (Участь здобувача полягає у проведенні біофізичних досліджень, аналізі отриманих даних).

## ЗМІСТ

|   |    |
|---|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ<br>І ТЕРМІНІВ.....  | 18 |
| ВСТУП .....   | 20 |
| РОЗДІЛ 1 РОЛЬ ЧОТИРЬОХ ФАКТОРІВ РОСТУ В ПАТОГЕНЕЗІ,<br>ДІАГНОСТИЦІ ТА ПРОГНОЗУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА У<br>ДІТЕЙ (огляд літератури) .....                                     | 33 |
| 1.1. Сучасні уявлення про етіологію, патогенез і клінічний перебіг<br>пародонтальних захворювань у дітей .....  | 34 |
| 1.2. Роль факторів росту EDN1, EGFR, TGFβ1 та TNF у розвитку,<br>ремоделюванні та репарації тканин порожнини рота .....   | 38 |
| 1.3. Значення EDN1, EGFR, TGFβ1 та TNF у патогенезі запальних<br>захворювань пародонта в дітей.....   | 42 |
| 1.4. Діагностичне та прогностичне значення факторів росту при<br>пародонтальних захворюваннях у дітей .....   | 46 |
| 1.5. Перспективи використання факторів росту для обґрунтування<br>профілактики, лікування та персоналізованого прогнозування перебігу<br>пародонтальних захворювань у дітей ..... | 50 |
| РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....  | 56 |
| 2.1. Обґрунтування мети дослідження.....  | 56 |
| 2.2. Дизайн клінічних та експериментальних досліджень.....  | 58 |
| 2.3. Методи дослідження.....  | 64 |
| 2.3.1. Клінічні методи дослідження.....   | 64 |
| 2.3.2. Експериментальні методи дослідження.....   | 65 |
| 2.3.3. Біохімічні методи дослідження .....  | 66 |
| 2.3.4. Молекулярно-генетичні методи дослідження.....  | 66 |
| 2.3.5. Біофізичні та оптичні методи дослідження.....  | 67 |
| 2.3.6. Статистична обробка даних .....  | 70 |

|   |     |
|---|-----|
| РОЗДІЛ 3 ДОСЛІДЖЕННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ЗАХВОРЮВАНОСТІ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ДІТЕЙ З КАРІЄСОМ ЗУБІВ ТА ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПАРОДОНТА НА ТЛІ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ .....                       | 73  |
| 3.1. Стоматологічний статус дітей з карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту .....  | 74  |
| 3.2. Молекулярно-генетичні дослідження поліморфізмів генів факторів росту у дітей з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту та стоматологічною патологією .....   | 79  |
| РОЗДІЛ 4 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ ПРИ СУКУПНІЙ ПАТОЛОГІЇ КАРІЄСУ ТА ПАРОДОНТИТУ У ЩУРІВ .....   | 91  |
| 4.1. Вплив моделювання карієсу зубів карієсу зубів на тлі дієтичної добавки «Мінерол» та зубної пасти «Мінерол» на біохімічні показники твердих тканин зубів та щелеп щурів .....   | 92  |
| 4.2. Вплив сукупної патології карієсу та пародонтиту на біохімічні показники на тлі лікувально-профілактичного комплексу у щурів .....  | 95  |
| РОЗДІЛ 5 КЛІНІЧНА ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ РОЗРОБЛЕНИХ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ДЛЯ ДІТЕЙ З КАРІЄСОМ ЗУБІВ ТА ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПАРОДОНТА НА ТЛІ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ..... | 113 |
| 5.1. Клінічна оцінка ефективності застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу у дітей з захворюваннями шлунково-кишкового тракту .....   | 115 |
| 5.2. Оцінка біохімічних показників ротової рідини у дітей з захворюваннями шлунково-кишкового тракту на тлі лікувально-профілактичного комплексу .....  | 122 |

|  |     |
|--|-----|
| 5.3. Оцінка рівня функціональних реакцій в порожнині рота дітей з захворюваннями шлунково-кишкового тракту за коливаннями величини рН ротової рідини.....                              | 136 |
| 5.4. Спектроколориметрична оцінка ступеня запалення ясен у дітей з захворюваннями шлунково-кишкового тракту в процесі лікувально-профілактичних заходів.....                           | 139 |
| 5.5. Спектроколориметрична оцінка функціонального стану мікрокапілярного русла ясен дітей з захворюваннями шлунково-кишкового тракту в процесі лікувально-профілактичних заходів ..... | 143 |
| РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.   | 152 |
| ВИСНОВКИ.....  | 179 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....  | 183 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....  | 185 |
| ДОДАТОК А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....   | 201 |
| ДОДАТОК Б ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....  | 203 |

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

|            |   |
|------------|---|
| АОС        | – антиоксидантна система;   |
| АПІ        | – антиоксидантно-прооксидантний індекс;                               |
| ВООЗ       | – всесвітня організація охорони здоров'я;                             |
| ВШ         | – відношенням шансів;   |
| г          | – гетерозигота;   |
| ГЕРХ       | – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба;                               |
| ДНК        | – дезоксирибонуклеїнова кислота                                       |
| ЖН         | – жувальне навантаження;  |
| К          | – карієс зубів;   |
| КБЕ        | – клітини букального епітелію;  |
| КПВз       | – індекс карієс, пломба, видалення зубів;                             |
| КПВп       | – індекс каріозних, пломбованих порожнин і видалених постійних зубів; |
| КФ         | – кисла фосфатаза;  |
| ЛПК        | – лікувально-профілактичний комплекс;                                 |
| ЛФ         | – лужна фосфатаза;  |
| м          | – мутація;  |
| МДА        | – малоновий діальдегід;   |
| МІ         | – мінералізуючий індекс;  |
| н          | – норма;  |
| НАМН       | – Національна академія медичних наук України;                         |
| П          | – пломбовані зуби;  |
| ПЛР        | – полімеразна ланцюгова реакція;                                      |
| ПОЛ        | – перекисне окислення ліпідів;  |
| СД         | – ступінь дисбіозу;   |
| Ш-П індекс | – Шиллера-Писарева індекс;  |

|                |  |
|----------------|--|
| Asn            | – аспарагін;   |
| AUC            | – area under the curve (площа під кривою);   |
| BOP            | – bleeding on probing (кровоточивість при зондуванні);   |
| EDN1           | – endothelin 1 gene (ген ендотеліну-1);  |
| EFP/EAPD       | – European Federation of Periodontology / European Academy of Paediatric Dentistry (Європейська федерація пародонтології / Європейська академія дитячої стоматології); |
| EGFR           | – epidermal growth factor receptor (рецептор епідермального фактора росту);  |
| ET-1           | – endothelin-1 (ендотелін-1);  |
| Lys            | – лізин;   |
| OHI-S          | – simplified oral hygiene index (спрощений індекс гігієни порожнини рота Green–Vermillion);  |
| pH             | – hydrogen potential (водневий показник);  |
| TGF- $\beta$ 1 | – transforming growth factor beta 1 (трансформуючий фактор росту бета-1);  |
| TNF            | – фактор некрозу пухлини;  |
| PMA %          | – розповсюдженість позитивного папілярно-маргінально- (Parma) альвеолярного індексу.   |

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Запальні захворювання пародонта у дітей залишаються однією з актуальних проблем сучасної дитячої стоматології, оскільки формуються на тлі активного росту й морфофункціонального дозрівання зубощелепної системи, нестабільності гігієнічних навичок, високої чутливості тканин пародонта до мікробного біоплівкового чинника та незавершеності місцевих захисних механізмів. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), стоматологічні захворювання належать до найбільш поширених неінфекційних патологій у світі, а нелікований карієс постійних зубів і захворювання пародонта становлять значну частку глобального тягаря хвороб порожнини рота [127]. Сучасні епідеміологічні дослідження також підкреслюють, що карієс зубів, гінгівіт і пародонтальні захворювання мають не лише медичне, але й соціальне значення, оскільки погіршують якість життя, харчування, мовлення, психоемоційний стан і загальний соматичний розвиток дитини [99, 100].

Особливої уваги потребує вік 6–7 років, коли відбувається прорізування перших постійних зубів, починається активне формування змінного прикусу, а емаль постійних зубів ще перебуває на етапі постеруптивного дозрівання. У цей період тверді тканини зубів є більш уразливими до дії кислотопродукуючої мікрофлори, а тканини пародонта – до накопичення зубного нальоту та розвитку запальної реакції. Систематичні огляди свідчать, що ранній дитячий карієс залишається глобально поширеною патологією, яка уражає значну частку дітей дошкільного і молодшого шкільного віку [123]. Водночас біоплівково-індукований гінгівіт у дітей та підлітків розглядається як часте запальне ураження тканин пародонта, профілактика якого потребує не лише гігієнічного навчання, але й системного контролю факторів ризику [121].

Актуальність дослідження суттєво зростає за наявності у дітей хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту. Порожнина рота є

початковим відділом травної системи, тому патологічні зміни в органах шлунково-кишкового тракту можуть відобразитися на стані слизової оболонки, ротової рідини, твердих тканин зубів і тканин пародонта. Хронічні гастроентерологічні захворювання здатні супроводжуватися порушенням процесів травлення і всмоктування, дефіцитом мікро- та макроелементів, змінами кислотно-лужного балансу, дисбіотичними порушеннями, зниженням місцевої резистентності та модифікацією імунозапальної відповіді. У сучасній літературі все активніше обговорюється концепція «oral-gut axis» або «gum-gut axis», згідно з якою мікробіота порожнини рота, пародонтальне запалення та кишкова мікробіота перебувають у взаємному патогенетичному зв'язку [80, 37].

Накопичені клінічні дані підтверджують зв'язок між хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту та стоматологічною патологією у дітей. Зокрема, у дітей і підлітків із запальними захворюваннями кишечника встановлено вищу частоту карієсу, більш виражені ознаки гінгівального запалення та більшу потребу в пародонтологічному лікуванні порівняно зі здоровими дітьми [78]. Подальші дослідження підтвердили, що у дітей із запальними захворюваннями кишечника частіше реєструються оральні позакишкові прояви, ознаки пародонтального ураження та зміни стану слизової оболонки порожнини рота [60, 109]. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба у дітей також розглядається як чинник ризику ураження твердих тканин зубів, насамперед через кислотний вплив на емаль і порушення стабільності ротового середовища [88].

Дані українських дослідників узгоджуються з міжнародними спостереженнями та засвідчують високу стоматологічну ураженість дітей із гастроентерологічною патологією. Зокрема, у дітей із хронічним гастродуоденітом описано більш несприятливий стоматологічний статус і особливості перебігу хронічного катарального гінгівіту [20]. У працях, присвячених карієсу в дітей із хворобами шлунково-кишкового тракту, підкреслено вищу поширеність та інтенсивність каріозного процесу, а також

зв'язок із порушенням структурної організації емалі й зниженням її карієсрезистентності [17, 19, 86]. Отже, у дітей із соматичною обтяженістю стоматологічна патологія не може розглядатися ізольовано від загального стану організму, що обґрунтовує необхідність комплексного міждисциплінарного підходу до її прогнозування, профілактики та лікування.

Важливе місце у патогенезі карієсу зубів і запальних захворювань пародонта посідають порушення складу та функціональних властивостей ротової рідини. Слина забезпечує буферну рівновагу, ремінералізацію емалі, антимікробний захист, регуляцію мікробіоценозу та нейтралізацію кислотних метаболітів. При карієсі й запальних процесах у пародонті змінюються показники антиоксидантного захисту, посилюється перекисне окиснення ліпідів, підвищуються маркери запалення та формується оральний дисбіоз. Сучасні дослідження підтверджують діагностичну цінність слинних біомаркерів, зокрема показників оксидативного стресу, антиоксидантної системи та запального навантаження, для оцінки активності стоматологічної патології у дітей [90, 45]. Саме тому визначення каталази, малонового діальдегіду (МДА), еластази, кислої фосфатази, лізоциму, уреаз, антиоксидантно-прооксидантного індексу та ступеня дисбіозу є патогенетично обґрунтованим для оцінки перебігу захворювань пародонта на тлі хронічної патології шлунково-кишкового тракту.

Однак лише клінічна та біохімічна оцінка не повною мірою дозволяє пояснити індивідуальні відмінності перебігу захворювань пародонта у дітей. Одним із перспективних напрямів сучасної стоматологічної науки є вивчення молекулярно-генетичних маркерів, пов'язаних із регуляцією запалення, судинного тонуусу, клітинної проліферації, репарації тканин і ремоделювання міжклітинного матриксу. У цьому аспекті особливе значення мають гени ендотеліну-1, рецептора епідермального фактора росту, трансформуючого фактора росту  $\beta 1$  та фактора некрозу пухлин  $\alpha$ . Ендотелін-1 розглядається як важливий медіатор ендотеліальної дисфункції та судинної реактивності при пародонтальних захворюваннях [72]. TGF- $\beta 1$  бере участь у регуляції

запалення, фіброзоутворення, репарації та метаболізму позаклітинного матриксу, а його поліморфізми можуть бути пов'язані з індивідуальною схильністю до запальних уражень пародонта [98].

Не менш важливим є вивчення фактору некрозу пухлини (TNF- $\alpha$ ) як ключового прозапального цитокіну, що бере участь у підтриманні системної та місцевої запальної відповіді, активації остеокластогенезу, деструкції сполучної тканини та прогресуванні пародонтального ураження. Поліморфізм TNF- $\alpha$  -308G/A розглядається у літературі як потенційний генетичний маркер зміненої продукції прозапального цитокіну та індивідуальної схильності до запальних захворювань [128]. Рецептор епідермального фактора росту (EGFR), у свою чергу, пов'язаний із процесами проліферації, диференціювання та репарації епітеліальних тканин, а зміни його сигнальної активності можуть впливати на перебіг запального процесу й відновлення тканинного бар'єра [34]. Комплексне дослідження цих молекулярно-генетичних чинників у поєднанні з клінічними, біохімічними та біофізичними показниками відкриває можливості для формування більш точних прогностичних критеріїв перебігу захворювань пародонта у дітей із соматичною обтяженістю.

Отже, актуальність дисертаційної роботи визначається високою поширеністю карієсу зубів і запальних захворювань пародонта у дітей, недостатньою ефективністю традиційних підходів до прогнозування їх перебігу, а також необхідністю врахування впливу хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту на стан порожнини рота. Виконання дослідження, спрямованого на визначення маркерів прогнозування перебігу захворювань пародонта у дітей з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту на основі комплексного аналізу досліджуваних регуляторних факторів росту і запалення, є науково обґрунтованим і практично значущим. Такий підхід дозволяє поглибити уявлення про патогенез стоматологічної патології у дітей із супутніми соматичними захворюваннями, своєчасно виділяти групи ризику, удосконалювати

профілактичні програми та підвищувати ефективність лікувально-профілактичних заходів у дитячій стоматологічній практиці.

**Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана відповідно до планів НДР Одеського національного медичного університету – «Удосконалення діагностики, профілактики і лікування порушень процесів мінералізації твердих тканин зубів у дітей» (Шифр НАМН 118.24, №ДР 0121U114421).

Здобувач є співвиконавцем окремих фрагментів зазначеної теми.

**Мета та завдання дослідження.** Клініко-експериментальне обґрунтування лікувально-профілактичного комплексу при карієсі зубів та запальних захворюваннях пародонта у дітей з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту шляхом використання препаратів, що володіють ремінералізуючою, карієспрофілактичною, пародонтопротекторною, сорбційною та остеотропною дією, нормалізують кислотно-лужний і мінеральний обмін, зміцнюють емаль і кісткову тканину та запобігають аліментарній недостатності.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні завдання:

1. Вивчити стоматологічний статус дітей 6–7 років із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту шляхом оцінки інтенсивності карієсу зубів, стану пародонта та рівня гігієни порожнини рота.

2. Розробити схему профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей з карієсом зубів, запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту.

3. Провести молекулярно-генетичне дослідження поліморфних варіантів генів досліджуваних факторів росту та оцінити їх асоціацію з клінічними показниками стану тканин пародонта, інтенсивністю карієсу зубів і рівнем гігієни порожнини рота.

4. Провести експериментальні дослідження ефективності лікувально-профілактичного комплексу.

5. На підставі отриманих клінічних, молекулярно-генетичних та експериментальних даних розробити лікувально-профілактичний комплекс для дітей із карієсом зубів і запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічної патології шлунково-кишкового тракту.

6. Провести клінічну, біохімічну та біофізичну оцінку ефективності розробленого лікувально-профілактичного комплексу в динаміці спостереження.

*Об'єкт дослідження* – захворювання пародонта та карієсу зубів у дітей 6–7 років із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

*Предмет дослідження* – діагностика і лікування запальних захворювань пародонта та карієсу зубів у дітей з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

*Методи дослідження:* епідеміологічні – для оцінки стоматологічного статусу у дітей м. Одеса з запальними захворюваннями пародонта; експериментальні на тваринах – для вивчення механізмів дії розробленого лікувально-профілактичного комплексу; клінічні – для вивчення ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу; біохімічні – для вивчення процесів вільнорадикального окислення ліпідів, маркерів запалення, дисбіозу; біофізичні – для оцінки рівня функціональних реакцій в порожнині рота, запальних процесів в пародонті; клініко-лабораторні – для кількісної оцінки безпосередніх та віддалених результатів дії запропонованих лікувально-профілактичних заходів; статистичні – для обробки отриманих результатів.

**Наукова новизна отриманих результатів.** На основі комплексних клінічних, молекулярно-генетичних, експериментальних, біохімічних і біофізичних досліджень обґрунтована концепція прогнозування перебігу захворювань пародонта у дітей 6–7 років із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічної патології шлунково-кишкового тракту, яка враховує особливості стоматологічного статусу, порушення антиоксидантно-прооксидантної рівноваги, стан орального дисбіозу,

функціональні реакції ротової рідини, мікроциркуляторні зміни у тканинах пародонта та молекулярно-генетичні маркери, пов'язані з регуляцією судинного тонуусу, репарації, фіброзоутворення та запальної відповіді.

Встановлено, що у дітей 6–7 років із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту формується більш несприятливий стоматологічний статус порівняно з дітьми без супутньої патології. Це проявлялося підвищенням індексу карієс, пломба, видалення постійних зубів (КПВз) у 2,7 раза, компонента «карієс» – у 5,7 раза, компонента «пломба» – у 2,1 раза, розповсюдженості позитивного папілярно-маргінально-(Parma) альвеолярного індексу (РМА) – у 4,1 раза, кровоточивості ясен – більш ніж у 3 раза, а також достовірним зростанням проби Шиллера-Писарева та погіршенням гігієнічного стану порожнини рота за індексом Silness-Loe.

Вперше уточнено молекулярно-генетичні особливості перебігу стоматологічної патології у дітей із хронічними гастроентерологічними захворюваннями. Встановлено наявність поліморфних варіантів генів, пов'язаних із регуляцією судинного тонуусу, репаративних процесів, фіброзоутворення та запальної відповіді. Доведено, що поліморфізм гену ендотеліну-1 (EDN1) істотно не впливав на стоматологічні індекси, тоді як варіанти EGFR і трансформуючий фактор росту бета-1 (TGF- $\beta$ 1) демонстрували тенденцію до зміни показників індексу каріозних, пломбованих порожнин і видалених постійних зубів (КПВп) і пародонтального статусу. Вперше для даної категорії дітей встановлено, що носійство G/A гена TNF асоціюється з підвищенням КПВп у 1,7 раза, що може свідчити про зниження карієсрезистентності емалі за наявності прозапальної генетичної схильності.

В експерименті доведено, що моделювання поєднаної патології карієсу та пародонтиту у щурів супроводжується вираженими порушеннями у твердих тканинах зубів, пульпі та кістковій тканині щелеп. Встановлено, що карієсогенний раціон спричиняє збільшення кількості каріозних уражень у 2,7

раза, їх глибини – у 3,7 раза, підвищення активності кислої фосфатази та зниження активності лужної фосфатази, що свідчить про порушення мінералізуючої функції пульпи. За умов сукупної патології атрофія альвеолярного відростка зростала на 36,9 %, що підтверджує активацію резорбтивних процесів і порушення ремоделювання кісткової тканини.

Вперше експериментально обґрунтовано доцільність застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу, що включає препарат «Мінерол», Інос K2+Д3+Са, щоденну гігієну зубною пастою «Мінерол» та місцеве нанесення фітогелю «Біотрит-Дента», при сукупній патології карієсу та пародонтиту. Доведено, що його застосування забезпечує карієспрофілактичну, пародонтопротекторну, остеотропну, антиоксидантну, антидисбіотичну та протизапальну дію, що проявлялося зниженням кількості каріозних уражень у 1,72 раза, глибини карієсу – у 1,94 раза, атрофії альвеолярного відростка – на 20,1 %, нормалізацією активності фосфатаз, пригніченням перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), зменшенням дисбіозу, маркерів запалення та проявом гепатопротекторного ефекту.

Доведено клінічну ефективність розробленого лікувально-профілактичного комплексу у дітей 6–7 років із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту. Встановлено, що за 2 роки спостереження приріст індексу КПВз в основній групі становив 0,59 проти 0,99 у групі порівняння, а карієспрофілактична ефективність дорівнювала 40,4 %. Показано, що застосування комплексу сприяло зниженню індексу Silness-Loe у 1,41 раза, індексу Stallard – на 58,3 %, РМА – на 40,1 %, кровоточивості – на 56,5 %, індексу Шиллера-Писарева – на 61,1 %, що підтверджує його карієспрофілактичну, гігієнічну та протизапальну дію.

Встановлено біохімічні механізми ефективності розробленого лікувально-профілактичного комплексу, які полягають у корекції антиоксидантно-прооксидантної рівноваги, зниженні активності запальних процесів і нормалізації мікробіоценозу порожнини рота. Доведено, що у

вихідному стані у дітей із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта відзначалося зниження активності каталази й лізоциму, підвищення вмісту МДА, активності еластази, кислої фосфатази та уреаз. Додаткове застосування лікувально-профілактичного комплексу сприяло відновленню активності каталази до рівня норми, зниженню МДА на 53,8 %, підвищенню антиоксидантно-прооксидантний індексу (АПІ) у 6,33 рази, нормалізації еластази, кислої фосфатази, лізоциму та уреаз, а також зменшенню ступеня дисбіозу у 7,8 рази.

Вперше встановлено позитивний вплив розробленого лікувально-профілактичного комплексу на стабілізацію кислотно-лужного гомеостазу ротової рідини у дітей 6–7 років із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта. Показано, що в основній групі водневий показник (рН) знизився з  $(0,33 \pm 0,04)$  ум. од. у вихідному стані до  $(0,14 \pm 0,03)$  ум. од. через 2 роки, тобто на 57,6 %, тоді як у групі порівняння достовірної позитивної динаміки не спостерігалось. Отримані дані свідчать про нормалізуючий вплив комплексу на буферні властивості ротової рідини та зменшення карієсогенної напруги у порожнині рота.

Вперше за допомогою спектроколориметричної оцінки слизової оболонки ясен після фарбування розчином Шиллера-Писарева доведено зменшення інтенсивності запального процесу в тканинах пародонта під впливом розробленого лікувально-профілактичного комплексу. Найбільш виражений ефект встановлено через 1 рік, коли коефіцієнт відбиття світла збільшився з 53 % до 75 % при 460 нм та з 72 % до 86 % при 660 нм. Це свідчить про зниження йодпозитивного забарвлення, відновлення бар'єрних властивостей епітелію та зменшення глікоген-залежної запальної реакції ясен.

Вперше встановлено, що застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу сприяє покращенню функціонального стану мікрокапілярного русла ясен у дітей із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта. Доведено, що у вихідному стані після нефізіологічного жувального навантаження в обох групах спостерігалось різке

зниження колірних координат  $x$ ,  $y$ ,  $z$ , що свідчило про спазмування мікрокапілярного русла. Після застосування комплексу реакція ясен стала більш фізіологічною, а через 2 роки після навантаження координати  $x$ ,  $y$ ,  $z$  достовірно перевищували показники групи порівняння, що підтверджує покращення мікроциркуляції та адаптаційної здатності тканин пародонта.

**Практичне значення отриманих результатів.** Патогенетично обґрунтовано та запропоновано лікувально-профілактичний комплекс для дітей 6–7 років із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічної патології шлунково-кишкового тракту, який включає засоби мінералізуючої, ремінералізуючої, пародонтопротекторної, антиоксидантної, антидисбіотичної та протизапальної дії. Застосування комплексу спрямоване на зменшення інтенсивності каріозного процесу, покращення стану тканин пародонта, нормалізацію гігієнічних показників, стабілізацію ротової рідини та підвищення місцевого неспецифічного захисту порожнини рота.

Запропоновано використовувати клінічні показники стоматологічного статусу дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту як критерії раннього виявлення груп ризику щодо більш несприятливого перебігу карієсу зубів і запальних захворювань пародонта. Підвищення індексу КПВз, компонентів «карієс» і «пломба», РМА, кровоточивості ясен, проби Шиллера-Писарева та погіршення індексу Silness-Loe може бути використане для обґрунтування необхідності раннього призначення розширених лікувально-профілактичних заходів.

Практично доведено доцільність включення молекулярно-генетичних досліджень EDN1, EGFR, TGF- $\beta$ 1 та TNF до поглибленого обстеження дітей із хронічними гастроентерологічними захворюваннями та стоматологічною патологією. Отримані результати можуть бути використані як додаткові прогностичні критерії для оцінки індивідуальної схильності до несприятливого перебігу захворювань пародонта, зниження карієсрезистентності емалі та формування прозапального типу реагування тканин порожнини рота.

Проведені експериментальні дослідження підтвердили доцільність застосування розробленого комплексу в клінічній практиці, оскільки він впливає на ключові патогенетичні ланки сукупної патології карієсу та пародонтиту: порушення мінералізуючої функції пульпи, резорбцію альвеолярної кістки, активацію перекисного окиснення ліпідів, запалення, дисбіоз і системні біохімічні порушення. Це дозволяє рекомендувати комплекс як патогенетично обґрунтований засіб профілактики та підтримувального лікування стоматологічних захворювань у дітей із соматичною обтяженістю.

Встановлено, що застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу у дітей 6–7 років протягом 2 років забезпечує карієспрофілактичну ефективність 40,4 %, зменшує приріст індексу КПВз, покращує гігієнічний стан порожнини рота, знижує інтенсивність запальних змін у тканинах пародонта та кровоточивість ясен. Це дає підстави рекомендувати його для впровадження у практику дитячої терапевтичної стоматології як доповнення до базової терапії у дітей із карієсом зубів, гінгівітом і супутніми хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

Показано практичну інформативність біохімічних досліджень ротової рідини для контролю ефективності профілактичних заходів. Визначення активності каталази, еластази, кислої фосфатази, лізоциму, уреаз, вмісту МДА, антиоксидантно-прооксидантного індексу та ступеня дисбіозу може бути використане як додатковий лабораторний критерій оцінки активності запалення, стану антиоксидантного захисту, рівня мікробної контамінації та ефективності проведеної терапії у дітей із запальними захворюваннями пародонта.

Обґрунтовано практичне використання біофізичних та оптичних методів дослідження для моніторингу функціонального стану порожнини рота і тканин пародонта. Визначення  $\Delta pH$  ротової рідини дозволяє оцінити стабільність кислотно-лужного гомеостазу; спектроколориметрична оцінка

після фарбування розчином Шиллера-Писарева – кількісно контролювати інтенсивність запального процесу в яснах; аналіз колірних координат після жувального навантаження – визначати стан мікроциркуляції та адаптаційні можливості тканин пародонта.

Результати дослідження можуть бути використані у практичній роботі дитячих стоматологів, пародонтологів, сімейних лікарів і гастроентерологів для раннього виявлення дітей групи ризику, індивідуалізації профілактичних заходів і підвищення ефективності лікування карієсу зубів та запальних захворювань пародонта на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту. Отримані дані також можуть бути впроваджені в навчальний процес закладів вищої медичної освіти при викладанні дитячої терапевтичної стоматології, пародонтології та профілактики стоматологічних захворювань.

Результати дослідження впроваджені в клінічну практику відділення стоматології дитячого віку та ортодонтії ДУ «ІСЦЛХ НАМН України» м. Одеса, стоматологічного відділення №2 багатопрофільного медичного центру ОНМедУ м. Одеса.

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

Експериментальні, молекулярно-генетичні, біохімічні та біофізичні дослідження виконані автором спільно зі співробітниками лабораторії біохімії, сектору експериментальної патології, сектору біофізики та функціональної діагностики, сектору молекулярно-генетичних досліджень ДУ «ІСЦЛХ НАМН України».

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення і результати дисертаційної роботи представлені та обговорені на XXIII читаннях В.В. Підвисоцького – науковій конференції, за матеріалами якої опубліковано тези (м. Одеса, Україна, 16–17 травня 2024 р.), та XXIV читаннях В.В. Підвисоцького – науковій конференції, за матеріалами якої опубліковано тези (м. Одеса, Україна, 15–16 травня 2025 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації надруковано 6 наукових робіт, з них 4 статі у наукових фахових виданнях України (3 статті у журналах категорії Б, 1 стаття – категорії А), 2 тези доповідей у матеріалах міжнародних конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 203 сторінках друкованого тексту, містить 32 таблиці і складається з анотації, списку публікацій здобувача, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (133 джерела, із них 113 – латиницею), додатків.

**РОЗДІЛ 1**  
**РОЛЬ ЧОТИРЬОХ ФАКТОРІВ РОСТУ В ПАТОГЕНЕЗІ,**  
**ДІАГНОСТИЦІ ТА ПРОГНОЗУВАННІ**  
**ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА У ДІТЕЙ**  
**(огляд літератури)**

Сучасний аналіз захворювань пародонта у дітей поступово переходить від суто клініко-індексної оцінки до інтегрованого молекулярного підходу, у межах якого стан ясен і тканин пародонта розглядається як результат взаємодії мікробної біоплівки, локальної імунної відповіді, судинної реактивності, репаративного потенціалу та генетично детермінованих особливостей регуляції запалення. Такий підхід є особливо актуальним для дитячого віку, оскільки у дітей тканини пародонта перебувають у стані активного росту, прорізування зубів, формування оклюзійних співвідношень і дозрівання імунної системи, а тому однакові за клінічними проявами форми гінгівіту можуть мати різну біологічну основу та різний прогноз [38, 120, 92, 76, 39, 43, 42, 81, 84, 52, 63, 114].

У цьому контексті EDN1, EGFR, TGF $\beta$ 1 та TNF доцільно розглядати як взаємопов'язані маркери чотирьох ключових біологічних векторів пародонтального процесу. EDN1 кодує ендотелін-1 і відображає судинно-ендотеліальний компонент запалення, мікроциркуляторну реакцію та потенційну ендотеліальну дисфункцію [72, 131, 129, 25, 117, 102, 112, 73, 65]. EGFR характеризує проліферативно-регенераторну здатність епітелію, фібробластів і клітин строми [34, 101, 107, 91, 111, 111, 105]. TGF $\beta$ 1 є центральним регулятором синтезу колагену, фіброгенезу, матриксної перебудови й репарації [31, 56, 59, 98, 96, 110, 130, 93, 89, 27, 46]. TNF, насамперед TNF- $\alpha$ , виступає одним із найважливіших прозапальних медіаторів, що інтегрує бактеріальну стимуляцію, імунну відповідь, резорбтивні механізми та клінічну активність запалення [21, 22, 33, 58, 68, 128, 122, 74, 69, 108, 35, 61, 85, 54, 53, 97, 103, 82].

Наявна доказова база щодо цих молекул у дитячій пародонтології є нерівномірною. Найбільше прямих дитячих досліджень стосується TNF- $\alpha$ , інтерлейкінів та інших маркерів у слині та ясенної рідини, тоді як EDN1, EGFR і TGF $\beta$ 1 частіше вивчалися у дорослих пацієнтів, експериментальних моделях, роботах із загоєння тканин або у генетичних дослідженнях. Тому у цьому огляді дитячі дані інтерпретуються як пріоритетні, а результати дорослих і доклінічних досліджень залучаються тоді, коли вони мають чітке патогенетичне або трансляційне значення для розуміння розвитку, діагностики, прогнозування та персоналізації лікування пародонтальних захворювань у дітей [47, 50, 55, 66, 121, 122, 74, 69, 108, 35, 61, 85, 52, 30, 70, 41, 116, 63, 94, 114, 115, 24, 57, 132, 129].

### **1.1. Сучасні уявлення про етіологію, патогенез і клінічний перебіг пародонтальних захворювань у дітей**

Захворювання пародонта у дітей розглядаються як багатофакторні стани, у розвитку яких провідне значення мають зубна біоплівка, індивідуальна імунно-запальна відповідь організму, якість гігієнічного догляду, анатомічні особливості зубощелепної системи, ортодонтичні фактори, соматичний статус і соціально-поведінкові детермінанти. За сучасними уявленнями, найпоширенішою формою ураження пародонта у дітей є зубобіоплівково-індукований гінгівіт, який клінічно проявляється гіперемією, набряком, кровоточивістю ясен, збільшенням об'єму гінгівальної тканини та дискомфортом під час чищення зубів [38, 120]. На відміну від періодонтиту, гінгівіт не супроводжується незворотною втратою клінічного прикріплення та альвеолярної кістки, однак при збереженні біоплівки, неадекватній гігієні та наявності модифікуючих факторів може створювати умови для подальшого прогресування запального процесу.

Епідеміологічні дані останніх років підтверджують високу поширеність гінгівіту у дитячому та підлітковому віці, але одночасно демонструють значну

варіабельність показників через відмінності у критеріях діагностики. У консенсусному документі Європейської федерація пародонтології / Європейської академії дитячої стоматології (EFP/EAPD) зазначено, що оцінки поширеності гінгівіту у дітей, отримані за різними індексами та методиками, коливаються від 18 % до 92 %, що істотно ускладнює порівняння досліджень між країнами [38]. Наративний огляд Elgasmі та співавт. також узагальнив публікації 2014–2024 років і показав, що поширеність гінгівіту у дітей та підлітків у різних популяціях коливається від 20 % до понад 90 %, причому найвищі показники зазвичай реєструються у групах із нижчим соціально-економічним статусом, гіршим доступом до профілактичної допомоги та недостатніми навичками індивідуальної гігієни [51].

Наймасштабнішим сучасним дослідженням, виконаним із використанням нової дефініції зубобіоплівково-індукованого гінгівіту 2018 року, є національне китайське дослідження Wang та співавт., яке охопило 118 601 школяра віком 12–15 років. Автори встановили, що 47,3 % обстежених мали зубобіоплівково-індукований гінгівіт; локалізований гінгівіт виявлено у 23,9 %, генералізований – у 23,3 % дітей. Важливо, що перші моляри були найбільш ураженими ділянками за кровоточивістю при зондуванні, а зменшення частоти чищення зубів фторвмісною пастою супроводжувалося дозозалежним зростанням ризику як локалізованого, так і генералізованого гінгівіту [126]. Це дослідження є показовим, оскільки поєднує значну вибірку, стандартизоване клінічне обстеження та сучасні критерії класифікації.

Подібні дані отримані Chen та співавт. у багаторівневому аналізі 4525 дванадцятирічних підлітків провінції Сичуань. Автори встановили, що 46,63 % дітей мали кровоточивість ясен, а 66,94 % – зубний камінь. Дослідження також показало зв'язок цих показників із поведінковими та соціальними факторами, що підтверджує багаторівневу природу дитячого гінгівіту [40]. З практичної точки зору ці результати свідчать, що навіть у ранньому підлітковому віці місцеві фактори ретенції біоплівки вже формують стійкий запальний фон у тканинах пародонта.

Європейські дані демонструють подібну тенденцію. Tankova та співавт. обстежили 457 дітей віком 10–14 років і встановили, що каріозні ураження поверхонь, небезпечних для пародонтального здоров'я, реєструвалися у 59 % дітей, пломби у таких ділянках – у 32 %, а ортодонтичні аномалії – у 37 %. При відносно невисокому середньому індексі зубного нальоту Silness-Loe  $0,43 \pm 0,28$  понад 88 % дітей мали легке гінгівальне запалення, а середній гінгівальний індекс Loe-Silness становив  $0,56 \pm 0,42$  [118]. Ці результати підкреслюють, що навіть помірна кількість нальоту може викликати клінічно помітне запалення у дітей, якщо наявні додаткові ретенційні фактори.

Українські публікації також підтверджують актуальність проблеми для дітей шкільного віку. У дослідженні Антощук, проведеному серед 53 школярів 12 та 15 років, які проживали у сільській місцевості Одеської області, більшість дітей (52,8 %) мали незадовільну гігієну ротової порожнини. Спрощений індекс гігієни порожнини рота Green–Vermillion (ОHI-S) становив  $(1,67 \pm 0,13)$  бала у 12-річних та  $(1,68 \pm 0,12)$  бала у 15-річних дітей. Поширеність гінгівіту сягала 75,0 % у групі 12 років і 72,7 % у групі 15 років, а середній індекс РМА Parma становив відповідно  $(24,22 \pm 3,23)$  % та  $(20,70 \pm 2,25)$  %. Після двоколірної ідентифікації біоплівки частка зубів із нальотом становила  $(80,1 \pm 4,2)$  % у 12-річних і  $(74,6 \pm 4,5)$  % у 15-річних дітей; індекс двоколірної ідентифікації біоплівки становив  $(3,18 \pm 0,17)$  бала та  $(3,00 \pm 0,12)$  бала відповідно [26]. Ці дані мають особливе значення для регіонального обґрунтування профілактичних програм в Одеській області.

Патогенез дитячого гінгівіту починається з порушення рівноваги між мікробною біоплівкою та локальною відповіддю тканин ясен. У ранніх стадіях переважає судинна реакція: розширення мікросудин, підвищення проникності, ексудація плазмових білків і міграція нейтрофілів. У клінічному вимірі це проявляється кровоточивістю, гіперемією та набряком. Надалі активуються макрофаги, Т- і В-лімфоцити, зростає продукція прозапальних цитокінів, протеаз, простагландинів і медіаторів оксидативного стресу. Водночас у дитячому віці ці процеси відбуваються на тлі інтенсивного ремоделювання

тканин, що обумовлює особливу роль факторів росту, які контролюють проліферацію фібробластів, ангиогенез, синтез колагену та регенерацію міжклітинного матриксу.

Ортодонтичне лікування є окремим модифікуючим чинником ризику, особливо в дітей і підлітків. Фіксовані апарати створюють додаткові ретенційні пункти для біоплівки, ускладнюють щоденне чищення зубів і можуть сприяти розвитку локального гінгівіту. Umbrella-review Di Spirito та співавт., який включав чотири систематичні огляди з метааналізом, показав, що у пацієнтів із прозорими елайнерами порівняно з фіксованими апаратами спостерігалася краща коротко- та середньострокова динаміка індексу нальоту (MD від  $-0,35$  до  $-1,10$ ) і гінгівального індексу (через 1 місяць MD  $-0,24$ ; 95 % ДІ  $-0,35$  до  $-0,12$ ; через 3 місяці MD  $-0,63$ ; 95 % ДІ  $-1,22$  до  $-0,04$ ). Водночас автори підкреслили, що попри статистичну значущість, клінічна різниця була невеликою, а тому ключовим залишається контроль біоплівки незалежно від типу ортодонтичного лікування [49].

Системні захворювання, у тому числі хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, можуть модифікувати перебіг запальних уражень пародонта у дітей через порушення мікробіому, нутритивні дефіцити, зміну імунної відповіді та вплив на процеси росту. Консенсус EFP/EAPD виділяє понад 70 генетичних, вроджених і набутих системних станів, які можуть впливати на тканини пародонта, а також окремі стани, що змінюють початок, прогресування або відповідь на лікування гінгівіту й періодонтиту [38]. Для дітей із соматичною патологією це означає, що традиційна оцінка зубного нальоту та кровоточивості має доповнюватися біохімічними й молекулярними показниками, які відображають реактивність тканин, здатність до регенерації та системний метаболічний статус.

Клінічний перебіг пародонтальних захворювань у дітей найчастіше характеризується хронічним катаральним гінгівітом, легким або помірним запаленням ясен, підвищенням кровоточивості та залежністю від якості гігієни. Проте у частини дітей, особливо за наявності системних захворювань,

ортодонтичних аномалій, порушень харчування або генетично зумовленої схильності, запальний процес може мати більш стійкий перебіг. Саме ця група становить найбільший інтерес для прогнозування: клінічно подібні прояви гінгівіту можуть супроводжуватися різним рівнем ангіогенної, остеогенної та репаративної активності, що потребує вивчення EDN1, EGFR, TGF $\beta$ 1 та TNF як потенційних маркерів індивідуального ризику.

## **1.2. Роль факторів росту EDN1, EGFR, TGF $\beta$ 1 та TNF у розвитку, ремоделюванні та репарації тканин порожнини рота**

Тканини порожнини рота характеризуються високою швидкістю оновлення, постійним механічним навантаженням і безперервним контактом із мікробною біоплівкою. У дітей ці умови поєднуються з активним ростом щелеп, прорізуванням зубів, формуванням пародонтальної зв'язки та перебудовою альвеолярної кістки. Саме тому молекулярні регулятори, що контролюють судинний тонус, проліферацію епітелію, синтез колагену та інтенсивність запалення, мають принципове значення для підтримання гомеостазу пародонта. EDN1, EGFR, TGF $\beta$ 1 та TNF не є однотипними молекулами за біологічною природою, однак у межах пародонтальної тканинної відповіді вони формують взаємодоповнюючу систему: EDN1 відображає мікросудинний компонент, EGFR – епітеліально-проліферативний, TGF $\beta$ 1 – матриксно-репаративний, а TNF – прозапальний і резорбтивний [32, 66].

EDN1 кодує ендотелін-1 – один із найпотужніших ендогенних вазоконстрикторів, який продукується переважно ендотеліальними клітинами, але також може утворюватися епітеліальними, гладком'язовими та імунокомпетентними клітинами. Для тканин порожнини рота це має важливе значення, оскільки ранні прояви гінгівіту пов'язані саме з мікроциркуляторними змінами: підвищенням проникності судин, ексудацією, набряком, гіперемією та кровоточивістю. Ендотелін-1 може посилювати

локальну судинну реакцію, модулювати активність прозапальних цитокінів і брати участь у формуванні ендотеліальної дисфункції, яка поєднує локальне запалення пародонта із системними судинними порушеннями [106, 48, 79].

Клінічні дані дорослих досліджень підтверджують, що ендотелін-1 (ET-1) реагує на активність пародонтального процесу та терапевтичне втручання. У роботі Desingu та співавт. було обстежено 60 осіб, серед яких 30 становили здоровий контроль і 30 – пацієнти з хронічним періодонтитом. Автори оцінювали рівні ET-1 у сироватці до та після пародонтальної терапії і встановили достовірне зниження показника після лікування, причому у групі хірургічного втручання середній рівень ET-1 зменшився зі 100,31 до 68,42, а міжчасові зміни були статистично значущими ( $p < 0,001$ ) [18]. Хоча ця робота виконана у дорослих пацієнтів, вона демонструє загальний принцип: судинно-ендотеліальний маркер може відображати не лише факт запалення, а й біологічну відповідь тканин на терапію.

Дані Kulkarni та співавт. також підтверджують терапевтичну чутливість ET-1. У проспективному інтервенційному дослідженні 96 учасників були розподілені на здоровий контроль, групу не хірургічної пародонтальної терапії та групу не хірургічної терапії з фотобіомодуляцією. У пацієнтів із періодонтитом слинний ET-1 був значуще вищим, ніж у здорових осіб ( $p = 0,002$ ), а додавання фотобіомодуляції забезпечувало вираженіше зниження ET-1 уже до 21-го дня ( $p = 0,048$ ) [79]. Для дитячої стоматології ці дані мають трансляційне значення, оскільки дозволяють розглядати EDN1/ET-1 як потенційний маркер мікросудинної нестабільності, особливо у дітей із кровоточивістю ясен, соматичною патологією або ознаками порушеної судинної реактивності.

EGFR є рецептором епідермального фактора росту, який активує сигнальні шляхи, відповідальні за проліферацію, міграцію, виживання та диференціювання клітин. У порожнині рота EGFR-сигналінг має значення для оновлення багатошарового плоского епітелію, загоєння слизової оболонки, реакції фібробластів і регенерації після травми. Особливо важливо, що

епітелій ясен є не лише механічним бар'єром, а й активним імунно-біологічним учасником відповіді на біоплівку. Тому порушення EGFR-залежної репарації може підтримувати хронізацію запалення, затримувати епітелізацію та створювати умови для тривалого збереження бактеріальної стимуляції [56, 101, 133].

Клінічний потенціал EGFR-орієнтованої регенерації підтверджений у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні Reddy та співавт., у якому 60 пацієнтів після забору піднебінного м'якотканинного трансплантата отримували гель рекомбінантного людського EGF у дозі 60 мкг на аплікацію протягом 5 днів або плацебо. Протокол завершили 55 пацієнтів. У тестовій групі було зафіксовано швидше загоєння за palatal early healing index ( $p=0,0011$ ), більше зменшення площі рани ( $p=0,0057$ ) і значуще нижчий біль, який з другого дня практично зникав ( $p=0,0004$ ), при цьому побічних ефектів не виявлено [101]. Для дитячої пародонтології це важливо не як прямий доказ використання EGF у дітей, а як підтвердження того, що EGFR-залежні механізми можуть бути клінічно керованими і здатними прискорювати відновлення тканин порожнини рота.

Доклінічні роботи розкривають механістичну основу EGFR-залежної регенерації. Zhao та співавт. у 2026 році показали, що епірегулін, який належить до лігандів сімейства EGF, у запальному середовищі, модельованому 10 нг/мл TNF- $\alpha$ , покращував міграцію, хемотаксис та остеогенне диференціювання мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку. Після knockdown EGFR позитивний ефект зникав, що підтвердило ключову роль осі EREG–EGFR–ERK1/2. У щурячій моделі пародонтиту локальні ін'єкції 0,1 мл rhEREG концентрацією 25 нг/мл щотижня протягом 12 тижнів супроводжувалися покращенням micro-CT-показників кісткоутворення та зменшенням відстані CEJ–альвеолярна кістка; у групах використовували по 6 тварин, із яких 5 і 3 залучали відповідно для micro-CT та гістологічного аналізу [133]. Ці дані демонструють, що EGFR-сигналінг може бути не лише маркером загоєння, а й реальною терапевтичною мішенню.

TGF $\beta$ 1 є одним із центральних регуляторів репарації сполучної тканини, синтезу колагену, диференціювання фібробластів, матриксної перебудови та фіброзу. У пародонті TGF $\beta$ 1 впливає на клітини ясен, періодонтальної зв'язки, остеобластичні попередники та імунні клітини. Його роль є подвійною: з одного боку, він підтримує загоєння, синтез колагену I та III типів і стабілізацію матриксу; з іншого – надмірна або тривала TGF $\beta$ 1-активація може сприяти фіброзній перебудові, патологічному ущільненню тканин і дисбалансу між репарацією та ремоделюванням [56, 59].

У дослідженні Guo, Rizkalla та Hamilton на клітинних моделях людських ясенних фібробластів і клітин періодонтальної зв'язки було показано, що TGF- $\beta$ 1 і TGF- $\beta$ 3 посилювали матрикс-продукцію, а TGF- $\beta$ 1 додатково стимулював перехід фібробластів у міофібробластичний фенотип. Комбінація TGF- $\beta$ 3+FGF-2 підвищувала міграцію клітин і рівні фібронектину в обох клітинних популяціях [56]. Це має безпосереднє значення для розуміння пародонтального загоєння у дітей: для повноцінного відновлення потрібна не лише протизапальна відповідь, а й збереження здатності клітин до міграції, синтезу матриксу та контрольованої перебудови сполучної тканини.

Українські дані також підтверджують важливість TGF $\beta$ 1 для дитячої стоматології. У дослідженні Horokhivsky та співавт. у дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту і стоматологічною патологією аналізували поліморфізми EDN1, EGFR і TGF $\beta$ 1. Автори розглядали ці варіанти як потенційні предиктори індивідуального перебігу стоматологічних захворювань і можливу основу для персоналізованого прогнозування [62]. У представлених матеріалах зазначено, що для TGF $\beta$ 1 C915T(Arg25Pro) у групі дітей переважав генотип C/C, тоді як C/T+T/T становили близько 30 % за узагальненим порівнянням. За клінічними індексами статистично достовірних відмінностей не було, але тенденція до нижчих показників КПВп і РМА у носіїв C/T+T/T потребує подальшої перевірки на більших вибірках [62].

TNF- $\alpha$  є одним із найважливіших прозапальних цитокінів, що швидко активується у відповідь на бактеріальні компоненти, стимулює експресію

адгезивних молекул, посилює міграцію нейтрофілів, індукує продукцію інших цитокінів, підвищує активність матриксних металопротеїназ і бере участь в остеокластогенезі. У пародонтальних тканинах TNF- $\alpha$  має особливе значення як молекула, що поєднує мікробний виклик із клінічними проявами запалення: кровоточивістю, набряком, ексудацією та, у разі прогресування, резорбцією кісткової тканини [50, 71, 0].

На відміну від EDN1, EGFR і TGF $\beta$ 1, для TNF- $\alpha$  існує більше прямих дитячих клінічних даних. Це робить його найбільш практично близьким маркером для оцінки активності гінгівального запалення у дітей. Водночас TNF- $\alpha$  не може розглядатися ізольовано, оскільки його рівень залежить від гігієни, наявності гінгівіту, соматичного стану, метаболічних факторів і локальної мікробної біоплівки [47, 50, 71]. Тому в межах сучасної концепції персоналізованої стоматології TNF доцільно поєднувати з EDN1, EGFR та TGF $\beta$ 1, що дозволяє оцінювати не лише інтенсивність запалення, а й судинний, репаративний і регенераторний резерв тканин.

### **1.3. Значення EDN1, EGFR, TGF $\beta$ 1 та TNF у патогенезі запальних захворювань пародонта в дітей**

Патогенез запальних захворювань пародонта у дітей формується як результат взаємодії бактеріальної біоплівки з незрілою або модифікованою імунною відповіддю, мікросудинною реакцією, особливостями росту тканин і системними факторами. У більшості дітей процес обмежується гінгівітом, але у частини пацієнтів на тлі соматичної патології, ортодонтичних факторів, порушення харчування або генетичної схильності запалення набуває більш стійкого перебігу. У такій ситуації EDN1, EGFR, TGF $\beta$ 1 та TNF дозволяють описати різні сторони патогенезу: судинну, бар'єрно-епітеліальну, матриксно-репаративну та прозапальну [38, 47, 32, 66].

TNF- $\alpha$  є найбільш дослідженим із розглянутих маркерів у дитячій пародонтології. У дослідженні Doğusal та співавт. було обстежено 130 дітей віком 8-12 років: 65 із ожирінням і 65 із нормальною масою тіла. Автори визначали резистин і TNF- $\alpha$  у ясенній рідині та слині, а також аналізували клінічні індекси гінгівального запалення. Було показано, що саме наявність гінгівіту, а не ожиріння як ізольований фактор, супроводжувалася достовірним погіршенням GI, PI, збільшенням об'єму ясенної рідини та зміною профілю TNF- $\alpha$ /резистину; для ключових міжгрупових відмінностей  $p < 0,0001$  [50]. Цей результат важливий, оскільки демонструє локальну чутливість TNF- $\alpha$  до гінгівального запалення навіть у дітей із різним метаболічним статусом.

Подібні висновки отримали Keles та співавт. у дослідженні 88 дітей, з яких 44 мали цукровий діабет 1-го типу, а 44 були здоровими. Автори порівнювали рівні IL-18 і TNF- $\alpha$  у ясенної рідини залежно від наявності гінгівіту. Було встановлено, що у дітей із гінгівітом TNF- $\alpha$  був вищим, ніж у дітей зі здоровими яснами, тоді як добре контрольований діабет сам по собі не асоціювався з додатковим підвищенням TNF- $\alpha$ ; для порівнянь між діабетичними й недіабетичними підгрупами  $p > 0,05$ , а між підгрупами з гінгівітом і здоровим пародонтом  $p < 0,0001$  [71]. Отже, TNF- $\alpha$  у дитячих дослідженнях поводить ся насамперед як локальний маркер активного гінгівального запалення, а не як простий маркер наявності системної хвороби.

Водночас діагностична поведінка TNF- $\alpha$  у дітей не є абсолютно однорідною. У поперечному дослідженні Gündoğar та Uzunkaya за участю 58 дітей віком 10-13 років, з яких 30 мали здорові ясна, а 28 – plaque-induced gingivitis, усі клінічні показники були достовірно вищими у групі гінгівіту ( $p < 0,001$ ). Проте статистично значуще зростання серед досліджених цитокінів продемонстрували IL-1 $\beta$  та IL-8, тоді як TNF- $\alpha$  не мав такої вираженої дискримінаційної здатності. Найкращу діагностичну точність показав IL-1 $\beta$  із площею під кривою (AUC)=0,76, кореляцією з кровоточивістю при зондуванні (BOR)  $r=0,47$  і глибиною зондування  $r=0,34$  [55]. Ці дані не заперечують

значення TNF- $\alpha$ , але показують, що у дітей він ефективніший у складі комбінованої біомаркерної панелі, ніж як автономний скринінговий тест.

Українські дані доповнюють це уявлення з позицій екологічного та імунологічного навантаження. У роботі Малько, присвяченій дітям, які проживають в умовах комплексного впливу забруднення довкілля, було показано, що при хронічному катаральному гінгівіті гігієнічний індекс Федорова-Володкіної був достовірно гіршим, ніж у дітей з умовно чистих територій:  $1,73 \pm 0,07$  проти  $(1,22 \pm 0,05)$  бала ( $p < 0,01$ ). Рівень TNF- $\alpha$  у ротовій рідині основної групи зростав із віком: від  $(14,67 \pm 0,46)$  пг/мл у 7-річних до  $(18,37 \pm 0,45)$  пг/мл у 12-річних і  $(21,94 \pm 0,46)$  пг/мл у 15-річних дітей. Одночасно протизапальні IL-4 і TGF $\beta$ 1 були нижчими порівняно з дітьми з умовно чистих територій [87]. Таким чином, поєднання високого TNF- $\alpha$  і зниженого TGF $\beta$ 1 можна розглядати як ознаку дисбалансу між пошкодженням і репарацією.

TGF $\beta$ 1 у патогенезі дитячих пародонтальних захворювань має інше значення, ніж TNF- $\alpha$ . Якщо TNF- $\alpha$  відображає активність запалення, то TGF $\beta$ 1 характеризує здатність тканин до репарації, синтезу колагену та матриксної стабілізації. При гострій або помірній запальній відповіді TGF $\beta$ 1 може підтримувати відновлення тканин, але за умов хронічного подразнення його дефіцит або неадекватна активація може сприяти тривалому запаленню, а надмірна активація – фіброзній перебудові. Тому для дітей TGF $\beta$ 1 є перспективним маркером не стільки раннього виявлення гінгівіту, скільки оцінки його тканинних наслідків і репаративного резерву [87, 62, 56].

Генетичні дослідження підкреслюють важливість TGF $\beta$ 1 для індивідуальної реактивності пародонта. У дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту і стоматологічною патологією було проаналізовано поліморфізми EDN1, EGFR і TGF $\beta$ 1. За матеріалами дослідження, у вибірці дітей для EDN1 Lys198Asn(G/T5665) генотип G/G становив 80 %, G/T – 20 %, а T/T не виявлено; для EGFR A2073T частка A/A, A/T і T/T становила відповідно 25 %, 50 % і 25 %; для TGF $\beta$ 1 Arg25Pro(C915T)

порівняльні групи С/С і С/Т+Т/Т становили 70 % і 30 %. Статистично достовірних відмінностей за основними стоматологічними індексами не отримано ( $p > 0,05$ ), але сама наявність варіабельності генотипів демонструє потенціал таких маркерів для майбутньої стратифікації ризику [62].

EDN1 у патогенезі запальних захворювань пародонта в дітей доцільно розглядати крізь призму ранньої судинної реакції. Кровоточивість при зондуванні, гіперемія і набряк є клінічними проявами зміни мікросудинної проникності, а ендотелін-1 здатний впливати на вазоконстрикцію, ендотеліальний тонус і реакцію судинної стінки на запалення. Хоча прямих дитячих робіт з EDN1 при гінгівіті небагато, дорослі дослідження ET-1 показують його зв'язок із періодонтальним ураженням, терапевтичною динамікою і потенційною діагностичною цінністю [106, 48, 79]. У дітей із соматичними захворюваннями EDN1 може мати особливе значення як міст між локальним пародонтальним запаленням і системною ендотеліальною реактивністю.

Діагностичні дані Saito та співавт., отримані при періімплантатних захворюваннях, мають трансляційне значення для розуміння ролі ET-1 у ранньому запаленні м'яких тканин. Автори порівняли 29 здорових імплантаційних ділянок, 22 випадки мукозиту і 25 випадків періімплантиту. Медіана ET-1 у періімплантатній рідині становила  $0,17 \times 10^{-3}$  пг/ділянку у нормі,  $1,02 \times 10^{-3}$  при мукозиті та  $0,47 \times 10^{-3}$  при періімплантиті. Для диференціації здоров'я і періімплантиту скориговане AUC дорівнювало 0,76 із чутливістю 80 % і специфічністю 79 %, а для здоров'я і мукозиту – 0,75 із чутливістю 68 % і специфічністю 69 % [106]. Найважливішим є те, що максимальне підвищення ET-1 спостерігалось вже на стадії мукозиту, тобто раннього запального ураження без вираженої кісткової деструкції.

EGFR у патогенезі дитячих пародонтальних захворювань пов'язаний насамперед із бар'єрною функцією епітелію та здатністю тканин до відновлення після мікротравм і запального ушкодження. При гінгівіті епітелій ясен постійно контактує з бактеріальними продуктами, піддається

механічному впливу під час чищення зубів і ортодонтичного лікування, а також бере участь у регуляції локальної імунної відповіді. Тому недостатня EGFR-залежна репарація може підтримувати хронічне подразнення, тоді як адекватна активація EGFR сприяє швидкому закриттю дефектів, відновленню бар'єра і зниженню запального навантаження [56, 101, 133].

Загалом патогенетична модель участі EDN1, EGFR, TGF $\beta$ 1 та TNF у дитячих пародонтальних захворюваннях може бути описана як послідовність взаємопов'язаних подій. Біоплівка стимулює TNF- $\alpha$  і запускає запальний каскад; запалення змінює мікросудинну реакцію та може підвищувати EDN1/ET-1; пошкодження епітелію та сполучної тканини вимагає EGFR-опосередкованого відновлення; завершення запалення і формування стабільного матриксу залежать від TGF $\beta$ 1. Якщо прозапальна активність перевищує судинно-репаративні можливості тканин, гінгівіт може набувати стійкого перебігу, навіть якщо клінічно він ще не супроводжується незворотною втратою прикріплення [47, 50, 71, 55, 87, 62].

#### **1.4. Діагностичне та прогностичне значення факторів росту при пародонтальних захворюваннях у дітей**

Діагностична цінність EDN1, EGFR, TGF $\beta$ 1 та TNF при пародонтальних захворюваннях у дітей визначається не лише їх біологічною роллю, а й можливістю вимірювання у доступних біологічних середовищах – слині, ясенній рідині, ротовій рідині або клітинному матеріалі слизової оболонки. Для дитячої практики особливо важливо, щоб маркер був неінвазивним, відтворюваним, чутливим до ранніх змін і здатним доповнювати клінічні індекси. Оскільки гінгівіт у дітей часто є зворотним, прогностичний маркер має виявляти не лише факт запалення, а й ризик його стійкості, недостатньої репарації або несприятливої відповіді на профілактичні заходи [47, 32, 66].

Найбільш обґрунтованим для дитячої діагностики серед розглянутих маркерів залишається TNF- $\alpha$ . Систематичний огляд Deng та співавт.,

присвячений слинним і GCF-біомаркерам пародонтального здоров'я та/або ожиріння у дітей і підлітків, підтвердив, що дитячі дослідження найчастіше оцінюють прозапальні цитокіни, включаючи TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 та IL-8, однак методи відбору, лабораторні платформи та клінічні критерії суттєво відрізняються між роботами [47]. Саме ця неоднорідність пояснює, чому TNF- $\alpha$  може бути значущим в одних вибірках і менш інформативним в інших.

Дані Doğusal та співавт. показали, що у дітей 8-12 років гінгівіт супроводжується достовірними змінами клінічних і біохімічних показників, тоді як ожиріння саме по собі не є достатнім поясненням підвищення TNF- $\alpha$ . У цій роботі 130 дітей були розподілені на групи за масою тіла та станом ясен; для ключових міжгрупових відмінностей, пов'язаних із гінгівітом,  $p < 0,0001$  [50]. Практична цінність цього дослідження полягає в тому, що TNF- $\alpha$  може використовуватися для виділення дітей із реально активним локальним запаленням серед пацієнтів із різним системним ризиком.

У роботі Keles та співавт. за участю 88 дітей було показано, що TNF- $\alpha$  у GCF підвищується при гінгівіті незалежно від наявності добре контрольованого цукрового діабету 1-го типу. Відсутність значущих відмінностей між дітьми з діабетом і без нього ( $p > 0,05$ ) при одночасних достовірних відмінностях між гінгівітом і здоровими яснами ( $p < 0,0001$ ) підкреслює, що TNF- $\alpha$  має більшу локальну, ніж загальносистемну діагностичну спрямованість [71]. Для прогнозування це означає, що високий TNF- $\alpha$  має інтерпретуватися разом із індексами нальоту, кровоточивості та гігієни, а не як ізольований показник системного ризику.

Проте TNF- $\alpha$  не завжди демонструє найвищу точність у ранньому скринінгу. У дослідженні Gündoğar та Uzunkaya у дітей 10-13 років найкращу діагностичну ефективність серед аналізованих цитокінів мав IL-1 $\beta$ , для якого AUC становила 0,76, а кореляції з BOP і глибиною зондування дорівнювали  $r = 0,47$  і  $r = 0,34$  відповідно; для TNF- $\alpha$  переконливої дискримінації групи гінгівіту від здорового контролю не отримано [55]. Отже, TNF- $\alpha$  доцільно

розглядати як складову панелі, особливо коли метою є не проста фіксація гінгівіту, а оцінка запального фенотипу дитини.

Дослідження дорослих пацієнтів демонструють, що TNF- $\alpha$  може мати високу діагностичну ефективність при вираженішому періодонтальному ураженні. У case-control роботі Akram та співавт. за участю 171 дорослого пацієнта слинний TNF- $\alpha$  продемонстрував чутливість 0,976, специфічність 0,893 і AUC 0,973 для відмежування періодонтиту від здорового пародонта [22]. Для дитячої практики ці показники не можна механічно переносити, оскільки діти переважно мають гінгівіт, а не розгорнутий періодонтит. Однак вони показують, що TNF- $\alpha$  технічно здатний бути високоточним маркером, якщо патологічний процес є достатньо активним і правильно визначені клінічні групи.

EDN1/ET-1 має перспективу як діагностичний і прогностичний маркер судинної відповіді. Робота Saito та співавт. показала, що ET-1 у періімплантатній рідині може диференціювати здоров'я від періімплантиту з AUC=0,76, чутливістю 80 % і специфічністю 79 %, а здоров'я від мукозиту – з AUC=0,75, чутливістю 68 % і специфічністю 69 % [106]. Для дитячого гінгівіту особливо важлива аналогія з мукозитом: обидва процеси на ранній стадії характеризуються м'якотканинним запаленням без первинної кісткової деструкції. Отже, ET-1 може бути корисним для виявлення раннього судинно-запального фенотипу, який клінічно проявляється кровоточивістю і набряком.

Прогностичне значення EDN1 може бути пов'язане також із відповіддю на терапію. У дослідженні Desingu та співавт. рівень сироваткового ET-1 суттєво зменшувався після пародонтального лікування, зокрема у хірургічній групі зі 100,31 до 68,42 ( $p < 0,001$ ) [48]. У дослідженні Kulkarni та співавт. додаткова фотобіомодуляція забезпечувала більш раннє зниження слинного ET-1 до 21-го дня ( $p = 0,048$ ) [19]. Для дітей це відкриває перспективу використання EDN1/ET-1 як динамічного маркера ефективності профілактичних і лікувальних заходів, особливо у дітей зі стійкою кровоточивістю ясен.

TGF $\beta$ 1 має інший тип діагностичної та прогностичної цінності. Його рівень не обов'язково є найкращим маркером раннього запалення, але він може характеризувати репаративний резерв тканин. Українська робота Малько показала, що у дітей із хронічним катаральним гінгівітом в умовах екологічного навантаження поєднувалися вищі рівні TNF- $\alpha$  і нижчі рівні протизапальних цитокінів, включаючи TGF $\beta$ 1 [87]. Такий профіль може бути прогностично несприятливим, оскільки свідчить про переважання прозапального сигналу над механізмами тканинного відновлення.

Генетичне тестування TGF $\beta$ 1, EDN1 і EGFR у дітей поки що має переважно дослідницьке значення. Частоти генотипів EDN1, EGFR і TGF $\beta$ 1 були визначені у дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту та стоматологічною патологією. EDN1 G/G становив 80 %, G/T – 20 %; EGFR A/A – 25 %, A/T – 50 %, T/T – 25 %; TGF $\beta$ 1 C/C – 70 %, C/T+T/T – 30 %. Статистично значущих відмінностей за КПВп, РМА, пробою Шиллера-Писарева, кровоточивістю та Stallard не встановлено ( $p > 0,05$ ) [62]. Це не знижує цінності роботи, а навпаки показує, що для побудови прогностичних моделей потрібні більші вибірки й комбінування генетичних даних із клінічними, біохімічними та поведінковими факторами.

EGFR як діагностичний маркер у дитячому гінгівіті поки що має менше прямих підтверджень, однак його прогностичне значення може проявлятися у сфері загоєння та регенерації. Клінічне дослідження Reddy та співавт. показало, що місцеве застосування rhEGF достовірно покращувало загоєння піднебінної рани ( $p = 0,0011$ ), зменшувало площу рани ( $p = 0,0057$ ) і біль ( $p = 0,0004$ ) [101]. Тому EGFR доцільно розглядати не як маркер масового скринінгу, а як біологічну вісь прогнозування післяопераційного загоєння, відновлення епітеліального бар'єра та ефективності регенеративних втручань.

Таким чином, діагностична модель для дітей має бути комбінованою. TNF- $\alpha$  дозволяє оцінити активність запалення; EDN1/ET-1 – судинну реакцію; TGF $\beta$ 1 – репаративну спроможність; EGFR – потенціал епітеліального і стромального відновлення. Жоден із цих маркерів не є достатнім сам по собі,

але їх спільне використання у поєднанні з клінічними індексами, гігієнічним статусом, анамнезом соматичної патології та ортодонтичними факторами може створити основу для персоналізованого прогнозування перебігу пародонтальних захворювань у дітей [47, 32, 66, 50, 71, 55, 87, 62, 101, 133, 68, 22].

### **1.5. Перспективи використання факторів росту для обґрунтування профілактики, лікування та персоналізованого прогнозування перебігу пародонтальних захворювань у дітей**

Перспективи використання EDN1, EGFR, TGF $\beta$ 1 та TNF у дитячій пародонтології пов'язані з переходом від універсальних профілактичних рекомендацій до індивідуалізованого аналізу ризику. Традиційно профілактика гінгівіту у дітей базується на контролі зубної біоплівки, навчанні гігієні, професійному чищенні, корекції ортодонтичних ретенційних факторів і диспансерному спостереженні. Однак клінічна практика показує, що діти з подібним рівнем нальоту можуть мати різну інтенсивність кровоточивості, набряку, тривалість запалення та відповідь на лікування. Саме тому молекулярні маркери можуть допомогти визначити не тільки наявність запалення, а й біологічний тип реакції тканин [38, 47, 32, 66].

Найближчою до практичного використання є TNF-орієнтована оцінка активності запалення. У дітей із гінгівітом на тлі ожиріння або цукрового діабету 1-го типу TNF- $\alpha$  виявляє залежність насамперед від локального гінгівального запалення, а не лише від системного стану [50, 71]. Це дозволяє застосовувати TNF- $\alpha$  як маркер контролю ефективності профілактичних заходів: якщо після навчання гігієні, професійного очищення та зменшення біоплівки TNF- $\alpha$  знижується, це може підтверджувати біологічну ефективність втручання. Якщо ж клінічні індекси частково покращуються, але TNF- $\alpha$  залишається високим, така дитина може потребувати інтенсивнішого

спостереження, пошуку соматичних модифікаторів або корекції локальних факторів.

EDN1/ET-1 може бути використаний для виділення судинно-ендотеліального фенотипу запалення. Дитина з вираженою кровоточивістю, набряком і схильністю до тривалого гінгівіту може мати не лише недостатню гігієну, а й підвищену мікросудинну реактивність. Дорослі роботи показують, що ET-1 підвищується при пародонтальному запаленні, знижується після терапії та має діагностичну цінність у ранніх периімплантатних ураженнях [106, 48, 79]. У дитячій практиці це може стати підставою для розробки панелей «клінічний індекс кровоточивості + ET-1 + TNF- $\alpha$ », які дадуть змогу краще відрізнити просте гігієнічне подразнення від більш активного судинно-запального фенотипу.

TGF $\beta$ 1 відкриває інший напрям – прогнозування репаративної спроможності. У дітей із хронічними соматичними захворюваннями, нутритивними дефіцитами або екологічним навантаженням запалення може поєднуватися зі зниженням протизапальних і репаративних медіаторів [87]. Якщо високий TNF- $\alpha$  супроводжується низьким TGF $\beta$ 1, це може свідчити про дисбаланс між ушкодженням і відновленням, що обґрунтовує потребу не лише в антисептичній або гігієнічній корекції, а й у заходах, спрямованих на підтримку тканинної репарації: нормалізацію харчування, корекцію дефіцитів, лікування супутньої патології, використання засобів, що покращують бар'єрні й регенераторні властивості слизової оболонки.

EGFR має перспективи насамперед у персоналізації лікування та відновлення після стоматологічних втручань. Докази ефективності rhEGF у загоєнні піднебінних ран свідчать, що активація EGFR може мати клінічно помітний ефект: швидше загоєння, менша площа рани і нижчий біль у післяопераційний період [101]. Доклінічні дані щодо EREG–EGFR–ERK1/2 демонструють потенціал EGFR-сигналіngu для відновлення функцій мезенхімальних клітин у запальному середовищі та стимуляції регенерації пародонтальних тканин [133]. У дітей це може бути перспективним для

ситуацій, коли потрібне швидке відновлення після пластичних пародонтальних втручань, травми слизової оболонки або тривалого ортодонтичного лікування.

Персоналізоване прогнозування має базуватися на тому, що кожен із маркерів відповідає на різне клінічне питання. TNF- $\alpha$  відповідає на питання: наскільки активним є запалення? EDN1/ET-1 – наскільки виражений судинний компонент? TGF $\beta$ 1 – чи зберігає тканина репаративний резерв? EGFR – чи достатньою є здатність епітелію і стромы до відновлення? Така логіка дозволяє створювати не один універсальний тест, а багаторівневу модель ризику, де лабораторні маркери доповнюють клінічні індекси, а не замінюють їх.

Практичним напрямом майбутніх досліджень може бути формування груп ризику серед дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту, ожирінням, цукровим діабетом 1-го типу, ортодонтичним лікуванням або несприятливими умовами проживання. У таких групах доцільно одночасно оцінювати індекси гігієни, кровоточивості, РМА, стан біоплівки, рівні TNF- $\alpha$ , ET-1 і TGF $\beta$ 1 у ротовій рідині або GCF, а також за можливості генотипи EDN1, EGFR і TGF $\beta$ 1. Робота Horokhivsky та співавт. показує, що такі генетичні маркери вже можуть бути включені в дослідницькі моделі дитячої стоматології, хоча для клінічного впровадження потрібні більші вибірки та валідація прогностичних алгоритмів [62].

Перспективним є також динамічний моніторинг, а не одноразове визначення маркерів. Для профілактики важливо знати не тільки вихідний рівень TNF- $\alpha$  або ET-1, а й те, як він змінюється після професійної гігієни, корекції домашнього догляду, лікування супутньої патології або завершення етапу ортодонтичного лікування. Дорослі дослідження демонструють, що ET-1 і TNF- $\alpha$  здатні реагувати на терапію [48, 79, 68]. У дітей така динаміка може бути навіть більш інформативною, оскільки гінгівіт найчастіше є оборотним і має реагувати на адекватну профілактику.

Для лікування найбільш реалістичною є концепція комбінованої біологічної підтримки. У дітей із високим TNF- $\alpha$  першочерговим завданням

залишається зниження біоплівки та запального навантаження. У дітей із високим ET-1 важливо контролювати кровоточивість, травматизацію ясен, ортодонтичні ретенційні фактори й соматичні стани, пов'язані з ендотеліальною дисфункцією. У дітей зі зниженим TGF $\beta$ 1 доцільним є посилення репаративної підтримки, а при очікуваному хірургічному або пластичному втручанні перспективним може бути EGFR-орієнтований підхід до загоєння [87, 106, 48, 79, 56, 101, 133].

Водночас необхідно підкреслити обмеження сучасної доказової бази. Для TNF- $\alpha$  уже існують прямі дитячі роботи, але вони різняться за дизайном і лабораторними методами [50, 71, 55]. Для EDN1, EGFR і TGF $\beta$ 1 дитячі клінічні дані поки що обмежені, а частина висновків базується на дорослих або доклінічних моделях [106, 48, 79, 56, 101, 133]. Тому впровадження цих маркерів у практику має відбуватися поступово: спочатку в межах клініко-лабораторних досліджень, далі – у валідаційних когортних роботах, і лише після цього – у стандартизованих алгоритмах профілактики та лікування.

Найбільш обґрунтованою на найближчому етапі видається комбінована панель, що включає TNF- $\alpha$  як маркер прозапальної активності, EDN1/ET-1 як маркер судинної відповіді, TGF $\beta$ 1 як маркер репаративної спроможності та EGFR або EGFR-залежні ліганди як маркери регенераторного потенціалу. Така панель може бути корисною для дітей із рецидивуючим гінгівітом, недостатньою відповіддю на стандартну профілактику, соматичною патологією, ортодонтичним лікуванням або високим рівнем кровоточивості при відносно помірному нальоті. У майбутньому вона може стати основою для персоналізованого вибору частоти оглядів, інтенсивності професійної гігієни, потреби у протизапальній підтримці та доцільності регенераторно-репаративних втручань.

Отже, EDN1, EGFR, TGF $\beta$ 1 та TNF мають різне, але взаємодоповнююче значення для профілактики, лікування та прогнозування пародонтальних захворювань у дітей. TNF відображає інтенсивність запального процесу, EDN1 – мікросудинну реакцію, TGF $\beta$ 1 – здатність до матриксної репарації, EGFR –

потенціал епітеліального й стромального відновлення. Саме поєднання цих чотирьох осей дозволяє перейти від стандартної клінічної оцінки до персоналізованої моделі ведення дитини з пародонтальним ризиком [47, 32, 66, 50, 71, 55, 87, 62, 106, 48, 79, 56, 101, 133, 68, 22, 0, 59, 128, 83].

### ***Висновки до розділу 1:***

– Аналіз сучасних наукових уявлень засвідчив, що пародонтальні захворювання у дітей є багатофакторною патологією, формування якої зумовлюється взаємодією мікробного біоплівкового навантаження, незадовільного гігієнічного стану порожнини рота, вікових особливостей імунної відповіді, соматичної патології, метаболічних порушень та індивідуальних молекулярно-генетичних чинників. У дитячому віці запальні зміни тканин пародонта найчастіше проявляються у формі гінгівіту, однак за наявності несприятливих системних і локальних факторів вони можуть набувати більш стійкого перебігу та створювати передумови для подальшого прогресування пародонтальної патології.

– Встановлено, що фактори EDN1, EGFR, TGF $\beta$ 1 та TNF відображають різні, але взаємопов'язані ланки патогенезу пародонтальних захворювань. EDN1 характеризує переважно ендотеліально-судинний компонент патологічного процесу, EGFR пов'язаний із регуляцією проліферації, міграції та репарації епітеліальних клітин, TGF $\beta$ 1 бере участь у регуляції колагенуутворення, ремоделювання міжклітинного матриксу та репаративних процесів, тоді як TNF є одним із ключових медіаторів прозапальної відповіді, тканинної деструкції та активації резорбтивних механізмів у пародонті.

– Узагальнення літературних даних показало, що найбільш безпосередньо з пародонтальним запаленням у дітей пов'язаний TNF, рівень якого змінюється залежно від вираженості гінгівіту, стану гігієни порожнини рота, наявності ожиріння, цукрового діабету 1-го типу та інших системних

чинників. Це дозволяє розглядати TNF як один із найбільш перспективних біомаркерів активності запального процесу в тканинах пародонта в дитячому віці, особливо у поєднанні з клінічними індексами кровоточивості, гігієни та запалення ясен.

– Дані щодо EDN1, EGFR і TGF $\beta$ 1 у дітей із захворюваннями пародонта є менш численними, проте їх патогенетичне значення є обґрунтованим з позицій сучасних уявлень про мікроциркуляторні порушення, репарацію епітелію, ремоделювання сполучної тканини та регуляцію запально-деструктивних процесів. Це свідчить про доцільність подальшого вивчення цих факторів не як ізольованих показників, а як компонентів єдиної молекулярно-біологічної системи, що відображає баланс між запаленням, судинною реакцією, тканинною деструкцією та репарацією.

– Діагностичне та прогностичне значення EDN1, EGFR, TGF $\beta$ 1 і TNF полягає у можливості більш глибокої оцінки індивідуального ризику розвитку та прогресування пародонтальних захворювань у дітей. Поєднання клінічних індексів із визначенням молекулярних маркерів може сприяти ранньому виявленню дітей групи ризику, уточненню патогенетичного варіанта перебігу захворювання, обґрунтуванню профілактичних заходів та контролю ефективності лікування.

– Перспективним напрямом є формування персоналізованого підходу до профілактики та лікування захворювань пародонта у дітей на основі комплексної оцінки клінічного стану тканин пародонта, гігієнічного статусу, соматичного фону та молекулярних показників. Особливу увагу доцільно приділяти дітям із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту, метаболічними порушеннями, ортодонтичним лікуванням, підвищеним карієсогенним ризиком та ознаками хронічного запалення, оскільки саме в цих групах імовірність несприятливого перебігу пародонтальної патології є вищою.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Обґрунтування мети дослідження

Для вирішення поставленої мети дослідження були проведені поглиблені клінічні та клініко-лабораторні дослідження у дітей з карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту, а також експериментальні дослідження на щурах на моделі карієсу та сукупної патології карієсу і пародонтиту. Підставою такого підходу була необхідність уточнення патогенетичних механізмів розвитку захворювань пародонта у дітей із соматичною обтяженістю та обґрунтування лікувально-профілактичних заходів із урахуванням мультифакторного характеру стоматологічної патології при хронічних захворюваннях шлунково-кишкового тракту.

Важливим компонентом роботи стало застосування сучасних молекулярно-генетичних досліджень, спрямованих на оцінку алельних варіантів поліморфізмів генів, що беруть участь у регуляції судинного тону, проліферації клітин, тканинної репарації, фіброзоутворення та реалізації запальної відповіді. З цією метою було проведено дослідження поліморфізмів генів ендотеліну-1, рецептора епідермального фактора росту, трансформуючого фактора росту  $\beta$  та фактора некрозу пухлин TNF. Отримана інформація розглядається як підґрунтя для визначення маркерів прогнозування перебігу захворювань пародонта, своєчасного виявлення дітей групи ризику та підвищення ефективності профілактики і лікування стоматологічних захворювань у дітей із хронічною патологією шлунково-кишкового тракту.

Для комплексної характеристики стану порожнини рота та місцевих реакцій організму використано клінічні, біохімічні, біофізичні та клініко-лабораторні методи дослідження, що дозволяють оцінити інтенсивність

каріозного процесу, стан тканин пародонта, рівень гігієни порожнини рота, вираженість запалення, стан антиоксидантного захисту, особливості мікробного обсіменіння, рівень неспецифічного антимікробного захисту, функціональні реакції у порожнині рота та показники кісткового метаболізму. Такий підхід забезпечує об'єктивний контроль стоматологічного статусу дітей, динаміки патологічного процесу та ефективності запропонованих лікувально-профілактичних заходів.

Для розробки патогенетично обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу та підтвердження механізмів його дії проведено експериментальні дослідження, у межах яких вивчали вплив карієсогенного раціону, перекисного пародонтиту та розробленої схеми профілактики на біохімічні показники пульпи зубів, тканин ясен, кісткової тканини щелеп та сироватки крові тварин. Це дало можливість оцінити карієспрофілактичну, пародонтопротекторну, остеотропну, протизапальну, антиоксидантну, антидисбіотичну та гепатопротекторну дію запропонованого комплексу. Для вирішення поставленої мети і завдань були також виконані відповідні клінічні та клініко-лабораторні дослідження у дітей із карієсом зубів і запальними захворюваннями пародонта.

На підставі сукупності експериментальних досліджень, а також клінічних і клініко-лабораторних, зокрема молекулярно-генетичних, біохімічних та біофізичних досліджень, у дітей із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту була патогенетично обґрунтована, розроблена та апробована в клініці лікувально-профілактична схема, спрямована на своєчасне виявлення маркерів несприятливого перебігу захворювань пародонта, підвищення ефективності профілактики карієсу зубів, зменшення запальних змін у тканинах пародонта та оптимізацію лікування дітей із супутньою гастроентерологічною патологією.

## 2.2. Дизайн клінічних та експериментальних досліджень

Нами проведені клінічні дослідження 55 пацієнтів – дітей м. Одеси з карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта, віком 6-7 років, які мали в анамнезі супутню патологію – хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту (діагноз був встановлений гастроентерологом), на базі ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІСЦЛХ НАМН»).

Всі пацієнти пройшли комплексне обстеження основного захворювання та стоматологічного статусу за уніфікованою схемою.

Батьки, відібраних для клініко-лабораторних досліджень дітей, дали письмову згоду на проведення досліджень та забір матеріалу згідно протоколу клінічних досліджень, які були схвалені комісією з питань біоетики.

В процесі огляду пацієнтів оцінювалися інтенсивність карієсу зубів, стан тканин пародонта та рівень гігієни порожнини рота [18]. Окрім цього, з метою поглибленого аналізу генетичних чинників, що можуть впливати на тяжкість та динаміку перебігу стоматологічної патології були проведені молекулярно-генетичні дослідження з вивчення поліморфізму генів, що грають важливу роль у регуляції судинного тонуусу, проліферації клітин, процесах тканинної репарації та реалізації запальної відповіді, зокрема гена ендотеліну-1 (ET-1), рецептора епідермального фактора росту (EGFR), трансформуючого фактора росту  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) та фактора некрозу пухлин TNF (G-308A) у 20 пацієнтів віку 13-17 років з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту на тлі карієсу зубів та запальних захворювань пародонта.

На основі проведених клінічних та експериментальних досліджень для лікування та профілактики нами було розроблено лікувально-профілактичний комплекс.

У поглиблених дослідженнях ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу із оглянутих пацієнтів прийняли участь 55 осіб, яких було поділено на 2 групи:

- 1-а група – порівняння, (діти з основними стоматологічними захворюваннями, які отримували тільки базову терапію за протоколом, n=25);
- 2-а група – основна, (діти з основними стоматологічними захворюваннями, які додатково до базової терапії застосовували лікувально-профілактичний комплекс, n=30).

Лікування пацієнтів основної групи супроводжувалося використанням 2 раз на рік розробленого лікувально-профілактичного комплексу (табл. 2.1). При цьому в обох групах в початковому стані, через 6 місяців, 1 рік і 2 роки оцінювали стоматологічний статус. У поглиблених біофізичних дослідженнях визначали рівень функціональних реакцій в порожнині рота по коливаннях величини рН ротової рідини (в початковому стані, через 6 місяців та 1 рік), стан мікрокапілярного русла пародонта до і після жувального навантаження (ЖН) (в початковому стані, через 6 місяців та 1 рік) та стан кісткового метаболізму (в початковому стані, через 1 місяць, 6 місяців). У біохімічних дослідженнях брало участь 32 пацієнта. Пацієнтів було поділено на 3 групи (10 осіб – соматично здорові діти; 11 осіб – основна група; 11 осіб – група порівняння). При цьому біохімічні показники ротової рідини визначалися в початковому стані, через 3 місяці, 6 місяців та 1 рік. Перед початком лікування і кожні три місяці в обох групах проводилась санація порожнини рота і професійна гігієна.

Таблиця 2.1.

**Лікувально-профілактичний комплекс для дітей 6-7 років з карієсом  
зубів та запальними захворюваннями пародонта**

| <b>Препарати</b>  | <b>Дозування</b>   | <b>Терміни</b>                         | <b>Механізм дії</b>   |
|---|--|--|---|
| «Мінерол»<br>Дієтична добавка                               | 1 ч.л. на 150-200мл води, 2-3 рази на день з водою 40°C-45°C за 30 хвилин до їжі | 30 днів<br>(перший місяць дослідження) | запобігає аліментарній недостатності в період формування опорно-рухового апарату у дітей, відновлення балансу процесів руйнування та побудови кісткової тканини |
| «Мінерол»<br>Зубна паста                                    | Вранці та ввечері  | 30 днів<br>(перший місяць дослідження) | нормалізує рН порожнини рота, забезпечує комплексну підтримку здоров'я зубів. Попереджує ерозію та потемніння емалі   |
| «INOS»<br>Дієтична добавка                                  | 1 саше з водою, 2 рази на добу   | 30 днів<br>(другий місяць дослідження) | поповнення дефіциту вітамінів і мінералів, відновлення балансу процесів руйнування та побудови кісткової тканини.   |
| «Colgate<br>Максимальний захист від карієсу»<br>Зубна паста | Вранці та ввечері  | 30 днів<br>(другий місяць дослідження) | утримує кальцій у зубах, зміцнюючи ослаблену емаль  |
| «Біотрит-Дента»<br>Фітогель                                 | 1 раз на добу  | 30 днів<br>(третій місяць дослідження) | сприяє ремінералізації шляхом насичення зубів фтором  |
| «Lacalut 4-8»<br>Зубна паста                                | Вранці та ввечері  | 30 днів<br>(третій місяць дослідження) | сприяє формуванню емалі та захищає зуби від руйнування  |

INOS (виробник ТОВ «ІНОС», Україна) це дієтична добавка, яка являє собою комбінацію діючих речовин, що запобігає аліментарній недостатності в період формування опорно-рухового апарату у дітей та відновлення балансу процесів руйнування та побудови кісткової тканини.

Зубна паста «Colgate Максимальний захист від карієсу» (виробник Colgate-Palmolive Manufacturing, Польща) допомагає запобігти втраті мінералів і зберегти зуби міцними зсередини. Видаляє зубний наліт, дбайливо

відновлює білизну зубів. Унікальна формула з технологій Calcium-lock вбудовується в структуру емалі та утримує кальцій у зубах, зміцнюючи ослаблену емаль та захищаючи зуби від карієсу з усіх боків.

Фітогель «Біотрит-Дента» (виробник НВА «Одеська біотехнологія», Україна) попереджає розвиток карієсу зубів, захворювань пародонта та сприяє зміцненню кісткової тканини. Препарат є джерелом кальцію та фосфору, стимулює обмінні процеси в кістковій тканині.

Зубна паста Lacalut Kids від 4 до 8 років (виробник Dr. Theiss Naturwaren GmbH, Німеччина) сприяє дозріванню емалі та появі міцних здорових зубів, знижує ризик виникнення карієсу при зміні молочних зубів на постійні. Вміст фтору (500 ppm).

Зубна паста «Мінерол», виробник НВМП «Гобор», Україна.

Фітогель «Біотрит-Дента» (виробник НВА «Одеська біотехнологія», Україна) попереджає розвиток карієсу зубів, захворювань пародонта та сприяє зміцненню кісткової тканини. Препарат є джерелом кальцію та фосфору, стимулює обмінні процеси в кістковій тканині.

«Мінерол», виробник НВМП «Гобор», Україна – потужний сорбент, містить 70 мінеральних елементів, зокрема: залізо, кальцій, магній, калій, кремній, йод, марганець, сірку, мідь, цинк, селен, хром.

Усі експерименти на щурах проводилися за затвердженими в ДУ «ІСЦЛХ НАМН» стандартними операційними процедурами, розробленими відповідно до Методичних вказівок Фармакологічного Комітету МОЗ України та Міжнародних правил роботи з лабораторними тваринами [75].

*Перша частина експерименту* включала в себе дослідження, які були присвячені вивченню патогенних чинників розвитку карієсу зубів та впливу дієтичної добавки «Мінерол» та зубної пасти «Мінерол» на біохімічні показники твердих тканин зубів та щелеп щурів.

Експеримент був проведений на 30 одномісячних самках лабораторних щурів масою від 46 до 58 г з віварію ДУ «ІСЦЛХ НАМН», яких тримали на стандартному раціоні віварію при природному освітленні. Щури, що

використовувалися в експериментах, були здорові, мали вільний доступ до води та їжі.

Тварини були розділені на три групи, по 10 щурів у кожній:

- інтактна на стандартному раціоні віварію;
- карієсогенний раціон (КР);
- КР + щоденне пероральне введення препарату «Мінерол» у дозі 1

г/кг та чищення зубів пастою «Мінерол».

Склад карієсогеного раціону за Бугаєвої М. Г. та Нікітіна С.А.: 57 % цукру, 18,5 % сиру, 18,5 % сухарів із пшеничного хліба, 5 % соняшникової олії, 1 % солі, 5 табл. «Ундевіта» / кг корма.

Мінерол (виробник НВМП «ГОБОР», Україна) є джерелом мінералів і містить майже всі макро- та мікроелементи (кальцій, кремній, залізо, магній, натрій, сірку, марганець, калій, фосфор, йод, літій, цинк мідь, хром, селен), які необхідні для фізіологічних процесів. Також виробник препарату пропонує його як природній сорбент, сорбційна поверхня якого – до 260 м<sup>2</sup>/ г. та катіоннообмінна ємність – до 100 мг-екв. на 100 г речовини. Сировина Мінеролу – глинистий мінерал монтморіллоніт, що видобувається з глибини 70-80 м.

Тривалість експерименту склала 50 днів. Тварин виводили з експерименту евтаназією під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) шляхом кровопускання з серця. Після розтину тварин виділяли щелепи із зубами для підрахунку кількості та глибини каріозних порожнин, пульпу, у якій визначали активність кислої та лужної фосфатаз за допомогою паранітрофенілфосфату [12].

*Друга частина експерименту* включала в себе дослідження, які були присвячені вивченню впливу патогенних чинників розвитку карієсу зубів та захворювань пародонта і їх впливу на біохімічні показники крові, слизової оболонки порожнини рота та кісткової тканини у лабораторних щурів. Дослідження здійснювалось на основі аналізу зразків, отриманих від різних

груп тварин, які піддавались різноманітним впливам, включаючи карієсогенний раціон та моделювання перекисного пародонтиту. Це дозволило визначити ефективність профілактичних та лікувальних засобів, що планувалося використовувати у роботі.

Об'єктами дослідження служили 30 одномісячних лабораторних щурах, самцях лінії Вістар стадного розмноження вагою  $70 \pm 5$  г з віварію ДУ «ІСЦЛХ НАМН», яких тримали на стандартному раціоні віварію при природному освітлені. Щури, що використовувалися в експериментах, були здорові, мали вільний доступ до води та їжі.

Тварини були розділені на три групи, по 10 щурів у кожній:

- інтактна на стандартному раціоні віварію;
- карієсогенний раціон (КР) + перекисний пародонтит (ПП);
- на тлі карієсогеного раціону та перекисного пародонтиту (сукупна патологія) щоденно проводили гігієну зубною пастою «Мінерол», + лікувально-профілактичний комплекс: «Інос К2+Д3+Са» + препарат «Мінерол», та місцеве нанесення фітогеля «Біотрит-Дента».

Тривалість моделювання патології склала два місяці.

Карієс моделювали дієтою Бугайової та Нікітіна в модифікації Ходакова та ін. Модифікований варіант карієсогенної дієти наступний: цукор рафінований – 57 %; сир коров'ячий молочний знежирений – 18,5 %; сухарики з білого пшеничного хлібу вищого сорту – 18,5 %; олія соняшникова нерафінована – 5 %; сіль кухонна – 1 %; 5 г «Ундевіт» (5 драже) на 1 кг маси корму.

Моделювання пародонтиту у щурів 2-ї та 3-ї групи відтворювали шляхом додавання в корм перекисленої олії з розрахунку 1 мл на 100 гр. ваги щура на добу.

Щурам 3-ї дослідної групи зранку щоденно спеціальною щіткою чистили зуби зубною пастою «Мінерол» і вводили per os препарат «Мінерол» у дозі 1 г/кг маси тварин, через 6 години перорально вводили INOS - 180 мг/кг

маси тварин, та наносили на слизову оболонку ясен фітогель «Біотрит-Дента» – 0,3 мл. Моделювання сукупної патології (карієсу та пародонтиту) та проведення лікувально-профілактичних заходів склала 2 місяця.

Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом у дозі (40 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця. Проводили забір крові для виділення сироватки, виділяли щелепи із зубами а також із різців за допомогою пульпоекстрактора видаляли пульпу (5 мг/мл фізіологічного розчину), а також виділяли слизову оболонку ясен щурів.

## 2.3. Методи дослідження

### 2.3.1. Клінічні методи дослідження

Для оцінки стану твердих тканин зубів використовували індекси КПВз, КПВп і їх структуру (карієс, пломба, видалення, ускладнений карієс). Визначалися поширеність і інтенсивність каріозного процесу [18].

Для оцінки стану тканини пародонта і гігієни порожнини рота використовували наступні індекси [18]:

- папілярно-маргінально-альвеолярний індекс РМА % для оцінки вираженості запальних змін пародонта. Індекс РМА % розраховували за формулою:  $RMA = (\text{сума балів} / 3 \times \text{число зубів}) \times 100 \%$ ; (0 % – норма, до 30 % – легкий ступінь тяжкості, 31-60 % – середній ступінь тяжкості, 61 % і вище – важкий ступінь тяжкості);

- пробу Шиллера-Писарева (Ш-П) – прижиттєве забарвлення глікогену ясен, кількість якого збільшується при запаленні. За інтенсивністю забарвлення розрізняють негативну пробу (солом'яно-жовте забарвлення), слабо позитивну (світло-коричневе), позитивну (темно-буре);

- кровоточивість ясен (індекс Mulleman) визначали за допомогою пародонтального зонда;

- поширеність зубного каменю підрозділяли на низьку (0-50 %),

помірну (51-80 %) і високу (81-100 %) при інтенсивності утворення каменю в межах шести секстантів відповідно 0-1,5, 1,6-2, 5 і більше одиниць;

– рівень гігієни порожнини рота оцінювали за допомогою індексів гігієни порожнини рота Silness-Loe і Stallard.

Карієспрофілактичну ефективність (редукцію карієсу) розраховували за формулою:

$$\text{КПЕ} = 100 - \frac{\text{КПВп (основна)} \times 100}{\text{КПВп (порівняльна)}}, \quad (2.1)$$

де КПЕ – карієспрофілактичний ефект у відсотках відображає ступінь зниження інтенсивності ураження зубів карієсом в основній групі відносно групи порівняння [18].

Потребу в лікувально-профілактичних заходах при захворюваннях пародонта визначали, керуючись принципами ВООЗ.

### 2.3.2. Експериментальні методи дослідження

У сироватці крові щурів визначали печінкові маркери – активність аланінамінотрансферази, лужної фосфатази, концентрацію білірубину та холестерину, а також маркери запалення – активність кислої фосфатази та еластази.

Для подальших досліджень виділяли щелепи із зубами, у яких визначали ступінь атрофії альвеолярного відростка за методом Миколаєвої, а також проводили підрахунок кількості та глибини каріозних порожнин. У гомогенатах кісткової тканини щелеп дослідних тварин (75 мг/мл 0,1 М цитратного буфера, рН 6,1) визначали активність маркерів резорбції – кислої фосфатази (КФ) та еластази, а також маркера кісткоутворення – лужної фосфатази (ЛФ).

Із різців за допомогою пульпоекстрактора видаляли пульпу, яку гомогенізували у фізіологічному розчині у співвідношенні 5 мг/мл. У

гомогенатах пульпи визначали активність кислої та лужної фосфатаз, а за їх співвідношенням розраховували індекс мінералізації.

У гомогенатах ясен дослідних тварин (20 мг/мл 0,05 М трис-НСІ буфера, рН 7,5) визначали маркери запалення – активність кислої фосфатази, еластази та вміст малонового діальдегіду (МДА), показник антиоксидантного захисту – активність каталази, активність уреазі як показник мікробного обсіменіння та активність лізоциму як індикатор неспецифічного антимікробного захисту. За співвідношенням відносних активностей уреазі до лізоциму розраховували ступінь дисбіозу (СД), за співвідношенням активності каталази і вмісту МДА – антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ), а за співвідношенням активності лужної та кислої фосфатаз – мінералізуючий індекс (МІ) [6-11].

### **2.3.3. Біохімічні методи дослідження**

У ротовій рідині визначали: маркер запалення – активність еластази та кислої фосфатази, показник ступеня обсіменіння ротової порожнини умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою – активність уреазі, основного антимікробного фактора, що характеризує неспецифічний імунітет ротової порожнини - активність лізоциму, показник пероксидації ліпідів - рівень малонового діальдегіду (МДА), показник антиоксидантного захисту - активність каталази. По співвідношенню відносних активностей уреазі до лізоциму розраховували ступінь дисбіозу (СД) [12]. За співвідношенням активності каталази до МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) [6-11].

### **2.3.4. Молекулярно-генетичні методи дослідження**

Виділення ДНК із клітин буккального епітелію проводили за модифікованою методикою з Chelex [124]. Алельні варіанти генів EDN1(Lys198Asn), EGFR (A2073T), TGFβ1(Arg25Pro) та TNF (G-308A)

оцінювали методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Ампліфікацію досліджуваних ділянок генів проводили паралельно в двох еппендорфах для нормального і мутантного варіанту гена в 20 мкл буферного розчину і 100 нм кожного олігонуклеотидного праймера (набори SNP-експрес-ЕФ НПФ «Литех»), 100. Як негативний контрольний зразок вносили розріджувач в об'ємі 5 мкл в обидва типи реакційної суміші. Ампліфікацію проводили на термоциклері «Analytik Jena» (Flex Cycler, Німеччина). Амплікони візуалізували методом електрофорезу в 2 % агарозному гелі.

### 2.3.5. Біофізичні та оптичні методи дослідження

*Метод оцінки рівня функціональних реакцій в порожнині рота по коливаннях величини рН ротової рідини в окремих її пробах.* Запропонований в роботі [5] метод заснований на тому, що коливання величини рН ( $\Delta pH$ ) в окремих пробах є представницькою характеристикою нестабільності гомеорезіса і нездатності організму підтримувати кислотно-лужну рівновагу в порожнині рота.

У методі оцінюють:

- величину  $pH_{cp}$  – середнє значення рН, яке визначається за кількома (мінімум 5) заборами змішаної слини, як більш достовірне, ніж при одноразовому заборі;
- величину  $1/\Delta pH$ , що є зворотною величиною довірчого інтервалу відхилення величини рН від  $pH_{cp}$ , що характеризує слинний гомеостаз зубів (гомеорезіс);
- величину  $\Delta pH/pH_{cp}$ , пропорційну ймовірності процесу демінералізації емалі зубів.

Вимірювання рН проводилися безпосередньо після забору змішаної слини за допомогою рН-метру з плоским електродом «PHscan 20F» (Bante

Instruments Limited, Китай), як мінімум на п'яти зборах слини, взятих у пацієнта. За отриманими п'яти значеннями  $pH_i$  розраховується:

– середньоарифметичне значення:

$$pH_{cp} = \frac{\sum_{i=1}^n pH_i}{5} ; \quad (2.2)$$

– довірчий інтервал відхилення цієї величини від середнього її значення:

$$\Delta pH = t_{5;0,95} \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^5 (\Delta pH_i)^2}{5(5-1)}} , \quad (2.3)$$

де  $t_{5;0,95}$  – коефіцієнт Стюдента для 5 вимірів і 0,95 довірчої ймовірності;  
 $\Delta pH_i$  – відхилення значень  $pH_i$  від середнього арифметичного, тобто  $pH_i - pH_{cp}$ ;  
 відносний довірчий інтервал відхилення цієї величини  $\Delta pH / pH_{cp}$ .

Інтервали значень карієсогеності наступні:

– при високій карієсогеності (низька резистентність):

$$\Delta pH \approx 0,2 \dots 1; 1/\Delta pH \approx 1 \dots 5; \Delta pH / pH_{cp} \approx 0,03 \dots 0,15;$$

– при низькій карієсогеності (висока резистентність):

$$\Delta pH \approx 0,01 \dots 0,1; 1/\Delta pH \approx 10 \dots 100; \Delta pH / pH_{cp} \approx 0,001 \dots 0,03.$$

У процесі дослідження дані усереднювали по групі.

*Спектроколориметричний метод оцінки ступеня запалення ясен у пацієнтів* заснований на зміні показників проникності і профарбування ясен розчином Шиллера-Писарева (Ш-П), що фіксуються кількісно в оптичних і колірних показниках за допомогою спектроколориметра типу «Пульсар»,

адаптованого для стоматологічних цілей [15].

Для оцінки запальних процесів в тканинах пародонта і слизової оболонки ясен використовують пробу Шиллера-Писарєва (Ш-П), що заснована на реакції фарбування глікогену йодом в колір, який змінюється від світло-коричневого до темно-бурого залежно від ступеня запального процесу (при запаленні кількість глікогену різко зростає). За ступенем фарбування розрізняють негативну пробу (солом'яно-жовте забарвлення), слабо позитивну (світло-коричневе) і позитивну (темно-буре). Недоліком вказаного тесту є занижена його інформативність, обумовлена суб'єктивністю, неможливістю фіксації за кольором невеликих змін кількості глікогену в яснах, а отже і визначення ранніх стадій запального процесу і процесів стертого характеру, що властиве дитячому організму. При цьому неможливе проведення детального аналізу динаміки зміни запальних процесів через відсутність кількісного показника, що особливо важливо при тривалому спостереженні, а також проведення планово-профілактичних заходів в дитячих шкільних і дошкільних установах. Проведені дослідження показали, що фарбування слизової пародонта при вживанні вказаного розчину можливе з двох причин. Перша пов'язана з фарбуванням ясен при високій проникності епітелію самим йодним розчином. При цьому колірні параметри ясен визначатимуться йодним розчином, проникаючим в слизову. Друга пов'язана з реакцією йоду з глікогеном, що надає темно-буре забарвлення і зміщуючи основний максимум коефіцієнта відбиття світла в область 660-700 нм. Спосіб кількісної оцінки ступеня запалення у тканинах пародонта шляхом проведення спектроколориметрії дозволяє фіксувати за кольором кількісно як найраніші стадії запалення, пов'язані з порушенням бар'єрних властивостей пародонта, так і відстежувати кількісно динаміку розвиненого запального процесу, що супроводжується зміною в тканинах пародонта кількості глікогену, за рахунок чого стає можливим адекватним ступеню запалення використання терапевтичних і профілактичних засобів. Даний метод дозволяє відділити початковий етап запалення (порушення бар'єрного захисту) від етапу

розвиненого запального процесу, коли має місце реакція йодного розчину з глікогеном, виключає виникнення суб'єктивних помилок при визначенні ступеня фарбування візуальним шляхом. Метод надає можливість кількісного відстежування динаміки розвитку запального процесу (за рахунок збереження даних дослідження) і тим самим дозволяє здійснювати вибір необхідних терапевтичних заходів при ортопедичному лікуванні.

*Спектроколориметрична оцінка функціонального стану мікрокапілярного русла ясен пацієнтів базується на зміні кровонаповнення капілярів і, як наслідок, спектра відбиття яснами світла видимого діапазону після 10-хвилинного нефізіологічного жувального навантаження з використанням жувальної гумки «Orbit без цукру». Спектри відбиття світла яснами і їх колірні параметри також фіксувалися за допомогою автоматичного спектроколориметра «Пульсар» [14]. Зміни в спектрах відбиття і пов'язаних з ними колірних параметрах ясен усереднювалися по групі.*

### **2.3.6. Статистична обробка даних**

Обробку результатів проводили варіаційно-статистичним методом аналізу за допомогою програми Microsoft Excel 2016. Довірчий інтервал випадкової похибки (величина, що наближається до абсолютної помилки вимірювання), при прямих вимірах визначалася як середньоквадратична помилка середньоарифметичного, помножена на коефіцієнт Стьюдента. Довірча ймовірність вибиралася рівною 0,95, відповідно до рекомендацій ДСТУ для прямих вимірювань за багаторазовим спостереженням [16].

Спочатку визначали середнє арифметичне по формулі:

$$M = \frac{\sum x}{n}, \quad (2.4)$$

де  $M$  – середнє арифметичне;

$x$  – результат виміру;

$n$  – число визначень.

Потім визначали квадратичну помилку одиничного виміру:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n-1}}, \quad (2.5)$$

де  $\sigma$  – квадратична помилка;

$d$  – відмінність одиничного виміру від контролю;

$n$  – число визначень.

Після цього визначали середню арифметичну помилку:

$$m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}, \quad (2.6)$$

де  $m$  – середня арифметична помилка;

$\sigma$  – квадратична помилка;

$n$  – число визначень.

Критерій вірогідності  $p$  визначали по таблиці Стьюдента – Фішера, попередньо обчисливши показник вірогідності відмінностей:

$$t = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}, \quad (2.7)$$

де  $t$  – показник вірогідності відмінностей;

$M_1$  – середнє арифметичне дослідної групи;

$M_2$  – середнє арифметичне контрольної групи;

$m_1$  – середня арифметична помилка дослідної групи;

$m_2$  – середня арифметична помилка контрольної групи.

Матеріали розділу опубліковані в працях [1-6], наведених у додатку А.

### РОЗДІЛ 3

## ДОСЛІДЖЕННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ЗАХВОРЮВАНОСТІ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ДІТЕЙ З КАРІЄСОМ ЗУБІВ ТА ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПАРОДОНТА НА ТЛІ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Стоматологічна захворюваність у дітей молодшого шкільного віку є важливим показником загального стану здоров'я, оскільки саме у віці 6–7 років відбувається активне формування змінного прикусу, прорізування перших постійних зубів, становлення мінеральної зрілості емалі та функціональна перебудова пародонта. У цей період тверді тканини зубів мають підвищену чутливість до дії карієсогенних чинників, а тканини пародонта – до впливу мікробного нальоту, порушень гігієни та системних метаболічних змін. Тому вивчення стоматологічного статусу дітей цього віку має особливе значення для раннього виявлення факторів ризику, прогнозування перебігу карієсу зубів і запальних захворювань пародонта та обґрунтування профілактичних заходів.

Особливу клінічну значущість становлять діти з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту, оскільки органи порожнини рота та травної системи мають анатомо-функціональну єдність, спільні механізми нейрогуморальної регуляції та тісний взаємозв'язок у реалізації імунізапальних і метаболічних процесів. Хронічна патологія шлунка та кишечника може супроводжуватися порушенням процесів травлення, всмоктування нутрієнтів, мінерального обміну, змінами складу ротової рідини, зниженням місцевої резистентності та дисбіотичними порушеннями. У сукупності це створює несприятливі умови для формування твердих тканин зубів, підтримання мінерального гомеостазу порожнини рота та збереження фізіологічного стану тканин пародонта.

За таких умов оцінка лише клінічних проявів стоматологічної патології не є достатньою для повного розуміння її патогенезу. Важливого значення набуває вивчення молекулярно-генетичних особливостей, які можуть визначати індивідуальну схильність дитини до більш вираженого запалення, порушення репаративних процесів, змін мікроциркуляції, дисбалансу цитокінової регуляції та зниження стійкості твердих тканин зубів до карієсу. У цьому контексті дослідження поліморфізмів генів EDN1, EGFR, TGF- $\beta$ 1 та TNF є патогенетично обґрунтованим, оскільки ці гени беруть участь у регуляції судинного тону, клітинної проліферації, репарації тканин, фіброзоутворення, імунозапальної відповіді та підтримання тканинного гомеостазу.

Тому метою даного розділу було дослідження стоматологічної захворюваності, клінічного стану тканин пародонта, гігієнічного статусу порожнини рота та молекулярно-генетичних особливостей у дітей із карієсом зубів і запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту для визначення патогенетичних чинників формування стоматологічної патології та обґрунтування подальших диференційованих лікувально-профілактичних заходів.

### **3.1. Стоматологічний статус дітей з карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту**

Результати оцінки стоматологічного статусу дітей 6–7 років з карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту наведено у таблицях 3.1–3.3.

За даними таблиці 3.1, у дітей 6–7 років із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту інтенсивність ураження твердих тканин постійних зубів була достовірно вищою, ніж у дітей без супутньої патології. Так, індекс КПВз у основній категорії обстежених становив  $0,46 \pm 0,05$ , тоді як

у дітей без супутньої патології –  $0,17 \pm 0,03$ , тобто був вищим у 2,7 раза ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 3.1.

**Інтенсивність ураження твердих тканин постійних зубів у обстежених дітей з карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту,  $M \pm m$**

| Показники<br>Група                               | КПВз                           | КПВП                           | Карієс                         | Пломба                         | Видал. |
|--|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------|
| 6-7 років,<br>n=55                               | $0,46 \pm 0,05$<br>$p < 0,001$ | $0,46 \pm 0,05$<br>$p < 0,001$ | $0,17 \pm 0,02$<br>$p < 0,001$ | $0,29 \pm 0,03$<br>$p < 0,001$ | 0,00   |
| Діти без супутньої патології,<br>6-7 років, n=58 | $0,17 \pm 0,03$                | $0,17 \pm 0,03$                | $0,03 \pm 0,01$                | $0,14 \pm 0,02$                | 0,00   |

Примітка. p – показник вірогідності відмінностей клінічних показників дітей із показниками дітей без супутньої патології.

Аналіз структури індексу КПВ показав, що у дітей із супутньою гастроентерологічною патологією компонент «карієс» становив  $0,17 \pm 0,02$ , що у 5,7 раза перевищувало відповідний показник у дітей без супутньої патології –  $0,03 \pm 0,01$  ( $p < 0,001$ ). Компонент «пломба» також був достовірно вищим і складав  $0,29 \pm 0,03$  проти  $0,14 \pm 0,02$ , тобто перевищував значення групи порівняння у 2,1 раза ( $p < 0,001$ ). При цьому видалені постійні зуби в обох групах не реєструвалися, що є очікуваним для дітей 6–7 років, у яких постійний прикус перебуває на початковому етапі формування.

Отримані дані свідчать, що у дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту вже у ранньому періоді прорізування постійних зубів формується більш високий ризик каріозного ураження. Це може бути пов'язано з порушенням мінерального обміну, змінами складу ротової рідини,

зниженням її захисних властивостей, а також недостатнім рівнем гігієнічного контролю в умовах соматичної обтяженості.

Дані таблиці 3.2 характеризують стан тканин пародонта в обстежених дітей. Установлено, що у дітей 6–7 років із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічної патології шлунково-кишкового тракту показники запалення ясен були значно вищими порівняно з дітьми без супутньої патології. Індекс РМА у цій групі становив  $23,25 \pm 2,27$ , тоді як у дітей без супутньої патології –  $5,72 \pm 0,73$ , тобто був вищим у 4,1 раза ( $p < 0,001$ ). Така різниця свідчить про більш виражене поширення запальних змін у яснах у дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

Таблиця 3.2.

**Показники стану пародонта у обстежених дітей з карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту,  $M \pm m$**

| Показники<br>Група                               | РМА, %                          | Проба Ш-П                     | Кровот.                        |
|--|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 6-7 років,<br>n=55                               | $23,25 \pm 2,27$<br>$p < 0,001$ | $1,65 \pm 0,17$<br>$p < 0,05$ | $0,25 \pm 0,03$<br>$p < 0,001$ |
| Діти без супутньої патології,<br>6-7 років, n=58 | $5,72 \pm 0,73$                 | $1,32 \pm 0,11$               | $0,08 \pm 0,07$                |

Примітка. p – показник вірогідності відмінностей клінічних показників дітей із показниками дітей без супутньої патології.

Показник проби Ш-П у дітей із супутньою патологією становив  $1,65 \pm 0,17$ , що достовірно перевищувало значення у дітей без хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту –  $1,32 \pm 0,11$  ( $p < 0,05$ ). Хоча відмінність за цим показником була менш вираженою, ніж за індексом РМА,

вона також підтверджує наявність більш несприятливого стану тканин пародонта в основній групі обстежених дітей.

Особливо показовою була динаміка кровоточивості ясен. У дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту цей показник становив  $0,25 \pm 0,03$ , тоді як у дітей без супутньої патології –  $0,08 \pm 0,07$ . Отже, рівень кровоточивості був вищим більш ніж у 3 рази та мав статистично достовірний характер ( $p < 0,001$ ). Це свідчить про більшу активність запального процесу в тканинах пародонта та підвищену вразливість судинного компонента ясен у дітей із соматичною патологією.

Таким чином, результати таблиці 3.2 підтверджують, що хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту у дітей 6–7 років поєднуються не лише з вищою інтенсивністю каріозного процесу, але й із більш вираженими клінічними ознаками запалення тканин пародонта. Це обґрунтовує необхідність раннього виявлення таких дітей, проведення поглибленого стоматологічного обстеження та розробки спеціальних лікувально-профілактичних заходів.

Показники стану гігієни порожнини рота наведено у таблиці 3.3. За індексом Silness-Loe у дітей із карієсом зубів і запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічної патології шлунково-кишкового тракту встановлено достовірно гірший гігієнічний стан порожнини рота порівняно з дітьми без супутньої патології. Значення цього індексу становило  $1,60 \pm 0,13$  проти  $1,30 \pm 0,11$ , тобто було вищим на 23,1 % ( $p < 0,001$ ). Це вказує на більшу вираженість зубного нальоту в обстежених дітей із соматичною патологією та підтверджує роль гігієнічного чинника у формуванні карієсу й запальних захворювань пародонта.

Таблиця 3.3.

**Показники стану гігієни порожнини рота у обстежених дітей з карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту,  $M \pm m$**

| Показники<br>Група                               | Silness-loe          | Stallard             |
|--|----------------------|----------------------|
| 6-7 років,<br>n=55                               | 1,60±0,13<br>p<0,001 | 0,26±0,03<br>p<0,001 |
| Діти без супутньої патології,<br>6-7 років, n=58 | 1,30±0,11            | 1,58±0,14            |

Примітка. p – показник вірогідності відмінностей клінічних показників дітей із показниками дітей без супутньої патології.

Узагальнюючи результати таблиць 3.1–3.3, можна зазначити, що діти 6–7 років із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту характеризуються більш несприятливим стоматологічним статусом порівняно з дітьми без супутньої патології. У них встановлено достовірне підвищення інтенсивності каріозного процесу, більшу вираженість запалення ясен, підвищення кровоточивості та погіршення гігієнічного стану порожнини рота. Отримані дані підтверджують необхідність диференційованого підходу до профілактики та лікування стоматологічних захворювань у дітей із хронічною патологією шлунково-кишкового тракту.

### **3.2. Молекулярно-генетичні дослідження поліморфізмів генів факторів росту у дітей з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту та стоматологічною патологією**

Анатомо-фізіологічна близькість органів ротової порожнини і травного тракту, спільність іннервації та гуморальної регуляції створюють передумови залучення органів порожнини рота в патологічний процес при різних порушеннях в органах шлунково-кишкового тракту. Хронічні захворювання шлунка та кишечника викликають різного ступеня порушення всмоктування харчових речовин, що призводять до хвороб обміну речовин, які у свою чергу несприятливо впливають на стан пародонта, формування та структури твердих тканин зубів у дітей.

Різні фактори, такі як клітинні, молекулярні та генетичні, можуть впливати на тяжкість хвороб органів травлення. У кількох дослідженнях було висловлено припущення, що генетичні фактори значною мірою пояснюють, зокрема, патогенез гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, його ускладнень та фенотипічну дисперсію тяжкості деяких симптомів, при цьому внесок спадковості у розвиток захворювання становить, за оцінками, 31 % [28]. Механізми регуляції відновлювальних процесів у гастродуоденальній слизовій оболонці здійснюються під контролем цитокінів, що належать до групи ростових факторів. На особливу увагу заслуговують гени факторів росту, такі як трансформуючий фактор росту- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), епідермальний фактор росту (EGF). Велике значення у розвиток патологічного процесу має вплив ендотеліну (EDN1) на медіатори запалення. Дані літератури свідчать, що цитокіни групи TGF- $\beta$  у шлунково-кишковому тракті виконують функції регуляторів клітинного росту та диференціювання, метаболізму протеїнів екстрацелюлярного матриксу, імунологічного гомеостазу та запальних реакцій. Епідермальний фактор росту (EGF) індукує проліферацію клітин, бере участь у регуляції їх диференціювання, сприяє утворенню судин [77].

Вивчення генетичних поліморфізмів та їх асоціацій у дітей із захворюваннями шлунково-кишкового тракту зі стоматологічною патологією набуває сьогодні важливого значення, тому що дозволяє вчасно взяти профілактичних заходів, запобігти розвитку або полегшивши перебіг захворювання, та застосовувати терапію з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта.

Частота народження алелей і генотипів генів EDN1 (Lys198Asn(G/T5665), EGFR (A2073T), TGFβ1(Arg25Pro(C915T)) у дітей з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту та стоматологічною патологією представлена в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4.

**Частота народження алелей і генотипів досліджуваних генів у дітей з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту та стоматологічною патологією**

| Алель, генотип EDN1 | EDN1<br>Lys198Asn (G/T5665),<br>n=20<br>n, % | Алель, генотип EGFR | EGFR<br>A2073T,<br>n=20<br>n, % | Алель, генотип TGFβ1 | TGFβ1<br>Arg25Pro<br>C915T,<br>n=20<br>n, % |
|---------------------|--|---------------------|---------------------------------|----------------------|---|
| G                   | 36(90)                                       | A                   | 20(50)                          | C915                 | 32(80)                                      |
| T                   | 4(10)  | T                   | 20(50)                          | 915T                 | 8(20)                                       |
| G/G                 | 16(80)                                       | A/A                 | 5(25)                           | C/C                  | 14(70)                                      |
| G/T                 | 4(20)  | A/T                 | 10(50)                          | C/T                  | 4(20)                                       |
| T/T                 | 0  | T/T                 | 5(25)                           | T/T                  | 2(10)                                       |

Одним з біомаркерів та потужних судинозвужувальних речовин, що синтезуються в ендотелії, є ендотелін-1 (EDN1). У цій роботі досліджували поліморфізм Lys198Asn(G/T5665) гена EDN1 у групі дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Функціонально повноцінний алель G виявлено у 90 % дітей, генотип G/G – у 80 %. Носії гетерозиготного генотипу G/T становлять 20 %. Мінорний генотип T у досліджуваній групі дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту не

виявлено. Заміна G/T у п'ятому екзоні в 5665-й позиції нуклеотидної послідовності призводить до заміни амінокислоти лізин (Lys) на аспарагін (Asn) 198 позиції амінокислотної послідовності, змінюючи білкову структуру та активність ферменту. Гомозиготне носійство алеля Asn даного поліморфного маркера пов'язане з високим рівнем ендотеліну-1 [131].

Епідермальний фактор росту (EGF) бере участь у проліферації та диференціювання клітин. EGF є важливим фактором росту для регуляції нормальної тканини стравоходу через зв'язування з EGFR. Активність чинників зростання залежить від експресії рецепторного апарату. EGFR виявлено у багатьох тканинах організму. Активність EGFR важлива для здійснення більшості його функцій, включаючи зміну рухливості клітин та ініціацію синтезу ДНК. Рецептор епідермального фактора росту (EGFR), виявлений в епітелії травного тракту, відіграє важливу роль у відновленні епітелію та демонструє підвищену експресію у різних новоутвореннях, включаючи пухлини стравоходу. Проведено вивчення поліморфізму гена A2073T рецептора епідермального фактора росту (EGFR) у дітей з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Дослідження показало наступну поширеність генотипів поліморфізму A2073T гена EGFR в добірці дітей, що вивчається: Функціонально повноцінний генотип A/A становить 25,0 %. Мінорний генотип T/T серед досліджуваних пацієнтів також виявлено у 25 %. Найбільш поширеним був гетерозиготний варіант гена A2073T - 50,0 %. Алелі A і T однаково представлені – по 50 %.

EGFR пов'язує не тільки епідермальний фактор росту, але і TGF- $\beta$ 1, ген трансформуючого ростового фактора- $\beta$ 1, стимулюючи тим самим процеси клітинної проліферації та репарації. Цей цитокін регулює експресію генів, що кодують фібрилярний колаген I та III типів. TGF- $\beta$ 1, що продукується опасистими клітинами, еозинофілами та епітеліальними клітинами стравоходу, є ключовим цитокіном для епітеліального фіброзу та трансформації епітеліальних клітин. Дослідження поліморфізму C915T(Arg25Pro) гена TGF- $\beta$ 1 у групі дітей із хронічними захворюваннями

шлунково-кишкового тракту показало, що 80 % дітей є носіями гомозиготного генотипу С/С. Гетерозиготний варіант гена С915Т (Arg25Pro) виявлено у 18,4 %. Мінорний генотип Т/Т(Pro25Pro) серед досліджуваних пацієнтів представлений у 1,6 %.

У таблиці 3.5 показана оцінка впливу поліморфних варіантів досліджуваних генів EDN1 (Lys198Asn(G/T5665), EGFR (A2073T), TGF- $\beta$ 1(C915T, Arg25Pro) на показники твердих тканин постійних зубів, пародонтальних індексів у дітей з хронічними гастроентерологічними захворюваннями.

Таблиця 3.5.

**Оцінка впливу поліморфних варіантів досліджуваних генів на показники твердих тканин постійних зубів, пародонтальних індексів та індексів гігієни ротової порожнини у дітей з хронічними гастроентерологічними захворюваннями, М $\pm$ m**

| Генотип         | EDN1<br>Lys198Asn<br>(G/T5665) |                           | EGFR<br>A2073T  |                           |                           | TGF $\beta$ 1<br>Arg25Pro<br>C915T |                           |
|-----------------|--------------------------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------------|---------------------------|
|                 | G/G                            | G/T                       | A/A             | A/T                       | T/T                       | C/C                                | C/T+T/T                   |
| n               | 16                             | 4                         | 5               | 10                        | 5                         | 14                                 | 6                         |
| %               | 80                             | 20                        | 25              | 50                        | 25                        | 70                                 | 30                        |
| КПВП            | 5,0 $\pm$ 3,0                  | 5,3 $\pm$ 3,5<br>p>0,05   | 5,8 $\pm$ 4,2   | 3,8 $\pm$ 3,4<br>p>0,05   | 2,8 $\pm$ 1,5<br>p>0,05   | 5,0 $\pm$ 3,4                      | 1,8 $\pm$ 3,6<br>p>0,05   |
| РМА, %          | 43,6 $\pm$ 19,1                | 42,6 $\pm$ 21,1<br>p>0,05 | 53,1 $\pm$ 12,2 | 47,3 $\pm$ 17,0<br>p>0,05 | 17,8 $\pm$ 16,4<br>p>0,05 | 42,3 $\pm$ 19,2                    | 36,2 $\pm$ 28,3<br>p>0,05 |
| Проба Ш-П       | 1,75 $\pm$ 0,30                | 1,7 $\pm$ 0,36<br>p>0,05  | 1,8 $\pm$ 0,20  | 1,7 $\pm$ 0,3<br>p>0,05   | 1,3 $\pm$ 0,8<br>p>0,05   | 1,64 $\pm$ 0,5                     | 1,7 $\pm$ 0,43<br>p>0,05  |
| Кровото чивість | 0,79 $\pm$ 0,32                | 0,7 $\pm$ 0,25<br>p>0,05  | 0,62/0,27       | 0,77 $\pm$ 0,38<br>p>0,05 | 0,5 $\pm$ 0,40<br>p>0,05  | 0,72 $\pm$ 0,41                    | 0,63 $\pm$ 0,34<br>p>0,05 |
| Stallard        | 2,1 $\pm$ 0,55                 | 1,7 $\pm$ 1,1<br>p>0,05   | 2,0 $\pm$ 0,08  | 2,1 $\pm$ 0,8<br>p>0,05   | 1,9 $\pm$ 0,8<br>p>0,05   | 2,1 $\pm$ 0,6                      | 2,0 $\pm$ 0,8<br>p>0,05   |

Примітка: р – показник вірогідності відмінностей клінічних показників групи дітей із функціонально повноцінними генотипами від групи дітей із поліморфними генотипами.

Вивчення впливу поліморфізму гена ендотеліну-1 (EDN1) у дітей з хронічними гастроентерологічними захворюваннями на показники твердих тканин постійних зубів, пародонтальних індексів та індексів гігієни ротової порожнини показало, що даний поліморфізм не впливає на показники досліджуваних стоматологічних індексів.

При зіставленні середніх значень твердих тканин постійних зубів у обстежених дітей виявлено, що індекс КПВп в 1,5 раза вище за наявності функціонально повноцінного генотипу AA гена EGFR у порівнянні з дітьми, носіями гетерозиготного генотипу AT, і в 2 раза перевищує за наявності мутантного генотипу TT. Така ж тенденція спостерігається і для гена TGF- $\beta$ 1: наявність A2073T мутантного алеля T зменшує у 2,8 раза індекс КПВп у дітей із хронічними гастроентерологічними захворюваннями.

Дослідження пародонтальних індексів показало, що ступінь запалення за індексом гінгівіту РМА становила  $53,1 \pm 12,2$  у дітей з функціонально повноцінним генотипом гена EGFR, а у дітей з гомозиготним мутантним геном дана величина дорівнює  $17,8 \pm 16,4$ , тобто в 3 рази менше. Ця закономірність виявляється і за наявності мутантного алеля в гетерозиготній формі, але меншою мірою (зменшення 12 %). Інтенсивність запалення (проба Шиллера-Писарева) зменшується в 1,4 раза у носіїв гомозиготного мутантного генотипу, а кровоточивість (індекс кровоточивості) у 1,2 раза.

Наявність мутантного алеля 915T гена TGF- $\beta$ 1 також сприяє зменшенню значень пародонтальних індексів на 15-20 % у дітей з хронічними гастроентерологічними захворюваннями порівняно з дітьми тієї ж групи без поліморфізму даного гена.

На індекс гігієни ротової порожнини «Stallard» поліморфізм генів EGFR, TGF- $\beta$ 1 не впливає.

Поліморфний варіант гена EGFR, що утворюється в результаті заміни A/T в позиції 2073, призводить до розщеплення фрагмента «дикого» типу, в результаті утворюється усічена форма EGFR, що формує укорочений транскрипт без доменного трансмембранного, який не може зв'язуватися

всередині мембрани і не може діяти, як передавач сигналу. Генотип -2073T/T гена EGFR сприяє більш низькій експресії епідермального фактору зростання EGF.

Показано, що варіантний генотип TT поліморфізму EGFR с.2073A>T був пов'язаний із значним зниженням ризику астроцитомі порівняно з генотипом AA.

Ген TGF- $\beta$ 1 є високополіморфним. Поліморфізм у положенні +915 сигнальної послідовності, який змінює кодон 25 (аргінін→пролін), пов'язаний з індивідуальними варіаціями в рівнях продукції TGF- $\beta$ 1. Гомозиготний C915C(Arg25Arg) генотип пов'язаний з більш високим рівнем TGF- $\beta$ 1, ніж гетерозиготний C915T(Arg25Pro) генотип, що призводить до пригнічення запальної відповіді та порушення регуляції перерахованих вище процесів. Поліморфізм C915T(Arg25Pro) гена TGF- $\beta$ 1 може вплинути на модуляцію запального процесу і при пародонтиті. Було продемонстровано, що 72,5 % пацієнтів із хронічним пародонтитом мали генотип 915C. У здорових цей генотип виявлено в 52,5 % випадків. Найімовірніше, у дітей з генотипом C/C (Arg/Arg) гена TGF- $\beta$ 1 порівняно з носіями генотипу T/T (ProPro), будуть спостерігатися більш істотні зміни структури тканин стравоходу, що може призвести до більш тяжкого перебігу основного захворювання і пародонтиту.

Ендотеліальна дисфункція впливає на регіональний кровообіг, що викликає гіпоксію тканин, тим самим зменшуючи опір тканини стравоходу та її здатність протистояти кислотному рефлюксу. Тканинна гіпоксія призводить до більш високого рівня продуктів перекисного окислення та зниження тону та рухливості стравоходу, підтримуючи підвищене виробництво соляної кислоти. З іншого боку, у пацієнтів з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту ендотеліальна дисфункція може розвиватися як вторинна патологія, посилюючи клінічний перебіг хвороби [95]. TGF- $\beta$ 1 може чинити профібротичну дію на фіброblastи стравоходу і безпосередньо індукувати експресію профібротичних генів, таких як фібронектин, колаген I, періостин та актин

гладких м'язів у фібробластах [31, 44]. У той же час він посилює синтез білків міжклітинного матриксу, сприяє загоєнню ран, має анаболічну дію. Ендотелін, впливаючи на цитокіни та інші медіатори запалення, призводить до розвитку патологічного процесу і в пародонті [131], проте, як показало наше дослідження, ці зміни не є критичними. Наявність мінорного алеля T у складі гетерозиготного генотипу в досліджуваній групі дітей може позначатися на розвитку дисфункції ендотелію. Протективні властивості мають і гетерозиготні генотипи AT. На експериментальній моделі пародонтиту мишей продемонстровано, що інгібування EGFR забезпечує значне зменшення запалення пародонта та втрату альвеолярної кістки [23]. Таким чином, пригнічення EGFR важливо для відновлення епітелію травного тракту і потенційно є ефективним лікуванням пародонтиту. Поліморфізм Lys198Asn(G/T5665) гена ендотеліну-1 (EDN1) у дітей з хронічними гастроентерологічними захворюваннями не впливає на показники твердих тканин постійних зубів, пародонтальних індексів та індексу гігієни порожнини рота. Отримані дані про вплив генетичних поліморфізмів генів на стоматологічні показники дозволяють своєчасно розробляти ефективні методи прогнозування та лікування як твердих тканин зубів, так і запально-дистрофічних змін у тканинах пародонта.

Хронічні хвороби органів травлення належать до найпоширеніших захворювань дитячого віку. Їхня поширеність нині перевищує 100 випадків на 1000 дитячого населення. За останні 20 років поширеність гастроентерологічних захворювань у дітей зросла на 30%. Підвищення захворюваності у дітей відзначається у віці 5-6 та 9-12 років, тобто в періоди найбільш інтенсивних морфофункціональних змін у дитячому організмі, коли внаслідок нерівномірного росту та дозрівання окремих органів і систем виникають диспропорції росту й дисфункція органів. З огляду на те, що в основі патогенезу хвороб органів травлення лежить хронічне запалення, головними складовими якого є цитокіни, вивчення генів, що їх кодують, а також відповідних поліморфізмів, є важливим завданням під час дослідження механізмів розвитку, перебігу захворювання та виявлення схильності до цієї

патології. Як у прогресуванні хронічних гастроентерологічних захворювань, так і захворювань пародонта ключову роль відіграють імунозапальні процеси за участю цитокінів, відповідальних за деструкцію тканин [36, 64]. Центральним регулятором запалення є фактор некрозу пухлин TNF $\alpha$ . TNF $\alpha$  переважно характеризується як прозапальний цитокін. TNF $\alpha$  може відігравати важливу роль у регуляції апоптотичної загибелі клітин і секреції, а жорстка регуляція TNF $\alpha$  є важливою для підтримання цілісності епітеліального бар'єра.

Проведено дослідження поліморфізму G-308A гена TNF-альфа, цитокіну, що бере участь у системному запаленні, у 20 дітей із хронічними гастроентерологічними захворюваннями. Установлено, що серед обстежених пацієнтів переважає функціональний варіант гена TNF-G/G (75 %) та алель G (82,5 %) у положенні промотора -308 (табл. 3.6).

Таблиця 3.6.

**Частота зустрічальності алелів і генотипів гена TNF (G-308A) у дітей із хронічними гастроентерологічними захворюваннями та стоматологічною патологією**

| Ген, поліморфізм | n  | Алель G, n (%) | Алель A, n (%) | Генотип G/G, n (%) | Генотип G/A, n (%) | Генотип A/A, n (%) |
|------------------|----|----------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| TNF G-308A       | 20 | 35 (87,5)      | 5 (12,5)       | 15 (75)            | 5 (25)             | 0                  |

Гетерозиготний генотип виявлено у 25 % пацієнтів досліджуваної групи. Поліморфізм 308G>A гена TNF- $\alpha$  у гомозиготному стані A/A у досліджуваній групі дітей не виявлено.

G/A-поліморфізм TNF- $\alpha$ -308 (rs1800629) локалізований у ділянці промотора та пов'язаний із підвищеною продукцією TNF- $\alpha$  [67]. Алель G асоційований із нормальним рівнем фактора некрозу пухлин TNF- $\alpha$  у плазмі крові; алель A асоційований із підвищеним рівнем продукції TNF- $\alpha$ , що призводить до активації місцевих запальних реакцій і порушення регуляції

різних біохімічних процесів. G-308A-поліморфізм демонстрував кореляцію з 20-40 % підвищенням експресії TNF $\alpha$ , що значною мірою відображало сприйнятливість до інфекцій [58, 33]. Поліморфізм G-308A гена TNF $\alpha$  пов'язують із підвищеною базальною та індукованою продукцією TNF $\alpha$  у процесі реалізації запалення.

За даними багаторічного спостереження показано предикторну роль TNF- $\alpha$  у розвитку гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). У регресійних моделях рівень TNF- $\alpha$   $\geq$  6 пг/мл прогнозує ГЕРХ, тобто запалення є ключовим фактором ГЕРХ [33].

Прозапальний цитокін TNF $\alpha$  відіграє фундаментальну роль і в підтриманні гомеостазу кишечника. Вважається, що він виконує основні функції під час фізіологічних і патофізіологічних станів у кишечнику [104].

Механізми розвитку запальних захворювань пародонта на тлі запальних захворювань шлунково-кишкового тракту пов'язані з порушенням динамічної рівноваги між факторами агресії та захисту, насамперед за рахунок розладів нейрогуморальної регуляції шлунково-кишкового тракту. Лікування стоматологічної патології чинить позитивний вплив на перебіг запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, що, можливо, пов'язано з нормалізацією мікробіоценозу порожнини рота та зменшенням несприятливого впливу патогенних мікроорганізмів, а також продуктів їхньої життєдіяльності на моторну функцію верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Під час зіставлення середніх значень показників твердих тканин постійних зубів у обстежених дітей встановлено, що індекс КПВп у 1,7 раза вищий за наявності гетерозиготного генотипу G/A гена TNF порівняно з дітьми-носіями функціонально повноцінного генотипу G/G (табл. 3.7), тобто спостерігалася знижена стійкість емалі до карієсу за наявності мутантного алеля.

Таблиця 3.7.

**Оцінка впливу поліморфних варіантів гена TNF G-308A на показники твердих тканин постійних зубів, пародонтальних індексів та індексів гігієни порожнини рота у дітей із хронічними гастроентерологічними захворюваннями,  $M \pm m$**

| Генотип | n  | %  | КПВП              | РМА, %              | Проба Шиллера-Писарева | Кровоточивість    | Stallard          |
|---------|----|----|-------------------|---------------------|------------------------|-------------------|-------------------|
| G/G     | 15 | 75 | 3,5±3,6           | 40,2±22,9           | 1,6±0,5                | 0,6±0,4           | 1,9±0,6           |
| G/A     | 5  | 25 | 5,8±3,5<br>p>0,05 | 44,3±40,2<br>p>0,05 | 1,6±1,7<br>p>0,05      | 0,7±0,6<br>p>0,05 | 2,3±1,9<br>p>0,05 |

Примітка. p - показник вірогідності відмінностей клінічних показників групи дітей із функціонально повноцінними генотипами від групи дітей із поліморфними генотипами.

Вивчення впливу поліморфізму G-308A гена TNF у дітей із хронічними гастроентерологічними захворюваннями на показники пародонтальних індексів та індексів гігієни порожнини рота показало, що цей поліморфізм істотно не впливає на показники досліджуваних стоматологічних індексів. Статистично достовірних відмінностей між групами дітей із різними генотипами виявлено не було.

Показано, що цитокіни слини корелюють із пародонтальним статусом і запальним навантаженням у порожнині рота [104]. Отже, діти з гетерозиготним поліморфізмом G/A гена TNF-альфа потенційно мають вищий рівень цього запального цитокіну, що сприяє гострому характеру перебігу запального процесу при запальних захворюваннях шлунково-кишкового тракту, а також запаленню тканин пародонта.

### ***Висновки до розділу 3:***

– У дітей 6–7 років із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту встановлено достовірно вищу інтенсивність ураження твердих тканин постійних зубів порівняно з дітьми без супутньої патології. Індекс КПВз становив  $0,46 \pm 0,05$  проти  $0,17 \pm 0,03$ , тобто був вищим у 2,7 раза ( $p < 0,001$ ).

– Структурний аналіз індексу КПВ показав, що компонент «карієс» у дітей із хронічною гастроентерологічною патологією перевищував показник дітей без супутньої патології у 5,7 раза, а компонент «пломба» – у 2,1 раза ( $p < 0,001$ ). Це свідчить про більш активне формування каріозного процесу вже на ранньому етапі прорізування постійних зубів.

– Стан тканин пародонта у дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту характеризувався достовірно більш вираженими запальними змінами. Індекс РМА становив  $(23,25 \pm 2,27)$  % проти  $(5,72 \pm 0,73)$  % у дітей без супутньої патології, тобто був вищим у 4,1 раза ( $p < 0,001$ ).

– У дітей із супутньою патологією також встановлено достовірне підвищення показника проби Шиллера-Писарева до  $1,65 \pm 0,17$  проти  $1,32 \pm 0,11$  ( $p < 0,05$ ) та кровоточивості ясен до  $0,25 \pm 0,03$  проти  $0,08 \pm 0,07$  ( $p < 0,001$ ), що підтверджує більшу активність запального процесу в тканинах пародонта.

– Гігієнічний стан порожнини рота у дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту був достовірно гіршим за показником Silness-Loe, який становив  $1,60 \pm 0,13$  проти  $1,30 \pm 0,11$  у дітей без супутньої патології ( $p < 0,001$ ). Це вказує на більшу вираженість зубного нальоту та його роль у підтриманні карієсогенної і запальної ситуації в порожнині рота.

– Поліморфізм гена EDN1 у дітей з хронічними гастроентерологічними захворюваннями не впливає на показники твердих тканин постійних зубів, пародонтальних індексів та індексу гігієни порожнини рота.

– Вивчення впливу поліморфізму генів EGFR і TGF- $\beta$ 1 у дітей з хронічними гастроентерологічними захворюваннями на показники твердих тканин постійних зубів, пародонтальних індексів та індексів гігієни ротової порожнини показало, що наявність мутантних алелей досліджуваних генів є протективним фактором. Поліморфізм генів EGFR, TGF- $\beta$ 1 не впливає на індекс гігієни ротової порожнини «Stallard».

– Дані щодо впливу генетичних поліморфізмів генів на стоматологічні показники, представлені в роботі, дозволяють розробляти ефективні методи прогнозування та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей з хронічними гастроентерологічними захворюваннями.

– Під час дослідження поліморфізму G-308A гена TNF у групі дітей із запальними захворюваннями шлунково-кишкового тракту встановлено, що серед обстежених пацієнтів переважає функціональний варіант гена TNF-G/G (75 %) та алель G (82,5 %) у положенні промотора -308. Гетерозиготний генотип представлений у 25 % пацієнтів досліджуваної групи. Поліморфізм 308G>A гена TNF- $\alpha$  у гомозиготному стані A/A у досліджуваній групі дітей не виявлено.

– Наявність мутантного алеля в гетерозиготному стані у обстежених дітей пов'язана зі збільшенням індексу КПВп у 1,7 раза та незначним підвищенням інших стоматологічних індексів порівняно з дітьми-носіями функціонально повноцінного генотипу G/G.

– Отримані дані щодо впливу генетичного поліморфізму G-308A гена TNF на стоматологічні показники при запальних захворюваннях шлунково-кишкового тракту сприятимуть забезпеченню науково обґрунтованого підходу до методів діагностики, терапії та реабілітації дітей із цим видом патології.

Матеріали розділу опубліковані в праці [1], наведеній у додатку А.

## РОЗДІЛ 4

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ ПРИ СУКУПНІЙ ПАТОЛОГІЇ КАРІЄСУ ТА ПАРОДОНТИТУ У ЩУРІВ

Відповідь на завдання комплексної профілактики основних стоматологічних захворювань зумовлює необхідність поглибленого експериментального вивчення патогенетичних механізмів, що виникають при поєднаному перебігу карієсу та пародонтиту і супроводжуються порушенням мінералізуючої функції пульпи, посиленням резорбції альвеолярної кістки, розвитком запалення, дисбіозу та оксидативного стресу в тканинах порожнини рота. Важливе місце у формуванні сукупної патології посідають зміни активності кислої та лужної фосфатази, що відображають співвідношення процесів демінералізації й мінералізації, а також порушення антиоксидантно-прооксидантної рівноваги, зниження місцевого неспецифічного захисту та підвищення мікробного обсіменіння тканин ясен. Саме в експерименті стає можливим об'єктивне визначення інтенсивності каріозного процесу, ступеня атрофії альвеолярного відростка, показників ремоделювання кісткової тканини, активності лізоциму й уреаз, ступеня дисбіозу, вмісту МДА, активності каталази, індексу АПІ, а також маркерів запалення та антитоксичної функції печінки.

У цьому розділі наведено експериментальне обґрунтування застосування лікувально-профілактичного комплексу при сукупній патології карієсу та пародонтиту у щурів на основі аналізу біохімічних змін у пульпі різців, тканинах ясен, альвеолярній кістці щелеп і сироватці крові. Одержані результати дозволяють оцінити карієспрофілактичну, пародонтопротекторну, остеотропну, протизапальну, антидисбіотичну, антиоксидантну та гепатопротекторну дію запропонованого комплексу, що включав препарат «Мінерол», Інос К<sub>2</sub>+Д<sub>3</sub>+Са, щоденну гігієну зубною пастою «Мінерол» та місцеве застосування фітогелю «Біотрит-Дента». Застосування зазначених

засобів дає змогу обґрунтувати їхню здатність гальмувати розвиток каріозного процесу, зменшувати запально-деструктивні зміни у тканинах пародонта, стабілізувати процеси мінералізації та ремоделювання кісткової тканини, а також нормалізувати показники місцевого антимікробного захисту й системної відповіді організму.

#### **4.1. Вплив моделювання карієсу зубів карієсу зубів на тлі дієтичної добавки «Мінерол» та зубної пасти «Мінерол» на біохімічні показники твердих тканин зубів та щелеп щурів**

Перша частина експерименту включала в себе дослідження, які були присвячені вивченню патогенних чинників розвитку карієсу зубів та впливу дієтичної добавки «Мінерол» та зубної пасти «Мінерол» на біохімічні показники твердих тканин зубів та щелеп щурів.

В таблиці 4.1 узагальнені результати аналізу показників каріозного процесу у щурів, які отримували засоби «Мінерол» на тлі карієсогенного раціону.

Споживання щурами карієсогенного раціону протягом 50 днів сприяло розвитку активного каріозного процесу. Так, кількість каріозних порожнин у зубах 2-ї групи тварин збільшилася у 2,7 раза ( $p < 0,001$ ), а їхня глибина ще більш – у 3,7 раза ( $p < 0,001$ ).

Щоденне введення щурам 3-ї групи, яким моделювали карієс зубів, препарату «Мінерол» та чищення зубів пастою «Мінерол» мали карієспрофілактичний ефект, достовірно знизивши кількість каріозних порожнин на 35,0 % ( $p_1 < 0,001$ ) та їхню глибину на 54,6 % ( $p_1 < 0,001$ ). Кількість каріозних уражень в зубах щурів 3 групи, незважаючи на суттєві поліпшення, дещо перевищували нормальні значення, які відзначені у інтактних щурів, які споживали стандартну дієту віварію ( $p < 0,05$ ), а глибина порожнини відповідала показнику у інтактній групі (табл. 4.1).

Таблиця 4.1.

**Показники каріозного процесу у щурів, які отримували препарат «Мінерол» і гігієну зубної пастою «Мінерол» на тлі карієсогенного раціону,  $M \pm m$**

| Показники<br>Групи щурів                        | Каріозні ураження                          |  |
|---|--|--|
|   | Кількість, середня на 1 щура               | Глибина, бали                              |
| 1. Дієта віварію, n=10                          | 3,0±0,8                                    | 3,2±0,8                                    |
| 2. Карієсогенний раціон (КР), n=10              | 8,0±0,6<br>p<0,001                         | 11,9±0,3<br>p<0,001                        |
| 3. КР + «Мінерол» + зубна паста «Мінерол», n=10 | 5,2±0,4<br>p<0,05<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 5,4±1,3<br>p>0,01<br>p <sub>1</sub> <0,001 |

Примітки:

1. p – показник вірогідності відмінностей від групи «Дієта віварію»;
2. p<sub>1</sub> – показник вірогідності відмінностей від групи «Карієсогенний раціон».

У таблиці 4.2 наведено результати визначення активності кислої та лужної фосфатаз у пульпі різців щурів. Відомо, що активність цих ферментів у пульпі зубів визначає мінералізуючу функцію пульпи.

Таблиця 4.2.

**Активність фосфатаз в пульпі різців щурів, які отримували препарат «Мінерол» і гігієну зубної пастою «Мінерол» на тлі карієсогенного раціону,  $M \pm m$**

| Показники<br>Групи щурів                        | Активність кислої фосфатази, нкат/г           | Активність лужної фосфатази, нкат/г        |
|---|---|--|
| 1. Дієта віварію, n=10                          | 0,023±0,002                                   | 1,93±0,12                                  |
| 2. Карієсогенний раціон (КР), n=10              | 0,043±0,003<br>p<0,001                        | 1,29±0,10<br>p<0,001                       |
| 3. КР + «Мінерол» + зубна паста «Мінерол», n=10 | 0,026±0,002<br>p>0,1<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 1,75±0,11<br>p>0,1<br>p <sub>1</sub> <0,05 |

Примітки:

1. p – показник вірогідності відмінностей від групи «Дієта віварію»;
2. p<sub>1</sub> – показник вірогідності відмінностей від групи «Карієсогенний раціон».

Активність кислої фосфатази в пульпі зубів щурів 2-ї групи збільшилася на 86,9 % (p<0,001), а активність лужної фосфатази пульпи навпаки знизилася на 33,2 % (p<0,001). Кисла фосфатаза є деструктивним ферментом, діє при низьких значеннях рН та руйнує тканини зубів. Лужна фосфатаза бере участь у процесах мінералізації та формуванні кристалів гідроксиапатиту твердих тканин зуба та діє при оптимумі рН у лужному діапазоні. Тому значним збільшенням активності кислої фосфатази та одночасним зниженням активності лужної фосфатази в пульпі зубів щурів 2-ї групи можна пояснити збільшення у них кількості та глибини каріозних уражень завдяки порушенню мінералізуючої функції пульпи.

Пероральне введення «Мінеролу» та чищення зубів пастою «Мінерол» щурам 3-ї групи в карієсогенних умовах надали виражений профілактичний ефект на порушену активність фосфатаз пульпи. Так, під впливом перорального застосування «Мінеролу» в поєднанні з гігієною зубною пастою «Мінерол» активність кислої фосфатази пульпи знизилася на 39,5 % ( $p_1 < 0,001$ ), а лужної – збільшилася на 35,7 % ( $p_1 < 0,05$ ). При цьому, рівень активності обох фосфатаз пульпи відповідав значенням пульпи у інтактних тварин ( $p > 0,1$ ).

Застосування комплексу не змогло повністю загальмувати розвиток каріозного процесу цих щурів, як показано в таблиці 4.1. На наш погляд це можна пояснити дуже жорсткими умовами карієсогенної дієти Бугаєвої та Нікітіна, споживання якої викликало окрім розвитку карієсу і суттєве відставання у прирості маси тіла щурів. Застосування комплексу «Мінерол» не вплинуло на зниження маси тіла тварин. Це може бути пов'язано і з сорбційними властивостями препарату. Тому на наш погляд доцільно досліджувати цей комплекс із додатковим поєднанням препаратів кальцію.

#### **4.2. Вплив сукупної патології карієсу та пародонтиту на біохімічні показники на тлі лікувально-профілактичного комплексу у щурів**

Друга частина експерименту включала в себе дослідження, які були присвячені вивченню впливу патогенних чинників розвитку карієсу зубів та захворювань пародонта і їх впливу на біохімічні показники крові, слизової оболонки порожнини рота та кісткової тканини у лабораторних щурів. Дослідження здійснювалось на основі аналізу зразків, отриманих від різних груп тварин, які піддавались різноманітним впливам, включаючи карієсогенний раціон та моделювання перекисного пародонтиту. Це дозволило визначити ефективність профілактичних та лікувальних засобів, що планувалося використовувати у роботі.

У таблиці 4.3 узагальнені результати оцінки ступеня атрофії альвеолярної кістки та ураження каріозним процесом у щурів.

Таблиця 4.3.

**Атрофія альвеолярного відростка та інтенсивність ураження карієсом зубів у тварин, які отримували лікувально-профілактичний комплекс при поєднаній патології,  $M \pm m$**

| Групи   | Показники | Атрофія альвеолярного відростка, %          | Показники карієсу                         |   |
|---|-----------|---|---|---|
|   |           |   | Кількість карієсу на 1 щура               | Глибина ураження, бали                    |
| 1. Інтактна група, n=10   |           | 28,7±0,4                                    | 4,0±0,2                                   | 4,2±0,3                                   |
| 2. Карієсогенний раціон (КР) + перекичний пародонтит (ПП), n=10 |           | 39,3±2,2<br>p<0,001                         | 8,1±0,4<br>p<0,001                        | 9,7±0,6<br>p<0,001                        |
| 3. КР +ПП+комплекс препаратів, n=10                             |           | 31,4±1,9<br>p<0,01<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 4,7±0,4<br>p>0,5<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 5,0±0,4<br>p>0,5<br>p <sub>1</sub> <0,001 |

Примітки:

1. p – показник вірогідності відмінностей з інтактною групою;
2. p<sub>1</sub> – показник вірогідності відмінностей з 2-ю групою «Карієсогенний раціон (КР) + перекичний пародонтит (ПП)».

З даних представлених в таблиці видно, що в 2-й групі тварин під впливом споживання карієсогенного раціону та додаткового введення в корм перекисленої олії протягом 2 місяців ступінь атрофії альвеолярного відростка достовірно збільшилася на 36,9 % (p<0,001) в порівнянні з показниками інтактної групи, що свідчить про значне посилення резорбційних процесів, викликаних розвитком пародонтиту.

Щоденна гігієна зубною пастою «Мінерол» та пероральне застосування лікувально-профілактичного комплексу у сукупності місцевого нанесення фітогеля «Біотрит Дента» тваринам 3-ї групи, на тлі моделювання поєднаної

патології призвело до значного зниження атрофії альвеолярного відростка на 20,1 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з щурами 2-ї групи (модель патології), наближаючись до параметрів у інтактній групі (дієта віварію). На підставі проведених морфометричних досліджень можна зробити висновок, що застосування лікувально-профілактичного комплексу, щоденна гігієна зубною пастою «Мінерол» та місцеве нанесення фітогелю «Біотрит-Дента» запобігало резорбції альвеолярної кістки на тлі карієсу та пародонтиту.

Споживання тваринами на тлі пародонтиту карієсогенної дієти протягом 2 місяців сприяло активному розвитку каріозного процесу. Так, кількість каріозних порожнин на 1 тварину – інтенсивність ураження карієсом зубів – у групі із сукупною патологією була у 2 рази ( $p < 0,001$ ) вищою, порівняно з 1 групою (дієта віварію). У групі тварин, яким щоденно чистили зуби, per os вводили лікувально-профілактичний комплекс та місцево застосовували гель, інтенсивність ураження карієсом порівняно з групою поєднаної патології була нижчою у 1,72 рази ( $p_1 < 0,001$ ). Глибина ураження зубів карієсом (у балах) у групі тварин із сукупною патологією була у 2,3 рази ( $p < 0,001$ ) вищою, ніж у інтактній групі (дієта віварію).

Суттєві покращення стану зубо-щелепної системи тварин із поєднаною патологією карієсу та пародонтиту встановлені після гігієни пастою «Мінерол», та проведенні лікувально-профілактичних заходів. Так, в 3-й групі тварин тривале застосування лікувальної терапії на тлі сукупної патології призвело до зниження глибини ураження карієсом у 1,94 рази ( $p > 0,5$ ) стосовно даних інтактної групи.

Отримані результати дослідження свідчать про значну пародонтопротекторну, остеотропну та карієспрофілактичну ефективність зубної пасти «Мінерол», та застосування лікувально-профілактичного комплексу в поєднанні з місцевим нанесенням фітогелю «Біотрит-Дента» на тлі пародонтиту та карієсу.

У таблиці 4.4 представлені результати біохімічного дослідження пульпи різців у щурів. Відомо, що співвідношення активності лужної до кислої фосфатази (ЛФ/КФ) визначає мінералізуючу функцію пульпи. Також, цей індекс вказує на перевищування одного із складових процесу ремоделювання: резорбції кісткової тканини, або остеогенезу. Кисла фосфатаза – деструктивний фермент, що діє при низьких рН і таким чином руйнує тканини зубів. Лужна фосфатаза бере участь у формуванні кристалів гідроксиапатитів тканин зубів у лужному діапазоні, а також у процесах мінералізації.

Таблиця 4.4.

**Активність кислої і лужної фосфатаз в пульпі різців щурів, які отримували лікувально-профілактичний комплекс на тлі сукупної патології,  $M \pm m$**

| Показники<br>Групи  | Активність<br>кислої<br>фосфатази,<br>мк-кат/кг | Активність<br>лужної<br>фосфатази,<br>нкат/кг | Мінералізуючий<br>індекс<br>ЛФ/КФ             |
|---|---|---|---|
| 1. Інтактна група, n=10   | 23,9±0,9  | 2,10±0,12                                     | 87,87±4,21                                    |
| 2. Карієсогенний раціон (КР) + перекисний пародонтит (ПП), n=10 | 42,0±1,5<br>p<0,001                             | 1,29±0,10<br>p<0,001                          | 30,71±2,32<br>p<0,001                         |
| 3. КР +ПП+комплекс препаратів, n=10                             | 25,6±0,8<br>p>0,2<br>p <sub>1</sub> <0,001      | 1,96±0,11<br>p>0,4<br>p <sub>1</sub> <0,001   | 76,56±3,42<br>p<0,05<br>p <sub>1</sub> <0,001 |

Примітки:

1. p – показник вірогідності відмінностей з інтактною групою;
2. p<sub>1</sub> – показник вірогідності відмінностей з 2-ю групою «Карієсогенний раціон (КР) + перекисний пародонтит (ПП)».

Аналіз даних, представлених в таблиці 4.4, свідчить, що моделювання пародонтиту та карієсу призводить до достовірного зниження активності ЛФ на 62,7 % (p<0,001) на тлі значного збільшення на 75,7 % (p<0,001) активності КФ. Також, відмічається достовірне зменшення мінералізуючого індексу

ЛФ/КФ в 2,8 раза ( $p < 0,001$ ), що свідчить про порушення процесів мінералізації твердих тканин зубів щурів, під впливом сукупної патології (карієсу і пародонтиту), та про посилення процесів демінералізації.

Таким чином, зниження активності ЛФ і мінералізуючого індексу (ЛФ/КФ) та одночасне підвищення КФ в пульпі зубів тварин при сукупній патології можна пояснити збільшенням кількості каріозних уражень та їх глибини, завдяки порушенню мінералізуючої функції пульпи зубів.

У той час гігієна зубів пастою «Мінерол», пероральне введення лікувально-профілактичного комплексу та місцеве нанесення фітогелю «Біотрит-Дента» на слизову оболонку ясен щурів призвело до збільшення активності ЛФ на 51,9 % ( $p_1 < 0,001$ ) порівняно з показниками 2-ї групи (модель комплексної патології).

Зміна цих показників свідчить про виражений карієспрофілактичний ефект лікувального комплексу, який ефективно стимулює мінералізуючу функцію пульпи зубів.

Активність КФ у пульпі різців 3-ї групи під впливом щоденної гігієни зубів пастою «Мінерол», застосування лікувально-профілактичного комплексу та місцеве нанесення фітогелю «Біотрит-Дента» на ясна щурів знизилася на 64,0 % ( $p_1 < 0,001$ ) порівняно з показниками 2-ї групи (моделювання карієсу та пародонтиту), що практично досягала показників інтактної групи. Внаслідок проведення комплексної лікувальної терапії та зміни показників активності ЛФ і КФ у пульпі щурів достовірно підвищився мінералізуючий індекс у 2,5 раза ( $p_1 < 0,001$ ) порівняно з показниками 2-ї групи, але не досягнув рівня інтактних тварин.

Підводячи підсумок проведених досліджень можна зробити висновок, що гігієна зубною пастою «Мінерол», застосування лікувально-профілактичного комплексу препаратів та місцеве нанесення фітогелю «Біотрит-Дента» має виражену здатність запобігати патологічному зниженню активності лужної фосфатази пульпи, покращенню процесів мінералізації в

твердих тканинах зубів тварин, та як наслідок, гальмування каріозного процесу.

Багато авторів судять про функціональний стан кісткової тканини по активності кислої і лужної фосфатаз. А також вважають, що активність ЛФ у кістковій тканині відбиває активність остеобластів.

В таблиці 4.5 представлені результати дослідження вивчали маркери резорбції та кісткоутворення – активність кислої і лужної фосфатаз, активність еластази та вміст кальцію в кістковій тканині пародонта щурів усіх досліджуваних груп. Більш виразно відображає ступінь ремоделювання кісткової тканини співвідношення активності лужної фосфатази до кислої фосфатази (ЛФ/ КФ).

Таблиця 4.5.

**Вплив лікувально-профілактичного комплексу на показники  
ремоделювання кісткової тканини щелеп щурів на тлі сукупної  
патології,  $M \pm m$**

| Показники<br>Групи  | Активність<br>лужної<br>фосфатази,<br>мккат/кг | Активність<br>кислої<br>фосфатази,<br>мккат/кг | Індекс<br>мінералізації,<br>ЛФ/КФ           | Активність<br>еластази,<br>мккат/кг           | Концентр.<br>кальцію,<br>ммоль/г          |
|---|--|--|---|---|---|
| 1. Інтактна<br>група, n=10  | 41,17±2,24                                     | 8,93±0,42                                      | 4,19±0,28                                   | 13,23±0,84                                    | 2,15±0,12                                 |
| 2. Карієсогенний<br>раціон (КР) +<br>перекисний<br>пародонтит<br>(ПП), n=10 | 23,09±1,18<br>p<0,001                          | 15,63±0,74<br>p<0,001                          | 1,30±0,10<br>p<0,001                        | 31,18±1,12<br>p<0,001                         | 1,90±0,10<br>p>0,1                        |
| 3. КР<br>+ПП+комплекс<br>препаратів, n=10                                   | 39,23±2,34<br>p<0,1<br>p <sub>1</sub> <0,001   | 9,52±1,10<br>p>0,7<br>p <sub>1</sub> <0,001    | 3,55±0,21<br>p<0,1<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 19,23±1,34<br>p<0,01<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 2,05±0,14<br>p>0,1<br>p <sub>1</sub> >0,1 |

Примітки:

1. p – показник вірогідності відмінностей з інтактною групою;
2. p<sub>1</sub> – показник вірогідності відмінностей з 2-ю групою «Карієсогенний раціон (КР) + перекисний пародонтит (ПП)».

У кістковій тканині альвеолярного відростку щелеп щурів, визначали концентрацію кальцію – основного компонента кісткової тканини. Кальцій бере участь у формуванні кісткової тканини та мінералізації зубів. Проведені дослідження показали, що на тлі впровадження дефіциту кальцію та надлишку перекисів, що міститься у раціоні тварин у кістковій тканині щурів 2-ї групи (моделювання карієсу та пародонтиту) відмічалось зменшення концентрації кальцію на 11,6 % ( $p > 0,1$ ), що підтверджує інтенсифікацію резорбційних процесів у альвеолярній кістці щурів. В той же час у 3-й групі тварин застосування лікувально-профілактичного комплексу одночасно із проведенням гігієни зубною пастою «Мінерол» в поєднанні з місцевим нанесенням фітогелю «Біотріт-Дента» на тлі сукупної патології сприяло підвищенню основного елемента гідроксиапатиту кісткової тканини на 7,9 % ( $p_1 > 0,1$ ), досягаючи рівня інтактної групи. Можна підтвердити високу пародонтопротекторну ефективність застосованого комплексу препаратів та про гальмування резорбції альвеолярної кістки щурів 3-ї групи.

Загальним ферментом лізосом остеокластів є – кисла фосфатаза, яка руйнує гідроксиапатит кісткової тканини. Аналіз кісткової тканини альвеолярного відростка щелеп тварин показав, що моделювання сукупної патології протягом 2 місяців призводить також до збільшення активності КФ на 75 % ( $p < 0,001$ ), що свідчить про активацію процесів резорбції у кістковій тканині щелеп. Проведення лікувальної терапії, що включало гігієну зубів з застосуванням комплексу препаратів та місцеве нанесення гелю, призвело до гальмування спалаху активності кислої фосфатази, отже, і процесів резорбції на 39,0 % ( $p_1 < 0,001$ ).

Активність еластази в кістковій тканині щелепи у 2-й групі тварин з сукупною патологією достовірно підвищилась у 2,4 раза ( $p < 0,001$ ). Регулярне щоденне протягом 2 місяців проведення гігієни зубів пастою «Мінерол», введення *per os* лікувально-профілактичного комплексу та місцеве нанесення фітогелю сприяло гальмуванню активності еластази у 1,6 раза ( $p_1 < 0,001$ ) щодо показників 2-ї групи. Отримані дані дослідження свідчать про здатність

комплексної лікувальної терапії на тлі поєднаної патології карієсу та пародонтиту суттєво гальмувати посилену резорбцію кісткової тканини щелеп щурів.

Активність лужної фосфатази (маркера остеобластів) у кістковій тканині щелеп тварин у 2-й групі із комплексною патологією достовірно зменшується на 43,9 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з інтактною групою. Щоденна гігієна зубною пастою «Мінерол», пероральне введення препаратів та місцеве застосування фітогелю «Біотрит-Дента» протягом 2 місяців стимулювало активність ЛФ, цей показник достовірно збільшився на 69,9 % ( $p_1 < 0,001$ ) порівняно з активністю ЛФ у групі із сукупною патологією, а отже, і стимулювало фізіологічну активність остеобластів альвеолярної кістки щелеп тварин.

Аналогічно цим змінам індекс мінералізації за співвідношенням ЛФ/КФ під впливом моделювання поєднаної патології зменшився у 3,2 раза ( $p < 0,001$ ) порівняно з інтактною групою. Під впливом комплексної лікувальної-профілактичної терапії цей індекс збільшився у 2,73 раза ( $p_1 < 0,001$ ) відносно показників 2-ї групи (моделювання карієсу та пародонтиту).

Результати аналізу, наведеного у таблиці 4.5, свідчать що тривала гігієна зубною пастою «Мінерол», застосування лікувально-профілактичного комплексу та місцеве нанесення фітогелю «Біотрит-Дента» ефективно стимулює функціональну активність остеобластів та процеси мінералізації у кістковій тканині щелеп на тлі пародонтиту і карієсу, та має виражений остеотропний ефект.

Надалі ми вивчали бактеріальне обсіменіння тканин за активністю уреазы – ферменту, який продукують бактерії і не синтезують соматичні клітини макроорганізму, стан місцевого неспецифічного імунітету за активністю лізоциму (табл. 4.6).

Таблиця 4.6.

**Показники мікробного обсіменіння і антимікробного захисту в яснах щурів при сукупній патології, які отримували лікувально-профілактичний комплекс,  $M \pm m$**

| Показники<br>Групи  | Активність лізоциму, од/кг              | Активність уреаз, мккат/кг                 | Ступінь дисбіозу                            |
|---|---|--|---|
| 1. Інтактна група, n=10   | 120±6                                   | 0,96±0,09                                  | 1,00±0,01                                   |
| 2. Карієсогенний раціон (КР) + перекисний пародонтит (ПП), n=10 | 75±4<br>p<0,001                         | 1,73±0,10<br>p<0,001                       | 2,88±0,15<br>p<0,001                        |
| 3. КР +ПП+комплекс препаратів, n=10                             | 112±5<br>p>0,5<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 1,0±0,08<br>p>0,8<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 1,18±0,10<br>p>0,5<br>p <sub>1</sub> <0,001 |

Примітки:

1. p – показник вірогідності відмінностей з інтактною групою;
2. p<sub>1</sub> – показник вірогідності відмінностей з 2-ю групою «Карієсогенний раціон (КР) + перекисний пародонтит (ПП)».

За результатами проведеного аналізу визначено, що в умовах моделювання комплексної моделі патології достовірно збільшується активність уреаз, що продукується умовно-патогенною мікробіотою порожнини рота у 2-й групі щурів у 1,8 раза (p<0,001) відповідно до показників 1-ї інтактної групи (дієта віварію). Одночасно з цим відбувається достовірне зниження активності одного з основних показників антимікробного захисту лізоциму на 60,0 % (p<0,001) стосовно показників інтактної групи.

Таким чином, зниження активності лізоциму і одночасне підвищення активності уреазу в тканинах ясен, свідчить про надмірне зростання умовно-патогенної та патогенної мікрофлори на тлі зниження неспецифічного антимікробного захисту в порожнині рота, що призводить до розвитку орального дисбіозу. Також, ці порушення відображає ступінь дисбіозу, який збільшується під впливом карієсу та пародонтиту у 2,8 рази ( $p < 0,001$ ).

У тканинах ясен щурів 3-ї групи на тлі поєднаної патології, яка додатково до гігієни зубною пастою «Мінерол» отримувала лікувально-профілактичний комплекс та місцеве застосування фітогелю «Біотрит-Дента» відмічається вірогідне збільшення активності лізоциму на 49,3 % ( $p_1 < 0,001$ ), зниження активності уреазу на 73,0 % ( $p_1 < 0,001$ ) та зниження ступеня дисбіозу у 2,4 рази ( $p_1 < 0,05$ ) відповідно до показників 2-ї групи тварин (моделювання патології), що свідчить про підвищення антимікробного захисту та неспецифічного імунітету.

В таблиці 4.7 представлені результати дослідження показників антиоксидантно-прооксидантної системи у тканинах ясен щурів в умовах моделювання комплексної патології - пародонтит та карієс і корекція цих порушень – проведення гігієни зубів пастою «Мінерол», з одночасним застосуванням лікувально-профілактичного комплексу та місцевим нанесенням фітогелю «Біотрит-Дента». Антиоксидантні властивості лікувально-профілактичної терапії оцінювали за маркерами ПОЛ (уміст МДА), АОС за (активністю каталази) та за антиоксидантно-прооксидантним індексом (АПІ = каталаза/МДА).

Таблиця 4.7.

**Вплив комплексної лікувальної терапії на показники антиоксидантно-прооксидантної системи в гомогенатах ясен щурів при поєднаній патології,  $M \pm m$**

| Показники<br>Групи  | Активність каталази, мкат/кг                 | Вміст малонового діальдегіду ммоль/кг        | АПІ, у.о                                    |
|---|--|--|---|
| 1. Інтактна група, n=10   | 11,8±0,72                                    | 19,31±1,65                                   | 6,11±0,35                                   |
| 2. Карієсогенний раціон (КР) + перекисний пародонтит (ПП), n=10 | 6,37±0,48<br>p<0,001                         | 34,17±2,43<br>p<0,001                        | 1,86±0,10<br>p<0,001                        |
| 3. КР +ПП+комплекс препаратів, n=10                             | 10,15±0,42<br>p>0,1<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 17,52±1,30<br>p>0,5<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 5,79±0,32<br>p>0,5<br>p <sub>1</sub> <0,001 |

Примітки:

1. p – показник вірогідності відмінностей з інтактною групою;
2. p<sub>1</sub> – показник вірогідності відмінностей з 2-ю групою «Карієсогенний раціон (КР) + перекисний пародонтит (ПП)».

За результатами аналізу визначено, що поєднане моделювання карієсу і перекисного пародонтиту призвело до інтенсифікації процесів перекисного окиснення ліпідів в тканинах ясен щурів. Так, вміст МДА – кінцевого продукту перекисного окислення ліпідів, підвищився на 79,9 % (p<0,001) порівняно з показниками інтактної групи (діста віварію), а активність антиоксидантного ферменту каталази при моделюванні сукупної патології вірогідно знизилась на 85,2 % (p<0,001) відносно показників у інтактних тварин. Також, при моделюванні поєднаної патології антиоксидантно-прооксидантний індекс в 2-й групі достовірно знизився у 3,28 раза (p<0,001).

Встановлено, що гігієна зубною пастою «Мінерол», застосування лікувально-профілактичного комплексу і місцеве нанесення гелю «Біотрит-

Дента» в 3-й групі тварин сприяло вірогідному збільшенню показників активності каталази на 59,3 % практично до рівня значень у інтактних щурів ( $p < 0,001$ ). Також, показник ПОЛ - вміст МДА достовірно знизився на 95,3 %, а індекс АПІ збільшився у 5,9 % раза ( $p_1 < 0,001$ ) порівняно з показниками 2-ї групи (модель патології) та практично сягав показників інтактної групи.

Узагальнюючи результати даних таблиці 4.7, можна зробити висновок, що комплекс (препарат «Мінерол» + Інос  $K_2+D_3+Ca$ ) фітогель «Біотрит Дента» в поєднанні зі щоденною гігієною пастою «Мінерол» в умовах комплексної патології (карієсу та пародонтиту) сприяв позитивному впливу на стан тканин пародонта щурів та виявляв виражений антиоксидантний ефект.

У таблиці 4.8 представлені результати дослідження показників маркерів запалення в гомогенатах ясен щурів при сукупній патології, які отримували лікувально-профілактичний комплекс.

Таблиця 4.8.

**Показники маркерів запалення в гомогенатах ясен щурів при сукупній патології які отримували лікувально-профілактичний комплекс,  $M \pm m$**

| Показники<br>Групи  | Активність еластази,<br>мккат/кг           | Активність кислої<br>фосфатази, мккат/кг |
|---|--|--|
| 1.Інтактна група, n=10  | 16,42±0,86                                 | 20,2±0,81                                |
| 2. Карієсогенний раціон (КР) + перекисний пародонтит (ПП), n=10 | 42,15±0,24<br>$p < 0,001$                  | 30,7±0,96<br>$p < 0,001$                 |
| 3. КР +ПП+комплекс препаратів, n=10                             | 20,81±0,18<br>$p < 0,001$<br>$p_1 < 0,001$ | 19,4±0,75<br>$p > 0,5$<br>$p_1 < 0,001$  |

Примітки:

1.  $p$  – показник вірогідності відмінностей з інтактною групою;
2.  $p_1$  – показник вірогідності відмінностей з 2-ю групою «Карієсогенний раціон (КР) + перекисний пародонтит (ПП)».

У тканинах ясен щурів 2-ї групи розвиток комплексної моделі патології – карієсу та пародонтиту призвів до збільшення активності еластази в 2,6 раза ( $p < 0,001$ ) та кислій фосфатази в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ) відносно показників інтактної групи, що свідчить про розвиток запалення та порушення клітинних мембран у тканинах ясен щурів.

Результати проведеного дослідження показали, що в 3-й групі тварин, яким щодня проводили гігієну зубною пастою «Мінерол», per os вводили лікувально-профілактичний комплекс та місцево наносили фітогель «Біотрит-Дента» на тлі комплексної патології, спостерігалось достовірне зниження активності кислій фосфатази на 58,2 % ( $p_1 < 0,001$ ), а також достовірне зниження активності еластази у 2,0 раза ( $p_1 < 0,001$ ) відповідно рівня показників у 2-й групі щурів із сукупною патологією.

Таким чином, вірогідне зниження активності лізосомального ферменту кислій фосфатази в тканинах слизової оболонки ясен тварин характеризує виражені мембраностабілізуючі властивості розробленого лікувально-профілактичного комплексу. Також, суттєве зниження активності еластази в яснах щурів, свідчить про відсутність запалення в яснах із моделюванням поєднаної патології пародонтиту та карієсу, а значить, і про виражену протизапальну дію розробленого лікувально-профілактичного комплексу.

Наступним етапом дослідження було визначення показників антитоксичної функції печінки при сукупній патології (пародонтит і карієс) та застосування лікувально-профілактичної терапії у сироватці крові тварин (табл. 4.9).

Таблиця 4.9.

**Вплив лікувально-профілактичної терапії на показники антитоксичної функції печінки при сукупній патології,  $M \pm m$**

| Показники<br>Групи  | Концентрація холестерину ммоль/л          | Концентрація загального білірубину мкмоль/л | Активність лужної фосфатази мккат/л         | Активність АлАТ, мккат/л                   |
|---|---|---|---|--|
| 1. Інтактна група, n=10   | 1,35±0,10                                 | 2,87±0,10                                   | 0,32±0,02                                   | 0,42±0,02                                  |
| 2. Карієсогенний раціон (КР) + перекисний пародонтит (ПП), n=10 | 1,42±0,11<br>p>0,7                        | 3,54±0,12<br>p<0,001                        | 0,45±0,03<br>p<0,01                         | 0,32±0,01<br>p<0,002                       |
| 3. КР +ПП+комплекс препаратів, n=10                             | 1,30±0,10<br>p>0,7<br>p <sub>1</sub> >0,6 | 2,64±0,11<br>p>0,8<br>p <sub>1</sub> >0,2   | 0,34±0,01<br>p>0,8<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 0,39±0,01<br>p<0,05<br>p <sub>1</sub> >0,2 |

Примітки:

1. p – показник вірогідності відмінностей з інтактною групою;
2. p<sub>1</sub> – показник вірогідності відмінностей з 2-ю групою «Карієсогенний раціон (КР) + перекисний пародонтит (ПП)».

Із даних, представлених в таблиці 4.9, показано, що у сироватці крові щурів 2-ї групи при моделюванні поєднаної патології збільшилися показники антитоксичної функції печінки: активність ЛФ збільшилась на 40,6 % (p<0,01), рівень загального білірубину на 23,3 % (p<0,001), практично не змінився вміст холестерину, збільшився тільки на 5,2 % (p>0,7). Втім, достовірно знизилась активність АлАТ на 31,2 % (p<0,002), що підтверджує наявність процесів порушення цілостності та функцій гепатоцитів під впливом пародонтиту та карієсу. Концентрацію АлАТ при пародонтиті пов'язують з типом тканинного некрозу. Фібробласти періодонтальної зв'язки продукують суттєво менший рівень аланінамінотрансфераз, ніж ясенні епітеліоцити, що підтверджують міцний зв'язок концентрації АлАТ у пародонтальних кишнях та активності руйнування періодонта.

Застосування комплексу препаратів, щоденна гігієна зубною пастою «Мінерол» та місцеве нанесення фітогелю «Біотрит-Дента» у 3-й групі тварин призвело до нормалізації досліджуваних показників в сироватці крові щурів. Так, активність АЛАТ підвищилась на 21,8 % ( $p_1 < 0,05$ ), лужна фосфатаза достовірно знизилась на 32,3 % ( $p_1 < 0,001$ ), а концентрація загального білірубіну знизилася на 34,0 % ( $p_1 < 0,001$ ), та відмічалось недостовірне зниження холестерину тільки на 9,2 % ( $p_1 > 0,6$ ), що свідчить про виражені гепатопротекторні властивості лікувально-профілактичних заходів.

Результати дослідження основних маркерів запалення – активності кислої фосфатази (рН4,8) та еластази в сироватці крові щурів на тлі моделювання сукупної патології та проведення лікувальної терапії наведені в таблиці 4.10.

Таблиця 4.10.

**Показники запалення у сироватці крові щурів на тлі сукупної патології та проведенні лікувально-профілактичних заходів,  $M \pm m$**

| Показники<br>Групи  | Активність еластази,<br>мккат/л          | Активність кислої<br>фосфатази, мккат/л |
|---|--|---|
| 1. Інтактна група, n=10   | 98,63±2,16                               | 0,72±0,04                               |
| 2. Карієсогенний раціон (КР) + перекичний пародонтит (ПП), n=10 | 175,21±8,24<br>$p < 0,001$               | 1,37±0,06<br>$p < 0,001$                |
| 3. КР +ПП+комплекс препаратів, n=10                             | 95,15±3,10<br>$p > 0,8$<br>$p_1 < 0,001$ | 0,88±0,05<br>$p > 0,5$<br>$p_1 < 0,001$ |

Примітки:

1.  $p$  – показник вірогідності відмінностей з інтактною групою;
2.  $p_1$  – показник вірогідності відмінностей з 2-ю групою «Карієсогенний раціон (КР) + перекичний пародонтит (ПП)».

Проведені дослідження показали, під впливом поєднаної патології у сироватці крові тварин 2 групи активність маркера запалення – еластази збільшилась у 1,7 раза ( $p < 0,001$ ), активність другого ферменту – кислій фосфатази в сироватці крові щурів на тлі пародонтиту та карієсу достовірно збільшилася у 1,9 раза ( $p < 0,001$ ). Отже, проведені результати дослідження свідчать про наявність вираженого запального процесу в організмі щурів під впливом моделювання поєднаної патології карієсу та пародонтиту.

Тривале пероральне застосування лікувально-профілактичного комплексу, гігієна зубною пастою «Мінерол» та місцеве нанесення на ясна фітогеля «Біотрит-Дента» під впливом пародонтиту та карієсу призвело до суттєвого зниження маркерів запалення – активності кислій фосфатази у 1,6 раза ( $p < 0,001$ ), активності еластази у 1,8 раза ( $p < 0,001$ ) в сироватці крові щурів, що практично відповідало показникам тварин інтактної групи. У зв'язку з тим що, еластаза має нейтрофільне походження, суттєве зниження її активності в сироватці крові може говорити про зниження кількості нейтрофілів і їх фагоцитуючої функції.

Отже, щоденне проведення гігієни зубною пастою «Мінерол» пероральне застосування лікувально-профілактичного комплексу та місцеве нанесення гелю на слизову оболонку ясен протягом 60 діб гальмують розвиток запалення в патологічних умовах – тривалого аліментарного надлишку перекисів ліпідів, та застосування дієти м'якої консистенції із збільшеним вмістом цукру, та з недостатнім вмістом мікро і макро елементів, свідчать про практично повну відсутність запалення в сироватці крові, а значить, і про виражену протизапальну дію розробленого лікувального профілактичного комплексу.

#### ***Висновки до розділу 4:***

– Експериментальні дослідження ефективності комплексу «Мінерол» встановили дуже високу його профілактичну дію по відношенню до фосфатаз пульпи, тобто до попередження порушення мінералізуючої

функції пульпи зубів тварин, які знаходилися у карієсогенних умовах. Застосування комплексу «Мінерол» не вплинуло на зниження маси тіла тварин. Це може бути пов'язано і з сорбційними властивостями препарату. Тому на наш погляд доцільно використовувати цей комплекс із додатковим поєднанням препаратів кальцію.

– Застосування карієсогенної дієти з одночасним додаванням переокисленої олії протягом 2 місяців значно посилює резорбцію кісткової тканини альвеолярного відростка щелеп тварин та зростання каріозного процесу. Також, моделювання патології призводить до вірогідного збільшення ступеня атрофії альвеолярного відростка, що свідчить про розвиток деструктивно-резорбтивних процесів у кістковій тканині пародонта і індукує розвиток системного запалення. Інтенсифікація карієсу під впливом переокисів, як показали проведені наші дослідження, пов'язана з порушенням функції пульпи.

– Моделювання поєднаної патології (карієс та пародонтит) у яснах щурів призводить до зниження антиоксидантного захисту на тлі інтенсифікації ПОЛ, при цьому виникає наявність запалення і суттєво підвищений рівень контамінації умовно-патогенними бактеріями.

– У сироватці крові тварин за даними антитоксичної функції печінки з поєднаною патологією карієсу та пародонтиту виявлені значні процеси порушення функцій та цілостності гепатоцитів.

– Лікувально-профілактичне застосування комплексу - препарат «Мінерол» + Інос K2+Д3+Ca, щоденне проведення гігієни зубною пастою «Мінерол» та одночасне місцеве нанесення фітогеля «Біотрит-Дента» гальмувало порушення у кістковій тканині щелеп, пульпі різців, яснах і у сироватці крові щурів з поєднаною патологією.

– Розроблений лікувально-профілактичний комплекс має виражену протизапальну та анти-дисбіотичну дію, а також пригнічує вільно-радикальні процеси.

– Дослідження ефективності лікувально-профілактичного впливу розробленого комплексу (препарат «Мінерол» + Інос К2+Д3+Са, щоденне проведення гігієни зубною пастою «Мінерол» та одночасне місцеве нанесення фітогеля «Біотрит-Дента») на тлі сукупної патології сприяло вираженій пародонтопротекторній ефективності: ступінь атрофії альвеолярного відростка та показники ремоделювання кістковій тканини щелеп практично відповідали показникам інтактних тварин. Відмічається позитивний вплив лікувальної терапії у яснах щурів на активність антиоксидантної системи та перекисного окиснення ліпідів, маркери запалення, мікробного обсіменіння ці показники не відрізнялись від показників інтактних щурів (дієта віварія). У сироватці крові розроблений комплекс проявив виражену гепатопротекторну дію у щурів під впливом тривалого застосування карієсогенної дієти та перекисленої олії.

– Проведені експериментальні дослідження доводять перспективність і доцільність застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу в клініці для лікування карієсу та пародонтиту.

Матеріали розділу опубліковані в праці [3], наведеній у додатку А.

## РОЗДІЛ 5

### КЛІНІЧНА ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ РОЗРОБЛЕНИХ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ДЛЯ ДІТЕЙ З КАРІЄСОМ ЗУБІВ ТА ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПАРОДОНТА НА ТЛІ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Актуальність проведення клінічної та клініко-лабораторної оцінки ефективності розроблених лікувально-профілактичних заходів у дітей 6-7 років із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту зумовлена високою вразливістю даного вікового періоду до формування стоматологічної патології. У дітей цього віку відбувається активне становлення змінного прикусу, прорізування перших постійних зубів, мінералізація емалі ще не є повністю завершеною, а навички індивідуальної гігієни порожнини рота залишаються недостатньо стабільними. За таких умов навіть помірне погіршення місцевих захисних механізмів може сприяти швидкому накопиченню зубного нальоту, зниженню карієсрезистентності емалі та розвитку запальних змін у тканинах пародонта.

Особливого значення ця проблема набуває у дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту, оскільки соматична патологія може супроводжуватися порушенням процесів травлення, всмоктування мікро- та макроелементів, змінами кислотно-лужного балансу, дисбіотичними зрушеннями, зниженням неспецифічної резистентності та модифікацією складу ротової рідини. У сукупності ці чинники створюють несприятливе підґрунтя для нормального формування твердих тканин зубів, підтримання мінерального гомеостазу порожнини рота та стабільного стану тканин пародонта. Тому стандартні профілактичні заходи у цієї категорії дітей не завжди забезпечують достатній і тривалий клінічний ефект.

У зв'язку з цим розробка та впровадження комплексних лікувально-профілактичних підходів, спрямованих не лише на санацію порожнини рота та покращення гігієнічного стану, але й на підвищення резистентності твердих тканин зубів, зменшення запалення ясен, нормалізацію функціональних реакцій ротової рідини, підтримку мікроциркуляції пародонта та корекцію метаболічних порушень, є обґрунтованим напрямом підвищення ефективності стоматологічної допомоги дітям із супутньою гастроентерологічною патологією.

На основі проведених клінічних та експериментальних досліджень для подальшого лікування та профілактики дітей 6-7 років з карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта, які мали в анамнезі супутню патологію – хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту нами було розроблено лікувально-профілактичний комплекс.

У поглиблених дослідженнях ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу із оглянутих пацієнтів прийняли участь 55 осіб, яких було поділено на 2 групи:

- 1-а група – порівняння, (діти з основними стоматологічними захворюваннями, які отримували тільки базову терапію за протоколом, n=25);
- 2-а група – основна, (діти з основними стоматологічними захворюваннями, які додатково до базової терапії застосовували лікувально-профілактичний комплекс, n=30).

Лікування пацієнтів основної групи супроводжувалося використанням 2 раз на рік розробленого лікувально-профілактичного комплексу (табл. 2.1). При цьому в обох групах в початковому стані, через 6 місяців, 1 рік і 2 роки оцінювали стоматологічний статус. У поглиблених біофізичних дослідженнях визначали рівень функціональних реакцій в порожнині рота по коливаннях величини рН ротової рідини (в початковому стані, через 6 місяців та 1 рік), стан мікрокапілярного русла пародонта до і після жувального навантаження (ЖН) (в початковому стані, через 6 місяців та 1 рік) та стан кісткового

метаболізму (в початковому стані, через 1 місяць, 6 місяців). У біохімічних дослідженнях брало участь 32 пацієнта. Пацієнтів було поділено на 3 групи (10 осіб – соматично здорові діти; 11 осіб – основна група; 11 осіб – група порівняння). При цьому біохімічні показники ротової рідини визначалися в початковому стані, через 3 місяці, 6 місяців та 1 рік. Перед початком лікування і кожні три місяці в обох групах проводилась санація порожнини рота і професійна гігієна.

### **5.1. Клінічна оцінка ефективності застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу у дітей з захворюваннями шлунково-кишкового тракту**

Актуальність клінічного етапу дослідження зумовлена тим, що карієс зубів і запальні захворювання пародонта залишаються одними з найбільш поширених стоматологічних уражень дитячого віку та мають суттєве значення для формування подальшого стоматологічного здоров'я. За даними сучасних епідеміологічних досліджень, карієс у дітей є глобальною медико-соціальною проблемою, а його розвиток у період змінного прикусу особливо небезпечний у зв'язку з незавершеною мінералізацією емалі перших постійних зубів, недостатньою стабільністю індивідуальних гігієнічних навичок та високою чутливістю тканин порожнини рота до впливу мікробного біофільму [127, 123, 125, 113]. Водночас зубна біоплівка є провідним чинником розвитку гінгівіту в дітей, а ефективний контроль нальоту розглядається як базова умова профілактики як каріозного процесу, так і запальних змін у тканинах пародонта [121].

Особливого значення ця проблема набуває у дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту, оскільки порожнина рота є початковим відділом травної системи та може відображати системні метаболічні, імунологічні й дисбіотичні порушення. У дітей із гастроентерологічною патологією описано підвищений ризик ураження

твердих тканин зубів, змін слизової оболонки, посилення гінгівального запалення та порушення місцевих захисних механізмів [88, 60, 109, 20, 19]. Це обґрунтовує необхідність не лише стандартної санації порожнини рота, а й комплексної профілактичної корекції, спрямованої на зниження карієсогенного навантаження, покращення гігієнічного стану, зменшення кровоточивості ясен і стабілізацію тканин пародонта.

У зв'язку з цим метою даного клінічного етапу була оцінка ефективності розробленого лікувально-профілактичного комплексу у дітей 6–7 років із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту.

Результати оцінки стану твердих тканин зубів у дітей 6-7 років з карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту у процесі проведення лікувально-профілактичних заходів наведено у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1.

**Динаміка зміни індексу КПВз у дітей 6-7 років з карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта у процесі проведення лікувально-профілактичних заходів,  $M \pm m$**

| Показники<br>Строки | Основна група, n=30 |         | Група порівняння, n=25 |         |
|---------------------|---------------------|---------|------------------------|---------|
|                     | КПВз                | Приріст | КПВз                   | Приріст |
| Вихідний            | 0,44±0,05<br>p>0,1  | -       | 0,47±0,06              | -       |
| Через 6 міс.        | 0,72±0,06<br>p>0,1  | 0,28    | 0,86±0,08              | 0,39    |
| Через 1 рік         | 0,84±0,07<br>p<0,01 | 0,12    | 1,12±0,11              | 0,26    |
| Через 2 роки        | 1,03±0,09<br>p<0,01 | 0,19    | 1,46±0,13              | 0,34    |
| Приріст за 2 роки   | -                   | 0,59    | -                      | 0,99    |

Примітка. p – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння.

У вихідному стані значення показника твердих тканин зубів КПВз вірогідно не відрізнялись між обома досліджуваними групами дітей ( $p > 0,1$ ). Через пів року після початку профілактичних заходів приріст карієсу постійних зубів у групи дітей, що приймала лікувально-профілактичний комплекс був 0,28, що на 28,2 % менше ніж у дітей що отримували тільки базову терапію. Тенденція загальмовування каріозного процесу в основній групі, продовжила спостерігатися через рік та два роки дослідження і вірогідно відрізнялася від групи порівняння ( $p < 0,01$ ). При цьому приріст карієсу зубів за 2 роки в основній групі був в 1,67 раза менший, ніж у групі порівняння.

$$\text{КПЕ} = 100 - \frac{0,59 \cdot 100}{0,99} = 40,4 \%$$

Результати оцінки рівня гігієни ротової порожнини у дітей 6-7 років з карієсом зубів, представлені в таблиці 5.2.

Показник Silness-loe у дітей 6-7 років з карієсом зубів основної групи до лікування становив 1,56 бала, а Stallard – 0,24 бала. Індекс Silness-Loe досягав найкращих показників через 2 роки застосування комплексу та був у 1,41 раза нижчий ніж у вихідному стані ( $p < 0,001$ ). У групі порівняння цей індекс також знизився, але не вірогідно. Індекс Stallard у свою чергу в основній групі через пів року був нижчим на 41,7 %, через рік – на 50,0 %, а через 2 роки – на 58,3 % порівняно з вихідним станом, однак у групі порівняння цей індекс у всі періоди спостереження не змінювався.

Таблиця 5.2.

**Рівень гігієни порожнини рота у дітей 6-7 років з карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта у процесі застосування лікувально-профілактичних заходів,  $M \pm m$**

| Показники              |              | Silness-loe                                     | Stallard   |
|------------------------|--------------|---|--|
| Група                  |              |   |  |
| Основна група, n=30    | Вихідний     | $1,56 \pm 0,27$<br>$p_1 > 0,1$                  | $0,24 \pm 0,024$<br>$p_1 > 0,1$                  |
|                        | Через 6 міс. | $1,13 \pm 0,09$<br>$p < 0,001$<br>$p_1 < 0,001$ | $0,14 \pm 0,013$<br>$p < 0,001$<br>$p_1 < 0,001$ |
|                        | Через 1 рік  | $1,22 \pm 0,12$<br>$p < 0,001$<br>$p_1 < 0,01$  | $0,12 \pm 0,008$<br>$p < 0,001$<br>$p_1 < 0,001$ |
|                        | Через 2 роки | $1,10 \pm 0,10$<br>$p < 0,001$<br>$p_1 < 0,001$ | $0,10 \pm 0,006$<br>$p < 0,001$<br>$p_1 < 0,001$ |
| Група порівняння, n=25 | Вихідний     | $1,64 \pm 0,23$                                 | $0,28 \pm 0,025$<br>$p > 0,1$                    |
|                        | Через 6 міс. | $1,45 \pm 0,13$<br>$p > 0,1$                    | $0,26 \pm 0,031$<br>$p > 0,1$                    |
|                        | Через 1 рік  | $1,50 \pm 0,09$<br>$p > 0,1$                    | $0,30 \pm 0,025$<br>$p > 0,1$                    |
|                        | Через 2 роки | $1,59 \pm 0,09$<br>$p > 0,1$                    | $0,27 \pm 0,025$<br>$p > 0,1$                    |

Примітки:

1. p – показник вірогідності відмінностей від вихідного рівня;
2.  $p_1$  – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння.

Таблиця 5.3 містить дані щодо динаміки змін показників стану пародонта дітей 6-7 років з карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту у процесі проведення лікувально-профілактичних заходів.

Таблиця 5.3.

**Стан пародонта у дітей 6-7 років з карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта у процесі застосування лікувально-профілактичних заходів,  $M \pm m$**

| Група                  |              | Показник | РМА %                                      | Кровоточивість                            | Проба Ш-П                                 |
|------------------------|--------------|----------|--|---|---|
|                        |              |          |  |   |   |
| Основна група, n=30    | Вихідний     |          | 23.70±2,15<br>$p_1 > 0,1$                  | 0.23±0,03<br>$p_1 > 0,1$                  | 1.67±0,16<br>$p_1 > 0,1$                  |
|                        | Через 6 міс. |          | 15.25±1,43<br>$p < 0,001$<br>$p_1 < 0,001$ | 0.16±0,02<br>$p < 0,001$<br>$p_1 < 0,01$  | 0.93±0,10<br>$p < 0,001$<br>$p_1 < 0,01$  |
|                        | Через 1 рік  |          | 14.90±1,25<br>$p < 0,001$<br>$p_1 < 0,001$ | 0.13±0,01<br>$p < 0,001$<br>$p_1 < 0,001$ | 0.77±0,08<br>$p < 0,001$<br>$p_1 < 0,001$ |
|                        | Через 2 роки |          | 14.20±1,13<br>$p < 0,001$<br>$p_1 < 0,001$ | 0.10±0,01<br>$p < 0,001$<br>$p_1 < 0,05$  | 0.65±0,07<br>$p < 0,001$<br>$p_1 < 0,05$  |
| Група порівняння, n=25 | Вихідний     |          | 22.80±2,35                                 | 0.24±0,02                                 | 1.63±0,15                                 |
|                        | Через 6 міс. |          | 20.45±2,16<br>$p > 0,1$                    | 0.26±0,03<br>$p > 0,1$                    | 1.47±0,13<br>$p > 0,1$                    |
|                        | Через 1 рік  |          | 24.80±2,39<br>$p > 0,1$                    | 0.31±0,03<br>$p < 0,1$                    | 1.53±0,15<br>$p > 0,1$                    |
|                        | Через 2 роки |          | 28.55±2,64<br>$p < 0,001$                  | 0.37±0,04<br>$p < 0,001$                  | 1.68±0,17<br>$p > 0,1$                    |

Примітки:

1.  $p$  – показник вірогідності відмінностей від вихідного рівня;
2.  $p_1$  – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння.

У дітей обох клінічних груп у вихідному стані реєструвалися ознаки запального ураження тканин пародонта, що підтверджувалося підвищенням індексу РМА %, наявністю кровоточивості ясен та позитивними значеннями показника Ш-П. При цьому вихідні значення досліджуваних індексів в основній групі та групі порівняння вірогідно не відрізнялися між собою

( $p_1 > 0,1$ ), що свідчить про однорідність клінічних груп до початку лікувально-профілактичних заходів. Так, у дітей основної групи індекс РМА становив  $(23,70 \pm 2,15)$  %, показник кровоточивості –  $(0,23 \pm 0,03)$  ум. од., а індекс Ш-П –  $(1,67 \pm 0,16)$  ум. од. У групі порівняння відповідні показники дорівнювали  $(22,80 \pm 2,35)$  %,  $(0,24 \pm 0,02)$  ум. од. та  $(1,63 \pm 0,15)$  ум. од., що підтверджує зіставність вихідного стану тканин пародонта в обох групах.

У групі порівняння, де діти отримували лише базову терапію за протоколом, динаміка пародонтальних показників була менш сприятливою. Через 6 місяців спостерігалось незначне зниження індексу РМА до  $20,45 \pm 2,16$ , однак ці зміни не мали статистичної вірогідності відносно вихідного рівня ( $p > 0,1$ ). Надалі позитивна тенденція не зберігалася: через 1 рік РМА % збільшився до  $24,80 \pm 2,39$ , а через 2 роки – до  $28,55 \pm 2,64$ , що вже було вірогідно вище вихідного рівня ( $p < 0,001$ ). Така динаміка вказує на поступове посилення запального процесу в тканинах пародонта у віддалені строки спостереження за умов застосування тільки базових лікувально-профілактичних заходів.

Аналогічна несприятлива тенденція у групі порівняння простежувалася і за показником кровоточивості. Якщо у вихідному стані він становив  $(0,24 \pm 0,02)$  ум. од., то через 6 місяців підвищився до  $(0,26 \pm 0,03)$  ум. од. без вірогідних відмінностей ( $p > 0,1$ ), через 1 рік – до  $(0,31 \pm 0,03)$  ум. од. з тенденцією до зростання ( $p < 0,1$ ), а через 2 роки – до  $(0,37 \pm 0,04)$  ум. од., що вірогідно перевищувало початковий рівень ( $p < 0,001$ ). Таким чином, у дітей групи порівняння базова терапія не забезпечувала достатнього контролю запальних проявів у яснах, а у віддаленому періоді супроводжувалася наростанням кровоточивості.

Показник Ш-П у групі порівняння змінювався менш виражено: з  $(1,63 \pm 0,15)$  ум. од. у вихідному стані він знизився до  $(1,47 \pm 0,13)$  ум. од. через 6 місяців, становив  $(1,53 \pm 0,15)$  ум. од. через 1 рік та  $(1,68 \pm 0,17)$  ум. од. через 2 роки. Проте всі ці зміни були статистично недостовірними ( $p > 0,1$ ), що

свідчить про відсутність стабільного позитивного впливу базової терапії на стан ясен та рівень запальної реакції слизової оболонки.

Натомість в основній групі, де поряд із базовою терапією застосовувався розроблений лікувально-профілактичний комплекс, уже через 6 місяців було зафіксовано чітку позитивну динаміку всіх досліджуваних пародонтальних показників. Індекс РМА % знизився з  $23,70 \pm 2,15$  до  $15,25 \pm 1,43$ , тобто на 35,7 % відносно вихідного рівня, при високій статистичній вірогідності змін ( $p < 0,001$ ) та вірогідній різниці порівняно з групою порівняння ( $p_1 < 0,001$ ). Через 1 рік показник РМА становив  $14,90 \pm 1,25$ , а через 2 роки –  $14,20 \pm 1,13$ , що відповідно було на 37,1 % та 40,1 % нижче вихідного рівня. Отримані дані свідчать не лише про раннє зменшення запального процесу в яснах, але й про збереження досягнутого ефекту протягом усього дворічного періоду спостереження.

Показник кровоточивості в основній групі також демонстрував послідовне та статистично вірогідне зниження. Через 6 місяців він становив  $(0,16 \pm 0,02)$  ум. од., що на 30,4 % нижче вихідного рівня ( $p < 0,001$ ;  $p_1 < 0,01$ ). Через 1 рік кровоточивість зменшилася до  $(0,13 \pm 0,01)$  ум. од., тобто на 43,5 % порівняно з початковим значенням ( $p < 0,001$ ;  $p_1 < 0,001$ ). Найбільш виражений ефект спостерігався через 2 роки, коли показник досяг  $(0,10 \pm 0,01)$  ум. од., що на 56,5 % менше за вихідний рівень ( $p < 0,001$ ;  $p_1 < 0,05$ ). У цей термін кровоточивість у дітей основної групи була у 3,7 раза нижчою, ніж у групі порівняння, що підтверджує виражену протизапальну спрямованість запропонованого комплексу.

Динаміка індексу Ш-П в основній групі також підтвердила ефективність розроблених лікувально-профілактичних заходів. Через 6 місяців цей показник знизився з  $1,67 \pm 0,16$  до  $(0,93 \pm 0,10)$  ум. од., тобто на 44,3 % ( $p < 0,001$ ;  $p_1 < 0,01$ ). Через 1 рік він становив  $(0,77 \pm 0,08)$  ум. од., що відповідало зниженню на 53,9 % від вихідного рівня ( $p < 0,001$ ;  $p_1 < 0,001$ ). Через 2 роки індекс Ш-П досяг  $(0,65 \pm 0,07)$  ум. од., тобто був нижчим від початкового значення на 61,1 % ( $p < 0,001$ ;  $p_1 < 0,05$ ). Порівняно з групою порівняння у цей період

значення Ш-П в основній групі було у 2,6 раза нижчим, що свідчить про стійке зменшення запальної реакції тканин пародонта.

Отже, результати, наведені у таблиці 5.3, свідчать, що застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу у дітей 6–7 років з карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту забезпечувало виражене та тривале покращення стану тканин пародонта. На відміну від групи порівняння, де у віддалені строки спостереження відзначалося зростання РМА % і кровоточивості, в основній групі всі досліджувані показники вірогідно знижувалися вже через 6 місяців і залишалися на покращеному рівні через 1 та 2 роки. Це підтверджує доцільність включення розробленого комплексу до системи профілактики та лікування стоматологічних захворювань у дітей із супутньою патологією шлунково-кишкового тракту, оскільки його застосування сприяє зменшенню запалення ясен, зниженню кровоточивості та стабілізації клінічного стану тканин пародонта у віддалені строки спостереження.

## **5.2. Оцінка біохімічних показників ротової рідини у дітей з захворюваннями шлунково-кишкового тракту на тлі лікувально-профілактичного комплексу**

Початковий карієс – одне з небагатьох захворювань, що може супроводжувати людину протягом усього життя, починаючи ще з раннього дитячого віку. Результатом карієсу є біль, соціальна дезадаптація дитини, порушення функцій жування і мовлення та погіршення якості життя. Висока розповсюдженість карієсу у дітей зумовлює необхідність розроблення ефективних сучасних методів профілактики та лікування даної патології.

У ротовій рідині пацієнтів стан антиоксидантної системи визначали за активністю каталази. Каталаза – фермент який присутній в аеробних клітинах та є головним компонентом системи захисту від токсичних форм активованого

кисню. У таблиці 5.4 представлені результати визначення активності каталази на різних періодах спостереження.

Таблиця 5.4.

**Активність каталази у ротовій рідині дітей із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта в динаміці проведення лікувально-профілактичних заходів, мк-кат/л ( $M \pm m$ )**

| Строки дослідження | Норма, n=10 | Група порівняння, n=11                        | Основна група, n=11   |
|--------------------|-------------|---|---|
| Вихідний           | 0,30±0,02   | 0,11±0,01<br>p<0,001                          | 0,13±0,01<br>p<0,001<br>p <sub>2</sub> >0,2                           |
| Через 3 місяці     |             | 0,15±0,02<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> >0,4   | 0,24±0,02<br>p<0,05<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001 |
| Через 6 місяців    |             | 0,20±0,02<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 0,32±0,03<br>p>0,6<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001  |
| Через 1 рік        |             | 0,16±0,02<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,05  | 0,28±0,02<br>p>0,6<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001  |

Примітки:

1. p - показник вірогідності відмінностей від показника норми;
2. p<sub>1</sub> - показник вірогідності відмінностей від початкового рівня;
3. p<sub>2</sub> - показник вірогідності відмінностей між показниками у групах.

Результати досліджень на початковому етапі показують, що активність каталази – основного антиоксидантного ферменту у дітей на тлі карієсу знижена в порівнянні з групою здорових пацієнтів, так у групі порівняння у 2,7 раза (p<0,001) та основній групі у 2,3 раза (p<0,001), що вказує на порушення антиоксидантного захисту у порожнині рота.

Проведення загальноприйнятої базової терапії за протоколом сприяло підвищенню антиоксидантного ферменту – активності каталази через 3 місяці від початку лікування на 36,3 % (p<sub>1</sub><0,001), тоді як показник основної групи, в

якій додатково застосовували лікувально-профілактичний комплекс, збільшився на 84,6 % ( $p_1 < 0,001$ ) відносно показників вихідного рівня дослідження. Проведений аналіз ротової рідини пацієнтів в динаміці через 6 місяців та 1 рік після лікування показав вірогідне зниження активності каталази у групі порівняння відносно початкового рівня на 33,3 % і 46,3 % ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ) відповідно. У основній групі пацієнтів, яким додатково до проведення базової терапії застосовували лікувально-профілактичний комплекс на тлі карієсу, активність каталази достовірно збільшилась через 6 місяців на 102 % та перевищила показники соматично здорових пацієнтів, а через 1 рік на 93,3 %, що відповідала результатам групи «норма». Отже, проведені результати дослідження основного антиоксидантного ферменту каталази у ротовій рідині пацієнтів із карієсом показали, що додаткове застосування до базової терапії лікувально-профілактичного комплексу перешкоджає виснаженню фізіологічної АОС.

Наступним етапом дослідження було визначення одного з найважливіших показників перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та маркера запалення - МДА у ротовій рідині пацієнтів. Малоновий діальдегід утворюється в організмі при деградації поліненасичених жирних кислот активними формами кисню.

Проведений аналіз ротової рідини показав інтенсифікацію процесів ПОЛ у ротовій рідині дітей на тлі карієсу (табл. 5.5). Визначення вмісту МДА який є кінцевим продуктом ПОЛ та одним із маркерів запалення у ротовій рідині пацієнтів із захворюванням карієсу показав значне вірогідне збільшення цього маркеру у групі порівняння та основній групі порівняно з показниками соматично здорових пацієнтів у 2,1 та 1,9 раза ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ) відповідно. Аналізуючи дані, одержані через 3 місяці після лікування, можна зробити висновок про зниження вмісту МДА в групі, в якій проводилась тільки базова терапія на 16,6 % ( $p < 0,001$ ), а на 28,8 % ( $p < 0,001$ ), в основній групі пацієнтів, яким крім проведення базової терапії застосовували лікувально-профілактичний комплекс, по відношенню до вихідного стану.

Таблиця 5.5.

**Вміст МДА у ротовій рідині дітей із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта в динаміці проведення лікувально-профілактичних заходів, ммоль/л (M±m)**

| Строки дослідження | Норма, n=10 | Група порівняння, n=11                        | Основна група, n=11  |
|--------------------|-------------|---|--|
| Вихідний           | 0,20±0,01   | 0,42±0,05<br>p<0,001                          | 0,39±0,03<br>p<0,001<br>p <sub>2</sub> <0,02                           |
| Через 3 місяці     |             | 0,35±0,02<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 0,28±0,01<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,002 |
| Через 6 місяців    |             | 0,37±0,03<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 0,22±0,02<br>p>0,5<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001   |
| Через 1 рік        |             | 0,39±0,03<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 0,18±0,01<br>p<0,05<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001  |

Примітки:

1. p - показник вірогідності відмінностей від показника норми;
2. p<sub>1</sub> - показник вірогідності відмінностей від початкового рівня;
3. p<sub>2</sub> - показник вірогідності відмінностей між показниками у групах.

Аналогічні зміни зареєстровані через 6 місяців та 1 рік лікування у групі порівняння із карієсом та застосування тільки базової терапії. Так вміст МДА порівнюючи з вихідним станом знижувався в них на 11,9 % (p<0,001) та 7,1 % (p<0,001) відповідно.

Проведення загальноприйнятої базової терапії та додаткове застосування лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів сприяло достовірному зниженню маркера запалення ПОЛ - МДА через 6 місяців та 1 рік на 43,6 % (p<sub>1</sub><0,001) та 53,8 % (p>0,5; p<sub>1</sub><0,001) відповідно, порівнюючи з показниками вихідного стану дослідження. Також, через 1 рік вміст МДА в ротовій рідині пацієнтів основної групи відповідав показникам соматично

здорових пацієнтів. Необхідно відмітити, що вміст МДА в ротовій рідині пацієнтів групи порівняння в динаміці через 3, 6 місяців та 1 рік перевищував показники основної групи у 1,3 раза ( $p_2 < 0,002$ ), 1,6 раза ( $p_2 < 0,001$ ) та 2,2 ( $p_2 < 0,001$ ) раза відповідно.

Таким чином, аналіз проведених результатів досліджень свідчить про те, що проведення тільки загальноприйнятої базової терапії за протоколом недостатньо для зниження інтенсивності ПОЛ та запальних процесів у ротовій порожнині пацієнтів. Тоді, як проведення регулярних курсів застосування лікувально-профілактичного комплексу призвело до суттєвого зниження рівня МДА у ротовій рідині пацієнтів основної групи. Одержані результати показали високий антиоксидантний захист у порожнині рота, зменшення запальних явищ, та гальмування перекисних процесів досліджуваного комплексу препаратів.

На порушення в системі «антиоксидантний захист – перекисні процеси» значно вказує антиоксидантно-прооксидантний індекс. В таблиці 5.6 представлені результати розрахунку антиоксидантно-прооксидантного індексу у ротовій рідині дітей на тлі карієсу, який розраховували по співвідношенню антиоксидантних та перекисних процесів. Пропорційно до змін активності каталази та вмісту МДА відбуваються зміни антиоксидантно-прооксидантного індексу. Отже, через 3 місяці після лікування у пацієнтів групи порівняння та основної групи цей індекс збільшився у 1,64 раза ( $p_1 < 0,001$ ) та 2,57 раза ( $p_1 < 0,001$ ) відповідно, порівняно з вихідним станом. Через 6 місяців та 1 рік у пацієнтів групи порівняння, в якій була проведена тільки базова терапія, цей індекс збільшився лише у 2,06 раза ( $p_1 < 0,001$ ) та 1,57 раза ( $p_1 < 0,001$ ) відповідно. Суттєве підвищення індекса АПІ реєструвалось у основній групі під впливом лікувально-профілактичного комплексу через 3 місяці у 4,36 раза ( $p_1 < 0,001$ ), а через 1 рік у 6,33 раза ( $p_1 < 0,001$ ), та був вищий за показник групи «норма» на 40,7 % ( $p > 0,4$ ).

Таблиця 5.6.

**Антиоксидантно-прооксидантний індекс у ротовій рідині дітей із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта в динаміці проведення лікувально-профілактичних заходів ( $M \pm m$ )**

| Строки дослідження | Норма, n=10 | Група порівняння, n=11                        | Основна група, n=11  |
|--------------------|-------------|---|--|
| Вихідний           | 15,0±0,8    | 2,61±0,15<br>p<0,001                          | 3,33±0,11<br>p<0,001<br>p <sub>2</sub> >0,8                            |
| Через 3 місяці     |             | 4,28±0,36<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 8,57±0,35<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001 |
| Через 6 місяців    |             | 5,40±0,34<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 14,54±3,14<br>p>0,8<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001  |
| Через 1 рік        |             | 4,10±0,28<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 21,11±7,32<br>p>0,4<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001  |

Примітки:

1. p - показник вірогідності відмінностей від показника норми;
2. p<sub>1</sub> - показник вірогідності відмінностей від початкового рівня;
3. p<sub>2</sub> - показник вірогідності відмінностей між показниками у групах.

Встановлене суттєве збільшення індексу АПІ у групі дітей з карієсом, що застосовували на тлі проведеної санації лікувально-профілактичним комплексом, свідчить про виражений антиоксидантний ефект порівнюючи з групою дітей, яким проводили тільки базову терапію.

Еластаза належить до групи серинових лізосомальних протеїназ, які мають у активному центрі серин і каталізують протеоліз білків на складові α-амінокислоти. Еластаза - протеолітичний фермент нейтрофільного походження, приймає участь в деструкції білків, та у розщепленні білків клітинних оболонок бактерій, а також здатна розщеплювати еластин, що входить до складу сполучної тканини, тому її відносять до маркерів запалення.

Надалі вивчали активність еластази у ротовій рідині дітей із карієсом та проведення лікувально-профілактичних заходів в усі періоди спостереження (табл. 5.7).

Таблиця 5.7.

**Активність маркера запалення  $\alpha$ - еластази у ротовій рідині дітей із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта в динаміці проведення лікувально-профілактичних заходів, мк-кат/л ( $M \pm m$ )**

| Строки дослідження | Норма, n=10 | Група порівняння, n=11                        | Основна група, n=11  |
|--------------------|-------------|---|--|
| Вихідний           | 1,09±0,07   | 2,55±0,11<br>p<0,001                          | 3,10±0,18<br>p<0,001<br>p <sub>2</sub> <0,05                         |
| Через 3 місяці     |             | 1,81±0,10<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 1,20±0,10<br>p>0,4<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001 |
| Через 6 місяців    |             | 1,75±0,14<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 0,93±0,06<br>p>0,2<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001 |
| Через 1 рік        |             | 2,18±0,12<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 1,0±0,09<br>p>0,5<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001  |

Примітки:

1. p - показник вірогідності відмінностей від показника норми;
2. p<sub>1</sub> - показник вірогідності відмінностей від початкового рівня;
3. p<sub>2</sub> - показник вірогідності відмінностей між показниками у групах.

Активність цього маркера запалення в ротовій рідині пацієнтів на тлі карієсу значно була вищою за показники соматично здорових пацієнтів у групі порівняння у 2,3 раза (p<0,001), у основній групі у 2,8 раза (p<0,001). Після проведеного базового стоматологічного лікування за протоколом у пацієнтів групи порівняння зареєстровані незначні зміни зниження активності еластази в динаміці, так через 3 місяці на 29,0 % (p<0,001), через 6 місяців на 31,3 %

( $p < 0,001$ ), а через 1 рік на 14,5 % ( $p < 0,001$ ), відносно показників початкового етапу дослідження.

Більш значне зниження активності еластази відмічається у дітей основної групи, яким крім проведення загальноприйнятої базової терапії за протоколом додатково призначали лікувально-профілактичний комплекс, що сприяло суттєвому зниженню маркера запалення. Так через 3 місяці цей показник знижувався на 61,2 % ( $p < 0,001$ ), тоді як через 6 місяців знижувався на 70,0 % ( $p < 0,001$ ), а через 1 рік на 67,7 % ( $p < 0,001$ ) та досягнув показників соматично здорових пацієнтів. Отже, проведення базової терапії та застосування лікувально-профілактичного комплексу у дітей основної групи із карієсом свідчить, про повну відсутність запалення у ротовій рідині, а значить, і про виражену протизапальну дію запропонованого комплексу порівняно з дослідженнями пацієнтів, яким була проведена тільки загальноприйнята базова терапія.

На наступному етапі дослідження вивчали зміни ще одного маркеру запалення – активності кислої фосфатази у ротовій рідині дітей на тлі карієсу та проведенні лікувально-профілактичних заходів в динаміці (табл. 5.8) Відомо, що розвиток запалення супроводжується значним підвищенням активності цього лізосомального ферменту, тому кисла фосфатаза розглядається як маркер запалення порожнини рота.

Ініціація ПОЛ призводить до деструкції субклітинних і клітинних мембран, що також підтверджується вираженим зростанням активності лізосомального ферменту КФ в ротовій рідині дітей обох досліджуваних груп із захворюванням у карієсу. Активність цього ферменту на тлі патології була достовірно вищою, так у групі порівняння у 4,2 раза ( $p < 0,001$ ) та у 3,8 раза ( $p < 0,001$ ) у основній групі, порівняно з групою соматично здорових дітей. Аналіз отриманих результатів свідчить проте, що активність КФ у ротовій рідині дітей із карієсом підтверджує розвиток запалення, руйнування лізосом та збільшення проникності мембран у ротовій рідині.

Таблиця 5.8.

**Активність кислій фосфатази у ротовій рідині дітей із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта в динаміці проведення лікувально-профілактичних заходів, мк-кат/л ( $M \pm m$ )**

| Строки дослідження | Норма, n=10 | Група порівняння, n=11                        | Основна група, n=11  |
|--------------------|-------------|---|--|
| Вихідний           | 0,70±0,04   | 2,95±0,18<br>p<0,001                          | 2,65±0,15<br>p<0,001<br>p <sub>2</sub> >0,25                         |
| Через 3 місяці     |             | 1,11±0,10<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 0,80±0,04<br>p>0,5<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,002 |
| Через 6 місяців    |             | 1,89±0,13<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 0,78±0,03<br>p>0,7<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001 |
| Через 1 рік        |             | 2,13±0,16<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 0,60±0,05<br>p>0,5<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001 |

Примітки:

1. p - показник вірогідності відмінностей від показника норми;
2. p<sub>1</sub> - показник вірогідності відмінностей від початкового рівня;
3. p<sub>2</sub> - показник вірогідності відмінностей між показниками у групах.

Визначення активності КФ пацієнтів у групі порівняння, яким проводили базову терапію, відмічалось зниження маркера запалення наступним чином: через 3 місяці зареєстроване зниження у 2,6 раза (p<sub>1</sub><0,001), 6 місяців у 1,5 раза (p<sub>1</sub><0,001), 1 рік у 1,4 раза (p<sub>1</sub><0,001) відповідно, порівнюючи з вихідним станом. Більш суттєве зниження активності КФ відмічається у дітей із захворюванням карієсу на тлі застосування лікувально-профілактичного комплексу. Уже через 3 місяці лікування активність цього маркера запалення знизилася у 3,3 раза (p<sub>1</sub><0,001), через 6 місяців знаходилася на тому ж рівні, а через 1 рік знизилася у 4,4 раза (p<sub>1</sub><0,001). Необхідно відмітити, що через 1 рік цей маркер був нижчий на 14,2 % за показник групи «норма», та у 3,55 раза у групі порівняння (p<sub>2</sub><0,001). Результати проведених

біохімічних досліджень ротової рідини у пацієнтів на тлі карієсу свідчать про стабілізацію лізосомальних мембран, гальмування розвитку запалення під дією застосування лікувально-профілактичного комплексу і дозволяють судити про мембранотропні властивості препаратів, які входять до запропонованого лікувально-профілактичного комплексу.

Результати дослідження активності лізоциму представлені у таблиці 5.9. Лізоцим руйнує віруси і бактерії та одночасно стимулює фагоцитуючі лейкоцити та імуноглобуліни, у зв'язку з цим лізоциму відводять основну роль у системі неспецифічного антимікробного захисту порожнини рота. Отже, зниження активності лізоциму в порожнині рота призводить до активного зростання і розмноження умовно-патогенних бактерій.

Таблиця 5.9.

**Активність лізоциму у ротовій рідині дітей із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта в динаміці проведення лікувально-профілактичних заходів, Од/л ( $M \pm m$ )**

| Строки дослідження | Норма, n=10 | Група порівняння, n=11                   | Основна група, n=11   |
|--------------------|-------------|--|---|
| Вихідний           | 120±8       | 41±2<br>p<0,001                          | 51±2<br>p<0,001<br>p <sub>2</sub> >0,25                           |
| Через 3 місяці     |             | 49±3<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,05  | 94±3<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001 |
| Через 6 місяців    |             | 50±2<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 107±6<br>p>0,2<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001  |
| Через 1 рік        |             | 45±2<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> >0,3   | 115±5<br>p>0,2<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001  |

Примітки:

1. p - показник вірогідності відмінностей від показника норми;
2. p<sub>1</sub> - показник вірогідності відмінностей від початкового рівня;
3. p<sub>2</sub> - показник вірогідності відмінностей між показниками у групах.

Аналіз представлених даних свідчить, що активність лізоциму на початковому етапі обстеження дітей була значно меншою порівняно з групою норма (здорові діти) - у групі порівняння на 63,9 % ( $p < 0,001$ ), а у основній групі на 57,5 % ( $p < 0,001$ ).

Отже, суттєве зниження активності лізоциму у дітей з карієсом свідчить про недостатньо високий рівень неспецифічної резистентності у ротовій порожнині.

Проведення базової терапії, до якої входила санація ротової порожнини, професійна гігієна (група 2), через 3 місяці відмічається не значне зниження активності лізоциму на 19,5 % ( $p_1 < 0,001$ ) відповідно показників вихідного стану. Також, протягом усіх наступних термінів дослідження через 6 місяців та 1 рік у цих групах показано зниження антимікробного ферменту тільки на 21,9 % ( $p_1 < 0,001$ ) та 9,7 % ( $p_1 > 0,3$ ) відповідно.

Застосування лікувально-профілактичного комплексу та проведення загальноприйнятої базової терапії у дітей основної групи із карієсом призвело до значного достовірного збільшення активності лізоциму через 6 місяців на 84,3 % ( $p_2 < 0,001$ ). Також, через 6 місяців та 1 рік обстеження цей показник достовірно збільшився відносно групи порівняння у 2,01 раза ( $p_1 < 0,001$ ) та у 2,25 ( $p_1 < 0,001$ ) раза відповідно, і відповідав показникам рівня соматично здорових пацієнтів, а також зареєстровано значне підвищення у 2,6 раза за показник групи порівняння ( $p_2 < 0,001$ ).

Проведені біохімічні дослідження активності лізоциму у ротовій рідині пацієнтів свідчать, що застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу ефективно стимулює вироблення особистого неспецифічного антимікробного фактора ротової порожнини.

Наступним етапом дослідження було визначення активності уреаз у ротовій рідині дітей в усі періоди спостереження, які представлені у таблиці 5.10.

Таблиця 5.10.

**Активність уреазу у ротовій рідині дітей із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта в динаміці проведення лікувально-профілактичних заходів, мк-кат/л ( $M \pm m$ )**

| Строки дослідження | Норма, n=10 | Група порівняння, n=11                          | Основна група, n=11  |
|--------------------|-------------|---|--|
| Вихідний           | 0,065±0,002 | 0,200±0,010<br>p<0,001                          | 0,235±0,012<br>p<0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001                        |
| Через 3 місяці     |             | 0,119±0,010<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 0,109±0,010<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> >0,3 |
| Через 6 місяців    |             | 0,095±0,012<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 0,070±0,004<br>p>0,7<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> >0,7   |
| Через 1 рік        |             | 0,126±0,009<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 0,068±0,003<br>p>0,4<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001 |

Примітки:

1. p - показник вірогідності відмінностей від показника норми;
2. p<sub>1</sub> - показник вірогідності відмінностей від початкового рівня;
3. p<sub>2</sub> - показник вірогідності відмінностей між показниками у групах.

Аналіз представлених в таблиці даних свідчить, що на початку обстеження активність цього маркера мікробної контамінації у ротовій рідині дітей із захворюванням карієсу значно збільшувалася відносно групи (норма), як у групі порівняння так і основній групі у 3,1 раза (p<0,001) та у 3,6 раза (p<0,001) відповідно. Через 3 місяці на тлі лікування карієсу у ротовій рідині дітей активність уреазу знизилась на 40,5 % (p<sub>1</sub><0,001) у групі порівняння, якій проводили тільки санацію ротової порожнини, суттєве зниження цього показника на 53,6 % (p<sub>1</sub><0,001) реєстрували у основній групі, яка до базової терапії додатково отримувала лікувально-профілактичний комплекс. Також, через 6 місяців активність уреазу у основній групі на тлі лікування достовірно

знизилась у 3,4 рази ( $p_1 < 0,001$ ) порівняно з вихідним рівнем, а через 1 рік в 3,5 рази ( $p_1 < 0,001$ ), та відповідала показникам здорових дітей. Втім, у групі порівняння цей показник зменшився через 6 місяців тільки у 2,1 рази ( $p_1 < 0,001$ ), а через 1 рік у 1,58 рази ( $p_1 < 0,001$ ), відповідно, та не досягнув результатів соматично здорових дітей.

Аналізуючи отримані результати визначення активності уреазу у ротовій рідині дітей із захворюванням карієсу, необхідно відмітити, що ми отримали очікуваний позитивний результат від додаткового застосування до базової терапії лікувально-профілактичного комплексу, як у найближчі через 3 місяці, так і у віддалені терміни спостереження (6 місяців та 1 рік).

Таким чином, на тлі проведених біохімічних досліджень ротової рідини дітей з карієсом важливо відмітити, що для ефективного руйнування карієсогенної мікрофлори та міцного карієсогенного ефекту до базової терапії необхідно застосовувати розроблений лікувально-профілактичний комплекс.

Згідно результатам проведеного дослідження необхідно відмітити, що збільшення активності уреазу та одночасне зниження активності лізоциму в ротовій рідині дітей із патологією карієсу, яким було проведене тільки базове лікування, свідчить про суттєве зростання умовно-патогенної і патогенної мікрофлори на фоні зниження неспецифічного антимікробного захисту в порожнині рота, та призводить до розвитку орального дисбіозу. Ці порушення також відображають ступінь дисбіозу, який розраховують за співвідношенням активності уреазу до лізоциму.

Аналіз представлених даних таблиці 5.11 свідчить, що на вихідному рівні дослідження у дітей із карієсом ступінь дисбіозу групи порівняння та основної значно перевищував показники здорових пацієнтів у 8,9 та 7,8 рази ( $p_1 < 0,001$ ;  $p_1 < 0,001$ ) відповідно. На фоні лікування через 3 місяці ступінь дисбіозу вірогідно зменшився в обох групах: у групі порівняння у 2 рази ( $p_1 < 0,001$ ) та суттєві зниження зареєстровані у основній групі у 3,9 ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ) рази відносно початкового етапу лікування.

Таблиця 5.11.

**Ступень орального дисбіозу у ротовій рідині дітей із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта в динаміці проведення лікувально-профілактичних заходів (M±m)**

| Строки дослідження | Норма, n=10 | Група порівняння, n=11                        | Основна група, n=11  |
|--------------------|-------------|---|--|
| Вихідний           | 1,01±0,01   | 9,02±0,32<br>p<0,001                          | 8,49±0,24<br>p<0,001<br>p <sub>2</sub> >0,3                            |
| Через 3 місяці     |             | 4,48±0,18<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 2,13±0,13<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001 |
| Через 6 місяців    |             | 3,85±0,20<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 1,20±0,10<br>p>0,1<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001   |
| Через 1 рік        |             | 5,16±0,22<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 1,09±0,10<br>p>0,5<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001   |

Примітки:

1. p - показник вірогідності відмінностей від показника норми;
2. p<sub>1</sub> - показник вірогідності відмінностей від початкового рівня;
3. p<sub>2</sub> - показник вірогідності відмінностей між показниками у групах.

Через 1 рік після проведення загальноприйнятої базової терапії пацієнтам ступень дисбіозу зменшився тільки у 1,7 раза (p<sub>1</sub><0,001) відповідно вихідного рівня, а значне зниження зареєстровано у основній групі пацієнтів у 7,8 раза (p>0,5; p<sub>1</sub><0,0019), які додатково після проведення базової терапії застосовували лікувально-профілактичний комплекс, що досягав показників соматично здорових пацієнтів.

Таким чином, проведені результати визначення ступеня дисбіозу у ротовій рідині дітей із карієсом підтверджують про високу спроможність розробленого лікувально-профілактичного комплексу суттєво знижувати бактеріальну контамінацію у ротовій порожнині дітей.

### **5.3. Оцінка рівня функціональних реакцій в порожнині рота дітей з захворюваннями шлунково-кишкового тракту за коливаннями величини рН ротової рідини**

Оцінка функціональних реакцій у порожнині рота за показником коливань рН ротової рідини є важливим критерієм визначення стабільності кислотно-лужного гомеостазу. Величина  $\Delta$ рН відображає амплітуду змін реакції ротової рідини та характеризує здатність слини підтримувати сталість середовища порожнини рота в умовах впливу карієсогенних, мікробних і запальних чинників. Збільшення цього показника свідчить про напруження або недостатність буферних механізмів, тоді як його зниження вказує на стабілізацію ротового середовища, покращення функціональної активності слини та зменшення ризику демінералізації твердих тканин зубів і підтримання запального процесу в тканинах пародонта.

У дітей 6–7 років із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту функціональний стан ротової рідини має особливе значення, оскільки соматична патологія може супроводжуватися порушенням мінерального обміну, змінами складу слини, зниженням її буферної ємності та неспецифічного захисту. За таких умов коливання рН можуть відображати не лише місцеві зміни у порожнині рота, але й загальну метаболічну напругу, пов'язану з хронічною патологією шлунково-кишкового тракту.

У таблиці 5.12 наведено динаміку показника  $\Delta$ рН у дітей основної групи та групи порівняння в процесі проведення профілактичних заходів. У вихідному стані значення  $\Delta$ рН в обох групах були близькими між собою та статистично не відрізнялися: в основній групі показник становив  $(0,33 \pm 0,04)$  ум. од., у групі порівняння –  $(0,35 \pm 0,06)$  ум. од. ( $p > 0,1$ ). Це свідчить про початкову зіставність груп за рівнем нестабільності кислотно-лужного

балансу ротової рідини та дозволяє об'єктивно оцінювати подальшу ефективність застосованих лікувально-профілактичних заходів.

Таблиця 5.12.

**Динаміка показника  $\Delta pH$  у дітей 6-7 років з карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта в процесі профілактичних заходів, ум. од. ( $M \pm m$ )**

| Терміни \ Група | Основна група, n=30                           | Група порівняння, n=25           |
|-----------------|---|----------------------------------|
| Вихідний        | 0,33±0,04<br>p>0,1                            | 0,35±0,06                        |
| Через 6 міс.    | 0,25±0,05<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> >0,1   | 0,29±0,05<br>p <sub>1</sub> >0,1 |
| Через 1 рік     | 0,18±0,04<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 0,33±0,05<br>p <sub>1</sub> >0,1 |
| Через 2 роки    | 0,14±0,03<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 0,36±0,04<br>p <sub>1</sub> >0,1 |

Примітки:

1. p – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння;
2. p<sub>1</sub> – показник вірогідності відмінностей від вихідного стану.

Через 6 місяців у дітей основної групи, які додатково до базової терапії отримували розроблений лікувально-профілактичний комплекс, показник  $\Delta pH$  знизився до (0,25±0,05) ум. од., тобто на 24,2 % порівняно з вихідним рівнем. Незважаючи на те, що відмінність від початкового стану на цьому етапі ще не досягала статистичної вірогідності (p<sub>1</sub>>0,1), уже спостерігалася чітка тенденція до стабілізації кисло-лужного стану ротової рідини. Порівняно з групою порівняння різниця була статистично достовірною (p<0,001), що вказує на більш спрямований вплив запропонованого комплексу на функціональні реакції порожнини рота.

У групі порівняння через 6 місяців показник  $\Delta pH$  становив  $(0,29 \pm 0,05)$  ум. од. і також мав тенденцію до зниження порівняно з вихідним рівнем, однак ці зміни були статистично недостовірними ( $p_1 > 0,1$ ). Це може свідчити про певний короточасний ефект базових профілактичних заходів, пов'язаний із санацією порожнини рота, професійною гігієною та загальним покращенням догляду за порожниною рота. Проте відсутність вірогідності змін не дозволяє розглядати таку динаміку як достатньо стабільну.

Через 1 рік спостереження в основній групі було встановлено більш виражене зниження показника  $\Delta pH$  – до  $(0,18 \pm 0,04)$  ум. од., що на 45,5 % менше порівняно з вихідним рівнем ( $p_1 < 0,001$ ). У цей термін показник  $\Delta pH$  в основній групі був у 1,83 раза нижчим, ніж у групі порівняння, де він становив  $(0,33 \pm 0,05)$  ум. од. Різниця між групами була статистично достовірною ( $p < 0,001$ ). Така динаміка свідчить про поступове відновлення буферної стабільності ротової рідини у дітей, які отримували розроблений лікувально-профілактичний комплекс, тоді як базова терапія не забезпечувала стійкого покращення кислотно-лужного гомеостазу.

Найбільш виражений позитивний ефект спостерігався через 2 роки застосування лікувально-профілактичних заходів. В основній групі показник  $\Delta pH$  знизився до  $(0,14 \pm 0,03)$  ум. од., що на 57,6 % менше від вихідного значення ( $p_1 < 0,001$ ). Порівняно з групою порівняння, де показник становив  $(0,36 \pm 0,04)$  ум. од. і не мав достовірних змін відносно вихідного рівня ( $p_1 > 0,1$ ), величина  $\Delta pH$  в основній групі була нижчою у 2,57 раза ( $p < 0,001$ ). Це підтверджує не лише виражений, але й стійкий нормалізуючий вплив розробленого комплексу на функціональний стан ротової рідини.

У групі порівняння впродовж усього періоду спостереження достовірного зниження показника  $\Delta pH$  не відзначалося. Після певного зменшення через 6 місяців до  $(0,29 \pm 0,05)$  ум. од. показник знову підвищувався до  $(0,33 \pm 0,05)$  ум. од. через 1 рік і  $(0,36 \pm 0,04)$  ум. од. через 2 роки, тобто фактично повертався до вихідного рівня або навіть дещо перевищував його. Така динаміка свідчить про нестійкість ефекту базової терапії та збереження

функціонального напруження буферної системи ротової рідини у дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

Отже, результати, наведені у таблиці 5.12, свідчать, що застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу у дітей 6–7 років із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта забезпечує поступове та достовірне зниження амплітуди коливань рН ротової рідини. Зменшення  $\Delta$ pH в основній групі з  $0,33 \pm 0,04$  до  $(0,14 \pm 0,03)$  ум. од. протягом 2 років підтверджує стабілізацію кислотно-лужного гомеостазу, покращення буферних властивостей ротової рідини та зниження метаболічної напруги у порожнині рота. На відміну від цього, у групі порівняння відсутність достовірних змін показника  $\Delta$ pH свідчить про недостатню ефективність лише базових профілактичних заходів щодо нормалізації функціонального стану ротового середовища.

#### **5.4. Спектроколориметрична оцінка ступеня запалення ясен у дітей з захворюваннями шлунково-кишкового тракту в процесі лікувально-профілактичних заходів**

У таблиці 5.13 представлено результати спектроколориметричної оцінки слизової оболонки ясен після забарвлення розчином Шиллера-Писарева у дітей 6–7 років із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта в динаміці лікувально-профілактичних заходів. Даний метод дозволяє об'єктивізувати вираженість запального процесу в яснах, оскільки проба Шиллера-Писарева базується на взаємодії йодного розчину з глікогеном епітеліальних клітин. При запаленні вміст глікогену в епітелії ясен зростає, що супроводжується більш інтенсивним забарвленням слизової оболонки. Відповідно, нижчий коефіцієнт відбиття світла свідчить про інтенсивніше поглинання барвника та більшу вираженість запального процесу, тоді як підвищення коефіцієнта відбиття вказує на зменшення профарбовування, відновлення бар'єрних властивостей епітелію та регрес запальних змін.

Оцінка проводилася у двох спектральних діапазонах – при довжині хвилі 460 нм та 660 нм. Короткохвильовий діапазон 460 нм більшою мірою характеризує поверхневі зміни слизової оболонки, пов'язані зі станом епітеліального шару та інтенсивністю його забарвлення. Довгохвильовий діапазон 660 нм дозволяє оцінити глибші оптичні властивості тканин, які можуть відображати ступінь запальної інфільтрації, мікроциркуляторних змін і метаболічної активності слизової оболонки ясен. Тому аналіз коефіцієнта відбиття світла в обох діапазонах дає змогу більш повно охарактеризувати динаміку запальних процесів у тканинах пародонта.

Таблиця 5.13.

**Коефіцієнт відбиття світла слизової ясен після фарбування розчином Шиллера-Писарєва у дітей 6-7 років з карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта в процесі лікувально-профілактичних заходів, %**

| Довжина хвилі \ Групи  | Основна група, n=30 | Група порівняння, n=25 |
|------------------------|---------------------|------------------------|
| <b>Вихідний стан</b>   |                     |                        |
| 460 нм                 | 53 %                | 54 %                   |
| 660 нм                 | 72 %                | 75 %                   |
| <b>Через 6 місяців</b> |                     |                        |
| 460 нм                 | 62 %                | 52 %                   |
| 660 нм                 | 77 %                | 74 %                   |
| <b>Через 1 рік</b>     |                     |                        |
| 460 нм                 | 75 %                | 53 %                   |
| 660 нм                 | 86 %                | 72 %                   |
| <b>Через 2 роки</b>    |                     |                        |
| 460 нм                 | 70 %                | 58 %                   |
| 660 нм                 | 76 %                | 77 %                   |

У вихідному стані показники коефіцієнта відбиття світла в основній групі та групі порівняння були близькими між собою, що свідчить про зіставність груп за початковим станом слизової оболонки ясен. Так, при довжині хвилі 460 нм коефіцієнт відбиття становив 53 % в основній групі та 54 % у групі порівняння, а при 660 нм – відповідно 72 % і 75 %. Наявність близьких вихідних значень підтверджує, що до початку лікувально-профілактичних заходів діти обох груп мали подібний рівень запальних змін у яснах, що дозволяє коректно оцінювати подальший вплив запропонованого комплексу.

Через 6 місяців у дітей основної групи спостерігалось підвищення коефіцієнта відбиття світла в обох спектральних діапазонах. При 460 нм показник збільшився з 53 % до 62 %, тобто на 9 відсоткових пунктів, а при 660 нм – з 72 % до 77 %, тобто на 5 відсоткових пунктів. Така динаміка свідчить про зменшення інтенсивності забарвлення слизової оболонки ясен розчином Шиллера-Писарева, що може бути розцінено як ознака зниження запальної активності, покращення стану епітеліального бар'єра та зменшення накопичення глікогену в запально змінених тканинах. Натомість у групі порівняння за той самий період позитивних змін не відзначалося: при 460 нм коефіцієнт відбиття знизився з 54 % до 52 %, а при 660 нм – з 75 % до 74 %, що свідчить про відсутність суттєвого регресу запалення при застосуванні лише базових профілактичних заходів.

Найбільш виражений позитивний ефект в основній групі було зафіксовано через 1 рік спостереження. У цей термін коефіцієнт відбиття світла при 460 нм досяг 75 %, що на 22 відсоткові пункти перевищувало вихідний показник. При довжині хвилі 660 нм значення показника збільшилося до 86 %, тобто було на 14 відсоткових пунктів вищим порівняно з початковим рівнем. Таке зростання коефіцієнта відбиття свідчить про суттєве зменшення йодпозитивного забарвлення ясен, що вказує на зниження активності запального процесу, нормалізацію метаболічного стану епітелію та покращення функціонального стану тканин пародонта.

У групі порівняння через 1 рік показники залишалися майже на вихідному рівні або навіть дещо знижувалися. При 460 нм коефіцієнт відбиття становив 53 % проти 54 % у вихідному стані, а при 660 нм – 72 % проти 75 %. Це свідчить, що базова терапія без додаткового застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу не забезпечувала достатнього впливу на зменшення запального забарвлення ясен та не приводила до вираженого відновлення бар'єрної функції епітелію.

Через 2 роки в основній групі спостерігалось певне зниження коефіцієнта відбиття світла порівняно з максимумом, досягнутим через 1 рік, однак показники залишалися вищими за вихідні значення. При 460 нм коефіцієнт відбиття становив 70 %, що на 17 відсоткових пунктів перевищувало початковий рівень. Це свідчить про збереження позитивного ефекту щодо стану поверхневого епітеліального шару ясен. При 660 нм показник дорівнював 76 %, тобто був лише на 4 відсоткові пункти вищим за вихідний рівень і наближався до значення групи порівняння. Така динаміка може свідчити про часткове зменшення вираженості досягнутого ефекту у віддалений термін, що підкреслює необхідність регулярного підтримувального застосування лікувально-профілактичних заходів у дітей із хронічною соматичною патологією.

У групі порівняння через 2 роки коефіцієнт відбиття світла при 460 нм підвищився до 58 %, що дещо перевищувало вихідне значення, а при 660 нм становив 77 %. Однак така динаміка була менш послідовною і не демонструвала вираженого поступового покращення протягом усього періоду спостереження. Коливання показників у групі порівняння можуть відображати нестабільний характер клінічного ефекту базової терапії та недостатню її здатність забезпечити стійке зменшення запального процесу в тканинах пародонта.

Порівняльний аналіз засвідчив, що найкращі результати спектроколориметричної оцінки були отримані в основній групі через 1 рік застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу. Саме у

цей термін спостерігалось максимальне підвищення коефіцієнта відбиття світла як у короткохвильовому, так і в довгохвильовому діапазоні, що вказує на найбільш виражене зменшення запального забарвлення ясен. Через 2 роки позитивна динаміка частково зберігалася, особливо за показником 460 нм, однак зниження значень порівняно з річним терміном свідчить про потребу в систематичному підтриманні профілактичного впливу.

Результати даного дослідження підтверджують, що застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу у дітей 6–7 років із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта сприяє зменшенню інтенсивності запального процесу в яснах, що проявляється підвищенням коефіцієнта відбиття світла слизової оболонки після фарбування розчином Шиллера-Писарева. Найбільш виражений ефект спостерігався через 1 рік, коли показник R досяг 75 % при 460 нм і 86 % при 660 нм. Це свідчить про відновлення бар'єрних властивостей епітелію, зниження глікоген-залежного забарвлення та покращення функціонального стану тканин пародонта порівняно з базовою терапією.

### **5.5. Спектроколориметрична оцінка функціонального стану мікрокапілярного русла ясен дітей з захворюваннями шлунково-кишкового тракту в процесі лікувально-профілактичних заходів**

У таблиці 5.14 наведено результати оцінки колірних координат ясен  $x$ ,  $y$ ,  $z$  до та після нефізіологічного жувального навантаження у дітей 6–7 років із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта в процесі застосування лікувально-профілактичних заходів. Даний метод дозволяє опосередковано оцінити функціональний стан мікрокапілярного русла тканин пародонта, оскільки зміни кольорових координат ясен відображають особливості кровонаповнення, судинної реактивності та здатності мікросудин адаптуватися до механічного навантаження. Зменшення значень координат після жувального навантаження свідчить про спазмування мікросудин і

зниження кровотоку, тоді як збереження або незначне зниження показників вказує на більш адекватну судинну відповідь.

Таблиця 5.14.

**Кольорові координати x, y, z ясен до і після нефізіологічного жувального навантаження у дітей 6-7 років з карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта в процесі лікувально-профілактичних заходів,  $M \pm m$**

| Колірні координати     |   | Групи | Основна група,<br>n=30 | Група порівняння, n=25 |
|------------------------|---|-------|------------------------|------------------------|
| 1                      | 2 |       | 3                      | 4                      |
| <b>Вихідний стан</b>   |   |       |                        |                        |
| До ЖН                  | x |       | 17,91±1,6<br>p>0,1     | 17,94±1,1              |
|                        | y |       | 16,01±1,4<br>p>0,1     | 16,12±1,3              |
|                        | z |       | 19,03±1,7<br>p>0,1     | 18,89±1,6              |
| Після ЖН               | x |       | 11,32±1,2<br>p>0,1     | 11,44±0,9              |
|                        | y |       | 9,32±1,1<br>p>0,1      | 9,15±0,9               |
|                        | z |       | 8,34±1,0<br>p>0,1      | 8,17±0,8               |
| <b>Через 6 місяців</b> |   |       |                        |                        |
| До ЖН                  | x |       | 16,12±1,5<br>p>0,1     | 18,12±1,6              |
|                        | y |       | 14,41±1,4<br>p>0,1     | 16,28±1,5              |
|                        | z |       | 17,13±1,6<br>p>0,1     | 19,08±1,4              |
| Після ЖН               | x |       | 15,17±1,4<br>p<0,001   | 12,70±1,1              |
|                        | y |       | 13,49±1,1<br>p<0,001   | 10,16±1,0              |
|                        | z |       | 12,18±1,1<br>p<0,001   | 9,07±0,9               |

Продовження табл. 5.14

| 1            | 2 | 3                    | 4         |
|--------------|---|----------------------|-----------|
| Через 1 рік  |   |                      |           |
| До ЖН        | x | 15,15±1,4<br>p<0,1   | 17,76±1,5 |
|              | y | 13,54±1,3<br>p<0,1   | 15,96±1,3 |
|              | z | 16,10±1,5<br>p<0,1   | 18,70±1,4 |
| Після ЖН     | x | 14,56±1,4<br>p<0,001 | 12,19±1,1 |
|              | y | 12,99±1,2<br>p<0,001 | 9,75±0,9  |
|              | z | 12,73±1,1<br>p<0,001 | 8,71±0,8  |
| Через 2 роки |   |                      |           |
| До ЖН        | x | 14,85±1,4<br>p<0,05  | 18,02±1,7 |
|              | y | 13,27±1,3<br>p<0,05  | 16,19±1,5 |
|              | z | 15,78±1,4<br>p<0,05  | 18,98±1,6 |
| Після ЖН     | x | 13,98±1,3<br>p<0,001 | 11,70±1,1 |
|              | y | 12,51±1,2<br>p<0,001 | 9,36±1,0  |
|              | z | 12,30±1,1<br>p<0,001 | 8,36±0,9  |

Примітка. p – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння.

У вихідному стані показники колірних координат у дітей основної групи та групи порівняння до жувального навантаження були практично однаковими. Так, у основній групі координата x становила 17,91±1,6, у –

16,01±1,4, z – 19,03±1,7, тоді як у групі порівняння відповідні значення дорівнювали 17,94±1,1, 16,12±1,3 та 18,89±1,6. Відсутність вірогідних відмінностей між групами ( $p>0,1$ ) свідчить про їх початкову зіставність за функціональним станом мікроциркуляторного русла ясен.

Після нефізіологічного жувального навантаження у вихідному стані в обох групах спостерігалось різке зниження всіх колірних координат. У дітей основної групи координата x зменшувалася з 17,91±1,6 до 11,32±1,2, y – з 16,01±1,4 до 9,32±1,1, z – з 19,03±1,7 до 8,34±1,0. Подібна реакція була характерною і для групи порівняння, де після навантаження x становила 11,44±0,9, y – 9,15±0,9, z – 8,17±0,8. Така динаміка свідчить про виражене спазмування капілярів ясен у відповідь на навантаження, що є проявом порушення функціональної адаптації мікрокапілярного русла у дітей із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта.

Через 6 місяців у дітей основної групи, які отримували розроблений лікувально-профілактичний комплекс, характер реакції тканин пародонта на жувальне навантаження суттєво змінився. До навантаження координати x, y, z становили відповідно 16,12±1,5, 14,41±1,4 та 17,13±1,6. Після навантаження вони знижувалися лише до 15,17±1,4, 13,49±1,1 та 12,18±1,1 відповідно. Тобто зменшення координат x і y було помірним, що свідчить про значне зниження спастичної реакції мікросудин і покращення адаптаційних можливостей капілярного русла ясен. Водночас у групі порівняння після навантаження показники залишалися значно нижчими: x – 12,70±1,1, y – 10,16±1,0, z – 9,07±0,9. Відмінності після жувального навантаження між групами були високовірогідними ( $p<0,001$ ), що підтверджує більш виражений позитивний вплив запропонованого комплексу.

Через 1 рік у основній групі позитивна динаміка зберігалася. До жувального навантаження координати x, y, z становили 15,15±1,4, 13,54±1,3 та 16,10±1,5, а після навантаження – відповідно 14,56±1,4, 12,99±1,2 та 12,73±1,1. Отже, зниження координат x і y після навантаження було мінімальним, що вказує на стабілізацію мікроциркуляторної відповіді та зменшення

патологічного вазоспазму. Для координати  $z$  також відзначалося менше зниження порівняно з вихідним станом, що свідчить про часткове відновлення глибших оптичних характеристик тканин ясен. У групі порівняння через 1 рік після жувального навантаження показники залишалися низькими:  $x - 12,19 \pm 1,1$ ,  $y - 9,75 \pm 0,9$ ,  $z - 8,71 \pm 0,8$ . Це демонструє збереження недостатньої адаптації судинного русла до механічного навантаження при застосуванні лише базової терапії.

Через 2 роки спостереження у дітей основної групи також реєструвалася більш сприятлива реакція тканин пародонта на нефізіологічне жувальне навантаження. До навантаження координата  $x$  становила  $14,85 \pm 1,4$ ,  $y - 13,27 \pm 1,3$ ,  $z - 15,78 \pm 1,4$ . Після навантаження відповідні значення дорівнювали  $13,98 \pm 1,3$ ,  $12,51 \pm 1,2$  та  $12,30 \pm 1,1$ . Отже, навіть у віддалений термін спостереження зберігалось значно менше зниження колірних координат після навантаження, ніж у вихідному стані. Це свідчить про тривале покращення функціонального стану мікрокапілярного русла ясен, зменшення схильності до судинного спазму та підвищення адаптаційної здатності тканин пародонта.

У групі порівняння через 2 роки до жувального навантаження значення координат залишалися досить високими:  $x - 18,02 \pm 1,7$ ,  $y - 16,19 \pm 1,5$ ,  $z - 18,98 \pm 1,6$ . Однак після навантаження вони різко знижувалися до  $11,70 \pm 1,1$ ,  $9,36 \pm 1,0$  та  $8,36 \pm 0,9$  відповідно. Така реакція практично повторювала вихідну картину й свідчила про збереження вираженого спазмування мікросудин після навантаження. Отже, базові профілактичні заходи не забезпечували достатнього відновлення функціональної реактивності мікрокапілярного русла тканин пародонта у дітей із супутньою патологією.

Особливо показовим є порівняння реакції ясен після жувального навантаження між групами. Якщо у вихідному стані після навантаження показники  $x$ ,  $y$ ,  $z$  в обох групах були майже однаковими, то вже через 6 місяців, 1 рік і 2 роки у дітей основної групи вони були достовірно вищими, ніж у групі порівняння ( $p < 0,001$ ). Це означає, що розроблений лікувально-профілактичний комплекс сприяв збереженню більш повноцінного

кровонаповнення тканин ясен навіть після навантаження, тоді як у групі порівняння зберігалася патологічна судинна реакція у вигляді вираженого зниження колірних координат.

Водночас слід зазначити, що в основній групі до жувального навантаження через 1 рік та 2 роки значення колірних координат були дещо нижчими, ніж у групі порівняння, а через 2 роки ці відмінності досягали статистичної вірогідності ( $p < 0,05$ ). Таку динаміку можна розцінювати як зменшення вихідної гіперемії та запального кровонаповнення тканин ясен у стані спокою. На цьому тлі більш високі показники після навантаження в основній групі свідчать не про пасивне переповнення судин, а про більш адекватну та контрольовану мікроциркуляторну відповідь.

Результати таблиці 5.14 свідчать, що у дітей 6–7 років із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта до початку лікування відзначалося порушення функціональної реакції мікрокапілярного русла ясен на нефізіологічне жувальне навантаження, що проявлялося різким зниженням колірних координат  $x$ ,  $y$ ,  $z$  після навантаження. Застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу сприяло поступовому відновленню адаптаційної здатності мікросудин, зменшенню патологічного спазму капілярів та стабілізації кровонаповнення тканин пародонта. На відміну від цього, у групі порівняння протягом усього періоду спостереження зберігалася недостатня судинна реактивність, що підтверджує обмежену ефективність лише базових профілактичних заходів щодо нормалізації мікроциркуляції в тканинах ясен.

#### ***Висновки до розділу 5:***

– У дітей 6–7 років із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічної патології шлунково-кишкового тракту встановлено більш несприятливий стоматологічний статус порівняно з дітьми без супутньої патології. Індекс КПВз був вищим у 2,7 раза, компонент «карієс» –

у 5,7 раз, а компонент «пломба» – у 2,1 раз. Пародонтальний статус характеризувався підвищенням РМА у 4,1 раз, кровоточивості – більш ніж у 3 раз та достовірним зростанням проби Шиллера-Писарева. Погіршення гігієни за Silness-Loe підтверджує роль зубного нальоту у підтриманні карієсогенної та запальної ситуації.

– Результати проведеного біохімічного аналізу ротової рідини у пацієнтів з карієсом свідчать про посилення запальних процесів в ротовій порожнині: так активність еластази збільшена у (2,33 та 2,84) раз, активність лізосомального ферменту кислій фосфатази у (4,2 та 3,8) раз, активність системи антиоксидантного захисту – активність каталази знижена у (2,7 та 2,3) раз, вміст малонового діальдегіду – показник перекисного окиснення ліпідів збільшений у (2,1 та 1,9) раз, антиоксидантно-прооксидантний індекс знижений у (5,74 та 4,50 раз).

– Патологія карієсу призводить до зниження місцевої неспецифічної резистентності у досліджуваних групах – активність лізоциму знижується у 2,9 та 1,95 раз. Також реєструється підвищення маркера мікробної контамінації у ротовій рідині дітей – уреазу у 3,07 та 3,61 раз, та збільшення ступеня дисбіозу у 8,9 та 8,4 раз відповідно.

– Аналізуючи отримані дані, можна зробити висновок про те, що лікування карієсу у дітей під впливом лікувально-профілактичного комплексу в порожнині рота дітей гальмує накопичення продуктів пероксидації ліпідів (визначається вірогідне зниження рівня МДА), стабілізує стан АОС підвищенням активності каталази та збільшенням антиоксидантно - прооксидантного індексу, запобігає деструкції та руйнуванню клітинних мембран (вірогідне зниження активності КФ, тим самим усуваючи причини розвитку запалення в ротовій порожнині. Також, сприяє ефективному підвищенню місцевої неспецифічної резистентності, призводить до суттєвого збільшення активності лізоциму, зниження ступеня дисбіозу, отже пригнічує патогенну та умовно-патогенну мікробіоту в ротовій порожнині. Завдяки

цьому, спостерігається зниження активності уреазы та ступеня дисбіозу в ротовій рідині дітей 6-7 років з карієсом та відновлюється її мінералізуючий потенціал. Результати дослідження свідчать про виражену антиоксидантну, протизапальну, протимікробну, мінералізуючу, мембранотропну та протикаріозну ефективність досліджуваного лікувально-профілактичного комплексу.

– Дослідження динаміки  $\Delta pH$  ротової рідини показало, що застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу сприяло поступовій стабілізації кислотно-лужного гомеостазу порожнини рота у дітей 6–7 років. В основній групі показник  $\Delta pH$  знизився з  $(0,33 \pm 0,04)$  ум. од. у вихідному стані до  $(0,14 \pm 0,03)$  ум. од. через 2 роки, тобто на 57,6 % ( $p < 0,001$ ). У групі порівняння достовірної позитивної динаміки не спостерігалось, а через 2 роки показник становив  $(0,36 \pm 0,04)$  ум. од. Це підтверджує нормалізуючий вплив комплексу на буферні властивості ротової рідини.

– Спектроколориметрична оцінка слизової оболонки ясен після фарбування розчином Шиллера-Писарева засвідчила зменшення інтенсивності запального процесу в основній групі. Найбільш виражений ефект спостерігався через 1 рік, коли коефіцієнт відбиття світла збільшився з 53 % до 75 % при 460 нм та з 72 % до 86 % при 660 нм. Це свідчить про зниження йодпозитивного забарвлення, відновлення бар'єрних властивостей епітелію та зменшення глікоген-залежної запальної реакції. У групі порівняння аналогічної стабільної позитивної динаміки не встановлено.

– Оцінка колірних координат ясен до та після нефізіологічного жувального навантаження показала, що у вихідному стані в обох групах спостерігалось різке зниження показників  $x$ ,  $y$ ,  $z$  після навантаження, що свідчило про спазмування мікрокапілярного русла. Після застосування лікувально-профілактичного комплексу в основній групі реакція ясен стала більш фізіологічною: через 2 роки після навантаження координати становили  $x - 13,98 \pm 1,3$ ,  $y - 12,51 \pm 1,2$ ,  $z - 12,30 \pm 1,1$ , що достовірно перевищувало

показники групи порівняння. Це підтверджує покращення мікроциркуляції та адаптаційної здатності тканин пародонта.

Матеріали розділу опубліковані в працях [2, 4-6], наведених у додатку А.

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Підставою для мети цього дослідження була висока поширеність карієсу зубів та запальних захворювань пародонта у дітей, а також необхідність уточнення факторів, які зумовлюють більш несприятливий перебіг цих патологічних станів на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту. У контексті даної роботи особлива увага була приділена дітям 6–7 років, оскільки саме цей віковий період характеризується активним формуванням змінного прикусу, прорізуванням перших постійних зубів, незавершеним постеруптивним дозріванням емалі та підвищеною чутливістю тканин пародонта до дії мікробної біоплівки. За наявності хронічної гастроентерологічної патології ці процеси можуть набувати більш несприятливого характеру, оскільки порушення функції шлунково-кишкового тракту здатні впливати на мінеральний обмін, засвоєння макро- та мікроелементів, кислотно-лужний гомеостаз, стан ротової рідини, місцеву імунну відповідь та мікробіоценоз порожнини рота. У зв'язку з цим хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту були розглянуті як важливий системний модифікуючий чинник, що може сприяти зниженню карієсрезистентності твердих тканин зубів, посиленню запальної реакції у тканинах пародонта та формуванню орального дисбіозу.

У ході клінічного дослідження було обстежено 55 дітей м. Одеси віком 6–7 років із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта, які мали в анамнезі супутню патологію – хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, діагностовані гастроентерологом. Дослідження проводилися на базі ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України». Усі пацієнти проходили комплексне стоматологічне обстеження за уніфікованою схемою, що включало оцінку стану твердих тканин зубів, тканин пародонта, рівня гігієни порожнини рота та показників кісткового метаболізму. Такий підхід надавав можливість не лише встановити

клінічний рівень стоматологічної ураженості, але й простежити зв'язок між каріозним процесом, запальними змінами пародонта та соматичною обтяженістю дітей.

У поглиблених дослідженнях ефективності розробленого лікувально-профілактичного комплексу взяли участь 55 дітей, яких було розподілено на дві групи. До групи порівняння увійшли 25 дітей з основними стоматологічними захворюваннями, які отримували тільки базову терапію за протоколом. Основну групу склали 30 дітей з аналогічною стоматологічною патологією, яким додатково до базової терапії призначали розроблений лікувально-профілактичний комплекс. Перед початком лікування та кожні три місяці в обох групах проводили санацію порожнини рота і професійну гігієну. Оцінку стоматологічного статусу здійснювали у початковому стані, через 6 місяців, 1 рік і 2 роки, що дозволяло простежити не лише безпосередні, але й віддалені результати застосування комплексу.

Лікування дітей основної групи супроводжувалося використанням розробленого лікувально-профілактичного комплексу двічі на рік. До його складу входили дієтична добавка «Мінерол», зубна паста «Мінерол», дієтична добавка «INOS», зубна паста «Colgate Максимальний захист від карієсу», фітогель «Біотрит-Дента» та зубна паста «Lacalut 4–8». Застосування цих засобів було спрямоване на підтримання мінерального обміну, стимуляцію ремінералізації твердих тканин зубів, нормалізацію рН порожнини рота, зменшення карієсогенного навантаження, покращення стану тканин пародонта та підвищення місцевого антимікробного захисту. Особливістю запропонованого комплексу було його поетапне застосування, що дозволяло поєднати системний мінералізуючий вплив із місцевою ремінералізуючою, гігієнічною та протизапальною дією.

Експериментальні дослідження склалися з двох частин. Усі експерименти на щурах проводилися за затвердженими в ДУ «ІСЦЛХ НАМН» стандартними операційними процедурами, розробленими відповідно до Методичних вказівок Фармакологічного Комітету МОЗ України та

міжнародних правил роботи з лабораторними тваринами. Перша частина експерименту була присвячена вивченню патогенних чинників розвитку карієсу зубів та впливу препарату «Мінерол» і зубної пасти «Мінерол» на біохімічні показники твердих тканин зубів і щелеп щурів. Експеримент проводили на 30 одномісячних самках лабораторних щурів, яких було розподілено на три групи: інтактну групу на стандартному раціоні віварію, групу карієсогенного раціону та групу, в якій на тлі карієсогенного раціону щоденно вводили препарат «Мінерол» і проводили чищення зубів пастою «Мінерол». Така модель дозволила оцінити вплив карієсогенного навантаження на кількість і глибину каріозних порожнин, а також на активність кислої та лужної фосфатаз у пульпі зубів як показників демінералізаційних і мінералізаційних процесів.

Друга частина експерименту включала дослідження, спрямовані на вивчення впливу поєднаних патогенних чинників розвитку карієсу зубів і захворювань пародонта на біохімічні показники крові, слизової оболонки порожнини рота та кісткової тканини у лабораторних щурів. Дослідження здійснювалося на моделі сукупної патології, що включала карієсогенний раціон і перекисний пародонтит. Тварини були розподілені на три групи: інтактну групу, групу з карієсогенним раціоном і перекисним пародонтитом та групу, в якій на тлі сукупної патології щоденно застосовували лікувально-профілактичний комплекс, що включав зубну пасту «Мінерол», препарат «Мінерол», «Інос К2+Д3+Са» та місцеве нанесення фітогелю «Біотрит-Дента». Це дозволило оцінити не лише карієспрофілактичну ефективність комплексу, але й його вплив на стан тканин пародонта, кістковий метаболізм, запальну реакцію, мікробне обсіменіння, антиоксидантний захист і системні біохімічні зміни.

У щурів досліджували такі показники: кількість і глибину каріозних порожнин, ступінь атрофії альвеолярного відростка за методом Миколаєвої, активність маркерів резорбції та кісткоутворення у гомогенатах кісткової тканини щелеп, активність кислої та лужної фосфатаз у пульпі зубів, а також

біохімічні показники у тканинах ясен. У сироватці крові визначали активність аланінамінотрансферази, лужної фосфатази, концентрацію білірубину та холестерину, а також активність кислої фосфатази й еластази як маркерів запалення. У гомогенатах кісткової тканини щелеп оцінювали активність кислої фосфатази, еластази та лужної фосфатази, що дозволяло визначити співвідношення резорбтивних і остеогенних процесів. У пульпі зубів визначали активність кислої та лужної фосфатаз і розраховували індекс мінералізації, який характеризував мінералізуючу функцію пульпи.

У гомогенатах ясен дослідних тварин визначали маркери запалення – активність кислої фосфатази, еластази та вміст малонового діальдегіду, показник антиоксидантного захисту – активність каталази, активність уреазі як показник мікробного обсіменіння та активність лізоциму як індикатор неспецифічного антимікробного захисту. За співвідношенням відносних активностей уреазі до лізоциму розраховували ступінь дисбіозу, за співвідношенням активності каталази і вмісту МДА – антиоксидантно-прооксидантний індекс, а за співвідношенням активності лужної та кислої фосфатаз – мінералізуючий індекс. Такий комплекс показників дозволив оцінити основні патогенетичні ланки сукупної патології карієсу і пародонтиту: порушення мінералізації, активацію запалення, дисбіоз, оксидативний стрес і зміни кісткового ремоделювання.

У клінічних дослідженнях для оцінки стану твердих тканин зубів використовували індекси КПВз, КПВп та їх структуру, що включала компоненти «карієс», «пломба», «видалення» та «ускладнений карієс». Для оцінки стану тканин пародонта і гігієни порожнини рота застосовували папілярно-маргінально-альвеолярний індекс РМА %, пробу Шиллера-Писарева, індекс кровоточивості ясен Mulleman, а також індекси Silness-Loe і Stallard. Карієспрофілактичну ефективність визначали за редукцією приросту карієсу в основній групі відносно групи порівняння. Такий клініко-індексний комплекс дозволив кількісно оцінити як стан твердих тканин зубів, так і

ступінь запалення пародонта, рівень гігієни та динаміку ефективності лікувально-профілактичних заходів.

У молекулярно-генетичних дослідженнях оцінювали поліморфні варіанти генів EDN1, EGFR, TGF- $\beta$ 1 та TNF, які беруть участь у регуляції судинного тону, проліферації клітин, тканинної репарації, фіброзоутворення та запальної відповіді. Дослідження проводили у 20 пацієнтів віком 13–17 років із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту на тлі карієсу зубів та запальних захворювань пародонта. Виділення ДНК здійснювали з клітин букального епітелію, а алельні варіанти генів визначали методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції. Такий підхід дозволив оцінити можливу роль молекулярно-генетичних чинників у формуванні індивідуальної схильності до більш несприятливого перебігу стоматологічної патології на тлі соматичної обтяженості.

При біохімічних дослідженнях у клініці проводили оцінку ротової рідини як важливого біологічного середовища, що відображає стан місцевого гомеостазу порожнини рота. У дослідженні брали участь 32 пацієнти, яких було поділено на три групи: соматично здорові діти, основна група та група порівняння. Біохімічні показники визначали у початковому стані, через 3 місяці, 6 місяців і 1 рік. У ротовій рідині оцінювали активність еластази та кислій фосфатази як маркерів запалення, активність уреазы як показника мікробного обсіменіння, активність лізоциму як основного фактора неспецифічного антимікробного захисту, рівень малонового діальдегіду як показника перекисного окиснення ліпідів та активність каталази як ферменту антиоксидантного захисту. За отриманими даними розраховували ступінь дисбіозу та антиоксидантно-прооксидантний індекс.

У біофізичних дослідженнях у дітей оцінювали функціональні реакції порожнини рота за коливаннями величини рН ротової рідини, стан мікрокапілярного русла пародонта до і після жувального навантаження та вираженість запального процесу в яснах за допомогою спектроколориметричної оцінки після фарбування розчином Шиллера-

Писарева. Визначення  $\Delta pH$  ротової рідини дозволяло оцінити стабільність кислотно-лужного гомеостазу та карієсогенну напруженість ротового середовища. Спектроколориметричний метод забезпечував кількісну характеристику запалення ясен і стану епітеліального бар'єра, а аналіз кольірних координат після жувального навантаження дозволяв оцінити функціональний стан мікроциркуляторного русла пародонта. Обробку результатів проводили варіаційно-статистичним методом аналізу з визначенням середніх величин, похибок середнього та критерію вірогідності відмінностей за Стьюдентом.

Перший етап нашого дослідження був присвячений аналізу стоматологічного статусу дітей 6–7 років із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту. Він охоплював вивчення інтенсивності ураження твердих тканин зубів, стану тканин пародонта та рівня гігієни порожнини рота, що надало можливість визначити особливості перебігу основних стоматологічних захворювань у дітей із соматичною обтяженістю та оцінити можливий вплив хронічної гастроентерологічної патології на формування карієсогенної і запальної ситуації у порожнині рота.

При аналізі отриманих даних стало зрозуміло, що діти 6–7 років із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту характеризувалися більш несприятливим стоматологічним статусом порівняно з дітьми без супутньої патології. Це відображалось насамперед у підвищенні інтенсивності карієсу зубів. Індекс КПВз у дітей із хронічною гастроентерологічною патологією був вищим у 2,7 раза, що вказує на більшу ураженість постійних зубів каріозним процесом уже на ранньому етапі формування змінного прикусу. Особливо показовим було збільшення компонента «карієс» у 5,7 раза, що свідчить про наявність активних нелікованих каріозних уражень і недостатню ефективність природних механізмів карієсрезистентності в цієї категорії дітей. Зростання компонента «пломба» у 2,1 раза також підтверджує

вищу стоматологічну захворюваність у дітей із супутніми хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

Такі результати мають важливе патогенетичне значення, оскільки вік 6–7 років є критичним для формування стоматологічного здоров'я дитини. У цей період відбувається прорізування перших постійних молярів і різців, емаль яких ще перебуває у стані постеруптивного дозрівання, тому є більш чутливою до дії кислотопродукуючої мікрофлори. За наявності хронічної патології шлунково-кишкового тракту ця вікова вразливість може посилюватися внаслідок порушення травлення, всмоктування мінеральних речовин, зміни кислотно-лужної рівноваги, зниження буферних властивостей ротової рідини та формування дисбіотичних порушень. У результаті створюються умови для зниження стійкості емалі до демінералізації та більш швидкого прогресування каріозного процесу.

Оцінка стану тканин пародонта також показала наявність більш виражених запальних змін у дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Індекс РМА у цієї групи дітей був підвищений у 4,1 раза, що свідчить про значно більшу поширеність та інтенсивність запального процесу в яснах. Індекс кровоточивості перевищував показники дітей без супутньої патології більш ніж у 3 раза, що вказує на підвищену судинну реактивність, порушення мікроциркуляції та більшу вразливість тканин пародонта до дії місцевих подразників. Достовірне зростання проби Шиллера-Писарева підтверджувало наявність метаболічно активного запалення, що супроводжується накопиченням глікогену в епітелії ясен і порушенням його бар'єрних властивостей.

Важливим доповненням до характеристики стоматологічного статусу стало вивчення гігієнічних індексів. Погіршення показників за індексом Silness-Loe у дітей із хронічною патологією шлунково-кишкового тракту підтверджувало роль зубного нальоту як одного з провідних чинників підтримання карієсогенної та запальної ситуації у порожнині рота. Водночас отримані результати дають підстави вважати, що у дітей із соматичною

обтяженістю дія зубної біоплівки реалізується на тлі зниженої місцевої резистентності, порушення складу ротової рідини та зміненої імунозапальної реактивності тканин пародонта. Тому погіршення гігієнічного стану у цій групі дітей має розглядатися не лише як локальний фактор ризику, але і як компонент складнішого патогенетичного комплексу.

Порівняння отриманих даних із результатами інших дослідників підтверджує їхню наукову обґрунтованість. Зокрема, у працях українських авторів, присвячених стоматологічному статусу дітей із хронічним гастродуоденітом та іншими захворюваннями шлунково-кишкового тракту, також відзначено більш високу ураженість твердих тканин зубів карієсом і більшу частоту запальних змін у тканинах пародонта. Це узгоджується з нашими результатами, однак проведене нами дослідження додатково конкретизує ці дані для дітей 6–7 років і демонструє, що хронічна гастроентерологічна патологія асоціюється не лише з підвищенням каріозної ураженості, але й із вираженішим гінгівітом, кровоточивістю ясен та погіршенням гігієнічного стану порожнини рота.

Для формування груп ризику, уточнення патогенетичних механізмів перебігу стоматологічної патології та розробки ефективних схем профілактичних і лікувальних заходів було важливо провести молекулярно-генетичні дослідження. У межах даної роботи оцінювався вплив поліморфних варіантів генів EDN1, EGFR, TGF- $\beta$ 1 та TNF на клінічні показники стану твердих тканин зубів, тканин пародонта і рівень гігієни порожнини рота у дітей із хронічними гастроентерологічними захворюваннями та стоматологічною патологією. Вибір саме цих генів був зумовлений їхньою участю у регуляції судинного тонуусу, клітинної проліферації, репаративних процесів, фіброзоутворення та реалізації запальної відповіді.

У результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження поліморфізму гена EDN1, що кодує ендотелін-1 і пов'язаний із регуляцією судинного тонуусу та ендотеліальної реактивності, встановлено, що переважна частина обстежених дітей мала генотип G/G. Алель G становив 90 %, тоді як

алель Т – 10 %. Генотип G/G виявлено у 80 % дітей, генотип G/T – у 20 %, а генотип T/T не був виявлений. Аналіз клінічних показників залежно від варіантів EDN1 не встановив істотного впливу цього поліморфізму на інтенсивність карієсу зубів, стан тканин пародонта або гігієнічні індекси. Це може свідчити про те, що в досліджуваній групі дітей даний генетичний варіант не мав провідного значення для формування клінічної вираженості стоматологічної патології. Водночас, з огляду на роль ендотеліну-1 у регуляції мікроциркуляції, цей показник залишається перспективним для подальшого вивчення у більших вибірках.

Проведено дослідження поліморфізму A2073T гена EGFR у дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту та стоматологічною патологією. Встановлено, що частоти алелів А і Т були однаковими і становили по 50 %. Генотип А/А виявлено у 25 % дітей, А/Т – у 50 %, Т/Т – у 25 %. При аналізі клінічних показників встановлено, що у дітей із генотипом А/А показник КПВп був у 1,5 раза вищим порівняно з носіями генотипу А/Т і у 2 раза вищим порівняно з носіями генотипу Т/Т. Крім того, у носіїв Т/Т спостерігалися нижчі показники запалення пародонта, зокрема індекс РМА був приблизно у 3 раза меншим порівняно з носіями А/А. Такі результати дозволяють припустити, що ген EGFR може бути пов'язаний із регуляцією репаративного потенціалу епітелію, станом тканинного бар'єра та клінічною вираженістю запального процесу в пародонті.

Отримані дані щодо EGFR мають важливе значення, оскільки цей рецептор бере участь у процесах клітинної проліферації, диференціювання, регенерації епітелію та відновлення пошкоджених тканин. У контексті запальних захворювань пародонта у дітей із хронічною патологією шлунково-кишкового тракту зниження або зміна репаративної здатності тканин може сприяти більш тривалому перебігу гінгівіту, повільнішому відновленню епітеліального бар'єра та більшій чутливості ясен до дії зубної біоплівки. Хоча встановлені відмінності не завжди мали статистично достовірний характер, сама тенденція до зміни КПВп і пародонтального статусу залежно від

генотипу EGFR свідчить про перспективність подальшого вивчення цього маркера.

У результаті дослідження поліморфізму гена TGF- $\beta$ 1, який бере участь у регуляції фіброзоутворення, синтезу колагену, ремоделювання позаклітинного матриксу та завершення запальної реакції, встановлено переважання алеля C915, частота якого становила 80 %. Алель 915T виявлено у 20 % випадків. Генотип C/C був встановлений у 70 % дітей, C/T – у 20 %, T/T – у 10 %. Аналіз клінічних показників показав, що наявність мутантного алеля T супроводжувалася тенденцією до зниження КПВп у 2,8 раза, а також деяким зменшенням пародонтальних індексів на 15–20 %. Це може свідчити про потенційний модифікуючий вплив TGF- $\beta$ 1 на перебіг стоматологічної патології через регуляцію репаративних і матриксних процесів.

Значення TGF- $\beta$ 1 у патогенезі запальних захворювань пародонта полягає у його здатності впливати на синтез колагену, активність фібробластів, ремоделювання міжклітинного матриксу та завершення запальної відповіді. Тому виявлена тенденція до зміни стоматологічних індексів залежно від варіантів цього гена може вказувати на те, що у дітей із хронічною гастроентерологічною патологією індивідуальні особливості тканинної репарації мають значення для формування клінічної картини карієсу та гінгівіту. У зіставленні з результатами інших досліджень, де TGF- $\beta$ 1 розглядається як один із ключових регуляторів пародонтального запалення і відновлення тканин, отримані нами дані свідчать про доцільність включення цього маркера до комплексної оцінки ризику несприятливого перебігу захворювань пародонта.

Особливу увагу було приділено дослідженню поліморфізму гена TNF, який кодує один із провідних прозапальних цитокінів – фактор некрозу пухлин  $\alpha$ . У результаті встановлено, що алель G зустрічався у 87,5 % випадків, алель A – у 12,5 %. Генотип G/G було виявлено у 75 % дітей, генотип G/A – у 25 %, тоді як генотип A/A не встановлений. При зіставленні клінічних показників було виявлено, що у носіїв генотипу G/A показник КПВп був у 1,7 раза вищим

порівняно з носіями G/G. Це може свідчити про зв'язок цього поліморфізму з підвищеною карієсогенною сприйнятливістю та зниженням карієсрезистентності емалі за наявності прозапальної генетичної схильності.

Також у носіїв G/A гена TNF спостерігалася тенденція до більш високих показників РМА, кровоточивості та гігієнічного індексу Stallard. Хоча статистично значущих відмінностей за більшістю показників не встановлено, сама спрямованість змін свідчить про можливу участь TNF- $\alpha$  у підтриманні прозапального фону в тканинах пародонта. Це узгоджується з сучасними уявленнями про роль TNF- $\alpha$  у регуляції запальної відповіді, активації остеокластогенезу, деструкції сполучної тканини та модифікації реакції організму на мікробну біоплівку. Таким чином, ген TNF може розглядатися як один із перспективних маркерів індивідуального ризику більш несприятливого перебігу стоматологічної патології у дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

Згідно з результатами порівняльного аналізу поліморфних варіантів EDN1, EGFR, TGF- $\beta$ 1 та TNF у дітей із хронічними гастроентерологічними захворюваннями та стоматологічною патологією, найбільш виражені тенденції щодо зв'язку з клінічними показниками були встановлені для EGFR, TGF- $\beta$ 1 та TNF. EDN1 не продемонстрував істотного впливу на стоматологічні індекси, тоді як EGFR і TGF- $\beta$ 1 були пов'язані з тенденціями до зміни КПВп і пародонтального статусу. Носійство G/A гена TNF асоціювалося з підвищенням КПВп у 1,7 раза. Отримані результати свідчать про те, що у дітей із хронічною патологією шлунково-кишкового тракту перебіг карієсу зубів і запальних захворювань пародонта може залежати від індивідуальних молекулярно-генетичних особливостей регуляції запалення, репарації, судинної відповіді та ремоделювання тканин.

Дослідження, які були присвячені вивченню патогенних чинників розвитку карієсу зубів та впливу дієтичної добавки «Мінерол» і зубної пасти «Мінерол» на біохімічні показники твердих тканин зубів і щелеп щурів, стали першою частиною експерименту. Ключовим аспектом цих досліджень було

визначення впливу запропонованих засобів на інтенсивність каріозного процесу, а також на активність ферментів пульпи зубів, які відіграють важливу роль у процесах мінералізації та демінералізації твердих тканин зуба. Особлива увага приділялася оцінці активності кислої та лужної фосфатаз, оскільки саме ці ферменти відображають функціональний стан пульпи, її мінералізуючий потенціал і здатність підтримувати структурну цілісність твердих тканин зубів за умов карієсогенного навантаження.

Утримання щурів на карієсогенному раціоні протягом 50 днів призводило до розвитку активного каріозного процесу. Так, кількість каріозних порожнин у тварин, які отримували карієсогенний раціон, збільшувалася з  $3,0 \pm 0,8$  до  $8,0 \pm 0,6$  у середньому на 1 щура, тобто у 2,7 раза порівняно з інтактною групою. Глибина каріозних уражень також суттєво зростала – з  $3,2 \pm 0,8$  до  $(11,9 \pm 0,3)$  бала, тобто у 3,7 раза. Отримані результати свідчать про високу ефективність карієсогенного раціону як експериментальної моделі, оскільки він забезпечував не лише збільшення кількості каріозних уражень, але й значне поглиблення патологічного процесу у твердих тканинах зубів.

Щоденне введення препарату «Мінерол» на тлі моделювання карієсу зубів та чищення зубів пастою «Мінерол» мали виражений карієспрофілактичний ефект. У тварин цієї групи кількість каріозних порожнин знижувалася з  $8,0 \pm 0,6$  до  $5,2 \pm 0,4$ , тобто на 35,0 % порівняно з групою карієсогенного раціону. Глибина каріозних уражень зменшувалася ще більш суттєво – з  $11,9 \pm 0,3$  до  $(5,4 \pm 1,3)$  бала, що відповідало зниженню на 54,6 %. При цьому, незважаючи на те, що кількість каріозних уражень у тварин, які отримували «Мінерол» і зубну пасту «Мінерол», залишалася дещо вищою за показники інтактної групи, глибина каріозних порожнин практично відповідала рівню тварин, які перебували на стандартній дієті віварію. Це свідчить про здатність запропонованих засобів не лише зменшувати кількість каріозних уражень, але й істотно обмежувати їх прогресування в глибину.

Важливим підтвердженням карієспрофілактичної дії комплексу «Мінерол» стали результати дослідження активності фосфатаз у пульпі різців щурів. Відомо, що кисла фосфатаза є ферментом, активність якого підвищується за умов деструктивних процесів і зниження рН, тоді як лужна фосфатаза бере участь у процесах мінералізації та формуванні кристалів гідроксиапатиту твердих тканин зуба. У тварин, які отримували карієсогенний раціон, активність кислої фосфатази в пульпі збільшувалася з  $0,023 \pm 0,002$  до  $(0,043 \pm 0,003)$  нкат/г, тобто на 86,9 %. Одночасно активність лужної фосфатази знижувалася з  $1,93 \pm 0,12$  до  $(1,29 \pm 0,10)$  нкат/г, тобто на 33,2 %. Така динаміка свідчить про пригнічення мінералізуючої функції пульпи та переважання процесів демінералізації, що пояснює збільшення кількості і глибини каріозних уражень у тварин цієї групи.

Застосування препарату «Мінерол» у поєднанні з щоденною гігієною зубною пастою «Мінерол» сприяло нормалізації активності фосфатаз у пульпі різців. Активність кислої фосфатази знижувалася з  $0,043 \pm 0,003$  до  $(0,026 \pm 0,002)$  нкат/г, тобто на 39,5 % порівняно з групою карієсогенного раціону. Водночас активність лужної фосфатази підвищувалася з  $1,29 \pm 0,10$  до  $(1,75 \pm 0,11)$  нкат/г, тобто на 35,7 %. При цьому рівень активності обох ферментів у тварин, які отримували «Мінерол» і зубну пасту «Мінерол», наближався до значень інтактної групи. Отримані результати демонструють, що запропонований комплекс здатний гальмувати активацію деструктивних ферментативних процесів і водночас стимулювати мінералізуючу функцію пульпи.

Таким чином, результати першої частини експерименту свідчать, що карієсогенний раціон викликає виражене порушення мінералізуючої функції пульпи, яке проявляється підвищенням активності кислої фосфатази, зниженням активності лужної фосфатази, збільшенням кількості каріозних порожнин та значним поглибленням каріозних уражень. Застосування дієтичної добавки «Мінерол» і зубної пасти «Мінерол» на тлі карієсогенного раціону сприяло зменшенню інтенсивності каріозного процесу, обмеженню

його прогресування в глибину, зниженню активності кислої фосфатази та підвищенню активності лужної фосфатази. Це дозволяє розглядати комплекс «Мінерол» як засіб із вираженим карієспрофілактичним і мінералізуючим ефектом.

Разом із тим застосування комплексу не забезпечило повного припинення розвитку каріозного процесу, оскільки кількість каріозних уражень у тварин цієї групи все ще перевищувала показники інтактної групи. Це, ймовірно, пов'язано з високою інтенсивністю карієсогенного впливу застосованої дієти Бугаєвої та Нікітіна, яка не лише сприяла розвитку карієсу, але й викликала несприятливі зміни загального стану тварин, зокрема відставання у прирості маси тіла. У зв'язку з цим отримані результати обґрунтували доцільність подальшого удосконалення лікувально-профілактичного комплексу шляхом поєднання «Мінеролу» із засобами, що містять кальцій та інші компоненти, спрямовані на підтримку мінерального обміну, остеогенезу та ремінералізації твердих тканин зубів.

У наших дослідженнях показано, що хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту у дітей 6–7 років негативно впливають на стоматологічний статус, посилюючи інтенсивність каріозного процесу, запальні зміни у тканинах пародонта, порушення гігієнічного стану порожнини рота та функціональні розлади ротового гомеостазу. У зв'язку з цим потрібно було оцінити ефективність застосування розробленого й апробованого в експерименті лікувально-профілактичного комплексу у дітей із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічної патології шлунково-кишкового тракту.

Результати аналізу динаміки приросту карієсу зубів у дітей 6–7 років у процесі проведення лікувально-профілактичних заходів показують, що обидві групи мали подібні вихідні показники індексу КПВз. В основній групі цей показник становив  $0,44 \pm 0,05$ , а у групі порівняння –  $0,47 \pm 0,06$ , що свідчить про відсутність суттєвих відмінностей між групами на початку дослідження. Протягом дворічного періоду спостереження в обох групах відбувався приріст

індексу КПВз, однак його інтенсивність була меншою у дітей, які додатково отримували розроблений лікувально-профілактичний комплекс. Через 6 місяців показник КПВз в основній групі зріс до  $0,72 \pm 0,06$ , тобто приріст становив 0,28, тоді як у групі порівняння він збільшився до  $0,86 \pm 0,08$ , а приріст становив 0,39. Через 1 рік індекс КПВз в основній групі становив  $0,84 \pm 0,07$ , у групі порівняння –  $1,12 \pm 0,11$ . Через 2 роки спостереження цей показник досяг  $1,03 \pm 0,09$  в основній групі та  $1,46 \pm 0,13$  у групі порівняння.

Таким чином, за 2 роки загальний приріст індексу КПВз в основній групі становив 0,59, тоді як у групі порівняння – 0,99. Отримана карієспрофілактична ефективність розробленого комплексу становила 40,4 %, що свідчить про його здатність стримувати прогресування каріозного процесу у дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Важливим є те, що зменшення приросту карієсу відбувалося саме у групі дітей із соматичною обтяженістю, тобто за умов, коли ризик розвитку каріозних уражень є вищим через порушення ротового гомеостазу, зниження місцевої резистентності, зміну мікробіоценозу та можливі порушення мінерального обміну.

Аналізуючи результати проведення лікувально-профілактичних заходів щодо стану гігієни порожнини рота, можна відзначити, що вихідні показники індексу Silness-Loe були близькими в обох групах і свідчили про незадовільний рівень гігієнічного догляду. В основній групі цей показник становив  $1,56 \pm 0,27$ , у групі порівняння –  $1,64 \pm 0,23$ . Через 6 місяців в основній групі індекс Silness-Loe знизився до  $1,13 \pm 0,09$ , через 1 рік становив  $1,22 \pm 0,12$ , а через 2 роки –  $1,10 \pm 0,10$ . У групі порівняння позитивна динаміка була менш вираженою і нестійкою: через 6 місяців показник становив  $1,45 \pm 0,13$ , через 1 рік –  $1,50 \pm 0,09$ , а через 2 роки майже повертався до вихідного рівня –  $1,59 \pm 0,09$ . Це свідчить про те, що застосування лише базової терапії не забезпечувало стабільного покращення гігієнічного стану порожнини рота у віддалені терміни спостереження.

Подібні закономірності встановлено при аналізі індексу Stallard. В основній групі його вихідний рівень становив  $0,24 \pm 0,024$ , через 6 місяців знижувався до  $0,14 \pm 0,013$ , через 1 рік – до  $0,12 \pm 0,008$ , а через 2 роки – до  $0,10 \pm 0,006$ . Це відповідало зниженню показника на 58,3 % порівняно з вихідним рівнем. У групі порівняння індекс Stallard істотно не покращувався: на початку дослідження він становив  $0,28 \pm 0,025$ , через 6 місяців –  $0,26 \pm 0,031$ , через 1 рік –  $0,30 \pm 0,025$ , через 2 роки –  $0,27 \pm 0,025$ . Отже, у дітей основної групи було досягнуто більш стабільне зменшення зубного нальоту, що є важливим чинником профілактики як карієсу зубів, так і біоплівково-індукованого запалення ясен.

Динаміка пародонтальних індексів також підтвердила ефективність застосованого лікувально-профілактичного комплексу. Вихідні показники індексу РМА були практично однаковими в обох групах:  $23,70 \pm 2,15$  в основній групі та  $22,80 \pm 2,35$  у групі порівняння. Уже через 6 місяців в основній групі індекс РМА знизився до  $15,25 \pm 1,43$ , через 1 рік становив  $14,90 \pm 1,25$ , а через 2 роки –  $14,20 \pm 1,13$ . Таким чином, за період спостереження індекс РМА знизився на 40,1 %, що свідчить про суттєве зменшення вираженості запального процесу в яснах. У групі порівняння, навпаки, після незначного зниження через 6 місяців до  $20,45 \pm 2,16$  надалі спостерігалось погіршення показника: через 1 рік він становив  $24,80 \pm 2,39$ , а через 2 роки –  $28,55 \pm 2,64$ . Це свідчить про відсутність стабільної протизапальної дії при застосуванні лише базової терапії.

Індекс кровоточивості ясен також демонстрував більш сприятливу динаміку в основній групі. На початку дослідження його значення становило  $0,23 \pm 0,03$  в основній групі та  $0,24 \pm 0,02$  у групі порівняння. Через 6 місяців у дітей основної групи показник знизився до  $0,16 \pm 0,02$ , через 1 рік – до  $0,13 \pm 0,01$ , а через 2 роки – до  $0,10 \pm 0,01$ . Це відповідало зниженню кровоточивості на 56,5 %. У групі порівняння, навпаки, індекс кровоточивості мав тенденцію до зростання: через 6 місяців він становив  $0,26 \pm 0,03$ , через 1 рік –  $0,31 \pm 0,03$ , через 2 роки –  $0,37 \pm 0,04$ . Отримані дані свідчать, що розроблений

комплекс сприяв зменшенню судинної реактивності, покращенню стану мікроциркуляторного русла та зниженню активності запального процесу в тканинах пародонта.

Проба Шиллера-Писарєва також підтвердила зменшення запалення у дітей основної групи. Вихідний показник становив  $1,67 \pm 0,16$  в основній групі та  $1,63 \pm 0,15$  у групі порівняння. Через 6 місяців в основній групі він знизився до  $0,93 \pm 0,10$ , через 1 рік – до  $0,77 \pm 0,08$ , а через 2 роки – до  $0,65 \pm 0,07$ . Загальне зниження становило 61,1 %. У групі порівняння цей показник залишався значно вищим: через 6 місяців –  $1,47 \pm 0,13$ , через 1 рік –  $1,53 \pm 0,15$ , через 2 роки –  $1,68 \pm 0,17$ . Це вказує на те, що у дітей, які отримували лише базову терапію, запальні зміни в яснах зберігалися або мали тенденцію до посилення, тоді як застосування лікувально-профілактичного комплексу сприяло відновленню бар'єрних властивостей епітелію та зменшенню глікоген-залежної запальної реакції.

Отримані клінічні результати свідчать, що розроблений лікувально-профілактичний комплекс мав не лише карієспрофілактичну, але й гігієнічну та протизапальну ефективність. Зменшення приросту КПВз, покращення індексів Silness-Loe і Stallard, зниження РМА, кровоточивості та проби Шиллера-Писарєва демонструють багатокomпонентний вплив комплексу на основні клінічні прояви стоматологічної патології у дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Водночас для глибшого розуміння механізмів цієї ефективності було необхідно провести біохімічне дослідження ротової рідини.

Детальний аналіз біохімічних маркерів ротової рідини дітей дозволив отримати розширене уявлення про процеси, що відбуваються у порожнині рота дітей із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічної гастроентерологічної патології. Це стало наступним етапом роботи. У початковому стані у дітей досліджуваних груп було встановлено виражені порушення антиоксидантно-прооксидантної рівноваги, активацію запальних процесів, зниження неспецифічного антимікробного захисту та формування

орального дисбіозу. Це проявлялося зниженням активності каталази та лізоциму, підвищенням вмісту МДА, активності еластази, кислій фосфатази та уреаз.

У вихідному стані активність каталази у ротовій рідині дітей групи порівняння становила  $(0,11 \pm 0,01)$  мккат/л, а в основній групі –  $(0,13 \pm 0,01)$  мккат/л, що було суттєво нижче за показник соматично здорових дітей –  $(0,30 \pm 0,02)$  мккат/л. Це свідчило про виснаження антиоксидантного захисту порожнини рота. У процесі спостереження в групі порівняння активність каталази зростала лише частково і через 1 рік становила  $(0,16 \pm 0,02)$  мккат/л, залишаючись значно нижчою за норму. Натомість в основній групі вже через 3 місяці активність каталази зросла до  $(0,24 \pm 0,02)$  мккат/л, через 6 місяців – до  $(0,32 \pm 0,03)$  мккат/л, а через 1 рік становила  $(0,28 \pm 0,02)$  мккат/л, тобто практично відповідала рівню соматично здорових дітей. Це свідчить про відновлення антиоксидантного потенціалу ротової рідини під впливом комплексу.

Вміст малонового діальдегіду, який є маркером перекисного окиснення ліпідів, у вихідному стані був значно підвищеним в обох групах. У групі порівняння він становив  $(0,42 \pm 0,05)$  ммоль/л, в основній групі –  $(0,39 \pm 0,03)$  ммоль/л при нормі  $(0,20 \pm 0,01)$  ммоль/л. У групі порівняння застосування лише базової терапії призводило до незначного зниження МДА: через 3 місяці – до  $(0,35 \pm 0,02)$  ммоль/л, через 6 місяців – до  $(0,37 \pm 0,03)$  ммоль/л, через 1 рік – до  $(0,39 \pm 0,03)$  ммоль/л. В основній групі динаміка була значно більш вираженою: через 3 місяці показник знизився до  $(0,28 \pm 0,01)$  ммоль/л, через 6 місяців – до  $(0,22 \pm 0,02)$  ммоль/л, а через 1 рік – до  $(0,18 \pm 0,01)$  ммоль/л. Таким чином, застосування комплексу сприяло зниженню МДА на 53,8 %, що свідчить про пригнічення перекисного окиснення ліпідів і зменшення оксидативного ушкодження тканин порожнини рота.

Антиоксидантно-прооксидантний індекс у вихідному стані був різко зниженим в обох групах порівняно з нормою. У соматично здорових дітей він

становив  $15,0 \pm 0,8$ , тоді як у групі порівняння –  $2,61 \pm 0,15$ , а в основній групі –  $3,33 \pm 0,11$ . У процесі базової терапії в групі порівняння цей показник підвищувався лише до  $4,10 \pm 0,28$  через 1 рік. В основній групі, навпаки, спостерігалось різке підвищення АПІ: через 3 місяці – до  $8,57 \pm 0,35$ , через 6 місяців – до  $14,54 \pm 3,14$ , а через 1 рік – до  $21,11 \pm 7,32$ . Отримані результати свідчать, що лікувально-профілактичний комплекс забезпечував не лише зниження прооксидантного навантаження, але й відновлення антиоксидантної рівноваги в ротовій рідині.

Активність еластази у ротовій рідині, яка відображає інтенсивність нейтрофільного запалення та протеолітичної деструкції тканин, у вихідному стані була підвищеною в обох групах. У групі порівняння вона становила  $(2,55 \pm 0,11)$  мккат/л, в основній групі –  $(3,10 \pm 0,18)$  мккат/л при нормі  $(1,09 \pm 0,07)$  мккат/л. У групі порівняння активність еластази знижувалася недостатньо і через 1 рік залишалася підвищеною –  $(2,18 \pm 0,12)$  мккат/л. В основній групі вже через 3 місяці активність еластази зменшилася до  $(1,20 \pm 0,10)$  мккат/л, через 6 місяців – до  $(0,93 \pm 0,06)$  мккат/л, а через 1 рік – до  $(1,00 \pm 0,09)$  мккат/л, тобто досягла рівня соматично здорових дітей. Це підтверджує виражену протизапальну дію комплексу.

Подібна динаміка спостерігалася щодо активності кислої фосфатази, яка є маркером лізосомального ушкодження і запального процесу. У вихідному стані її активність була підвищена до  $(2,95 \pm 0,18)$  мккат/л у групі порівняння та до  $(2,65 \pm 0,15)$  мккат/л в основній групі при нормі  $(0,70 \pm 0,04)$  мккат/л. У групі порівняння через 1 рік показник залишався високим –  $(2,13 \pm 0,16)$  мккат/л. В основній групі вже через 3 місяці активність кислої фосфатази знижувалася до  $(0,80 \pm 0,04)$  мккат/л, через 6 місяців – до  $(0,78 \pm 0,03)$  мккат/л, а через 1 рік – до  $0,60 \pm 0,05$  мккат/л. Це свідчить про мембраностабілізуючу і протизапальну дію комплексу, а також про зменшення лізосомальної активності у тканинах порожнини рота.

Активність лізоциму у ротовій рідині у вихідному стані була істотно зниженою. У групі порівняння вона становила  $(41 \pm 2)$  од/л, в основній групі –

(51±2) од/л при нормі (120±8) од/л. Це вказувало на пригнічення неспецифічного антимікробного захисту. У групі порівняння активність лізоциму через 1 рік становила лише (45±2) од/л, тобто залишалася значно нижчою за норму. В основній групі після застосування комплексу показник підвищувався до (94±3) од/л через 3 місяці, до (107±6) од/л через 6 місяців і до (115±5) од/л через 1 рік, що практично відповідало рівню соматично здорових дітей. Це свідчить про відновлення місцевої неспецифічної резистентності порожнини рота.

Активність уреаз, яка відображає рівень мікробного обсіменіння, у вихідному стані була підвищеною в обох групах: (0,200±0,010) мккат/л у групі порівняння та (0,235±0,012) мккат/л в основній групі при нормі (0,065±0,002) мккат/л. У групі порівняння активність уреаз через 1 рік залишалася підвищеною і становила (0,126±0,009) мккат/л. В основній групі вже через 6 місяців показник знизився до (0,070±0,004) мккат/л, а через 1 рік – до (0,068±0,003) мккат/л, тобто практично відповідав нормі. Це вказує на виражену антидисбіотичну дію лікувально-профілактичного комплексу.

Ступінь дисбіозу порожнини рота у вихідному стані був різко підвищеним і становив 9,02±0,32 у групі порівняння та 8,49±0,24 в основній групі при нормі 1,01±0,01. У групі порівняння через 1 рік показник залишався високим – 5,16±0,22. Натомість в основній групі вже через 3 місяці ступінь дисбіозу знизився до 2,13±0,13, через 6 місяців – до 1,20±0,10, а через 1 рік – до 1,09±0,10, тобто досяг рівня соматично здорових дітей. Отримані результати свідчать, що застосування розробленого комплексу забезпечувало нормалізацію мікробіоценозу порожнини рота, зменшення бактеріального навантаження та відновлення співвідношення між мікробною контамінацією і місцевим антимікробним захистом.

Таким чином, клінічні та біохімічні дослідження підтвердили ефективність розробленого лікувально-профілактичного комплексу у дітей 6–7 років із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічної патології шлунково-кишкового тракту. Комплекс забезпечував

зниження приросту карієсу, покращення гігієнічного стану порожнини рота, регрес запальних змін у тканинах пародонта, зменшення кровоточивості ясен, відновлення антиоксидантного захисту, пригнічення перекисного окиснення ліпідів, нормалізацію маркерів запалення, підвищення активності лізоциму, зниження активності уреазы та усунення орального дисбіозу. Отримані дані свідчать, що ефективність комплексу має не лише клінічний, але й патогенетичний характер, оскільки він впливає на основні механізми формування карієсу зубів і запальних захворювань пародонта у дітей із соматичною обтяженістю.

Наступним етапом дослідження стало вивчення біофізичних показників ротової рідини та функціонального стану тканин пародонта у дітей 6–7 років із карієсом зубів і запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічної патології шлунково-кишкового тракту в динаміці проведення лікувально-профілактичних заходів. Особлива увага приділялася оцінці кислотно-лужного гомеостазу порожнини рота за показником  $\Delta pH$  ротової рідини, ступеня запального процесу в яснах за допомогою спектроколориметричної оцінки після фарбування розчином Шиллера-Писарева, а також функціонального стану мікрокапілярного русла тканин пародонта до і після нефізіологічного жувального навантаження. Такий підхід дозволив об'єктивізувати не лише клінічну динаміку, але й функціональні зміни, що відбувалися у порожнині рота під впливом розробленого лікувально-профілактичного комплексу.

Проведена оцінка рівня функціональних реакцій у порожнині рота дітей за коливаннями величини  $pH$  ротової рідини показала, що у вихідному стані показник  $\Delta pH$  був підвищеним в обох групах і свідчив про нестабільність кислотно-лужного гомеостазу. В основній групі він становив  $(0,33 \pm 0,04)$  ум. од., у групі порівняння –  $(0,35 \pm 0,06)$  ум. од., що підтверджувало відносну однорідність груп до початку лікувально-профілактичних заходів. Такі значення показника  $\Delta pH$  відображали підвищену карієсогенну напруженість ротового середовища, зниження

буферних властивостей ротової рідини та недостатню функціональну стабільність порожнини рота у дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

Через 6 місяців після початку застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу в основній групі показник  $\Delta pH$  знизився до  $(0,25 \pm 0,05)$  ум. од., тоді як у групі порівняння він становив  $(0,29 \pm 0,05)$  ум. од. Подальші спостереження засвідчили більш виражену позитивну динаміку саме в основній групі: через 1 рік показник  $\Delta pH$  знизився до  $(0,18 \pm 0,04)$  ум. од., а через 2 роки – до  $(0,14 \pm 0,03)$  ум. од. Таким чином, за дворічний період застосування комплексу  $\Delta pH$  зменшився на 57,6 % порівняно з вихідним рівнем. У групі порівняння достовірної позитивної динаміки не спостерігалось: через 1 рік показник становив  $(0,33 \pm 0,05)$  ум. од., а через 2 роки –  $(0,36 \pm 0,04)$  ум. од., тобто практично не відрізнявся від початкового рівня.

Отримані дані свідчать, що застосування лікувально-профілактичного комплексу сприяло поступовій стабілізації кислотно-лужного гомеостазу порожнини рота. Зменшення амплітуди коливань рН ротової рідини в основній групі вказує на покращення її буферних властивостей, зниження карієсогенної напруженості та створення більш сприятливих умов для ремінералізації емалі. Відсутність аналогічної динаміки у групі порівняння підтверджує, що базова терапія без додаткового застосування розробленого комплексу не забезпечувала достатньої стабілізації функціонального стану ротового середовища у дітей із хронічною гастроентерологічною патологією.

Наступним напрямом біофізичних досліджень була оцінка запальних процесів у тканинах пародонта за допомогою спектроколориметричного аналізу слизової оболонки ясен після фарбування розчином Шиллера-Писарева. У вихідному стані в обох групах спостерігалось виражене профарбовування ясен, що свідчило про підвищену проникність епітеліального бар'єра, накопичення глікогену та наявність запального процесу. Коефіцієнт відбиття світла в області 460 нм у вихідному стані

становив 53 % в основній групі та 54 % у групі порівняння, а в області 660 нм – відповідно 72 % і 75 %. Близькість цих показників підтверджувала порівнянність груп на початку спостереження.

Через 6 місяців після застосування лікувально-профілактичного комплексу в основній групі коефіцієнт відбиття світла при 460 нм збільшився до 62 %, а при 660 нм – до 77 %. Це свідчило про зменшення інтенсивності фарбування ясен розчином Шиллера-Писарєва, зниження проникності слизової оболонки для барвника та послаблення запальної реакції. У групі порівняння аналогічного покращення не спостерігалось: при 460 нм показник становив 52 %, а при 660 нм – 74 %, тобто залишався близьким до вихідного рівня.

Найбільш виражені позитивні зміни в основній групі були зафіксовані через 1 рік спостереження. Коефіцієнт відбиття світла збільшився з 53 % до 75 % при 460 нм та з 72 % до 86 % при 660 нм. Така динаміка свідчить про суттєве зниження йодпозитивного забарвлення ясен, відновлення бар'єрних властивостей епітелію та зменшення глікоген-залежної запальної реакції. Через 2 роки позитивний ефект частково зберігався: коефіцієнт відбиття становив 70 % при 460 нм і 76 % при 660 нм. У групі порівняння за всі періоди спостереження стабільної позитивної динаміки не виявлено: через 1 рік показники становили 53 % і 72 %, а через 2 роки – 58 % і 77 % відповідно.

Отримані результати спектроколориметричної оцінки підтверджують клінічні дані щодо зменшення запального процесу в тканинах пародонта під впливом лікувально-профілактичного комплексу. Зростання коефіцієнта відбиття світла після фарбування розчином Шиллера-Писарєва в основній групі свідчить про зменшення інтенсивності профарбовування ясен, що відображає зниження запалення, покращення стану епітеліального бар'єра та зменшення метаболічної активності запального процесу. Відсутність подібних змін у групі порівняння вказує на недостатність лише базової терапії для стійкого відновлення функціонального стану слизової оболонки ясен.

Окремим етапом було дослідження стану мікрокапілярного русла ясен у дітей у процесі лікувально-профілактичних заходів. Для цього проводили оцінку колірних координат ясен до та після нефізіологічного жувального навантаження. У вихідному стані в обох групах після навантаження спостерігалось різке зниження показників  $x$ ,  $y$ ,  $z$ , що свідчило про спазмування мікрокапілярного русла, зменшення кровонаповнення тканин і порушення адаптаційної реакції пародонта на функціональне навантаження. Така реакція є ознакою функціональної нестабільності мікроциркуляції, що може підтримувати запальний процес у тканинах ясен.

У вихідному стані після навантаження колірні координати ясен в основній групі становили:  $x - 11,32$ ,  $y - 9,32$ ,  $z - 8,34$ , а у групі порівняння – відповідно  $11,44$ ,  $9,15$  і  $8,17$ . Через 6 місяців після застосування лікувально-профілактичного комплексу в основній групі відзначалося покращення реакції мікрокапілярного русла: після навантаження показники становили:  $x - 15,17$ ,  $y - 13,49$ ,  $z - 12,18$ . У групі порівняння ці значення були нижчими і становили:  $x - 12,70$ ,  $y - 10,16$ ,  $z - 9,07$ . Це свідчить про те, що вже через 6 місяців профілактичні заходи в основній групі сприяли зменшенню патологічного спазму капілярів і покращенню кровонаповнення ясен.

Через 1 рік спостереження в основній групі після жувального навантаження колірні координати залишалися на вищому рівні порівняно з групою порівняння:  $x$  становив  $14,56$ ,  $y - 12,99$ ,  $z - 12,73$ . У групі порівняння відповідні показники становили:  $x - 12,19$ ,  $y - 9,75$ ,  $z - 8,71$ . Через 2 роки позитивна динаміка в основній групі зберігалася: після навантаження координати становили:  $x - 13,98 \pm 1,3$ ,  $y - 12,51 \pm 1,2$ ,  $z - 12,30 \pm 1,1$ , що достовірно перевищувало показники групи порівняння, де вони дорівнювали відповідно  $x - 11,70$ ,  $y - 9,36$ ,  $z - 8,36$ . Це свідчить про більш фізіологічну реакцію мікрокапілярного русла ясен на навантаження після застосування комплексу.

Таким чином, результати дослідження мікрокапілярного русла показали, що у дітей із карієсом зубів та запальними захворюваннями

пародонта на тлі хронічної патології шлунково-кишкового тракту у вихідному стані спостерігається порушення функціональної реакції ясен на жувальне навантаження, що проявляється спазмуванням капілярів і зменшенням колірних координат. Після застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу реакція тканин пародонта стала більш фізіологічною, що проявлялося вищими значеннями координат  $x$ ,  $y$ ,  $z$  після навантаження та свідчило про покращення мікроциркуляції, зменшення вазоспастичної реакції і підвищення адаптаційної здатності тканин пародонта.

Загалом результати біофізичних досліджень підтверджують клінічну та біохімічну ефективність розробленого лікувально-профілактичного комплексу. Зниження показника  $\Delta pH$  свідчить про стабілізацію кислотно-лужного гомеостазу ротової рідини; зростання коефіцієнта відбиття світла після фарбування розчином Шиллера-Писарева свідчить про зменшення запалення і відновлення бар'єрних властивостей епітелію ясен; покращення колірних координат після жувального навантаження свідчить про нормалізацію мікроциркуляторної відповіді тканин пародонта. Відсутність аналогічної стабільної позитивної динаміки у групі порівняння підтверджує необхідність застосування саме комплексного підходу до профілактики і лікування стоматологічних захворювань у дітей із хронічною гастроентерологічною патологією.

Отримані результати дисертаційного дослідження підтверджують сучасні уявлення про те, що карієс зубів і запальні захворювання пародонта у дітей мають багатofакторний характер і формуються не лише під впливом місцевих чинників порожнини рота, але й за участю системних соматичних порушень. У нашій роботі встановлено, що у дітей 6–7 років із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту стоматологічний статус є більш несприятливим: індекс КПВз був підвищений у 2,7 раза, компонент «карієс» – у 5,7 раза, індекс РМА – у 4,1 раза, а кровоточивість ясен – більш ніж у 3 раза порівняно з дітьми без супутньої патології. Ці дані узгоджуються з результатами Шешукової та Бауман, які також відзначали погіршення

стоматологічного статусу і більшу частоту хронічного катарального гінгівіту у дітей із хронічним гастродуоденітом [0, 20]. Подібні висновки наведені у роботах Рожко, Петруніва, Лабія та співавт., де захворювання шлунково-кишкового тракту розглядалися як чинник зниження карієсрезистентності емалі та підвищення інтенсивності каріозного процесу [17].

У міжнародній літературі отримані нами результати також знаходять підтвердження. Koutsochristou та співавт., а також Haznedaroglu і Polat показали, що у дітей із запальними захворюваннями кишечника частіше реєструються карієс, гінгівальні зміни та пародонтальні ураження [78, 60]. Наші дані розширюють ці спостереження, оскільки демонструють не лише клінічне погіршення стоматологічного статусу, але й біохімічні та біофізичні механізми цих змін: зниження активності каталази й лізоциму, підвищення МДА, еластази, кислої фосфатази, уреазы та ступеня дисбіозу. Це узгоджується з концепцією «oral-gut axis» і «gum-gut axis», описаною Lam та співавт., Byrd і Gulati, відповідно до якої стан кишечника, мікробіота порожнини рота і пародонтальне запалення перебувають у взаємному патогенетичному зв'язку [80, 37].

Встановлені у нашому дослідженні біохімічні порушення ротової рідини відповідають даним Martins та співавт., які у систематичному огляді показали діагностичне значення слинних маркерів оксидативного стресу у дітей із карієсом зубів [90]. Аналогічно de Sousa Né та співавт. підкреслюють зв'язок між карієсом і посиленням слинного оксидативного стресу [45]. У нашій роботі ці положення були підтверджені та розширені: окрім МДА і каталази, оцінювалися еластаза, кисла фосфатаза, уреазы, лізоцим, антиоксидантно-прооксидантний індекс і ступінь дисбіозу, що дозволило комплексно охарактеризувати запалення, мікробну контамінацію, антиоксидантний захист і неспецифічну резистентність порожнини рота.

Молекулярно-генетичний блок роботи також узгоджується з даними сучасних досліджень. Khalid та співавт. розглядають ендотелін-1 як важливий медіатор судинної реактивності при пародонтальних захворюваннях [72],

Pawlaszek і Grabarek підкреслюють роль TGF- $\beta$ -сигналіну у запаленні та репарації тканин пародонта [98], Xu та співавт. пов'язують поліморфізми TNF- $\alpha$  зі схильністю до пародонтиту [128], а Ві та співавт. вказують на значення EGFR-сигналіну у регуляції пародонтального запалення і втрати кісткової тканини [34]. У нашому дослідженні EDN1 не мав істотного впливу на стоматологічні індекси, тоді як EGFR і TGF- $\beta$ 1 демонстрували тенденції до зміни КПВп і пародонтального статусу, а носійство G/A гена TNF асоціювалося з підвищенням КПВп у 1,7 раза. Це свідчить про можливу роль молекулярно-генетичних чинників у формуванні індивідуального ризику несприятливого перебігу стоматологічної патології.

Розроблений лікувально-профілактичний комплекс показав карієспрофілактичну ефективність 40,4 %, знизив приріст КПВз, покращив індекси Silness-Loe і Stallard, зменшив РМА, кровоточивість і пробу Шиллера-Писарева. Біохімічно це супроводжувалося зниженням МДА на 53,8 %, підвищенням АПІ у 6,33 раза, нормалізацією еластази, кислої фосфатази, лізоциму, уреазі та зменшенням дисбіозу у 7,8 раза. Біофізичні дослідження підтвердили стабілізацію  $\Delta pH$  ротової рідини, зменшення запалення ясен за спектроколориметрією та покращення мікроциркуляторної реакції тканин пародонта. На відміну від більшості робіт, у яких окремо аналізуються карієс, гінгівіт, соматична патологія, слинні біомаркери або генетичні маркери, у даному дослідженні ці напрями об'єднані в єдину клініко-експериментальну систему, що дозволило патогенетично обґрунтувати комплексний підхід до профілактики і лікування дітей із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічної патології шлунково-кишкового тракту.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено патогенетично, експериментально та клінічно обґрунтоване рішення актуальної проблеми дитячої стоматології – підвищення ефективності профілактики та лікування карієсу зубів і запальних захворювань пародонта у дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

1. У дітей 6–7 років із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічної патології шлунково-кишкового тракту встановлено більш несприятливий стоматологічний статус порівняно з дітьми без супутньої патології. Індекс КПВз був вищим у 2,7 раза, компонент «карієс» – у 5,7 раза, а компонент «пломба» – у 2,1 раза. Пародонтальний статус характеризувався підвищенням РМА у 4,1 раза, кровоточивості – більш ніж у 3 раза та достовірним зростанням проби Шиллера-Писарева. Погіршення гігієни за Silness-Loe підтверджує роль зубного нальоту у підтриманні карієсогенної та запальної ситуації.

2. Молекулярно-генетичні дослідження показали, що у дітей із хронічними гастроентерологічними захворюваннями та стоматологічною патологією наявні поліморфні варіанти генів, пов'язаних із регуляцією судинного тону, репарації, фіброзоутворення та запальної відповіді. Поліморфізм EDN1 істотно не впливав на стоматологічні індекси, тоді як варіанти EGFR і TGF- $\beta$ 1 демонстрували тенденцію до зміни показників КПВп і пародонтального статусу. Носійство G/A гена TNF асоціювалося з підвищенням КПВп у 1,7 раза, що може свідчити про зниження карієсрезистентності емалі за наявності прозапальної генетичної схильності.

3. Експериментальне моделювання карієсу та пародонтиту у щурів підтвердило, що поєднана патологія супроводжується вираженими порушеннями у твердих тканинах зубів, пульпі та кістковій тканині щелеп. Карієсогенний раціон спричиняв збільшення кількості каріозних уражень у 2,7 раза, їх глибини – у 3,7 раза, підвищення активності кислої фосфатази та

зниження активності лужної фосфатази. За умов поєднаної патології атрофія альвеолярного відростка зростала на 36,9 %, що свідчить про активацію резорбтивних процесів, порушення мінералізуючої функції пульпи та ремоделювання кісткової тканини.

4. Застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу, що включав препарат «Мінерол», Інос К2+Д3+Са, щоденну гігієну зубною пастою «Мінерол» та місцеве нанесення фітогелю «Біотрит-Дента», забезпечило виражену карієспрофілактичну, пародонтопротекторну, остеотропну, антиоксидантну, антидисбіотичну та протизапальну дію. На тлі його застосування кількість каріозних уражень знижувалася у 1,72 раза, глибина карієсу – у 1,94 раза, атрофія альвеолярного відростка – на 20,1 %. Комплекс нормалізував активність фосфатаз, зменшував дисбіоз, пригнічував ПОЛ, знижував маркери запалення та проявляв гепатопротекторний ефект.

5. Застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу у дітей 6–7 років забезпечило виражений клінічний ефект порівняно з базовою терапією. За 2 роки приріст індексу КПВз в основній групі становив 0,59 проти 0,99 у групі порівняння, а карієспрофілактична ефективність дорівнювала 40,4 %. Індекс Silness-Loe був у 1,41 раза нижчим від вихідного рівня, Stallard знизився на 58,3 %, РМА – на 40,1 %, кровоточивість – на 56,5 %, індекс Ш-П – на 61,1 %. Отримані дані підтверджують карієспрофілактичну, гігієнічну та протизапальну ефективність комплексу.

6. Проведені біохімічні дослідження ротової рідини у дітей із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта засвідчили наявність виражених порушень антиоксидантно-прооксидантної рівноваги, активації запальних процесів і формування орального дисбіозу. У вихідному стані встановлено зниження активності каталази й лізоциму, підвищення вмісту МДА, активності еластази, кислої фосфатази та уреаз, що свідчило про виснаження антиоксидантного й антимікробного захисту порожнини рота. Застосування лише базової терапії забезпечувало часткове покращення показників, однак не приводило до їх нормалізації у віддалені терміни.

Натомість додаткове використання розробленого лікувально-профілактичного комплексу сприяло відновленню активності каталази до рівня норми, зниженню МДА на 53,8 %, підвищенню АПІ у 6,33 раза, нормалізації еластази, кислої фосфатази, лізоциму та уреаз. Ступінь дисбіозу зменшився у 7,8 раза, що підтверджує антиоксидантну, протизапальну та антидисбіотичну ефективність комплексу.

7. Дослідження динаміки  $\Delta pH$  ротової рідини показало, що застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу сприяло поступовій стабілізації кислотно-лужного гомеостазу порожнини рота у дітей 6–7 років. В основній групі показник  $\Delta pH$  знизився з  $(0,33 \pm 0,04)$  ум. од. у вихідному стані до  $(0,14 \pm 0,03)$  ум. од. через 2 роки, тобто на 57,6 % ( $p < 0,001$ ). У групі порівняння достовірної позитивної динаміки не спостерігалось, а через 2 роки показник становив  $(0,36 \pm 0,04)$  ум. од. Це підтверджує нормалізуючий вплив комплексу на буферні властивості ротової рідини.

8. Спектроколориметрична оцінка слизової оболонки ясен після фарбування розчином Шиллера-Писарева засвідчила зменшення інтенсивності запального процесу в основній групі. Найбільш виражений ефект спостерігався через 1 рік, коли коефіцієнт відбиття світла збільшився з 53 % до 75 % при 460 нм та з 72 % до 86 % при 660 нм. Це свідчить про зниження йодпозитивного забарвлення, відновлення бар'єрних властивостей епітелію та зменшення глікоген-залежної запальної реакції. У групі порівняння аналогічної стабільної позитивної динаміки не встановлено.

9. Оцінка колірних координат ясен до та після нефізіологічного жувального навантаження показала, що у вихідному стані в обох групах спостерігалось різке зниження показників  $x$ ,  $y$ ,  $z$  після навантаження, що свідчило про спазмування мікрокапілярного русла. Після застосування лікувально-профілактичного комплексу в основній групі реакція ясен стала більш фізіологічною: через 2 роки після навантаження координати становили  $x - 13,98 \pm 1,3$ ,  $y - 12,51 \pm 1,2$ ,  $z - 12,30 \pm 1,1$ , що достовірно перевищувало

показники групи порівняння. Це підтверджує покращення мікроциркуляції та адаптаційної здатності тканин пародонта.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендувати дітям 6–7 років із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту проводити розширене стоматологічне обстеження з оцінкою інтенсивності карієсу зубів, стану тканин пародонта та рівня гігієни порожнини рота з метою раннього виявлення карієсогенних і запальних змін та своєчасного формування індивідуальної профілактичної програми.

2. Рекомендувати дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту розглядати як групу підвищеного ризику щодо розвитку карієсу зубів і запальних захворювань пародонта, оскільки у цієї категорії пацієнтів встановлено вищу інтенсивність каріозного процесу, більш виражені прояви гінгівіту, підвищену кровоточивість ясен та погіршення гігієнічного стану порожнини рота.

3. Рекомендувати для підвищення прогностичної точності перебігу стоматологічної патології у дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту проводити молекулярно-генетичне дослідження поліморфізмів генів EDN1, EGFR, TGF- $\beta$ 1 та TNF, що беруть участь у регуляції судинного тонуусу, репаративних процесів, фіброзоутворення та запальної відповіді.

4. Рекомендувати враховувати носійство G/A поліморфізму гена TNF як додатковий прогностичний критерій можливого зниження карієсрезистентності емалі та більш несприятливого перебігу стоматологічної патології у дітей із хронічними гастроентерологічними захворюваннями, що обґрунтовує необхідність більш активного профілактичного супроводу.

5. Рекомендувати здійснювати біохімічний контроль ротової рідини у дітей групи ризику для об'єктивної оцінки антиоксидантного захисту, інтенсивності запалення, мікробного обсіменіння та ефективності застосованих профілактичних заходів.

6. Рекомендувати для динамічного контролю функціонального стану порожнини рота застосовувати біофізичні та оптичні методи дослідження: визначення  $\Delta pH$  ротової рідини для оцінки кислотно-лужного гомеостазу, спектроколориметричну оцінку ясен після фарбування розчином Шиллера-Писарева для кількісної характеристики запалення та аналіз колірних координат ясен до і після жувального навантаження для визначення стану мікроциркуляторного русла пародонта.

7. Рекомендувати проводити повторні курси розробленого лікувально-профілактичного комплексу двічі на рік з метою підтримання стабільного клінічного ефекту, зниження ризику прогресування карієсу зубів, попередження рецидивів запалення ясен, нормалізації ротового гомеостазу та покращення адаптаційної здатності тканин пародонта.

8. Рекомендувати для дітей 6–7 років із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту використовувати розроблений і апробований лікувально-профілактичний комплекс, що включає дієтичну добавку «Мінерол», зубну пасту «Мінерол», дієтичну добавку «INOS», зубну пасту «Colgate Максимальний захист від карієсу», фітогель «Біотрит-Дента» та зубну пасту «Lacalut 4–8», із послідовним застосуванням засобів відповідно до розробленої схеми профілактики.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бауман СС, Шешукова ОВ. Поширеність хронічного катарального гінгівіту в дітей різного віку з гастродуоденітом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020;1(155):17-20. doi:10.29254/2077-4214-2020-1-155-17-20.
2. Горохівський В.В., Деньга А.Е., Шнайдер К.С. Оцінка змін маркерів антиоксидантної системи у дітей з карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі лікувально-профілактичних заходів. *Інновації в стоматології*. 2026;1:141–148.
3. Горохівський В.В., Деньга О.В. Стоматологічний статус дітей з карієсом зубів під дією розроблених профілактичних заходів включаючих мінерол. *Інновації в стоматології*. 2022;1:39–42.
4. Горохівський В.В., Макаренко О.А. Вплив мінеролу на тканини пародонта щурів на тлі моделювання карієсу зубів. *Вісник стоматології*. 2022;3:2–5.
5. Деньга О.В. Інформативність рН-тесту слини при проведенні санаційно-профілактичних функціональних реакцій у порожнині рота у дітей / О.В. Деньга, Е.М. Деньга, А.П. Левицький // *Вісник стоматології*. – 1995. – №1.– С. 42-45.
6. Левицький АП, Макаренко ОА, Ходаков ІВ, та ін. Ферментативна оцінка стану кісткової тканини. *Одеський мед журн*. 2006;(3):17-21.
7. Левицький АП. Лізоцим замість антибіотиків. Одеса: КП ОГТ; 2005. 74 с.
8. Левицький ОП, Деньга ОВ, Макаренко ОА, та ін. Біохімічні маркери запалення ротової порожнини: методрекомедації. Одеса: КП ОГТ; 2010. 16 с.
9. Левицький ОП, Макаренко ОО, Деньга ОВ, та ін. Експериментальні методи дослідження стимуляторів остеогенезу. Київ: ГФЦ МЗУ; 2005. 50 с.

10. Левицький ОП, Стефанов ОВ. Методи визначення активності еластази та її інгібіторів. Київ: ГФЦ; 2002. 15 с.
11. Левицький ОП. Активність лізоциму в печінці та дисбіоз товстої кишки після антибіотикотерапії. *ScienceRise. Biological Science*. 2017;(5):7-11.
12. Макаренко О. А., Хромагіна Л. М., Ходаков І. В. Методи дослідження стану кишечника та кісток у лабораторних щурів. Довідник. Одеса. 2022. – 81 с.
13. Наказ України «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» // Міністерство освіти і науки України. – 2012. – № 249.
14. Патент 18735 Україна, МПК. Апаратурний спектроколориметричний спосіб визначення колірної насиченості і фарбування зубів / О. В. Деньга, Е. М. Деньга.– № 200606009 ; заявл. 15.11.06; опубл. 15.11.06, Бюл. № 11.
15. Патент 46671 Україна, МПК А61N 5/00, А61К 8/00, u2009 09531. Спосіб кількісної оцінки запалення у тканинах пародонта / Деньга О.В., Деньга Е.М., Деньга А.Е.; опубл. 25.12.09, Бюл. № 24
16. Рогач І. М., Керецман А. О., Сіткар А. Д. Правильно вибраний метод статистичного аналізу – шлях до якісної інтерпретації даних медичних досліджень. *Науковий вісник Ужгородського університету*. 2017. Вип. 2. С. 124-28.
17. Рожко ВІ, Петрунів ВБ, Лабій ЮА, Воляк МН, Пясецька ЛВ. Карієсрезистентність та структурна організація емалі у дітей з множинним карієсом при захворюваннях шлунково-кишкового тракту. *Інновації в стоматології*. 2022;(1):43-47. doi:10.35220/2523-420X/2022.1.7.
18. Хоменко Л. О. Терапевтична стоматологія дитячого віку / Хоменко Л. О., Чайковський Ю. Б., Смоляр Н. І. [та ін.]. – Київ: Книга плюс, 2014. – 432 с.

19. Чухрай НЛ, Лисак МО. Поширеність карієсу постійних зубів у дітей 9–17 років із хворобами шлунково-кишкового тракту. *Інновації в стоматології*. 2026;(1):229-235. doi:10.35220/2523-420X/2026.1.34.
20. Шешукова ОВ, Бауман СС. Стоматологічний статус дітей з хронічним гастродуоденітом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020;3(157):370-373. doi:10.29254/2077-4214-2020-3-157-370-373.
21. Afacan B, Öztürk VÖ, Paşalı Ç, Bozkurt E, Köse T, Emingil G. Gingival crevicular fluid and salivary HIF-1 $\alpha$ , VEGF, and TNF- $\alpha$  levels in periodontal health and disease. *J Periodontol*. 2019;90(7):788-797. doi:10.1002/JPER.18-0412.
22. Akram HM, Salman SA, Najah A, Saliem SS, Fadhil R, Mahmood AA. Diagnostic ability of salivary TNF- $\alpha$  and RANKL to differentiate periodontitis from periodontal health (case-control study). *J Emerg Med Trauma Acute Care*. 2024;(8):5. doi:10.5339/jemtac.2024.midc.5.
23. Akyüz F, Uyankoglu A, Ermis F. Gastroesophageal reflux in asymptomatic obese subjects: an esophageal impedance-pH study. *World J Gastroenterol*. 2015;21(10):3030–4. DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.3030
24. AlMoharib HS, AlMubarak A, AlRowis R, Geevarghese A, Preethanath RS, Anil S. Oral fluid based biomarkers in periodontal disease: part 1. Saliva. *J Int Oral Health*. 2014;6(4):95-103.
25. Ansai T, Yamamoto E, Awano S, Yu W, Turner AJ, Takehara T. Effects of periodontopathic bacteria on the expression of endothelin-1 in gingival epithelial cells in adult periodontitis. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103(Suppl 48):327S-331S. doi:10.1042/CS103S327S.
26. Antoshchuk VO. Clinical assessment of tooth brushing quality and the condition of periodontal tissues in children 12 and 15 years old living in rural areas of Odesa region. *Intermedical Journal*. 2025;(3). doi:10.32782/2786-7684/2025-3-2.
27. Arancibia R, Oyarzún A, Silva D, Tobar N, Martínez J, Smith PC. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibits transforming growth factor- $\beta$ -stimulated

myofibroblastic differentiation and extracellular matrix production in human gingival fibroblasts. *J Periodontol.* 2013;84(5):683-693. doi:10.1902/jop.2012.120225.

28. Argyrou A, Legaki E, Koutserimpas C, Gazouli M, Papaconstantinou I, Gkiokas G, et al. Risk factors for gastroesophageal reflux disease and analysis of genetic contributors. *World J Clin Cases.* 2018;6(8):176–182. DOI: 10.12998/wjcc.v6.i8.176.

29. Argyrou A, Legaki E, Koutserimpas C, Gazouli M, Papaconstantinou I, Gkiokas G, et al. Risk factors for gastroesophageal reflux disease and analysis of genetic contributors. *World J Clin Cases.* 2018;6(8):176–182. DOI: 10.12998/wjcc.v6.i8.176.

30. Arias-Bujanda N, Regueira-Iglesias A, Balsa-Castro C, Nibali L, Donos N, Tomás I. Accuracy of single molecular biomarkers in saliva for the diagnosis of periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2020;47(1):2-18. doi:10.1111/jcpe.13202.

31. Atilla G, Emingil G, Köse T, Berdeli A. TGF- $\beta$ 1 gene polymorphisms in periodontal diseases. *Clinical Biochemistry.* 2006;39(9):929–934. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2006.05.013

32. Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontol 2000.* 2016;70(1):53-64. doi:10.1111/prd.12107.

33. Beklen A, et al. MMPs, IL-1, and TNF are regulated by IL-17 in periodontitis. *Journal of Dental Research.* 2007;86(4):347-351.

34. Bi J, Koivisto L, Dai J, Zhuang D, Jiang G, Larjava M, et al. Epidermal growth factor receptor signaling suppresses  $\alpha\beta$ 6 integrin and promotes periodontal inflammation and bone loss. *J Cell Sci.* 2020;133(5):jcs236588. doi:10.1242/jcs.236588.

35. Boronat-Catalá M, Catalá-Pizarro M, Bagán Sebastián JV. Salivary and crevicular fluid interleukins in gingivitis. *J Clin Exp Dent.* 2014;6(2):e175-e179. doi:10.4317/jced.51403.

36. Brandtzaeg P. Inflammatory Bowel Disease: Clinics and Pathology. Do Inflammatory Bowel Disease and Periodontal Disease Have Similar Immunopathogeneses? *Acta Odontol Scand.* 2001;59:235-243. doi: 10.1080/00016350152509265.
37. Byrd KM, Gulati AS. The “gum-gut” axis in inflammatory bowel diseases: a hypothesis-driven review of associations and advances. *Front Immunol.* 2021;12:620124. doi:10.3389/fimmu.2021.620124.
38. Chapple I, Gizani S, Sanz M, Declerck D, Madianos PN, Clerehugh V, et al. Gingival and periodontal diseases and conditions in children and adolescents: consensus report. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2026. doi:10.1007/s40368-025-01154-y.
39. Chapple ILC. Periodontal diseases in children and adolescents: classification, aetiology and management. *Dent Update.* 1996;23(5):210-216.
40. Chen H, Zhang R, Cheng R, Xu T, Zhang T, Hong X, et al. Gingival bleeding and calculus among 12-year-old Chinese adolescents: a multilevel analysis. *BMC Oral Health.* 2020;20:147. doi:10.1186/s12903-020-01125-3.
41. Christodoulides N, Floriano PN, Miller CS, Ebersole JL, Mohanty S, Dharshan P, et al. Lab-on-a-chip methods for point-of-care measurements of salivary biomarkers of periodontitis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1098:411-428. doi:10.1196/annals.1384.035.
42. Clerehugh V, Tugnait A. Diagnosis and management of periodontal diseases in children and adolescents. *Periodontol 2000.* 2001;26:146-168. doi:10.1034/j.1600-0757.2001.2260108.x.
43. Clerehugh V, Tugnait A. Periodontal diseases in children and adolescents: I. Aetiology and diagnosis. *Dent Update.* 2001;28(5):222-230, 232. doi:10.12968/denu.2001.28.5.222.
44. Davis BP. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2018;55:19–42. DOI: 10.1007/s12016-017-8665-9.
45. de Sousa Né YG, Lima WF, Mendes PFS, Baia-da-Silva DC, Bittencourt LO, Nascimento PC, et al. Dental caries and salivary oxidative stress:

global scientific research landscape. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(2):330. doi:10.3390/antiox12020330.

46. de Souza AP, Trevilatto PC, Scarel-Caminaga RM, de Brito RB Jr, Line SRP. Analysis of the TGF-beta1 promoter polymorphism (C-509T) in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2003;30(6):519-523. doi:10.1034/j.1600-051X.2003.00323.x.

47. Deng Q, Wong HM, Peng S, et al. Salivary and gingival crevicular fluid biomarkers of periodontal health and/or obesity among children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2024;10(1):e23782. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e23782.

48. Desingu V, et al. Evaluation of the serum levels of endothelin-1 and lipid profile in chronic periodontitis patients, before and after periodontal therapy. *J Indian Soc Periodontol*. 2024;28(6):651-656.

49. Di Spirito F, D'Ambrosio F, Cannatà D, D'Antò V, Giordano F, Martina S. Impact of clear aligners versus fixed appliances on periodontal status of patients undergoing orthodontic treatment: a systematic review of systematic reviews. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(9):1340. doi:10.3390/healthcare11091340.

50. Doğusal G, Afacan B, Bozkurt E, Sönmez İŞ. Gingival crevicular fluid and salivary resistin and tumor necrosis factor-alpha levels in obese children with gingivitis. *J Periodontol*. 2018;89(8):973-982. doi:10.1002/JPER.17-0613.

51. Elgasmi FE, Maghous K, Badre B. Gingivitis in children and adolescents: epidemiological overview and associated factors—a narrative review. *Front Oral Health*. 2025;6:1675033. doi:10.3389/froh.2025.1675033.

52. Embery G, Waddington R. Gingival crevicular fluid: biomarkers of periodontal tissue activity. *Adv Dent Res*. 1994;8(2):329-336. doi:10.1177/08959374940080022901.

53. Erdemir EO, Duran I, Haliloglu S. Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL-6 and TNF-alpha in patients with chronic periodontitis. *J Clin Lab Anal*. 2004;18(2):99-104. doi:10.1111/j.0303-6979.2004.00454.x.

54. Folwaczny M, Glas J, Török HP, Mende M, Folwaczny C. Lack of association between the TNF alpha G -308 A promoter polymorphism and periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2004;31(6):449-453. doi:10.1111/j.1600-051X.2004.00499.x.
55. Gündoğar ZU, Uzunkaya M. Gingival crevicular fluid cytokines as non-invasive biomarkers for the identification of gingivitis in pediatric patients: a cross-sectional clinical study. *J Clin Pediatr Dent.* 2026;50(3):159-167. doi:10.22514/jocpd.2026.071.
56. Guo C, Rizkalla AS, Hamilton DW. FGF and TGF- $\beta$  growth factor isoform modulation of human gingival and periodontal ligament fibroblast wound healing phenotype. *Matrix Biol.* 2025;136:9-21. doi:10.1016/j.matbio.2024.12.011.
57. Gursoy UK, Könönen E, Pussinen PJ, Tervahartiala T, Hyvärinen K, Suominen AL, et al. Use of host- and bacteria-derived salivary markers in detection of periodontitis: a cumulative approach. *Dis Markers.* 2011;30(6):299-305. doi:10.3233/DMA-2011-0788.
58. Hajeer AH, Hutchinson IV. TNF-alpha gene polymorphism: clinical and biological implications. *Microsc Res Tech.* 2000;50(3):216-228.
59. Hassan MM, et al. Association of transforming growth factor beta 1 gene polymorphism with chronic periodontitis. *Biochem Cell Arch.* 2019;19(Suppl 1):2427-2431.
60. Haznedaroglu E, Polat E. Dental caries, dental erosion and periodontal disease in children with inflammatory bowel disease. *Int J Med Sci.* 2023;20(5):682-688. doi:10.7150/ijms.83075.
61. Holla LI, Musilova K, Vokurka J, Klapusová L, Pantuckova P, Kukletova M, et al. Association of interleukin-6 haplotypes with plaque-induced gingivitis in children. *Acta Odontol Scand.* 2008;66(2):105-112. doi:10.1080/00016350802004664.
62. Horokhivsky VV, Dienga AE, Verbytska TH, Shnaider SA, Adamiv SS, Suslova OV, et al. Polymorphism of growth factor genes in children with chronic

diseases of the gastrointestinal tract and dental pathology. *World of Medicine and Biology*. 2022;18(82):49-53. doi:10.26724/2079-8334-2022-4-82-49-53.

63. Hsu YT, Lee HL, Wen B, Daubert D, Darveau R. Gingival crevicular fluid during experimental gingivitis: a review of immune and tissue regulation. *J Periodontol*. 2025;96(10):1099-1112. doi:10.1002/JPER.24-0715.

64. Indriolo A, Greco S, Ravelli P, Fagioli S. What Can We Learn about Biofilm/Host Interactions from the Study of Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Periodontol*. 2011;38(Suppl 11):36-43. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01680.x.

65. Isola G, Polizzi A, Alibrandi A, Indelicato F, Ferlito S. Analysis of endothelin-1 concentrations in individuals with periodontitis. *Sci Rep*. 2020;10:1652. doi:10.1038/s41598-020-58585-4.

66. Jaedicke KM, Preshaw PM, Taylor JJ. Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2016;70(1):164-183. doi:10.1111/prd.12117.

67. Jang WH, Yang Y-I, Yea SS, Lee YJ, Chun JH, Kim H-I, Kim MS, Paik K-H. The -238 tumor necrosis factor- $\alpha$  promoter polymorphism is associated with decreased susceptibility to cancers. *Cancer Letters*. 2001;166:41-46.

68. Kadkhoda Z, Amirzargar A, Esmaili Z, Vojdani M, Akbari S. Effect of TNF- $\alpha$  blockade in gingival crevicular fluid on periodontal parameters of patients with rheumatoid arthritis. *Iran J Immunol*. 2016;13(3):197-203.

69. Kamma J, Mombelli A, Tsinidou K, Vasdekis V, Giannopoulou C. Cytokines in gingival crevicular fluid of adolescents and young adults. *Oral Microbiol Immunol*. 2009;24(1):7-10. doi:10.1111/j.1399-302X.2008.00466.x.

70. Kc S, Wang XZ, Gallagher JE. Diagnostic sensitivity and specificity of host-derived salivary biomarkers in periodontal disease amongst adults: systematic review. *J Clin Periodontol*. 2020;47(3):289-308. doi:10.1111/jcpe.13218.

71. Keles S, Anik A, Cevik O, Abas BI, Anik A. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-18 and tumor necrosis factor-alpha in type 1 diabetic children with gingivitis. *Clin Oral Investig*. 2020;24:3623-3631. doi:10.1007/s00784-020-03238-z.

72. Khalid W, Vargheese SS, Lakshmanan R, Sankari M, Jayakumar ND. Role of endothelin-1 in periodontal diseases: a structured review. *Indian J Dent Res.* 2016;27(3):323-333. doi:10.4103/0970-9290.186247.
73. Khalid W, Vargheese SS, Sankari M, Jayakumar ND. Comparison of serum levels of endothelin-1 in chronic periodontitis patients before and after treatment. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(4):ZC78-ZC81. doi:10.7860/JCDR/2017/24518.9698.
74. Khosravi R, Tran SD, Lambert M, O'Loughlin J, Kâ K, Feine JS, et al. Adiposity and gingival crevicular fluid tumour necrosis factor-alpha levels in children. *J Clin Periodontol.* 2009;36(4):301-307. doi:10.1111/j.1600-051X.2009.01374.x.
75. Kiani A.K. et al. Ethical considerations regarding animal experimentation // *Journal of preventive medicine and hygiene.* – 2022. – № 63 (2). – P. 253-255.
76. Kimura ACRS, de Arruda JAA, Drumond VZ, Martins-Júnior PA, Mesquita RA, Abreu LG. Dental caries and periodontal outcomes in mouth-breathing children and adolescents: a systematic review. *Int J Paediatr Dent.* 2026;36(1):24-32. doi:10.1111/ipd.70022.
77. Konturek PC, Bobrzynski A, Konturek SJ, Bielanski W, Faller G, Kirchner T, et al. Epidermal growth factor and transforming growth factor alpha in duodenal ulcer and non-ulcer dyspepsia patients before and after *Helicobacter pylori* eradication. *Gut.* 1997;40(4):463.
78. Koutsochristou V, Zellos A, Dimakou K, Panayotou I, Sihanidou S, Roma-Giannikou E, et al. Dental caries and periodontal disease in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1839-1846. doi:10.1097/MIB.0000000000000452.
79. Kulkarni S, Zope S, Suragimath G, Varma S, Kale A. Comparative assessment of salivary endothelin-1 levels in periodontitis subjects following non-surgical periodontal therapy with adjunctive photobiomodulation and NSPT alone:

a prospective interventional study. *Bull Stomatol Maxillofac Surg.* 2025;21(3):222-232. doi:10.58240/1829006X-2025.3-223.

80. Lam GA, Albarrak H, McColl CJ, Pizarro A, Sanaka H, Gomez-Nguyen A, et al. The oral-gut axis: periodontal diseases and gastrointestinal disorders. *Inflamm Bowel Dis.* 2023;29(7):1153-1164. doi:10.1093/ibd/izac241.

81. Li LW, Wong HM, Sun L, Wen YF, McGrath CPJ. Anthropometric measurements and periodontal diseases in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr.* 2015;6(6):828-841. doi:10.3945/an.115.010017.

82. Li Y, Yang J, Wu X, Sun W. TNF- $\alpha$  polymorphisms might influence predisposition to periodontitis: a meta-analysis. *Microb Pathog.* 2020;143:104113. doi:10.1016/j.micpath.2020.104113.

83. Liu X, Li H. A systematic review and meta-analysis on multiple cytokine gene polymorphisms in the pathogenesis of periodontitis. *Front Immunol.* 2022;12:713198. doi:10.3389/fimmu.2021.713198.

84. Lo Bue AM, Di Marco R, Milazzo I, Nicolosi D, Cali G, Rossetti B, et al. Microbiological and clinical periodontal effects of fixed orthodontic appliances in pediatric patients. *New Microbiol.* 2008;31(2):299-302.

85. Lo Giudice R, Militi A, Nicita F, Bruno G, Tamà C, Lo Giudice F, et al. Correlation between oral hygiene and IL-6 in children. *Dent J (Basel).* 2020;8(3):91. doi:10.3390/dj8030091.

86. Lysak MO. Dental caries as a common dental disease: prevalence and association with gastrointestinal pathology in children: a literature review. *Zaporozhye Medical Journal.* 2025;27(2):166-172. doi:10.14739/2310-1210.2025.2.322095.

87. Malko NV. The relationship between the hygiene index and indicators of the immunological status of the oral fluid in children who live in conditions of the complex influence of environmental pollution. *Visnyk stomatologii.* 2024;54(4):148-152. doi:10.35220/2078-8916-2024-54-4.27.

88. Mantegazza C, Angiero F, Zuccotti GV. Oral manifestations of gastrointestinal diseases in children. Part 3: ulcerative colitis and gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Paediatr Dent*. 2016;17(3):248-250.
89. Marconi GD, Fonticoli L, Rajan TS, Lanuti P, Della Rocca Y, Pierdomenico SD, et al. Transforming growth factor-beta1 and human gingival fibroblast-to-myofibroblast differentiation: molecular and morphological modifications. *Front Physiol*. 2021;12:676512. doi:10.3389/fphys.2021.676512.
90. Martins JR, Díaz-Fabregat B, Ramírez-Carmona W, Monteiro DR, Pessan JP, Antoniali C. Salivary biomarkers of oxidative stress in children with dental caries: systematic review and meta-analysis. *Arch Oral Biol*. 2022;139:105432. doi:10.1016/j.archoralbio.2022.105432.
91. Matsuda N, Yokoyama K, Takeshita S, Watanabe M. Role of epidermal growth factor and its receptor in mechanical stress-induced differentiation of human periodontal ligament cells in vitro. *Arch Oral Biol*. 1998;43(12):987-997. doi:10.1016/S0003-9969(98)00079-X.
92. Molina A, Meyle J, Ram D, Chun YHP, Colmenares ME, Davidovich E. Periodontal diseases and conditions in children and adolescents associated with systemic disorders: a systematic review. *J Clin Periodontol*. 2026 Apr 17. doi:10.1111/jcpe.70109.
93. Nahm DS, Kim HJ, Mah J, Baek SH. In vitro expression of matrix metalloproteinase-1, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and transforming growth factor-beta1 in human periodontal ligament fibroblasts. *Eur J Orthod*. 2004;26(2):129-135. doi:10.1093/ejo/26.2.129.
94. Nascimento GG, Baelum V, Sorsa T, Tervahartiala T, Skottrup PD, López R. Salivary levels of MPO, MMP-8 and TIMP-1 are associated with gingival inflammation response patterns during experimental gingivitis. *Cytokine*. 2019;115:135-141. doi:10.1016/j.cyto.2018.12.002.
95. Oparin A, Vnukova A. The role of endothelial dysfunction in the mechanism of gastroesophageal reflux disease development in patients with

ischemic heart disease. *Acta Clin Croat* 2017;56:635–639. DOI: 10.20471/acc.2017.56.04.08

96. Overall CM, Wrana JL, Sodek J. Induction of formative and resorptive cellular phenotypes in human gingival fibroblasts by TGF-beta 1 and concanavalin A: regulation of matrix metalloproteinases and TIMP. *J Periodontal Res*. 1991;26(3 Pt 2):279-282. doi:10.1111/j.1600-0765.1991.tb01658.x.

97. Palmqvist P, Lundberg P, Lundgren I, Hånström L, Lerner UH. IL-1beta and TNF-alpha regulate IL-6-type cytokines in gingival fibroblasts. *J Dent Res*. 2008;87(6):558-563. doi:10.1177/154405910808700614.

98. Pawłaszek T, Grabarek BO. Genetic and molecular insights into transforming growth factor-beta signaling in periodontitis: a systematic review. *Genes*. 2025;16(10):1165. doi:10.3390/genes16101165.

99. Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, Daly B, Venturelli R, Mathur MR, et al. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet*. 2019;394(10194):249-260. doi:10.1016/S0140-6736(19)31146-8.

100. Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, Ekstrand K, Weintraub JA, Ramos-Gomez F, et al. Dental caries. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17030. doi:10.1038/nrdp.2017.30.

101. Reddy SSP, Francis DL, Harish R, et al. Efficacy of recombinant human epidermal growth factor on healing of palatal donor sites: a randomised, controlled, double-blinded, single-centre clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2025;52(9). doi:10.1111/jcpe.14187.

102. Rikimaru T, Awano S, Mineoka T, Yoshida A, Ansai T, Takehara T. Relationship between endothelin-1 and interleukin-1beta in inflamed periodontal tissues. *Biomed Res*. 2009;30(6):349-355. doi:10.2220/biomedres.30.349.

103. Rossomando EF, Kennedy JE, Hadjimichael J. Tumour necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans. *Arch Oral Biol*. 1990;35(6):431-434. doi:10.1016/0003-9969(90)90205-O.

104. Ruder B, Atreya R, Becker C. Tumour Necrosis Factor Alpha in Intestinal Homeostasis and Gut Related Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr

16;20(8):1887. doi: 10.3390/ijms20081887. PMID: 30995806; PMCID: PMC6515381.

105. Rujirachotiawat A, Suttamanatwong S. Curcumin promotes collagen type I, keratinocyte growth factor-1, and epidermal growth factor receptor expressions in the in vitro wound healing model of human gingival fibroblasts. *Eur J Dent*. 2021;15(1):63-70. doi:10.1055/s-0040-1715781.

106. Saito Y, et al. Diagnostic potential of endothelin-1 in peri-implant diseases: a cross-sectional study. *Int J Implant Dent*. 2024;10:32.

107. Sengupta S, Liu J, Wang SL, Piotrowski E, Slomiany A, Slomiany BL. Characterization of gingival epithelium epidermal growth factor receptor. *Biochem Int*. 1991;23(2):335-342.

108. Shapira J, Berenstein-Ajzman G, Engelhard D, Cahan S, Kalickman I, Barak V. Cytokine levels in gingival crevicular fluid of erupting primary teeth correlated with systemic disturbances accompanying teething. *Pediatr Dent*. 2003;25(5):441-448.

109. Shazib MA, Byrd KM, Gulati AS. Diagnosis and management of oral extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;74(1):7-12. doi:10.1097/MPG.0000000000003302.

110. Smith PC, Martínez J. Differential uPA expression by TGF-beta1 in gingival fibroblasts. *J Dent Res*. 2006;85(2):150-155. doi:10.1177/154405910608500207.

111. Smith PC, Santibañez JF, Morales JP, Martinez J. Epidermal growth factor stimulates urokinase-type plasminogen activator expression in human gingival fibroblasts. Possible modulation by genistein and curcumin. *J Periodontal Res*. 2004;39(6):380-387. doi:10.1111/j.1600-0765.2004.00753.x.

112. Son GY, Bak EJ, Kim JH, Lee DE, Kang SM, Lee SY, et al. Endothelin regulates *Porphyromonas gingivalis*-induced production of inflammatory cytokines. *PLoS One*. 2016;11(12):e0167713. doi:10.1371/journal.pone.0167713.

113. Sousa FS, Dos Santos APP, Nadanovsky P, Hujoel P, Cunha-Cruz J, Oliveira BH. Fluoride varnish and dental caries in preschoolers: a systematic review and meta-analysis. *Caries Res.* 2019;53(5):502-513. doi:10.1159/000499639.
114. Stadler AF, Angst PDM, Arce RM, Gomes SC, Oppermann RV, Susin C. Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: a meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2016;43(9):727-745. doi:10.1111/jcpe.12557.
115. Subbarao KC, Nattuthurai GS, Sundararajan SK, Sujith I, Joseph J, Syedshah YP. Gingival crevicular fluid: an overview. *J Pharm Bioallied Sci.* 2019;11(Suppl 2):S135-S139. doi:10.4103/JPBS.JPBS\_56\_19.
116. Syndergaard B, Al-Sabbagh M, Kryscio RJ, Xi J, Ding X, Ebersole JL, et al. Salivary biomarkers associated with gingivitis and response to therapy. *J Periodontol.* 2014;85(8):e295-e303. doi:10.1902/jop.2014.130696.
117. Tamilselvan S, Raju SN, Loganathan D, Kamatchiammal S, Abraham G, Suresh R. Endothelin-1 and its receptors ET(A) and ET(B) in drug-induced gingival overgrowth. *J Periodontol.* 2007;78(2):290-295. doi:10.1902/jop.2007.060172.
118. Tankova H, Mitova N, Rashkova M, Popova H. Risk factors and gingival inflammation in children aged 10 to 14 years: an epidemiological study. *J IMAB.* 2021;27(4):4092-4097. doi:10.5272/jimab.2021274.4092.
119. Teramatsu Y, Maeda H, Sugii H, Tomokiyo A, Hamano S, Wada N, et al. Expression and effects of epidermal growth factor on human periodontal ligament cells. *Cell Tissue Res.* 2014;357(3):633-643. doi:10.1007/s00441-014-1877-x.
120. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: case definition and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol.* 2018;45(Suppl 20):S44-S67. doi:10.1111/jcpe.12939.
121. Tsilingaridis G, Tewari N, Seremidi K, Papaioannou W, López R. Dental biofilm-induced gingivitis in children and adolescents without known systemic involvement: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2026. doi:10.1111/jcpe.70122.

122. Ülker AE, Tulunoğlu Ö, Özmeric N, Can M, Demirtaş S. The evaluation of cystatin C, IL-1beta, and TNF-alpha levels in total saliva and gingival crevicular fluid from 11- to 16-year-old children. *J Periodontol.* 2008;79(5):854-860. doi:10.1902/jop.2008.070422.
123. Uribe SE, Innes N, Maldupa I. The global prevalence of early childhood caries: a systematic review with meta-analysis using the WHO diagnostic criteria. *Int J Paediatr Dent.* 2021;31(6):817-830. doi:10.1111/ipd.12783.
124. Walsh PS, Metzger DA, Higushi R. Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material. *Biotechniques.* 2013 Mar;54(3):134–9. DOI: 10.2144/000114018
125. Walsh T, Worthington HV, Glenny AM, Marinho VC, Jeroncic A. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3(3):CD007868. doi:10.1002/14651858.CD007868.pub3.
126. Wang W, Feng X, Tai B, Hu D, Lin H, Wang B, et al. Epidemiology of plaque-induced gingivitis among 12-15-year-old Chinese schoolchildren: a study based on the 2018 case definition. *J Clin Periodontol.* 2024;51(3):299-308. doi:10.1111/jcpe.13904.
127. World Health Organization. Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030. Geneva: World Health Organization; 2022.
128. Xu L, Liu C, Zheng Y, Huang Y, Zhong Y, Zhao Z, et al. Association of TNF- $\alpha$  polymorphisms with periodontitis susceptibility: evidence from a meta-analysis of 52 studies. *Medicine (Baltimore).* 2020;99:e21851. doi:10.1097/MD.00000000000021851.
129. Yamamoto E, Awano S, Koseki T, Ansai T, Takehara T. Expression of endothelin-1 in gingival epithelial cells. *J Periodontal Res.* 2003;38(4):417-421. doi:10.1034/j.1600-0765.2003.00668.x.

130. Yang WH, Deng YT, Hsieh YP, Wu KJ, Kuo MYP. Thrombin activates latent TGF $\beta$ 1 via integrin  $\alpha$ v $\beta$ 1 in gingival fibroblasts. *J Dent Res*. 2016;95(8):939-945. doi:10.1177/0022034516634288.

131. Yarychkivska NV. Rol endotelinu-1 u sudynnomu hemostazi tkanyn parodonta (ohlyad literatury). *Ukrayinskyy stomatolohichnyy almanakh*. 2017;3:53–55. [in Ukrainian]

132. Zhang Y, Kang N, Xue F, Qiao J, Duan J, Chen F, et al. Evaluation of salivary biomarkers for the diagnosis of periodontitis. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):266. doi:10.1186/s12903-021-01600-5.

133. Zhao YC, Li GY, Chen S, Wang YL, Feng JY, Cao Y. Epiregulin enhances periodontal tissue regeneration by promoting bone marrow mesenchymal stem cell functions under inflammatory niches. *World J Stem Cells*. 2026;18(2):114032. doi:10.4252/wjsc.v18.i2.114032.

## ДОДАТОК А

### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Horokhivsky V. V., Dienga A. E., Verbytska T. H., Shnaider S. A., Adamiv S. S., Suslova O. V., Baleha M. I. Polymorphism of growth factor genes in children with chronic diseases of the gastrointestinal tract and dental pathology. *World of Medicine and Biology*. 2022;4(82) :49-53. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-4-82-49-53> *(Участь здобувача полягає у проведенні молекулярно-генетичних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

2. Горохівський В.В., Деньга О.В. Стоматологічний статус дітей з карієсом зубів під дією розроблених профілактичних заходів включаючих мінерол. *Інновації в стоматології*. 2022;1:39–42. DOI: <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2022.1.6>. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

3. Горохівський В.В., Макаренко О.А. Вплив мінеролу на тканини пародонта щурів на тлі моделювання карієсу зубів. *Вісник стоматології*. 2022;3:2–5. DOI: <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2022-45-3.1>. *(Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

4. Горохівський В.В., Деньга А.Е., Шнайдер К.С. Оцінка змін маркерів антиоксидантної системи у дітей з карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі лікувально- профілактичних заходів. *Інновації в стоматології*. 2026;1:141–148. DOI: <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2026.1.23>. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

*Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:*

-

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

5. Горохівський В.В., Деньга А.Е. Оцінка рівня функціональних реакцій у порожнині рота дітей із захворюваннями шлунково-кишкового тракту за коливаннями величини рН ротової рідини. XXIII-і читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції, Одеса, Україна, 16-17 травня 2024: тези допов. Одеса, Україна, 2024; 194-196. URL: <https://drive.google.com/file/d/1vDs1eAaHWNhdB4ULmZZ4cI9Tmsv8KhMP> (Участь здобувача полягає у проведенні біофізичних досліджень, аналізі отриманих даних).

6. Горохівський В.В., Деньга А.Е. Спектроколориметрична оцінка ступеня запалення ясен у дітей із захворюваннями шлунково-кишкового тракту в процесі лікувально-профілактичних заходів. XXIV-і читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції, Одеса, Україна, 15-16 травня 2025: тези допов. Одеса, Україна, 2025; 193-195. URL: [https://drive.google.com/file/d/1gUZG1DLCTMy1UHA\\_UEwvh64oqbzqSufc](https://drive.google.com/file/d/1gUZG1DLCTMy1UHA_UEwvh64oqbzqSufc) (Участь здобувача полягає у проведенні біофізичних досліджень, аналізі отриманих даних).

**ДОДАТОК Б**  
**ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. XXIII читання В.В. Підвисоцького : наукова конференція, м. Одеса, Україна, 16–17 травня 2024 р. – тези.
2. XXIV читання В.В. Підвисоцького : наукова конференція, м. Одеса, Україна, 15–16 травня 2025 р. – тези.