

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Ткаченко Марина Вікторівна

УДК 616.311.2-002.2-053.2-039.71-003.218-008.817-056.7(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

Обґрунтування комплексної профілактики та лікування хронічного
генералізованого катарального гінгівіту у дітей, хворих на муковісцидоз

221 – Стоматологія

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ М. В. Ткаченко

Науковий керівник: Назарян Розана Степанівна,
доктор медичних наук, професор

Харків - 2021

АНОТАЦІЯ

Ткаченко М. В. Обґрунтування комплексної профілактики та лікування хронічного генералізованого катарального гінгівіту у дітей, хворих на муковісцидоз. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 – Стоматологія. – Харківський національний медичний університет, МОЗ України, Харків, 2021. Захист дисертації відбудеться у Харківському національному медичному університеті, МОЗ України, Харків, 2021.

Метою дослідження стало підвищення клінічної ефективності профілактики та лікування хронічного генералізованого катарального гінгівіту (ХГКГ) у дітей, хворих на муковісцидоз (МВ), шляхом розробки етіотропного лікувально-профілактичного комплексу, на підставі вивчення впливу патогенетичних факторів соматичного захворювання.

З метою вирішення поставлених задач, було обстежено 30 хворих на МВ дітей віком від 2 до 17 років (основна група). Групу контролю склали 23 дитини без діагностованої соматичної патології. Були використані клінічні, мікробіологічні, генетичні, біохімічні та статистичні методи дослідження.

Наукова новизна проведеного дослідження полягає у встановленні особливостей перебігу стоматологічних захворювань серед хворих на МВ дітей та у розробці індивідуалізованих заходів профілактики і лікування ХГКГ, які дозволяють знизити несприятливий вплив патогенетичних чинників МВ та покращити клінічні і лабораторні показники. Доведено, що визначальну роль у патогенезі хронічного гінгівіту у даного контингенту хворих мають такі фактори, як мікрофлора порожнини рота, зубні бляшки з посиленими адгезивними властивостями, зміна біофізичних та біохімічних властивостей ротової рідини, порушення місцевого імунітету порожнини рота, тип мутації гена трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (ТРБМ).

За результатами обстеження встановлено, що діти, хворі на МВ, мали середній рівень поширеності (53,3 %) та інтенсивності ($2,50 \pm 0,56$) карієсу.

Дослідження стану пародонту виявило клінічні ознаки ХГКГ у всіх дітей основної групи (100 % проти 56,5 % в контрольній групі), одночасно, гінгівіт має тенденцію до обтяження з віком дитини. Найтяжчі прояви захворювання у віковій групі 13-17 років (КПІ = $1,50 \pm 0,20$, РМА = $51,26 \pm 6,90$ %).

Вперше встановлені особливості перебігу стоматологічних захворювань серед хворих на МВ дітей, в залежності від типу мутації гена ТРБМ. Доведено, що діти із двома мутаціями, відмінними від мажорної F508del або невідомими – генотипом «інша / інша» мутація – мають найбільшу поширеність (80 %) й інтенсивність ($3,2 \pm 0,92$) карієсу зубів. Тяжчі прояви хронічного гінгівіту спостерігалися у групі дітей – гетерозигот за F508del мутацією гена ТРБМ (КПІ = $1,52 \pm 0,14$, РМА = $52,39 \pm 4,92$ %).

Встановлено, що мікробіоценоз зубного нальоту дітей, хворих на МВ, характеризується активною колонізацією поверхні зубів α -гемолітичними стрептококами, які виділяються в асоціаціях як з грампозитивними чи грамнегативними бактеріями, так і з грибами *S. albicans*. З віком дітей у запальних процесах ротової порожнини на тлі муковісцидозу зростає роль *S. aureus* і *S. albicans*, за рахунок зменшення ролі представників нормальної мікрофлори. У хворих на МВ порівняно з контрольною групою значно переважали *S. aureus* (8,5 % і 1,7 % відповідно), а також виявлялися грамнегативні палички *E. aerogenes* та *E. coli* (по 4,3 %).

Доповнено наукові дані про характер порушення стану та компонентного складу ротової рідини у дітей, хворих на МВ, що проявляється зниженням швидкості слиновиділення (ШС) ($0,19 \pm 0,01$ мл/хв), підвищенням тягучості ротової рідини (ТРР) ($1,07 \pm 0,17$ од.), зниженням рН ротової рідини ($5,93 \pm 0,13$ од.), зниженням вмісту sIgA в 1,4 раза та вірогідним зростанням концентрації інших імуноглобулінів – IgA (у 2,3 раза), IgM та IgG (у 1,5 раза) порівняно із показниками у контрольній групі.

Вперше проведено дослідження з генотипування дітей з МВ за однонуклеотидними поліморфізмами rs1801270 C>A у гені *CDKN1A (P21)*, rs1800896 A>G у гені *IL-10* і rs63750399 у гені *APP*, та VNTR поліморфізму

гена *MUC5B*. Результати показали, що діти, гомозиготні за мінорним алелем (AA) та гетерозиготні (CA) за поліморфізмом rs1801270 гена *P21*, мають менший ступінь ураженості карієсом зубів та ХГКГ. Наявність у генотипі алелю гена *MUC5B* з різною кількістю повторів 59 п.н. в інтроні 36 показала схильність пацієнта з МВ до різного ступеня тяжкості гінгівіту. Алель гена *MUC5B* з 9-ма повторами може вказувати на меншу схильність до ускладнення гінгівіту (за більш низькими індексами РМА $F = 8,68$; $p < 0,01$; та КПІ $U = 9,5$; $p < 0,05$). Алель гена *MUC5B* з 6-ма повторами спостерігався у дітей з гінгівітом тяжчого ступеня, що може бути запропоноване як потенційний маркер схильності до обтяження ступеня гінгівіту.

Вперше виявлено, що серед пацієнтів з МВ відсутні носії алеля з 2-ма повторами 59 п. н. гена *MUC5B* (на відміну від пацієнтів контрольної групи). Така особливість може бути використана у діагностиці захворювання на МВ.

Вперше розроблено і обґрунтовано комплекс заходів профілактики і лікування ХГКГ, спрямований на зниження впливу етіологічних чинників гінгівіту у хворих на МВ дітей. Запропонований комплекс заходів включає обов'язкове проведення гігієнічного навчання догляду за порожниною рота, індивідуальний підбір засобів і методів гігієни та патогенетично обґрунтовану терапію антисептичного, протизапального, імуномодуючого і муколітичного впливу у відповідності до ступеня запалення ясен.

Для індивідуального щоденного догляду призначали зубні пасти, що містять ксиліт, гліцерофосфат кальцію, рослинні ферменти, іони кальцію, фосфору, магнію, молочні ферменти і лізоцим. Для зниження початкової фіксації мікроорганізмів (МО) на поверхню зубів, посилення резистентності емалі та зниження запалення ясен проводилась обробка зубів і ясен гелем, що містить хлоргексидину біглюконат, амінофторид та бетаїн. Усім хворим призначалися ультразвукова терапія та електрофорез на ділянку білявушних слинних залоз.

Аналіз клінічної ефективності застосування розробленого комплексу у пацієнтів основної групи виявив позитивну динаміку досліджуваних показників як одразу після проведеного лікування, так і через три місяці.

Визначене достовірне зниження індексів ІГ, ОНІ- S, ГІ, РМА і КПП ($p < 0,01$) стосовно даних до лікування.

Спостерігалось покращення біофізичних властивостей ротової рідини та імунологічних показників. Протягом 3 місяців спостереження ШС підвищилась у 1,7 раза ($p < 0,01$), ТРР зменшилась у 2,5 раза, рівень рН підвищився на 0,37 од. ($p < 0,05$). Про посилення рівня місцевого імунітету свідчить достовірне підвищення показників sIgA і активності лізоциму (в 1,2 раза, $p < 0,01$) у ротовій рідині.

Визначене суттєве зменшення дисбалансу серед мікробіоти зубного нальоту, що демонструє зниження в 1,6 раза ступеня дисбіозу ротової порожнини (3,25 од. до лікування проти 1,99 од. через 3 місяці після лікування). Виявлено зменшення формування асоціацій МО в 1,6 раза, витіснення *S. aureus* та зниження частки *C. albicans* з 18,6 % до 7,41 %.

Запропонований комплекс профілактики і лікування ХГКГ дозволяє знизити несприятливий вплив патогенетичних факторів МВ на стан тканин пародонту у дітей та покращити клінічні і лабораторні показники, зокрема, стан гігієни порожнини рота, ступінь мікробного обсіменіння і дисбіозу порожнини рота, біофізичні та біохімічні параметри ротової рідини та рівень місцевого імунітету порожнини рота.

Практично значимим є визначення індексів гігієни та стану пародонту, складу мікрофлори зубного нальоту, показників місцевого імунітету слизової оболонки порожнини рота (СОПР) для контролю ефективності проведених заходів і встановлення необхідності індивідуальної корекції терапії ХГКГ.

Практичне значення полягає у розробці і впровадженні етіотропного та патогенетичного комплексу профілактики та лікування ХГКГ у дітей, хворих на МВ.

Ключові слова: хронічний гінгівіт, діти, муковісцидоз, мікрофлора, ротова рідина.

ANNOTATION

Tkachenko M.V. Justification of complex prevention and treatment of chronic generalized catarrhal gingivitis in children with cystic fibrosis. Qualification scientific work on the rights of manuscripts.

Thesis for the obtaining a degree of Doctor of Philosophy in the specialty 221 - Dentistry. - Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The purpose of the study was to increase the clinical efficacy of prevention and treatment of chronic generalized catarrhal gingivitis in children with cystic fibrosis, by create a comprehensive etiotropic, therapeutic and preventive measures taken into consideration the somatic disease.

We examined 30 patients with cystic fibrosis aged from 2 to 17 years. The control group included 23 children of the similar age without somatic disease. Clinical, microbiological, genetic, biochemical and statistical methods of research were used.

Scientific novelty of the conducted research was to establish features of the course of dental diseases among children with cystic fibrosis and to create effective therapeutic measures to reduce the adverse effect of pathogenic factors of cystic fibrosis and to improve clinical and laboratory performance. It was proved that such factors as oral microflora, dental plaque, changes in biophysical and biochemical properties of oral fluid, violation of local immunity of the oral cavity, the type of mutation in the gene for transmembrane regulatory protein cystic fibrosis play a decisive role in the pathogenesis of chronic gingivitis in this group of patients.

It was established that children with cystic fibrosis have an average prevalence (53.3 %) and intensity (2.50 ± 0.56) of dental caries. The study of the periodontal status revealed clinical signs of chronic generalized catarrhal gingivitis in all children of the main group (100 % vs. 56.5 % in the control group). The most severe manifestations of gingivitis were observed in the age group of 13-17 -year-old (Complex periodontal index = 1.50 ± 0.20 , PMA = 51.26 ± 6.90 %).

For the first time, the peculiarities of the course of dental diseases among children with CF were determined, depending on the type of mutation of the CFTR gene. It has been shown that children with two mutations, different from major F508del or unknown (genotype other / others), have the highest prevalence (80 %) and intensity of dental caries (3.2 ± 0.92). The highest percentage of severe inflammation of periodontal tissues (33.3 %) was found among children who were heterozygote of F508del mutation (Complex periodontal index = 1.52 ± 0.14 , PMA = 52.39 ± 4.92 %).

It was found that the microbiocenosis of dental plaque in children with CF is characterized by active colonization of the tooth surface with α -hemolytic streptococci, which are isolated in association with both gram-positive or gram-negative bacteria and fungi *C. albicans*. In older children, the role of *S. aureus* and *C. albicans* increases, by reducing the role of normal microflora. Compared with the control group, *S. aureus* significantly prevailed in patients with CF (8.5 % and 1.7 %, respectively), and gram-negative bands *E. aerogenes* and *E. coli* (4.3 % each) were detected.

Scientific data on the nature of disorders of the condition and component composition of oral fluid in children with CF were supplemented. These are manifested by a decrease in the rate of salivation (SS) (0.19 ± 0.01 ml / min), increased viscosity of the oral fluid (1.07 ± 0.17 units), a decrease in the pH of the oral fluid (5.93 ± 0.13 units), a decrease in the content of sIgA in 1.4 times and a probable increase in the concentration of other immunoglobulins - IgA (2.3 times), IgM and IgG (1.5 times) compared with the control group.

Genotyping of cystic fibrosis children with single-nucleotide polymorphisms rs1801270 C> A, rs1800896 A> G and rs63750399 in the CDKN1A (P21), IL-10 and APP genes and VNTR polymorphism of the MUC5B gene was conducted for the first time. The results of the study showed that children homozygous for minor axis (AA) and heterozygous (CA) polymorphisms rs1801270 of the P21 gene have a lower degree of tooth decay and gingivitis. The presence of allele with a different number of repetitions 59 bp in the intron 36 of MUC5B gene

showed predisposition to varying degrees of severity of gingivitis in patients with cystic fibrosis. Allele of the gene MUC5B with 9 repeats 59 bp could indicate a lower tendency to gingivitis (for lower PMA $F = 8.68$; $p < 0.01$; Complex periodontal index $U = 9.5$; $p < 0.05$). At the same time the presence of allele with 6 repeats could be propose as a potential risk marker of severe degree of chronic gingivitis in these patients.

For the first time, the complex of treatment and prophylaxis included training hygienic care of oral cavity, individual selection of hygiene products and pathogenetic therapy with antiseptic, anti-inflammatory, immunomodulatory and mucolytic effects had developed. These measures were applied in accordance with the degree of gum inflammation. The proposed complex also was in conformity with CF treatment.

An improvement of oral hygiene indices and reduction of manifestations of chronic gingivitis were determined than the treatment was completed. There was a significant decrease of 1.4 times of indexes IG and OHI-S ($p < 0.01$).

There was an improvement of the biophysical properties of the oral fluid. Thus, the average rate of salivation had a significant increased ($p < 0.01$) both immediately after the treatment and 3 months later. Indicators of viscosity and the pH of the oral fluid revealed a significant difference 3 months later compared to the data before the treatment ($p < 0.05$).

Biochemical and immunological parameters of oral liquid showed improvement of indicators than the treatment was completed. The content of all studied components, except for IgG, revealed significant positive changes in different observation periods. The level of immunoglobulin sIgA (106.60 ± 2.19) increased and was stable. Other indicators had a significant positive difference ($p < 0.05$) 3 months later: IgA (2.27 ± 0.06), IgM (2.38 ± 0.05).

The degree of dysbiosis of oral cavity decreased by 1.6 times (from 3.25 to 1.99 units). This is evidence of a significant reduction of the imbalance of the microflora of the oral cavity and reduction of inflammation in gums. As a result of the treatment, there was a restoration of the normal microflora of the plaque due to

α -hemolytic streptococci and Neisseria. The reduction of associations of microorganisms of 1.6 times and the displacement of *S. aureus* were observed. The proportion of *C. albicans* decreased from 18.6% to 7.41%.

The results of clinical and laboratory studies indicate high efficacy of etiologic and pathogenetic approach to the prevention and treatment of chronic generalized catarrhal gingivitis in children with cystic fibrosis. The monitoring the hygiene and periodontal indices, composition of the microflora of dental plaque and status of local immunity of oral cavity is practically important to establish the effectiveness of the measures and necessity for individually therapy correction.

Keywords: children, cystic fibrosis, chronic gingivitis, microflora, oral liquid.

Список публікацій здобувача.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Tkachenko M. V. Justification Of Selection Of Means And Methods Of The Oral Cavity Hygiene In Children With Cystic Fibrosis / M. V. Tkachenko, R. S. Nazaryan, O. V. Piontkovska // EUREKA: Health Sciences. – 2020. – № 4. – р. 82-87. *(Дисертантом здійснено обстеження пацієнтів, набір клінічного матеріалу, статистичне опрацювання даних, аналіз результатів, написання статті).*
2. Ткаченко М. В. Мікробіологічна характеристика біотопів ротової порожнини та дихальної системи при муковісцидозі у дітей / М. В. Ткаченко, Р. С. Назарян, Н. І. Коваленко // Медицина сьогодні і завтра. – 2015. – №4 (69). – С. 44-49. *(Дисертантом зібрано фактичний матеріал, проведено статистичну обробку даних, оформлено і підготовано текст до друку).*
3. Ткаченко М. В. Чутливість до антибіотиків бактерій, виділених із зубного нальоту дітей, хворих на муковісцидоз / М. В. Ткаченко, Р. С. Назарян, Н. І. Коваленко // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Т. 2, № 4. – С. 134-139. *(Дисертантом виконано клінічний набір матеріалу, постановка проблеми, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання статті).*
4. Ткаченко М. В. Визначення окремих компонентів стоматологічного статусу дітей, хворих на муковісцидоз / М. В. Ткаченко, Р. С. Назарян // Український стоматологічний альманах. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 80-83. *(Дисертантом зібрано фактичний матеріал, проведено статистичну обробку даних, оформлено і підготовано текст до друку).*
5. Ткаченко М. В. Властивості ротової рідини у дітей, хворих на муковісцидоз / М. В. Ткаченко, Р. С. Назарян // Медицина сьогодні і завтра. – 2016. – № 1(70). – С. 91-95. *(Дисертантом зібрано фактичний матеріал, проведено статистичну обробку даних, оформлено і підготовано текст до друку).*
6. Tkachenko M. V. Multipurpose treatment of chronic generalized catarrhal gingivitis in children with cystic fibrosis / M. V. Tkachenko, R. S. Nazaryan,

V. V. Kuzina //«Вісник проблем біології і медицини». – 2017. – № 1(135). – С. 365-369. *(Дисертантом здійснено обстеження пацієнтів, оцінку ефективності використання лікувально-профілактичного комплексу, статистичне опрацювання даних, аналіз результатів).*

7. Ткаченко М. В. Порухення місцевого імунітету ротової порожнини у дітей, хворих на муковісцидоз / М. В. Ткаченко, Р. С. Назарян, Н. І. Коваленко // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2017. – Т. 5, № 1. – С. 614-623. *(Здобувачем виконано клінічний набір матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання статті).*

8. Tkachenko M. V. Analysis Of The Local Immunity Indicators Of The Oral Cavity And Gingivitis Degrees Depending On Mutation Of CFTR Gene In Children With Cystic Fibrosis / M. V. Tkachenko, R. S. Nazaryan, N. I. Kovalenko, O. M. Babai, O. V. Karnauch, V. V. Gargin // Georgian Medical News. – 2019. – № 11. – P. 27-32. *(Здобувачем здійснено обстеження пацієнтів, набір клінічного матеріалу, статистичне опрацювання даних, аналіз результатів, написання статті).*

9. Tkachenko M. V. Investigation Of The Properties Of The Oral Fluid And Polymorphism Of The MUC5B Gene In Children With Cystic Fibrosis / M. V. Tkachenko, R. S. Nazaryan, N. Ye.Volkova // Inter Collegas. – 2020. – № 7(1). – P. 34-38 *(Дисертантом здійснено обстеження пацієнтів, набір клінічного матеріалу, статистичне опрацювання даних, аналіз результатів, написання статті).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Ткаченко М. В. Дослідження стоматологічного статусу дітей, хворих на муковісцидоз / М. В. Ткаченко, Р. С. Назарян, // Інноваційні технології в стоматології: матеріали науково-практичної конференції, Тернопіль, 23.09.2016. – Тернопіль, 2016. – С. 94-95.

11. Ткаченко М. В. Мікробний пейзаж зубного нальоту у дітей, хворих на муковісцидоз / М. В. Ткаченко, Н. І. Коваленко, О. В. Пасічник // Гофунговські

читання: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 07.10.2016. – Харків, 2016. – С. 352-356.

12. Ткаченко М. В. Патогенетичні механізми розвитку стоматологічних захворювань у дітей з муковісцидозом / М. В. Ткаченко, Р. С. Назарян // «Актуальные вопросы физиологии, патологии и организации медицинского обеспечения детей школьного возраста и подростков. Профилактика неинфекционных заболеваний учащейся молодежи»: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 6-7.10.2016. – Харків, 2016. – С. 53-54.

13. Tkachenko M. V. The microflora of the oral cavity with gingivitis in children with cystic fibrosis / M. V. Tkachenko, R. S. Nazaryan, I. G. Tkachenko, D. V. Shevchuk, Vicente Maurelio, N. I. Kovalenko // Медицина третього тисячоліття: матеріали Міжвузівської конференції молодих вчених та студентів. Харків, 16-18.01.2017. – Харків, 2017. – С. 430.

14. Tkachenko M. V. Assessment of mucosal immunity of the oral cavity in children with cystic fibrosis / M. V. Tkachenko, R. S. Nazaryan, I. G. Tkachenko, D. V. Shevchuk, I. O. Trunova, , N. I. Kovalenko // 10th International Interdisciplinary Scientific Conference of Young Scientists and medical students: матеріали Міжвузівської конференції. – Харків, 24-26.05.2017. – Харків, 2017. – с. 287-288.

15. Ткаченко М. В. Вплив складу мікрофлори дихальної системи на мікробіоценоз ротової порожнини при муковісцидозі / М. В. Ткаченко, Р. С. Назарян, Н. І. Коваленко // XV з'їзд Товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського: збірник матеріалів, Одеса, 11-15.09. 2017. – Одеса, 2017. – С. 214.

16. Ткаченко М. В. Динаміка мікробіологічних показників при комплексному лікуванні хронічного генералізованого катарального гінгівіту у дітей, хворих на муковісцидоз / М. В. Ткаченко, Р. С. Назарян, Н. І. Коваленко, Д. В. Шевчук // Розвиток медичних наук: проблеми та рішення: збірник

матеріалів міжнародної науково-практичної конференції, Брно (Чеська Республіка), 27-28.04.2018. – Брно, 2018. – С. 16-19.

17. Ткаченко М. В. Возрастные особенности микробиоценоза ротовой полости детей, больных муковисцидозом / М. В. Ткаченко, Р. С. Назарян, Н. І. Коваленко, А. В. Власов // Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук: збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції, Дніпро, 9-10.02.2018. – Дніпро, 2018. – С. 74-76.

18. Ткаченко М. В. Взаємозв'язок рівня гігієнічного стану і показників місцевого імунітету ротової порожнини у дітей, хворих на муковісцидоз / М. В. Ткаченко, Р. С. Назарян, Н. І. Коваленко // Актуальні проблеми експериментальної і клінічної біохімії: матеріали міжнародної науково-практичної конференції, Харків, 11-12.04.2019. – Харків, 2019. – С. 57.

19. Tkachenko M. V. Interconnection of local immunity and hygienic state of the oral cavity in children with cystic fibrosis / M. V. Tkachenko, R. S. Nazaryan, N. I. Kovalenko, V. V. Kuzina // Питання експериментальної та клінічної стоматології: збірник наукових праць науково-практичної конференції, Харків, 30.10.2019. – Харків, 2019. – С. 161-163.

20. Tkachenko M. V. Medicamental therapy of chronic generalized catarrhal gingivitis in children with cystic fibrosis / M. V. Tkachenko, R. S. Nazaryan, V. V. Kuzina // Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Алмати, 22.11.2019. – Харків, 2019. – С. 111-112.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

21. Ткаченко М. В. Бактеріальна колонізація порожнини рота у дітей з муковісцидозом / М. В. Ткаченко, Р. С. Назарян, Н. І. Коваленко // The Unity of Science: International scientific professional periodical journal. – 2016. – October. – P. 135-140. *(Дисертантом здійснено обстеження пацієнтів, набір клінічного матеріалу, статистичне опрацювання даних, аналіз результатів, написання статті).*

22. Ткаченко М. В. Вплив комплексного лікування хронічного генералізованого катарального гінгівіту на мікробіологічні та імунологічні показники ротової порожнини дітей, хворих на муковісцидоз / М. В. Ткаченко, Р. С. Назарян, Н. І. Коваленко // League Medica. – 2017. – October. – Р. 33-37. *(Дисертантом зібрано фактичний матеріал, проведено статистичну обробку даних, оформлено і підготовано текст до друку).*

ЗМІСТ

	Стор.
Перелік умовних скорочень	19
Вступ	20
РОЗДІЛ 1. Огляд літератури	
1.1. Епідеміологія, медико-соціальне значення захворювання на муковісцидоз у дітей	28
1.2. Генетичні і клінічні аспекти муковісцидозу.....	30
1.3. Вплив патогенезу муковісцидозу на розвиток захворювань органів порожнини рота у дітей.....	34
1.4. Вплив генетичних чинників на розвиток патології органів порожнини рота.....	42
1.5. Сучасні методи профілактики і лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей.....	47
1.6. Обґрунтування етіотропної і патогенетичної профілактики та лікування хронічного генералізованого катарального гінгівіту у дітей, хворих на муковісцидоз.....	51
 РОЗДІЛ 2. Матеріали і методи дослідження	
2.1. Матеріали дослідження	
2.1.1. Загальна характеристика обстежених дітей.....	64
2.2. Методи дослідження	
2.2.1. Клінічні методи дослідження.....	67
2.2.2. Мікробіологічні методи дослідження.....	72
2.2.3. Біохімічні та імунологічні методи дослідження.....	78
2.2.4. Генетичні методи дослідження.....	80
2.2.5. Комплекс лікувально-профілактичних заходів при ХГКГ у дітей, хворих на МВ	86
2.2.6. Статистична обробка результатів досліджень.....	93

РОЗДІЛ 3. Результати дослідження

3.1. Стоматологічна захворюваність дітей, хворих на муковісцидоз.....	94
3.1.1. Аналіз гігієнічного стану порожнини рота і показників карієсу зубів.....	96
3.1.2. Клінічна оцінка стану тканин пародонту.....	104
3.2. Аналіз мікробної колонізації зубної бляшки у дітей, хворих на муковісцидоз.....	109
3.3. Оцінка біофізичних показників ротової рідини у дітей, хворих на муковісцидоз.....	115
3.4. Аналіз факторів місцевого імунітету порожнини рота у дітей, хворих на муковісцидоз.....	120
3.5. Аналіз генетичних чинників схильності до розвитку стоматологічних захворювань у дітей, хворих на муковісцидоз.....	125
3.5.1. Асоціація поліморфізму гена <i>MUC5B</i> із розвитком хронічного генералізованого гінгівіту у дітей, хворих на муковісцидоз.....	125
3.5.2. Аналіз показників стоматологічного статусу дітей, хворих на муковісцидоз, за поліморфізмом <i>rs1801270</i> гена <i>SDKN1A (P21)</i>	134
3.5.3. Аналіз показників стоматологічного статусу дітей, хворих на муковісцидоз, за поліморфізмом <i>rs1800896</i> гена <i>IL-10</i>	141
3.5.4. Аналіз генотипування дітей, хворих на муковісцидоз, за поліморфізмом <i>rs63750399</i> гена <i>APP</i>	145

РОЗДІЛ 4. Оцінка клінічної ефективності комплексу лікувально-профілактичних заходів у дітей, хворих на муковісцидоз

4.1. Клінічні результати застосування комплексу профілактичних та лікувальних заходів.....	148
4.2. Лабораторні результати застосування комплексу профілактичних та лікувальних заходів.....	154

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	163
--	-----

ВИСНОВКИ.....	172
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	174
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	175
ДОДАТОК А	220
ДОДАТОК Б.....	224

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГЕРХ	– гастроезофагіальна рефлюксна хвороба
ГІ	– індекс зубного нальоту за Е. М. Кузьміною
ІГ	– індекс гігієни Федорова-Володкіної
Ig	– імуноглобулін
ІРІК	– індивідуальний рівень інтенсивності карієсу
КПВ	– кількість каріозних, пломбованих, видалених зубів постійного прикусу
КПВ + кп(в)	– кількість каріозних, пломбованих, видалених зубів змінного прикусу
кп (в)	– кількість каріозних, пломбованих (видалених) зубів тимчасового прикусу
КПІ	– комплексний пародонтальний індекс
МВ	– муковісцидоз
МО	– мікроорганізм
МППР	– мінералізуючий потенціал ротової рідини
МРР	– муцин ротової рідини
ОНІ-S	– гігієнічний індекс J. C. Green, J. R. Wermillion
РМА	– папілярно-маргінально-альвеолярний індекс
СД	– ступінь дисбіозу ротової порожнини
СОПР	– слизова оболонка порожнини рота
sIgA	– секреторний імуноглобулін А
ТРБМ (CFTR)	– трансмембранний регуляторний білок муковісцидозу
ТРР	– тягучість ротової рідини
ХГКГ	– хронічний генералізований катаральний гінгівіт
ШС	– швидкість слиновиділення

ВСТУП

Актуальність теми. Значну поширеність захворювань тканин пародонту серед дітей, що мають соматичну хворобу, на сьогоднішній день доведено багатьма дослідженнями. Хронічні хвороби визнано як «ризикасоційовані» щодо патології пародонту. Наукові пошуки зосереджені, головним чином, на визначенні механізмів взаємозв'язку соматичної і стоматологічної патології, які взаємно обтяжують перебіг захворювань [1-5]. На сучасному етапі також набувають актуальності дослідження генетичної складової захворювань. Внесок певних генів у формування схильності або стійкості до запальних захворювань пародонту є предметом подальшого вивчення, особливо на різному генетичному тлі [6-9].

Досягнення сучасної медицини дозволяють діагностувати все нові захворювання, серед яких є рідкісні – орфанні хвороби. За оцінками експертів, на сьогодні у світі їх налічують близько 5-7 тисяч, переважна частка яких генетично обумовлена [10, 11]. Серед найбільш поширених в Україні орфанних генетичних захворювань – муковісцидоз (МВ). Це захворювання зумовлене мутацією гена трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (ТРБМ) і характеризується поліорганными порушеннями та важким перебігом. У патогенезі муковісцидозу виділяють три основні ланки – порушення функції екзокринних залоз, порушення електролітного обміну та ураження сполучної тканини. Наслідком цих процесів є продукція секрету зі зміненими фізико-хімічними властивостями та розвиток вторинних патологічних зрушень переважно у легеневій, травній, ендокринній та репродуктивній системах хворих [12-15].

Як і багато інших системних уражень, МВ має неспецифічні клінічні прояви у порожнині рота. Порушення при МВ функції слинних залоз, хронічна колонізація патогенної мікрофлори, порушення імунорегуляції, погіршений нутритивний статус хворих, гіповітаміноз, остеопороз та зумовлене цією симптоматикою постійне застосування у терапії захворювання

антибактеріальних, ферментних та гормональних засобів, безперечно, впливають на показники стоматологічного здоров'я [16-22].

Хронічний генералізований катаральний гінгівіт (ХГКГ) виявляється у дітей, хворих на МВ, уже у ранньому віці. Висока розповсюдженість та рання маніфестація захворювання обумовлена поєднанням багатьох чинників. Так, існують наукові гіпотези щодо участі гена ТРБМ у патогенезі захворювань пародонту та розвитку гінгівіту через первинний генетичний дефект, який зумовлює накопичення патологічного білка у клітинах і активацію медіаторів запалення [23, 24]. Обтяжуючими патогенетичними факторами ХГКГ є також зумовлена соматичною хворобою вторинна поліорганна патологія, активізація патогенної мікрофлори, низький рівень гігієни та санації порожнини рота, зміни реологічних і захисних властивостей ротової рідини [25-28].

На сьогоднішній день є наукові дані і щодо зворотнього впливу захворювань порожнини рота на перебіг соматичних хвороб [29-31]. Оскільки гінгівіт також може ускладнюватися більш тяжким запальним процесом – пародонтитом [32, 33], це обумовлює необхідність пошуку ефективних профілактичних заходів з метою впливу на розвиток патологічного процесу і попередження ускладнень. Важливе значення має своєчасна діагностика з урахуванням прогностичних критеріїв, вибір адекватного, патогенетично обґрунтованого лікування, а також динамічне спостереження.

Поширеність ХГКГ у дітей з МВ потребує комплексного підходу до вирішення проблеми. Незважаючи на численні дослідження у розробці методів лікування та профілактики гінгівіту [34-39], цьому напрямку щодо дітей, хворих на МВ, не приділялося уваги.

Таким чином, набуває особливої актуальності необхідність поглибленого вивчення особливостей перебігу гінгівіту у дітей на тлі МВ, формування діагностичної та лікувальної концепції, яка враховує потенційні ризики хворого і віддалений прогноз захворювання ясен. Розробка комплексного етіотропного підходу до профілактики і лікування патології

пародонту у цих хворих дозволить знизити несприятливий вплив патогенетичних чинників МВ.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планами НДР кафедри стоматології дитячого віку та імплантології Харківського національного медичного університету «Характер, структура та лікування основних стоматологічних захворювань» 2016-2018 р.р. (Державна реєстрація № 0116U004975) та «Оптимізація методів діагностики та лікування основних стоматологічних захворювань» 2019-2021 р.р. (Державна реєстрація № 0119U002899).

Мета і задачі дослідження. Мета дослідження – підвищити клінічну ефективність профілактики та лікування хронічного генералізованого катарального гінгівіту у дітей, хворих на муковісцидоз, шляхом розробки етіотропного лікувально-профілактичного комплексу на підставі вивчення впливу патогенетичних факторів соматичного захворювання.

Для досягнення мети поставлено наступні задачі:

1. Вивчити стоматологічний статус дітей, хворих на МВ.
2. Оцінити характер мікробної колонізації зубного нальоту.
3. Вивчити біофізичні, біохімічні та імунологічні показники ротової рідини.
4. Провести аналіз генетичних чинників схильності до розвитку стоматологічних захворювань.
5. Розробити комплекс етіотропної та патогенетичної профілактики і лікування ХГКГ та оцінити клінічну ефективність проведених заходів.

Об'єкт дослідження – хронічний генералізований катаральний гінгівіт у дітей, хворих на МВ.

Предмет дослідження – обґрунтування та оцінка ефективності комплексної профілактики і лікування ХГКГ у дітей, хворих на МВ.

Методи дослідження. Клінічні – стоматологічне обстеження з використанням індексів інтенсивності карієсу (кп(в), КПВ, КПВ+кп(в)), індивідуального рівня інтенсивності карієсу (ІРІК), визначення рівня гігієни

порожнини рота за допомогою індексів Е. М. Кузьміної (ГІ), Гріна-Вермільйона (ОНІ-S) та Федорова-Володкіної (ІГ), визначення поширеності запалення ясен (РМА), визначення ступеню запалення ясен – комплексний пародонтальний індекс (КПІ), визначення швидкості слиновиділення (ШС), рН, тягучості ротової рідини (ТРР), мінералізуючого потенціалу ротової рідини (МППР); лабораторні – мікробіологічне дослідження мікрофлори зубного нальоту, визначення показників нестимульованої ротової рідини (імуноглобулінів (Іg) А, G, М, секреторного імуноглобуліну А (sІgА), активності лізоциму, активності уреаз, вмісту муцину (МРР)); генетичні - дослідження клітин букального епітелію для визначення поліморфізму генів *MUC5B*, *P21*, *APP*, *IL-10*; статистичні - обробка отриманих результатів з використанням варіаційного та кореляційного аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів. Наукова новизна проведеного дослідження полягає у встановленні особливостей перебігу стоматологічних захворювань серед хворих на МВ дітей та у розробці індивідуалізованих заходів профілактики і лікування ХГКГ, які дозволяють знизити несприятливий вплив патогенетичних чинників МВ та покращити клінічні і лабораторні показники.

Доведено, що визначальну роль у патогенезі хронічного гінгівіту у даного контингенту хворих мають такі фактори, як мікрофлора порожнини рота, зубні бляшки з посиленими адгезивними властивостями, зміна біофізичних та біохімічних властивостей ротової рідини, порушення місцевого імунітету порожнини рота, тип мутації гена трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (ТРБМ).

Вперше встановлені особливості перебігу стоматологічних захворювань серед хворих на МВ дітей, в залежності від типу мутації гена трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (ТРБМ). Доведено, що діти із двома мутаціями, відмінними від мажорної F508del або невідомими – генотипом «інша / інша» мутація – мають найбільшу поширеність (80 %) й інтенсивність ($3,2 \pm 0,92$) карієсу зубів. Тяжчі прояви хронічного гінгівіту

спостерігалися у групі дітей – гетерозигот за F508del мутацією гена ТРБМ (КПІ = $1,52 \pm 0,14$, РМА = $52,39 \pm 4,92$ %).

Доведено, що мікробіоценоз зубного нальоту дітей, хворих на МВ, характеризується активною колонізацією поверхні зубів α -гемолітичними стрептококами, які виділяються в асоціаціях як з грампозитивними чи грамнегативними бактеріями, так і з грибами *S. albicans*. З віком дітей у запальних процесах ротової порожнини на тлі муковісцидозу зростає роль *S. aureus* і *S. albicans*, за рахунок зменшення ролі представників нормальної мікрофлори. У хворих на МВ порівняно з контрольною групою значно переважали *S. aureus* (8,5% і 1,7% відповідно), а також виявлялися грамнегативні палички *E. aerogenes* та *E. coli* (по 4,3 %).

Доповнено наукові дані про характер порушення стану та компонентного складу ротової рідини у дітей, хворих на МВ, що проявляється зниженням швидкості слиновиділення (ШС) ($0,19 \pm 0,01$ мл/хв), підвищенням тягучості ротової рідини (ТРР) ($1,07 \pm 0,17$ од.), зниженням рН ротової рідини ($5,93 \pm 0,13$ од.), зниженням вмісту sIgA в 1,4 раза та вірогідним зростанням концентрації інших імуноглобулінів – IgA (у 2,3 раза), IgM та IgG (у 1,5 раза) порівняно із показниками у контрольній групі.

Вперше проведено дослідження з генотипування дітей з МВ за однонуклеотидними поліморфізмами rs1801270 C>A у гені *P21*, rs1800896 A>G у гені *IL-10* і rs63750399 у гені *APP*, та VNTR поліморфізму гена *MUC5B*. Результати показали, що діти, гомозиготні за мінорним алелем (AA) та гетерозиготні (CA) за поліморфізмом rs1801270 гена *P21*, мають менший ступінь ураженості карієсом зубів та ХГКГ. Наявність у генотипі алелю гена *MUC5B* з різною кількістю повторів 59 п.н. в інтроні 36 показала схильність пацієнта з МВ до різного ступеня тяжкості гінгівіту. Алель гена *MUC5B* з 9-ма повторами може вказувати на меншу схильність до ускладнення гінгівіту (за більш низькими індексами РМА $F = 8,68$; $p < 0,01$; та КПІ $U = 9,5$; $p < 0,05$). Алель гена *MUC5B* з 6-ма повторами спостерігався у дітей з гінгівітом тяжчого

ступеня, що може бути запропоноване як потенційний маркер схильності до обтяження ступеня гінгівіту.

Вперше встановлено, що серед пацієнтів з МВ відсутні носії алеля з 2-ма повторами 59 п. н. гена *MUC5B* (на відміну від пацієнтів контрольної групи), що може бути використано у діагностиці захворювання на МВ.

Вперше розроблено і обґрунтовано комплекс заходів профілактики і лікування ХГКГ, спрямований на зниження впливу етіологічних чинників запалення ясен у хворих на МВ дітей.

Вперше науково обґрунтовано та клінічно доведено позитивну динаміку показників місцевого імунітету, складу мікрофлори порожнини рота, реологічних властивостей ротової рідини у результаті застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу.

Практичне значення одержаних результатів. Практичне значення полягає у розробці і впровадженні етіотропного та патогенетичного комплексу профілактики та лікування ХГКГ у дітей, хворих на МВ.

Запропонований комплекс профілактики і лікування ХГКГ дозволяє знизити несприятливий вплив патогенетичних факторів МВ на стан тканин пародонту у дітей та покращити клінічні і лабораторні показники, зокрема, стан гігієни порожнини рота, ступінь мікробного обсіменіння і дисбіозу порожнини рота, біофізичні та біохімічні параметри ротової рідини та рівень місцевого імунітету порожнини рота.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено у практику Університетського стоматологічного центру Харківського національного медичного університету, Харківської обласної клінічної дитячої лікарні № 1.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено у навчальний процес кафедри стоматології дитячого віку та імплантології Харківського національного медичного університету, кафедри дитячої стоматології Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри дитячої терапевтичної стоматології з профілактикою стоматологічних захворювань

Української медичної стоматологічної академії, кафедри дитячої стоматології Ужгородського національного університету.

Видано 2 інформаційні листи про нововведення в сфері охорони здоров'я (№ 122-2017, № 99-2018), повідомлення про науково-технічну продукцію, призначену для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (№ 407/4/17).

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури з обраної теми. Разом з науковим керівником сформульовано мету і завдання дослідження, розроблено лікувально-профілактичний комплекс, здійснено узагальнення результатів, проведений аналіз і статистична обробка отриманих даних, підготовано публікації до друку. Автором самостійно здійснено клінічні дослідження, проведено лікування та спостереження пацієнтів, проведено оцінку ефективності розроблених заходів.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення та результати наукового дослідження за темою дисертації обговорені та оприлюднені на засіданнях кафедри стоматології дитячого віку, дитячої щелепно-лицевої хірургії та імплантології ХНМУ, науково-практичній конференції «Інноваційні технології в стоматології» (м. Тернопіль, 23 вересня 2016), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Гофунговські читання» (м. Харків, 6-7 жовтня 2016), науково-практичній конференції «Досягнення та перспективи розвитку стоматології дитячого віку» (м. Полтава, 6-7 жовтня 2016), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальные вопросы физиологии, патологии и организации медицинского обеспечения детей школьного возраста и подростков. Профилактика неинфекционных заболеваний учащейся молодежи» (м. Харків, 17-18 листопада 2016), Міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (м. Харків, 16-18 січня 2017), 43 науково-методичній конференції з інтернатури «Сучасний стан та перспективи підготовки лікарів-інтернів у ХНМУ» (м. Харків, 12 квітня 2017),

IV Міжнародній науково-практичній конференції «Наука и медицина: современный взгляд молодежи» (м. Алмати, 20-21 квітня 2017), Міжнародному Стоматологічному Конгресі (м. Київ, 26-27 квітня 2017), 10 Міжнародній міждисциплінарній науковій Конференції молодих вчених та студентів ISIC (м. Харків, 25 травня 2017), XV з'їзді Товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського (м. Одеса, 11-15 вересня 2017), міжнародній науково-практичній конференції «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук» (м. Дніпро, 9-10 лютого 2018), міжнародній науково-практичній конференції «Розвиток медичних наук: проблеми та рішення» (м. Брно, 27-28 квітня 2018), 44 науково-методичній конференції з інтернатури «Сучасний стан та перспективи підготовки лікарів-інтернів у ХНМУ» (м. Харків, 14 квітня 2018), міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми експериментальної і клінічної біохімії» (м. Харків, 11-12 квітня 2019), науково-практичній конференції «Питання експериментальної та клінічної стоматології» (м. Харків, 30 жовтня 2019), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике» (м. Алмати, 22 листопада 2019).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 22 наукові праці, у тому числі 11 статей, з них: 7 – у наукових виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України, 2 – у зарубіжних виданнях та 2 – в інших виданнях; 11 – публікації в інших виданнях і матеріалах вітчизняних і міжнародних конгресів і конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Загальний обсяг дисертації становить 225 сторінок (174 сторінки основного тексту). Робота складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, двох розділів з результатами власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел. Робота ілюстрована 30 рисунками та 45 таблицями, містить список 362 літературних найменувань, з яких – 171 зарубіжних.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Епідеміологія, медико-соціальне значення захворювання на муковісцидоз у дітей

Щорічно у світі народжується близько 45000 дітей з орфанними хворобами. За даними EURORDIS (Європейського альянсу організацій хворих рідкісними захворюваннями), більшість рідкісних хвороб проявляються у ранньому дитячому віці, переважна частка випадків мають важкий перебіг та складний прогноз для життя. Встановлено, що ці захворювання у 80 % випадків мають генетичну етіологію. Через низьку їх частоту виникають числені проблеми, пов'язані з відсутністю інформації щодо діагностики та лікування, і з забезпеченням хворих необхідними ресурсами [11, 40-43].

Муковісцидоз (МВ) є найбільш поширеним спадковим орфанним захворюванням. Частота його у світі варіює у різних популяціях. Наприклад, для країн Європи та Північної Америки поширеність захворювання становить від 1:2000 до 1:5000, у Росії МВ зустрічається з частотою 1:8000 – 1:12000 новонароджених, для населення Азії та Африки поширеність становить менше 1:100000. Частота МВ в Україні, за неуточненими даними, складає 1:8400 [44-46].

Система заходів, що здійснюється в галузі охорони здоров'я, скерована на збереження та відновлення фізіологічного і психологічного стану людини. Ця система має непинно модернізуватися, адаптуватися до нових умов. У цьому сенсі важливе значення має удосконалення заходів, спрямованих на збереження здоров'я і покращення якості життя пацієнтів, що мають рідкісні захворювання.

У багатьох країнах діють спеціальні закони щодо орфанних хвороб, фінансуються наукові дослідження та фармацевтичні розробки для лікування

таких захворювань. В Україні на сьогодні відсутня повна статистична інформація про рідкісні хвороби, не досконалі механізми формування державного реєстру випадків орфанних захворювань, існують проблеми надання якісного тривалого лікування хворим, інформаційного супроводу, забезпечення спеціалістами відповідного рівня [12, 44. 47].

Нагальною потребою сьогодення для цих хворих є необхідність організації спеціалізованих центрів лікування МВ, лабораторій, що мають повноваження та технічні умови для діагностики. Курація хворих потребує стандартизованих алгоритмів, мультипрофільних протоколів, інформаційного забезпечення всіх ланок надання медичної допомоги населенню. Проблемним аспектом є необхідність державного забезпечення ДНК-діагностики пацієнтів та інших заходів, які допоможуть покращити якість життя хворих на МВ в Україні [12, 48].

Проте, перші кроки у вирішенні питань медичного та соціального забезпечення хворих на МВ вже зроблено. На рівні держави здійснюється перегляд базових нормативно-правових актів та прийняття нових розпорядчих документів, спрямованих на законодавче врегулювання відповідних організаційних заходів.

Згідно з доповненнями 2014 року до Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», «рідкісне (орфанне) захворювання – це захворювання, яке загрожує життю людини або яке хронічно прогресує, призводить до скорочення тривалості життя громадянина або до його інвалідності, поширеність якого серед населення не частіше ніж 1:2000». Наказом МОЗ України визначено реєстр рідкісних захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації, та для яких існують визнані методи лікування. Також затверджено Порядок забезпечення громадян, які страждають на орфанні захворювання, лікарськими засобами та харчовими продуктами для спеціального дієтичного споживання. Лікувальну тактику щодо МВ в Україні стандартизовано, у практику впроваджено Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги.

Необхідність огляду лікаря стоматолога у даних протоколах не вказується, хоча наголошено на мультидисциплінарному підході до лікування та визначені потенційні ризики стоматологічної патології у хворих на МВ [49-52].

Таким чином, існують законодавчо закріплені державні гарантії щодо медичного та соціального забезпечення даного контингенту хворих. Однак, вони потребують подальшого опрацювання та вдосконалення.

Водночас, опрацьовані нами наукові праці свідчать про значну поширеність захворювань органів порожнини рота у пацієнтів з МВ. Проте, ці дослідження не є узагальненими, не повною мірою висвітлюють питання діагностики, терапії та профілактики стоматологічної патології у хворих на МВ. Отже, проблема актуальна та потребує вивчення.

1.2. Генетичні і клінічні аспекти муковісцидозу

МВ – спадкове аутосомно-рецесивне захворювання, що характеризується поліорганными порушеннями та складним прогнозом. Захворювання проявляється порушенням функції екзокринних залоз організму, що призводить до продукції секрету зі зміненими фізико-хімічними властивостями та, як наслідок, розвитком патологічних зрушень переважно у легеневій, травній, ендокринній та репродуктивній системах хворих.

Виникнення захворювання обумовлене мутацією гена ТРБМ (CFTR), що розміщується на хромосомі 7 (7q31), містить 27 екзонів і складається з 250000 пар нуклеотидів. Вказаний ген контролює синтез білка ТРБМ, який функціонує як цАМФ-залежний хлорний канал на апікальній частині епітеліальних клітин.

Ймовірність народження дитини з МВ у гетерозиготних за аномальним геном ТРБМ батьків, які звичайно не мають клінічного прояву захворювання, становить 25 %. Патологічні симптоми виявляються лише при наявності мутацій в обох алелях гена [53, 54].

На сьогоднішній день відомо близько 1900 мутацій гена ТРБМ та більше 300 поліморфізмів. Переважаючою мутацією (мажорною) є делеція F508. Частота її становить 50 – 66 %. Інші мутації, що зустрічаються: CFTRdel21kb (3,5 %) та N1303K (1,5 %); мутації R334W, R553X, G551D і 1677delTA, W1282X, R117H, 621+1G>T, 2143delT виявляються з частотою менш 1 %. Значна частина із великої кількості виявлених мутацій є рідкісними [55, 56].

Наслідок мутації гена ТРБМ – порушення структури і функції білка, що виконує роль транспортного каналу для іонів хлору клітин залозистого епітелію, регулює роботу інших хлорних і натрієвих каналів, бере участь у транспорті води. Результатом патологічного процесу є дегідратація секрету екзокринних залоз, зміни електролітного складу секрету, накопичення у клітині хлору, збільшення реабсорбції натрію. Зміна властивостей секрету призводить до порушень його евакуації та розвитку вторинних змін у багатьох системах і органах [57-60].

Симптоматика захворювання у значній мірі залежить від типу мутації гена – дослідниками виявлено певний взаємозв'язок генотипу і фенотипу хворих на МВ. Вид генотипу обумовлює строки маніфестації клінічних проявів. В той же час, спостерігається значна клінічна варіативність у хворих з однаковими мутаціями, та навіть у різних хворих в родині. Поєднання різних типів мутацій спричиняє значний поліморфізм клінічних проявів захворювання. Це пояснюють впливом не лише виду, а й класу мутації, її положенням усередині гена, а також іншими факторами, наприклад, впливом зовнішнього середовища, впливом кандидатних генів, які модифікують характер патологічних проявів [61-63].

Найбільш характерними проявами МВ є захворювання органів бронхолегеневої системи (обструкція дихальних шляхів, хронічні риніти, носові поліпи, хронічна колонізація дихальних шляхів характерною мікрофлорою). Патологія травної системи проявляється панкреатичною

недостатністю, гастроезофагіальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ), захворюваннями печінки, патологією кишківника [64, 65].

Крім зазначених проявів МВ, характерні також порушення електролітного балансу, підвищена втрата солі через шкірні покриви з потом та через слинні залози. Цей симптом є одним з перших показників, що може вказати на ймовірність захворювання [66, 67].

Вказані особливості перебігу захворювання на МВ спричиняють підвищені енергетичні втрати, розвиток остеопорозу, відставання у фізичному розвитку. Ці ознаки є важливим індикатором ступеня тяжкості хвороби [68-71].

В екзокринних залозах при МВ у дітей відбувається три типи змін. Підшлункова залоза, підщелепні слинні залози обтуруються еозинофільним субстратом підвищеної в'язкості. У трахеобронхіальних і бруннерових залозах виникають зміни у клітинах і продукується підвищена кількість в'язкого секрету. Залози третього типу - потові, привушні та дрібні слинні залози, не змінені гістологічно, але продукують секрет з надлишковою кількістю іонів натрію і хлору [72].

Діагноз МВ ставиться на підставі характерної клінічної картини, даних генетичного дослідження і позитивного потового тесту. Зважаючи на наявність великої кількості мутацій, на практиці проводиться молекулярно-генетична діагностика найбільш поширених у даному регіоні клінічно значимих генотипів, що відповідає Рекомендаціям Європейської робочої групи із проблем МВ. В Україні це F508del, G542X, G551D, R553X, 1677delTA та деякі інші [56, 73].

Зважаючи на вищевказане, хворим на МВ властиві вторинні метаболічні розлади, вплив яких на стоматологічний статус доводять численні наукові дослідження. Так, встановлено значну поширеність карієсу зубів, захворювань тканин пародонту у дітей, хворих на цукровий діабет, вегето-судинну патологію, гастроентерологічні розлади та ін. [74-77].

Щодо вивчення стоматологічної патології у хворих на МВ дітей, то за даними літератури, на сьогоднішній день увага науковців значною мірою спрямована на дослідження стану гігієни ротової порожнини, некаріозних уражень зубів, складу ротової рідини та деяких факторів місцевого імунітету. Проте ці дані не систематизовані, відсутні також впорядковані рекомендації щодо надання стоматологічної допомоги цим хворим. Лише в останні роки окремі зарубіжні дослідники почали говорити про необхідність специфічного підходу до стоматологічної санації пацієнтів з МВ та про інформування практичних стоматологів. Безперечно, володіння актуальною інформацією має важливе значення, оскільки на професійній компетентності лікаря засновані правильна і своєчасна діагностика та лікувальна тактика [78, 79].

Дослідження стоматологічного статусу дітей з МВ нечисленні та виявляють певні протиріччя. Так, деякі автори виявили значну поширеність патології слизової оболонки порожнини рота (СОПР) і тканин пародонту у хворих дітей та поширеність карієсу зубів вище за 90 % [21, 80]. Інші дослідники вказують на переважання некаріозних уражень емалі зубів, зміни її кольору, та водночас, порівняно низький рівень прогресування каріозного процесу, який стримується постійною антибактеріальною терапією основного захворювання [81, 82].

Деякі спостереження доводять статистично однакову поширеність карієсу серед дітей з групи порівняння і дітей з МВ та низькі ризики виникнення карієсу зубів в останніх [83].

Існують протилежні наукові дані щодо впливу медикаментозної терапії та висококалорійної дієти у хворих на МВ дітей як фактору високого ризику розвитку карієсу зубів [84, 85].

Дослідники [24] вперше виявили експресію гена TRBM у ясенному епітелії людини та визначили різницю локалізації і рівня експресії гена серед осіб зі здоровим пародонтом та осіб з проявами його запалення. Отримані дані дали змогу припустити участь гена TRBM у патогенезі захворювань пародонту.

Зважаючи на залучення слинних залоз у патологічний процес при МВ, деякі науковці досліджували реологічні властивості ротової рідини та її склад. Так, у хворих дітей було виявлено зниження швидкості слиновиділення (ШС), підвищення в'язкості ротової рідини, зміни її міцелярного складу, зниження мінералізуючого потенціалу ротової рідини (МППР) та тромбопластичної активності [19, 86]. Напроти, інші дослідники не виявили достовірних відмінностей у показниках ротової рідини у хворих та дітей без МВ [87].

Окремі дані доводять наявність у хворих на МВ дітей запальних захворювань тканин пародонту. Відомо, що захворювання пародонту є запальною реакцією сполучної тканини у відповідь на діяльність мікрофлори зубного нальоту. Порушення оптимального балансу біоценозу порожнини рота на тлі зниження загального імунітету організму сприяє розмноженню карієсогенної та пародонтопатогенної мікрофлори. Деякі мікроорганізми (МО) здатні до інвазії, виявляють токсичну дію на тканини пародонту, чинять імуносупресивний вплив та викликають порушення адаптаційних механізмів. Діяльність бактерій в ділянці зубоясеневі борозни може призвести до пошкодження зубоясеневого епітелію. Прогресування вказаних процесів призводить до розвитку гінгівіту і у подальшому – пародонтиту [88-90].

1.3. Вплив патогенезу муковісцидозу на розвиток патології органів порожнини рота у дітей

Вивчення впливу загальних та місцевих факторів розвитку патології щелепно-лицевої ділянки у дитячому віці є предметом постійного наукового дослідження та спонукає до пошуку нових шляхів вирішення проблем своєчасної діагностики, адекватної терапії і профілактики.

Патологічні зміни органів порожнини рота на тлі соматичної хвороби зумовлені взаємодією функцій всіх систем організму. Діагностика і лікування потребують мультидисциплінарного підходу, а знання особливостей проявів соматичного захворювання у порожнині рота має вагоме значення [91].

МВ характеризується мультисистемними ураженнями органів внаслідок прогресуючого пошкодження екзокринних залоз. Хворі схильні до розвитку бактеріальних інфекцій дихальних шляхів: хронічна респіраторна бактеріальна інфекція розвивається у них дуже рано і відіграє значну роль у прогресуванні хвороби. Оскільки порожнина рота має тісний анатомо-функціональний зв'язок з органами дихання, патологічні процеси у будь-якій з цих систем провокують та обтяжують перебіг супутнього захворювання [92, 93].

Хронічна мікробна колонізація дихальних шляхів є ведучою ознакою МВ. При інфекціях легень у хворих виділяється цілий спектр патогенів, серед яких *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *V. ceratocollis*, гриби, атипіві мікобактерії. В той же час, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* або *M. catarrhalis* й інші бактерії, які належать до ендогенної мікрофлори, при МВ зустрічаються значно рідше [94-96]. У зв'язку з хронічним перебігом захворювання легень бактеріальні патогени, такі як *S. aureus* або *P. aeruginosa*, міняють свій фенотип. При цьому нерідко спостерігаються мукоїдні або малі колоніальні варіації МО [97]. У багатьох із них виявлено гени, які кодують утворення полісахаридів міжклітинної адгезії, що сприяє швидкому прилипанню МО до різних поверхонь і один до одного. Колонізація слизових оболонок дихальних шляхів золотистим стафілококом та грибами *C. albicans* збільшує вірогідність розвитку стоматологічних захворювань, викликаних вказаними МО [98].

Мікрофлора порожнини рота є високочутливим показником мікробіоти, яка реагує зрушеннями на патологічні зміни в органах і системах організму людини. На кількісні і якісні характеристики мікрофлори порожнини рота при МВ, крім складу мікробіоти органів дихальної системи, також чинить вплив вік хворої дитини. Так, у старших дітей зростає роль *S. aureus* і *C. albicans* у розвитку інфекційних процесів ротової порожнини. Відомо, що з 6 років *Ps. aeruginosa* є постійно присутньою в культурах дихальних шляхів хворих [99].

У дослідженнях [96] доведено, що білок ТРБМ епітеліальних клітин виконує функцію рецептора *P. aeruginosa* для видалення цього МО з дихальних шляхів. Отже, відсутність повноцінного функціонального білка у хворих сприяє посиленню бактеріальної колонізації слизової оболонки. Водночас відомо і щодо зворотнього впливу мікрофлори порожнини рота на перебіг респіраторних захворювань шляхом активізації *Ps. aeruginosa* та спільної посиленої дії МО, результатом якої є підвищена продукція цитокінів [30, 100].

Мікробіоту зубного нальоту загально визнано основним етіологічним чинником стоматологічної патології. Виникнення карієсу зубів пов'язують з локальною зміною рН під зубним нальотом внаслідок діяльності МО. На сьогоднішній день також відомо, що виникнення запального процесу у пародонті зумовлює поєднаний вплив бактеріальних патогенів та загальних і місцевих факторів – умов зовнішнього середовища, реакцій організму, стану імунітету [101, 102].

Відомо, що на стадії ініціації запального ураження пародонту має значення продукція інтерферону, який регулює співвідношення клітинного і гуморального чинників імунної відповіді. Із ускладненням ступеня тяжкості МВ спостерігається зниження темпів активації інтерферону. При цьому, *P. aeruginosa* здатний до продукції позаклітинних ферментів і токсинів, які призводять до інактивації інтерферону і викликають руйнування колагену та IgG і IgA. Така діяльність інфекційних агентів чинить вплив не лише на стан пародонту хворої дитини, а й її імунітету в цілому [103-105].

На поверхні зубів утворюються різні за складом та властивостями зубні відкладення. Утворена глікопротеїнами і іншими білками ротової рідини пелікула є первинною матрицею, на яку адсорбуються МО. В зубному нальоті локалізується основна кількість МО порожнини рота [106, 107].

Адгезія бактерій – перший етап колонізації. Специфічна адгезія зумовлена наявністю у бактерій та об'єкта адгезії комплементарних структур. Здатність МО формувати біоплівки особливо виявляється у хворих на МВ. Так, всього через одну хвилину після прикріплення *Ps. aeruginosa* до твердої

поверхні, активується ген, відповідальний за формування полісахаридного матриксу [108].

Властивості біоплівки обумовлені багатьма факторами, зокрема, взаємодією різних видів МО, їх ферментативною активністю, їх адгезивною здатністю, терміном функціонування утвореної структури, компонентним складом секрету. Вказані чинники можуть обумовлювати й особливі властивості зубної бляшки у хворих на МВ дітей.

У лікуванні хронічної інфекції при МВ активно використовуються різні режими антимікробної терапії, що може сприяти формуванню штамів МО, резистентних до найчастіше вживаних антибіотиків, і ускладнити лікування іншої інфекційної патології. Дослідники підкреслюють надзвичайну важливість коректної антибактеріальної терапії, що у великій мірі визначає прогноз основного захворювання [109-111].

Як зазначалося, хронічна колонізація патологічної мікрофлори у дітей з МВ призводить до транзиту її до порожнини рота, де існують оптимальні умови для адгезії та розмноження патогенних мікробних видів [89]. Ендотоксини бактерій мають здатність проникати через епітеліальний бар'єр, активуючи систему компліменту, викликати імунологічні реакції. Викликане дією токсинів і ферментів підвищення проникності судин сприяє розвитку набряку, гіперемії, кровоточивості ясен. На тлі подальшого розвитку запалення відбувається порушення мікроциркуляції у тканинах пародонту, руйнування епітелію, сполучної тканини, клітин. У подальшому, патологічний процес поширюється на кісткову тканину, викликаючи її резорбцію [112, 113].

Відомо, що такі показники як рівень рН, вміст неорганічного кальцію, деяких ферментів ротової рідини є прогностичними біомаркерами захворювань пародонту. Коливання значень вказаних ознак при МВ спостерігали автори [114] у своїх дослідженнях.

Доведено, що в умовах зниження рН ротової рідини і у присутності іонів кальцію і фосфору прискорюється утворення пелікули та відкладення на ній протеїнів ротової рідини. Вказані мікроелементи можуть також

підсилювати адгезію протейнів до гідроксиапатиту; крім того, іони кальцію беруть участь у ранній фазі бактеріального прикріплення до поверхні зуба. Необхідно враховувати, що для МВ характерним є збільшення концентрації електролітів, зокрема, вільного та зв'язаного з білком кальцію у підщелепній залозі та натрія і хлоридів у секреті білявушних слинних залоз [115]. Таким чином, ці фактори також можуть мати вплив на властивості зубної бляшки у хворих дітей. Крім того, склад електролітів у ротовій рідині відображається на ступені мікрокристалізації та мінералізуючому потенціалі ротової рідини – показниках, що взаємопов'язані з поширеністю і інтенсивністю карієсу зубів [116, 117].

Порушення функції легень, що спостерігається у хворих на МВ, сприяє кисневому голодуванню тканин. Це, зазвичай, має прояви у ротовій порожнині: пастозність СОПР, поява відбитків зубів та петехій на слизовій оболонці язика та щік, рясний наліт на корені язика, збільшення його розміру, в'язка ротова рідина, хейліти, хронічне катаральне запалення у порожнині рота. Відбуваються дистрофічно-деструктивні процеси у тканинах пародонту та резорбція у кістковій тканині [113, 118, 119].

Носоглотка і пазухи носа є осередком колонізації дихальної системи характерною для МВ мікрофлорою – *Ps. aeruginosa* і *S. aureus*. Майже у всіх хворих на МВ розвиваються поліпозні захворювання носа та придаткових пазух. Дисфункція верхніх дихальних шляхів, порушення системи евакуації секрету негативно впливають на стан органів порожнини рота, сприяють колонізації патогенних МО та ксеростомії [120, 121]. У зв'язку з порушенням носового дихання розвиваються зубо-щелепні деформації, знижується рівень зволоження СОПР, що посилює ризик захворювань тканин пародонту [122].

Нормальна фізіологічна діяльність слинних залоз забезпечує підтримку гомеостазу порожнини рота завдяки певному складу та властивостям ротової рідини. Біофізичні властивості ротової рідини обумовлюють її мінералізуючі, захисні, травні та очисні функції. Так, кислотність ротової рідини визначає параметри стану колоїдних систем, а концентрація іонів обумовлює ступінь

мінералізації емалі зубів. Також, Ig та білки ротової рідини, що мають антиадезивні властивості, беруть участь у протимікробному захисті, ферменти виявляють бактеріостатичний та бактерицидний ефект. При недостатній секреції слини вміст вказаних компонентів у ротовій рідині знижується, слабнуть захисні механізми, порушується евакуація бактерій [123, 124]. Деякі автори доводять і зворотний вплив бактерій на властивості ротової рідини: показано, що певна мікрофлора може викликати гіпосалівацію [125]. Залучення слинних залоз у патологічний процес при МВ може викликати будь-яку трансформацію ротової рідини, порушення співвідношення компонентів що, в свою чергу, сприяє початку локальних патологічних процесів [126, 127].

Через дисфункцію підшлункової залози у хворих не засвоюються жири, та, як наслідок, жиророзчинні вітаміни А, Д, Е, К. Вказані вітаміни виконують важливі функції в організмі в цілому і чинять значний вплив на метаболізм тканин зубів, пародонту і процеси мінералізації. Вітамін А активує синтез білків – глікопротеїнів та протеогліканів, які є компонентами муцинів, що виконують бар'єрну функцію на слизових оболонках. Наслідком недостатності вітаміну А є запальні процеси на СОПР, мацерації в кутах рота, кровоточивість ясен. Клінічні прояви недостатності вітаміну Д стосуються гальмування росту та остеопенії, порушення фосфорно-кальцієвого обміну. В окремих дослідженнях доведено роль вітаміну Д у продукції протимікробних пептидів і активації протимікробного захисту у відношенні *Ps. aeruginosa*. Вітамін К відіграє важливу роль у метаболізмі остеокальцину й інших білків кісткової тканини. Тривалий дефіцит вітаміну Е призводить до незворотніх неврологічних порушень, анемії. Відомо, що тканини пародонту чутливі до дефіциту вітамінів, тривалий ендогенний гіповітаміноз призводить до розвитку гінгівіту [128-130].

Низький рівень або повна відсутність панкреатичних ферментів у хворих зумовлюють позиттєве застосування у терапії МВ ферментних лікарських засобів. Разом з висококалорійною дієтотерапією та спеціальним

харчуванням, ферментотерапія застосовується для компенсації нутритивного статусу. Водночас, пероральний прийом цих засобів викликає подразнення СОПР та імунологічні реакції [131].

Хворі на МВ діти з достатнім фізичним розвитком мають кращий прогноз перебігу захворювання. Тому, життєво важливим для пацієнтів є харчовий раціон підвищеної енергетичної цінності, оптимального мінерального, білкового, вітамінного складу для забезпечення вікового темпу росту і розвитку. Компенсація енергетичної потреби відбувається за рахунок жирів і вуглеводів. Водночас, при надлишку вуглеводів в раціоні зростає активність ферментів мікрофлори та підвищується утворення органічних кислот, що на тлі недостатньої гігієни ротової порожнини є карієсогенним і пародонтопатогенним фактором [71, 132].

Недостатність підшлункової залози викликає дефіцит інсуліну, що посилюється з віком. Деякі автори окремо вирізняють діабет, пов'язаний із МВ, та застосовують щодо нього диференційовані підходи до діагностики та лікування. Вплив захворювання на цукровий діабет на стан тканин ротової порожнини добре вивчений, в той же час є докази того, що запальні процеси пародонту, в свою чергу, підвищують ризик виникнення цукрового діабету [20, 133-135]. Відомо, що на ранніх стадіях цукрового діабету відмічається гіперсалівація за рахунок підвищеної функції слинних залоз, яка згодом призводить до атрофічних змін паренхіми, гіпофункції залоз та гіпосалівації [72, 136].

Одним із проявів супутньої патології, характерної для МВ, є ГЕРХ. Численні дослідження виявляють патологічні зміни тканин пародонту, СОПР, губ та язика на тлі ГЕРХ. Низка наукових праць доводить також розвиток ураження зубів у хворих на ГЕРХ: карієсу, некаріозних захворювань, зокрема ерозії емалі зубів, а також зниження рівня рН ротової рідини, зниження концентрації її неорганічних компонентів і рівня секреції муцину [18, 137].

Низький рівень муцину може свідчити про недостатність секреторної функції слинних залоз та відобразитись на виконанні цим глікопротеїном

захисної функції. На тлі порушення реологічних властивостей ротової рідини муцин, що зв'язує МО порожнини рота, не може у повній мірі виконувати евакуаційну функцію [138]. Є наукові дані, що *P. aeruginosa* та *S. aureus* активують рецептори на поверхні клітинної мембрани, стимулюючи виділення муцину. Водночас, якість секрету погіршується через взаємодію вуглеводних структур муцину і вказаних МО [139, 140].

Тяжкий перебіг МВ, респіраторна, панкреатична недостатність, тривале застосування у терапії МВ кортикостероїдних засобів, антацидів, недостатнє надходження з їжею мікроелементів і вітамінів призводять до розвитку остеопорозу у хворих [141]. Лікування бісфосфонатами дітей з МВ має таку потенційну побічну дію як остеонекроз щелепи [72]. Зниження мінеральної щільності кісткової тканини альвеолярного відростка через тривалу дію патологічних чинників є показником ускладнення гінгівіту. Процес деструкції може протікати активніше на тлі основного захворювання та призводити до розвитку пародонтиту [142].

Хворі на МВ регулярно отримують антибактеріальні і кортикостероїдні засоби шляхом інгаляцій. Це призводить до порушень нормальних фізіологічних процесів у порожнині рота, зокрема, знижується рівень слиновиділення. Побічним наслідком такого впливу є зміни СОПР, що розглянуто вище. Крім того, частина лікарського засобу осідає у порожнині рота, у тому числі, на зубній бляшці, впливаючи таким чином на її властивості. Дихальна інгаляційна терапія з кортикостероїдними засобами виявляє, зокрема, імуносупресивний вплив, у зв'язку з чим підвищується частота колонізації бактерій [143]. Щодо карієсогенного впливу інгаляційних лікарських засобів існують суперечливі дані [144].

Для хворих на МВ характерні значні зміни показників вродженого гуморального і клітинного імунітету. Існує прямий зв'язок між активацією непатогенної флори та опортуністичної мікрофлори порожнини рота і станом імунної системи. Токсини бактерій виявляють імуносупресивну дію, що сприяє порушенню імунного гомеостазу та розвитку вторинної імунної

недостатності. Підвищені енергозатрати при МВ, що не компенсуються поживними речовинами, також призводять до дисфункції імунної системи [145].

Наслідком антимікробної терапії і зниження рівня імунного захисту у хворих на МВ є розвиток хронічного кандидозу. Окрім інвазивної пошкоджуючої дії грибів на судини і тканини органів порожнини рота, в окремих експериментальних роботах доводиться, що кандидоз є причиною виникнення гіпосалівації внаслідок механічної закупорки вивідних протоків слинних залоз міцеліями і спорами дріжджоподібних грибів. Кисле середовище у порожнині рота при МВ підтримує життєдіяльність грибів рода *Candida*, а за наявності великої кількості вуглеводів та недостатній гігієні створюються умови для збільшення колонізації патогенів і руйнування захисних факторів СОПР [146-148].

Таким чином, аналіз літературних джерел свідчить про значний вплив патогенетичних факторів МВ на стоматологічний статус хворих дітей. Вказані чинники можна розглядати у контексті ризику розвитку ХГКГ у даного контингенту хворих. Водночас, не викликає сумніву і зворотній вплив поєднаної патології на загальний стан здоров'я пацієнта.

1.4. Вплив генетичних чинників на розвиток патології органів порожнини рота

На сьогодні актуальні дослідження генетичної обумовленості розвитку патологічних процесів. Генетичні чинники доповнюють перелік факторів ризику захворювань, що реалізуються під впливом несприятливих обставин. Вивчення поліморфізму генів, асоційованих із захворюваннями, зокрема, органів ротової порожнини, дозволяє пояснити патогенетично пов'язані механізми та використовувати результати досліджень як прогностичні маркери хвороб зубів чи пародонту [7, 149, 150].

Аналіз літературних джерел виявив участь генів *MUC5B*, *P21* (*CDKN1A*), *APP* і *IL-10* у розвитку стоматологічної патології. Особливості

структури вказаних генів (їх алельних варіантів) можуть бути маркерами ранньої діагностики схильності до гінгівіту [151-154].

Родина муцинів налічує 20 генів, з них, *MUC1*, *MUC2*, *MUC4*, *MUC5AC*, *MUC5B*, *MUC7*, *MUC8*, *MUC11*, *MUC13*, *MUC15*, *MUC19* та *MUC20* виявляються на рівні мРНК в нижніх дихальних шляхах здорових індивідів [153].

MUC1, *MUC2*, *MUC4*, *MUC5AC*, *MUC8* та *MUC13* експресуються у клітинах поверхневого епітелію; бокаловидні клітини продукують переважно *MUC5AC*. *MUC1*, *MUC2*; *MUC8* експресують клітини залоз підслизового шару разом з *MUC7*, *MUC19* та переважно *MUC5B* (Mucin 5B, Oligomeric Mucus/Gel-Forming) [153]. У порожнині рота останні є найбільш значимими підтипами та продукуються епітеліальними клітинами і слинними залозами.

Основною складовою, що обумовлює в'язкі властивості ротової рідини, є група білків, зокрема, муцини. Завдяки властивості зв'язувати воду і визначеному співвідношенню компонентів, муциновий шар забезпечує бар'єрну та змащувальну функцію слизових оболонок. Дослідження останніх років доводять, що крім забезпечення певної консистенції слизу, муцинам належить визначна роль у захисті організму від збудників захворювань і підтримці здорового мікробного середовища [155].

При виникненні соматичної патології, зокрема, захворювань дихальної системи, або під дією певних видів МО, відбувається гіперсекреція муцинів та зміна компонентного складу слизу. Доведено, що продукція муцину *MUC5B* залозами підслизового шару посилюється у хворих на МВ. Ці процеси призводять до утворення слизу підвищеної в'язкості, порушення його функцій та евакуації [156, 157].

Слинні муцини продукуються, головним чином, під'язичною слинною залозою, а також малими слинними залозами нижньої губи і піднебіння. Окрім формування в'язкої матриці змішаної слини, *MUC5B* бере участь в утворенні пелікули, що вкриває поверхню емалі зубів. Антимікробну та противірусну

дію MUC5B виявляє на рівні транскрипції мРНК, що викликає зниження активності генів, необхідних для розвитку факторів вірулентності [158, 159].

Структурний ген білка MUC5B локалізований у 11p15.5. Сам білок суттєво варіює за розміром (від 2×10^6 kDa до 30×10^6 kDa), та представляє собою масу переплетених філаментоподібних структур.

Ген *MUC5B* складається з 48 екзонів та 47 інтронів. Він містить достатньо великий центральний екзон 30 (10713 п.н.) та низку прямих послідовних повторів 59 п.н. (послідовність – cctgtgctggt gagtgggggc ggccccgggc cccccagacc cctcggcctc tctgagtgt) у інтроні 36 [160]. Саме цей поліморфізм може бути використаний як потенційний маркер стоматологічної патології.

Ген *P21* (cyclin-dependent kinase inhibitor 1) – інгібітор 1 циклін-залежної кінази. Цей ген є транскрипційною мішенню білка p53 та відіграє визначну роль у модуляції клітинної проліферації шляхом контролю клітинного циклу. При цьому, на відміну від p53, мутації в гені *P21* трапляються рідко, що дозволить більш однозначно трактувати результати дослідження [161-163]. Наприклад, на моделі формування зубів миші досить детально описані генні сітки (за участю *P21*), задіяні у цьому процесі [164].

Порушення в генах, що контролюють клітинний цикл, можуть призвести до некерованого клітинного росту. *P21* є ймовірним супресором пухлинних процесів, тому припускають, що різні генетичні варіанти гена можуть модулювати його експресію, впливаючи таким чином на канцерогенез [165].

Ген *P21* людини локалізований на хромосомі 6p21.2, містить три екзони та кодує білок масою 21 кДа. Поліморфізм *rs1801270* (або Ser31Arg) є найбільш вивченим SNP цього гену. Це є заміна C (цитозину) на A (аденін) у третій позиції кодону 31, внаслідок чого відбувається заміна амінокислоти серін на аргінін у ДНК- зв'язуючому мотиві білка [166].

На сьогодні відомо, що активні запальні процеси та порушення мікробіому порожнини рота є фактором розвитку у пацієнтів ускладнень системного характеру, наприклад, серцево-судинних захворювань та, навіть,

новоутворень [31, 152]. Дослідження останніх років підтверджують статистичну асоціацію між інфекціями ротової порожнини та розвитком новоутворень [167, 168]. Пацієнти з МВ, з одного боку, характеризується підвищеним ризиком розвитку бактеріальних та мікотичних інфекцій ротової порожнини [169], з іншого – підвищеним ризиком розвитку новоутворень [170]. Численні дослідження виявили асоціацію поліморфізму *rs1801270* (або *Ser31Arg*) гена *P21* з різними типами новоутворень [171, 172], у тому числі у ротовій порожнині [173], легенях [174], особливо серед європейської популяції [175].

Ген *IL 10* (interleukin-10; human cytokine synthesis inhibitory factor, CSIF) – інтерлейкін-10, фактор пригнічення синтезу цитокіну людини. Останнім часом значний інтерес був зосереджений на потенційній ролі ІЛ-10 в запальних і інфекційних процесах в легенях пацієнтів з МВ. Дані, отримані в дослідженнях підтверджують, що ІЛ-10 є важливим регулятором реакції на ендобронхіальне інфікування *P. aeruginosa* [176] і Т-клітинно-опосередкованої імунної відповіді на *A. fumigatus* [177]. Функції ІЛ-10 пов'язані з підвищеним ризиком розвитку карциноми плаского епітелію ротової порожнини. ІЛ-10 пригнічує синтез цитокінів і фактора некрозу пухлин-альфа (TNF-alpha) в активованих макрофагах та інтерферону-гамма (IFN gamma) Т-клітинами [178], тобто він представляє собою імуносупресивний цитокін, який пригнічує активацію і функцію Т-клітин; він також є відповідальним за ангиогенез, розвиток деяких аутоімунних захворювань; від його концентрації залежить індукція та згасання запальних реакцій [179, 180]. Відомо, що у пацієнтів з МВ змінена продукція ІЛ-10 в легенях [181, 182].

Синтез цитокінів контролюється генетично, його активність відрізняється серед різних осіб та є функцією поліморфізмів регуляторної області різних генів, що визначають активацію транскрипції [183, 184]. Цікаво відзначити, що результати останніх досліджень запальних та інфекційних захворювань підтверджують думку про те, що мінливість у продукції ІЛ-10 має значний спадковий компонент (ген, що кодує ІЛ-10 розташований в хромосомі

1, локус 1q31-1q32), зокрема, за рахунок участі поліморфізмів у промоторній ділянці гена *IL-10*. Промотор *IL-10* характеризується наявністю трьох біаллельних поліморфізмів у положенні -1082 від стартового сайту транскрипції, які впливають на виробництво *IL-10* [185]. Один з них був обраний нами для дослідження (A1082G), адже це дозволяє через визначення співвідношення нерівноваги поліморфних алелей прогнозувати високий або низький рівень експресії *IL-10* шляхом вивчення одного поліморфного положення. Поліморфізм в положенні -1082, як повідомляється, асоційований з більш високими рівнями *IL-10* при наявності алелю -1082G і з більш низькими рівнями *IL-10* – при -1082A алелі [186-188].

Ген *APP* (amyloid beta precursor protein) – білок-попередник амілоїду бета – високо консервативний ген, локалізований у людини на довгому плечі хромосоми 21 (21q21.3). Ген кодує великий трансмембранний білок, який бере участь в різноманітних процесах, що включає клітинну адгезію, клітинну сигналізацію [189], формування структури і функції нейронів [190, 191], у процесах репарації [192]. Ген *APP* експресується у людей практично у всіх клітинах і його продукт виявлений в багатьох тканинах.

Транскрипт гена *APP* містить 20 екзонів і може давати до 10 ізоформ з різною довжиною молекул, які становлять складну групу інтегральних мембранних глікопротеїнів з молекулярною масою 100-140 кДа. Однією з причин гетерогенності *APP* є альтернативний сплайсинг його матричної РНК [193]. Основний механізм процесингу *APP* - розщеплення трьома протеазами, які отримали назву α -, β - і γ -секретази.

Мутації в гені *APP* призводять до порушення метаболізму бета-амілоїдного пептиду, викликаючи різні захворювання у людини, серед яких можна виділити синдром Дауна, амілоїдні ангіопатії і хвороба Альцгеймера.

А β -пептид може викликати амілоїдоутворення в результаті агрегації не тільки в тканинах мозку (подібні частинки були виявлені в мозку пацієнтів з хворобою Альцгеймера), а також в інших органах і тканинах. Так, у пацієнтів із захворюваннями пародонту в яснах виявляються за допомогою

гістологічного дослідження амілоїдні відкладення [194-196]. Виявлена залежність між станом здоров'я пародонту пацієнта і відкладенням амілоїдного білка Р (сироватковий амілоїд Р (serum amyloid P; SAP)). В біоптатах ясен пацієнтів з хронічним пародонтитом виявлені конго-позитивні амілоїдоподібні структури, що включають легкі ланцюги імуноглобулінів [197].

Поліморфізм *I716V* є відносно новим [198] та малодослідженим, тому пошук його асоціацій із патологіями представляє певний науково-практичний інтерес.

Отже, вивчення алельних варіантів генів *MUC5B*, *P21*, *IL-10* і *APP* може бути розглянуто у контексті прогнозування розвитку ХГКГ у дітей, хворих на МВ, та можливості зниження негативного впливу поліморфних алелей досліджуваних генів на перебіг патології пародонту.

1.5. Сучасні методи профілактики і лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей

Сучасні напрямки профілактики захворювань пародонту у дітей направлені на забезпечення повноцінного розвитку і функціонування зубо-щелепної системи [199, 200]. Загальні принципи профілактичних і лікувальних заходів базуються на наступних засадах.

1. Підвищення загальної резистентності організму. Ряд авторів обґрунтовують важливе значення оптимізації функціонування імунної системи. Для нормалізації загальної реактивності організму і обміну речовин застосовують вітаміни, імуномодулятори та адаптогени. Дітям призначають вітаміни А, С, Р, Е, вітаміни групи В і комплекси вітамінів. До застосування рекомендуються адаптогенні препарати, фізіотерапевтичні процедури. Фармакологічна дія цих засобів полягає у позитивних змінах показників клітинного, гуморального імунітету, клінічного перебігу хвороби і у прискоренні одужання [199-204].

Для клінічного прояву захворювань тканин пародонту важливе значення має стан не тільки загального імунітету, а і місцевого. Лізоцим та IgG, IgA, IgM, sIg A є чинниками місцевого імунітету, мають антиадгезивні та антикогезивні властивості, впливають на колонізаційну здатність бактерій. З метою підвищення рівня місцевих захисних сил призначають засоби імунотерапії, які стимулюють фагоцитоз. Застосування імуномодуляторів має за мету посилення ефективності стандартної терапії, зниження частоти загострення захворювання, збільшення терміну ремісії. Також, останнім часом широко призначаються пре- та пробіотичні препарати для загального і місцевого застосування [205-211].

2. Раціональне харчування – корекція вмісту поживних речовин, вітамінів, макро- і мікроелементів. Біологічна цінність харчового раціону визначається вмістом всіх необхідних організму речовин в оптимальних кількісних співвідношеннях. Переважання у сучасному раціоні надмірної кількості вуглеводів призводить до недостатнього надходження необхідних амінокислот, вітамінів, мікроелементів. Крім того, така їжа сприяє розвитку карієс- та пародонтопатогенної ситуації у порожнині рота. Вказані фактори обумовлюють необхідність корекції культури харчування, враховуючи рекомендовані норми вживання поживних речовин згідно віку [212, 213].

3. Усунення факторів ризику – несприятливих умов зовнішнього середовища, соматичних хвороб, зубощелепних аномалій, шкідливих звичок. Наявність у пацієнта загальної патології обтяжує перебіг супутнього захворювання, впливає на ефективність лікування і прогноз. При ортодонтичній патології виникає порушення жувальної функції: перевантаження або недостатнє жувальне навантаження впливають на мікроциркуляцію у тканинах пародонту, погіршують очищення зубів; посилюється патогенний вплив мікрофлори зубного нальоту. Відомо також про безпосередній вплив аномально прикріпленої вуздечки верхньої чи нижньої губи, короткої вуздечки язика, дрібного присінку порожнини рота на розвиток патології пародонту. Діагностичний і лікувальний процес у цих

випадках потребує участі фахівців різного профілю. При цьому, у сучасних умовах, дії лікаря повинні відповідати стандартам медичного лікування і включати всі аспекти курації хворого [214, 215].

4. Гігієнічне навчання та догляд за порожниною рота. Важливе значення має навчання правилам гігієни порожнини рота та обґрунтований вибір засобів та методів гігієни відповідно віку дитини та стоматологічного статусу. Перед прорізуванням зубів рекомендують протирання СОПР чистим або, наприклад із сорбентами, марлевым тампоном. Після прорізування зубів здійснюється підбір засобів і предметів гігієни. Надалі дітям призначають використання зубних щіток, зубних паст, ополіскувачів, зубних ниток, йоршиків, тощо. Важливо навчити дитину полоскати рота або чистити зуби після їжі [216-219].

Діючою речовиною засобів гігієни для профілактики гінгівіту найчастіше є антисептики, ферменти, мінеральні солі, фітопрепарати, що здатні знизити утворення зубної бляшки і зубного каменю та мають широкий спектр антимікробної дії [220-222].

Індивідуальній гігієні порожнини рота належить вагоме місце, проте для досягнення стійкого позитивного результату необхідно проведення періодичної професійної гігієни порожнини рота. Професійна гігієна, за вимогами сьогодення, є необхідним першочерговим етапом санації порожнини рота, профілактики і лікування захворювань тканин пародонту.

Сучасна тактика лікування запальних захворювань пародонту планується з урахуванням клінічних проявів, ролі мікрофлори порожнини рота і обов'язково передбачає видалення зубних відкладень. Для видалення різних видів зубних нашарувань застосовують мануальні інструменти або механічні пристрої: звукові, ультразвукові, п'єзоелектричні, повітряно-абразивні. Кожен вид скейлінгу має показання або протипоказання до застосування – вік дитини, чутливість твердих тканин зубів, наявність ділянок оголеного цементу зубів, пломб або наявність певного соматичного захворювання.

Механічне видалення зубних відкладень поєднується із застосуванням хімічних засобів, що мають різний механізм впливу на зубний наліт. Наприклад, група десорбентів порушує процес адсорбції бактерій на поверхню зубів – це препарати фтору, гліцерофосфати. Поверхнево-активні речовини – антисептики, антибіотики, антимікотичні засоби – сприяють зменшенню товщини зубного нальоту і перешкоджають утворенню мінералізованих відкладень. Інші засоби – кислоти і ферменти – впливають на органічний матрикс зубної бляшки і розчиняють тверді відкладення [223, 224].

За протоколами надання медичної допомоги, терапія ХГКГ має бути комплексною та складатися із заходів загального та місцевого впливу. Зазвичай, застосовують антибактеріальні, антисептичні, протизапальні засоби, які зменшують чисельність патогенної мікрофлори, ліквідують запальні явища, набряк, кровоточивість. Ці препарати застосовують у вигляді фармакологічних плівок, лаків, паст, дисків, розчинів для аплікацій, електрофорезу. Поєднаний вплив комбінації компонентів забезпечує пролонговану дію засобу та дозоване надходження активних речовин в емаль зубів і тканини ясен [225, 226].

Для прискорення репаративних процесів використовуються кератопластичні засоби – препарати жиророзчинних вітамінів А, Е. Ефективність використання цих засобів при лікуванні ХГКГ доведено багатьма дослідженнями [227-229].

На фармацевтичному ринку представлена широка лінійка засобів для лікування запальних захворювань пародонту. Проте, у джерелах подаються також дані щодо недостатньої результативності ряду препаратів або їх побічної дії. У цьому аспекті розробляється напрямок пошуку нових дієвих ліків, що мають високий рівень біодоступності, ефективності та безпеки [230, 231].

Лікувальний ефект в значній мірі залежить від способу застосування лікарських речовин. У терапії гінгівіту застосовують методи полоскання, ротових ванночок, аплікацій, лікувальних пов'язок. Доведено ефективність

фізичних методів впливу – масажу, фотодинамічної терапії, гідротерапії, ультразвуку, електрофорезу, вакуумтерапії, лазерного опромінення, озонотерапії [232-234].

Таким чином, існує широкий спектр лікувальних і профілактичних заходів щодо гінгівіту у дітей, проте адаптованих стандартизованих методик для дітей, хворих на МВ, досі не розроблено.

1.6. Обґрунтування етіотропної і патогенетичної профілактики та лікування хронічного генералізованого катарального гінгівіту у дітей, хворих на муковісцидоз

Ефективність профілактики і лікування, що проводяться без урахування особливостей впливу патогенезу загального захворювання на перебіг стоматологічної патології, залишається недостатньою. При плануванні лікувально-профілактичних заходів для дітей, хворих на МВ, важливо визначити фактори ризику розвитку захворювань органів порожнини рота та з'ясувати можливість впливу на ці фактори. Крім того, необхідно брати до уваги фармакологічне навантаження під час лікування соматичного захворювання, сумісність призначення лікарських засобів або фізичних методів, технічну можливість проведення маніпуляцій, обумовлених станом дитини.

Як було розглянуто вище, в основі захворювань пародонту лежить комплекс патологічних реакцій у тканинах ясен, альвеолярній кістці, структурах періодонту та інших органах і системах. Стан пародонту взаємопов'язаний із діяльністю всього організму; фактором його пошкодження є також генетично детерміновані механізми, що реалізуються за певних умов.

Розробка лікувально-профілактичних заходів потребує врахування характеру і походження патологічних зрушень для визначення можливості впливу на чинники захворювань. Запальні захворювання тканин пародонту є мультифакторними та мають також генетичний компонент. Для виключення або зниження ймовірності впливу несприятливих факторів, що провокують

розвиток стоматологічної патології, на сьогоднішній день набуває актуальності вивчення ролі індивідуальних поліморфних алелів та спадкової схильності до цих захворювань.

Поліморфізм окремих генів у певній популяції лежить в основі генетично детермінованих процесів, які, однак, не завжди мають ранні клінічні прояви. Численні дослідження доводять, що молекулярно-генетичні технології дозволяють кваліфікувати їх результати як прогностичні критерії виникнення запального процесу тканин пародонту або карієсу зубів. Це дає можливість на етапі діагностики обґрунтувати проведення профілактичних заходів та коригуючої терапії. В етіології та патогенезі ХГКХ на фоні МВ необхідно розглядати загальні (генетична детермінація, наявність соматичного захворювання, фармакологічна терапія, зниження імунітету, неповноцінне харчування) і локальні фактори, серед яких патогенна мікрофлора порожнини рота, кількісні та якісні характеристики ротової рідини, стан місцевого імунітету СОПР.

МВ – це генетично обумовлене захворювання, що створює умови, на тлі яких реалізуються інші патогенні чинники. На сьогодні МВ слід розглядати як некерований фактор ризику виникнення гінгівіту.

Доведено пряму залежність між кількістю зубного нальоту, мікробною колонізацією порожнини рота і проявами гінгівіту. В умовах недостатньої гігієни порожнини рота об'єм зубного нальоту збільшується, що заважає доступу ротової рідини всередину біоплівки та виконанню нею захисних функцій. Відбувається видова заміна МО та поява анаеробних видів з виразними патогенними властивостями. Ці МО продукують ендотоксини та ферменти, що прямо пошкоджують клітини тканин пародонту та сприяють ослабленню захисних механізмів. Гіпосалівація, змінені реологічні властивості ротової рідини, зниження факторів місцевого імунітету – фактори, характерні для дітей, хворих на МВ – створюють умови для реалізації МО їх патогенного потенціалу.

Оскільки мікрофлора порожнини рота є головним продуцентом кислот, ендотоксинів, лізосомальних ферментів та інших факторів патогенності, вплив на зубну бляшку повинен бути першочерговим етапом лікувально-профілактичного комплексу.

Формування у дітей та їх батьків загальних знань щодо профілактики захворювань твердих тканин зубів і пародонту є надзвичайно важливим початковим заходом. Внаслідок напруженого терапевтичного режиму при МВ, батьки та хворі діти часто не зважають на необхідність регулярного гігієнічного догляду за порожниною рота. Задача лікаря – навчити дитину правилам стоматологічної гігієни, в свою чергу, пацієнт повинен чітко дотримуватись призначеного порядку. Взагалі, дотримання лікувального, харчового, фізіотерапевтичного режиму - це ключовий фактор у профілактиці прогресування МВ [235, 236].

Під час гігієнічного навчання велика увага приділяється вибору засобів та методів догляду за порожниною рота. За наявності хронічного гінгівіту у дітей, необхідно здійснити вибір відповідних методик згідно ступеню клінічних проявів захворювання. Дитяча зубна щітка для даного контингенту хворих повинна мати м'яку або середньої жорсткості щетину та підбиратись відповідно до віку. Такі вимоги зумовлені необхідністю уникнення травмування ясен та профілактики негативного ставлення до процесу чищення зубів у дітей; у той же час, слід якісно очищувати щільний зубний наліт. Батькам потрібно показати, як за правилами проводити чищення зубів, адже вони повинні здійснювати основний контроль за режимом догляду за порожниною рота дітьми. Особливу увагу необхідно звернути на підбір зубної пасти за характеристиками діючих речовин.

Важливий розділ гігієнічного виховання – узгодження раціону і культури харчування хворих дітей. Для дітей з МВ це має суттєве значення внаслідок недостатності травлення і особливостей лікувального харчування. Доведено, що на тлі соматичного захворювання під дією такого системного фактору ризику як незбалансоване харчування виникає патологія пародонту

[237]. Частий прийом висококалорійної вуглеводної їжі сприяє утворенню екзополісахаридної матриці на поверхні зубів. Відомо, що із цукру, що надходить з їжею, за допомогою бактерій зубного нальоту утворюються глікани, левани, що забезпечують адгезію, зв'язування бактерій з поверхнею зубів і сприяють формуванню мікробної біоплівки. В умовах недостатньої гігієни критична маса карієсогенних та пародонтопатогенних мікроорганізмів зростає, що є пусковим моментом патологічних процесів у порожнині рота [238].

За таких умов важливо забезпечити повноцінний харчовий раціон та доцільно рекомендувати включати до його складу рослинні продукти, які стимулюють виділення слини та забезпечують природне очищення зубів і ясен. Наприклад, такі корисні при МВ продукти як морква, капуста, зелені овочі, ягоди містять ксиліт, який є інгібітором гліколітичних ферментів і бактеріального росту. Слід надавати перевагу продуктам з лужною реакцією, вживати тверду їжу [239].

Індивідуальний підбір основних та допоміжних засобів і методів гігієни проводиться з урахуванням віку дитини і визначених змін стоматологічного статусу. Наявність щільної мікробної зубної біоплівки потребує застосування засобів, що вміщують фтор, ферменти, антисептики. Запалення тканин пародонту потребує включення до цього переліку біоактивних добавок. Для стимуляції слиновиділення доцільно призначення засобів, що містять мінеральні солі і ферменти [240, 241].

Механізм дії фтору на сьогодні залишається предметом вивчення. Відомо, що іони фтору сприяють ремінералізації і рекристалізації гідроксиапатитів емалі. Внаслідок впливу фторидів на муцини ротової рідини знижується в'язкість слини та підвищується МППР. Також, фториди виявляють бактеріостатичний (у концентрації 0,01-0,1 %) та бактерицидний (у концентрації 0,5-1 %) ефект. Відомі факти щодо прямого взаємозв'язку рівня фтору, що надходить до організму, і рівня sIgA, що формує секреторний імунітет. Тривалість лікувального ефекту фторвмісних засобів залежить від

режиму та форми застосування: розчин, паста, гель, лак, тощо. Так, застосування гелю або лаку забезпечує найтривалішу фіксацію на поверхні емалі та сприяє оптимальному надходженню фториду у тверді тканини зубів [242-245].

Комплексні мінеральні солі у складі гігієнічних засобів забезпечують нормалізацію обмінних процесів, підтримують кислотно-лужний баланс. Солі також стимулюють слиновиділення, внаслідок чого знижується в'язкість слини, підвищується рН ротової рідини.

Ферменти, що входять до складу гігієнічних засобів, активно розчиняють органічний матрикс мікробної біоплівки, мають протимікробну, противірусну, бактерицидну дію. Комплекс ферментів захищає тканини пародонту від впливу протеолітичної активності МО у зубних відкладеннях. До складу зубних паст, ополіскувачів вводять лізоцим, протеазу, лактопероксидазу, лактоферин та ін. Лізоцим розщеплює специфічні полісахариди клітинних оболонок бактерій та має широкий спектр фізіологічної дії: бактериологічної, бактериостатичної, імуномодулюючої, регуляторної та ін. Молочні ферменти лактоферин і лактопероксидаза також є важливими елементами неспецифічного захисту організму, що сприяють контролю за розмноженням мікрофлори порожнини рота. Ці ферменти активні проти вірусів, грибів, бактерій; зв'язують бактеріальні адгезини та перешкоджають епітеліальній адгезії МО. При недостатній власній пероксидазній активності, що спостерігається у пацієнтів з гіпосалівацією, доцільне застосування засобів, що містять лактопероксидазу. Дослідження доводять зниження кількості зубного нальоту і зменшення рівня запалення тканин пародонту під дією вказаних ферментів [38, 246, 247].

Ефективним протимікробним засобом є ксиліт, властивості якого широко застосовують останнім часом. Цей природний замінник цукру має протикаріозний ефект, прискорює мінералізацію зубів, сприяє нормалізації мікрофлори порожнини рота, зокрема, знижує кількість *Str. mutans*, *Clostridium butyricum* та *Lactobacillus bulgaricus* у ротовій рідині. МО

поглинають ксиліт, але вони не мають ферментів, щоб його утилізувати. В результаті, відбувається накопичення ксиліту у бактеріальній клітині, що призводить до загибелі МО, або екскреція ксиліту з клітини. Неefективно витрачена на ці процеси енергія веде до затримки росту і розмноження МО. Крім того, доведено властивість ксиліту впливати на процес адгезії МО, інгібуючи формування різновидових біоплівки і, таким чином, зменшувати їх патогенний потенціал [248-251].

Рослинний протеолітичний фермент бромелайн має муколітичні властивості і розщепляє структури зубного нальоту. Його застосування сприяє збільшенню слиновиділення, зниженню в'язкості слини, зниженню проявів запалення ясен, що дозволяє розглядати засоби, що містять цей фермент, у контексті патогенетичного лікування ХГКГ при МВ [252, 253].

Біологічно активні добавки виявляють протизапальну, кератопластичну дію, стимулюють обмінні процеси в тканинах пародонту, запобігають карієсу зубів та утворенню зубних нашарувань, знижують кровоточивість ясен. У складі засобів гігієни це екстракти лікарських рослин, прополіс, вітаміни, мікроелементи [254].

Антисептики посідають значне місце серед компонентів засобів лікувально - профілактичного напрямку. Перспективність їх застосування обумовлена високою ефективністю, можливістю контрольованого впливу на мікрофлору порожнини рота з метою зниження бактеріальної патогенності. Серед широкого спектру засобів найбільш популярні антимікробні інгредієнти – хлоргексидину біглюконат, триклозан, цинку лактат, тощо [255-257].

Таким чином, при виборі оптимального індивідуального гігієнічного комплексу дітям з МВ слід враховувати властивості та механізм дії інгредієнтів засобів гігієни порожнини рота на фактори запалення ясен.

Як зазначалося, зубна бляшка у хворих на МВ дітей має посилені адгезивні властивості. Видалення біоплівки потребує застосування таких засобів і інструментів, які можуть забезпечити якісний очищуючий ефект і, водночас, не пошкодити тканини зуба. Фізіологічний стан твердих тканин

зубів у дітей молодшого віку, загальна тенденція до остеопорозу у хворих на МВ дещо обмежують використання абразивів для професійної гігієни порожнини рота. Також, існують протипоказання до застосування деяких методів, інструментів чи апаратів у дітей різного віку або тих, що мають супутню патологію. Так, застосування професійних паст з високим ступенем абразивності, звукових, ультразвукових скалерів може механічно пошкодити слабо мінералізовану емаль зубів або несформований періодонт. Використання повітряно-абразивних систем у професійній гігієні порожнини рота можливо лише у дітей старшого віку без захворювань органів дихання та з повністю мінералізованою емаллю зубів [258].

Особливості мікробіоти ротової порожнини, наявність двох- і трьохкомпонентних асоціацій патогенних МО свідчать про порушення колонізаційної резистентності слизової оболонки порожнини рота. З віком у дітей з МВ спостерігається зменшення чисельності представників нормальної мікрофлори ротової порожнини – α -гемолітичних стрептококів і непатогенних нейсерій та поява патогенних видів.

З метою зниження патогенності мікрофлори порожнини рота у стоматологічній практиці найчастіше застосовуються антисептичні лікарські засоби - препарати, що містять хлоргексидину біглюконат, мірамістин, гексетидин, лізоцим, метронідазол, етоній, натрію фторид, холіну саліцилат, мефенаміну натрієву сіль, хлорид цеталконію, тощо. Вибір препаратів необхідно здійснювати з урахуванням чутливості до них бактерій. Крім того, засіб повинен мати низький рівень токсичності і широкий спектр дії.

В останні роки у стоматології широко застосовуються протимікробні засоби, що містять хлоргексидин. Хлоргексидину біглюконат характеризується високою протимікробною активністю і низькою токсичністю. Його дія спрямована проти стафілококів, стрептококів, *Escherichia coli*, грибів роду *Candida*, інших МО і проявляється бактерицидним і довготривалим бактеріостатичним ефектом, який забезпечується завдяки адсорбції препарату до поверхні зубів і СОПР. Стійкість хлоргексидину у

порожнині рота пояснюється його здатністю зв'язувати карбоксильні групи муцину та заміщати іони кальцію у ротовій рідині. В арсеналі лікувальних та профілактичних засобів особливе місце належить комбінованим засобам, з хлоргексидином, амінофторидом, тимолом у складі, що забезпечують тривалий догляд за пародонтом і зубами одночасно. Комбінація активних речовин дозволяє пригнічувати діяльність МО, знизити ступінь запалення ясен, кровоточивості, забезпечити профілактику карієсу [259-261]. Поряд з позитивними результатами деякі дослідники відмічають й негативні ефекти хлоргексидину і його менш фізіологічну дію у порівнянні з іншими антисептиками [241].

Активність мірамістину поширюється на широкий спектр бактерій у вигляді мікробних асоціацій і монокультур, включаючи штами зі стійкістю до антибіотиків. В основі дії мірамістину лежить пряма гідрофобна взаємодія молекули з ліпідами мембран мікроорганізмів. Також, препарат має антимікотичну дію, стимулює активність імунокомпетентних клітин. Під дією мірамістину знижується стійкість мікроорганізмів до антибіотиків. Мірамістин майже не адсорбується в системний кровотік та може призначатися дітям раннього віку. Препарат застосовують у вигляді зрошень, аплікацій, електрофорезу. Важливою властивістю мірамістину є його здатність посилювати протизапальний, трофічний, імуномодулюючий ефект гальванічного струму при проведенні фізіотерапії. При цьому, препарат зберігає свою поверхнево-активну, антимікробну та протівірусну здатність, стимулює регенераторні та імунні процеси [262].

Добре вивчено сумісний вплив мірамістину та сучасних антибактеріальних засобів на *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Candida* та доведено ефективність вказаних комбінацій при лікуванні, зокрема, захворювань дихальних шляхів. Також, проводилися дослідження, що показали високу чутливість МО зубного нальоту до мірамістину [263-266]. Зважаючи на вказане, доцільно

застосування засобу, що містить даний антисептик у комплексному лікуванні ХГКГ у дітей з МВ.

Активність гексетидину доведено у відношенні грампозитивних, грамнегативних МО і грибів. Має протизапальну, в'язучу, анальгезуючу і кровоспинну дію, обволікає слизову оболонку. Препарат надає лише місцеву дію, тривалий час зберігається на слизовій оболонці. Має широкий спектр дії відносно бактерій *Pseudomonas aeruginosa* та *Proteus*. Однак, гексетидин має протипоказання до застосування у дітей молодшого віку [267].

Лікарські засоби із лізоцимом у своєму складі широко застосовуються у стоматології. Лізоцим є фактором неспецифічного захисту організму, продукується макрофагами і нейтрофілами, виявляється у сироватці крові, секретах, у тканинах та рідинах організму. Фермент виявляє бактеріолітичну дію, руйнуючи полісахариди мікробної оболонки, підвищує адгезивні властивості імунокомпетентних клітин, стимулює синтез IgA, сприяє репаративним процесам. Відома також імуномодуюча та противірусна активність лізоциму. Є відомості щодо ефективного застосування ферменту у терапії обструктивних захворювань легень, що говорить про доцільність застосування препаратів з лізоцимом у хворих на МВ [268, 269].

Оскільки після проведення професійної гігієни порожнини рота важливо забезпечити довгостроковий захист очищеної поверхні зубів, застосовують засоби, що знижують адгезію бактерій на поверхні зубів. З метою профілактики утворення нових поверхневих нашарувань застосовують засоби, що містять сполуки фтору, хлоргексидин, триклозан, ксиліт.

Патогенетичне лікування хронічного катарального гінгівіту здійснюється за вимогами нормативних документів та направлене на пригнічення життєдіяльності патогенної мікрофлори, відновлення функцій судинної системи, усунення гіпоксії тканин пародонту, підвищення місцевої резистентності порожнини рота. Мікробний склад зубних нашарувань і транзит мікрофлори верхніх дихальних шляхів хворих до порожнини рота, розвиток на фоні постійної антибіотикотерапії резистентних штамів

зумовлюють необхідність ідентифікації мікроорганізмів із визначенням їх чутливості до антибактеріальних препаратів. Обґрунтований вибір протимікробних засобів для раціональної терапії є важливою ланкою у комплексній санації хворих на хронічний гінгівіт.

Очищенню порожнини рота від бактерій сприяє механічний вплив (фізіологічні процеси і гігієнічні процедури) і дія ротової рідини. Виявлені при МВ зниження ШС, об'єму ротової рідини і її посиленої в'язкості, та порушення балансу біохімічних компонентів, без сумніву, потребують корекції. Фармакотерапія гіпосіалії, зазвичай, включає застосування гормональних засобів, М-холіноміметиків, інгібіторів холінестерази. Використовують також замітники слини у вигляді гелів, аерозолів. До складу вказаних препаратів входять муцин, карбоксиметилцелюлоза, лактопероксидаза, ксилітол. Рекомендують частіше вживати питну воду, жувальні гумки без цукру, ополіскувати порожнину рота [270].

Деякі дослідники для посилення слиновиділення рекомендують енергійне жування, інші доводять більшу ефективність смакової стимуляції [271]. У роботах [272] порівнювалося застосування засобів, що містять фториди і ксилітол, та слабокислих розчинів. Результати виявили меншу ефективність останніх.

З метою стимуляції секреції слини ефективно призначення засобів і методів, що чинять на залози пряму або рефлекторну дію. Позитивний вплив у цьому сенсі мають фізіотерапевтичні методи, а саме застосування гальванічного струму, електрофорезу, ультразвуку. У базовій терапії МВ фізіотерапевтичне лікування, загалом, посідає значне місце.

Гальванічний струм є постійним електричним струмом, у якому рух зарядів не змінює напрямку і величини у часі. Дія струму викликає складні фізико-хімічні, біофізичні, біохімічні процеси у тканинах – електроліз, поляризацію, електродифузію, електроосмос, динаміку іонної кон'юнктури. Постійний струм, підведений до шкіри, проходить через протоки потових, сальних залоз, волосяні фолікули та прямує кровonosними і лімфатичними

судинами, оболонками нервів та м'язами. Терапевтичний вплив гальванічного струму виявляється у активації системи регуляції місцевого крово- та лімфообігу, збільшенні частки біологічно активних речовин, посиленні секреторної функції слинних залоз і активності імунокомпетентних клітин, тощо [273].

Важливою властивістю постійного струму є те, що за його допомогою можна вводити у тканини організму лікарські речовини, які у розчині дисоціюють на іони і заряджені гідрофільні комплекси. Лікарський електрофорез забезпечує специфічний вплив та високу ефективність препарату під дією постійного струму як активного біологічного подразника. Незаперечною перевагою застосування вказаного методу є максимальне накопичення діючої речовини у зоні введення препарату. При цьому у підлеглих тканинах створюється депо лікарської речовини, що забезпечує пролонговану терапевтичну дію. Препарат поступово проходить до лімфатичних і кровоносних судин та розноситься по організму. Відомо, що лікарські засоби, що вводяться методом електрофорезу, виявляються у ротовій рідині вже через 15-20 хвилин від початку процедури [262, 274].

При проведенні ультразвукової терапії спостерігається дія механічного, теплового і фізико-хімічного факторів, які тісно взаємопов'язані. Біологічний ефект ультразвуку залежить від його дози. Найбільш адекватними для лікувально-профілактичного впливу є малі дози ультразвуку. Ультразвукова терапія чинить антисептичний, протизапальний, десенсибілізуючий вплив. Активуються крово- і лімфообіг, механізми імунологічної реактивності організму, підвищується фагоцитоз, стимулюються функції ендо- та екзокринних органів. Дослідженнями багатьох авторів показано, що з метою спрямованої імуномодуляції доцільно використання ультразвуку низької потужності. Є відомості про бронхолітичний ефект і поліпшення функції зовнішнього дихання після проведення ультразвукової терапії, що дозволяє розглядати застосування методу у дітей, хворих на МВ [275, 276].

Посилення виділення слини сприяє покращенню реологічних властивостей ротової рідини – зменшенню в'язкості, кислотності, посиленню буферних систем, МПРР. Імуномодуюча дія фізичних факторів сприяє поліпшенню показників місцевого захисту СОПР. Важливо, що білявушні слинні залози постачають 90% всієї кількості sIg A - найактивнішого компоненту мукозного захисту порожнини рота. Активація секреторної функції залоз та використання муколітичних засобів при МВ також потенційно може сприяти підвищенню вмісту sIg A у ротовій рідині [277]. Таким чином, вказані фізіотерапевтичні методи доцільно використовувати у комплексі лікувально-профілактичних заходів у хворих на МВ дітей.

Захисні функції ротової рідини визначаються не тільки її механічними властивостями, але також залежать і від біологічних речовин у її складі - муцинів, лізоциму, імуноглобулінів та інших компонентів, що є факторами місцевого імунітету. Ці елементи зв'язуються з бактеріями, перешкоджають їх адгезії до поверхонь порожнини рота та є певними індикаторами у патогенезі гінгівіту при МВ. На тлі зниження резистентності організму при МВ відбувається порушення динамічної біологічної рівноваги між МО зубної бляшки і механізмами місцевого захисту, що призводить до розвитку патологічних зрушень у пародонті. Отже, забезпечення оптимального рівня факторів місцевого імунітету є необхідним заходом для підвищення захисних сил СОПР та лікування ХГКГ.

З метою стимуляції імунітету порожнини рота застосовуються речовини, що підвищують фагоцитоз та сприяють збільшенню числа імунокомпетентних клітин (лізоцим, продигіозан, тіаміну бромід, піридоксину гідрохлорид, ціанокобаламін, кислота акридоноцтова, лікарські рослини, тощо) [278-281]. Ці засоби впливають на адекватність імунної відповіді, сприяють активації механізмів саморегуляції, посиленню бар'єрної функції СОПР.

Одним із дійових імунокоректорів, що впливає на індукцію інтерферону є засіб, що містить кислоту акридоноцтову. Даний препарат має

широкий спектр біологічної активності - протівірусної, імуномодулюючої, протизапальної, антипроліферативної. Встановлено ефективність засобу в комплексній терапії бактеріальних інфекцій як компонента імунотерапії. Імуномодулюючий ефект полягає в активації фагоцитозу, синтезу цитотоксичних Т-лімфоцитів при імунодефіцитних станах. Застосування вказаного засобу сприяє ендogenous синтезу власного інтерферону, який не виявляє антигенність. При введенні препарату ранній інтерферон індукується вже через 4-8 годин, досягаючи максимального рівня через 8 годин [282]. Відомі дослідження, які доводять успішне застосування препарату, що містить кислоту акридоноцтову, у місцевій терапії захворювань пародонту [283, 284].

Таким чином, визначення етіологічних чинників та патогенетичних ланок ХГКГ у дітей, хворих на МВ, дозволяє обрати методи впливу на вказані фактори захворювання. З метою зниження дії факторів ризику та клінічних проявів патології, оптимізації надання стоматологічної допомоги та покращення якості життя хворих важливо здійснювати обґрунтований вибір лікарських засобів і процедур. Це обумовлює необхідність розробки адаптованих методик профілактики і лікування ХГКГ у хворих на МВ дітей.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали дослідження

Об'єкт дослідження - діти віком від 2 – 17 років, хворі на МВ, що є мешканцями Харківської області. Для вирішення поставлених задач було проведено клінічні, мікробіологічні, біохімічні, генетичні та медико-статистичні методи дослідження.

Обстеження і лікування здійснювали на базі Харківської обласної клінічної дитячої лікарні № 1 (головний лікар – д. мед. н., професор Піонтковська О. В., завідувач стоматологічного відділення – к. мед. н., доцент Одушкіна Н. В., завідувач пульмонологічного відділення – Пасічник О. В.) і кафедри стоматології дитячого віку та імплантології Харківського національного медичного університету (завідувач – д. мед. н., професор Назарян Р. С.).

Фрагменти роботи виконано на базі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету (завідувач – к. фарм. н., с. н. с. Іваненко Т. О.), науково-дослідної лабораторії кафедри генетики і цитології Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна (завідувач – к. біол. н., професор Воробйова Л. І.), клініко-діагностичної лабораторії ПП «Екомед» (директор – к. мед. н. Кузьменко А. М.).

2.1.1. Загальна характеристика обстежених дітей

З метою вивчення стоматологічного статусу та особливостей клінічного перебігу ХГКГ, до дослідження було залучено 30 дітей з підтвердженим діагнозом МВ. До контрольної групи було включено 23 дитини аналогічного вікового складу, що на момент обстеження не пред'являли скарг на порушення соматичного здоров'я та не знаходились на диспансерному

обліку у суміжних спеціалістів. До груп обстеження увійшли учасники, чії батьки дали згоду брати участь у дослідженнях.

Розподіл всіх обстежених дітей за віком і статтю виглядав наступним чином (табл. 2.1).

Таблиця 2.1.

Розподіл обстежених дітей за віком і статтю

Вік (у роках)	Всього		Хлопчики		Дівчатка	
	абс	%	абс	%	абс	%
0-3	11	20,75	7	63,64	4	36,36
4-7	11	20,75	8	72,73	3	27,27
8-12	17	32,08	9	52,94	8	47,06
13-17	14	26,42	6	42,86	8	57,14

Гендерний склад основної групи - 18 (60 %) хлопчиків та 12 (40 %) дівчаток (рис. 2.1).

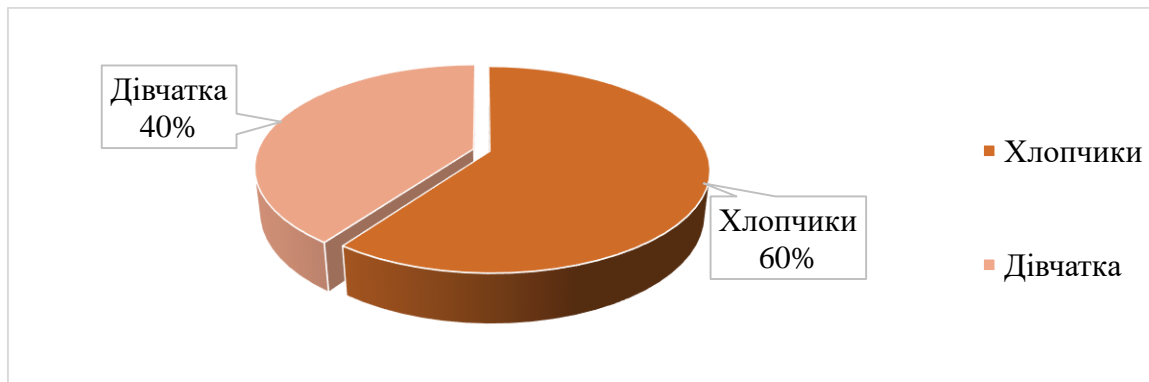


Рис. 2.1. Розподіл пацієнтів основної групи за гендерною ознакою

Розподіл дітей з МВ за віковими групами мав наступний вигляд: 8 осіб (26,7 %) це діти 0 - 3-х років, 6 осіб (20 %) – діти 4 - 7 років, 9 осіб (30 %) віком 8 - 12 років, 7 осіб (23,3 %) віком 13 - 17 років (рис. 2.2).

Серед обстежених хворих – 28 дітей, або 93,3 %, мали комбіновану, з легенево-кишковими проявами, форму МВ (Е 84.8), 2 дитини, або 6,7 %, мали форму захворювання з легенежими проявами (Е 84.0). За основним

захворюванням учасникам дослідження встановлено середній (63,3 %) та тяжкий (36,7 %) ступінь тяжкості МВ.

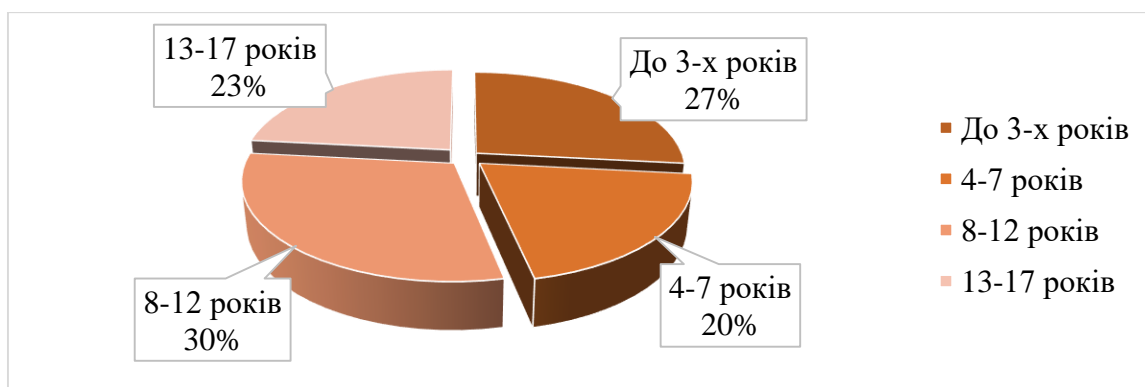


Рис. 2.2. Розподіл пацієнтів основної групи за віком

За типом мутації гена ТРБМ діти основної групи розподілені наступним чином: I група – гомозиготи з генотипом «F508del/F508del»; II група – гетерозиготи, у яких в одному алелі мутація F508del, а друга відмінна від мажорної – генотип «F508del/інша»; III група – пацієнти із двома мутаціями, відмінними від мажорної або невідомими – генотип «інша/інша» мутація (рис. 2.3).

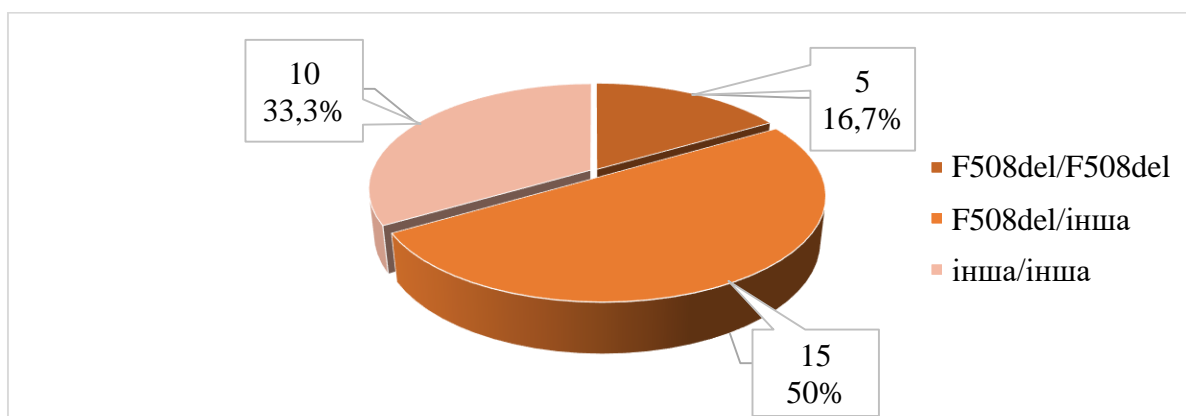


Рис. 2.3. Розподіл за генотипами гена ТРБМ хворих основної групи

Діагностовані ускладнення та супутні захворювання, що обумовлюють клінічний стан хворих – це хронічна панкреатична недостатність (28 випадків, 93,3 %), обструктивний бронхіт (26 випадків, 86,7 %), хронічна серцева

недостатність (6 випадків, 20 %), хронічний риносинусит (11 випадків, 36,7 %), а також поодинокі випадки цукрового діабету, цирозу печінки, целиакії.

Були використані вибрані методи обстеження та проведено порівняння результатів застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу по відношенню до вихідного стану хворих.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Клінічні методи дослідження

Клінічне обстеження пацієнтів проводилося за загальноприйнятою методикою та включало збір анамнезу, огляд, пальпацію, перкусію, а також індексне оцінювання і інструментальні дослідження [285].

Під час опитування з'ясовувалися особливості перебігу основного захворювання – МВ, наявність супутніх захворювань. Визначались скарги, частота звернення хворих дітей до стоматолога, проведення профілактичних заходів, терміни прорізування та зміни зубів, рівень навиків гігієни порожнини рота.

У процесі опитування здійснювалася оцінка загального стану дітей: емоційний стан, міміка, тип дихання.

Зовнішній огляд щелепно-лицевої ділянки включав дослідження симетрії, пропорційності обличчя, оцінку стану шкіри, вираженості підборідочної і носогубних складок, лінію змикання губ. Оцінювали стан шкіри губ, наявність набряку, лусочок, тріщин, тощо.

Під час внутрішньоротового огляду спочатку оцінювали глибину присінка порожнини рота, рівень прикріплення та міцність вуздечок губ і язика. При огляді ясен аналізували колір слизової оболонки, топографію ясенного краю, тургор тканин, наявність зубо-ясенних кишень, кровоточивості, зубних відкладень. Огляд язика виявляв його розмір, колір, рухливість, стан сосочків.

Оцінювали стан СОПР – колір, вологість, судинний малюнок, вивідні протоки слинних залоз.

Аналізували характер співвідношення щелеп, розташування окремих зубів. Оцінювали кількість зубів згідно віку дитини, фізіологічність прорізування зубів, стан емалі, наявність каріозних та некаріозних уражень.

Звертали увагу на наявність травмуючих факторів – зубних відкладень, невідповідних пломб або відсутність контактного пункту.

Проводили дослідження поширеності та інтенсивності карієсу. Поширеність карієсу – це відсоток осіб серед обстежених, що мають каріозні, пломбовані та видалені зуби; інтенсивність карієсу – це середнє число уражених карієсом зубів на одного обстеженого, що виражається за допомогою індексів КПВ (К – карієс, П – пломба, В – видалений постійний зуб) – для постійного прикусу, кп(в) (к – карієс, п – пломба, в – видалений тимчасовий зуб) – для тимчасового, КПВ + кп(в) – для змінного прикусу. Рівень інтенсивності карієсу оцінювали як «дуже низький» (0 - 1,1), «низький» (1,2 - 2,6), «середній» (2,7 - 4,4), «високий» (4,5 - 6,5), «дуже високий» ($\geq 6,6$).

Поширеність карієсу оцінювали як «низьку» при результаті 0 – 30 %, «середню» – 31 – 80 %, «високу» – більше 81 %.

Визначення індивідуального рівня інтенсивності карієсу (ІРІК) проводили за П. А. Леусом (1990 р.). Результати індексу у дітей до 8 років відносили до «низького» – 0,4 бали і нижче, «середнього» – 0,5-0,8, «високого» – 0,9-1,2, «дуже високого» рівня – 1,3 і більше. У дітей від 9 років індекс оцінювався як «низький» при значенні 0,3 і менше, «середній» – 0,4-0,6, «високий» – 0,7-0,9, «дуже високий» – при 1,0 і більше [286].

Вивчаючи тканини пародонту, звертали увагу на стан слизової оболонки ясен, консистенцію, колір, лінію ясенного краю. Визначали ступінь рухомості зубів, наявність зубоясенного з'єднання, патологічних пародонтальних кишень, наявність кровоточивості ясен.

Для оцінки кількості зубного нальоту у дітей до 3-х років використовували індекс нальоту у дітей раннього віку (Е. М. Кузьміна,

2000 р.). Оглядали всі зуби, наявні в порожнині рота, візуально та з допомогою стоматологічного зонда.

Коди і критерії оцінки:

- немає нальоту – 0 балів
- наліт присутній – 1 бал

Розрахунок значення індексу (ГІ) здійснювали за формулою:

$$ГІ = \frac{\text{Кількість зубів, що мають наліт}}{\text{Кількість зубів в порожнині рота}}$$

Визначення індексу: 0 – добрий рівень гігієни, 0,1-0,4 – задовільний рівень, 0,5-1,0 – поганий рівень гігієни.

Для визначення стану гігієни порожнини рота застосували спрощений гігієнічний індекс (ОНІ-S) за J. C. Green, J. R. Wermillion (1964 р.). Вестибулярні поверхні 16, 11, 26, 31 зубів і язичні поверхні 46 і 36 зубів обробляли розчином Колор-тест № 3 (ЗАО «ОЭЗ «ВладМиВа», Російська Федерація). Критерії оцінки зубного нальоту DI: 0 – наліт відсутній, 1 – наліт вкриває 1/3 поверхні коронки зуба, 2 – наліт вкриває 2/3 поверхні коронки зуба, 3 – наліт вкриває більше 2/3 поверхні зуба. Критерії оцінки зубного каменю CI: 0 – зубний камінь відсутній, 1 – над'ясеневий зубний камінь вкриває 1/3 поверхні коронки зуба, 2 – над'ясеневий зубний камінь вкриває 2/3 поверхні коронки зуба, під'ясеневий зубний камінь у формі окремих конгломератів, 3 – над'ясеневий зубний камінь вкриває 2/3 поверхні зуба і /або вкриває пришийкову частину зуба. За формулою

$$ОНІ-S = \frac{\sum DI}{n} + \frac{\sum CI}{n} ,$$

де Σ – сума значень, n – кількість обстежених зубів, обчислювали значення індексу, яке інтерпретували як «добра» гігієна (0 – 0,6), «задовільна» (0,7 – 1,6), «незадовільна» (1,7 – 2,5) та «погана» гігієна (більше 2,6).

Гігієнічний індекс (ІГ) Федорова-Володкіної (1971 р.) визначали при фарбуванні вестибулярних поверхонь шести нижніх фронтальних зубів розчином Колор-тест № 3 (ЗАО «ОЭЗ «ВладМиВа», Російська Федерація). Площу зафарбованої поверхні коронки зуба оцінювали за 5-бальною шкалою: 5 балів – забарвлення всієї поверхні коронки зуба, 4 бали – забарвлення 3/4 поверхні коронки зуба, 3 бали – забарвлення 1/2 поверхні коронки зуба, 2 бали – забарвлення 1/4 поверхні коронки зуба, 1 бал – відсутність забарвлення. Значення обчислювали за формулою:

$$ІГ = \Sigma / 6 ,$$

де Σ – сума значень, 6 – кількість обстежених зубів, та оцінювали за критеріями: «добрий» рівень гігієни (1,1 - 1,5), «задовільний» (1,6 - 2,0), «незадовільний» (2,1 - 2,5), «поганий» (2,6 - 3,4), «дуже поганий» (3,5 - 5,0).

Оцінку стану пародонту у дітей старше 3-х років здійснювали за допомогою комплексного пародонтального індексу (КПІ), запропонованого П. А. Леусом (1988 р.). Визначення індексу: 0 – здоровий пародонт, 1 – зубний наліт, 2 – кровоточивість, 3 – зубний камінь, 4 – пародонтальна кишень, 5 – рухливість зуба. КПІ розраховували за формулою:

$$КПІ = \Sigma / n ,$$

де Σ – сума значень, n – кількість обстежених зубів, та оцінювали за критеріями: «ризик захворювання пародонту» (0,1 - 1,0), «легкий ступінь ураження» (1,1 - 2,0), «середній ступінь ураження» (2,1 - 3,5), «тяжкий ступінь ураження» (3,6 - 5,0).

Визначення пародонтального папілярно-маргінально-альвеолярного індексу РМА (I. Schour, M. Massler, 1948 р.), проводили у дітей від 3-х років. Індекс відображає ступінь запалення ясен, чутливий до змін клінічної картини захворювання і демонструє динаміку та ефективність проведених лікувально-профілактичних заходів. Ясна біля кожного зубу обробляли розчином Колор-тест № 1 (ЗАО «ОЭЗ «ВладМиВа», Російська Федерація) та оцінювали поширеність забарвлення за методом Рамта (1960 р.): 1 бал – запалення

ясенного сосочка, 2 бали – запалення маргінального краю, 3 бали – запалення альвеолярних ясен. Загальний індекс РМА обчислювали за формулою:

$$\text{РМА} = \frac{\text{сума показників}}{3 \times \text{кількість зубів}} \times 100 \%$$

Отримані значення від 1 – 24 % оцінювали як «легкий» ступінь запалення, від 25 – 50 % як «середній» ступінь, більше 50 % – «тяжкий» ступінь гінгівіту.

Ротова рідина вже досить довгий час є предметом вивчення для фахівців як діагностичний індикатор, що відображає стан органів порожнини рота та всього організму. Доступність та неінвазивність забору необхідної кількості матеріалу для вивчення обумовлюють інтерес науковців і практичних лікарів до нових досліджень. Отримані дані можуть бути ранніми діагностичними маркерами патології та мають великі потенційні можливості для використання у медичній практиці. На сьогодні широко використовуються методики генетичних, біохімічних, біофізичних та мікробіологічних досліджень ротової рідини.

У ході дослідження застосовували методику визначення швидкості слиновиділення (ШС) за Т. Л. Рединоюю та А. Р. Поздєєвим (1994 р.). Для збору нестимульованої ротової рідини використовували градуйовані пробірки. ШС протягом 5 хвилин визначали за формулою

$$\text{ШС} = V / t ,$$

де V – об'єм ротової рідини, яка виділилась, t – час забору ротової рідини.

Визначення тягучості ротової рідини (ТРР) (Леус П. А., Беясова Л. В. 1995 р.) проводили за допомогою стоматологічного пінцету, витягуючи зібрану протягом 2-х хвилин у під'язичній ділянці ротову рідину тонкими нитками. Результати оцінювали як «різко позитивний», -2 од. (обрив ниток на рівні волосистої частини голови і вище), «позитивний», -1 од. (обрив ниток на

рівні надбрівних дуг), «негативний», +1 од. (обрив ниток на рівні кінчика носа), «різко негативний», +2 од. (обрив ниток на рівні верхньої губи).

За даними багатьох авторів, тип мікрокристалізації та мінералізуючий потенціал ротової рідини (МППР) взаємопов'язані. Ці показники застосовуються для ранньої діагностики стоматологічної патології та оцінки профілактичних заходів. Тип мікрокристалізації ротової рідини вивчали за методикою, запропонованою Леусом П. А. (1977 р.). На предметне скло за допомогою піпетки наносили 3 краплі ротової рідини і висушували їх при кімнатній температурі. Препарати вивчали за допомогою біологічного мікроскопу «Біолам – С1» та фіксували результат за допомогою фотокамери Canon. Характер малюнка поділяли за I-III типами та оцінювали МППР за 5-бальною шкалою [287, 288].

Рівень рН ротової рідини визначали за допомогою стандартних індикаторних смужок для визначення рН («Ерба - Лахема», Чехія), які на 10 секунд поміщали у пробірку з ротовою рідиною. Характер зафарбовування порівнювали зі стандартною шкалою: помаранчеве забарвлення смужки – рН 5,0-5,9; жовте – рН 6,0-6,9; зелене – рН 7,0-7,8.

2.2.2. Мікробіологічні методи дослідження

В якості клінічного матеріалу були використані мазки із зубного нальоту. У хворих на МВ додатково вивчали результати дослідження мокротиння і мазків із зіву (дані з медичної карти стаціонарного хворого, облікова форма № 003/о). Етіологічна значимість у захворюванні враховувалася при рівні мікробного числа для бактерій не менше 10^4 КУО і 10^3 КУО для грибів.

Мікробіологічне дослідження включало виділення збудників, ідентифікацію за морфологічними, культуральними і біохімічними властивостями культур, відповідно до рекомендацій [289-294], визначення чутливості мікрофлори до антибіотиків методом дифузії в агар (метод стандартних дисків) за рекомендаціями [295] і міжнародного комітету клінічних лабораторних стандартів (CLSI, 2020 р.) [296].

Забір клінічного матеріалу здійснювали за допомогою аплікатору, який поміщали в асептичних умовах в стерильний посуд із відповідним поживним середовищем для відправки до бактеріологічної лабораторії.

Клінічний матеріал засівали на цукровий бульйон, кров'яний агар, жовтково-сольовий агар і середовище Ендо. Посіви інкубували в термостаті протягом 18-24 годин при температурі 37°C. За відсутності росту у першу добу посіви залишали в термостаті, кожен день спостерігаючи за ними. Відповідь про відсутність росту давали через 5 діб термостатування.

Морфологічні властивості вивчали шляхом бактеріоскопії діагностичного матеріалу і мазків із колоній, які виростили на щільних поживних середовищах культур.

Культуральні властивості вивчали при перегляді культур на щільних та рідких поживних середовищах. На щільних середовищах враховували розмір колоній, колір, прозорість, форму, наявність пігменту, гемоліз навколо колонії та ін. Дослідження біохімічних властивостей ґрунтувалося на визначенні ферментативної активності, здатності утилізувати поживні речовини в аеробних й анаеробних умовах культивування.

Для виділення стафілокока досліджуваній матеріал засівали на диференційно-діагностичне середовище: жовтково-сольовий агар. До роду *Staphylococcus* відносили коки, розташовані в мазках поодинокі, попарно або у вигляді грон, що утворюють на щільному живильному середовищі непрозорі колонії, забарвлені в золотистий, жовтий або білий колір. Для диференціації стафілококів від мікрококів вивчали морфологічні властивості, гемоліз, здатність рости на середовищі із сіллю, пігментоутворення, ферментацію глюкози до кислоти в анаеробних умовах, ферментацію гліцерину. Стафілококи мають у 2-3 рази менший розмір клітин (0,5-3,5 мкм), ферментують глюкозу в анаеробних умовах і гліцерин, утворюють жовтий пігмент, володіють гемолітичною активністю.

Диференціацію різних видів стафілокока здійснювали за комплексом тестів: гемолітичній, плазмокоагулюючій здатності, лецитиназній активності, ферментації маніту в анаеробних умовах, пігментоутворенню.

При визначенні коагулазної активності користувалися ліофілізованою плазмою крові кролика, розведеною стерильним фізіологічним розчином 1:5 і розлитою в стерильні пробірки по 0,5 мл у кожна. У пробірку засівали 1 петлю добової агарної культури досліджуваного штаму і поміщали в термостат при 37⁰С. Облік результатів проводять через 30 хв, 1 год, 2 год і 24 год. Позитивними вважали всі ступені згортання плазми від невеликого згустку, що залишається нерухомим при перевертанні пробірки.

Лецитиназну активність визначали на жовтково-сольовому агарі. Облік реакції проводили через 24-48 годин за наявністю каламутної зони і райдужного віночка навколо колоній стафілокока, що свідчить про наявність у них ферменту лецитинази.

При вивченні ферментації маніту посів добової агарової культури випробуваного штаму проводили уколом у стовпчик 1 % агару з манітом і вазеліновим маслом. При ферментації маніту стовпчик агару стає синім. Позитивною вважали реакцію при ферментації 2/3 стовпчика агару.

Для визначення пігментоутворення культури стафілокока засівали на 10 % молочний агар. Облік проводили через 18-20 годин.

Визначення гемолітичної здатності культури стафілокока здійснювали на 5 % кров'яному агарі (донорська кров без додавання антисептиків) за наявністю просвітління навколо колоній, яке чітко виявляється у проходячому світлі.

Культури, що викликають гемоліз, утворюють плазмокоагулазу і лецитиназу, а також розщеплюють маніт, відносили до *S. aureus*.

Диференціацію різних видів стрептококів проводили за характером росту на кров'яному агарі, здатності редукувати метиленовий синій у молоці, чутливістю до пеніциліну.

Для виділення стрептококів матеріал засівали на поживні середовища, які містили глюкозу (1 %), кров (5-10 %), сироватку (10-20 %). *S. pyogenes* ідентифікували як МО, який має сферичну форму, грампозитивний, в мазках із щільних поживних середовищ розташовується у вигляді коротких ланцюжків із 2-3 коків, на рідких поживних середовищах утворює довші ланцюжки. На кров'яному агарі стрептокок росте у вигляді дрібних, прозорих з гладким краєм колоній. Якість гемолізу визначали через 24 год. за зоною просвітлення навколо колоній. На цукровому бульйоні стрептококи ростуть на дні і біля стінок, залишаючи бульйон прозорим. Не редукують метиленовий синій у молоці, чутливі до пеніциліну та високих концентрацій натрію хлориду, лужного середовища (рН 9,6).

Для диференціації гемолітичних і зеленавих стрептококів із ентерококами культури засівали на жовчно-лужний агар (ЖЛА) та молоко з 1 % метиленового синього. На ЖЛА ростуть тільки ентерококи, утворюючи круглі, блискучі колонії з рівними краями, синюватого кольору. У пробірках з молоком ентерокок редукує метиленовий синій, в результаті чого уже через 16-20 годин після посіву й інкубації в термостаті середовище знебарвлюється і з блакитного стає кремового кольору. Здатність мікробних культур до росту на ЖЛА і редукування 0,1% метиленового синього в молоці свідчить про належність культури до групи ентерококів. Всередині групи ентерококи розрізняються за ферментативними, редукуючими і гемолітичними властивостями. *E. faecalis* на ентерококовому диференційно-діагностичному середовищі відновлює 2,3,5-трифенілтетразоля хлорид (ТТХ) і утворює вишнево-червоні колонії з білими ободками. Вид *E. faecium* не відновлює ТТХ й утворює безкольорові або блідо-рожеві колонії. На молочно-інгібуючому середовищі колонії *E. faecalis* чорного кольору з металевим блиском і зоною прояснення довкола, а *E. faecium* - сірі, дрібні, плоскі. На цукрово-дріжджовому агарі з телуритом калію *E. faecalis* утворює чорні колонії, *E. faecium* не росте. Диференціацію ентерококів зі стафілококами проводять на підставі тесту на каталазу (ентерококи каталазонегативні).

Для виділення нейсерій патологічний матеріал засівали на 5 % кров'яний і 10 % сироватковий агар, рН 7,2-7,4. Непатогенні нейсерії ростуть на поверхні кров'яного агару у вигляді круглих гладеньких колоній з рівними краями і блискучою поверхнею. У мазках бактерії роду нейсерій мають вигляд грамнегативних бобоподібних, округлих коків, розташованих парами. Для роду нейсерія характерні також позитивна реакція на каталазу й цитохромоксидазу.

Для виділення культури *P. aeruginosa* досліджуваний матеріал засівали на ЦПХ-агар. Ідентифікацію проводили за наявності грамнегативних неспороутворюючих паличок, що володіють специфічним запахом жасмину і виділяють синьо-зелений пігмент у живильний агар, дають позитивну цитохромоксидазну реакцію, здатні рости при 42 °С і не ростуть при 5 °С.

Для диференціації ентеробактерій досліджували культуральні та біохімічні властивості. Належність виділеної культури до *E. coli* підтверджували після росту на середовищі Ендо круглих малинових або рожевих, блискучих з металевим блиском або без нього, колоній, в яких виявляли грамнегативні неспороутворюючі палички, що дають негативну оксидазну реакцію, ферментують глюкозу з утворенням кислоти (або кислоти і газу) і відновлюють нітрати в нітрити, мають позитивний тест з метиленовим червоним. *E. cloacae* і *E. aerogenes* не гідролізують сечовину, ферментують лактозу і глюкозу, не виділяють сірководень та індол, мають негативний тест з метиленовим червоним і позитивний тест Фогеса-Проскауера, орнітиндекарбоксилаза (+). Диференціацію *E. cloacae* і *E. aerogenes* здійснювали за здатністю ферментувати лізин, аргінін та інозит. *E. cloacae* продукує тільки аргеніндегідрогеназу, а *E. aerogenes* ферментує лізин та інозит і не розщеплює аргінін. Ключовими ознаками для *K. pneumoniae* є рухливість (-), цитратний тест (+), метиловий червоний (-), реакція Фогеса-Проскауера (+), ферментація лізину (+), відсутність ферментації аргініну, орнітину і желатину, розщеплення глюкози, лактози і сахарози до кислоти і газу.

Для виявлення грибів роду *Candida* матеріал засівали на тверде поживне середовище Сабуро. Через 2-3 дні інкубації при 37°С на поверхні середовища

утворювалися сіро-білі колонії, сферичної форми і вершкоподібної консистенції. Представники non-albicans-видів частіше формують шорсткі колонії з неоднорідною структурою. При мікроскопії виявляються закруглені або овальні брунькати клітини розміром 6-10 мкм. Диференціацію видів проводили за сахаролітичною та уреазою активністю. Ознаками *S. albicans* є здатність ферментувати глюкозу і мальтозу з утворенням кислоти та газу, а сахарозу – тільки до кислоти та відсутність уреазної активності. *S. krusei* серед п'яти вуглеводів (сахароза, мальтоза, глюкоза, галактоза і лактоза) утилізує тільки глюкозу; в пробірках із рідкими 2 % розчинами вуглеводів утворює пристінковий ріст, а також проявляє уреазну активність.

Для визначення чутливості МО до антибіотиків використовували метод дифузії в агар з використанням паперових дисків, який оснований на дифузії антибіотика із стандартного диска у щільне поживне середовище в чашці Петрі.

Визначення чутливості проводили на середовищі Мюллера-Хінтона. Для цього в стерильні чашки Петрі розливали по 20 мл поживного середовища. Потім на поверхню агару засівали суспензію добової агарної культури досліджуваного мікроба в цукровому бульйоні (1 млрд. мікробних тіл на 1 мл за оптичним стандартом каламутності Державного науково-дослідного інституту стандартизації та контролю медичних біологічних препаратів ім. Л. А. Тарасевича та за стандартом каламутності МакФарланда № 6). Погойдуванням чашки культуру рівномірно розподіляли по поверхні поживного середовища, а її надлишок відбирали піпеткою. На поверхню засіяного агару пінцетом накладали диски з різними антибіотиками. Чашки витримували 30 хв. при кімнатній температурі (період дифузії препаратів в агар), потім поміщали в термостат при 37°C на 16-18 годин. Для уникнення розмивання зон затримки росту конденсаційної водою чашки ставили догори дном. Результати оцінювали за діаметром зони затримки росту мікробів навколо дисків з антибіотиками, включаючи діаметр самого диска. Відсутність

зони затримки росту мікробів вказує на те, що випробуваний штам стійкий до даного препарату.

2.2.3. Біохімічні та імунологічні методи дослідження

Для проведення досліджень здійснювали збір нестимульованої ротової рідини у кількості не менше 1 мл у стерильну пробірку. Збір слини проводили натще вранці, після споліскування порожнини рота водою. Пробірку з ротовою рідиною поміщали до морозильної камери (18-20°C). Транспортування до лабораторії здійснювали у контейнері з охолоджуючими елементами.

Рівень активності лізоциму у ротовій рідині є показником антимікробного захисту. Цей фермент має широкий спектр дії: бактерицидної, бактеріостатичної, імуномодулюючої [297]. Визначення активності лізоциму проводили бактеріологічним методом [298]. У кювету спектрофотометра СФ-46 вносили 3 мл суспензії бактерій *Micrococcus lysodekcticus* в ацетатному буфері рН 6,2; прогрівали до $t^{\circ} = 30^{\circ}\text{C}$ протягом 5 - 6 хв. Потім в кювету додавали 0,1 мл ротової рідини, перемішували в кюветі і визначали оптичну щільність при довжині хвилі 570 нм на 1-й, 3-й і 6-й хв. інкубації. Активність лізоциму розраховували за формулою:

$$L_{\text{оп}} = (\Delta E * 3,1 * n * 1000) / \Delta t * 0,1,$$

де $L_{\text{оп}}$ - активність лізоциму в од / л;

ΔE - різниця екстинції на різних хвилинах;

100 - перерахунок од / л;

n - розведення ротової рідини;

Δt - час бактеріолізу (хв.).

Активність ферменту виражали в од / л.

Метод визначення активності уреазу у ротовій рідині базується на властивості уреазу розкладати сечовину з утворенням аміаку [299]. Використовували комерційний реактив Несслера і розчин сечовини. У сухі хімічні пробірки розливали по 0,4 мл 0,1 М розчину сечовини і додавали по

0,2 мл ротової рідини. Проби інкубували протягом 1 години в термостаті при 37°C. Потім у кожен пробірник додавали по 4,4 мл дистильованої води і 1 мл реактиву Несслера. Паралельно дослідним пробам ставили контрольні проби, в які додавали всі інгредієнти, але не проводили інкубацію. Проби центрифугували 20 хв. при 3000 об. / хв. Оптичну щільність проб вимірювали при довжині хвилі 450 нм. Активність уреазі розраховували за формулою:

$$A_{ур} = (E_{оп} - E_{к}) \times 1000 / (k \times 60 \times 0,2),$$

де $A_{ур}$ – активність уреазі,

$E_{оп}$ – оптична щільність дослідної проби,

$E_{к}$ – оптична щільність контрольної проби,

k – коефіцієнт перерахунку в мікромолі NH_4 ,

60 – час у хвиликах,

1000 – перерахунок на 1 л ротової рідини,

0,2 – об'єм ротової рідини в мл.

Активність ферменту виражали в мкмоль/хв./л ротової рідини.

Визначення вмісту муцину у ротовій рідині (МРР) проводили способом кількісного визначення вмісту білка і муцину з використанням реактиву Бенедикта [300]. Для визначення білка до 0,1 мл ротової рідини доливали 1,9 мл дистильованої води, 2 мл 6 % розчину гідроксиду натрію і 0,2 мл реактиву Бенедикта. Проби ретельно перемішували та інкубували при кімнатній температурі 15 хвилин.

Для осадження муцину до 0,1 мл ротової рідини додавали 1,9 мл дистильованої води і 2-3 краплі 20 % розчину оцтової кислоти. Проби ретельно перемішували протягом 5 хвилин і центрифугували 10хв. при 2000 обертів на хвилину. До надосадової рідини додавали 2 мл 6 % розчину гідроксиду натрію і 0,2 мл реактиву Бенедикта. Для всіх проб визначали оптичну щільність при довжині хвилі 330 нм. Концентрацію білка в пробах визначали, використовуючи калібрувальний графік, що відображає залежність оптичної щільності стандартного розчину альбуміну від його концентрації. Зміст муцину визначали за різницею кількості білка у вихідній ротовій рідині і в

надосадовій рідині, що утворилася після осадження муцину. Кількість муцину виражали в грамах на літр ротової рідини (г / л).

Для оцінки стану місцевого імунітету СОПР проводили визначення рівня IgA, IgM, IgG та sIgA. Дослідження проводили імуноферментним способом за допомогою аналізатора «Labline-90» і набору реагентів для імуноферментного визначення загального імуноглобуліну в біологічних рідинах («ХЕМА», Російська Федерація) методикою, що додається до наборів. Значення виражали у мг/л.

Ступінь дисбіозу ротової порожнини визначали ферментативним методом А. П. Левицького та ін. [301] за співвідношенням відносної активності лізоциму та уреаз.

Розрахунок відносної активності лізоциму та уреаз проводили наступним чином. Спочатку обчислили відносні активності лізоциму та уреаз за формулами:

$$L_{\text{відн}} = \frac{L_o}{L_k}, \quad Y_{\text{відн}} = \frac{Y_o}{Y_k},$$

де L_o і Y_o – показники активності лізоциму та уреаз у групи дітей, хворих на МВ, а L_k і Y_k – показники активності лізоциму та уреаз у дітей контрольної групи. Ступінь дисбіозу розраховували за формулою:

$$CD = \frac{Y_{\text{відн}}}{L_{\text{відн}}}$$

Значення більше 1, але менше 3 оцінювали як помірний дисбіоз, більше 3, але менше 5 – як середній дисбіоз. Значення більше 5 свідчить про сильний дисбіоз.

2.2.4. Генетичні методи дослідження

Для проведення генотипування використовували клітини букального епітелію. Забір біоматеріалу для дослідження проводили під час стоматологічного обстеження за допомогою стерильного одноразового урогенітального зонду в індивідуальному пакуванні з маркуванням відповідно до методики [302].

Для проведення генотипування з клітин букального епітелію виділяли ДНК за допомогою комерційного набору Diatom™ DNA Prep 100 (Російська Федерація) відповідно до інструкції виробника [303].

Типування поліморфізмів проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з детекцією ампліфікованих фрагментів в агарозному гелі. Для проведення ПЛР використовували автоматичний термоциклер «Терцик» (Російська Федерація) та комерційні набори реагентів GenPak™ PCR Core (0,5 мл) (Російська Федерація) відповідно до інструкцій виробників [304].

Для типування VNTR поліморфізму в інтроні 36 гена *MUC5B* використовували праймери [305]:

MUC5B F - 5'-AGTGTGCAGTGA CTGGCGAG-3'

MUC5B R - 5'-CTAGAGTTGCAGGTGGCAGG-3'.

Умови ПЛР: денатурація протягом 3 хв. при 95°C; 30 циклів, що складаються з денатурації протягом 30 с при 95°C, відпалу праймерів протягом 30 с при 60 °C, елонгації протягом 45 с при 72°C; остаточна елонгація протягом 7 хв при 72°C [305].

Кількість повторів визначали за орієнтовною молекулярною масою (довжиною) ампліфікованого фрагменту (табл. 2.2, рис. 2.4), яку, у свою чергу, визначали по відношенню до маркера молекулярної маси pUC19 DNA/MspI (HpaII) Marker, 23 (Thermo Fisher Scientific Inc.). Підготовку маркера молекулярної маси перед використанням проводили відповідно до інструкції виробника [306].

Типування rs1801270 C>A поліморфізму в кодоні 31 гена P21 (CDKN1A) проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з наступним аналізом поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів (ПДРФ). Для ампліфікації використовували праймери [307]:

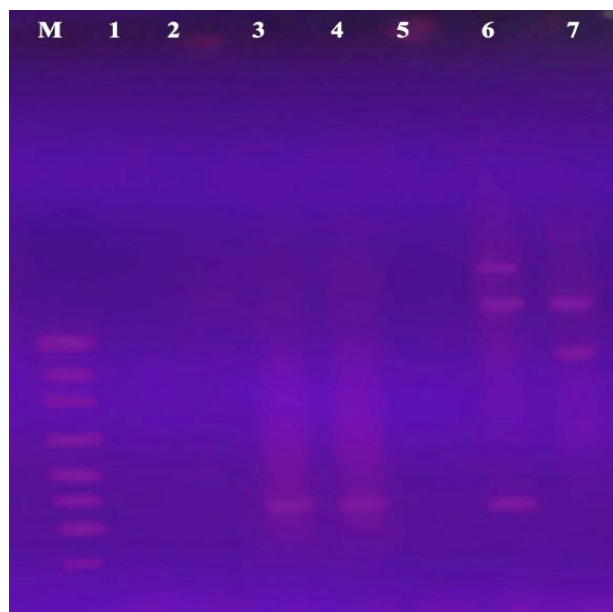
rs1801270 F - 5'-GTCAGAACCGGCTGGGGATG-3'

rs1801270 R - 5'-CTCCTCCCAACTCATCCCGG-3'.

Таблиця 2.2.

Відповідність довжини ампліфікованого фрагмента
та кількості повторів в інтроні 36 гена *MUC5B*

Довжина ампліфікованого фрагмента (п.н.)	708	649	590	531	472	413	354	295	236	177
Кількість повторів (шт.)	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0



М – маркер молекулярної маси

3-4 – гомозиготи

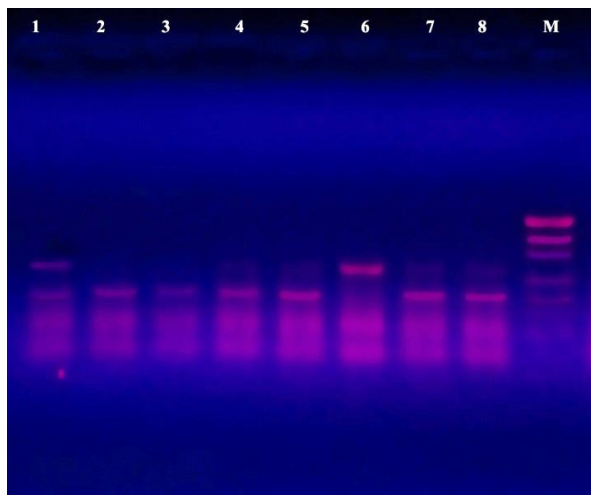
6 – гетерозигота з трьома алелями

7 – гетерозигота з двома алелями

Рис. 2.4. Приклад електрофореграми з результатами генотипування за VNTR поліморфізмом в інтроні 36 гена *MUC5B*

Умови ПЛР: денатурація протягом 5 хв. при 94°C; 35 циклів, що складаються з денатурації протягом 20 с при 94°C, відпалу праймерів протягом 20 с при 58°C, елонгації протягом 20 с при 72°C; остаточна елонгація протягом 10 хв при 72°C [307]. Перед проведенням ПДРФ аналізу всі зразки перевіряли на наявність ампліфікованого фрагменту (272 п.н.). Продукти ампліфікації далі піддавали рестрикції ферментом *Bpu1102I* (*B1pI*) (Thermo Fisher Scientific Inc.). Реакцію проводили відповідно до інструкції виробника [308]. Наявність сайту рестрикції (2 продукти рестрикції: 183 п.н. + 89 п.н.) свідчила про *C* алель в третій позиції кодону 31 гена *P21* (*Ser* у 31 позиції

поліпептидного ланцюга). Відсутність сайту рестрикції (один фрагмент 272 п.н.), відповідно, - про *A* алель (*Arg* у 31 позиції поліпептидного ланцюга). Отже гомозиготи *CC* (*Ser/Ser*) характеризувались наявністю двох фрагментів ДНК розміром 183 п.н. та 89 п.н.; гомозиготи *AA* (*Arg/Arg*) характеризувались наявністю одного фрагменту розміром 272 п.н.; гетерозиготи *CA* (*Ser/Arg*) характеризувались наявністю трьох фрагментів розміром 272 п.н., 183 п.н. та 89 п.н. (рис. 2.5) [307].



М- маркер молекулярної маси

1 – гетерозигота

2-5, 7-8 – гомозиготи *CC*

6 – гомозигота *AA*

Рис. 2.5. Приклад електрофореграми з результатами генотипування за *rs1801270 C>A* поліморфізмом в кодоні 31 гена *P21*

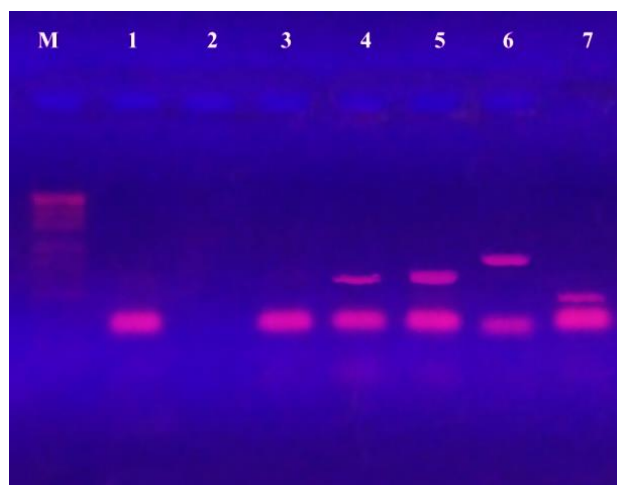
Типування *rs1800896 A>G* поліморфізму в позиції -1082 промоторної ділянки гена *IL10* (*interleukin-10*) проводили за допомогою ПЛР з наступним аналізом ПДРФ. Для ампліфікації використовували праймери [9, 309]:

rs1800896 F - 5'-TCTGAAGAAGTCCTGATGTCACTG -3'

rs1800896 R - 5'- АСТТТСАТСТТАССТАТСССТАСТТСС-3'.

Умови ПЛР: денатурація протягом 2 хв. при 94°C; 40 циклів, що складаються з денатурації протягом 30 с при 94°C, відпалу праймерів протягом 55 с при 59°C, елонгації протягом 45 с при 72°C; остаточна елонгація протягом 5 хв при 72°C [309]. Перед проведенням ПДРФ аналізу всі зразки перевіряли на наявність ампліфікованого фрагменту (196 п.н.). Продукти ампліфікації далі піддавали рестрикції ферментом *MnII* (Thermo Fisher Scientific Inc.).

Реакцію проводили відповідно до інструкції виробника [310]. Наявність двох сайтів рестрикції (3 продукти: 110 п.н. + 58 п.н. + 28 п.н.) свідчила про *G* алель в -1082 позиції промотору гена *IL10*. Наявність одного сайту рестрикції (2 продукти: 138 п.н. + 58 п.н.), відповідно, - про *A* алель. Отже гомозиготи *GG* характеризувались наявністю трьох фрагментів ДНК розміром 110 п.н., 58 п.н. та 28 п.н.; гомозиготи *AA* характеризувались наявністю двох фрагментів розміром 138 п.н. та 58 п.н.; гетерозиготи *G/A* характеризувались наявністю чотирьох фрагментів розміром 138 п.н., 110 п.н., 58 п.н. та 28 п.н. Оскільки фрагменти 58 п.н. та 28 п.н. є малоінформативними (перший – через присутність у всіх варіантах генотипів, другий – через низьку молекулярну масу) при визначенні генотипу орієнтувалися переважно на наявність фрагментів 138 п.н. та/або 110 п.н. (рис. 2.6)



М – маркер молекулярної маси

4-5 – гомозиготи *AA*

6 – продукт ампліфікації до рестрикції

7 – гомозигота *GG*

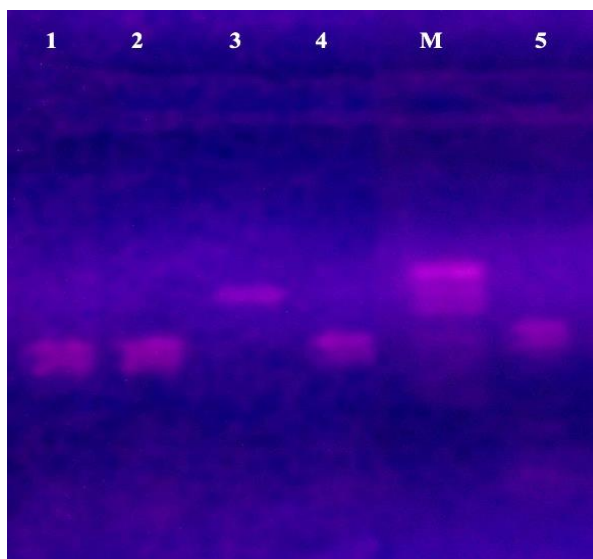
Рис. 2.6. Приклад електрофореграми з результатами генотипування за rs1800896 A>G поліморфізмом в позиції -1082 промоторної ділянки гена *IL10*

Типування *rs63750399 A>G (I716V)* поліморфізму в кодоні 716 екзону 17 гена *APP (amyloid beta (A4) precursor protein)* проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з наступним аналізом поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів (ПДРФ). Для ампліфікації використовували праймери [198, 311]:

rs63750399 F - 5'-ССТСАТССАААТГТССС-3'

rs63750399 R - 5'-GGTAAGTTGCAATGAAT-3'.

Умови ПЛР: денатурація протягом 3 хв. при 95°C; 30 циклів, що складаються з денатурації протягом 30 с при 94°C, відпалу праймерів протягом 30 с при 55°C, елонгації протягом 45 с при 72°C; остаточна елонгація протягом 10 хв при 72°C. Перед проведенням ПДРФ аналізу всі зразки перевіряли на наявність ампліфікованого фрагменту (499 п.н.). Продукти ампліфікації далі піддавали рестрикції ферментом *Sau3AI* (*Bsp143I*) (Thermo Fisher Scientific Inc.). Реакцію проводили відповідно до інструкції виробника [312]. Наявність сайту рестрикції (2 продукти рестрикції: 305 п.н. + 194 п.н.) свідчила про А алель в першій позиції кодона 716 (ATC) екзону 17 гена *APP* (Ile у 716 позиції поліпептидного ланцюга). Відсутність сайту рестрикції (один фрагмент 499 п.н.), відповідно, - про G алель (GTC кодон та Val у 716 позиції поліпептидного ланцюга). Отже гомозиготи AA (Ile/Ile) характеризувались наявністю двох фрагментів ДНК розміром 305 п.н. та 194 п.н.; гомозиготи GG (Val/Val) характеризувались наявністю одного фрагменту розміром 499 п.н.; гетерозиготи AG (Ile/Val) характеризувались наявністю трьох фрагментів розміром 499 п.н., 305 п.н. та 194 п.н. (рис. 2.7).



M – маркер молекулярної маси

1, 2, 4, 5 – гомозиготи AA

3 – продукт ампліфікації до рестрикції

Рис. 2.7. Приклад електрофореграми з результатами генотипування за *rs63750399 A>G* (I716V) поліморфізмом в кодоні 716 екзону 17 гена *APP*

Детекцію результатів ПЛР проводили шляхом розділення продуктів ампліфікації у 2 % агарозному гелі при постійній напрузі 70 В протягом 1 години. Для проведення електрофорезу використовували комерційні набори ELA-50 ("Неоген", Україна). Візуалізацію фрагментів проводили шляхом обробки гелю етидієм бромідом (BioChemica) та наступним аналізом на транслюмінаторі в ультрафіолетовому світлі. Розміри фрагментів визначали у порівнянні з маркером молекулярної маси pUC19 DNA/MspI (HpaII) Marker, 23 (Thermo Fisher Scientific Inc.).

2.2.5. Комплекс лікувально-профілактичних заходів при ХГКГ у дітей, хворих на МВ

Лікування ХГКГ у дітей здійснюється за стандартами згідно протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Дитяча терапевтична стоматологія». За показаннями, проводиться санація порожнини рота із залученням суміжних спеціалістів.

Лікування МВ є патогенетичним. Сутність курації хворих обумовлюють вторинні патологічні зміни у дихальній, травній, ендокринній та інших системах. Вона базується на комплексному мультидисциплінарному підході, здійснюється постійно та призначається пацієнтам у відповідності до їх стану і супутніх порушень. Лікування передбачає прийом антимікробних, муколітичних, ферментних лікарських засобів, вітамінів, імуномодуляторів, а також корекцію харчування, фізіотерапію, кінезіотерапію.

Запропонований нами лікувально-профілактичний комплекс розроблено, беручи до уваги загальну терапію соматичного захворювання. Визначені етіологічні чинники і патогенетичні ланки ХГКГ у дітей з МВ окреслили об'єм заходів, що призначаються з урахуванням індивідуальних клінічних характеристик хворих (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Загальні принципи профілактики та лікування ХГКГ
у дітей, хворих на МВ

Лікувально-профілактичні заходи	Засоби, що рекомендовані	Обґрунтування
Гігієнічне навчання догляду за порожниною рота дітей, просвітня робота з батьками	Рекомендації щодо правил гігієни порожнини рота	Формування мотивації та навичок гігієни. Профілактика травмування ясен.
Індивідуальний підбір засобів і методів гігієни, контроль якості проведених заходів	Зубні пасти, що містять ксиліт, гліцерофосфат кальцію, рослинні ферменти, іони кальцію, фосфору, магнію, молочні ферменти і лізоцим	Стимуляція слиновиділення, зниження в'язкості слини. Деструкція зубного нальоту. Зниження адгезії бактерій на поверхні зубів. Обмеження формування біоплівки. Мінералізація емалі зубів. Посилення місцевого імунітету порожнини рота.
	Ополіскувач порожнини рота, що містить активний комплекс мінералів, лактопероксидазу, лактоферин	Підвищення резистентності емалі. Регуляція балансу резидентної і патогенної мікрофлори. Зниження утворення зубного нальоту. Посилення місцевого імунітету порожнини рота.
	Зубна щітка з м'якою щетиною або середньої жорсткості згідно віку У період загострення – з м'якою щетиною	Профілактика негативного ставлення до процесу чищення зубів. Профілактика травмування ясен.
	Флоси, міжзубні йоршики	Очищення проксимальних поверхонь зубів.
Професійна гігієна порожнини рота	Антисептичні засоби групи окислювачів і галогенів для зрошення	Вплив на мікробну колонізацію порожнини рота. Посилення місцевого імунітету порожнини рота.
	Абразивна паста з перлітом, RDA 27 Циркулярні щітки Гумові чашечки Флоси Штрипси	Видалення зубного нальоту, пелікули з мінімальним ризиком пошкодження емалі. Полірування емалі. Профілактика травмування ясен.

Продовження таблиці 2.3

Місцева професійна терапія	Засіб для фторування емалі, лікування запалення та кровоточивості ясен	Підвищення резистентності емалі. Зниження адгезивних властивостей мікроорганізмів. Протизапальна дія Підтримка рівня вологи СОПР.
	Імуномодулюючий, муколітичний, антисептичний засоби для ротових ванночок та аплікацій на ясна	Протизапальна дія. Посилення місцевого імунітету порожнини рота. Муколітичний вплив на секрет слинних залоз.
	Електрофорез із засобом, що містить 0,01% р-ну мірамістину, на ділянку білявушних слинних залоз	Бактерицидна, противірусна, протизапальна, трофічна, гемодинамічна дія. Посилення місцевого імунітету порожнини рота. Посилення імуномодулюючого впливу фізіотерапевтичних факторів.
	Ультразвукова терапія на ділянку білявушних слинних залоз	Антисептичний, протизапальний, десенсибілізуючий, імуномодулюючий вплив. Стимуляція слиновиділення.
Санация порожнини рота: терапевтичне, ортодонтичне, ортопедичне, хірургічне лікування (за показаннями)	Лікування неускладненого, ускладненого карієсу зубів, захворювань СОПР. Видалення зубів. Корекція вуздечок язика, губ. Усунення зубо-щелепних аномалій.	Усунення патогенного впливу на тканини пародонту та на організм у цілому.
Динамічне спостереження		

У запропонованій сукупності заходів кожен компонент окремо та весь лікувально-профілактичний комплекс у цілому мають етіотропну і патогенетичну спрямованість та впливають на причину або механізм розвитку ХГКГ: рівень гігієнічних навичок, гігієнічний стан порожнини рота, мікробну колонізацію порожнини рота, рівень слиновиділення і властивості ротової рідини, стан місцевого імунітету. Застосування розробленого комплексу заходів дозволить запобігти безперервній інфекції, виникненню тяжчих форм

захворювань пародонту і розвитку ускладнень та сприятиме удосконаленню надання медичної допомоги дітям, хворим на МВ.

Лікувально-профілактичний комплекс при ХГКГ було застосовано у 30 хворих на МВ дітей. Усі пацієнти були розділені на групи:

- 1) діти з ХГКГ легкого ступеню тяжкості;
- 2) діти з ХГКГ середнього ступеню тяжкості;
- 3) діти з ХГКГ тяжкого ступеню тяжкості.

За результатами розподілу, до 1 групи віднесено 7 дітей, до 2-ї – 15 дітей, до 3-ї – 8 дітей.

Лікувально-профілактичний комплекс складався з наступних заходів:

1. Гігієнічне навчання догляду за порожниною рота дітей, просвітня робота з батьками. Мотивація пацієнтів до проведення регулярного гігієнічного догляду за порожниною рота.

2. Індивідуальний підбір засобів і методів гігієни порожнини рота, контроль якості проведених заходів. Використовували зубні щітки з м'якою щетиною або середньої жорсткості згідно віку. Для очищення проксимальних поверхонь зубів привчали дітей до використання флосів і зубних йоршиків. Для індивідуального щоденного догляду призначали зубні пасти «R.O.C.S. PRO baby» (R.O.C.S., Російська Федерація) – для дітей від 1 - 3 років, «R.O.C.S. Квітка жасмина» (R.O.C.S., Російська Федерація), «Splat Junior» (ТОВ «СПЛАТ-КОСМЕТИКА», Російська Федерація) – для дітей від 4-х років. Вказані пасти містять ксиліт, гліцерофосфат кальцію, рослинні ферменти, іони кальцію, фосфору, магнію, лактопероксидазу, лактоферин і лізоцим. Як допоміжний засіб, після кожного прийому їжі впродовж дня та після чищення зубів призначали використання ополіскувачу порожнини рота «Кальцій і молочні ферменти» (ТОВ «СПЛАТ-КОСМЕТИКА», Російська Федерація), що містить кальцію лактат, лактопероксидазу, лактоферин.

3. Професійна гігієна порожнини рота. Заходи професійної гігієни склалися з антисептичної обробки слизової оболонки ясен, видалення

зубного нальоту, зубної бляшки, полірування поверхні зубів та застосування фторвмісного засобу для обробки зубів.

Для антисептичної обробки ясен застосували 3 % розчин перекису водню (ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна, реєстраційне посвідчення № UA/ 7655/01/01) і 0,01 % розчин мірамістину (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна, реєстраційне посвідчення № UA/ 1804/02/01).

Для видалення немінералізованих зубних відкладень використовували циркулярні щітки, що мають відносно невелику силу тертя, і гумові чашечки. Абразивні пасти Cleanic (Kerr, США) без фтору низького ступеню дисперсності (RDA 27) застосовували для очищення та наступного полірування поверхні зубів. Ці пасти не пошкоджують емаль зубів, їх абразивність у процесі полірування змінюється – наповнювач перліт перетворюється з грубого на дрібнозернистий. Крім того, при використанні унідоз виключається можливість перехресного інфікування, що є важливим чинником, особливо для хворих на МВ. Апроксимальні поверхні зубів очищували полірувальними смужками.

З метою зниження початкової фіксації МО на поверхню зубів, посилення резистентності емалі, зменшення запалення ясен проводили обробку всіх груп зубів і ясен гелем «Фторасепт» (ЗАО «ОЭЗ «ВладМиВа», Російська Федерація). Засіб містить активні речовини хлоргексидину біглюконат (бактерицидна, протизапальна дія), амінофторид (зниження метаболічної активності МО, попередження утворення біоплівки і розвитку карієсу, вплив на формування секреторного імунітету, ремінералізуюча дія) та бетаїн (підтримка водного балансу СОПР). Дітям до 6-ти років аплікацію гелю здійснювали з використанням зубної щітки. З 6-ти років Фторасепт застосовували в індивідуальних дентоальвеолярних капах. Такий спосіб забезпечує тривалий контакт та збереження концентрації діючих речовин. Час процедури – 20 хвилин.

4. Місцева професійна терапія. З метою протизапальної дії, локальної імунокорекції та муколітичного впливу на секрет слинних залоз призначали застосування у вигляді ротових ванночок суміші 12,5 % розчину кислоти акридоноцтової («Циклоферон», ТОВ "Науково-технологічна фармацевтична фірма "ПОЛІСАН", Російська Федерація, реєстраційне посвідчення № UA/7671/02/01) і 0,9 % розчину натрію хлориду (ТОВ "Юрія-Фарм", Україна, реєстраційне посвідчення № UA/8331/01/01) у співвідношенні 1: 3.

Для аплікацій на ясна використовували 0,01 % розчину мірамістину (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна, реєстраційне посвідчення № UA/ 1804/02/01). Час процедури – 10 хвилин.

Враховуючи бактерицидний, протизапальний, гемодинамічний, імуномодулюючий і стимулюючий слиновиділення вплив фізіотерапевтичних факторів, хворим призначалися електро- та ультразвукова терапія. Виходячи з даних, що при МВ білявушні слинні залози гістологічно не змінені, застосували методики фізіотерапії на ділянку цих залоз.

Для проведення електрофорезу використовували апарат «Поток-1». На гідрофільні прокладки анода (+) наносили 3 мл 0,01 % розчину мірамістину (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна, реєстраційне посвідчення № UA/ 1804/02/01). Струм дозується в міліампер, величина його визначається зоною впливу, послідовністю процедури і адаптацією до сили струму у пацієнта. Поступово підвищували силу струму, від 0,03-0,08 мА на 1 см² площі, до появи відчуття легкого поколювання. Тривалість процедури – 10 хв.

Методика проведення ультразвукової терапії полягала у наступному. Шкіру у ділянці проекції білявушних слинних залоз обробляли вазеліновою олією. Випромінювач ультразвукового терапевтичного апарату УЗТ-13.01 повільними круговими рухами переміщували по шкірі ділянки слинних залоз. Площа впливу 3x4 см, режим роботи імпульсний 4 мс, інтенсивність – 0,2 Вт/см², час процедури – по 3 хв. на ділянку.

Із вибраних заходів і засобів було запропоновано базовий лікувально-профілактичний комплекс та доповнення до нього відповідно до ступеню тяжкості ХГКГ.

Базовий лікувально-профілактичний комплекс:

- 1) професійна гігієна ротової порожнини – 1 процедура;
- 2) індивідуальна гігієна – чищення зубів пастою «R.O.C.S. PRO baby» вранці та ввечері після їжі (1-3 років) та пастою «R.O.C.S. Квітка жасмина», «Splat Junior» вранці та ввечері після їжі (4 - 17 років);
- 3) застосування ополіскувача ротової порожнини «Кальцій і молочні ферменти» після кожного прийому їжі;
- 4) аплікація гелю Фторасепт – 1 раз на день, № 7;
- 5) електрофорез 0,01% розчину мірамістину на ділянку білявушних слинних залоз – 1 раз на день, № 7;
- б) ультразвукова терапія на ділянку білявушних слинних залоз – 1 раз на день, № 7.

У групі легкого ступеню тяжкості ХГКГ застосовували базовий лікувально-профілактичний комплекс.

У групі середнього ступеню тяжкості ХГКГ застосовували:

- 1) базовий лікувально-профілактичний комплекс;
- 2) ротові ванночки із сумішшю 12,5 % розчину кислоти акридоноцтової і 0,9 % розчину натрію хлориду – 1 раз на день, № 7.

У групі важкого ступеню тяжкості ХГКГ застосовували:

- 1) базовий лікувально-профілактичний комплекс;
- 2) ротові ванночки із сумішшю 12,5 % розчину кислоти акридоноцтової і 0,9 % розчину натрію хлориду – 1 раз на день, № 10;
- 3) аплікації на ясна 0,01 % розчину мірамістину – 1 раз на день, № 10.

Ефективність проведення лікувально-профілактичних заходів у дітей, хворих на МВ, оцінювали одразу після проведення курсу лікування та через 3 місяці.

2.2.6. Статистична обробка результатів досліджень

Отримані дані обчислювали загальноприйнятими методиками варіаційної статистики за допомогою пакетів прикладних програм для статистичного аналізу даних Microsoft Excel та Statistica 8.0.

Було застосовано наступні методи:

1) перевірка розподілу даних на відповідність нормальному закону – використання критерію Шапіро-Уїлка, критичний рівень значимості $p = 0,05$;

2) аналіз загальних властивостей – описова статистика: розрахунок вибіркового середнього та його середньої помилки ($M \pm m$);

3) оцінка вірогідності різниці отриманих результатів у порівнюваних групах за допомогою критерію Ст'юдента (t), Мана-Уїтні (U), тесту Уїлкоксона (T), критичне значення рівня значимості приймалося $p = 0,05$;

4) кореляційний аналіз – розрахунок парних коефіцієнтів кореляції за допомогою лінійної кореляції Пірсона (r) та рангової кореляції Спірмена (R).

Статистичну обробку даних молекулярно-генетичного дослідження за якісними показниками встановлювали за допомогою критеріїв Краскелла-Уолліса та Мана-Уїтні. Різницю між основною та контрольною групами за кількісними показниками встановлювали за допомогою дисперсійного аналізу кількісних ознак (ANOVA). Порівняння рядів розподілів здійснювали за допомогою критерію Пірсона χ^2 [313, 314].

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Стоматологічна захворюваність дітей, хворих на муковісцидоз

Первинне обстеження дітей складалося з опитування, зовнішнього і внутрішньоротового огляду. При опитуванні з'ясовано, що всі діти (100 %) проходять плановий огляд у лікаря стоматолога 1 раз на рік. До фахівців з метою стоматологічної санації зверталися 11 (36,7 %) осіб. Батьки пацієнтів указали на те, що на стоматологічному прийомі професійну гігієну порожнини рота та лікування запальних захворювань ясен нікому з дітей не проводили. Профілактичні заходи – герметизацію фісур перших постійних молярів, було проведено у 1 (3,3 %) дитини. Ортодонтичне лікування отримувала 1 (3,3 %) дитина.

Затримку термінів прорізування тимчасових і постійних зубів відмітили батьки 3 (10 %) дітей.

З анамнезу встановлено недостатній рівень індивідуальних гігієнічних заходів. Так, лише 8 (26,7 %) пацієнтів чистять зуби 2 рази на день, 12 (40 %) – 1 раз на день, решта – не слідкують за регулярністю гігієнічного догляду. Керуються рекомендаціями лікаря стоматолога щодо вибору зубної пасти і щітки 6 (20 %) пацієнтів. Ополіскувачами порожнини рота та флосами не користується ніхто з досліджуваної групи.

Пацієнти пред'являли скарги на наявність каріозних порожнин (у 9 випадках, або 30 %), біль у ділянці причинних зубів (у 4 випадках, або 13,3 %), запалення ясен біля хворого зубу (у 3 випадках, або 10 %). При опитуванні щодо стану пародонту з'ясовано, що 7 (23,3 %) пацієнтів скаржилися на періодичну кровоточивість ясен під час чистки зубів, іноді неприємні відчуття у яснах. На відчуття сухості у ротовій порожнині скаржилися 9 (30%) пацієнтів. Ротовий тип дихання відзначили 7 (23,3 %) осіб. Потребу запивати водою їжу вказали 12 (40 %) пацієнтів. Сухість та поява лусочок, тріщин на

губах та у кутках рота турбували 19 (63,3 %) хворих. Діти та їх батьки відзначили також наявність шкідливих звичок – прикушування губ, язика, олівців – у 6 (20 %) пацієнтів (рис. 3.1).

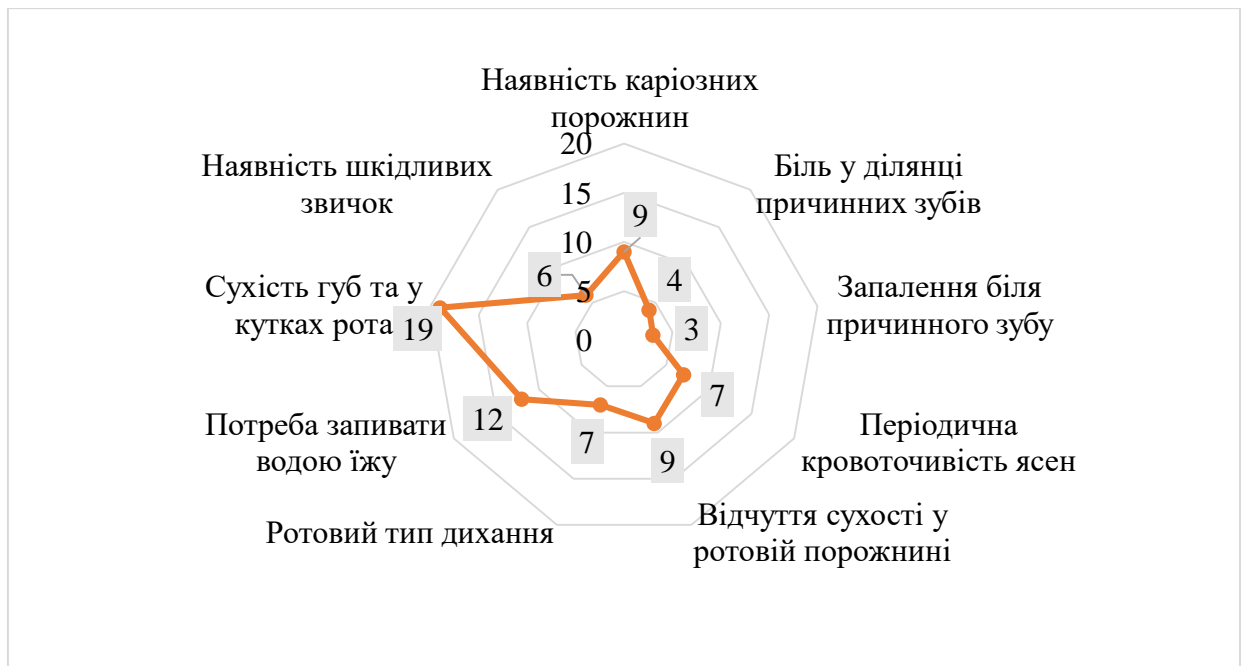


Рис. 3.1. Показники стоматологічної патології у хворих на МВ дітей (скарги пацієнтів).

При оцінці загального стану хворих відмічено затримку фізичного розвитку у дітей старшого віку. Діти активно йшли на контакт з лікарем, за деяким виключенням, а саме, три дитини виявили ознаки емоційної напруги.

Зовнішній огляд щелепно-лицевої ділянки виявив бліду, суху шкіру обличчя, у 21 (70 %) дитини сухість червоної облямівки губ, набряк, наявність лусочок, тріщин, мацерацій шкіри у кутках рота. У 13 (43,3 %) дітей спостерігався ангулярний хейліт (рис. 3.2, а; б). Виявлено порушення носового дихання у 21 (70 %) дитини.

При внутрішньоротовому огляді виявлено пастозність, сухість СОПР, посилення судинного малюнку у 17 (56,7 %) пацієнтів. Для 24 (80 %) дітей були характерні зміни зовнішнього вигляду язика: набряк, порушення злущення епітелію сосочків, складчастість. Чотири (13,3 %) дитини мали клінічну картину десквамативного глоситу.



Рис. 3.2. Патологічні зміни червоної облямівки губ у дітей з МВ: хронічна тріщина нижньої губи (а), ангулярний хейліт (б).

Одинадцять (36,7 %) хворих мали ознаки порушення співвідношення щелеп, аномалії зубних рядів або положення окремих зубів, 4 (13,3 %) – аномалію прикріплення вуздечки верхньої губи (рис. 3.3).

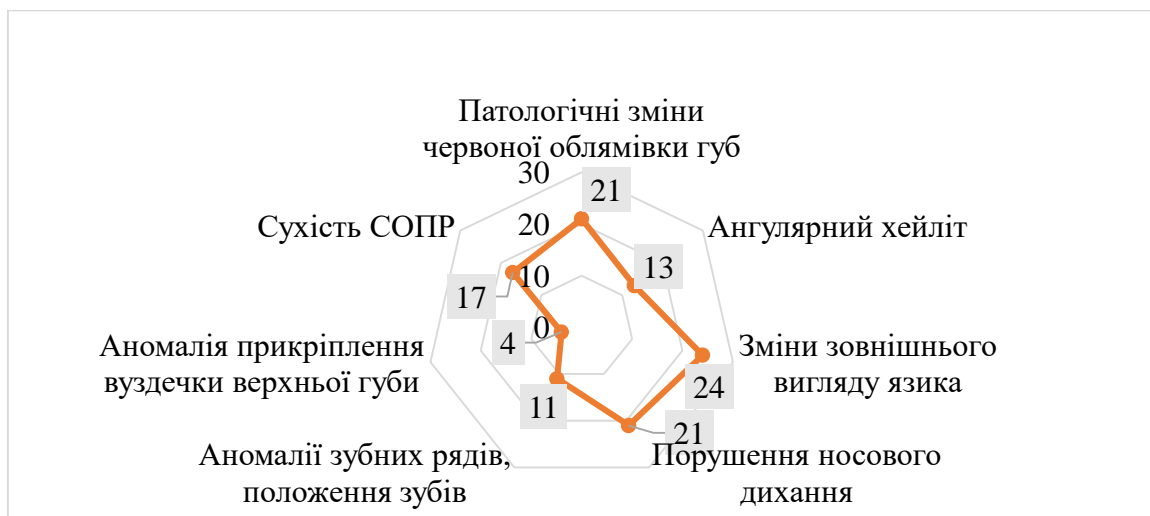


Рис. 3.3. Показники стоматологічної патології хворих на МВ (зовнішній та внутрішньоротовий огляд).

Порушення терміну прорізування тимчасових і постійних зубів виявлено у 2 (6,7 %) пацієнтів основної групи.

3.1.1. Аналіз гігієнічного стану порожнини рота і показників карієсу зубів

Огляд зубів виявив відкладення м'якого нальоту та зубної бляшки, що вкривали значну частину поверхні зубів. Нашарування мали жовтуватий колір,

при зондуванні щільно з'єднані з поверхнею зубів. Під час опитування було з'ясовано, що діти самостійно не мали змоги повністю видалити наліт під час чищення зубів (рис. 3.4, а; б).



а.



б.

Рис. 3.4. Зубний наліт у дітей, хворих на МВ (а, б; фарбування розчином Колор-тест № 3).

Результати визначення стану гігієни порожнини рота за індексами, що оцінюють площу нальоту, представлені у таблиці (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Показники стану гігієни порожнини рота у обстежених дітей

Показник	Основна група, (M±m)				Всього, (M±m)	
	0-3 років, n = 8	4-7 років, n = 6	8-12 років, n = 9	13-17 років, n = 7	Основна група, n = 30	Контрольна група, n = 23
ІГ	1,8±0,2	2,48±0,21	2,27±0,37	2,70±0,27	2,39±0,17*	1,61±0,11*
ОHI-S	1,55±0,25	2,42±0,28	2,12±0,15	2,19±0,21	2,19±0,11*	1,08±0,11*
ГІ	0,92±0,08	-	-	-	0,92±0,08	0,75±0,25

Примітка. * – різниця статистично достовірна ($p < 0,01$) між групами порівняння

Як бачимо з отриманих даних, середні значення індексів ІГ, ГІ і ОHI-S в основній групі відповідають градації «незадовільна» та «погана» гігієна. У

групі контролю ці показники становлять: ІГ – «задовільна» гігієна, ОНІ-S – «добра» гігієна, ПІ – «погана» гігієна .

Аналізуючи стан гігієни порожнини рота у дітей основної групи, ми виявили, що за значенням ІГ(ПІ) в основній групі лише у 3 (10,0 %) дітей була оцінка «добра», у 9 (30,0 %) дітей – «задовільна», у 8 (26,7 %) дітей «незадовільна»; 8 (26,7 %) дітей мали «погану» гігієну, а 2 (6,7 %) дітей – «дуже погану» (рис. 3.5).

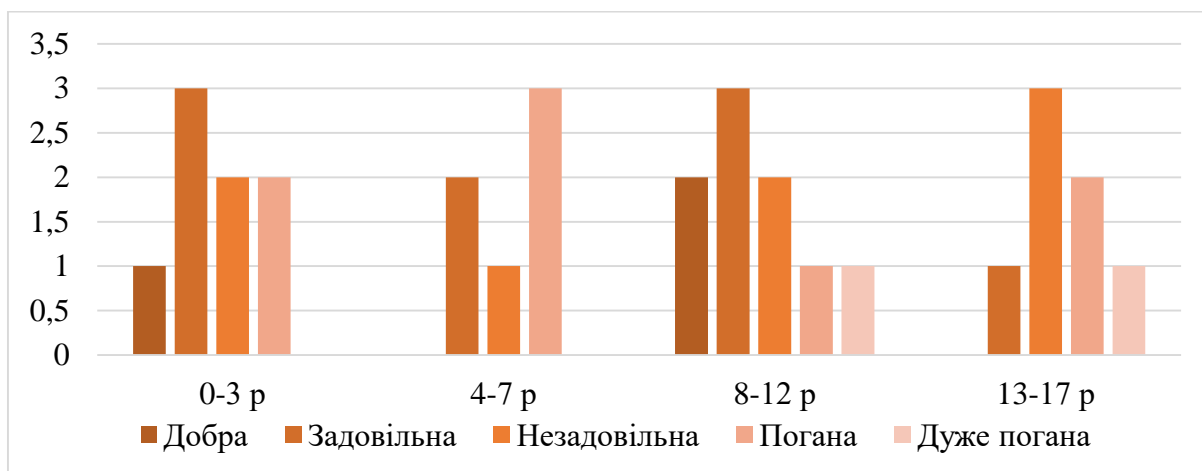


Рис. 3.5. Рівень гігієни порожнини рота у дітей з МВ, індекс ІГ (ПІ)

Індекс ОНІ- S у 4 дітей (16,7 %), хворих на МВ, оцінювався як «задовільна» гігієна, у 13 дітей (54,2 %) – як «незадовільна», і «погана» гігієна у 7 (29,1 %) дітей. У жодної дитини основної групи не зареєстровано «доброї» гігієни порожнини рота за цим індексом (рис. 3.6).

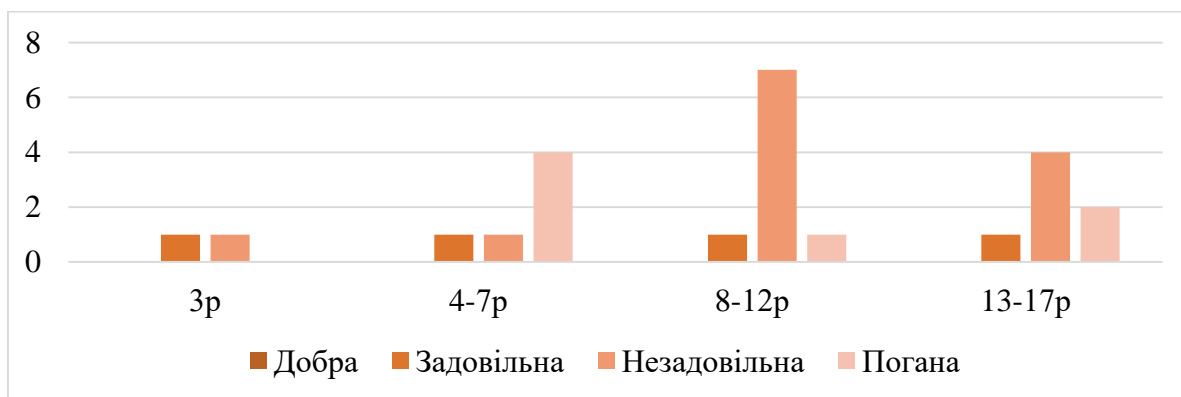


Рис. 3.6. Рівень гігієни порожнини рота у дітей з МВ, індекс ОНІ- S

У групі порівняння за значенням ІГ «добра» гігієна виявлена у 11 осіб (55 %), «задовільна» - у 6 осіб (30 %), «незадовільна» та «погана» - у 3 дітей (15 %). Оцінка індексу ОНІ- S виявила, що у 4 (20 %) дітей «добра» гігієна, у 14-ти (70 %) – «задовільна», у 2-х (10 %) – «незадовільна». «Погана» гігієна серед дітей контрольної групи виявлена за індексом ГІ. Таким чином, ми виявили значну розбіжність цих показників у дітей груп порівняння.

Серед хворих дітей, в залежності від типу мутації гена ТРБМ, спостерігалися наступні значення досліджуваних індексів (табл. 3.2).

За індексом ІГ у I і III-й групах не зареєстровано «доброї» і «дуже поганої» гігієни. За індексом ОНІ- S у жодній з груп не визначено «доброї» гігієни, а також «задовільної» у I групі. Одночасно, значення найбільших індексів гігієни у дітей II-ї групи вищі за ці показники у дітей I та III-ї груп, проте, різниця не достовірно значима. За індексом ГІ, у всіх дітей до 3-х років визначений «поганий» рівень гігієни порожнини рота.

Таблиця 3.2

Частотна характеристика індексної оцінки гігієни порожнини рота у дітей з МВ в залежності від типу мутації гена ТРБМ

Показник		Групи за типом мутації гена ТРБМ					
		I. F508del/F508del n = 5		II. F508del/інша n = 15		III. Інша/інша n = 10	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
ІГ	1,1-1,5	-	-	3	27,2	-	-
	1,6-2,0	1	20	2	18,2	4	50
	2,1-2,5	2	40	2	18,2	2	25
	2,6-3,4	2	40	2	18,2	2	25
	3,5-5,0	-	-	2	18,2	-	-
	Всього	5	100	11	100	8	100
Середнє значення, M±m	2,38±0,17		2,44±0,36		2,33±0,20		

Продовження таблиці 3.2

ОНІ- S	0-0,6	-	-	-	-	-	-
	0,7-1,6	-	-	2	18,2	2	25
	1,7-2,5	4	80	5	45,4	4	50
	$\geq 2,6$	1	20	4	36,4	2	25
	Всього	5	100	11	100	8	100
	Середнє значення, $M \pm m$	2,2 \pm 0,17		2,24 \pm 0,17		2,11 \pm 0,21	
ГІ	0	-	-	-	-	-	-
	0,1-0,4	-	-	-	-	-	-
	0,5-1,0	-	-	4	100	2	100
	Всього	-	-	4	100	2	100
	Середнє значення, $M \pm m$	-		1,00 \pm 0,00		0,75 \pm 0,25	

За результатами клінічного обстеження виявлено, що показник поширеності карієсу в основній групі становить 53,3 %, що відповідає середньому рівню. У групі порівняння це значення зростає до 69,6 %, що теж належить до середнього рівня поширеності карієсу (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Показники поширеності та інтенсивності карієсу зубів
у обстежених дітей

Показник	Основна група, (M \pm m)				Всього, (M \pm m)	
	0-3 років, n = 8	4-7 років, n = 6	8-12 років, n = 9	13-17 років, n = 7	Основна група, n = 30	Контрольн а група, n = 23
Поширеність карієсу, %	25	66,7	77,8	42,9	53,3	69,6
Інтенсивність карієсу кп(в), КПВ, кп(в)+КПВ	1,00 \pm 0,76	3,83 \pm 1,51	2,56 \pm 0,71	3,00 \pm 1,62	2,50 \pm 0,56	2,78 \pm 0,62

Продовження таблиці 3.3

Компонент «к», «К» / частка у кп(в), КПВ, кп(в)+КПВ, %	8 / 100	9 / 39,1	21 / 91,3	16 / 76,2	54 / 72	17 / 26,6
Компонент «п», «П» / частка у кп(в), КПВ, кп(в)+КПВ, %	-	8 / 34,8	2 / 8,7	5 / 23,8	15 / 20	47 / 73,4
Компонент «в», «В» / частка у кп(в), КПВ, кп(в)+КПВ, %	-	6 / 26,1	-	-	6 / 8	-
ІРІК	0,46±0,37	0,68±0,25	0,40±0,13	0,29±0,15	0,45±0,12	0,43±0,09

Інтенсивність карієсу у дітей основної групи, у середньому, становила $2,50 \pm 0,56$, в той час як у групі контролю цей показник був вищим – $2,78 \pm 0,62$. При цьому, не мали каріозних уражень та видалених з приводу захворювання зубів 14 (46,7 %) дітей основної групи, а у групі порівняння – 7 (30,4 %) дітей.

Аналіз наведених даних свідчить про те, що у структурі індексу кп(в), КПВ, кп(в)+КПВ у дітей основної групи переважає компонент карієсу – 54 (72 %) проти 17 (26,6 %) у групі контролю. Напроти, у групі порівняння вищий показник компоненту пломб – 47 (73,4 %) проти 15 (29 %) в основній групі. Компонент «в» видалених тимчасових зубів поза терміном фізіологічної зміни в основній групі також присутній, на відміну від групи контролю. Такі дані вказують на низький рівень стоматологічної санації дітей, хворих на МВ.

Показники інтенсивності карієсу в основній групі розподілились наступним чином: низький рівень індексу визначено у дітей віком 0-3 років, вищі значення у хворих дітей спостерігаються у період змінного прикусу від 4-7 років. Розподіл значень ІРІК у вікових групах хворих дітей виглядає наступним чином (рис. 3.7).

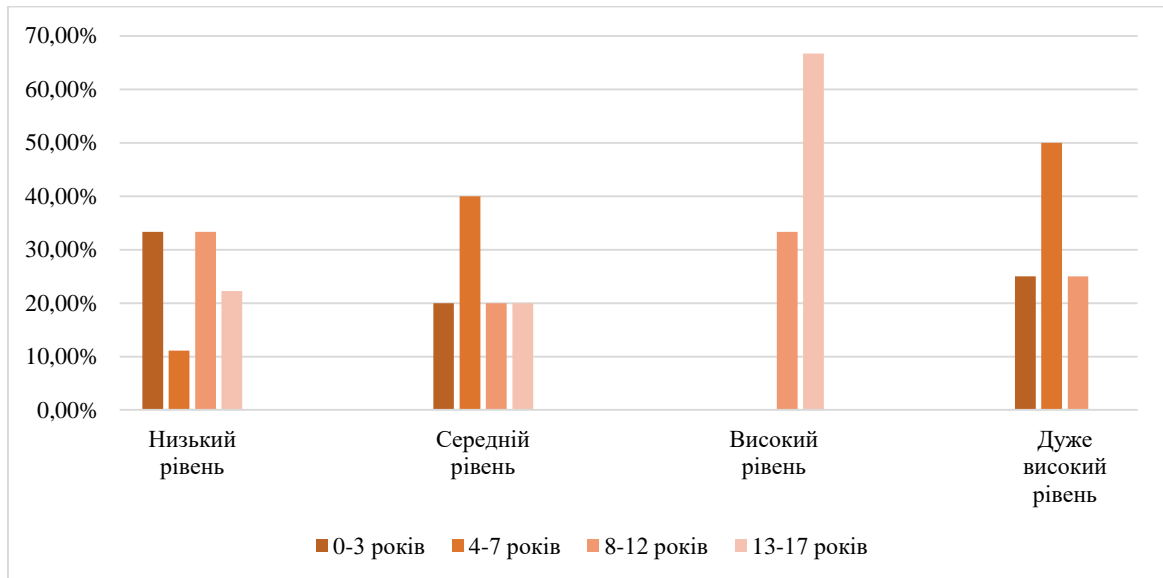


Рис. 3.7. Розподіл значень індексу ІРІК у вікових групах дітей з МВ

Аналіз отриманих даних показав, що у трьох вікових групах найбільша частка дітей має низький індивідуальний рівень інтенсивності карієсу. У дітей 4-7 років зареєстрована інтенсивність карієсу низького, середнього та дуже високого рівня. Високий рівень не виявлений у дітей до 7 років. Дуже високий рівень індексу не характерний для дітей 13-17 років. Загалом, низький рівень індексу мали 18 дітей (60 %), середній рівень – 5 дітей (16,7 %), високий – 3 (10 %) і дуже високий рівень інтенсивності карієсу мали 4 дитини (13,3 %), хворих на МВ.

Дослідження ІРІК у групі порівняння виявив наступне. Низький рівень індексу мали 12 дітей (52,2 %), середній рівень – 4 дитини (17,4 %), високий – 5 (21,7 %) і дуже високий рівень інтенсивності карієсу мали 2 дитини (8,7 %). Отже, в обох групах найбільша частка дітей мала низький рівень карієсу. Натомість, у дітей групи порівняння відмічалася більша частка високого ступеню індексу, а у групі хворих дітей – дуже високого ступеню.

Отримані дані виявляють кореляційні зв'язки в основній групі: ІГ – ОНІ- S ($r=0,45$, $p < 0,05$), КПВ, кп(в) – ОНІ- S ($R = 0,41$, $p < 0,05$), КПВ, кп(в) – ІРІК ($R = 0,91$, $p < 0,01$).

Для визначення залежності ступеню ураження карієсом дітей з МВ від типу мутації гену ТРБМ, був проведений аналіз, результати якого представлені у таблиці (табл. 3.4; рис. 3.8, а; б).

Таблиця 3.4

Характеристика показників карієсу зубів у дітей з МВ
в залежності від типу мутації гену ТРБМ

Показник	Групи за типом мутації гену ТРБМ		
	I. F508del/F508del	II. F508del/інша	III. Інша/інша
Інтенсивність карієсу кп(в), КПВ, кп(в)+КПВ	3,0±2,00	1,87±0,72	3,2±0,92
ІРІК	0,42±0,28	0,41±0,21	0,52±0,13

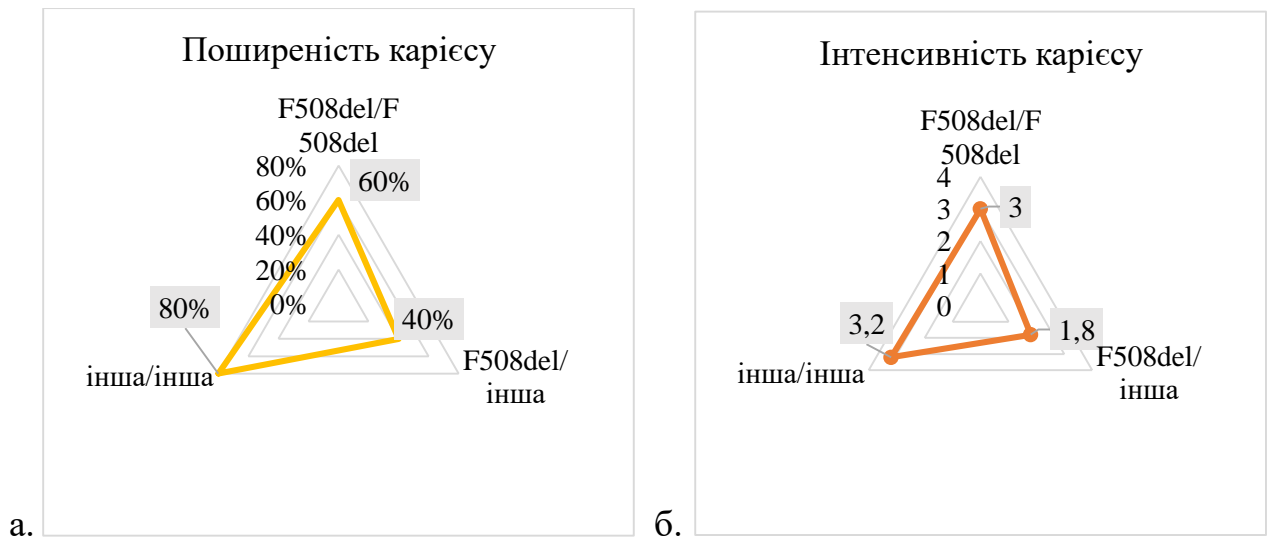


Рис. 3.8. Поширеність (а) та інтенсивність (б) карієсу у дітей з МВ в залежності від типу мутації гену ТРБМ

Оцінка показників, які характеризують каріозний процес, показала, що найбільша поширеність й інтенсивність патології твердих тканин зубів характерна для III-ї групи дітей. У цій групі пацієнти із двома мутаціями, відмінними від мажорної або невідомими – генотип інша/інша. На другому місці за цими показниками група дітей – гомозигот з генотипом F508del/F508del. Цей вид мутації вважається «важким» за ступенем ураження

органів і систем організму. Хворі, гомозиготні за F508del мутацією, мають важкі ураження легень, підшлункової залози, більше за інших хворих чутливі до інфекції *P. aeruginosa*. Проте, щодо епідеміологічних індикаторів карієсу, виявлено, що дана група пацієнтів поступається першістю.

Таким чином, оцінка гігієни ротової порожнини виявила «незадовільний» стан у дітей з МВ, на відміну від контрольної групи, де зареєстровано «добру» та «задовільну» гігієну. Дослідження показників карієсу показало, що хворі на МВ діти мають нижчі значення поширеності й інтенсивності карієсу, більший відсоток інтактних зубів у порівнянні з дітьми контрольної групи. Проте, серед дітей основної групи більша частка має показник ІРІК дуже високого ступеню, а також ознаки низького рівня стоматологічної санації, про що свідчать високі значення компонента «К» («к») в індексі інтенсивності карієсу та низькі значення компонента «П» («п»).

Простежуючи відмінності між пацієнтами з різними варіантами мутацій гену ТРБМ, було виявлено, що найвищі показники карієсу у III-й групі дітей. Показники ж гігієни ротової порожнини виявилися гіршими у дітей II-ї групи [315].

3.1.2. Клінічна оцінка стану тканин пародонта

Під час огляду ясен у всіх дітей, хворих на МВ, визначено гіперемію, більше виражену на сосочках, по краю вільної частини ясен та, в окремих випадках, на альвеолярній частині ясен протягом всього зубного ряду. Сосочки ясен дещо збільшені, спостерігаються валикоподібні потовщення ясенного краю, помірний набряк. Слизова оболонка ясен має пастозний вигляд, пальпація не болісна.

Для оцінки стану тканин пародонту були використані індекси КІІ та РМА (рис. 3.9, а; б; табл. 3.5).

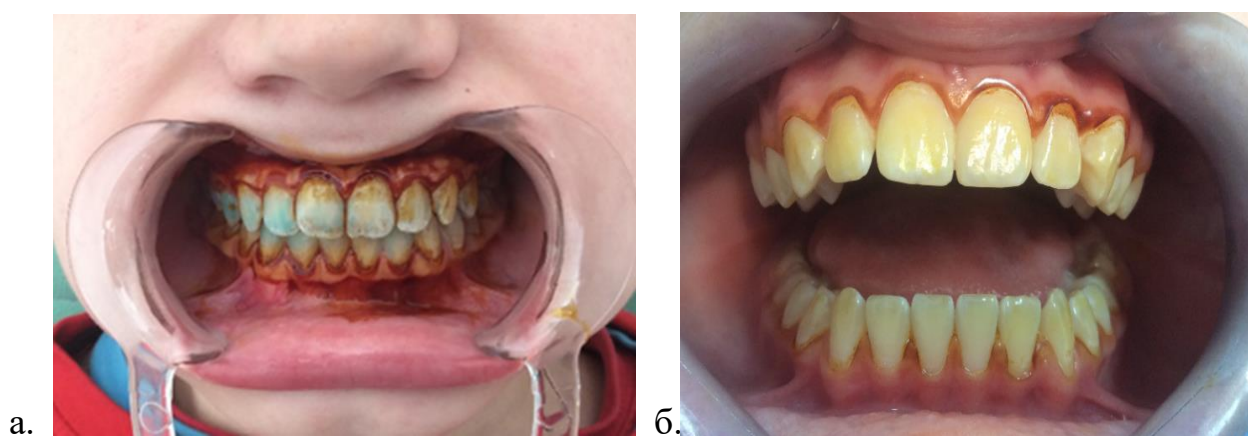


Рис. 3. 9. Визначення індексу РМА у хворих на МВ дітей (а, б; фарбування розчином Колор-тест № 3).

Таблиця 3.5

Показники індексної оцінки пародонтального статусу у обстежених дітей

Показник	Основна група, (M±m)				Всього, (M±m)	
	0-3 роки, n = 2	4-7 років, n = 6	8-12 років, n = 9	13-17 років, n = 7	Основна група, n = 24	Контрольна група, n = 23
КПШ	1,00±0,3	1,32±0,19	1,61±0,14	1,50±0,20	1,49±0,09*	1,05±0,07*
РМА	30,5±14,5	43,60± 6,16	48,58±6,09	51,26±6,90	47,98± 3,47*	9,17±2,29*

Примітка. * – різниця статистично достовірна ($p < 0,01$) між групами порівняння

Значення індексу КПШ склалися з урахування наявності м'якого зубного нальоту та кровоточивості ясен, оскільки ознак зубного каменю, патологічних ясенних кишень і рухомості зубів виявлено не було. Середні значення індексу оцінюються як легкий ступінь захворювання в основній групі ($1,49 \pm 0,09$) і у групі порівняння ($1,05 \pm 0,07$).

Індекс РМА відображає ступінь інтенсивності запалення ясен. Оцінка індексу виявила значні відмінності в основній і контрольній групі: $47,98 \pm 3,47$ і $9,17 \pm 2,29$ відповідно. Середнє значення індексу в основній групі відповідає середньому ступеню гінгівіту.

Найбільша частка – 17 дітей (70,8 %) серед хворих на МВ за індексом КПІ мали легкий ступінь ураження тканин пародонту, 4 особи (16,7 %) мали ризик захворювань пародонту, у 3 осіб (12,5 %) визначено середній ступінь. У групі порівняння зареєстровано 15 пацієнтів (65,2 %) з ризиком виникнення захворювань пародонту, та 8 осіб (34,8 %) мали легкий ступінь ураження. За цим індексом, тяжкий ступінь патології пародонту не зареєстровано в обох групах, крім того, у групі порівняння не виявлено також середнього ступеню захворювання. Аналіз індексу за віком представлено на рисунку 3.10.

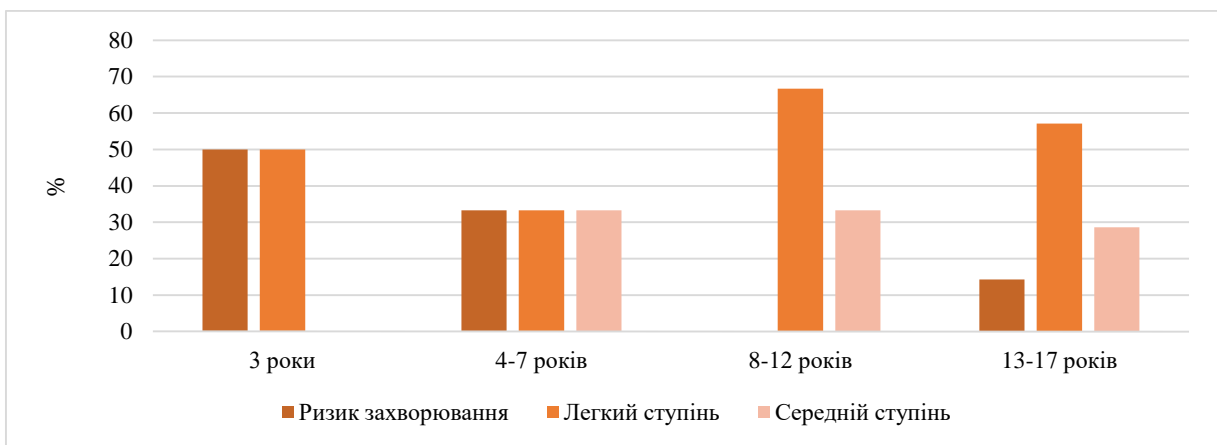


Рис. 3.10. Характеристика індексу КПІ у вікових групах дітей з МВ

За індексом РМА у 3 (12,5 %) дітей з МВ легкий ступінь, у 10 (41,7 %) дітей середній ступінь і у 11 (45,8 %) – тяжкий ступінь гінгівіту. Розподіл досліджуваних значень у вікових групах хворих дітей виглядає наступним чином (рис. 3.11).

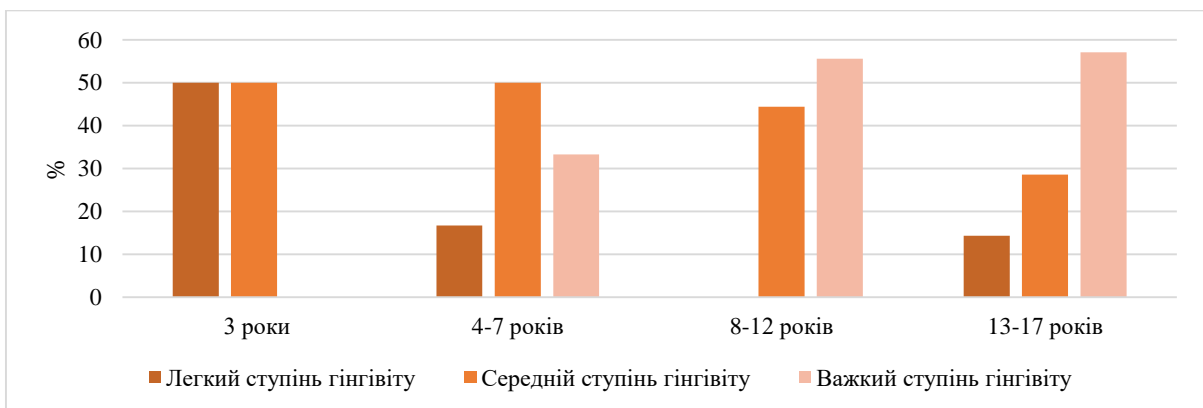


Рис. 3.11. Характеристика індексу РМА у вікових групах дітей з МВ

Отже, найбільша частка хворих на МВ дітей мали легкий (за індексом КПІ) та тяжкий (за індексом РМА) ступінь гінгівіту. Спостерігається тенденція збільшення значень обох індексів з віком дітей.

Серед дітей основної групи, в залежності від типу мутації гену ТРБМ, спостерігалися наступні значення досліджуваних індексів (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Частотна характеристика оцінки індексів
КПІ та РМА у дітей з МВ в залежності від типу мутації гену ТРБМ

Показник		Групи за типом мутації гену ТРБМ					
		I. F508del/F508del		II. F508del/інша		III. Інша/інша	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
КПІ	0,1-1,0	1	20	2	18,2	1	12,5
	1,1-2,0	4	80	7	63,6	6	75
	2,1-3,5	-	-	2	18,2	1	12,5
	> 3,5	-	-	-	-	-	-
	Всього	5	100	11	100	8	100
	Середнє значення, М±m	1,5±0,17		1,52±0,14		1,44±0,19	
РМА	≤ 24%	1	20	1	9,1	1	12,5
	25-50%	1	20	4	36,4	5	62,5
	≥ 51%	3	60	6	54,5	2	25
	Всього	5	100	11	100	8	100
	Середнє значення, М±m	43,32±7,19		52,39±4,92		44,82±5,66	

Проведений аналіз показав, що за індексом КПІ найбільше середнє значення зареєстроване у дітей II-ї групи. Тяжкого ступеню за цим індексом не зареєстровано.

За індексом РМА, визначені показники інтерпретуються як тяжчі ступені захворювання пародонту. У I і II-й групах більший відсоток тяжкого

ступеню, а у III-й групі – середнього ступеню гінгівіту. Середні значення індексу вищі у II-й групі.

Таким чином, в усіх випадках у дітей, що мають МВ, спостерігався клінічний стан хронічного генералізованого катарального гінгівіту. Діагноз встановлено за МКХ-10, на підставі клінічних проявів та протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Дитяча терапевтична стоматологія» [316]. За ступенем тяжкості у 7 (23,3 %) дітей з МВ діагностовано легкий ступінь, у 15 (50 %) дітей – середній і у 8 (26,7 %) дітей – тяжкий ступінь тяжкості ХГКГ (табл. 3.7; рис. 3.12).

Таблиця 3.7

Розподіл ХГКГ за ступенем тяжкості у групах дітей з МВ

Ступінь тяжкості ХГКГ	Групи за віком (кількість дітей/ частка у загальній кількості,%)				Групи за видом мутації гену ТРБМ (кількість дітей / частка у загальній кількості,%)		
	0-3 років, n = 8	4-7 років, n = 6	8-12 років, n = 9	13-17 років, n = 7	I, n = 5	II, n = 15	III, n = 10
Легкий	5/62,5	1/16,7	-	1/14,3	1/20	3/20	3/30
Середній	3/37,5	4/66,6	4/44,4	4/57,1	3/60	7/46,7	5/50
Тяжкий	-	1/16,7	5/55,6	2/28,6	1/20	5/33,3	2/20

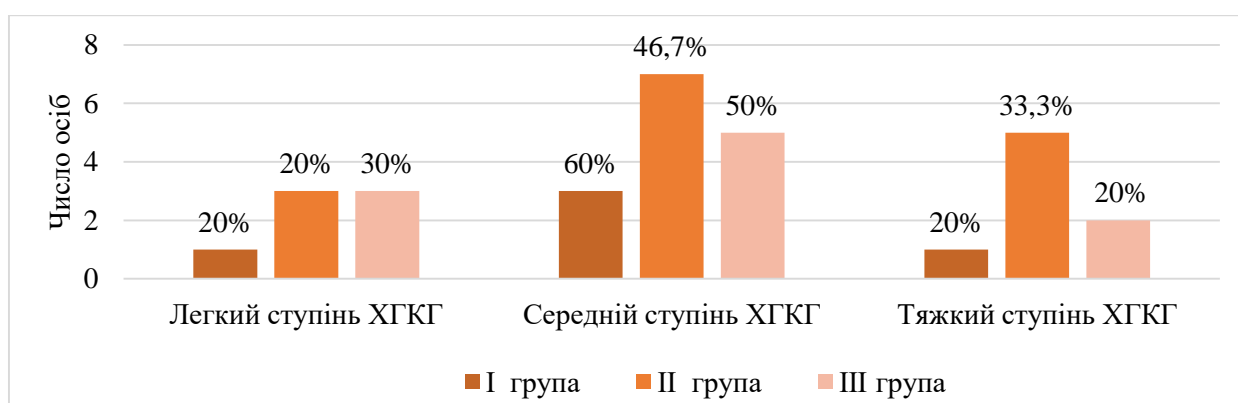


Рис. 3.12. Характеристика ХГКГ за ступенем тяжкості у групах різного типу мутації гену ТРБМ

Результати дослідження показали, що ХГКГ має тенденцію до обтяження з віком дитини. Так, у дітей 0-3 років більшу частку становить ХГКГ легкого ступеню, а тяжкий ступінь у цієї групи не виявлено. У групі 4-7 років визначено всі три ступені тяжкості ХГКГ, найбільшу частку становить середній ступінь. Тяжкий ступінь захворювання діагностовано у дітей старших груп, при цьому найбільший його відсоток у віковій групі 8-12 років.

Аналіз розподілу ХГКГ за ступенем тяжкості у групах за типом мутації гену ТРБМ виявив найтяжчі прояви захворювання серед дітей II-ї групи – гетерозигот за F508del мутацією [317, 318].

3.2. Аналіз мікробної колонізації зубної бляшки у дітей, хворих на муковісцидоз

При вивченні структури представників мікробіоти зубного нальоту хворих на МВ було виділено 70 штамів умовно-патогенних МО і 58 штамів умовно-патогенних МО – у дітей контрольної групи. У хворих основної групи найбільш значущими були α -гемолітичні стрептококи (40 %), в той час як у контрольній групі провідне місце належало *Neisseria* spp. (39,7 %) і α -гемолітичним стрептококам (36,2 %) (табл. 3.8). Частка бактерій роду *Neisseria* у хворих на МВ становила 24,3%. У пацієнтів обох груп у порівнюваних значеннях виділялися гриби *C. albicans* (18,6 % - в основній групі, 18,9 % - у контрольній групі). У хворих основної групи порівняно з контрольною групою значно переважали *S. aureus* (8,5 % і 1,7 % відповідно), а також виявлялися грамнегативні палички *E. aerogenes* (4,3 %) та *E. coli* (4,3 %). Отримані результати свідчать про те, що у хворих на МВ відбувається часткове заміщення представників нормальної мікрофлори ротової порожнини α -гемолітичних стрептококів і непатогенних *Neisseria* spp. умовно-патогенними МО, а саме *S. aureus*, *E. aerogenes* і *E. coli*. Кількісні характеристики виділеної мікрофлори у хворих основної групи не мали вірогідної різниці від контрольної групи (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Питома вага окремих представників мікрофлори,
виділеної із зубного нальоту

Мікроорганізми	Групи			
	основна		контрольна	
	частота виділення мікроорганізмів (абсолютне значення/%)	щільність мікробної колонізації lg КУО/г (M±m)	частота виділення мікроорганізмів (абсолютне значення/%)	щільність мікробної колонізації lg КУО/г (M±m)
α-гемолітичні стрептококи	28/40	6,18±0,6	21/36,2	6,14±0,5
<i>S. aureus</i>	6/8,5	4,33±0,8	1/1,7	4,0±0,0
<i>S. epidermidis</i>	-	-	2/3,5	4±0,0
<i>Neisseria spp.</i>	17/24,3	5,24±0,8	23/39,7	5,48±0,7
<i>E. aerogenes</i>	3/4,3	4,67±0,6	-	-
<i>E. coli</i>	3/4,3	4±0,0	-	-
<i>C. albicans</i>	13/18,6	4,38±0,7	11/18,9	4,05±0,9

Ізольовані із зубного нальоту МО у дітей контрольної групи виділялися тільки в асоціаціях, в той час як у хворих на МВ 90 % МО виявлялися в асоціаціях, а 10 % - у монокультурі (табл. 3.9). У контрольній групі більшість асоціацій була представлена грампозитивними і грамнегативними бактеріями (56,5 %), у дітей основної групи такі асоціації виявлялися у 48,1 % випадків. У 48,1 % хворих на МВ і 43,5 % дітей групи порівняння до бактеріальної мікрофлори приєднувалися гриби *C. albicans*. Виявлені асоціації МО в обох групах були як двох-, так і трьохкомпонентні.

Таблиця 3. 9

Склад мікрофлори (асоціації), виділеної із зубного нальоту

Мікроорганізми	Частота виділення у дітей основної групи		Частота виділення у дітей контрольної групи	
	Абсолютна кількість	%	Абсолютна кількість	%
Монокультура	3	10	0	0
Асоціації:	27	90	23	100
Бактерії + <i>C. albicans</i>	13	48,1	10	43,5
Грампозитивні бактерії	1	3,8	0	0
Грампозитивні бактерії + грамнегативні бактерії	13	48,1	13	56,5
Двохкомпонентні	14	46,7	12	52,2
Трьохкомпонентні	13	43,3	11	47,8

Найчастіше до складу двохкомпонентних асоціацій в обох групах входили α -гемолітичні стрептококи і *Neisseria spp.*, до яких у випадку трьохкомпонентних асоціацій приєднувалися гриби *C. albicans* (табл. 3.10, табл. 3.11).

Таблиця 3.10

Якісний та кількісний склад двохкомпонентних асоціацій,
виділених із зубного нальоту

Вид мікроорганізму	Частота асоціацій				
	<i>Neisseria spp.</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. aerogenes</i>	<i>E.coli</i>	<i>C. albicans</i>
Основна група					
α -гемолітичні стрептококи	7	1	0	3	2
<i>S. aureus</i>	0	0	1	0	0
Контрольна група					
α -гемолітичні стрептококи	10	0	0	0	0
<i>S. epidermidis</i>	2	0	0	0	0

У деяких хворих на МВ α -гемолітичні стрептококи були представлені в асоціаціях зі *S. aureus* або грамнегативними паличками *E. aerogenes* чи *E.coli*.

Таблиця 3.11

Якісний та кількісний склад трьохкомпонентних асоціацій,
виділених із зубного нальоту

Асоціації	Частота асоціацій	
	Основна група	Контрольна група
α -гемолітичні стрептококи + <i>Neisseria</i> spp. + <i>C. albicans</i>	9	10
α -гемолітичні стрептококи + <i>S. aureus</i> + <i>C. albicans</i>	1	0
<i>S. aureus</i> + <i>E. aerogenes</i> + <i>C. albicans</i>	1	0
<i>S. aureus</i> + <i>E. aerogenes</i> + <i>Neisseria</i> spp.	1	0
α -гемолітичні стрептококи + <i>S. aureus</i> + <i>E. aerogenes</i>	1	0
α -гемолітичні стрептококи + <i>S. aureus</i> + <i>Neisseria</i> spp.	0	1

Результати аналізу поширеності МО в основній групі в залежності від віку показали, що у старших дітей зростає роль *C. albicans* і *S. aureus* в запальних процесах ротової порожнини за рахунок витіснення представників нормальної мікрофлори ротової порожнини α -гемолітичних стрептококів і непатогенних нейсерій (табл. 3.12). Так, кількість виділених штамів *S. aureus* у хворих 8-12 і 13-17 років становила по 13,0 % та 11,1 % відповідно, тоді як у віковій групі 0-3 роки стафілокок не виділявся зовсім, а у групі 4-7 років – тільки у 7,1 % випадків.

Розширення мікробіоценозу зубного нальоту за рахунок *C. albicans* мало чітко виражену вікову залежність. У той час, як у дітей групи 0-3 роки частка грибів становила лише 13,3 %, у хворих 4-7 та 8-12 років – 14,3 % і 17,4 % відповідно, то у дітей віком 13-17 років кандиди виділялися у 27,8 % випадків. Натомість, частка стрептококів у хворих 13-17 років знизилася до 33,3 %, а непатогенних нейсерій – до 22,2 %, що було нижче за показники молодших вікових груп. Зокрема, у дітей вікової групи 0-3 роки α -гемолітичні стрептококи виділялися у 53,3 %, а непатогенні нейсерії у 26,7 % випадків. Грамнегативні палички *E. aerogenes* і *E. coli* виділялися у поодиноких випадках.

Таблиця 3.12

Питома вага окремих представників мікрофлори, виділеної із зубного нальоту
хворих на МВ, в залежності від віку
(абсолютне значення/відсоток)

Мікроорганізми	Вікові групи			
	0-3 років, n = 8	4-7 років, n = 6	8-12 років, n = 9	13-17 років, n = 7
<i>Streptococcus</i> spp.	8 / 53,3	6 / 42,9	8 / 34,8	6 / 33,3
<i>S. aureus</i>	0	1 / 7,1	3 / 13,0	2 / 11,1
<i>Neisseria</i> spp.	4 / 26,7	4 / 28,6	5 / 21,8	4 / 22,2
<i>C. albicans</i>	2 / 13,3	2 / 14,3	4 / 17,4	5 / 27,8
<i>E. aerogenes</i>	-	1 / 7,1	1 / 4,3	1 / 5,6
<i>E. coli</i>	1 / 6,7	-	2 / 8,7	-

При вивченні мікрофлори, виділеної із мокротиння і зіву хворих на МВ, було ідентифіковано 10 видів і 2 роди МО (табл. 3.13). Спостерігалася залежність між частотою виділення бактерій і грибів із мокротиння і зіву. Найпоширенішими були бактерії роду *Pseudomonas* (*P. aeruginosa* і *P. alcaligenes*) – 26,5 % у мокротинні і 16,3 % у зіві. Наступними за значущістю були *S. aureus* (14,7 % і 14,3 % відповідно) та *Streptococcus* spp. (14,7 % і 22,4 % відповідно). *C. albicans* виділялися у 11,8 % випадків із мокротиння і у 6,1 % – із зіву.

Таблиця 3.13

Питома вага окремих представників мікрофлори, виділеної із мокротиння і зіву
хворих на МВ дітей

Мікроорганізми	Частота виділення із мокротиння		Частота виділення із зіву	
	Абсолютна кількість	%	Абсолютна кількість	%
<i>P. aeruginosa</i>	7	20,6	5	10,2
<i>P. alcaligenes</i>	2	5,9	3	6,1

Продовження таблиці 3.13

<i>S. aureus</i>	5	14,7	7	14,3
<i>S. saprophyticus</i>	1	2,9	-	-
<i>Streptococcus spp.</i>	5	14,7	11	22,4
<i>S. pneumoniae</i>	2	5,9	-	-
<i>S. viridans</i>	-	-	1	2,0
<i>S. epidermidis</i>	1	2,9	9	18,4
<i>E. faecium</i>	2	5,9	5	10,2
<i>E. cloacae</i>	2	5,9	1	2,0
<i>E. coli</i>	-	-	2	4,1
<i>A. lwoffii</i>	2	5,9	-	-
<i>C. albicans</i>	4	11,8	3	6,1
<i>C. krusei</i>	-	-	1	2,0
<i>A. niger</i>	1	2,9	-	-
<i>Flavobacterium spp.</i>	-	-	1	2,0
Всього штамів	34		49	

При інфекціях легень у хворих на МВ виділяється більшість бактерій із навколишнього середовища, включаючи *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *B. cereus*, гриби, атипіві мікобактерії, тоді як *S. pneumoniae*, *H. influenzae* або *M. catarrhalis* й інші бактерії, які належать до ендогенної мікрофлори, у цих хворих зустрічаються значно рідше. Більше того, у зв'язку з хронічним перебігом захворювання легень бактеріальні патогени, такі як *S. aureus* або *P. aeruginosa*, міняють свій фенотип. При цьому розвиваються мукоїдні або малі колоніальні варіації, які важко розпізнати в не спеціалізованих лабораторіях [97].

У більшості випадків у мокротинні і змивах із зіву переважали грампозитивні бактерії. Лише в поодиноких випадках виділялися грамнегативні палички, а саме *Enterobacter cloacae* і *Acinetobacter lwoffii* (по 5,9 %) із мокротиння, а *E. coli* (4,1 %) і *Flavobacterium spp.* (2,0 %) із зіву.

МО родів *Flavobacterium* (*Chryseobacterium*), *P. aeruginosa* і *Acinetobacter* spp. належать до групи неферментуючих бактерій, які викликають розвиток інфекцій переважно у імунокомпрометованих хворих [289].

Розширення видового складу мікробіоценозів за рахунок грибів роду *Candida* також свідчить про зниження колонізаційної резистентності слизових оболонок дихальних шляхів.

Порівнюючи мікрофлору, виділену із мокротиння, зіву та зубного нальоту хворих на МВ, була виявлена залежність між колонізацією указаних біотопів *S. aureus* і грибами *C. albicans*. У трьох із шести хворих (50 %), у яких виділявся стафілокок із зубного нальоту, даний патоген був присутній і в змивах із зіву у клінічно значимих значеннях. Гриби *C. albicans*, які висівалися із зубного нальоту у 13 дітей основної групи, були також виявлені в мокротинні і зіву у шести із них (46 %). Альфа-гемолітичні стрептококи є представниками нормальної мікрофлори ротової порожнини, тому вони виділялися із зубного нальоту майже у всіх хворих (у 28 хворих або 93 %) із щільністю мікробної колонізації $10^{6,18}$ КУО/г. Указані МО були виявлені у мокротинні у 5 хворих із щільністю мікробної колонізації 10^5 КУО/г і зіву – у 11 хворих із щільністю мікробної колонізації $10^{6,7}$ КУО/г.

Таким чином, мікробіоценоз зубного нальоту дітей, хворих на МВ, характеризується активною колонізацією поверхні зубів α -гемолітичними стрептококами, які виділяються в асоціаціях як з грампозитивними чи грамнегативними бактеріями, так і з грибами *C. albicans*. Порівняно із результатами аналізу мікрофлори зубного нальоту дітей, які не хворіли на МВ, спостерігається розширення спектру МО за рахунок витіснення непатогенних нейсерій золотистим стафілококом та умовно-патогенними грамнегативними паличками родини *Enterobacteriaceae* [319, 320].

3.3. Оцінка біофізичних показників ротової рідини у дітей, хворих на муковісцидоз

Вивчення ротової рідини представляє непересічний інтерес, оскільки особливості її складу і властивостей сприяють забезпеченню гомеостазу порожнини рота, а будь-які структурні зміни є діагностичною ознакою захворювання. Динамічний іонний склад ротової рідини забезпечує процеси мінералізації зубів, об'єм слиновиділення і реологічні властивості ротової рідини, що, в свою чергу, впливає на протимікробну, буферну, захисну та інші функції цієї біологічної субстанції [321-325].

Доступність та неінвазивність забору необхідної кількості матеріалу обумовлюють можливість широкого впровадження методів дослідження ротової рідини у практику (рис. 3.13).

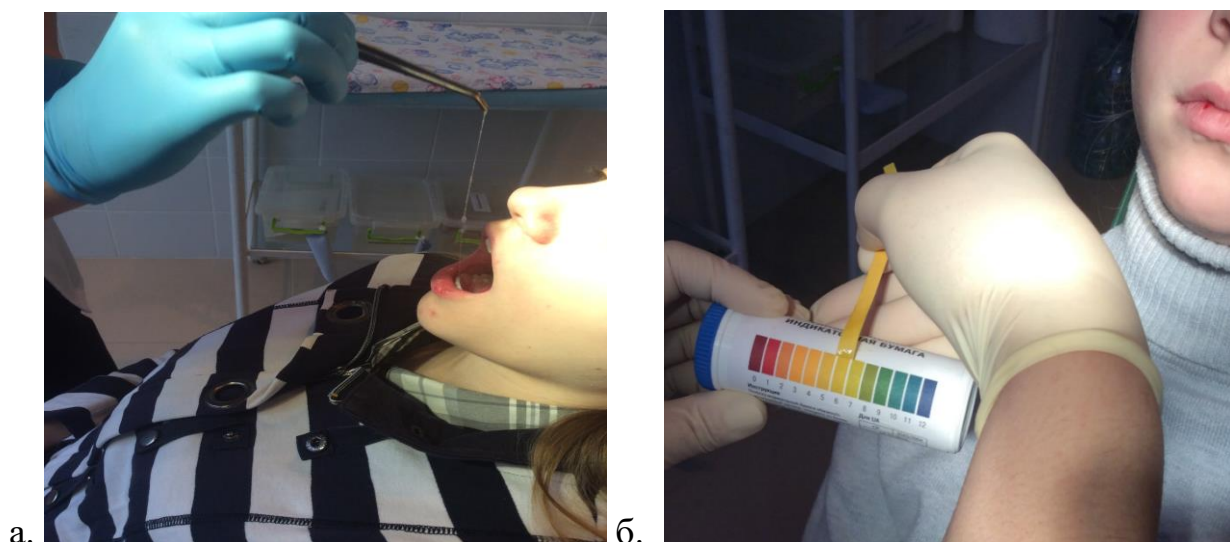


Рис. 3.13. Дослідження біофізичних властивостей ротової рідини хворих на МВ дітей: тест тягучості ротової рідини (а), визначення рН ротової рідини (б)

Результати дослідження у дітей ШС, рН ротової рідини, рівня ТРР та МПРР наведені у таблиці 3.14. З наведених даних видно погіршення біофізичних показників ротової рідини у дітей основної групи та вірогідну їх відмінність у порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 3.14

Показники біофізичних властивостей ротової рідини
у досліджуваних групах

Показник	Основна група, (M±m)				Всього, (M±m)	
	0-3 років, n = 8	4-7 років, n = 6	8-12 років, n = 9	13-17 років, n = 7	Основна група, n = 30	Контрольна група, n = 23
ШС, мл/хв	-	0,17 ± 0,03	0,20 ± 0,02	0,18 ± 0,02	0,19±0,01* (n = 22)	0,39±0,01*
ТРР, од.	0,63 ± 0,50	1,17 ± 0,17	0,67 ± 0,44	1,14 ± 0,40	1,07±0,17*	-1,13±0,25*
МПРР, бали	2,59 ± 0,34	2,07 ± 0,35	2,48 ± 0,31	2,50 ± 0,22	2,34±0,13	2,81±0,21
pH, од.	6,00 ± 0,27	5,67 ± 0,33	6,00 ± 0,17	6,00 ± 0,31	5,93±0,13**	6,40±0,19**

Примітки:

- * – різниця статистично достовірна ($p < 0,01$) між групами порівняння
- ** – різниця статистично достовірна ($p < 0,05$) між групами порівняння

Аналіз показав вірогідно нижчі значення ШС у групі хворих дітей, ніж у контрольній (0,19±0,01 і 0,39±0,01 відповідно). ШС у дітей основної групи складала, загалом, менше, ніж 1 мл за 5 хвилин. Вікові значення дещо варіюють та мають тенденцію до зниження ШС у старших дітей.

ТРР також виявила вікові коливання значень та показала вірогідні відмінності в основній і контрольній групах (1,07±0,17 і -1,13±0,25 відповідно).

Середнє значення показника МПРР у групі хворих дітей становить 2,34±0,13, що відноситься до задовільного рівня; у групі порівняння значення МПРР 2,81±0,21 також визначається як задовільний рівень. Вищі значення МПРР виявлено у дітей 0-3 років (рис.3.14).

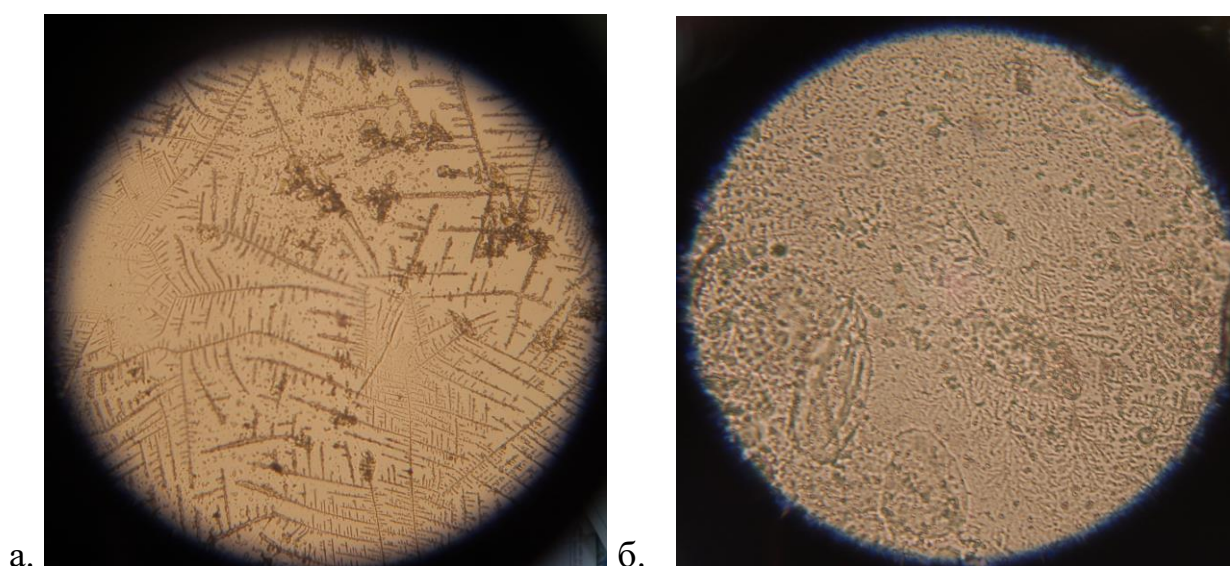


Рис. 3.14. Тип мікрокристалізації ротової рідини хворих на МВ дітей: а – пацієнт 2 років, I тип, кп(в)=0; б – пацієнтка 16 років, III тип, КПВ=10

У дітей з МВ спостерігається підвищений рівень кислотності ротової рідини ($5,93 \pm 0,13$ од.), відмінності вірогідні в основній і контрольній групах ($p < 0,05$).

Як показали результати дослідження, найнижчі показники ШС, МПРР і рівня рН та найвища ТРР спостерігаються у дітей 4-7 років. Кращі властивості ротової рідини серед хворих дітей визначено у молодшій віковій групі 0-3 років.

Дослідження показників біофізичних властивостей ротової рідини серед хворих на МВ дітей з різним ступенем тяжкості ХГКГ наведені у таблиці 3.15.

Таблиця 3.15

Характеристика біофізичних властивостей ротової рідини у дітей з МВ в залежності від ступеню тяжкості ХГКГ

Показник	Ступінь тяжкості ХГКГ		
	Легкий, n = 7	Середній, n = 15	Тяжкий, n = 8
ШС, мл/хв	$0,19 \pm 0,05$	$0,19 \pm 0,02$	$0,18 \pm 0,02$
ТРР, од.	$1,14 \pm 0,14$	$0,87 \pm 0,32$	$1,38 \pm 0,18$

Продовження таблиці 3.15

МППР, бали	2,39±0,31	2,20±0,15	2,58±0,32
pH, од.	6,29±0,29	5,93±0,18	5,63±0,18

З обтяженням ХГКГ спостерігається зниження ШС і рівня рН ротової рідини та збільшення її тягучості. Кращий показник ТРР виявлено у групі дітей із середнім ступенем тяжкості, а МППР – у групі із тяжким ступенем тяжкості ХГКГ.

Серед хворих на МВ, в залежності від виду мутації гена ТРБМ, спостерігалися наступні значення досліджуваних показників (табл. 3.16).

Таблиця 3.16

Характеристика біофізичних властивостей ротової рідини у дітей з МВ в залежності від типу мутації гена ТРБМ

Показник	Групи за типом мутації гена ТРБМ		
	I. F508del/F508del n = 5	II. F508del/інша n = 15	III. Інша/інша n = 10
ШС, мл/хв	0,20±0,05	0,18±0,06	0,20±0,08
ТРР, од.	0,40±1,34**	1,40±0,50**	0,90±1,10
МППР, бали	2,34±0,88	2,40±0,71	2,26±0,75
pH, од.	5,50±0,50	6,00±0,19	5,80±0,37

Примітка. ** – вірогідність змін ($p < 0,05$) між групами

Аналіз виявив погіршення показників ШС та ТРР серед дітей II-ї групи, при цьому, рівні МППР та pH виявилися вищими у порівнянні з іншими групами. Ці дані співвідносяться з визначеними нами низькими показниками карієсу зубів і найтяжчими проявами ХГКГ серед дітей II-ї групи. Відповідно, нижчі показники МППР зворотно корелюють з високою ураженістю карієсом зубів у дітей III-ї групи ($R = -0,49$, $p < 0,05$). Між I і II-ю групами показник ТРР виявив вірогідні відмінності ($p < 0,05$).

Порівняльний аналіз біофізичних властивостей ротової рідини дітей основної та контрольної групи свідчить про зниження нестимульованого слиновиділення, рівня мікрокристалізації, підвищення тягучості та рівня кислотності ротової рідини у хворих дітей. Отримані дані виявляють кореляційні зв'язки між показниками карієсу зубів і властивостями ротової рідини: виявлено достовірний від'ємний зв'язок ($p < 0,05$) між ШС – ТРР ($R = -0,67$), рН – ІРІК ($R = -0,57$) та МППР – КПВ ($R = -0,49$); показник ТРР прямо впливає на значення КПВ ($R = 0,49$). Спостерігається погіршення досліджуваних показників у групі 4-7 років у порівнянні з іншими віковими групами [326].

3.4. Аналіз факторів місцевого імунітету порожнини рота у дітей, хворих на муковісцидоз

Визначна роль у розвитку захворювань зубів і пародонту належить факторам специфічної та неспецифічної резистентності, які обумовлюють місцевий імунітет ротової порожнини – sIgA, IgA, IgM, IgG, муцинам, лізоциму та ін. [327-329]. Видовий склад виділеної нами у дослідженні мікрофлори у хворих на МВ, свідчить про зниження колонізаційної резистентності слизових оболонок, що має відобразитись на показниках вказаних факторів імунітету.

Визначення імуноглобулінів у ротовій рідині застосовується у ранній діагностиці захворювань пародонту і для оцінки ефективності проведених лікувальних заходів [330-333]. Результати дослідження вмісту вказаних факторів у ротовій рідині наведені у таблиці 3.17.

При визначенні рівнів Ig у ротовій рідині дітей були виявлені вірогідні відмінності у всіх показниках основної групи порівняно із групою контролю. При цьому спостерігалось зниження концентрації sIgA у дітей, хворих на МВ, у 1,4 раза і підвищення концентрації інших Ig, а саме IgA – у 2,3 раза, IgG і IgM – у 1,5 раза порівняно із контрольною групою.

Таблиця 3.17

Показники вмісту імуноглобулінів у ротовій рідині
у обстежених дітей, мг/л

Показник	Основна група, (M±m)				Всього, (M±m)	
	0-3 років, n = 8	4-7 років, n = 6	8-12 років, n = 9	13-17 років, n = 7	Основна група, n = 30	Контрольна група, n = 23
sIgA, мг/л	87,43±2,65	94,92±5,69	94,43±4,92	94,27±6,51	92,62±2,44*	132,5±7,67*
IgA, мг/л	4,17±0,22	4,13±0,33	4,11±0,21	3,71±0,19	4,04±0,11*	1,94±0,09*
IgM, мг/л	4,97±0,22	5,31±0,08	4,98±0,11	5,10±0,17	5,07±0,08*	3,37±0,11*
IgG, мг/л	2,90±0,09	3,03±0,11	3,05±0,13	2,78±0,16	2,94±0,06*	2,02 ±0,06*

Примітка. * – вірогідність змін ($p < 0,01$) порівняно з контролем

Було виявлено, що найнижчий рівень sIgA спостерігався у дітей 0-3 років (рис. 3.15, а). Вірогідне зростання концентрації інших Ig порівняно з контролем відбувалося у всіх вікових групах без істотних відмінностей між окремими віковими групами (рис. 3.15, б).

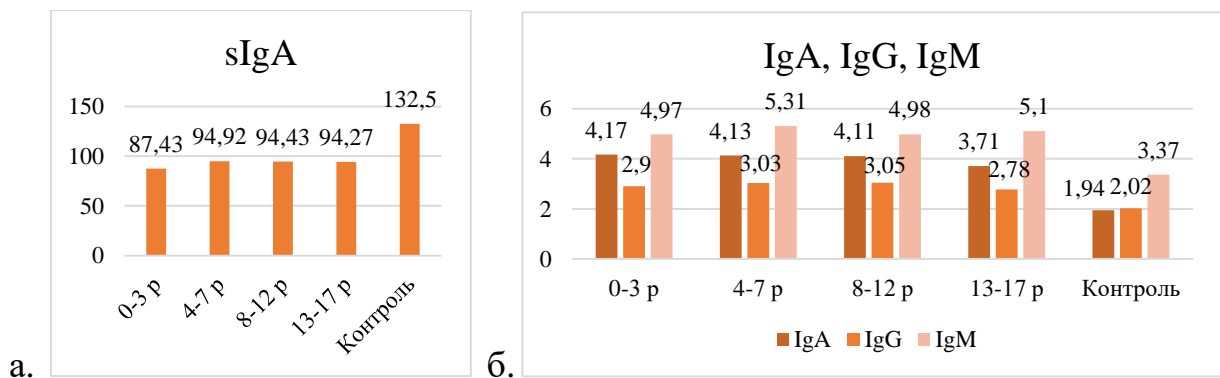


Рис. 3.15. Порівняльна характеристика вмісту імуноглобулінів у ротовій рідині дітей, хворих на МВ, залежно від віку: а – sIgA; б – IgA, IgG, IgM

Для визначення ступеня мікробного обсіменіння та дисбіозу було проведено дослідження активності лізоциму та уреаз. Виявлене вірогідне зростання у 2,2 рази активності уреаз у дітей, хворих на МВ, порівняно з контрольною групою дітей, що свідчить про зростання обсіменіння ротової

порожнини. Крім того, у дітей основної групи відмічалось вірогідне зниження майже у 1,5 рази активності лізоциму (табл. 3.18).

Таблиця 3.18

Показники активності уреазы та лізоциму і ступінь дисбіозу у дітей основної і контрольної груп

Група	Активність уреазы, мкмоль/хв/л	Активність лізоциму, у.о./л	Ступінь дисбіозу
Основна, n = 30	9,56±0,37**	10,29±0,28**	3,25
Контрольна, n = 23	4,37±0,15**	15,37±0,29**	1,00

Примітка. ** – вірогідність змін ($p < 0,05$) порівняно з контролем

З метою виявлення залежності ступеня дисбіозу від віку хворих дітей, був проведений аналіз, який виявив наступне (табл. 3.19).

Таблиця 3.19

Показники активності лізоциму та уреазы і ступінь дисбіозу у дітей, хворих на МВ, залежно від віку

Вік, роки	Активність уреазы, мкмоль/хв/л	Увідн	Активність лізоциму, у.о./л	Лвідн	СД
0-3	10,19 ±1,56**	2,28	9,21±0,19**	0,58	3,9**
4-7	11,41±1,20**	2,55	8,64±0,75**	0,55	4,6**
8-12	8,61±2,30**	1,93	10,95±1,51**	0,69	2,8**
13-17	8,91 ±2,16**	1,99	10,72±1,94**	0,68	2,9**

Примітка. ** – вірогідність змін ($p < 0,05$) порівняно з контролем

Найвищий рівень дисбіозу спостерігався у дітей до 7 років, що було зумовлене, зокрема, зниженням активності лізоциму у 1,7 (0-3 років) і 1,8 рази (4-7 років) у хворих порівняно з контрольною групою. Наслідком порушення місцевого захисту ротової порожнини є зростання рівня обсіменіння

дослідженого біотопу, підтвердженням чого є вищий рівень активності уреаз у дітей указаних груп порівняно із старшими віковими групами.

Муцини – основні глікопротеїни ротової рідини, що утворюють її гелеподібну структуру, зв'язуючи воду. Завдяки високій поверхневій активності муцини адсорбуються на всі поверхні порожнини рота, забезпечують когезію та антиадгезивні властивості ротової рідини, входять до складу зубного нальоту. При аналізі вмісту муцину у ротовій рідині дітей обох груп не було виявлено вірогідної відмінності між показниками, хоча і спостерігалось зменшення кількості муцину у дітей, хворих на МВ, до $2,16 \pm 0,06$ г/л при $2,37 \pm 0,14$ г/л у групі контролю.

Показники біохімічних компонентів ротової рідини серед хворих на МВ дітей з різним ступенем тяжкості ХГКГ наведені і таблиці 3.20.

Таблиця 3.20

Характеристика біохімічних показників ротової рідини у дітей з МВ в залежності від ступеня тяжкості ХГКГ

Показник	Ступінь тяжкості ХГКГ		
	Легкий, n = 7	Середній, n = 15	Тяжкий, n = 8
sIgA мг/л	88,43±3,64	93,52±4,16	94,61±3,85
IgA мг/л	3,89±0,25	4,15±0,16	3,97±0,22
IgG мг/л	2,86±0,08**	2,87±0,10	3,16±0,11**
IgM мг/л	4,82±0,21	5,17±0,10	5,11±0,13
MPP, г/л	2,01±0,10**	2,10±0,08††	2,40±0,08**/††
Активність лізоциму, у.о./л	10,10±0,68	10,19±0,38	10,65±0,47
Активність уреаз, мкмоль/хв/л	9,94±0,57	9,89±0,57	8,60±0,68

Примітка. **: †† – різниця статистично достовірна ($p < 0,05$) між групами

У групі хворих, що мають легкий ступінь тяжкості ХГКГ, спостерігаються нижчі значення показників сироваткових Ig та MPP. Рівень активності уреаз, лізоциму та sIgA показали негативні значення у порівнянні

з іншими групами тяжкості ХГКГ. У групі середнього ступеню ХГКГ найвищі значення (негативна ознака) показали IgA і IgM. У групі важкого ступеню виявлений найвищий рівень sIgA і активності лізоциму та нижчий рівень уреаз. Вірогідну різницю у групах від легкого до важкого ступеня тяжкості виявили IgG та MPP ($p < 0,05$).

Серед хворих на МВ, в залежності від виду мутації гена ТРБМ, спостерігалися наступні значення досліджуваних показників (табл. 3. 21).

Таблиця 3.21

Характеристика біохімічних показників ротової рідини у дітей з МВ в залежності від типу мутації гена ТРБМ

Показник	Групи за типом мутації гену ТРБМ		
	I. F508del/F508del	II. F508del/інша	III. Інша/інша
sIgA мг/л	84,25±11,22	97,08±14,06	90,13±11,55
IgA мг/л	3,81±0,21	4,04±0,74	4,15±0,59
IgG мг/л	5,01±0,31**	5,12±0,51**	5,04±0,39
IgM мг/л	2,73±0,21	3,09±0,32	2,84±0,37
MPP, г/л	2,34±0,16	2,11±0,26	2,14±0,43
Активність лізоциму, у.о./л	11,40±0,42**	9,97±1,31**	10,21±1,89
Активність уреаз, мкмоль/хв/л	7,50±0,57*/**	10,14±2,06*	9,71±1,85**

Примітки:

1. * – вірогідність змін ($p < 0,01$) між групами;
2. ** – вірогідність змін ($p < 0,05$) між групами.

Найістотніші відмінності спостерігаються між показниками у I і II-й групах, а саме, найнижчі значення Ig у I-й групі та найвищі їх значення у II-й групі. При цьому, захисні фактори лізоцим і муцин виявили вищі значення у I-й групі, на відміну від значень у II-й групі. В усіх трьох групах вірогідні відмінності показала активність уреаз, найнижчі значення якої виявлено у I-й групі.

Виявлені достовірні ($p < 0,05$) кореляційні зв'язки IgG – IgA ($r = 0,56$), IgG – ШС ($r = - 0,58$), IgM – КПВ ($r = 0,52$), IgM – ШС ($r = - 0,70$), IgM – ТРР ($r = 0,57$), IgM – МПРР ($r = - 0,55$), МРР – КПІ ($r = 0,56$), МРР – ШС ($r = 0,52$).

3.5. Аналіз генетичних чинників ризику розвитку стоматологічних захворювань у дітей, хворих на муковісцидоз

Роль генетичного компонента, що може бути причетним до виникнення та перебігу певних захворювань, на сьогодні широко вивчається. Визначення впливу генотипу на стан стоматологічного здоров'я дозволить формувати групи генетичного ризику та своєчасно впроваджувати індивідуальні профілактичні заходи. Для проведення генотипування в обох досліджуваних групах використовували клітини букального епітелію, з яких виділяли ДНК за допомогою відповідних наборів реагентів.

3.5.1. Асоціація поліморфізму гена *MUC5B* із розвитком хронічного генералізованого гінгівіту у дітей, хворих на муковісцидоз

Розподіл пацієнтів за генотипами *MUC5B* представлений у таблиці 3.22. У контрольній групі виявлено 15 різних варіантів генотипів, в основній – 16. З огляду на таке різноманіття, складно казати про якийсь домінуючий генотип. Як у контрольній, так і в основній групі є індивіди, гомозиготні за певним алелем (39 % та 40 % відповідно), гетерозиготні за двома алелями (21,6 % та 28 % відповідно), а також гетерозиготні індивіди, в яких виявлено три різних алеля (38,8 % та 32 % відповідно).

Таблиця 3.22

Характеристика генетичного різноманіття основної та контрольної груп за алелями CNV поліморфізму в гені *MUC5B*

Основна група			Контрольна група		
Генотип	Кількість індивідів	%	Генотип	Кількість індивідів	%
3//5	1	4,0	2//2	4	17,4
3//5//8	3	12,0	2//3	1	4,3
3//6	1	4,0	2//7	1	4,3

Продовження таблиці 3.22

3//6//8	3	12,0	2//7//9	1	4,3
3//6//9	1	4,0	3//4//7	1	4,3
3//7//8	1	4,0	3//5//8	3	13,0
4//4	1	4,0	3//6//8	1	4,3
4//7	1	4,0	4//6//7	1	4,3
5//8	1	4,0	5//5	1	4,3
5//9	1	4,0	5//7//9	1	4,3
6//6	2	8,0	6//6	1	4,3
6//8	1	4,0	6//7//8	1	4,3
6//9	1	4,0	6//9	2	8,7
7//7	3	12,0	7//9	1	4,3
8//8	3	12,0	8//8	3	13,0
9//9	1	4,0			
Всього					
16	25	100	15	23	100

Різна кількість алелів VNTR, ймовірно, виникає через нестабільну передачу кількості повторів з покоління в покоління внаслідок підвищення ймовірності нерівного кросинговеру (у мейозі) та мітотичного кросинговеру (при поділі соматичних клітин протягом індивідуального розвитку) [334]. Поява генотипів із трьома алелями, на наш погляд, може свідчити про підвищений рівень нестабільності геному. Аналогічні результати були отримані Реасоске зі співавторами у зразках обстежених з контрольної групи, порівняно з HIV-позитивною групою [335]. За твердженнями деяких авторів, поліморфізми муцинів можуть мати адаптивне значення у популяції, адже варіації апомуцину та структурні зміни олігосахаридів уможливають широкий спектр індивідуальних відмінностей у будові муцинів. Такі відмінності, ймовірно, сприяють адаптації видів до умов середовища, що змінюються. Однак, цілком можливо, що при цьому окремі індивіди будуть чутливішими до бактеріальної колонізації чи атаки антигенів [336].

Подальший аналіз отриманих результатів показав, що відносно більш поширеними генотипами (табл. 3.22) у контрольній групі є гомозиготи 2//2 (17,4 %), гетерозиготи 3//5//8 (13 %) та гомозиготи 8//8 (13 %). Два з цих варіантів виявлені також в осіб основної групи, приблизно у такій самій

кількості: 3//5//8 (12 %) та 8//8 (12 %). Слід зауважити, що серед представників основної групи не виявлено носіїв алелю 2, які у контрольній групі зустрічаються з частотою 8 %. Вірогідність різниці між групами за цим параметром підтверджується за критерієм Краскела-Уолліса ($H = 8,72$; $p < 0,05$). Окрім двох зазначених, виявлено ще три варіанти генотипів, що зустрічаються в обох групах: 3//6//8, 6//6 та 6//9. При цьому, генотип 3//6//8 дещо частіше зустрічається в основній групі, а генотип 6//9, навпаки, у контрольній. Але у межах досліджуваної вибірки виявлені відмінності не є статистично значущими.

Порівняння рядів розподілів за генотипом представників контрольної та основної груп за допомогою критерію Пірсона χ^2 показало, що вони вірогідно розрізняються ($\chi^2_{\text{факт.}} = 59,56$; $p < 0,01$; d.f.=25), тобто різними є спектри генотипів за кількістю повторів у інтроні 36 гена *MUC5B*, властиві представникам порівнюваних груп.

На наступному етапі дослідження аналізували показники, що характеризують клінічний стан пародонту – індекси РМА та КПП в основній та контрольній групі (табл. 3.23).

Встановлено, що за обома показниками основна та контрольна групи вірогідно відрізняються.

Таблиця 3.23

Різниця між контрольною та основною групами
за показниками індексів РМА і КПП

ANOVA	SS	D.f.	MS	F	p
Індекс РМА	17085,61	1	17085,61	77,34	<0,001
Критерій Манна-Уїтні	U	Z	p-level	Z - adjusted	p-level
Індекс КПП	120,5	3,45	<0,001	3,49	<0,001

Як уже було показано, дітям з МВ властиві більші значення як індексу РМА (рис. 3.16), так і індексу КПП (рис. 3.17), у порівнянні з дітьми контрольної групи, тобто ступінь ураження пародонту більший при МВ.

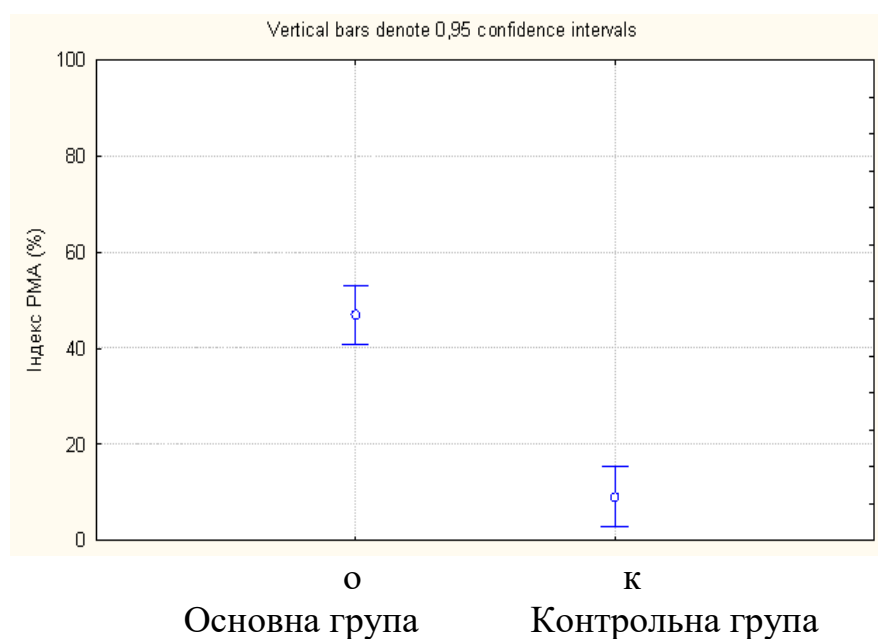


Рис. 3.16. Характеристика основної (o) та контрольної (к) груп за індексом РМА

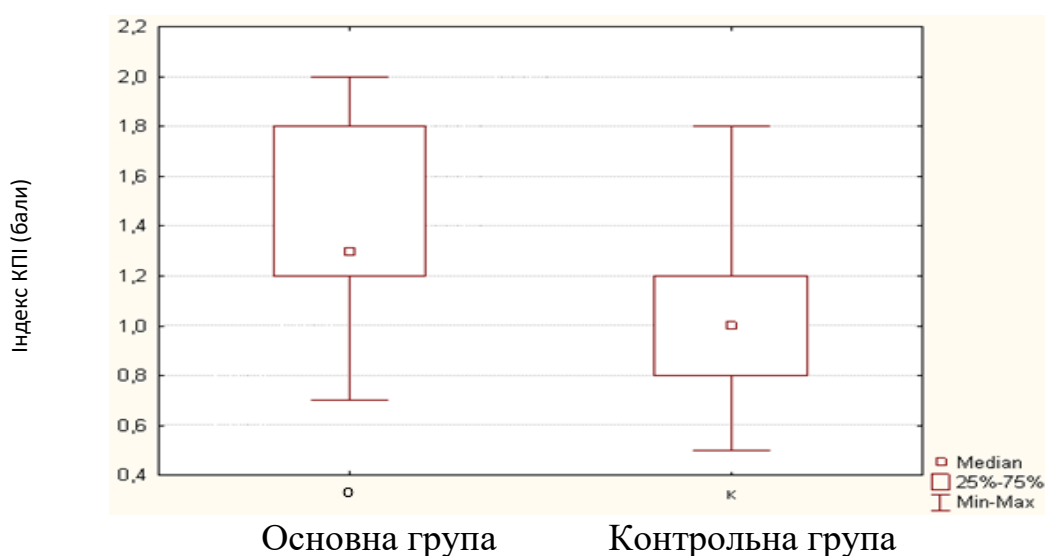


Рис. 3.17. Характеристика основної (o) та контрольної (к) груп за індексом КПІ

Далі було перевірено, чи впливає носійство якогось з алелів гену *MUC5B* на показники здоров'я ротової порожнини осіб з досліджуваних груп. Аналізували контрольну та основну групи окремо.

У контрольній групі (табл. 3.24) за індексом РМА лише носії алелю з 6-ма повторами вірогідно відрізнялись від тих, хто такого алелю не мав.

Варіабельність представників контрольної групи за даним показником на 44,1 % визначається фактором присутності/відсутності алеля гена *MUC5B* з 6-ма повторами, що є істотною часткою для такої мультифакторної ознаки як гінгівіт. При цьому, значення індексу в носіїв даного алелю суттєво вищі, ніж у не носіїв (рис. 3.15), а отже, вищий ступінь запалення тканин пародонту.

Таблиця 3.24.

Різниця між носіями певних алелів гену *MUC5B* у контрольній групі за показниками індексів РМА і КПП

Алель гену	Індекс РМА (ANOVA)					Індекс КПП				
	SS	D.f.	MS	F	p	U	Z	p	Z – adj.	p
2 повтори	254,7	1	254,7	2,23	0,15	34,0	-1,5	0,14	-1,5	0,13
3 повтори	73,4	1	73,4	0,59	0,45	42,0	-0,63	0,53	-0,65	0,51
4 повтори	17,5	1	17,5	0,14	0,71	12,0	-0,98	0,33	-1,02	0,31
5 повторів	310,7	1	310,7	2,79	0,11	41,5	-0,26	0,79	-0,27	0,79
6 повторів	1167,5	1	1167,5	16,6	0,001	33,0	-1,26	0,21	-1,3	0,19
7 повторів	1,6	1	1,6	0,01	0,91	49,5	-0,43	0,66	-0,45	0,65
8 повторів	7,8	1	7,8	0,06	0,81	59,5	-0,03	0,97	-0,03	0,97
9 повторів	136,7	1	136,7	1,14	0,29	41,5	0,26	0,79	0,27	0,79

За індексом КПП серед представників контрольної групи не було виявлено вірогідних відмінностей для носіїв тих чи інших алелів гена *MUC5B* (табл. 3.24). Найбільш імовірно, це пов'язано з високою варіабельністю групи як за самим показником (рис. 3.16), так і за генотипом (табл. 3.22).

Слід відзначити, що показники РМА та КПП у контрольній групі не корелюють між собою ($r=0,29$; $p>0,05$) та жоден з них не корелює із загальною кількістю повторів 59 п.н. у інтроні 36 гена *MUC5B* (у розрахунку на генотип): РМА/кільк. повт. $r = 0,22$ ($p>0,05$); КПП/кільк. повт. $r = 0,15$ ($p>0,05$).

В основній групі (табл. 3.25) за індексом РМА лише носії алелю з 9-ма повторами вірогідно відрізнялись від тих, хто такого алелю не мав.

Варіабельність представників основної групи за даним показником на 27,4 % визначається фактором присутності/відсутності алеля гена *MUC5B* з 9-ма повторами, що є достатньо істотною часткою для такої ознаки як гінгівіт. При цьому значення індексу в носів даного алелю суттєво нижчі ніж у не носіїв (рис. 3.18), а отже, нижчий ступінь запалення тканин пародонту.

Таблиця 3.25

Різниця між носіями певних алелів генов *MUC5B* в основній групі за показниками індексів РМА і КПП

Алель генов	Індекс РМА (ANOVA)					Індекс КПП				
	SS	D.f.	MS	F	p	U	Z	p	Z – adj.	p
2 повтори	Таких носіїв не виявлено									
3 повтори	26,5	1	26,5	0,08	0,78	63,0	-0,67	0,51	-0,68	0,49
4 повтори	677,99	1	677,99	2,28	0,14	15,0	-0,80	0,42	-0,82	0,42
5 повторів	101,94	1	101,94	0,32	0,58	42,5	0,92	0,36	0,94	0,36
6 повторів	125,13	1	125,13	0,39	0,54	69,5	0,31	0,76	0,31	0,76
7 повторів	234,09	1	234,09	0,74	0,39	34,5	-1,05	0,29	-1,07	0,28
8 повторів	979,51	1	979,51	3,45	0,08	53,0	-1,36	0,17	-1,38	0,17
9 повторів	2058,21	1	2058,21	8,68	0,007	9,5	-2,41	0,02	-2,45	0,01

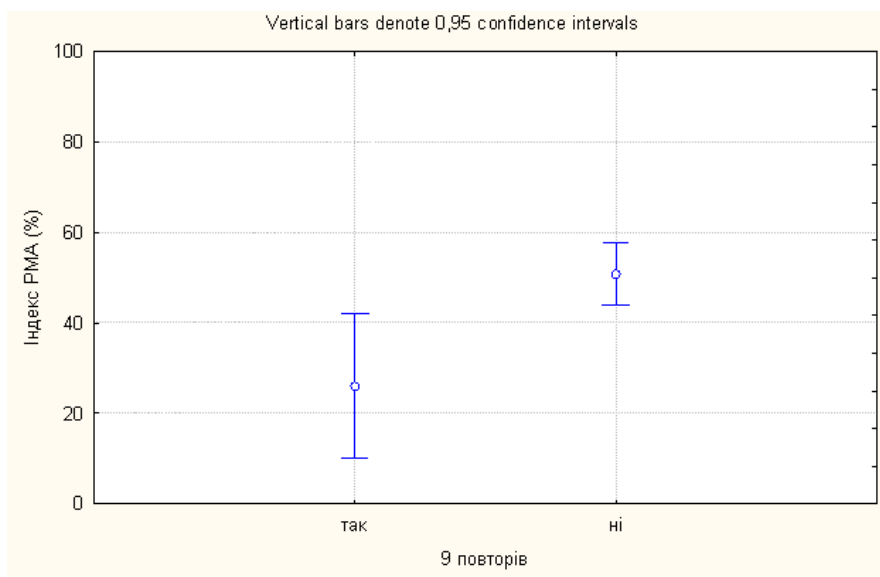


Рис. 3.18. Характеристика носіїв (так) та не носіїв (ні) алелю гена *MUC5B* з 9-ма повторами за індексом РМА серед дітей, хворих на МВ

Носії алелю з 9-ма повторами серед пацієнтів з МВ за індексом КПІ також вірогідно відрізнялись від тих, хто такого алелю не мав (табл. 3.25). При цьому значення індексу в носів даного алелю суттєво нижчі ніж у не носіїв (рис. 3.19), а отже нижчий вплив факторів ризику запалення ясен. Слід відзначити, що в основній групі показники РМА та КПІ корелюють ($r=0,83$; $p<0,05$, сильний прямий зв'язок), але жоден з них не корелює із загальною кількістю повторів 59 п.н. у інтроні 36 гена *MUC5B* (у розрахунку на генотип).

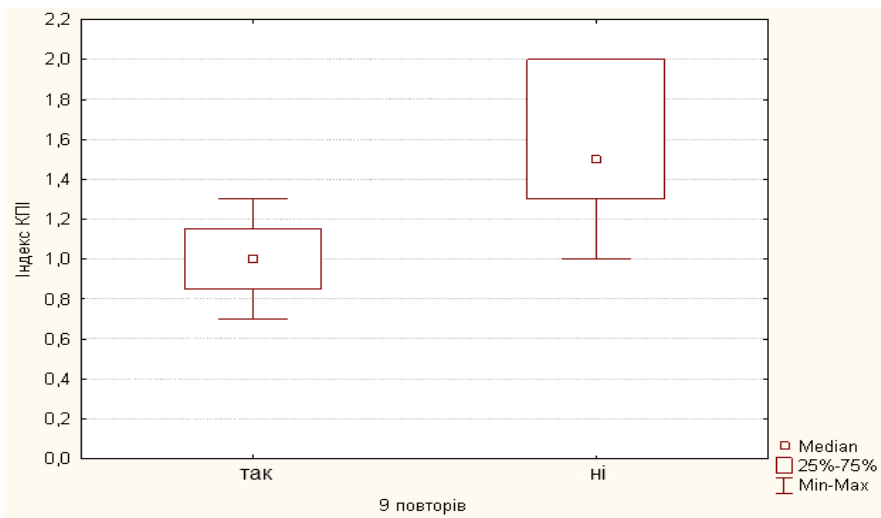


Рис. 3.19. Характеристика носіїв (так) та не носіїв (ні) алелю гена *MUC5B* з 9-ма повторами за індексом КПІ серед пацієнтів з МВ

На наступному етапі дослідження серед пацієнтів основної групи встановлювали, чи є асоціація між ступенем розвитку ХГКГ та наявністю в генотипі певного алелю гена *MUC5B*. Порівнювали групи з середнім та тяжким ступенем гінгівіту.

Результати показали, що ці дві групи вірогідно відрізняються як за індексом РМА ($U=0$, $p<0,001$), так і за індексом КПІ ($U=16,5$, $p<0,05$) – обидва індекси нижчі у групі з середнім ступенем ХГКГ (рис. 3.20; рис. 3.21).

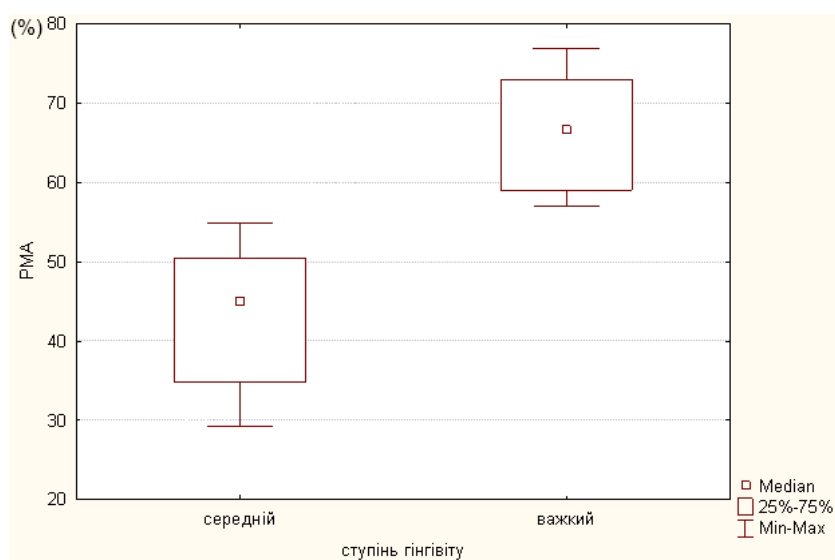


Рис. 3.20. Характеристика пацієнтів основної групи за індексом РМА відповідно до ступеню розвитку ХГКГ

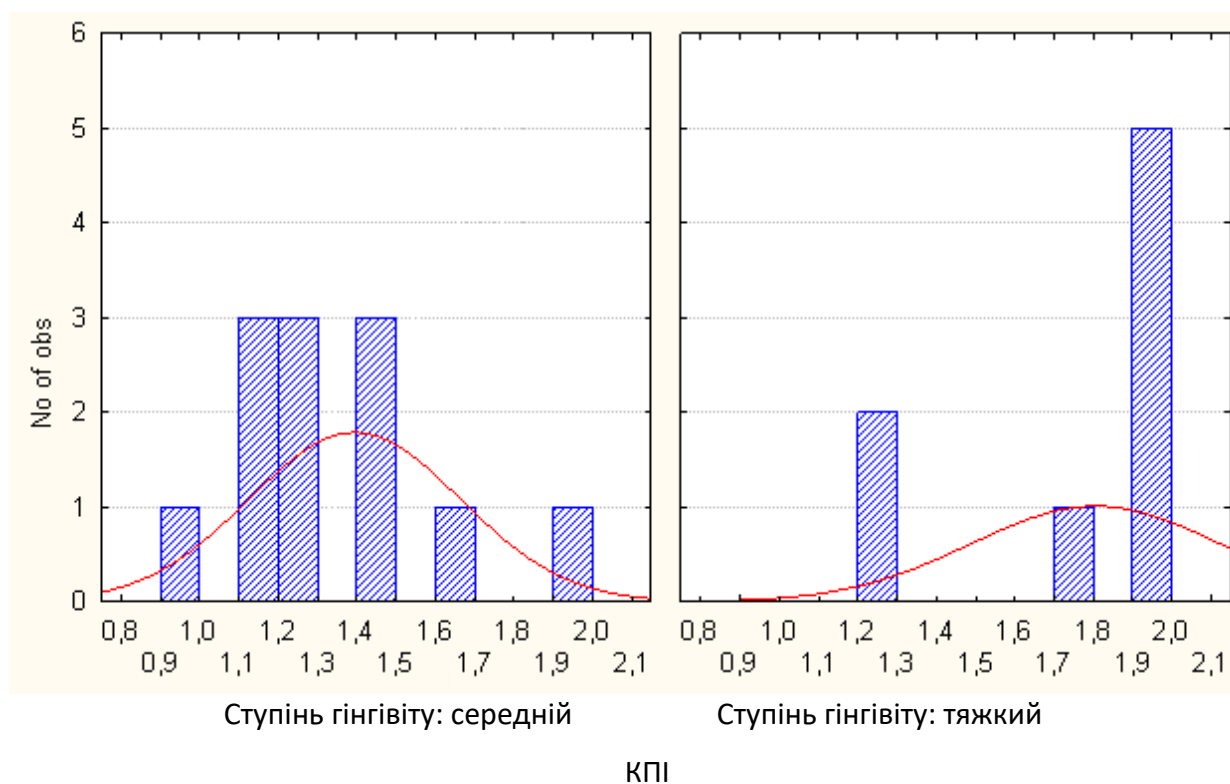


Рис. 3.21. Характеристика пацієнтів основної групи за індексом КПІ відповідно до ступеню розвитку ХГКГ

Також встановлено (рис. 3.22, а), що серед пацієнтів із середнім ступенем ХГКГ переважають ($U=22,0$, $p<0,05$) носії алелю гена *MUC5B* з 6-ма

повторами (59 п.н.) у інтроні 36. І навпаки, (рис. 3.22, б), серед пацієнтів основної групи, для яких доведено носійство алелю гена *MUC5B* з 6-ма повторами переважають такі, в яких спостерігається середній, але не тяжкий, ступінь розвитку ХГКГ ($U=23,5$, $p<0,05$).

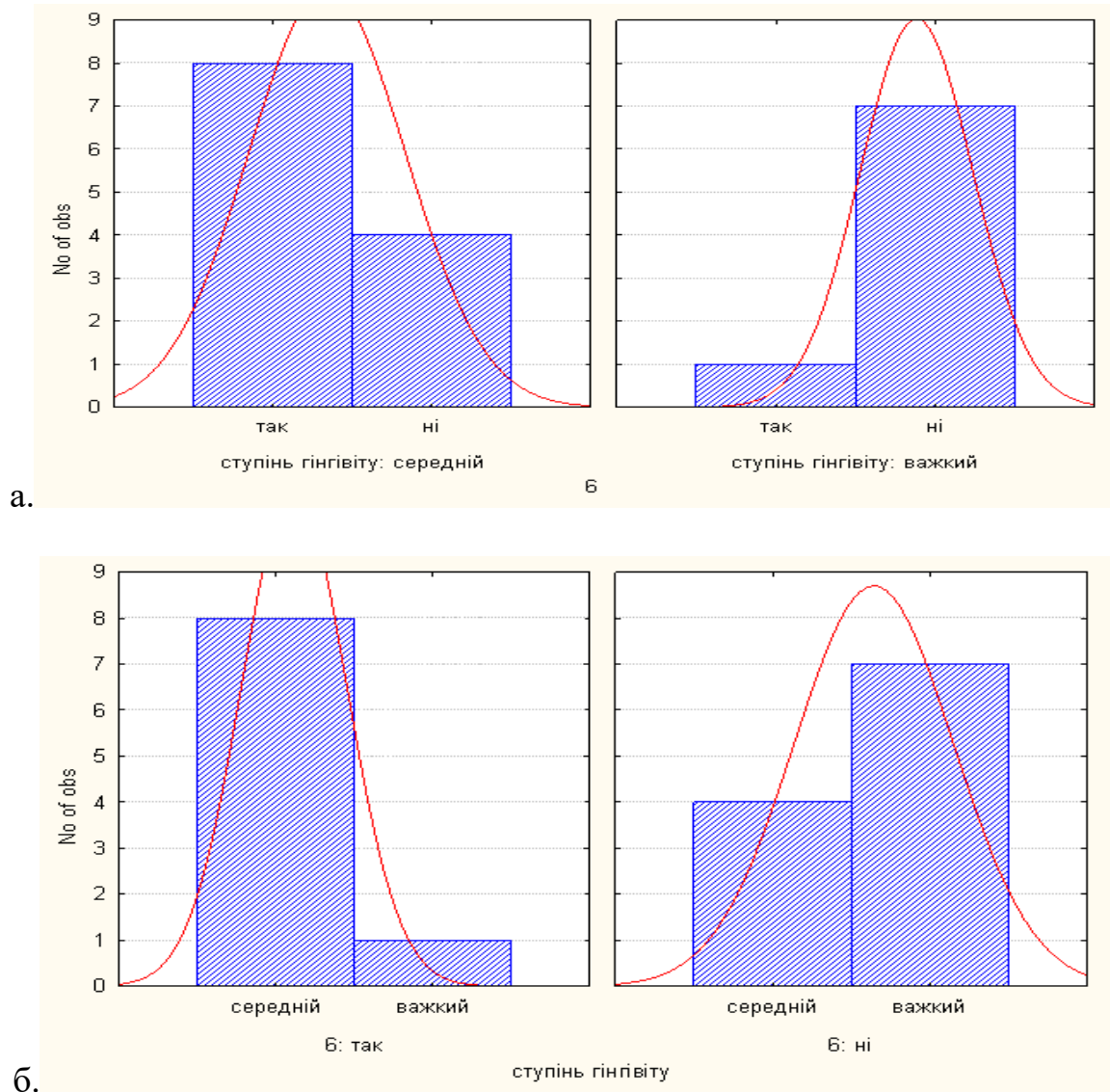


Рис. 3.22. Характеристика носіїв алелю гена *MUC5B* з 6-ма повторами основної групи за ступенем тяжкості розвитку ХГКГ (а, б).

Отже, для пацієнтів з MB VNTR поліморфізм в інтроні 36 гена *MUC5B* може бути використаний у діагностиці MB, адже доведено, що спектри генотипів за кількістю повторів у інтроні 36 гена *MUC5B*, властиві представникам порівнюваних груп вірогідно розрізняються ($\chi^2_{\text{факт.}}=59,56$;

$p < 0,01$; d.f.=25). При цьому алель з 2-ма повторами пропонується як протективний – серед пацієнтів з МВ відсутні його носії ($N = 8,72$; $p < 0,05$).

Для пацієнтів з МВ наявність в генотипі алелю гена *MUC5B* з 9-ма повторами може вказувати на меншу схильність до гінгівіту (за більш низькими індексами РМА та КПП: $F_{РМА} = 8,68$; $p < 0,01$; $U_{КПП} = 9,5$; $p < 0,05$). У той же час, наявність в генотипі алелю гена з 6-ма повторами може бути використана для диференціювання схильності хворого на МВ до різного ступеня тяжкості перебігу ХГКГ. Алель гена *MUC5B* з 6-ма повторами 59 п.н. в інтроні 36 може бути запропонований як потенційний маркер ризику розвитку ХГКГ середнього ступеня, але не тяжкого.

3.5.2. Аналіз показників стоматологічного статусу дітей, хворих на муковісцидоз, за поліморфізмом *rs1801270* гена *CDKN1A (P21)*

Аналіз ПДРФ дозволив встановити генотип 52 осіб за поліморфізмом *rs1801270*. Після цього одна особа з контрольної групи пацієнтів була виключена з подальшого аналізу через відсутність аналогічної за генотипом особи у основній групі. А саме, для цього пацієнта при наявності ампліфікованого фрагмента очікуваного розміру (272 п.н.) була виявлена лише фракція з дрібними фрагментами після піддання ампліфікату рестрикції, навіть після повторної перевірки. Серед 51 пацієнта, для яких було ідентифіковано генотип за даним поліморфізмом, гомозиготність за алелем С встановлено в 42 осіб, гетерозиготність – в 7 осіб та гомозиготність за алелем А – у 2 осіб. Отримані дані дозволили розрахувати частоти алелів та генотипів за даним поліморфізмом (табл. 3.26).

Аналіз частот генотипів як по вибірці в цілому, так і у межах основної та контрольної груп окремо показав, що розподіл у кожному з випадків не відрізняється від теоретично очікуваного за законом Харді-Вайнберга для панміктичної популяції. Тим не менш, спостерігаємо певні відмінності у частотах генотипів між контрольною та основною групами за рахунок

підвищеної кількості гомозигот за мажорним алелем *C* та зниження кількості гетерозигот у основній групі, порівняно з контролем (табл. 3.26).

Таблиця 3.26

Характеристика виборки за частотами генотипів та алелів
за поліморфізмом *rs1801270*

	Частоти генотипів (%)			Частоти алелів		χ^2
	<i>CC</i>	<i>CA</i>	<i>AA</i>	<i>C</i>	<i>A</i>	
Загалом по всій вибірці						
Фактичні (n=51)	82,35 (n=42)	13,73 (n=7)	3,92 (n=2)	0,89	0,11	4,19
Теоретично очікувані для панміктичної популяції	79,59 (n=40,59)	19,24 (n=9,81)	1,16 (n=0,59)			
Основна група						
Фактичні (n=30)	86,67 (n=26)	10,00 (n=3)	3,33 (n=1)	0,92	0,08	3,58
Теоретично очікувані для панміктичної популяції	84,03 (n=25,21)	15,27 (n=4,58)	0,7 (n=0,21)			
Контрольна група						
Фактичні (n=21)	76,19 (n=16)	19,05 (n=4)	4,76 (n=1)	0,86	0,14	1,04
Теоретично очікувані для панміктичної популяції	73,48 (n=15,43)	24,48 (n=5,14)	2,04 (n=0,43)			

Перевірка статистичної вірогідності зазначених відмінностей фактичних розподілів генотипів за допомогою критерію χ^2 показала, що вони є тенденційними ($\chi^2_{\text{факт.}}=0,826$, d.f.=2), імовірно, внаслідок невеликої чисельності порівнюваних груп.

Слід зазначити, що отримані нами частоти алелів за досліджуванним поліморфізмом, як по вибірці в цілому, так і у межах контрольної та основної груп, фактично не відрізняються. Вони також можуть бути співставлені з частотами алелів за цим поліморфізмом, що були розраховані за даними деяких досліджень [337]. Окремо слід зазначити, що отримані нами частоти алелів по вибірці в цілому та у контрольній групі відрізняються від аналогічних, розрахованих для європейських популяцій [337], та

характеризуються підвищеною частотою мутантного алелю (A). У той же час, частоти алелів, отримані нами для основної групи відповідають розрахованим для європейських популяцій. Це може бути наслідком істотної обтяженості європейських популяцій та субпопуляцій європейського походження мутантними алелями гена ТРБМ [338], та суттєвого впливу носіїв цих мутацій та осіб з МВ на розподіл частот алелів та генотипів за іншими генами, зокрема за SNP *rs1801270*.

На наступному етапі дослідження проводили порівняльний аналіз показників, що характеризують ступінь ураження зубів карієсом (КПВ; ІРК), ступінь розвитку гінгівіту (РМА; КПІ) та гігієнічний стан ротової порожнини (ІГ; ОНІ-S) в основній та контрольній групах залежно від генотипу та носійства того чи іншого алелю в третій позиції кодону 31 гена *CDKN1A*.

Як було встановлено вище, вказані показники в основній і контрольній групі мають суттєві відмінності (табл. 3.27).

Таблиця 3.27

Показники стоматологічного статусу
в основній та контрольній групах

	SS	d. f.	MS	F	p	Partial eta-squared	Non-centrality	Observed power ($\alpha=0,05$)
КПВ, кп, КПВ+кп(в)	55,89	1	55,89	6,53	0,01	0,13	6,53	0,71
ІРК	0,96	1	0,96	2,94	0,09	--	--	--
ОНІ-S	2,36	1	2,36	5,56	0,02	0,11	5,56	0,64
ІГ	<0,01	1	<0,01	<0,01	0,98	--	--	--
РМА	936,78	1	936,78	3,89	0,05	--	--	--
КПІ	0,09	1	0,09	0,72	0,40	--	--	--

Підтверджено, що ступінь ураженості зубів карієсом у пацієнтів основної групи менше ніж у контрольній групі, у той час як стан гігієни

ротової порожнини (рис. 3.23) у цих дітей значно гірший, ніж у контролі (рис. 3.24).

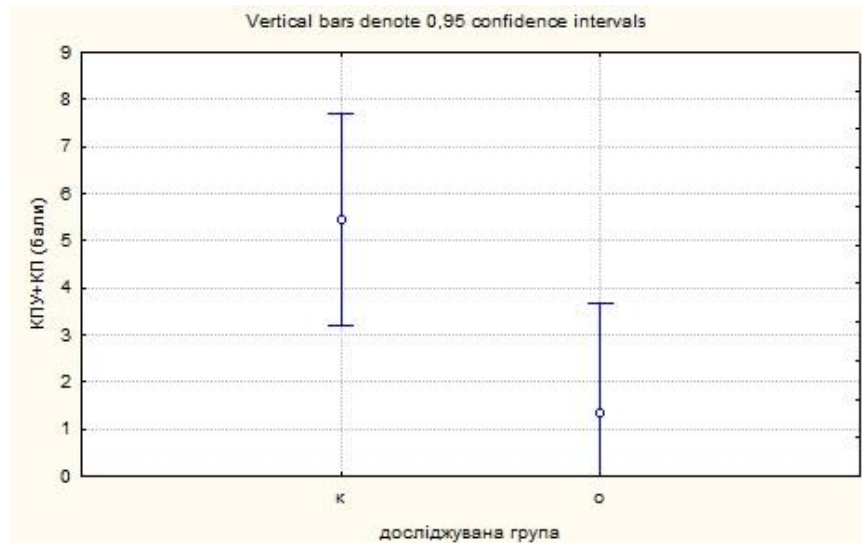


Рис. 3.23. Показники індексів КПВ, кп, КПВ+кп(в) серед дітей контрольної (к) та основної (о) груп

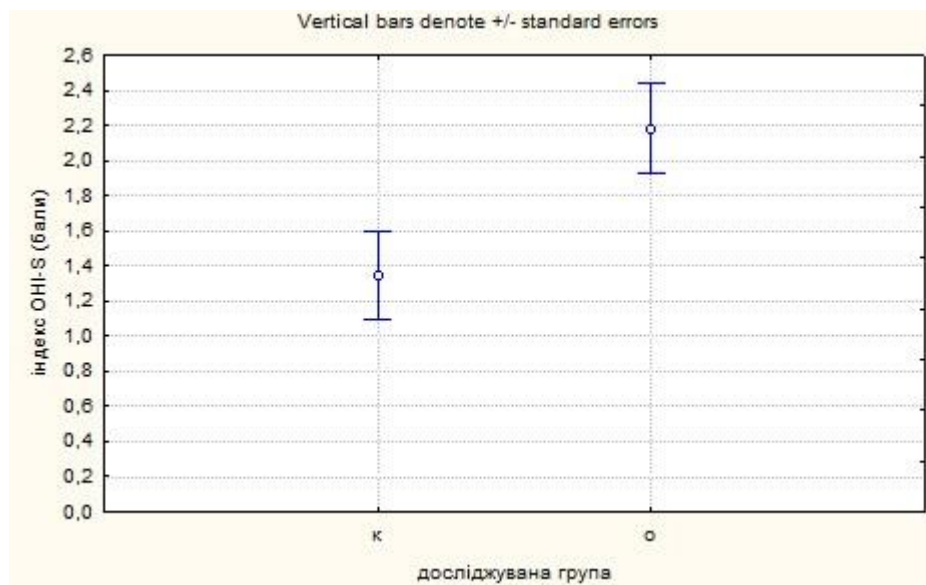


Рис. 3.24. Показники індексу ОНІ-S контрольної (к) та основної (о) груп

При цьому, для кожної пари індексів, що характеризують певну складову здоров'я ротової порожнини виявлений прямий сильний статистично значущий зв'язок (табл. 3.28). У той час як індекси, що характеризують різні складові, або не корелюють між собою взагалі, або виявляють прямий зв'язок слабкої чи середньої сили (табл. 3.29). Останнє свідчить про комплексність

умов, що можуть впливати на різні показники стоматологічного статусу, та підсилює необхідність вивчення ролі індивідуальних особливостей (зокрема, генотипу) у розвитку хвороб зубів та ясен.

Таблиця 3.28

Характеристика зв'язків між показниками, що визначають відповідні аспекти стоматологічного статусу

Пара індексів	КПВ VS ІРІК	ОHI-S VS ІГ	PMA VS КПІ
<i>r</i>	0,76	0,74	0,72
<i>p</i>	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Таблиця 3.29

Характеристика зв'язків між показниками, що визначають різні аспекти стоматологічного статусу (*r* (*p*))

	КПВ	ІРІК	ОHI-S	ІГ
ОHI-S	0,18 (0,21)	0,32 (0,02)	--	--
ІГ	0,30 (0,03)	0,34 (0,01)	--	--
PMA	0,19 (0,18)	0,14 (0,31)	0,66 (0,001)	0,51 (0,001)
КПІ	0,31 (0,03)	0,20 (0,16)	0,55 (0,001)	0,45 (0,001)

Отримані дані підтверджують достовірний зв'язок рівня гігієни порожнини рота та ступеня ураженості карієсом зубів і гінгівітом.

Аналіз мінливості зазначених показників залежно від сумарної дії факторів «приналежність до однієї з досліджуваних груп» та «генотип за SNP *rs1801270*» підтвердив вплив на ступінь ураження зубів пацієнтів карієсом (за показниками КПВ, ІРІК) та на ураженість гінгівітом (PMA, КПІ) (табл. 3.30).

Таблиця 3.30

Мінливість показників стоматологічного статусу у дітей,
хворих на МВ, порівняно із контролем

(результати двохфакторного ANOVA; вплив сумарної дії факторів «приналежність до однієї з досліджуваних груп» та «генотип за SNP rs1801270»)

	SS	d. f.	MS	F	p	Partial eta-squared	Non-centrality	Observed power ($\alpha=0,05$)
КПВ	68,06	2	34,03	3,97	0,03	0,15	7,95	0,68
ІРІК	1,37	2	0,68	2,09	0,14	--	--	--
ОНІ-S	0,29	2	0,15	0,35	0,71	--	--	--
ІГ	1,99	2	0,99	1,69	0,19	--	--	--
РМА	1833,39	2	916,69	3,82	0,03	0,15	7,63	0,66
КПІ	1,09	2	0,55	4,36	0,02	0,16	8,72	0,73

Слід зазначити, що в основній групі пацієнти гомозиготні за мінорним алелем (*AA*) та гетерозиготні (*CA*) характеризуються меншим ступенем ураженості карієсом зубів (рис. 3.25) та запалення ясен (рис. 3.26; рис. 3.27).

У контрольній групі спостерігається протилежна тенденція. Це робить подальше дослідження даного маркера перспективним саме для пацієнтів з МВ. Але малочисельність вибірки (особливо гомозигот за мінорним алелем) на даному етапі дослідження не дозволяє екстраполювати отримані результати на всіх пацієнтів із зазначеною патологією. Тому вважаємо доцільним поширити генотипування інших пацієнтів з МВ за SNP *rs1801270* з аналізом їх стоматологічного статусу.

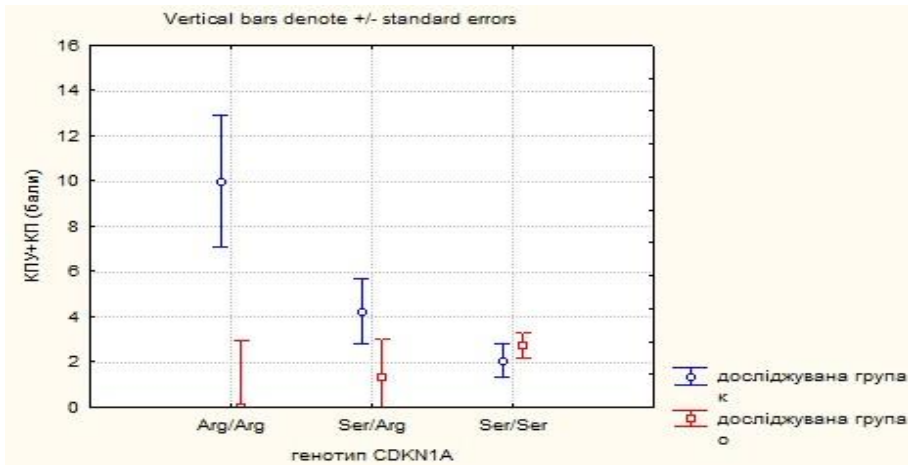


Рис. 3.25. Характеристика пацієнтів контрольної (к) та основної (о) груп за індексом КПВ, кп, КПВ+кп(в) залежно від генотипу за SNP *rs1801270*

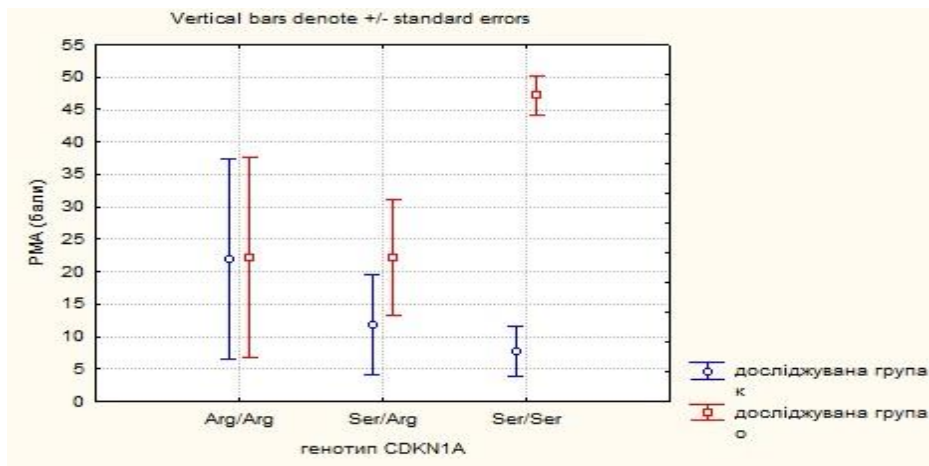


Рис. 3.26. Характеристика пацієнтів контрольної (к) та основної (о) груп за індексом PMA залежно від генотипу за SNP *rs1801270*

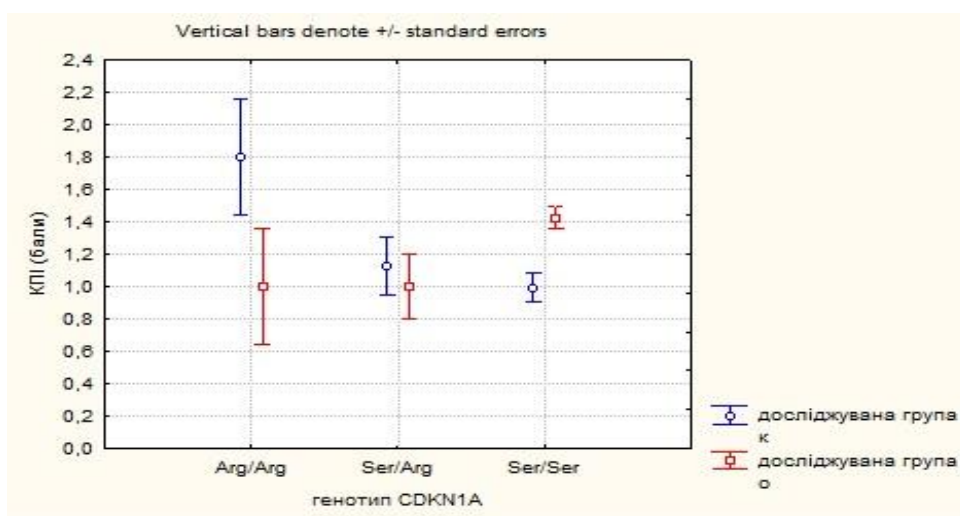


Рис. 3.27. Характеристика пацієнтів контрольної (к) та основної (о) груп за індексом КПІ залежно від генотипу за SNP *rs1801270*

Таким чином, частоти генотипів за поліморфізмом *rs1801270* по досліджуваній вибірці в цілому, у межах контрольної та основної груп окремо не відрізняються від теоретично очікуваних за законом Харді-Вайнберга для панміктичної популяції.

Частоти алелів за поліморфізмом *rs1801270*, отримані для основної групи відповідають розрахованим для європейських популяцій.

Мінливість ступеня ураження пацієнтів карієсом зубів (за показником КПВ) та ураженості ХГКГ (за показниками РМА та КПІ) залежить від сумарної дії факторів «приналежність до однієї з досліджуваних груп» та «генотип за SNP *rs1801270*»: КПВ $F = 3,97$ ($p=0,03$); РМА $F = 3,82$ ($p=0,03$); КПІ $F = 4,36$ ($p=0,02$). При цьому, хворі на МВ діти гомозиготні за мінорним алелем (AA) та гетерозиготні (CA) характеризуються меншим ступенем ураженості карієсом зубів та ступенем гінгівіту, а у контрольній групі спостерігається протилежна тенденція.

Отже, даний поліморфізм можна вважати перспективним для подальшого аналізу у якості прогностичного критерію щодо стоматологічної патології серед пацієнтів з МВ.

3.5.3. Аналіз показників стоматологічного статусу дітей, хворих на муковісцидоз, за поліморфізмом *rs1800896* гена *IL-10*

Аналіз ПДРФ дозволив встановити генотип 35 осіб за поліморфізмом *rs1800896*. Для інших осіб не вдалося встановити генотип за цим поліморфізмом через відсутність продукту ампліфікації. Можна припустити наявність мутації у районі гібридизації праймерів, що унеможливило проходження ПЛР, але подібне припущення потребує більш детальної експериментальної перевірки. Серед пацієнтів, для яких було ідентифіковано генотип за даним поліморфізмом, гомозиготність за алелем A встановлено в 16 дітей, гетерозиготність – в 11 дітей та гомозиготність за алелем G – у 8 дітей. Отримані дані дозволили розрахувати частоти алелів та генотипів у досліджуваній вибірці за даним поліморфізмом (табл. 3.31).

Таблиця 3.31

Характеристика виборки за частотами генотипів та алелів
за поліморфізмом *rs1800896* гена *IL-10*

	Частоти генотипів (%)			Частоти алелів		χ^2
	<i>AA</i>	<i>GA</i>	<i>GG</i>	<i>A</i>	<i>G</i>	
Загалом по всій вибірці						
Фактичні (n=35)	45,71 (n=16)	31,43 (n=11)	22,86 (n=8)	0,61	0,39	3,94
Теоретично очікувані для панміктичної популяції	37,20 (n=13,02)	47,57 (n=16,65)	15,23 (n=5,33)			
Основна група						
Фактичні (n=19)	42,11 (n=8)	31,58 (n=6)	26,32 (n=5)	0,58	0,42	2,37
Теоретично очікувані для панміктичної популяції	33,63 (n=6,39)	48,74 (n=9,26)	17,63 (n=3,35)			
Контрольна група						
Фактичні (n=16)	50,0 (n=8)	31,25 (n=5)	18,75 (n=3)	0,66	0,34	1,52
Теоретично очікувані для панміктичної популяції	43,56 (n=6,97)	44,88 (n=7,18)	11,56 (n=1,85)			

Аналіз частот генотипів як по вибірці в цілому, так і у межах основної та контрольної груп окремо показав, що розподіл у кожному з випадків не відрізняється від теоретично очікуваного за законом Харді-Вайнберга для панміктичної популяції ($\chi^2 < 5,99$). Спостерігаємо, що частоти генотипів у контрольній та основній групах практично не відрізняються (табл. 3.31).

Слід зазначити, що отримані нами частоти алелів за досліджуваним поліморфізмом, як по вибірці в цілому, так і у межах основної та контрольної груп, також фактично не відрізняються. Вони можуть бути співставлені з частотами алелів за цим поліморфізмом, що були розраховані за даними деяких досліджень [337]. Окремо слід зазначити, що отримані нами частоти алелів по вибірці в цілому та у контрольній групі не відрізняються від аналогічних, розрахованих для певних європейських субпопуляцій [337], зокрема фінської, але характеризуються дещо зниженою частотою мутантного

алелю (G). У той же час, частоти алелів, отримані нами для основної групи більше відповідають загальним розрахованим для європейських популяцій. Це може бути наслідком істотної обтяженості європейських популяцій та субпопуляцій європейського походження мутантними алелями гена *TRBM* [338], та суттєвого впливу носіїв цих мутацій та осіб з МВ на розподіл частот алелів та генотипів за іншими генами, зокрема за SNP *rs1800896*. Хоча малочисельність дослідженої нами вибірки не дозволяє це стверджувати напевно.

Порівняльний аналіз показників, що характеризують ступінь ураження зубів карієсом (КПВ; ІРІК), ступінь тяжкості ХГКГ (РМА; КПІ) та гігієнічний стан ротової порожнини (ІГ, ОНІ-S) в основній та контрольній групах залежно від генотипу та носійства того чи іншого алелю в -1082 позиції промотору гена *IL-10* виявив лише відмінності чотирьох з шести показників між дітьми з МВ та без такого, але незалежно від їх генотипу за досліджуваним поліморфізмом (табл. 3.32). Зауважимо, що відмінності є за показниками, що характеризують стан гігієни ротової порожнини та ступінь ураженості гінгівітом (показники вищі в основній групі).

Таблиця 3.32

Аналіз прояву SNP *rs1800896* на показники стоматологічного статусу у дітей з МВ, порівняно із контролем (результати двохфакторного ANOVA)

	SS	d. f.	MS	F	p
Фактор «досліджувана група»					
КПВ	0,08	1	0,08	0,009	0,93
ІРІК	0,04	1	0,04	0,20	0,66
ОНІ-S	6,35	1	6,35	15,37	<0,001
ІГ	2,97	1	2,97	4,84	0,04
РМА	9421,20	1	9421,20	33,89	<0,001
КПІ	0,57	1	0,57	4,73	0,04
Фактор «генотип за <i>rs1800896</i> »					
КПВ	13,2	2	6,64	0,71	0,50
ІРІК	0,27	2	0,14	0,69	0,51

Продовження таблиці 3.32

ОHI-S	0,16	2	0,08	0,19	0,83
ІГ	1,38	2	0,69	1,12	0,34
РМА	272,21	2	136,10	0,49	0,62
КПІ	0,28	2	0,14	1,16	0,33
Комбінована дія факторів «досліджувана група» та «генотип за <i>rs1800896</i> »					
КПВ	3,03	2	1,52	0,16	0,85
ІРІК	0,42	2	0,21	1,07	0,36
ОHI-S	0,24	2	0,12	0,29	0,75
ІГ	1,43	2	0,71	1,16	0,33
РМА	36,71	2	18,36	0,07	0,94
КПІ	0,002	2	0,001	0,01	0,99

Відсутність впливу генотипу за *rs1800896* можна пояснити нечисельністю порівнюваних груп, для яких вдалося встановити генотип. Однак, у літературі описані асоціації даного поліморфізму з різними патологіями, як пов'язаними механізмами з МВ (респіраторний дістрес синдром [339, 340], сепсис, індукований пневмонією [341], позалікарняна пневмонія [342]), так і з захворюваннями, що не пов'язані напряму з МВ (ювенільний ревматоїдний артрит [343]), а також і безпосередньо із хворобами ротової порожнини (злоякісні пухлини голови та шиї [344], карцинома плаского епітелію ротової порожнини [345], злоякісні захворювання носоглотки [346], запальні процеси тканин пародонту [347-350]).

Таким чином, отримані нами частоти алелів по вибірці в цілому та у межах контрольної та основної груп фактично не відрізняються та можуть бути співставлені з частотами алелів за поліморфізмом *rs1800896*, що були розраховані за даними інших досліджень, зокрема для певних європейських субпопуляцій, але характеризуються дещо зниженою частотою мутантного алелю (G). Частоти алелів, отримані нами для дітей, хворих на МВ, більше відповідають загальним розрахованим для європейських популяцій.

Порівняльний аналіз показників, що характеризують ступінь ураження зубів карієсом (КПВ; ІРІК), ступінь розвитку гінгівіту (РМА; КПІ) та гігієнічний стан ротової порожнини (ІГ, ОHI-S) у контрольній та основній

групах залежно від генотипу та носійства того чи іншого алелю в -1082 позиції промотору гена *IL-10* виявив лише відмінності чотирьох з шести показників між пацієнтами з МВ та без такого, але незалежно від їх генотипу за досліджуваним поліморфізмом.

Отже, за результатами нашого аналізу, даний поліморфізм не можна рекомендувати для використання у якості прогностичного критерію щодо стоматологічної патології серед пацієнтів з МВ. Перспективним є продовження роботи з генотипування хворих на МВ з метою уточнення висновків.

3.5.4. Аналіз генотипування дітей, хворих на муковісцидоз, за поліморфізмом *rs63750399* гена *APP*

Аналіз ПДРФ дозволив встановити генотип 44 осіб за поліморфізмом *rs63750399*, з яких 25 – пацієнти основної групи, 19 - контрольної. Очікуваного мутантного алелю не було виявлено у жодної дитини. Але в трьох пацієнтів були виявлені відмінні від очікуваних продукти рестрикції. В одного з пацієнтів основної групи після рестрикції спостерігався продукт довжиною приблизно 30 п.н. В одного з пацієнтів контрольної групи був виявлений додатковий фрагмент довжиною приблизно 90 п.н. Також в однієї дитини контрольної групи після рестрикції не було виявлено жодного продукту. Імовірним механізмом виникнення подібних варіантів є поява додаткових сайтів рестрикції, та їх аналіз може бути предметом самостійного дослідження.

Слід зазначити, що подібна однотипність (відсутність варіабельності за досліджуваним поліморфізмом) генотипів в основній та контрольній групі незалежно від стоматологічного статусу, робить даний поліморфізм практично бесперспективним відносно пошуку асоціацій із показниками, що характеризують здоров'я ротової порожнини дітей, хворих на МВ.

Таким чином, нами було визначено особливості перебігу стоматологічної патології, у тому числі, ХГКГ у дітей, хворих на МВ.

Доведено, що визначальну роль у патогенезі хронічного гінгівіту у даного контингенту хворих мають такі фактори як мікрофлора порожнини рота, зубні бляшки з посиленими адгезивними властивостями, зміна біофізичних та біохімічних властивостей ротової рідини, порушення місцевого імунітету порожнини рота, тип мутації ТРБМ.

Генетичне тестування дозволило виявити поширеність «несприятливих» алелей та їх комбінації у досліджуваних генах. Враховуючи отримані дані, можливо виділити групи ризику розвитку ХГКГ різного ступеня тяжкості у дітей, хворих на МВ, і на цій підставі застосовувати диференційоване призначення профілактичних, лікувальних заходів та динамічного спостереження хворих.

Не викликає сумніву, що поєднаний перебіг соматичної та стоматологічної патології потребує розширення арсеналу лікарських засобів і способів профілактики і лікування та розробки нових ефективних заходів щодо терапії ХГКГ у дітей на тлі МВ.

Основні наукові результати розділу опубліковані у виданнях:

1. Назарян Р. С. Мікробіологічна характеристика біотопів ротової порожнини та дихальної системи при муковісцидозі у дітей / Р. С. Назарян, М. В. Ткаченко, Н. І. Коваленко // Медицина сьогодні і завтра. – 2015. – № 4 (69). – С. 44-49.

2. Назарян Р. С. Чутливість до антибіотиків бактерій, виділених із зубного нальоту дітей, хворих на муковісцидоз / Р. С. Назарян, М. В. Ткаченко, Н. І. Коваленко // «Вісник проблем біології і медицини». – 2015. – Т. 2, № 4 – С. 134-139.

3. Назарян Р. С. Визначення окремих компонентів стоматологічного статусу дітей, хворих на муковісцидоз / Р. С. Назарян, М. В. Ткаченко // Український стоматологічний альманах. – 2016. – Т. 2, №1.– С.80-83.

4. Назарян Р. С. Властивості ротової рідини у дітей, хворих на муковісцидоз / Р. С. Назарян, М. В. Ткаченко // Медицина сьогодні і завтра. – 2016. – № 1(70). – С. 91-95.

5. Назарян Р. С. Бактеріальна колонізація порожнини рота у дітей з муковісцидозом / Р. С. Назарян, М. В. Ткаченко, Н. І. Коваленко // The Unity of Science: International scientific professional periodical journal. – Vienna, Austria, 2016 Oct. – P. 135-140.

6. Назарян Р. С. Порухення місцевого імунітету ротової порожнини у дітей, хворих на муковісцидоз / Р. С. Назарян, М. В. Ткаченко, Н. І. Коваленко // Journal of Clinical and Experimental Medical Research. – 2017. – Т. 5, № 1. – С. 614-623.

7. Nazaryan R. S. Analysis Of The Local Immunity Indicators Of The Oral Cavity And Gingivitis Degrees Depending On Mutation Of CFTR Gene In Children With Cystic Fibrosis / R. S. Nazaryan, M. V. Tkachenko, N. I. Kovalenko, O. M. Babai, O. V. Karnauch, V. V. Gargin // Georgian Medical News. – 2019. – № 11. – p. 27-32.

8. Nazaryan R. S. Investigation Of The Properties Of The Oral Fluid And Polymorphism Of The MUC5B Gene In Children With Cystic Fibrosis / R. S. Nazaryan, M. V. Tkachenko, N. Ye.Volkova // Inter Collegas. – 2020. – № 7(1). – p. 34-38.

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСУ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ

Лікувально-профілактичний комплекс був застосований у групі дітей, хворих на МВ, персоналізовано, згідно розподілу за ступенем тяжкості ХГКГ. Група легкого ступеню гінгівіту складала 7 (23,3 %) дітей, група середнього ступеню – 15 (50 %) дітей, група тяжкого ступеню ХГКГ – 8 (26,7 %) дітей.

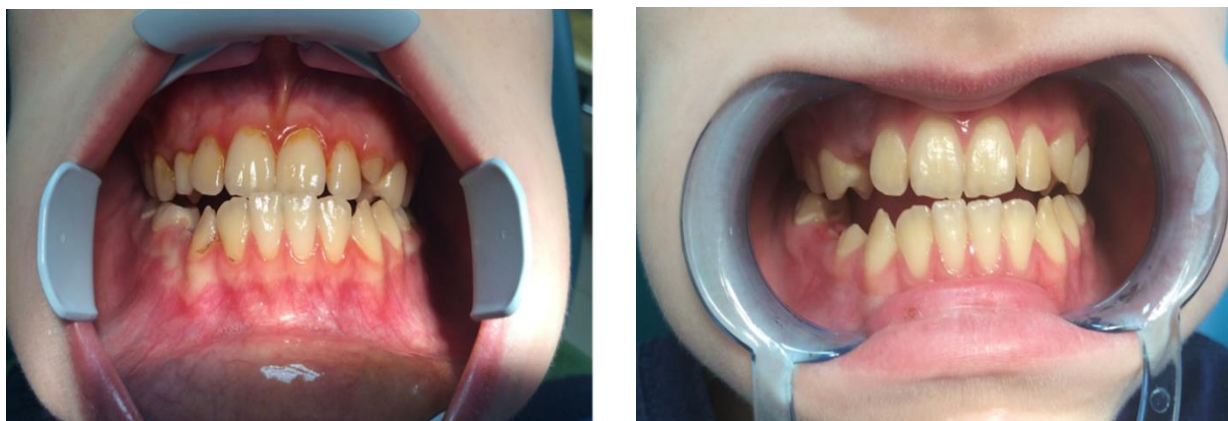
Оцінку ефективності застосованих заходів здійснювали після закінчення лікування та через 3 місяці.

Ефективність лікування визначали за наступними критеріями: клінічні симптоми ХГКГ, індексна оцінка стану гігієни порожнини рота та тканин пародонту, мікробна колонізація зубного нальоту, біофізичні показники ротової рідини (ШС, ТРР, рН), біохімічні та імунологічні показники ротової рідини (активність лізоциму, уреаз, вміст муцину, вміст імуноглобулінів А, G, M, sIgA).

4.1. Клінічні результати застосування комплексу профілактичних та лікувальних заходів

В результаті проведених лікувальних заходів серед хворих на МВ дітей через 3 місяці встановлено наступне. При опитуванні щодо стану пародонту скарги у 28 (93,3 %) пацієнтів відсутні, 2 (6,7 % проти 23,3 % до лікування) дитини відзначили періодичну кровоточивість ясен під час чистки зубів. На відчуття сухості у ротовій порожнині скарг пацієнтів не було.

При внутрішньоротовому огляді спостерігалось покращення гігієни порожнини рота і стану пародонту. Виявлено зниження проявів гінгівіту: ущільнення ясенного краю, зменшення набряку та застійної гіперемії ясен, зменшення кровоточивості. Спостерігалось посилення зволоження СОПР у порівнянні з вихідним станом (рис. 4.1, а; б).



а.

б.

Рис. 4.1. Динаміка клінічних проявів ХГКГ: а – до лікування; б – через 3 місяці після лікування.

Аналіз індексної оцінки гігієни порожнини рота та стану пародонту виявив наступне. У цілому, порівняння значень досліджуваних показників продемонструвало їх покращення (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Показники індексної оцінки гігієни порожнини рота і пародонтального статусу до та після проведення лікувально-профілактичних заходів, (М±m)

Показник	До лікування	Після лікування	Через 3 місяці
ІГ	2,39±0,17*/ [†]	1,70±0,05*	1,58±0,06*/ [†]
ОHI- S	2,19±0,11*/ [†]	1,53±0,09*	1,27±0,46 [†]
ГІ	0,92±0,08*	0,63±0,13	0,40±0,04*
КПІ	1,49±0,09 *	1,23±0,06**	0,98±0,08*/**
РМА	47,98± 3,47 **/*	36,95±2,49**	28,51±2,33*

Примітки:

1. * ;[†] - різниця статистично достовірна (p<0,01)
2. ** - різниця статистично достовірна (p<0,05)

Після проведеного курсу лікування спостерігалось достовірне зниження в 1,4 рази індексів ІГ і ОHI- S (p<0,01). Значення вказаних індексів, а також індексів ГІ, РМА і КПІ через 3 місяці після проведеного лікування мали достовірну різницю (p<0,01) стосовно даних до лікування (рис. 4.2, а; б).

При цьому, індекси ІГ, ГІ і КПІ виявили кращі значення, ніж відповідні вихідні показники у контрольній групі. Значення індексу РМА серед хворих на МВ дітей достовірно знизилось ($28,51 \pm 2,33$, $p < 0,01$).

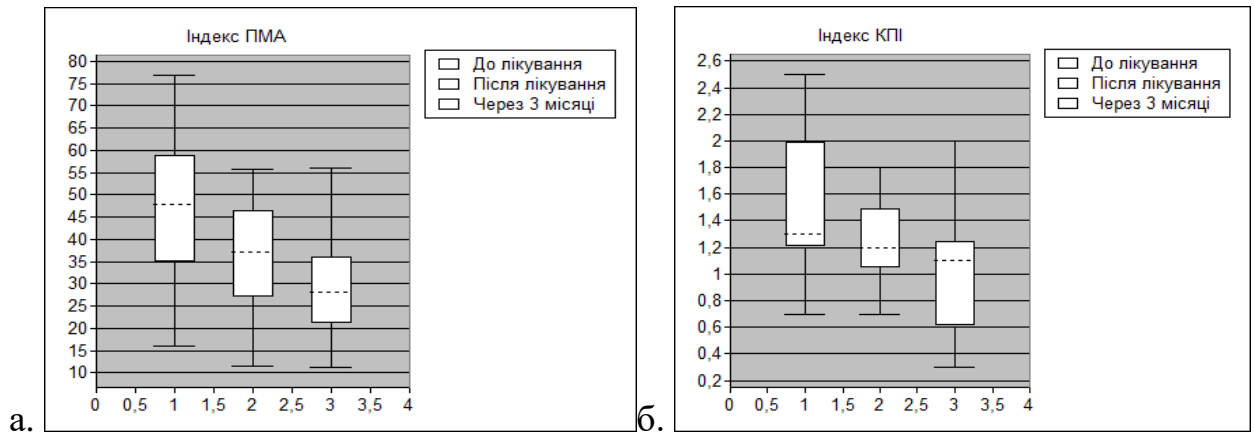


Рис. 4.2. Динаміка показників пародонтальних індексів в основній групі у різні терміни спостереження: а – індекс РМА; б – індекс КПІ.

У розрізі груп за ступенем тяжкості ХГКГ динаміку показників індексів демонструє таблиця 4.2.

У групах середнього та важкого ступеню ХГКГ показник ШС після проведеного лікування виявив достовірне збільшення значень ($p < 0,01$), із незначним зниженням у групі важкого ступеню через 3 місяці. Показник ТРР, навпроти, показав достовірні розбіжності ($p < 0,05$) стосовно даних до лікування тільки у групі легкого ступеню ХГКГ. У групі важкого ступеню цей показник зменшився одразу після курсу лікування ($0,63 \pm 0,38$ проти $1,38 \pm 0,18$), а через 3 місяці дещо збільшився, проте не досяг вихідного рівня ($1,25 \pm 0,16$ проти $1,38 \pm 0,18$).

Після проведеного лікування у пацієнтів усіх груп ступенів тяжкості ХГКГ визначено зниження індексних показників, проте, у групі легкого ступеню різниця не показала достовірну значимість, а значення індексів ОНІ-S та ГІ у цій групі через 3 місяці збільшились.

Таблиця 4.2

Динаміка показників гігієнічних та пародонтальних індексів
у групах за ступенем тяжкості ХГКГ, (M±m)

Показник	Термін обстеження	Ступінь тяжкості ХГКГ		
		Легкий, n = 7	Середній, n = 15	Тяжкий, n = 8
ІГ	1	1,93±0,35	2,52±0,25*/ [†]	2,35±0,30**
	2	1,57±0,15	1,75±0,07*	1,66±0,08**
	3	1,5±0,25	1,72±0,08 [†]	1,76±0,10
ОHI-S	1	1,67±0,29	2,32±0,13*/ [†]	2,16±0,60**/ [†]
	2	1,3±0,21	1,6±0,11*	1,51±0,20**
	3	1,33±0,24	1,37±0,11 [†]	1,21±0,18 [†]
ГІ	1	0,88±0,13	1,0±0,00*	-
	2	0,5±0,07	0,45±0,05*	-
	3	0,7±0,17	0,75±0,25	-
КПІ	1	0,83±0,09	1,38±0,07**/*	1,91±0,15**/ ^{††}
	2	0,83±0,09	1,18±0,06**	1,44±0,07**
	3	0,53±0,15	0,94±0,09*	1,2±0,16 ^{††}
РМА	1	22,80±1,40	42,96±2,40**/*	66,43±2,66*/ [†]
	2	19,55±1,75	34,55±2,16**	48,36±2,40*
	3	14,20±2,20	30,94±2,04*	40,44±3,02 [†]

Примітки:

1. Термін обстеження: 1 - до лікування; 2 - після лікування; 3 - через 3 місяці
2. * ;[†] - різниця показника статистично достовірна (p<0,01) у групі
3. **;^{††} - різниця показника статистично достовірна (p<0,05) у групі

У групі середнього ступеню тяжкості ХГКГ значення індексів стосовно даних до лікування достовірно знизилися (p<0,01): ІГ – на 31,7 %, ОHI-S – на 40,9 %, РМА – на 12,0 %, КПІ – на 31,9 %. У групі тяжкого ступеня зниження значення стосовно даних до лікування (p<0,01) спостерігалось в індексах ОHI-S – на 43,9 % і РМА – на 26 %; індекс КПІ знизився на 37,2 % (p<0,05).

Спостерігалось покращення біофізичних властивостей ротової рідини у дітей з МВ. Порівняльна оцінка показників наведена у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Показники біофізичних властивостей ротової рідини
до та після проведення лікувально-профілактичних заходів, ($M \pm m$)

Показник	До лікування	Після лікування	Через 3 місяці
ШС, мл/хв	0,19±0,01*/ [†]	0,33±0,01*	0,33±0,01 [†]
ТРР, од.	1,07±0,17**/ ^{††}	0,5±0,21**	0,43±0,23 ^{††}
рН, од.	5,93±0,13**	6,23±0,11	6,30±0,12**

Примітки:

1. * ;[†] - різниця статистично достовірна ($p < 0,01$)
2. **; ^{††} - різниця статистично достовірна ($p < 0,05$)

Середній рівень ШС має достовірне збільшення ($p < 0,01$) як одразу після лікування, так і через 3 місяці (рис. 4.3, а). Показники ТРР (рис. 4.3, б) і рН вірогідну різницю виявили через 3 місяці стосовно даних до лікування ($p < 0,05$).

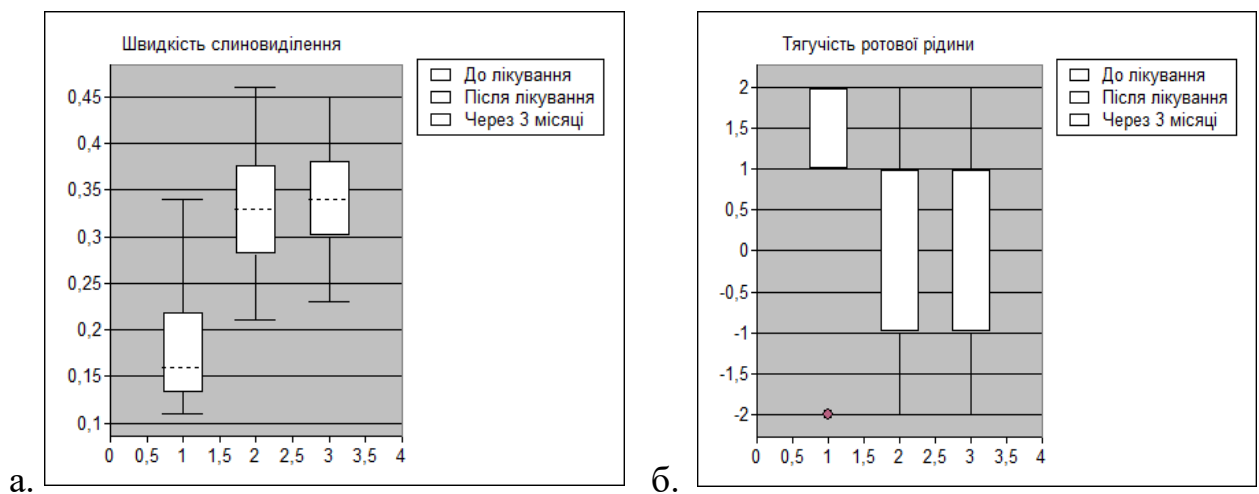


Рис. 4.3. Динаміка показників біофізичних властивостей ротової рідини у хворих на МВ дітей у різні терміни спостереження: а – швидкість слиновиділення; б – тягучість ротової рідини.

Значення ШС та рН у цей термін виявилися наближеними до вихідних показників контрольної групи – ШС $0,33 \pm 0,01$ в основній групі і $0,39 \pm 0,01$ у

контрольній; рівень рН становив $6,30 \pm 0,12$ в основній групі та $6,40 \pm 0,19$ у контрольній.

У розрізі груп за ступенем тяжкості ХГКГ динаміка показників ротової рідини виглядала наступним чином (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Динаміка показників біофізичних властивостей ротової рідини
у групах за ступенем тяжкості ХГКГ, ($M \pm m$)

Показник	Термін обстеження	Ступінь тяжкості ХГКГ		
		Легкий, n = 7	Середній, n = 15	Тяжкий, n = 8
ШС, мл/хв	1	$0,19 \pm 0,05$	$0,19 \pm 0,02^{*/\dagger}$	$0,18 \pm 0,02^{*/\dagger}$
	2	$0,30 \pm 0,09$	$0,34 \pm 0,02^*$	$0,32 \pm 0,02^*$
	3	$0,36 \pm 0,09$	$0,35 \pm 0,02^\dagger$	$0,31 \pm 0,02^\dagger$
ТРР, од.	1	$1,14 \pm 0,14^{**}$	$0,87 \pm 0,32$	$1,38 \pm 0,18$
	2	$0,57 \pm 0,43$	$0,4 \pm 0,32$	$0,63 \pm 0,38$
	3	$0,14 \pm 0,40^{**}$	$0,13 \pm 0,38$	$1,25 \pm 0,16$
рН, од.	1	$6,29 \pm 0,29$	$5,93 \pm 0,18$	$5,63 \pm 0,18$
	2	$6,57 \pm 0,20$	$6,27 \pm 0,18$	$5,88 \pm 0,13$
	3	$6,71 \pm 0,18$	$6,33 \pm 0,16$	$5,88 \pm 0,23$

Примітки:

1. Термін обстеження: 1 - до лікування; 2 - після лікування; 3 - через 3 місяці
2. * ; \dagger - різниця показника статистично достовірна ($p < 0,01$) у групі
3. ** - різниця показника статистично достовірна ($p < 0,05$) у групі

У групах середнього та важкого ступеню ХГКГ показник ШС після проведеного лікування виявив достовірне збільшення значень ($p < 0,01$), із незначним зниженням у групі важкого ступеню через 3 місяці. Показник ТРР, навпроти, показав достовірні розбіжності ($p < 0,05$) стосовно даних до лікування тільки у групі легкого ступеню ХГКГ. У групі важкого ступеню цей показник зменшився одразу після курсу лікування ($0,63 \pm 0,38$ проти $1,38 \pm 0,18$), а через 3

місяці дещо збільшився, проте не досяг вихідного рівня ($1,25 \pm 0,16$ проти $1,38 \pm 0,18$).

Рівень кислотності ротової рідини знизився в усіх групах хворих, проте відмінності не вірогідні. Значення рН ротової рідини у групі легкого ступеню через 3 місяці виявилось вищим, ніж показник контрольної групи ($6,71 \pm 0,18$ та $6,40 \pm 0,19$ відповідно).

Комплекс лікувально-профілактичних заходів виявив позитивний вплив на такі етіологічні фактори ХГКГ у дітей з МВ, як рівень гігієни порожнини рота та біофізичні властивості ротової рідини. Визначено вірогідно значуще покращення досліджуваних показників у порівнянні з вихідними даними протягом терміну спостереження. Здебільшого, вірогідна різниця виявлялася у групах середнього та тяжкого ступеню тяжкості ХГКГ.

4.2. Лабораторні результати застосування комплексу профілактичних та лікувальних заходів.

Вивчення мікрофлори зубного нальоту у хворих на МВ дітей після застосування лікувально-профілактичного комплексу показало наступні результати.

Було виділено 54 штами умовно-патогенних МО відразу після закінчення лікування та 61 штама – через 3 місяці. Після проведеного лікування найчастіше виділялися α -гемолітичні стрептококи (51,85 %) та *Neisseria spp.* (18,52 %) (табл. 4.5). Інші бактерії зустрічалися в межах 1,85-7,41 %.

Спостерігалось збільшення частоти виділення α -гемолітичних стрептококів із 40 до 51,85 % після лікування (рис. 4.4), при цьому щільність мікробної колонізації зменшилася із 6,18 до 5,6 Іг КУО/г. У той же час золотистий стафілокок не виявлявся зовсім, хоча до лікування він складав 8,5 % випадків. Крім того, у дітей після лікування в одиничних випадках з'являлися *E. faecalis*, *K. pneumoniae* і *P. aeruginosa*. Гриби *C. albicans* виділялися у 7,41 % випадків після лікування, тоді як до лікування частка грибів становила 18,6 %.

Результати обстеження, проведеного через 3 місяці після лікування, вказують на зниження показників: для α -гемолітичних стрептококів – до 45,9 % і для нейсерій – до 16,4 % (рис. 4.4). Частота виділення грамнегативних умовно-патогенних бактерій майже не змінилася, проте з'явився *S. aureus* (6,6 %) і кількість грибів *C. albicans* зросла до 14,7 %.

Таблиця 4.5

Частка окремих представників мікрофлори, виділеної із зубного нальоту дітей, хворих на муковісцидоз, після лікування

Мікроорганізми	Динаміка показників			
	Після лікування		Через 3 місяці	
	частота виділення мікроорганізмів (абсолютне значення / %)	щільність мікробної колонізації lg КУО/г (M \pm m)	частота виділення мікроорганізмів (абсолютне значення / %)	щільність мікробної колонізації lg КУО/г (M \pm m)
α -гемолітичні стрептококи	28/51,85	5,6 \pm 0,17	28/45,9	5,7 \pm 0,2
<i>Neisseria spp.</i>	10/18,52	4,4 \pm 0,3	10/16,4	5,0 \pm 0,4
<i>S. aureus</i>	-	-	4/6,6	4,8 \pm 0,6
<i>E. faecalis</i>	1/1,85	6 \pm 0,0	-	-
<i>E. aerogenes</i>	3/5,56	5,5 \pm 0,5	3/4,9	5,5 \pm 0,5
<i>K. pneumoniae</i>	4/7,41	4 \pm 0,5	2/3,3	4,0 \pm 0,0
<i>E. coli</i>	2/3,7	3 \pm 0,0	2/3,3	4,7 \pm 0,3
<i>P. aeruginosa</i>	2/3,7	4 \pm 0,0	3/4,9	4,0 \pm 0,5
<i>C. albicans</i>	4/7,41	4 \pm 0,3	9/14,7	4,1 \pm 0,3

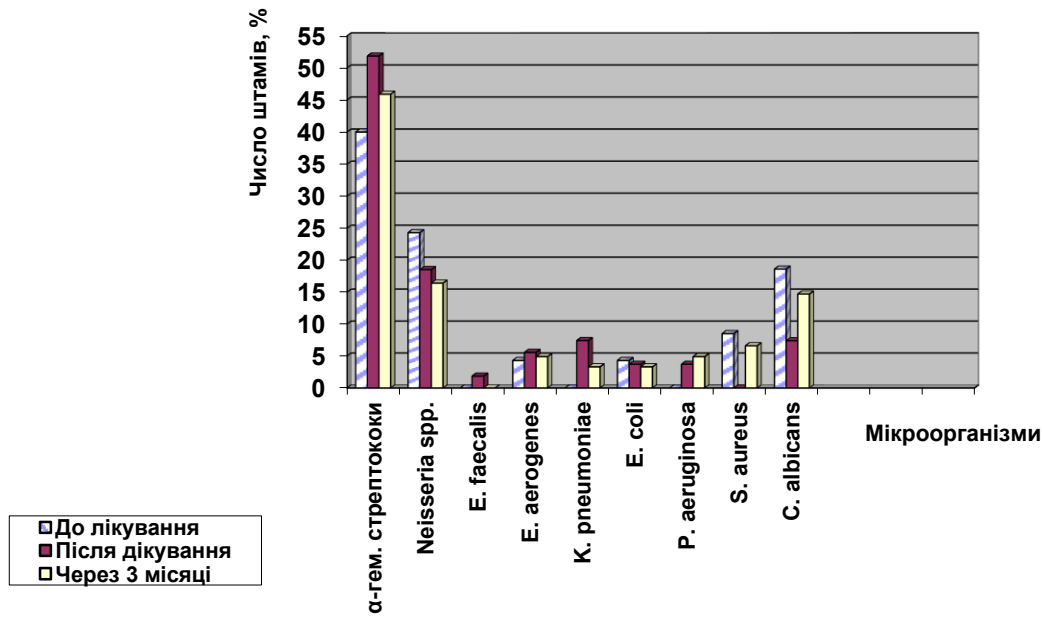


Рис. 4.4. Частота виділення МО із зубного нальоту дітей, хворих на МВ, до і після лікування

Звертає на себе увагу також те, що крім перерозподілу видового складу МО після лікування відбувалися також зміни у кількості видів мікробіоценозу. Так, монокультура виділялася у 40 % випадків, в той час як до лікування, навпаки, асоціації МО становили 90 %. У монокультурі виділялися α-гемолітичні стрептококи у 83,3 % випадків, а *E. faecalis* і *E. aerogenes* – у 8,33 % кожний. До складу асоціацій входили α-гемолітичні стрептококи в комбінації з *Neisseria spp.* або з грамнегативними паличками, а в 11,1 % асоціацій до бактерій приєднувалися гриби *C. albicans* (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Склад мікрофлори (асоціації), виділеної із зубного нальоту дітей, хворих на муковісцидоз, після лікування

Мікроорганізми	Частота виділення	
	Абсолютна кількість	%
Монокультура	12	40
Асоціації:	18	60

Продовження таблиці 4.6

Двокомпонентні	12	66,7
α-гемолітичні стрептококи + <i>Neisseria spp.</i>	8	44,4
α-гемолітичні стрептококи + грамнегативні палички	4	22,2
Трикомпонентні	6	33,3
α-гемолітичні стрептококи + грамнегативні палички + <i>Neisseria spp.</i>	4	22,2
α-гемолітичні стрептококи + грамнегативні палички + <i>C. albicans</i>	2	11,1

При вивченні залежності поширеності мікроорганізмів від віку дітей було виявлено, що більшість штамів (29,6 %) було виділено у дітей вікової групи 0-3 роки, в той час як у дітей вікової групи 13-17 років висівалося лише 20,4 % штамів (табл. 4.7). У молодших вікових групах на α-гемолітичні стрептококи припадало по 56,2 і 57,1 %, а у дітей 8-12 і 13-17 років – 46,1 і 45,4 % відповідно. До лікування ж показники для зазначених бактерій становили 53,3 % (0-3 роки), 42,9 % (4-7 років), 34,8 % (8-12 років) і 33,3 % (13-17 років). Тобто, після лікування у мікробіоценозі переважають α-гемолітичні стрептококи, які витісняють умовно-патогенні бактерії. Частка грибів *C. albicans* була дещо більша у дітей старшої вікової групи.

Таблиця 4.7

Частка окремих представників мікрофлори, виділеної із зубного нальоту хворих на МВ, після лікування в залежності від віку (абсолютне значення/відсоток)

Мікроорганізми	Групи хворих			
	0-3 років	4-7 років	8-12 років	13-17 років
α-гемолітичні стрептококи	9/56,2	8/57,1	6/46,1	5/45,4
<i>Neisseria spp.</i>	4/25	3/21,5	2/15,4	1/9,1
<i>E. faecalis</i>	-	-	1/7,7	-
<i>E. aerogenes</i>	1/6,25	-	1/7,7	1/9,1
<i>E. coli</i>	-	1/7,1	1/7,7	-

Продовження таблиці 4.7

K. pneumoniae	-	1/7,1	1/7,7	2/18,2
P. aeruginosa	1/6,25	-	-	1/9,1
C. albicans	1/6,25	1/7,1	1/7,7	1/9,1
Всього штамів	16/29,6	14/25,9	13/24,1	11/20,4

Таким чином, у результаті проведеного лікування відбувалося відновлення нормальної мікрофлори зубного нальоту за рахунок α -гемолітичних стрептококів і нейсерій, що спричинило зменшення у 1,6 рази формування асоціацій МО і витіснення *S. aureus* та зниження частки *C. albicans* з 18,6 % до 7,41 %. Проте через 3 місяці знову відбувається колонізація дослідженого біотопу золотистим стафілококом і кількість грибів *C. albicans* зростає до 14,7 %. Отримані результати вказують на необхідність регулярного моніторингу локальної мікрофлори для корегування терапевтичних заходів з метою зниження обсіменіння ротової порожнини умовно-патогенними бактеріями та грибами і послаблення запальних процесів.

Після проведеного комплексу лікувальних заходів спостерігається позитивна динаміка біохімічних та імунологічних показників ротової рідини у дітей з МВ. Порівняльна оцінка досліджуваних параметрів наведена у таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

Показники біохімічних та імунологічних показників ротової рідини до та після проведення лікувально-профілактичних заходів, (M \pm m)

Показник	До лікування	Після лікування	Через 3 місяці
sIgA, мг/л	92,62 \pm 2,44*/ \dagger	106,60 \pm 2,19*	106,60 \pm 2,22 \dagger
IgA, мг/л	4,04 \pm 0,11*/ \dagger	2,20 \pm 0,06*	2,27 \pm 0,06 \dagger
IgG, мг/л	2,94 \pm 0,06	2,80 \pm 0,06	2,83 \pm 0,06
IgM, мг/л	5,07 \pm 0,08*/ \dagger	2,22 \pm 0,02*	2,38 \pm 0,05 \dagger

Продовження таблиці 4.8

МРР, г/л	2,16±0,06*/**	1,88±0,06*	1,99±0,05**
Активність лізоциму, у.о./л	10,29 ± 0,27*/†	12,41±0,13*	12,38±0,10†
Активність уреаз, мкмоль/хв/л	9,56±0,37*/†	6,94±0,15*	6,97±0,11†

Примітки:

1. * ;† - різниця статистично достовірна ($p < 0,01$)
2. ** - різниця статистично достовірна ($p < 0,05$)

Результати проведених біохімічних та імунологічних досліджень свідчать про покращення показників у порівнянні з вихідним станом. Вміст у ротовій рідині усіх досліджуваних параметрів, окрім IgG, виявив достовірні зміни у різні терміни спостереження. Проте, стабільний рівень протягом 3-х місяців виявив лише sIgA (106,60±2,19). Інші показники – IgA, IgM, активність лізоциму, активність уреаз ($p < 0,01$), МРР ($p < 0,05$), хоча і виявили деяке погіршення значень, проте мали достовірну позитивну різницю стосовно даних до лікування.

У розрізі груп за ступенем тяжкості ХГКГ динаміка біохімічних та імунологічних показників ротової рідини наведена у таблиці 4.9.

Отримані дані вказують на достовірні ($p < 0,01$) позитивні зміни показників IgA, IgM, активності лізоциму та уреаз в усіх групах тяжкості ХГКГ.

У групі легкого ступеня тяжкості ХГКГ кращі значення виявили показники IgM ($p < 0,01$), IgG і активності лізоциму ($p < 0,01$). Найвищі значення sIgA виявилися у групі середнього ступеня тяжкості (115,84±2,46); у цій групі кращу позитивну динаміку показали, також, IgA і активність уреаз ($p < 0,01$).

У групі тяжкого ступеня ХГКГ усі досліджувані параметри показали позитивні зміни одразу після лікування, проте через 3 місяці, хоча і зберігалась достовірною різниця із даними до лікування, всі показники дещо погіршились.

Таблиця 4.9

Динаміка біохімічних та імунологічних показників ротової рідини
у групах за ступенем тяжкості ХГКГ, (M±m)

Показник	Термін обстеження	Ступінь тяжкості ХГКГ		
		Легкий, n = 7	Середній, n = 15	Тяжкий, n = 8
sIgA, мг/л	1	88,43±3,64**	93,52±4,16*/†	94,61±3,85
	2	97,10±2,43	115,39±2,28*	98,43±3,04
	3	98,02±1,85**	115,84±2,46†	96,78±2,38
IgA, мг/л	1	3,89±0,25*/†	4,15±0,16*/†	3,97±0,22*/†
	2	2,51±0,16*	1,97±0,04*	2,36±0,02*
	3	2,19±0,14†	2,02±0,03†	2,81±0,12†
IgG, мг/л	1	2,86±0,08	2,87±0,10	3,16±0,11
	2	2,66±0,08	2,73±0,10	3,06±0,10
	3	2,66±0,07	2,77±0,10	3,09±0,10
IgM, мг/л	1	4,82±0,21*/†	5,17±0,10*/†	5,11±0,13*/†
	2	2,17±0,04*	2,24±0,03*	2,22±0,05*
	3	2,20±0,05†	2,32±0,06†	2,66±0,09†
МРР, г/л	1	2,01±0,10	2,10±0,08 **	2,40±0,08*
	2	1,75±0,12	1,82±0,08**	2,13±0,04*
	3	1,96±0,07	1,87±0,08	2,23±0,04
Активність лізоциму, у.о./л	1	10,10±0,68*/†	10,19±0,38*/†	10,65±0,47*
	2	12,72±0,27*	12,28±0,20*	12,39±0,16*
	3	12,71±0,13†	12,38±0,13†	12,08±0,19
Активність уреаз, мкмоль/хв/л	1	9,94±0,57*/†	9,89±0,57*/†	8,60±0,68
	2	7,11±0,33*	6,66±0,14*	7,34±0,36
	3	7,07±0,28†	6,68±0,09†	7,41±0,19

Примітки:

1. Термін обстеження: 1 - до лікування; 2 - після лікування; 3 - через 3 місяці
2. * ; † - різниця показника статистично достовірна ($p < 0,01$) у групі
3. ** - різниця показника статистично достовірна ($p < 0,05$) у групі

Проведене дослідження свідчить про суттєве зменшення дисбалансу серед мікробіоти зубного нальоту, що демонструє зниження в 1,6 рази ступеня дисбіозу ротової порожнини (табл. 4.10, рис. 4.5, а; б).

Таблиця 4.10

Показники дисбіозу порожнини рота до та після проведення лікувально-профілактичних заходів

Показник	До лікування	Після лікування	Через 3 місяці
Активність уреазі, мкмоль/хв/л	9,56±0,37	6,94±0,15	6,97±0,11
Активність лізоциму, у.о./л	10,29±0,27	12,41±0,13	12,38±0,10
Ступінь дисбіозу, од	3,25	1,96	1,99

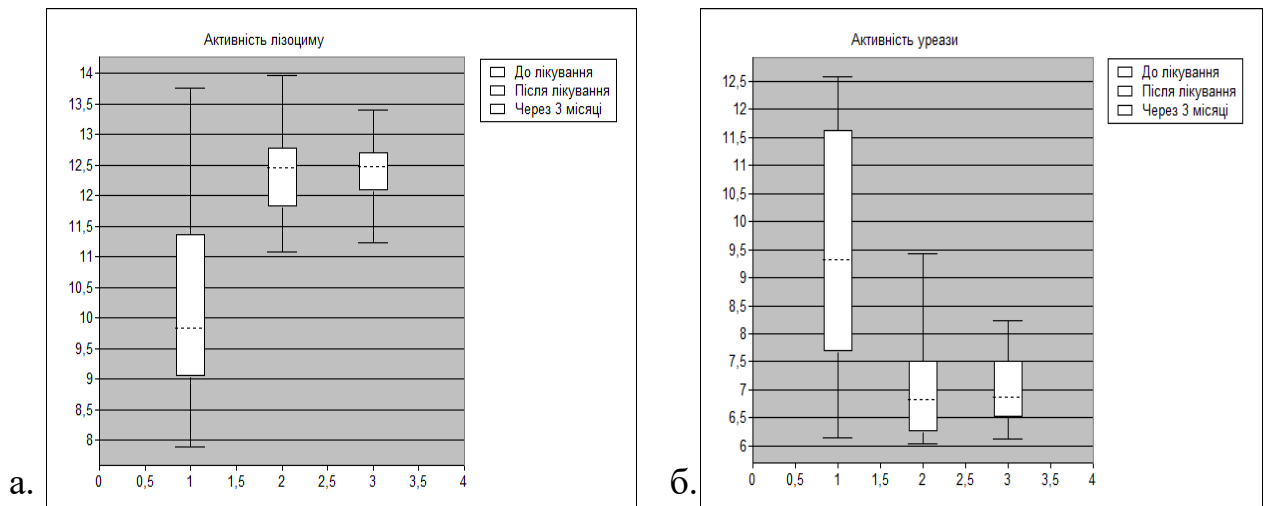


Рис. 4.5. Динаміка показників біохімічних властивостей ротової рідини у хворих на МВ дітей у різні лікувальні терміни: а – активність лізоциму; б – активність уреазі.

Таким чином, результати клінічних і лабораторних досліджень виявили високу ефективність запропонованого комплексу лікування та профілактики ХГКГ у дітей, хворих на МВ. Дієвість проведених заходів підтверджено позитивною динамікою гігієнічних і пародонтальних індексів, основних біофізичних, біохімічних та імунологічних параметрів ротової рідини та відновленням нормальної мікрофлори зубного нальоту.

Прогрес показників щодо вихідного рівня та відносна незмінність окремих даних через 3 місяці після проведеного лікування свідчить про стабілізацію рівня досліджуваних параметрів і місцевого імунітету порожнини рота. Проведений комплекс лікувальних заходів виявив стимулюючу дію на антимікробні системи порожнини рота, що спричинило зниження ступеня мікробного обмінення, ступеня дисбіозу і зменшення явищ запалення.

Звертає на себе увагу, що у групі важкого ступеню тяжкості ХГКГ деякі показники (ТРР, Ig, активність лізоциму) виявили погіршення через 3 місяці у порівнянні з такими одразу після лікування. Таку тенденцію необхідно враховувати для планування періодичності спостереження і корекції лікувально-профілактичних заходів щодо ХГКГ у дітей, хворих на МВ.

Основні наукові результати розділу опубліковані у виданнях:

1. Nazaryan R. S. Multipurpose treatment of chronic generalized catarrhal gingivitis in children with cystic fibrosis / R. S. Nazaryan, M. V. Tkachenko, V.V. Kuzina // «Вісник проблем біології і медицини». – 2017. – № 1(135). – С. 365-369.
2. Назарян Р. С. Вплив комплексного лікування хронічного генералізованого катарального гінгівіту на мікробіологічні та імунологічні показники ротової порожнини дітей, хворих на муковісцидоз / Р. С. Назарян, М. В. Ткаченко, Н. І. Коваленко // League Medica. – 2017. – October. – Р. 33-37.
3. Nazaryan R. S. Justification Of Selection Of Means And Methods Of The Oral Cavity Hygiene In Children With Cystic Fibrosis / R. S. Nazaryan, M. V. Tkachenko, O. V. Piontkovska // EUREKA: Health Sciences. – 2020. – № 4. – р. 82-87.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Дослідження науковців підтверджують вплив захворювання на МВ на розвиток стоматологічної патології у дітей. Висока розповсюдженість ХГКГ у хворих на МВ дітей обумовлена поєднанням багатьох чинників. Згідно науковим даним, розвиткові захворювання пародонту сприяє первинний генетичний дефект, а також зумовлена соматичною хворобою вторинна патологія, недостатність імунітету, активізація патогенної мікрофлори, низький рівень гігієни та санації порожнини рота, зміни реологічних і захисних властивостей ротової рідини. У зв'язку з цим, метою нашого дослідження стало підвищення клінічної ефективності профілактики та лікування хронічного генералізованого катарального гінгівіту у дітей, хворих на муковісцидоз, шляхом розробки етіотропного лікувально-профілактичного комплексу, на підставі вивчення впливу патогенетичних факторів соматичного захворювання.

З метою визначення стоматологічного статусу нами було обстежено 30 хворих на МВ дітей віком від 2 до 17 років (основна група) і 23 дитини, що не мали підтверженого соматичного захворювання (контрольна група). Досліджувані параметри аналізувалися згідно розподілу дітей основної групи за віковою ознакою (0-3 роки, 4-7 років, 8-12 років, 13-17 років), ступенем тяжкості ХГКГ (легкий, середній, тяжкий) і типом мутації гена ТРБМ (I – F508del/F508del, II – F508del/інша, III – інша/інша). Нами було проведено порівняння результатів застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу у хворих на МВ по відношенню до вихідного стану дітей.

Стоматологічний огляд і інструментальне обстеження пацієнтів проводили за загальноприйнятими методиками. Мікробіологічні, генетичні та біохімічні дослідження проводилися у спеціалізованих лабораторіях. Діагноз ХГКГ встановлювали за класифікацією МКХ-10 та на підставі протоколів

надання медичної допомоги за спеціальністю «Дитяча терапевтична стоматологія».

Для оцінки ураження карієсом зубів вивчали епідеміологічні індикатори карієсу (поширеність, інтенсивність, ІРІК). Оцінку стану гігієни порожнини рота проводили за допомогою індексів Федорова-Володкіної, Кузьміної та Гріна-Вермільйона. Визначення поширеності запалення ясен проводили за індексом РМА, ступеню запалення ясен – за індексом КПП.

Дослідження властивостей ротової рідини здійснювали, вивчаючи швидкість слиновиділення, рН, тягучість і мінералізуючий потенціал ротової рідини. Лабораторні дослідження склалися з мікробіологічного аналізу мікрофлори зубного нальоту, визначення біохімічних та імунологічних показників нестимульованої ротової рідини (імуноглобулінів А, G, М, секреторного імуноглобуліну А, активності лізоциму, уреаз, вмісту муцину) та визначення поліморфізму генів *MUC5B*, *P21*, *APP*, *IL-10*.

За результатами обстеження встановлено, що діти, хворі на МВ, мають середній рівень поширеності (53,3 %) й інтенсивності ($2,50 \pm 0,56$) карієсу. Ці показники виявилися нижчими, ніж у контрольній групі – 69,6 % і $2,78 \pm 0,62$ відповідно. Найбільша частка дітей, хворих на МВ (52,2 %), мала низький індивідуальний рівень карієсу (ІРІК). У порівнянні з дітьми контрольної групи, хворі на МВ мали більший відсоток інтактних зубів (30,4 % проти 46,7 %). Проте для дітей, хворих на МВ, характерний низький рівень стоматологічної санації. Такі результати узгоджуються з даними, отриманими авторами [81-83].

Найвища інтенсивність карієсу виявлена у таких групах хворих на МВ: у групі 4-7 років, у групі середнього ступеню тяжкості ХГКГ та у III-й групі за типом мутації гена ТРБМ з генотипом інша/інша.

Визначення гігієни порожнини рота виявило незадовільний її рівень серед хворих на МВ дітей ($ІГ = 2,39 \pm 0,17$, $ОНІ-S = 2,19 \pm 0,11$, $ГІ = 0,92 \pm 0,08$), на відміну від контрольної групи, де зареєстровано «добру» та «задовільну» гігієну. При вивченні зубного нальоту у хворих на МВ дітей виявлено значну

поширеність щільної зубної бляшки з посиленими адгезивними властивостями, які, ймовірно, обумовлені зниженням слиновиділення, зниженням рН ротової рідини, посиленням тягучості ротової рідини, низьким вмістом sIgA, взаємодією вуглеводних структур муцину і *P. aeruginosa* та *S. aureus*, осіданням у матриксі бляшки інгаляційних лікарських засобів, які постійно застосовують хворі. Найвищі значення індексів гігієни виявлені у вікових групах 4-7 та 13-17 років, у групі тяжкого ступеню тяжкості ХГКГ (вірогідність змін ІГ – $p < 0,05$, ОНІ-S – $p < 0,01$ між групами ступенів тяжкості ХГКГ) і у II-й групі – гетерозигот з мутацією F508del/інша.

Дослідження стану пародонту виявило клінічні ознаки ХГКГ у всіх дітей основної групи (100 % проти 56,5 % в контрольній групі). Визначено гіперемію, валікоподібні потовщення та зміну конфігурації ясенного краю, помірний набряк ясен, незначну кровоточивість.

У 7 (23,3 %) дітей, хворих на МВ, діагностовано легкий ступінь, у 15 (50 %) дітей – середній і у 8 (26,7 %) дітей – тяжкий ступінь тяжкості ХГКГ. Аналіз результатів дослідження виявив, що ХГКГ має тенденцію до обтяження з віком дитини. Найтяжчі прояви захворювання у вікових групах 8-12 років (КПІ = $1,61 \pm 0,14$, РМА = $48,58 \pm 6,09$) і 13-17 років (КПІ = $1,50 \pm 0,20$, РМА = $51,26 \pm 6,90$) та серед дітей II-ї групи – гетерозигот за F508del мутацією (КПІ = $1,52 \pm 0,14$, РМА = $52,39 \pm 4,92$).

Отримані результати підтверджують наукові дані, що рівень гігієни порожнини рота і зубна бляшка є значимими факторами для виникнення та прогресування захворювань тканин пародонту [102, 351, 352].

Проведене дослідження мікрофлори зубного нальоту показало, що у дітей основної групи найбільш значущими були α -гемолітичні стрептококи (40 %), в той час як у контрольній групі провідне місце належало *Neisseria* spp. (39,7 %) і α -гемолітичним стрептококам (36,2 %). У хворих на МВ порівняно з контрольною групою значно переважали *S. aureus* (8,5 % і 1,7 % відповідно), а також виявлялися грамнегативні палички *E. aerogenes* та *E. coli* (по 4,3 %).

На кількісні і якісні характеристики мікрофлори зубного нальоту чинять вплив декілька факторів, зокрема, вік хворої дитини та склад мікробіоти органів дихальної системи. Була виявлена залежність між колонізацією дихальних шляхів, зіву та зубного нальоту золотистим стафілококом і грибами *C. albicans*. У хворих на МВ 90 % МО виявлялися в асоціаціях, а 10 % - у монокультурі. Серед асоціацій виявлялися комбінації α -гемолітичних стрептококів як з грампозитивними чи грамнегативними бактеріями, так і з грибами *C. albicans*. Розширення мікробіоценозу зубного нальоту за рахунок *C. albicans* має чітко виражену вікову залежність – від 13,3 % у віковій групі 0-3 років до 27,8 % у групі дітей від 13-17 років. З віком відбувається витіснення представників нормальної мікрофлори ротової порожнини α -гемолітичних стрептококів і непатогенних нейсерій грибами *C. albicans* і *S. aureus*. Ці дані співвідносяться з дослідженнями авторів [353, 354].

Порівняльний аналіз біофізичних властивостей ротової рідини дітей основної та контрольної груп свідчить про зниження швидкості нестимульованого слиновиділення ($0,19 \pm 0,01$ і $0,36 \pm 0,01$ мл/хв відповідно), підвищення тягучості ($1,07 \pm 0,17$ і $-1,13 \pm 0,25$ од. відповідно) та підвищення рівня кислотності ротової рідини ($5,93 \pm 0,13$ і $6,40 \pm 0,19$ од. відповідно) у хворих на МВ дітей. Інші дослідники також вказують на схожі особливості досліджуваних параметрів у хворих на МВ [355]. Середнє значення показника МПРР у групі хворих дітей становить $2,34 \pm 0,13$ од., що відноситься до задовільного рівня, найвищі його значення виявлено у дітей 0-3 років. Погіршені значення вказаних біофізичних властивостей ротової рідини спостерігалися у віковій групі 4-7 років, у групі дітей з середнім і тяжким ступенем гінгівіту та у дітей II-ї групи – гетерозигот за F508del мутацією.

Проведені дослідження показали зниження рівня місцевого імунітету та наявність дисбіозу у ротовій порожнині дітей, хворих на МВ. Дисбіотичні прояви характеризувалися підвищенням обсіменіння дослідженого біотопу та зростанням рівня уреазної активності. Отримані дані свідчать про зниження ролі факторів місцевого імунітету, а саме лізоциму та sIgA у ротовій рідині

хворих дітей усіх вікових груп. У дітей, хворих на МВ, спостерігалось зниження концентрації sIgA у 1,4 раза і підвищення концентрації інших Ig, а саме IgA – у 2,3 раза, IgG і IgM – у 1,5 раза порівняно із контрольною групою. Максимальний дефіцит активності лізоциму був зареєстрований у групі дітей 4-7 років, у групі із легким ступенем тяжкості ХГКГ та у II-й групі за типом мутації гену ТРБМ. Зниження даного показника у хворих на МВ вказує на низький рівень місцевого неспецифічного імунітету. Підвищення рівня активності уреаз у цих дітей у 2,2 раза свідчить про посилення активності МО, що її продукує [146, 297].

Причиною зниження рівня sIg A можна припустити знижену секреторну активність слинних залоз при МВ та активну дію мікробних гідролаз, які здатні розщеплювати димерну форму IgA [356]. Підвищення ж рівня IgA, IgM, IgG є компенсаторним і може бути пов'язане з механізмом транспорту через епітеліальний бар'єр, який забезпечує заміщення дефіциту sIg A, або внаслідок походження цих Ig із кровоносних судин СОПР через порушення проникності капілярів при запаленні пародонту. Підвищення рівня IgA, IgG, IgM свідчить про напругу місцевого імунітету у відповідь на тривалий вплив несприятливих факторів [357].

При аналізі вмісту муцину у ротовій рідині дітей груп порівняння не було виявлено вірогідної відмінності між показниками, хоча і спостерігалася тенденція до зменшення показника муцину у дітей, хворих на МВ, до $2,16 \pm 0,06$ г/л при $2,37 \pm 0,14$ г/л у групі контролю. Звичайно підвищення рівня цих глікопротеїнів є захисною реакцією, що перешкоджає колонізації слизової оболонки МО та має цитопротективний ефект; зменшення ж вмісту муцинів свідчить про низьку активність секреторних органів та зниження рівня мукозального імунітету [155, 358].

Дослідження останніх років підтверджують значну роль генетичної детермінованості розвитку патології пародонту. Вивчення поліморфізму генів, асоційованих із захворюваннями органів ротової порожнини, дозволяє пояснити патогенетично пов'язані механізми та використовувати результати

досліджень як прогностичні маркери хвороб зубів чи пародонту. Було вивчено поліморфізм генів *MUC5B*, *P21*, *APP* і *IL-10* у досліджуваних групах. Для проведення генотипування використовували клітини букального епітелію. Результати дослідження показали, що наявність у генотипі алелю гена *MUC5B* з різною кількістю повторів може вказувати на схильність пацієнта з МВ до різного ступеня тяжкості перебігу гінгівіту. Алель гена *MUC5B* з 6-ма повторами 59 п.н. в інtronі 36 може бути запропонований як потенційний маркер ризику розвитку хронічного генералізованого катарального гінгівіту середнього ступеня. Алель гена *MUC5B* з 9-ма повторами може вказувати на меншу схильність до гінгівіту (за більш низькими індексами РМА F = 8,68; p <0,01; та КПІ U = 9,5; p <0,05).

Було визначено, що діти з МВ, гомозиготні за мінорним алелем (AA) та гетерозиготні (CA) за поліморфізмом *rs1801270* гена *P21*, характеризуються меншим ступенем ураженості карієсом зубів та хронічного гінгівіту. У контрольній групі спостерігалася протилежна тенденція. Це робить подальше дослідження даного маркеру перспективним саме для пацієнтів з МВ.

Порівняльний аналіз показників стоматологічного статусу в основній та контрольній групах не виявив їх залежності від генотипу за досліджуваним поліморфізмом алелю в -1082 позиції промотору гена *IL-10* та за поліморфізмом *rs63750399* гена *APP*. Це робить дані поліморфізми практично безперспективними відносно пошуку асоціацій із показниками, що характеризують здоров'я ротової порожнини дітей, хворих на МВ.

Аналіз етіологічних і патогенетичних чинників ХГКГ у дітей з МВ окреслили об'єм заходів, що були застосовані нами у терапії ХГКГ з урахуванням індивідуальних клінічних характеристик. Розглядаючи доцільність застосування лікарських засобів та процедур, ми виходили з даних, отриманих у результаті проведеного дослідження, та відомостей щодо призначеного загального лікування хворим на МВ дітям.

Розроблений базовий лікувально-профілактичний комплекс включає обов'язкове проведення гігієнічного навчання догляду за порожниною рота

дітей, індивідуальний підбір засобів і методів гігієни, професійну гігієну ротової порожнини та патогенетично обгрунтовану терапію антисептичного, протизапального, імуномодулюючого і муколітичного впливу у відповідності до ступеня запалення ясен.

Для індивідуального щоденного догляду призначали зубні пасти, що містять ксиліт, гліцерофосфат кальцію, рослинні ферменти, іони кальцію, фосфору, магнію, молочні ферменти і лізоцим. Як допоміжний засіб, після кожного прийому їжі впродовж дня та після чищення зубів призначали використання ополіскувача порожнини рота, що містить кальцію лактат, лактопероксидазу, лактоферин.

Для зниження початкової фіксації МО на поверхню зубів, посилення резистентності емалі та зниження запалення ясен проводилась обробка зубів і ясен гелем, що містить хлоргексидину біглюконат, амінофторид та бетаїн. Усім хворим призначалися ультразвукова терапія та електрофорез розчину, що містить 0,01 % розчину мірамістину, на ділянку білявущих слинних залоз. Фізіотерапевтичні процедури призначалися з метою імуномодулюючого, антисептичного протизапального та десенсибілізуючого впливу і стимуляції слиновиділення.

Базовий лікувально-профілактичний комплекс призначався у групі дітей з легким ступенем тяжкості ХГКГ.

За наявності у дитини гінгівіту середнього ступеня, до базового комплексу з метою протизапальної дії, локальної імунокорекції та муколітичного впливу на секрет слинних залоз призначалося застосування розчину, що містить суміш 12,5 % розчину кислоти акридоноцтової і 0,9 % розчину натрію хлориду у співвідношенні 1 : 3 у вигляді ротових ванночок.

Дітям, що мали тяжкий ступінь тяжкості гінгівіту, додатково до вказаних заходів призначали для аплікацій на ясна розчин, що містить 0,01 % розчину мірамістину, який має бактерицидну, протизапальну, антимікотичну дію, стимулює репаративні процеси та потенціює дію антибактеріальних засобів.

Лікувальний курс проводився протягом 7-10 днів. За показаннями, проводили санацію порожнини рота, рекомендували ортодонтичне або хірургічне лікування. Оцінку ефективності розробленого комплексу лікувально-профілактичних заходів здійснювали після закінчення лікування та через 3 місяці.

Після проведеного курсу лікування визначено покращення гігієни порожнини рота та зниження проявів гінгівіту. Спостерігалось достовірне зниження в 1,4 раза індексів ІГ і ОНІ- S ($p < 0,01$). Значення вказаних індексів, а також, індексів ГІ, РМА і КПІ через 3 місяці після проведеного лікування мали достовірну різницю ($p < 0,01$) стосовно даних до лікування.

Спостерігалось покращення біофізичних властивостей ротової рідини у дітей з МВ. Так, середній рівень швидкості слиновиділення мав достовірне збільшення ($p < 0,01$) як одразу після лікування, так і через 3 місяці. Показники тягучості і рН ротової рідини вірогідну різницю виявили через 3 місяці стосовно даних до лікування ($p < 0,05$). Зниження тягучості ротової рідини може бути обумовлене зміною співвідношення підтипів муцинів та порушенням дисульфідних і водневих внутрішньо- та міжмолекулярних зв'язків муцинового шару під дією муколітичних засобів [359]. На зміни цієї властивості ротової рідини також може впливати посилення слиновиділення і зниження мікробного обсіменіння ротової порожнини, як вказують автори [86, 360].

Аналіз біохімічних та імунологічних параметрів ротової рідини показав покращення показників у порівнянні з вихідним станом. Вміст у ротовій рідині усіх досліджуваних параметрів, окрім IgG, виявив достовірні зміни у різні терміни спостереження. Проте, стабільний рівень протягом 3-х місяців виявив лише sIgA ($106,60 \pm 2,19$). Інші показники – IgA, IgM, активність лізоциму, активність уреаз ($p < 0,01$), MPP ($p < 0,05$), хоча і виявили деяке погіршення значень протягом 3-х місяців, проте мали достовірну позитивну різницю стосовно даних до лікування ($p < 0,05$).

Проведене дослідження показало зниження в 1,6 раза ступеня дисбіозу ротової порожнини, що є свідченням суттєвого зменшення дисбалансу мікрофлори ротової порожнини та зменшення запалення у тканинах пародонту, що узгоджується із дослідженнями [361, 362].

У результаті проведеного лікування відбувалося відновлення нормальної мікрофлори зубного нальоту за рахунок α -гемолітичних стрептококів і нейсерій, що спричинило зменшення у 1,6 раза формування асоціацій МО і витіснення *S. aureus* та зниження частки *C. albicans* з 18,6 % до 7,41 %. Проте, через 3 місяці знову відбулася колонізація дослідженого біотопу золотистим стафілококом і зросла кількість грибів *C. albicans*, що свідчить про необхідність регулярного моніторингу досліджуваних параметрів для корегування терапевтичних заходів.

Результати клінічних та лабораторних досліджень свідчать про високу ефективність запропонованого етіотропного та патогенетичного підходу до профілактики та лікування ХГКГ у дітей, хворих на МВ. Дієвість проведених заходів підтверджено позитивною динамікою гігієнічних і пародонтальних індексів, досліджуваних біофізичних, біохімічних та імунологічних параметрів ротової рідини та ступеню мікробного обсіменіння ротової порожнини.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної наукової задачі стоматології - підвищення клінічної ефективності профілактики та лікування хронічного генералізованого катарального гінгівіту у дітей, хворих на муковісцидоз, шляхом розробки етіотропного лікувально-профілактичного комплексу, на підставі вивчення впливу патогенетичних факторів соматичного захворювання.

1. У дітей, хворих на муковісцидоз, виявлено високу поширеність хронічного генералізованого катарального гінгівіту (100 %), яка є вищою, ніж у дітей без соматичної патології в 1,8 раза (56,5 %). Ступінь запалення ясен зростає із збільшенням віку дітей та має певну залежність від типу мутації гена трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу. Доведено, що діти із двома мутаціями гена ТРБМ, відмінними від мажорної F508del або невідомими – генотипом «інша / інша» мутація – мають найбільшу поширеність й інтенсивність карієсу зубів, а діти з типом мутації «F508del / інша» мають найбільш тяжкі прояви хронічного генералізованого катарального гінгівіту.

2. Визначено, що на склад мікрофлори порожнини рота хворих на муковісцидоз дітей впливає мікробіота дихальних шляхів. Мікробіоценоз зубного нальоту характеризується активною колонізацією поверхні зубів α -гемолітичними стрептококами, які виділяються в асоціаціях як з грампозитивними чи грамнегативними бактеріями, так і з грибами *C. albicans*. Визначено витіснення непатогенних нейсерій грибами *C. albicans*, *S. aureus* та умовно-патогенними грамнегативними паличками родини *Enterobacteriaceae*.

3. Встановлено характер змін біофізичних, біохімічних та імунологічних показників ротової рідини у дітей, хворих на муковісцидоз. Визначено зниження швидкості салівації у 2,1 раза, підвищення тягучості ротової рідини в 2,1 раза ($p < 0,01$), зниження рН ротової рідини в 1,1 раза ($p < 0,05$), зниження активності лізоциму у 1,5 раза та зростання активності уреазу у 2,2 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками контрольної групи. Визначено

зниження вмісту секреторного імуноглобуліну А в 1,4 раза у ротовій рідині хворих на муковісцидоз ($p < 0,01$).

4. Встановлено особливості розподілу алелів генів *MUC5B*, *P21*, *IL-10* і *APP* серед хворих на муковісцидоз дітей. З'ясовано, що наявність у генотипі алелю гена *MUC5B* з різною кількістю повторів 59 п.н. в інтроні 36 може бути використана для диференціювання схильності пацієнта з муковісцидозом до різного ступеню тяжкості гінгівіту. Діти, гомозиготні за мінорним алелем (*AA*) та гетерозиготні (*CA*) за поліморфізмом rs1801270 гена *P21*, характеризуються меншим ступенем ураженості карієсом зубів та гінгівітом.

5. Застосування лікувально-профілактичного комплексу дозволило значно покращити гігієну порожнини рота та встановити позитивну динаміку клінічних проявів хронічного гінгівіту у дітей, хворих на муковісцидоз. Встановлено, що гігієнічні та пародонтальні індекси виявили достовірну позитивну різницю стосовно даних до лікування. Протягом 3-х місяців спостереження швидкість слиновиділення підвищилась у 1,7 раза ($p < 0,01$), тягучість ротової рідини зменшилась у 2,5 раза, рівень рН підвищився на 0,37 од. ($p < 0,05$). Про посилення рівня місцевого імунітету свідчить достовірне підвищення показників sIgA і активності лізоциму (в 1,2 раза, $p < 0,01$) у ротовій рідині. Визначене суттєве зменшення дисбалансу серед мікробіоти зубного нальоту, що демонструє зниження в 1,6 раза ступеня дисбіозу ротової порожнини (3,25 од. до лікування проти 1,99 од. через 3 місяці після лікування).

Отже, запропонований комплекс профілактики і лікування хронічного генералізованого катарального гінгівіту дозволяє знизити несприятливий вплив патогенетичних факторів муковісцидозу на стан тканин пародонту у дітей та покращити клінічні і лабораторні показники.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою підвищення клінічної ефективності профілактики та лікування ХГКГ у дітей, хворих на муковісцидоз, рекомендується навчання правилам гігієни порожнини рота та індивідуальний підбір предметів і засобів гігієни (застосування м'яких зубних щіток, застосування зубних паст, що містять ксиліт, гліцерофосфат кальцію, рослинні ферменти, іони кальцію, фосфору, магнію, молочні ферменти і лізоцим, ополіскувача порожнини рота, що містить кальцію лактат, лактопероксидазу, лактоферин).

2. Для місцевого лікування рекомендовано застосування аплікації гелю, що містить хлоргексидину біглюконат, амінофторид та бетаїн, застосування для ротових ванночок розчину, що містить суміш 12,5 % розчину кислоти акридоноцтової і 0,9 % розчину натрію хлориду, аплікації на ясна 0,01 % розчину мірамістину, ультразвукова терапія та електрофорез з розчином 0,01 % мірамістину на ділянку білявушних залоз. Лікувальні заходи призначаються на 7-10 діб та періодичністю повторного курсу у 3-6 місяців з урахуванням ступеня запалення ясен.

3. Визначення гігієнічних та пародонтальних індексів, складу мікрофлори зубного нальоту, показників місцевого імунітету СОПР рекомендується для контролю ефективності проведених заходів і встановлення необхідності індивідуальної корекції терапії ХГКГ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бандрівський Ю. Л. Стан органів порожнини рота при деструктивно-запальних захворюваннях гастродуоденальної зони (огляд літератури) / Ю. Л. Бандрівський, О. О. Бандрівська, Н. Н. Бандрівська // Клінічна стоматологія. – 2014. – № 2. – С. 12-16.
2. Безвушко Е. В. Взаємозв'язок карієсу зубів із соматичною патологією у дітей, які проживають у районах, різних за екологічною ситуацією / Е. В. Безвушко, І. В. Микичак // Український стоматологічний альманах. – 2012. – № 4. – С. 115-118.
3. Казакова Р. В. Взаємозв'язок запальних захворювань пародонта і патології органів травлення у дітей і підлітків / Р. В. Казакова, В. С. Мельник // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2013. – № 2 (47). – С. 150-154.
4. Ключка Є. О. Предиктори тяжкості перебігу запальних захворювань пародонта у дівчат-підлітків з порушенням менструальної функції / Є. О. Ключка, І. І. Соколова, І. О. Тучкіна, О. В. Піонтковська // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2019. – Т. 4, № 2. – С. 207–213.
5. Ковач І. В. Основні фактори ризику виникнення запальних захворювань пародонту у осіб молодого віку / І. В. Ковач, Н. В. Алексеєнко, А. Л. Зелінський // Вісник стоматології. - 2019. - Т. 32, № 2. - С. 65-68.
6. Деньга О. В. Эффективность использования молекулярно-генетической предрасположенности к воспалению в тканях пародонта у лиц молодого возраста / О. В. Деньга, М. С. Дрогомирецька, Т. В. Колесник // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2015. – Т. 24 (4). – С. 12-21.
7. Исамулаева А. З. Клинико–генетический анализ как метод прогнозирования развития патологий пародонта у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / А. З. Исамулаева, А. А. Кунин // Институт стоматологии. – 2015. – № 2 (67). – С. 54-57.

8. Назарян Р. С. Перспектива використання поліморфізму гена MUC5B у діагностиці гінгівіту на тлі atopічних захворювань у дітей Харківської області / Р. С. Назарян, Л. С. Кривенко, Н. Є. Волкова, О. В. Горенська // Новини стоматології. – 2017. – №1 (90). – С. 18-22.
9. Chambrone L. Association of -1082 interleukin-10 gene polymorphism in Peruvian adults with chronic periodontitis / L. Chambrone, A. Ascarza, M. E. Guerrero, C. Pannuti et al. // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. – 2014. – № 19(6). – p. 569-573.
10. Sanders D.B. Background and Epidemiology / D. B. Sanders, A. K. Fink // *Pediatr Clin North Am.* – 2016. – № 63(4). – p. 567-584. doi:10.1016/j.pcl.2016.04.001
11. Bulletin of the World Health Organization / June 2012. – Vol. 90, № 6. – p. 401-476.
12. Регіональна цільова програма "Надання допомоги хворим та профілактика спадкових, рідкісних (орфанних) захворювань в Регіоні" на 2018 – 2023 рр. // Клінічна генетика і перинатальна діагностика. - 2018. - № 2. - С. 143-150, - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/cgpd_2018_2_21.
13. Добровольська Л. О. Муковісцидоз в Україні: проблема, що потребує негайних дій / Л. О. Добровольська // Современная педиатрия. – 2014. – № 3(59). – С. 23-27.
14. Капранов Н. И. Исторические и современные аспекты муковисцидоза в России / Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская, И. К. Ашерова // Педиатрическая фармакология. – 2013. – Т.10, №6. – С. 53-60.
15. Rosenfeld M. Baseline characteristics and factors associated with nutritional and pulmonary status at enrollment in the cystic fibrosis EPIC observational cohort / M. Rosenfeld, J. Emerson, S. McNamara, K. Joubran, G. Retsch-Bogart, G. R. Graff et al. // *Pediatr Pulmonol.* – 2010. – № 45. – p. 934-44.
16. Кузняк Н. Б. Стоматологічний статус дітей із супутньою соматичною патологією / Н. Б. Кузняк, О. І. Годованець // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 45-47.

17. Муковисцидоз / под ред. Н. И Капранова, Н. Ю Каширской. – М.: – ИД «Медпрактика-М», 2014. – 672 с.
18. Назарян Р. С. Стоматологічні прояви гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей та дорослих. Огляд літератури / Р. С. Назарян, Н. Ю. Ємельянова, Т. Г. Хмиз / Профілактична та дитяча стоматологія. – 2013. – №2 (9). – С. 34-39.
19. Gonçalves A. C. Chloride and sodium ion concentrations in saliva and sweat as a method to diagnose cystic fibrosis / A. C. Gonçalves, F. A. L. Marson, R. M. Holand, M. Carmen, et al. // *Jornal de Pediatria*. – 2019. – Volume 95, Issue 4. – P. 443-450.
20. Casavalle P. L. Gingivitis and Insulin Resistance in Obese Children / P. L. Casavalle F. Lifshitz, L. S. Romano, M. M. Chaves et al. // *Diabetes Care*. 2016. – № 39(10). – p. 1607-1608.
21. Dabrowska E. Assessment of dental status and oral hygiene in the study population of cystic fibrosis patients in the Podlasie province / E. Dabrowska, K. Włahuszevska, A. Minarowska, M. Kaczmarek et al. // *Advances in medical sciences*. – 2006. – № 51(1). – p. 100-103.
22. Harrington N. Dental treatment for people with cystic fibrosis / N. Harrington, P. J. Barry, S. M. Barry // *European Archives of Paediatric Dentistry*. – 2016. – № 17(3). – p. 195-203.
23. Пухальский А. Л. Муковисцидоз: удар судьбы или послание свыше? / А. Л. Пухальский, Г. В. Шмарина // *Природа*. – 2012. – № 6. – С. 3-11.
24. Ajonuma L. C. Expression and localization of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human gingiva / L. C. Ajonuma, Q. Lu, B. P. K. Cheung, W. K. Leung, L. P. Samaranayake, L. Jin // *Cell Biology International*. – 2010. – 34(2). – p.147-152.
25. Aanas K. Bacterial sinusitis can be a focus for initial lung colonization and chronic lung infection in patients with cystic fibrosis / K. Aanas // *J Cyst Fibros*. – 2013. – 12 Suppl 2. – p.1-20. doi: 10.1016/S1569-1993(13)00150-1.

26. da Silva Modesto K. B. Salivary flow rate and biochemical composition analysis in stimulated whole saliva of children with cystic fibrosis / K. B. da Silva Modesto, J. B. de Godói Simões, A. F. de Souza, N. Damaceno et al. // *Archives of oral biology*. – 2015. – № 60(11). – p. 1650-1654.
27. Johansen H. K Colonisation and infection of the paranasal sinuses in cystic fibrosis patients is accompanied by a reduced PMN response / H. K. Johansen et al. // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2012. – № 11. – p. 525-531.
28. Laskaris G. Periodontal Manifestations of Local and Systemic Diseases: Colour Atlas and Text / G. Laskaris, C. Scully et al. // *Springer Science & Business Media*; – 2012. – 148 p.
29. Kane S. F. The effects of oral health on systemic health / S. F. Kane // *General Dentistry*. – November/December, 2017. – p. 30-34.
30. Malhotra S. Cystic Fibrosis and Pseudomonas aeruginosa: the Host-Microbe Interface / S. Malhotra, D. Jr. Hayes, D. J. Wozniak // *Clin Microbiol Rev*. – 2019. – № 29;32(3). – P. 00138-18, doi: 10.1128/CMR.00138-18.
31. Kholy K. E. Oral infections and cardiovascular disease / K. E. Kholy, R. J. Genco, T. E. Van Dyke // *Trends Endocrinol Metab*. – 2015. – № 26(6). – P. 315-21, doi: 10.1016/j.tem.2015.03.001.
32. Григорьян А. С. Морфогенез ранних стадий воспалительных заболеваний пародонта / А. С. Григорьян, Фролова О. А, Иванова Е. В. // *Стоматология*. – 2002. – № 1. – С. 19-25.
33. Терапевтична стоматологія дитячого віку: Підручник для студентів стоматологічних факультетів, інтернів і стоматологів. Т.2 (видання друге, стереотипне) / Хоменко Л. О., Майданник В. Г., Голубєва І. М., Остапко О. І., Біденко Н. В., Кривонос Ю. М. / За ред. проф. Л. О. Хоменко. – К.: Книга-плюс, 2017. – 328 с. ISBN 978-966-460-069-6.
34. Улитовский С.Б. Комплексное лечение воспалительных заболеваний пародонта / С.Б. Улитовский // *Медицинский совет*. – 2016. – № 19. – С. 138-141.

35. Kotelban A. Microbiological and immunological assessment of a complex of therapeutic-preventive measures for chronic catarrhal gingivitis in children with diabetes mellitus / A. Kotelban, P. Moroz, L. Hrynkevych, D. Romaniuk, T. Muryniuk // Georgian Med News. – 2019. – № 294. – P. 72-76, PMID: 31687953.
36. Довбня Ж. А. Оценка эффективности применения эфирных масел в сочетании с бентонитовой глиной для лечения легкой степени тяжести хронического катарального гингивита у детей пубертатного возраста / Ж. А. Довбня, И. Г. Романенко, Г. Г. Головская, О. Ю. Полещук, В. В. Довбня // Крымский терапевтический журнал. – 2016. – №3. – С.16-19.
37. Каськова Л. Ф. Вплив озонотерапії на стан гігієни порожнини рота в комплексному лікуванні хронічного катарального гінгівіту у дітей / Л. Ф. Каськова, С. Ч. Новікова, Є. М. Новіков, Н. М. Анопрієва та ін. // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 2, Том 3 (109). – С. 331-334.
38. Макеева И. М. Применение лактоферрина в комплексном лечении стоматологических заболеваний (обзор литературы) / И. М. Макеева, Т. Н. Смирнова, А. Д. Черноусов, А. И. Романченко и др. // Стоматология. – 2012. – № 4. – С. 66-71.
39. Трубка О. І. Клінічна ефективність лікувально-профілактичного комплексу при поєднаному перебізі карієсу та хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку / О. І. Трубка // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Вип. 2 (144). – С. 377-381.
40. Лівшиць Л. А. Асоціація генотипу і клінічних проявів найпоширеніших моногенних спадкових захворювань / Л. А. Лівшиць, Г. М. Бичкова, М. В. Нечипоренко, О. Ю. Екшиян, та ін. // Біополімери і клітина. – 2004. – Т. 20, № 1. – С. 107-114.

41. Капранов Н. И. Современная диагностика и лечение муковисцидоза / Н. И. Капранов, Е. И. Кондратьева, В. Д. Шерман // Медицинский Совет. – 2014. – №8. – С. 44-49.
42. Охотнікова О. М. Муковісцидоз у дітей: помилки ранньої діагностики та їх аналіз / О. М. Охотнікова, Ю. І. Гладуш, Т. П. Іванова та ін. // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2013. – № 5(64). – С. 15-21.
43. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. – 2014, The 6th edition: <http://www.rbht.nhs.uk/healthprofessionals/clinical-departments/paediatrics/childrencf/>.
44. Bulletin of the World Health Organization, 2016. – 94. – p. 779-781. doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.15.163519>.
45. Добровольська Л. О. Муковісцидоз в Україні: проблема, що потребує негайних дій / Л. О. Добровольська // Современная педиатрия. – 2014. – № 3(59). – С. 23-27.
46. The European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR) Version 01.2017. – Annual Data Report. Cystic Fibrosis Foundation. – <http://www.cff.org>.
47. Abu-Zahra R. Oral health of cystic fibrosis patients at a north american center: A pilot study / R. Abu-Zahra, N. J. Antos, T. Kump, M. V. Angelopoulou // Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal. – 2019. – May 1, № 24 (3). – p. 379-84.
48. Роговик Н. В. Розподіл алельних варіантів гена mEPHX у хворих на муковісцидоз гомозигот за мутацією F508DEL / Н. В. Роговик, Н. В. Віштак, Г. В. Макух, Л. Й. Бобер // Буковинський медичний вісник. – 2013. – Т. 17, № 4. – С. 124-128.
49. «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань» [електронний ресурс]: Закон України від 15.04 2014 р.

- № 1213-VII. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1213-18#Text>.
50. «Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань» [електронний ресурс]: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27.10.2014 № 778. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14#Text>.
51. «Про затвердження Порядку забезпечення громадян, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, лікарськими засобами та відповідними харчовими продуктами для спеціального дієтичного споживання» [електронний ресурс]: Постанова Кабінету Міністрів України від 31.03.2015 р. № 160. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/160-2015-%D0%BF#Text>.
52. «Про затвердження та впровадження медико–технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при муковісцидозі» [електронний ресурс]: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15.07.2016 р. № 723. – Режим доступу: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ26216>.
53. Красовский С. А. Муковисцидоз: диагностика, клиника, основные принципы терапии / С. А. Красовский, В. А. Самойленко, Е. Л. Амелина // Практическая пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 42-46.
54. Роговик Н. В. Роль комплаєнсу при муковісцидозі / Н. В. Роговик, А. Б. Зіменковський, Ю. С. Коржинський, Л. Й. Бобер та ін. // Муковісцидоз в Україні: стан та перспективи діагностики, лікування й соціальної адаптації пацієнтів : тези доповідей науково–практичної конференції з міжнародною участю, м. Львів, 8–9 жовтня 2015 р. – Львів: Центр муковісцидозу Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру ДОЗ ЛОДА, 2015. – С. 22-23.
55. Ferec C. Assessing the Disease–Liability of Mutations in CFTR. / C. Ferec, G. R. Cutting // Cold Spring Harb. Perspect. Med. – 2012. – № 2(12). – p. 009480.

56. Макух Г. В. Алгоритм молекулярно–генетичного аналізу мутацій гену ТРБМ для практичної діагностики муковісцидозу / *Лабораторна діагностика*. – 2011. – 2 (56). – С. 14-19.
57. Неонатологія : нац. підруч. [для лікарів-інтернів і слухачів закл. (ф-тів) післядипломної освіти] : в 2 т. / Є. Є. Шунько [та ін.] ; ред. Є. Є. Шунько ; Нац. МА післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Асоц. неонатологів України. – Київ. – 2014, Т. 1. – 2014. – 960 с.
58. Cystic Fibrosis / Edited by Marcus A. Mall and J. Stuart Elborn. – European Respiratory Society, 2014. – 332 p., DOI: 10.1183/1025448x.erm6414.
59. Гречанина Е. Я. Желудочно-кишечные и метаболические нарушения при муковисцидозе / Е. Я. Гречанина, Ю. Б. Гречанина, А. А. Яновская // *Лікарська справа*. – 2014. – № 11. – С. 149-154.
60. Ільченко С. І. Клініко–мікробіологічні особливості перебігу муковісцидозу у дітей великого промислового міста / С. І. Ільченко // *Патологія*. – 2014. – № 3 (32). – С. 73-77.
61. Ільченко С. І. Сучасні проблеми діагностики та особливості клінічного перебігу муковісцидозу у хворих дітей міста Дніпропетровська / С. І. Ільченко, С. Г. Іванусь // *Молодий вчений*. – 2014. – № 6 (09). – С. 148-152.
62. Al-abadi B. Cystic Fibrosis Gene Mutation Frequency Among a Group of Suspected Children in King Hussein Medical Center / B. Al-abadi, M. Al-hiary, R. Khasawneh, A. Al-momani, A. Bani-Salameh, S. Al-Saeidat, A. Al-khlaifat, O. Aboalsondos // *Medical Archives*. – 2019. – Apr; 73 (2) – p. 118–120. doi: 10.5455/medarh.2019.73.118-120.
63. Горинова Ю. В. Генотип-фенотипические корреляции течения кистозного фиброза у российских детей. Первое описание одиннадцати новых мутаций / Ю. В. Горинова, К. В. Савостьянов, А. А. Пушков, А. Г. Никитин, и др. // *Вопросы современной педиатрии*. – 2018. – 17 (1). – С. 61-69. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1856).

64. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы : методические рекомендации. – издание третье переработанное и дополненное / под ред. Н. И Капранова, Н. Ю Каширской. – М.: – ООО «4TE Арт», 2011. – 92 с.
65. Doull I. Cystic fibrosis 2019: Year in review / I. Doull // Paediatric Respiratory Reviews. – 2020. – Volume 35. – P. 95-98.
66. Regard L. Ageing with cystic fibrosis: Classical and emerging comorbidities in adults with cystic fibrosis / L. Regard, H. Lajoeste, C. Martin, G. Chassagnon, P. R. Burgel // Rev Pneumol Clin. – 2018. – Oct;74(5). – P. 279-291. doi: 10.1016/j.pneumo.2018.09.012.
67. Traeger N. Relationship between sweat chloride, sodium, and age in clinically obtained samples / N. Traeger, Q. Shi, A. J. Dozor // Journal of Cystic Fibrosis. – January 2014. – Volume 13, Issue 1. – P. 10-14. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.07.003>.
68. Putman M. S. Cystic fibrosis bone disease treatment: Current knowledge and future directions / M. S. Putman, A. Anabtawi, T. Le, V. Tangpricha, I. Sermet-Gaudelus // Journal of Cystic Fibrosis. – October 2019. – Volume 18, Supplement 2. – P. S56-S65. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.017>.
69. Муковисцидоз (клиническая картина, диагностика, лечение, реабилитация, диспансеризация): учебное пособие для врачей / А. В. Орлов, О. И. Симонова, Е. А. Рославцева, Д. И. Шадрин. — СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2014. — 160 с.: ил.
70. Lehouck A. COPD, bone metabolism and osteoporosis / A. Lehouck, S. Boonen, M. Decramer, W. Janssens // Chest. – 2011. – № 139. – p. 648-657.
71. Norton L. Prevalence of Inadequate Vitamin D Status and Associated Factors in Children With Cystic Fibrosis / L. Norton, S. Page, M. Sheehan et al. // Nutr. Clin. Pract. – 2015. – № 30(1). – P. 111-116.
72. Alexander S. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal

- Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. – 2020, The 8th edition. – [Internet resource]. – <http://www.rbht.nhs.uk/childrencf>.
73. Bienvenu T. Molecular Diagnosis and Genetic Counseling of Cystic Fibrosis and Related Disorders: New Challenges / T. Bienvenu, M. Lopez, E. Girodon // *Genes*. – 2020. – № 11. – P.1-16. doi:10.3390/genes11060619.
74. Успенский Ю. П. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и заболевания полости рта: что общего? / Ю. П. Успенский, И. А. Горбачева, Ю. А. Фоминых // *Дневник казанской медицинской школы*. – 2015. – № 4 (10). – С. 30-33.
75. Kilmukhametova Yu.H. Periodontal diseases on the background of various somatic pathologies (literature review) / Yu.H. Kilmukhametova, V. M. Batig, A. S. Basista // *Deutscher Wissenschaftsherold, German Science Herald*. – 2018. – № 3. – P. 26-29.
76. Рейзвіх О. Э. Взаємозв'язок частоти стоматологічних захворювань з рівнем соматичного здоров'я дітей (огляд літератури) / О. Е. Рейзвіх, С. А. Шнайдер, Н. О. Нонева // *Інновації в стоматології*. – 2014. – № 3. – С. 125-133.
77. Cervino G. Diabetes: Oral Health Related Quality of Life and Oral Alterations/ G. Cervino, A. Terranova, F. Briguglio , et al. // *BioMed Research International*. – 2019. – Article ID 5907195, 14 pages. – <https://doi.org/10.1155/2019/5907195>.
78. Collard M. Oral health in children with cystic fibrosis / M. Collard, K. A. Azzopardi, S. J. Hall, V. Jones, L. P. Thia // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2016. – № 15. – p. 87-88.
79. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision / C.Castellani, A. J. A. Duff, S. C. Belle, H. G. M. Heijerman, A. Munck , et al. // *Journal of Cystic Fibrosis*. – March 2018. – Volume 17, Issue 2. – P. 153-178.
80. Цапина А. А. Состояние слизистой оболочки полости рта и зубов у детей, больных муковисцидозом : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук

- : спец. 14.00.21. «Стоматология», спец. 14.00.09 «Педиатрия» / А. А. Цапина. – Воронеж, 2006. – 10 с.
81. Gonçalves A. C. Oral health in patients with cystic fibrosis / A. C. Gonçalves, F. A. L. Marson, R. M. H. Mendonça, et al. // *Braz. J. Oral Sci.* – 2018. – № 14 (170). – P. 18160.
82. Sullivan K M. Audit of Dental Care For Children with Cystic Fibrosis / K. M. Sullivan // *Archives of Disease in Childhood.* – 2013. – № 98. – A76-A77.
83. Chi D. L. Dental caries prevalence in children and adolescents with cystic fibrosis: a qualitative systematic review and recommendations for future research / D. L. Chi // *International journal of paediatric dentistry* – 2013. – № 23(5). – P. 376-386.
84. Peker S. Oral health and related factors in a group of children with cystic fibrosis in Istanbul, Turkey / S. Peker, B. Kargul, I. Tanboga, T. Tunali-Akbay et al. // *Nigerian journal of clinical practice.* – 2015. – № 1. – P. 56-60.
85. Pawlaczyk-Kamieńska T. Dental and periodontal manifestations in patients with cystic fibrosis - A systematic review / T. Pawlaczyk-Kamieńska, M. Borysewicz-Lewicka, R. Śniatała, et al. // *Journal of Cystic Fibrosis*, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.11.007>.
86. Kunzelmann K. Bicarbonate in cystic fibrosis / K. Kunzelmann, R. Schreiber, H. Beat Hadorn // *Journal of Cystic Fibrosis.* – 2017. – № 16. – P. 653–662.
87. Peker S. Related factors of dental caries and molar incisor hypomineralisation in a group of children with cystic fibrosis / S. Peker, S. Mete, Y. Gokdemir, B. Karadag, B. Kargul // *European archives of paediatric dentistry : official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry.* – 2014. – № 4. – P. 275-280.
88. Савичук Н. О. Колонізаційна резистентність порожнини рота [Електронний ресурс] / Н. О. Савичук // *Укр. мед. часопис.* – 2012. – Т. 4 (90). – С. 57-61. – Режим доступу <http://www.umj.com.ua/article/39590>.

89. Takenaka S. Evidence-based strategy for dental biofilms: Current evidence of mouthwashes on dental biofilm and gingivitis / S. Takenaka, T. Ohsumi, Y. Noiri // *Japanese Dental Science Review*. – 2019. – № 55. – P. 33-40.
90. Усманова И. Н. Диагностические критерии хронического гингивита и пародонтита у лиц молодого возраста / И. Н. Усманова, Л. П. Герасимова, М. Ф. Кабирова, М. М. Туйгунов и др. // *Пародонтология*. – 2014. – № 4 (73). – С. 44-49.
91. Conway S. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre / S. Conway, I. M. Balfour-Lynn, K. De Rijcke, et al. // *Journal of Cystic Fibrosis*. – May 2014. – Vol. 13, Suppl. 1. – P. S3-S22.
92. Chi D. L. Age-related heterogeneity in dental caries and associated risk factors in individuals with cystic fibrosis ages 6–20 years: A pilot study / D. L. Chi, et al. // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.06.00941>.
93. Granchelli A. M. Microbial interactions in the cystic fibrosis airway / A. M. Granchelli, F. R. Adler, R. H. Keogh, et al. // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2018. – № 56. – P. 00354-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.00354-18>.
94. Клименко В. А. Микробиоценоз респираторного тракта детей с муковисцидозом в Харьковском регионе / В. А. Клименко, Е. А. Яновская, Е. В. Пасичник // *Современная педиатрия*. – 2016. – № 6 (78). – С. 24-26.
95. Coburn B. Lung microbiota across age and disease stage in cystic fibrosis / B. Coburn, P. W. Wang, J. Diaz Caballero, S. T. Clark, et al. // *Scientific Reports*. – 2015. – № 5. – P. 10241. doi: 10.1038/srep10241.
96. Darling K. E. A. Role of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in internalization of *Pseudomonas aeruginosa* by polarized respiratory epithelial cells. / K. E. A. Darling, A. Dewar, T. J. Evans // *Cellular Microbiology*. – 2004. – № 6 (6). – P. 521-533.
97. Никонова В.С. Современные направления в лечении синегнойной инфекции у детей, больных муковисцидозом / В. С. Никонова,

- Н. И. Капранов, С. А. Красовский, Е. И. Кондратьева, В. Д. Шерман // Практическая пульмонология. – 2013. – № 2. – С. 9-14.
98. Соколова Т. Н. Микробные биопленки и способы их обнаружения / Т. Н. Соколова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – № 4 (48). – С. 12-15.
99. Smyth A. R. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines / A. R. Smyth, C. Scott, S. Wojcin, M. Bryon et al. // Journal of Cystic Fibrosis. – 2014. – № 13. – P. 23-42.
100. Эпидемиология и профилактика синегнойной инфекции. Федеральные клинические рекомендации / О. Н. Егорова, Е. Б. Брусина, Е. В. Григорьев – М., 2014. – 82 с.
101. Hajishengallis G. Role of complement in host-microbe homeostasis of the periodontium / G. Hajishengallis, T. Abe, T. Maekawa et al. // Semin. Immunol. – 2013. – Vol. 25, № 1. – P. 65-72.
102. Гасюк П. А. Особливості морфологічної будови ясен у нормі та при хронічних гінгівітах : навч. посібник / П. А. Гасюк, Н. В. Гасюк. – Тернопіль : ТДМУ, 2014. – 92 с.
103. Клінічна імунологія та алергологія : навчальний посібник медичних ВНЗ IV рівня акредитації та медичних факультетів університетів / О. М. Біловол, П. Г. Кравчун, В. Д. Бабаджан та ін. – Х., 2011. – 550 с.
104. Климов Л. Я. Особенности врожденного иммунитета на фоне хронической инфекции респираторного тракта у детей с муковисцидозом / Л. Я. Климов, Е. И. Кондратьева, Н. А. Ильенкова и др. // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2019. – № 1. – С. 59-66.
105. Александров Е. И. Микрофлора и иммунологическая резистентность при кариесе зубов и заболеваниях пародонта на фоне сахарного диабета / Е. И. Александров // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 109 – 114.

106. Тончева К. Д. Біоплівка в стоматології / К. Д. Тончева // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2015. – Т. 15, вип. 4 (52). – С. 338-343.
107. Бойченко О. Н. Анализ представлений о зубных отложениях / О. Н. Бойченко, Н. В. Котелевская, А. К. Николишин, А. В. Зайцев // Вісник проблем біології і медицини. – 2017. – Т. 1, вип. 3 (137). – С. 19-24.
108. Сідашенко О. І. Біоплівка як особлива форма організації бактерій та її роль в інфекційних процесах / О. І. Сідашенко, О. С. Воронкова, О. А. Сірокваша, А. І. Вінніков // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 2, № 3. – С. 36-41.
109. Cantin A. M. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy / A. M. Cantin, D. Hartl, M. W. Konstan, J. F. Chmiel // Journal of Cystic Fibrosis. – 2015. – Volume 14, Issue 4. – P. 419-430, doi.org/10.1016/j.jcf.2015.03.003.
110. Ahmed M. Treatment for chronic methicillin-sensitive pulmonary infection in people with cystic fibrosis / M. Ahmed, S. Mukherjee // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2018. – Issue 7. – Art. No.: CD011581. DOI: 10.1002/14651858.CD011581.pub3.
111. Waters V. Antibiotic treatment for nontuberculous mycobacteria lung infection in people with cystic fibrosis / V. Waters, F. Ratjen // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2020. – Issue 6. – Art. No.: CD010004. DOI: 10.1002/14651858.CD010004.pub5.
112. Tanner A. C. Cultivable anaerobic microbiota of severe early childhood caries / A. C. Tanner, J. M. Mathney, R. L. Kent, N. I. Chalmers, C. V. Hughes, C. Y. Loo et al. // J. Clin. Microbiol. – 2011. – № 49. – P. 1464-1474.
113. Гуменюк М. І. Особливості клінічних проявів патологічних процесів пародонта у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / М. І. Гуменюк, І. П. Мазур, В. І. Ігнат'єва, Г. С. Харченко–Севрюкова та ін. // Український пульмонологічний журнал. – 2015. – № 1. – С. 40-44.

114. Patel R. M. Estimation and Comparison of Salivary Calcium, Phosphorous, Alkaline Phosphatase and pH Levels in Periodontal Health and Disease: A Cross-sectional Biochemical Study / R. M. Patel, S. Varma, G. Suragimath, S. Zope // *J Clin Diagn Res.* – 2016. – Jul; № 10(7). – ZC 58-61.
115. Yucel Z. P. K. Salivary biomarkers in the context of gingival inflammation in children with cystic fibrosis / Z. P. K. Yucel, A. Silbereisen, G. Emingil, et al. // *Journal of Periodontology.* – 2020. – p. 1-9. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0415>.
116. Прудникова З. П. К вопросу об изменениях в кристаллической структуре слюны при заболеваниях полости рта / З. П. Прудникова, Н. Ф. Камакин // *Медицина и здравоохранение: материалы междунар. науч. конф.* – Чита: Издательство Молодой ученый, 2012. – С. 42-47.
117. Леус П. А. Диагностическое значение гомеостаза слюны в клинике терапевтической стоматологии : учеб.–метод. пособие / П. А. Леус ; Белорус. гос. мед. ун-т ; 2-я каф. терапевт. стоматологии. – Минск : БГМУ, 2011. – 67 с.
118. Robinson C. A. Evaluation of bone disease in patients with cystic fibrosis and end-stage lung disease / C. A. Robinson, M. Hofer, C. Benden, C. Schmid // *J Bras Pneumol.* – 2019. – Feb 28;45(1). – p. 20170280. doi: 10.1590/1806-3713/e20170280.
119. Anabtawi A. Cystic fibrosis bone disease: Pathophysiology, assessment and prognostic implications / A. Anabtawi, T. Le, M. Putman, V. Tangpricha, M. Bianchi // *Journal of Cystic Fibrosis.* – 2019. – Vol: 18 . – P. S48-S55.
120. Мартинова И. В. Особенности поражения ЛОР-органов у детей с муковисцидозом / И. В. Мартинова, Е. П.Карпова, Н. И. Капранов // *Вопросы современной педиатрии.* – 2011. – Т.10, № 5. – С. 49-53.
121. Beer H. Topical nasal steroids for treating nasal polyposis in people with cystic fibrosis/ H. Beer, K. W. Southern, A. C. Swift // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2015. – Issue 6. – Art. No.: CD008253. DOI: 10.1002/14651858.CD008253.pub4.

122. Турусова Е. В. Оценка влияния патологии окклюзии на состояние тканей пародонта / Е. В. Турусова, Е. А. Гриценко, С. В. Ратохина, А. А. Субботина // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 595.
123. Новицька І. К. Стан функціональної активності слинних залоз і розповсюдженість стоматологічної патології у дітей пубертатного періоду / І. К. Новицька, Д. К. Косенко // Досягнення біології та медицини. – 2014. – № 1. – С. 45-46.
124. Янішен І. В. Вивчення впливу знімних акрилових протезів, виготовлених за різними лабораторними технологіями на біохімічний склад ротової рідини / І. В. Янішен, П. С. Запара, Л. Г. Салія // Актуальні проблеми стоматології, щелепно-лицевої хірургії, пластичної та реконструктивної хірургії голови та шиї : матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, Полтава, 14–15 листопада 2019 р. / УМСА. – Полтава, 2019. – С. 90–91.
125. Барчук Р. Р. Морфофункціональні особливості великих слинних залоз в умовах норми та патології / Р. Р. Барчук, О. Г. Попадинець, М. Б. Пастух, М. І. Грищук, Н. М. Дубина // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 2, Том 1 (128). – С. 318-323.
126. Аветіков Д. С. Зміни активності α -амілази в тканинах слинних залоз на фоні хронічної нітратної інтоксикації / Д. С. Аветіков, В. Д. Ахмеров, В. В. Бондаренко, С. І. Данильченко, В'єт Куонг Ву // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 2(1). – С. 25-28.
127. Биохимия ротовой жидкости : учеб.–метод. пособие для студентов 2 курса медицинских вузов медико–диагностического и лечебного факультетов / А. И. Грищук, В. Т. Свєргун, А. Н. Коваль. – 2–е изд., перераб. и доп. – Гомель: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2011. – 40 с.

128. Абатуров А. Е. Медикаментозное управление продукцией антимикробных пептидов при муковисцидозе у детей / А. Е. Абатуров, В. П. Бабич // *Здоровье ребенка*. – 2016. – № 2 (70). – С. 142-149.
129. Chesdachai S. Treatment of vitamin D deficiency in cystic fibrosis / S. Chesdachai, V. Tangpricha // *J Steroid Biochem Mol Biol*. – 2016. – Nov;164. – P. 36-39. – doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.013.
130. Sands D. Dietary pattern and its relationship between bone mineral density in girls and boys with cystic fibrosis - preliminary report / D. Sands, M. Mielus, W. Umlawska, A. Lipowicz, B. Oralewska, J. Walkowiak // *Dev Period Med*. – 2015. – № 19. – P. 105-113.
131. Lahiri T. Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis / T. Lahiri, S. E. Hempstead, C. Brady, C. L. Cannon // *Pediatrics*. – 2016. – Apr;137(4). – P. 20151784. doi: 10.1542/peds.2015-1784.
132. Woestenenk J. W. Dietary intake in children and adolescents with cystic fibrosis / J. W. Woestenenk, S. J. Castelijns, C. K. van der Ent, R. H. Houwen // *Clin Nutr*. – 2014. – № 33(3). – P. 528 - 532. PMID: 23920501 DOI: 10.1016/j.clnu.2013.07.011.
133. Новицкая И. К. Механизм снижения саливации у больных с соматической патологией при нарушении функциональной активности слюнных желез разного генеза / И. К. Новицкая, Т. П. Тершина // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2014. – Т. 2 (111). – № 3. – С. 369-373.
134. Самойленко В. А. Муковисцидоз и сахарный диабет / В. А. Самойленко, Г. Ю. Бабаджанова, А. Б. Нагорный, С. А. Красовский // *Практическая пульмонология*. – 2013. – № 2. – С. 32-37.
135. Choi Y–H. Association Between Periodontitis and Impaired Fasting Glucose and Diabetes / Y–H. Choi, R. E. McKeown, E. J. Mayer–Davis et al. // *Diabetes Care*. – 2011. – № 34 (2). – P. 381-386.

136. Сенаторова А. С. Муковисцидоз и сахарный диабет у подростка / А. С. Сенаторова, Л. Г. Тельнова, Л. Н. Черненко, С. Б. Долгарева // Український журнал дитячої ендокринології. – 2018. – №1. – С.61-64.
137. Мельник В.С. Оцінка стоматологічного статусу дітей із хворобами шлунково-кишкового тракту / В. С. Мельник, Л. Ф. Горзов // Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». – 2016. – Том 16, Випуск 1 (53). – С. 17-20.
138. Залюбовська О. І. Саліводіагностика: реалії та перспективи / О. І. Залюбовська, Т. І. Тюпка, В. В. Зленко, та ін. // Експериментальна і клінічна медицина. – 2016. – № 4 (73). – С. 15-19.
139. Микробиологія, вірусологія і іммунологія порожнини рота : учеб. / [Царев В. Н. и др.] ; под ред. В. Н. Царева. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2013. – 576 с. : ил.
140. Коваленко С. В. Вплив персистувального запалення при хронічному обструктивному захворюванні легень на стан слизових бар'єрів бронхів і кишечника (огляд літератури) / С. В. Коваленко // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 200-204.
141. Marquette M. Bone health and disease in cystic fibrosis / M. Marquette, C. S. Haworth // Paediatric Respiratory Reviews. – 2016. – Vol. 20. – P. 2-5.
142. Sermet-Gaudelus I. European cystic fibrosis bone mineralization guidelines / I. Sermet-Gaudelus, M. L. Bianchi, M. Garabedian et al. // J. Cyst. Fibros. – 2011. – № 10. – P. 16-23.
143. Емельянов А. В. Терапевтические возможности ингаляционных глюкокортикоидов у больных бронхиальной астмой / А. В. Емельянов // Клиническая медицина. – 2015. – 93 (1) . – С. 23-29.
144. Aldeen M. Salivary composition and dental caries among children controlled asthmatics / M. Aldeen, A. A. Khalifaa, H. M. Abouelkheirc, S. E-F. Khodiard, G. A. M. Mohamed // Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. – 2014. – 63 (4). – P. 777-788.

145. Ratner D. Immune Responses in Cystic Fibrosis Are They Intrinsically Defective? / D. Ratner, C. Mueller // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. – 2012. – Volume 46, Issue 6. – P. 716-722.
146. Сергиенко Д. Ф. Особенности цитокинопосредованного воспаления у детей с муковисцидозом при хронической колонизации бронхиального дерева *Pseudomonas aeruginosa* / Д. Ф. Сергиенко, Х. М. Галимзянов, О. А. Башкин // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2012. – № 4(44). – С. 77-79.
147. Leito T. D. Identification of salivary components that induce transition of hyphae to yeast in *Candida albicans* / T. D. Leito, A. J. M. Ligtenberg, K. Nazmi, E. C. I. Veerman // *FEMS Yeast Res.* – 2009. – № 9. – P. 1102-1110.
148. Панченко А. Д. Современные представления о патогенезе и иммунологических механизмах грибковой инфекции полости рта / А. Д. Панченко, Н. В. Булкина // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – Т. 2, № 2. – С. 426-429.
149. Nazaryan R. S. Investigation of the properties of the oral liquid and polymorphism of the MUC5B gene in children with cystic fibrosis / R. S. Nazaryan, M. V. Tkachenko, N. Ye. Volkova // *Inter Collegas*. – 2020. – № 7(1). – P. 34-38.
150. Yildiz G. Gene-environment Interactions in the Etiology of Dental Caries / G. Yildiz, R. B. Ermis, N. S. Calapoglu, E. U Celik et al. // *J Dent Res*. – 2016. – № 95(1). – P. 74-79.
151. Aken B. L. The Ensembl gene annotation system / B. L. Aken, S. Ayling, D. Barrell, L. Clarke et al. // *Database (Oxford)*. – 2016. – pii:baw093. doi: 10.1093/database/baw093.
152. Meurman J. H. Oral health, atherosclerosis, and cardiovascular disease / J. H. Meurman, M. Sanz, S. J. Janket // *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* – 2004. – № 15. – P. 403–413. – doi:10.1177/154411130401500606.

153. Denny E. Mucins and their receptors in chronic lung disease / E. Denny, J. Sahota, R. Beatson, D. Thornton, J. Burchell, J. Porter // *Clinical and Translational Immunology*. – 2020. – <https://doi.org/10.1002/cti2.1120>.
154. Söder P-Ö. Early carotid atherosclerosis in subjects with periodontal diseases / P-Ö. Söder, B. Söder, J. Nowak, T. Jogstrand // *Stroke*. – 2005. – № 36. – P. 1195–1200. – doi:10.1161/01.STR.0000165916.90593.cb.
155. Frenkel E. S. Salivary mucins in host defense and disease prevention / E. S. Frenkel, K. Ribbeck // *Journal of Oral Microbiology*. – 2015. – № 7. – P. 29759, DOI: 10.3402/jom.v7.29759.
156. Ostedgaard L. S. Gel-forming mucins form distinct morphologic structures in airways / L. S. Ostedgaard, T. O. Moninger, J. D. McMenimen et al. // *PNAS Early Edition*. – 2017, doi.org/10.1073/pnas.1703228114.
157. Abdullah L. H. Mucin Production and Hydration Responses to Mucopurulent. Materials in Normal versus Cystic Fibrosis Airway Epithelia / L. H. Abdullah, R. Coakley, M. J. Webster, Y. Zhu, et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2018. – Vol 197, Iss 4. – PP. 481–491, DOI: 10.1164/rccm.201706-1139OC.
158. Карпук И. Ю. Роль белков слюны в мукозальном иммунитете / И. Ю. Карпук // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. – 2014. – № 4. – С. 79-93.
159. Flynn J. M. Evidence and Role for Bacterial Mucin Degradation in Cystic Fibrosis Airway Disease / J. M. Flynn, D. Niccum, J. M. Dunitz, R. C. Hunter // *PLoS Pathogens*. – 2016. – № 12(8). – e1005846, <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005846>.
160. Desseyn J. L. Fifty–nine bp repeat polymorphism in the uncommon intron 36 of the human mucin gene MUC5B / J. L. Desseyn, K. Rousseau, A. Laine // *Electrophoresis*. – 1999. – № 20. – P. 493-496.
161. Gartel A. L. Lost in Transcription: p21. Repression, Mechanisms, and Consequences / A. L. Gartel, S. K. Radhakrishnan // *Cancer Res*. – 2005. – № 65(10). – P. 3980-3985.

162. Shiohara M. p21WAF1 mutations and human malignancies / M. Shiohara, K. Koike, A. Komiyama, H. P. Koeffler // *Leuk Lymphoma*. – 1997. – № 26. – P. 35-41.
163. Zhang X. R. p21 is Responsible for Ionizing Radiation-induced Bypass of Mitosis / X. R. Zhang, Y. A. Liu, F. Sun, H. Li, S. W. Lei, J. F. Wang // *Biomed Environ Sci*. – 2016. – Jul;29(7). – p. 484-493. doi: 10.3967/bes2016.064.
164. Jernvall J. The life history of an embryonic signaling center: BPM4 induces p21 and is associated with apoptosis in the mouse tooth enamel knot / J. Jernvall, T. Aberg, P. Kettunen, S. Keranen, I. Thesleff // *Development*. – 1998. – № 125. – P. 161-169.
165. Li J. Association of p21 3' UTR gene polymorphism with cancer risk: Evidence from a meta-analysis / J. Li, Z. Li, Q. Kan, et al. // *Sci Rep*. – 2015. – № 5. – P.13189, <https://doi.org/10.1038/srep13189>.
166. Mousses S. Two variants of the CIP1/WAF1 gene occur together and are associated with human cancer / S. Mousses, H. Ozcelik, P. D. Lee, D. Malkin, S. B. Bull, I. L. Andrulis // *Hum. Mol. Genet*. – 1995. – № 4. – P. 1089-1092.
167. Virtanen E. History of dental infection associates with cancer in periodontally healthy subjects: a 24-year follow-up study from Sweden / E. Virtanen, B. Söder, L. C. Andersson, J. H. Meurman, P-Ö. Söder // *J. Cancer*. – 2014. – № 5. – P. 79-85. – doi:10.7150/jca.7402.
168. Wen B. W. Cancer risk among gingivitis and periodontitis patients: a nationwide cohort study / B. W. Wen, C. S. Tsai, C. L. Lin, Y. J. Chang, C. F. Lee, C. H. Hsu, C. H. Kao // *Q J Med*. – 2014. – № 107. – p. 283-290.
169. Mete S. Oral health and some risk factors in children with cystic fibrosis / S. Mete, Y. Gokdemir, S. Peker, B. Karadag, B.Kargul // *European Respiratory Journal* . – 2012. – Vol. 40 № 56 . – P. 3382
170. Johannesson M. Cancer risk among patients with cystic fibrosis and their first-degree relatives / M. Johannesson, J. Askling, S. M. Montgomery, A. Ekblom // *Int. J. Cancer*. – 2009. – № 125. – P. 2953-2956.

171. Chen R. Association of p53 rs1042522, MDM2 rs2279744, and p21 rs1801270 polymorphisms with retinoblastoma risk and invasion in a Chinese population. / R. Chen, S. Liu, H. Ye, J. Li et al. // *Scientific Reports*. – 2015. – № 5. – P. 13300. – DOI: 10.1038/srep13300.
172. Tang K. Clinicopathologic and prognostic significance of p21 (Cip1/Waf1) expression in bladder cancer / K. Tang, C. Wang, Z. Chen, H. Xu, Z. Ye // *Int J Clin Exp Pathol*. – 2015. – № 8(5). – P. 4999-5007.
173. Sawair F. p53, Cyclin D1, p21 (WAF1) and Ki-67 (MIB1) Expression at Invasive Tumour Fronts of Oral Squamous Cell Carcinomas and Development of Local Recurrence / F. Sawair, Y. Hassona, C. Irwin, M. Stephenson et al. // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2016. – № 17. – P. 1243-1249.
174. Sjölander A. Association between the p21 codon 31 A1 (arg) allele and lung cancer / A. Sjölander, R. Birgander, A. Rannug, A. K. Alexandrie, G. Tornling, G. Beckman // *Hum Hered*. – 1996. – Jul-Aug; 46(4). – P. 221-225.
175. Liu F. P21 codon 31 polymorphism associated with cancer among white people: evidence from a meta-analysis involving 78 074 subjects / F. Liu, B. Li, Y. Wei, X. Chen, Y. Ma, L. Yan, T. Wen // *Mutagenesis*. – 2011. – № 26(4). – P. 513-521.
176. Chmiel J. F. Prolonged inflammatory response to acute *Pseudomonas* challenge in interleukin-10 knockout mice / J. F. Chmiel, M. W. Konstan, A. Saadane, J. E. Krenicky, H. L. Kirchner, M. Berger // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2002. – № 165. – P. 1176-81.
177. Kurup V. P. Animal models of allergic bronchopulmonary aspergillosis / V. P. Kurup, G. Grunig // *Mycopathologia*. – 2002. – № 153. – P. 165-77.
178. Vairaktaris E. Strong association of interleukin-4 (–590 C/T) polymorphism with increased risk for oral squamous cell carcinoma in Europeans / E. Vairaktaris, A. Yannopoulos, S. Vassiliou, Z. Serefoglou, A. Vylliotis, E. Nkenke et al. // *Oral. Surg.Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod*. – 2007. – № 104. – P. 796-802.

179. de Vries J. E. Immunosuppressive and anti-inflammatory properties of interleukin-10 / J. E. de Vries // *Ann. Med.* – 1995. – № 27. – P. 537-541.
180. Zhuangwei I. Association of serum interleukin-10, interleukin-17A and transforming growth factor- α levels with human benign and malignant breast diseases / I. Zhuangwei, M. Liu, J. Shen, D. Xiang // *Experimental and therapeutic medicine.* – 2018. – № 15(6), DOI: 10.3892/etm.2018.6109
181. Paats M. S. Cytokines in nasal lavages and plasma and their correlation with clinical parameters in cystic fibrosis / M. S. Paats, I. M. Bergen, M. Bakker, R. A.S. Hoek et al. // *Journal of Cystic Fibrosis.* – 2013. - № 12. - P. 623-629, doi.org/10.1016/j.jcf.2013.05.002.
182. Osika E. Distinct sputum cytokine profiles in cystic fibrosis and other chronic inflammatory airway disease / E. Osika, J. M. Cavaillon, K. Chadelat et al. // *Eur Respir J.* – 1999. – № 14. – P. 339-46.
183. Yapijakis C. Association of polymorphisms in tumor necrosis factor alpha and beta genes with increased risk for oral cancer / C. Yapijakis, Z. Serefoglou, A. Vylliotis, E. Nkenke, S. Derka, S. Vassiliou et al. // *Anticancer Res.* – 2009. – № 29. – P. 2379-2386.
184. Hussein Y. M. Interleukin-10 gene polymorphism and its blood level as biochemical markers among Egyptian atopic patients / M. Y. Hussein et al. // *J Cell Sci Ther.* – 2012. – № 3. – P. 8, <http://dx.doi.org/10.4172/2157-7013.S1.022>.
185. Wei B.-F. Associations of TNF- α -238 A/G and IL-10 -1082 G/A genetic polymorphisms with the risk of NONFH in the Chinese population / B.-F. Wei, Z. Feng, W. Wei, X. Chen // *Journal of Cellular Biochemistry.* – 2017. – № 118 (12), DOI: 10.1002/jcb.26167.
186. Lin M. T. Relation of an interleukin-10 promoter polymorphism to graft-versus-host disease and survival after hematopoietic-cell transplantation / M. T. Lin, B. Storer, P. J. Martin, L. H. Tseng, T. Gooley, P. J. Chen, J. A. Hansen // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – № 349. – P. 2201-2210.

187. Tagore A. Interleukin-10 (IL-10) genotypes in inflammatory bowel disease / A. Tagore, W. M. Gonsalkorale, V. Pravica et al. // *Tissue Antigens*. – 1999. – № 54. – P. 386-90.
188. Yilmaz V. IL-12 and IL10 polymorphisms and their effects on cytokine production / V. Yilmaz, S. P. Yentur, G. Saruhan-Direskeneli // *Cytokine*. – 2005. – № 30. – P. 188-194.
189. Zheng H. The amyloid precursor protein: beyond amyloid / H. Zheng, E. H. Koo // *Molecular Neurodegeneration*. – 2006. – № 1(1). – P. 5.
190. Stante M. Fe65 is required for Tip60-directed histone H4 acetylation at DNA strand breaks / M. Stante, G. Minopoli, F. Passaro, M. Raia, L. D. Vecchio, T. Russo // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2009. – № 106. – P. 5093-5098.
191. Breen K. C. Beta amyloid precursor protein mediates neuronal cell-cell and cell-surface adhesion. / K. C. Breen, M. Bruce, B. H. Anderton // *J Neurosci Res*. – 1991. – № 28. – P. 90-100.
192. Priller C. Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein / C. Priller, T. Bauer, G. Mitteregger, B. Krebs, H. A. Kretschmar, J. Herms // *The Journal of Neuroscience*. – Jul 2006. – № 26(27). – P. 7212-21.
193. König G. Identification and differential expression of a novel alternative splice isoform of the β A4 amyloid precursor protein (APP) mRNA in leukocytes and brain microglial cells. / G. König, U. Mönning, C. Czech, R. Prior, R. Banati et al. // *J Biol Chem*. – 1992. – № 267. – P. 10804-10809.
194. Bucci T. Localized amyloidosis of the upper gingiva: a case report / T. Bucci, E. Bucci, A. M. Puig Rullan et al. // *Journal of Medical Case Reports*. – 2014. – № 8. – P. 198, doi:10.1186/1752-1947-8-198.
195. Cengiz M.I. Oral involvement in a case of AA amyloidosis: a case report / M. I. Cengiz, H. L. Wang, L. Yıldız // *J Med Case Rep*. – 2010. – № 4. – P. 200. doi: 10.1186/1752-1947-4-200.
196. Бармашева А. А. Системные формы амилоидоза и локальный амилоидоз слизистой оболочки полости рта в структуре синдрома тяжелой сердечной

- недостаточности / А. А. Бармашева, И. А. Кузнецова, Е. Н. Семернин, и др. // Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2011. – № 5. – С. 42-48.
197. Short L. L. Extraction of amyloid-like fibrils from chronically inflamed periodontal tissues / L. L. Short, H. Zoellner et al. // J Oral Pathol Med. – 1994. – № 23(8). – P. 358-63.
198. Eckman C. B. A New Pathogenic Mutation in the APP Gene (I716V) Increases the Relative Proportion of A β 42(43) / C. B. Eckman, N. D. Mehta, R. Crook, J Perez-tur et al. // Hum Mol Genet. – 1997. – № 6(12). – p. 2087-2089. – DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/6.12.2087>.
199. Заяць Т. І., Жуковська Л. О. Профілактика стоматологічних захворювань: Навч. посіб. – Львів: “Новий Світ-2000”, 2020. – 322 с.
200. Scalzer S. Socio-behavioural aspects in the prevention and control of dental caries and periodontal diseases at an individual and population level / S. Scalzer, M. Alkilzy, D. Slot, C. E. Dorfer, J. Schmoeckel, C. Splieth // Journal of Clinical Periodontology. – 2017. – № 44(18). – P. 106–115.
201. Деньга О. В. Комплексна профілактика основних стоматологічних захворювань у сліпих дітей / О. В. Деньга, С. В. Шпак // Вісник стоматології. – 2014. – № 4. – С. 75-79.
202. Ивашенко С. В. Низкочастотная ультразвуковая терапия: физиологическое и лечебное действие, применение непрерывного и импульсного ультразвука: учебно-методическое пособие / С. В. Ивашенко, С. А. Наумович, В. С. Улащик, А. А. Оста-пович. - Минск, 2014. - 27 с.
203. Семиниченко А. Г. Динамика активности лизоцима ротовой жидкости у больных хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) при различных методах консервативной терапии / А. Г. Семиниченко, А. Р. Антонов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – № 5. – С. 87-88.
204. Ткаченко П. І. Обґрунтування напряму імунокорекції при лікуванні хронічного дифузного катарального гінгівіту у дітей / П. І. Ткаченко,

- Н. М. Лохматова, О. В. Гуржій, Н. М. Коротич // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 1, № 1. – С. 249-251.
205. Базанов Г. А. Фармакотерапия воспалительных поражений полости рта у детей с использованием иммуномодуляторов / Г. А. Базанов, Е. Ю. Кузнецова // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – № 10. – С. 36-38.
206. Ісаєва Н. С. Ефективність схеми корекції порушення орального мікробіоценозу в дітей / Н. С. Ісаєва // Современная стоматология. – 2013. – № 3. – С. 64-66.
207. Рухмакова О. А. Теоретичне обґрунтування та розробка дитячих лікарських препаратів з екстрактами солодкового кореня : дис. ... доктора фарм. наук : 15.00.01 / Рухмакова Ольга Анатоліївна. – Х., 2015. – 352 с.
208. Секретар Л. Б. Підвищення місцевого захисту у профілактиці гострих респіраторних захворювань у дітей / Л. Б. Секретар // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2013. – № 3. – С. 89-93.
209. Третьякова О. В. Мукозальный иммунитет полости рта подростков в динамике профилактических мероприятий с включением пробиотиков / О. В. Третьякова // Фарматека. – 2015. – № 52. – С. 9-11.
210. Шаковец Н. В. Значение пробиотиков для здоровья организма и микробиоценоза полости рта / Н. В. Шаковец, Т. Н. Терехова // Военная медицина. – 2011. – № 2(19). – С. 134-139.
211. Bizzini V. Probiotics and oral health / V. Bizzini, G. Pizzo, G. Scapagnini et al. // Current Pharmaceutical Design. – 2012. – № 18. – P. 31.
212. Платонова А. Гігієнічні рекомендації щодо організації харчування учнів / А. Платонова // СЕС. Профілакт. медицина і науково–виробниче видання. – 2013. – № 5. – С. 18-20.
213. Неловко Т. В. Гигиена питания в профилактике заболеваний зубов / Т. В. Неловко, К. М. Оганова, С. А. Федоров // Бюллетень медицинских интернет–конференций. – 2014. –Т. 4, № 5. – С. 764-765.

214. Хафизова Л. Н. Состояние микроциркуляции тканей пародонта при мелком преддверии полости рта у детей в периоде сменного прикуса / Л. Н. Хафизова, С. С. Ксембаев, О. В. Нестеров, Е. В. Мамаева // Практическая медицина. – 2013. – № 7 (76). – С. 151-153.
215. Mehta A. Risk factors associated with periodontal diseases and their clinical considerations / A. Mehta // Int J Contemp Dent Med. – 2015. - Article ID: 040115, 2015, doi: 10.15713/ins.ijcdmr.31.
216. Klonowicz D. A new tooth brushing approach supported by an innovative hybrid toothbrush-compared reduction of dental plaque after a single use versus an oscillating-rotating powered toothbrush / D. Klonowicz, M. Czerwinska, A. Sirvent, J. P.Gatignol // BMC Oral Health. – 2018. – Nov 6;18(1). – P. 185, doi: 10.1186/s12903-018-0647-7.
217. Острячко В. І. Гігієнічний догляд за порожниною рота у дітей із різними видами зубного нальоту / В. І. Острячко, О. М. Потеха, І. І. Якубова // Новини стоматології. – 2013. – № 1. – С. 72-76.
218. Хоменко Л. А. Профессиональная гигиена полости рта при заболеваниях тканей пародонта // Современная стоматология. – 2011. – № 1. – С. 32–36.
219. Nazaryan R. S. Justification Of Selection Of Means And Methods Of The Oral Cavity Hygiene In Children With Cystic Fibrosis / R. S. Nazaryan, M. V. Tkachenko, O. V. Piontkovska // EUREKA: Health Sciences. – 2020. – № 4. – P. 82-87.
220. Van der Weijden F. A. Can chemical mouthwash agents achieve plaque/gingivitis control? / F. A. Van der Weijden, E. Van der Sluijs, G. Sebastian et al. // Dental Clinics of North America. – Oct 2015. – № 59(4). – P. 799-829.
221. Haas A. N. Essential oils-containing mouthwashes for gingivitis and plaque: Meta-analyses and meta-regression. / A. N. Haas, T. P. Wagner, F. W. Muniz, T. Fiorini, J. Cavagni, R. K. Celeste // Journal of Dentistry. – 2016. – № 11. – P. 0300–5712.

222. Терехова Т.Н. Детские зубные пасты R.O.C.S.: оценка очищающего действия у детей дошкольного возраста / Т. Н.Терехова, Л. В. Козловская, Л. П. Белик, Н. Д. Чернявская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – № 5. – с. 115-118.
223. Побожьева Л. В. Роль биопленки в патогенезе воспалительных заболеваний полости рта и способы ее устранения / Л. В. Побожьева // Лечебное дело. – 2012. – № 2. – С. 9-13.
224. Cummins D. Dental caries: a disease which remains a public health concern in the 21st century – the exploration of a breakthrough technology for caries prevention / D. Cummins // Journal Of Clinical Dentistry. – 2013. – № 24 (Spec Iss A). – p. 1-14.
225. Воронкіна А. С. Розробка складу та технології м'яких лікарських засобів на основі глюкозаміну, метронідазолу та хлоргексидину для стоматології : автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.01 / Воронкіна А. С. ; Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика. – Київ, 2017. – 24 с.
226. Шлепова А. И. Применение адгезивных (биополимерных) лекарственных пленок в пародонтологии. обзор наиболее распространенных представителей на аптечном рынке / А. И. Шлепова, В. А. Румянцев // «Современная стоматология – эффективность профилактики и лечения. нанотехнологии в стоматологии» : матер. Всероссийской научно–практической конференции с международным участием (Тверь, 27–28 ноября 2014 г.). – Тверь, 2014. – С. 325-332.
227. Нечаева А. А. Влияние хлоргексидина и мирамистина на активность ацидогенной микрофлоры полости рта / А. А. Нечаева, М. В. Юсуфова, Н. С. Гаврилова // «Современная стоматология – эффективность профилактики и лечения. Нанотехнологии в стоматологии» : матер. Всероссийской научно–практической конференции с международным участием,Тверь, 27–28 ноября 2014 г. – С. 205-208.
228. Черета В.В. Вплив лікувального адаптогенного комплексу на динаміку стану ясен і колонізаційної стійкості порожнини рота хворих на хронічний

- катаральний гінгівіт / В. В. Черета, Т. О. Петрушанко, Г. А. Лобань // Український стоматологічний альманах. – 2016. – № 1(1). – С. 53-56.
229. Левицкий А. П. Мукозо-адгезивные гели с кверцетином – эффективная лекарственная форма для коррекции метаболических нарушений / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, А. В. Майкова, Т. В. Гладкий // Вісник ОНУ. Біологія. – 2017. – Т. 22, вип. 2(41). – С. 79-87.
230. Кавушевська Н. С. Експериментальне обґрунтування складу та вивчення токсикологічних показників нового стоматологічного гелю на основі лізоциму гідрохлориду / Н. С. Кавушевська, Т. І. Тюпка // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 2 (99). – № 1. – С. 108-111.
231. Мельничук Г. М. Медикаментозне лікування хвороб пародонта. Групи препаратів, механізм дії, показання та протипоказання до використання / Г. М. Мельничук, Л. В. Завербна, А. С. Мельничук та ін. // Новини стоматології. – 2013. – № 3 (76). – С. 82-87.
232. Мазур И. П. Клиническая и микробиологическая эффективность применения местных противомикробных и антисептических препаратов при лечении заболеваний пародонт / И. П. Мазур, Н. А. Бакшутова, Д. М. Ставская // Современная стоматология. – 2014. – № 1. – С. 32-38.
233. Зимина Ю. И. Новые методы физиотерапевтического лечения и профилактики заболеваний пародонта / Ю. И. Зимина, Л. А. Зюлькина, Т. В. Герасимова // Новая наука: Проблемы и перспективы. – 2016. – № 2–3 (61). – С. 58-60.
234. Teymouri F. The effect of photodynamic therapy and diode laser as adjunctive periodontal therapy on the inflammatory mediators levels in gingival crevicular fluid and clinical periodontal status / F. Teymouri, S. Z. Farhad, H. Golestaneh et al. // Journal of Dentistry. – 2016. – № 17(3). – P. 226-232.
235. Munck A. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening / A. Munck, S.J. Mayell,

- V. Winters, A. Shawcross, et al. // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2015. – № 14. – P. 706–713.
236. Мановицкая Н. В. Современные представления о муковисцидозе / Н. В. Мановицкая, Г. Л. Бородина // *Лечебное дело: научно–практический терапевтический журнал*. – 2016. – № 2(48). – С. 63-70.
237. Назарян Р. С. Патогенетичне обґрунтування корекції аліментарного фактора у комплексному лікуванні хвороб пародонта : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.22. «Стоматологія» / Р. С. Назарян. – К., 2006. – 38 с.
238. Perez-Chaparro P. J. Newly identified pathogens associated with periodontitis: a systematic review / P. J. Perez-Chaparro, C. Goncalves, L. C. Figueredo, M. Faveri, E. Lobao, N. Tamashiro, P. Duarte, M. Feres // *Journal of Dental Research*. – 2014. – № 93. – P. 846–858.
239. Woestenenk J. W. Dietary intake in children and adolescents with cystic fibrosis / J. W. Woestenenk, S. J. Castelijns, C. K. van der Ent, et al. // *Clinical Nutrition*. – 2014. – 33(3). – P. 528-32.
240. Кузьмина Э. М. Реминерализирующее воздействие на эмаль зубной пасты с гидроксиапатитом / Э. М. Кузьмина, В. Н. Беня // *Dental Forum*. – 2012. – № 4. – С. 6-9.
241. Копецкий И. С. Современные лечебно профилактические средства для индивидуальной гигиены полости рта / И. С. Копецкий, Л. В. Побожьева // *Лечебное дело*. – 2012. – № 3. – С. 29-32.
242. Изотова Е. А. Дифференцированный подход к рекомендуемым средствам индивидуальной гигиены у детей / Е. А. Изотова, А. П. Петрова // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. – 2014. – Т. 4, № 5. – С. 774-777.
243. Медведева Т. В. Антимикробная активность фторидсодержащих препаратов различной концентрации / Т. В. Медведева, П. Е. Фаткина, А. Г. Махмудова, А. М. Шломина // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 363.

244. Шавхалова Э. З. Применение АРФ геля для профилактики кариеса / Э. З. Шавхалова, Ж. З. Магомедова, З. А. Экажева // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 12. – С. 1338-1339.
245. Naumova E.A. Fluoride bioavailability in saliva and plaque / E. A. Naumova, P. Kuehnl, P. Hertenstein, et al. // BMC Oral Health. – 2012. – № 12(3). <https://doi.org/10.1186/1472-6831-12-3>.
246. Терехова Т. Н. Зубные пасты R.O.C.S.: оценка клинической эффективности у детей дошкольного возраста / Т. Н. Терехова, Л. В. Козловская, Л. П. Белик // Дентаклуб. – 2012. – № 2. – С. 25-28.
247. Ballini A. Effect of activated charcoal probiotic toothpaste containing *Lactobacillus paracasei* and xylitol on dental caries: a randomized and controlled clinical trial / A. Ballini, S. Cantore, R. Saini, et al. // J Biol Regul Homeost Agents. - 2019. - № 33(3). P. 977-981. PMID: 31035741.
248. Salli K. Xylitol's Health Benefits beyond Dental Health: A Comprehensive Review / K. Salli, M. J. Lehtinen, K. Tiihonen, A. C. Ouwehand // Nutrients. – 2019. – Aug 6. – №11(8). – P. 1813. doi: 10.3390/nu11081813.
249. Попова Н. С. Обоснование включения гигиенических средств с ксилитом в программу антенатальной профилактики кариеса раннего детского возраста : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. : спец. 14.01.14. «Стоматология» / Н. С. Попова. – М., 2013. – 38 с.
250. Сысоева О. В. Оценка эффективности средств для реминерализующей терапии / О. В. Сысоева, О. В. Бондаренко, С. И. Токмакова, Е. Г. Дударева // Проблемы стоматологии. – 2013. – № 3. – С. 32–35.
251. Якубова И. И. Профилактика кариеса временных зубов у детей до двух лет / И. И. Якубова // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 3 (42). – С. 10-13.
252. Ratnaningsih D. A. The Effectiveness of Waste Crude Bromelain Pineapple and Papaya Fruit Mixture as Anti-Plaque Toothpaste / D. A. Ratnaningsih, Subiyandono, S. Wahyuni // JMSCR. – 2018. – Vol. 06, Is. 02. – P. 1-7.

253. Tadikonda A. Anti-plaque and anti-gingivitis effect of Papain, Bromelain, Miswak and Neem containing dentifrice: A randomized controlled trial / A. Tadikonda, K.-C. Pentapati, A.-S. Urala, S. Acharya // *J Clin Exp Dent.* – 2017. – May, 9(5). – P. 649–653. doi: 10.4317/jced.53593.
254. Гончарова Е. И. Растительные средства в профилактике и лечении заболеваний пародонта / Е. И. Гончарова // *Российский стоматологический журнал.* – 2012. – № 3. – С. 48-52.
255. Yadav S. Effect of three different compositions of topical fluoride varnishes with and without prior oral prophylaxis on *Streptococcus mutans* count in biofilm samples of children aged 2-8 years: A randomized controlled trial / S. Yadav, V. Sachdev, M. Malik, R. Chopra // *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* – 2019. – № 37(3). – P. 286-291. doi: 10.4103/JISPPD.JISPPD_62_19.
256. Пушкарь Л. Ю. Клинико–лабораторная оценка эффективности применения гигиенического комплекса на основе триклозана и цетилпиридинхлорида в профилактике катарального гингивита у подростков / Л. Ю. Пушкарь // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2014. – Т.1, № 1. – С. 342-346.
257. Walsh T. Chlorhexidine treatment for the prevention of dental caries in children and adolescents / T. Walsh, J. M. Oliveira-Neto, D. Moore // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2015. – Issue 4. – Art. No.: CD008457. DOI: 10.1002/14651858.CD008457.pub2.
258. Профілактика стоматологічних захворювань: підруч. для студ. вищих мед. навч. закл. / Л. Ф. Каськова, Л. І. Амосова, О. О. Карпенко [та ін.]; за ред. проф. Л. Ф. Каськової. — Х.: Факт, 2011. — 392 с.: іл. ISBN 978-966-637-697-1.
259. Савичук Н. О. Роль і місце ополіскувачів у профілактиці стоматологічних захворювань / Н. О. Савичук // *Современная стоматология.* – 2014. – №1. – С. 13-16.
260. Baygin O. Antibacterial effects of fluoride varnish compared with chlorhexidine plus fluoride in disabled children / O. Baygin, T. Tuzuner,

- A. Kusgoz, A. C. Senel, M. Tanriver et al. // Oral Health Prev. Dent. – 2014. – №12(4). – P. 373-382.
261. Mohammad B. K. G. The effect of chlorhexidine-thymol and fluoride varnishes on the levels of Streptococcus mutans in saliva in children aged 6–8 years / B. K. G. Mohammad, A. E. Abo, A. Mostafa, A. M. Fakhri // Indian Journal of Dental Research. – 2019. – Vol. 30, Is. 1. – P. 67-72.
262. Шеина А. Н. Использование мирамистина в физиотерапевтической практике (Учебно–методическое пособие) / А. Н. Шеина, М. Г. Лутошкина // Журнал физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2012. – № 6. – С. 51-56.
263. Хан М. А. Применение препарата Мирамистин при лечении детей с острым назофарингитом / М. А. Хан, Н. А. Лян, Е. Л. Вахова, Н. А. Микитченко // Лечащий врач. – 2014. – № 1. – С. 93-95.
264. Кириченко И. М. Антисептический препарат «Мирамистин» для профилактики и лечения инфекционно–воспалительных заболеваний / И. М. Кириченко // Поликлиника. – 2011. – № 2–1. – С. 96-98.
265. Калантаров Г. К. Особенности течения катарального гингивита на фоне лечения мирамистином / Г. К. Калантаров // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке» (Серия медицина). – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 118-120.
266. Дунаевский А. М. Местная терапия инфекционно–воспалительных заболеваний респираторной системы / А. М. Дунаевский, И. М. Кириченко // Лечащий врач : медицинский научно-практический журнал. – 2014. – № 10. – С. 65-67.
267. Мазур И. П. Гивалекс в профилактике и лечении стоматологических заболеваний / И. П. Мазур, П. В. Леоненко, Е. Н. Ступницкая // Современная стоматология. – 2012. – № 1(60). – С. 42.
268. Gudipaneni R. K. Short term comparative evaluation of antimicrobial efficacy of tooth paste containing lactoferrin, lysozyme, lactoperoxidase in children with severe early childhood caries: a clinical study / R. K. Gudipaneni, R. V. Kumar,

- S. Peddengatagari, Y. Duddu // J Clin Diagn Res. – 2014. – Apr, 8(4). – P. 18-20, doi: 10.7860/JCDR/2014/8161.4232.
269. Айрапетова Н. С. Клинико–физиологическое обоснование применения газоздушных углекислых ванн и ингаляций лизоцима у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н. С. Айрапетова, М. А. Уянаева, С. Б. Першин // Лечебное дело. – 2013. – № 1. – С. 66-71.
270. Вейсгейм Л. Д. Современные аспекты профилактики заболеваний слизистой оболочки полости рта у пациентов с ксеростомией / Л. Д. Вейсгейм, Л. М. Гаврикова, Т. Н. Гоменюк, Т. В. Моторкина, Л. Н. Щербаков, и др. // Лекарственный вестник. – 2013. – Т. 7. – № 2(50). – С. 32-37.
271. da Mata A. Effects of gustatory stimulants of salivary secretion on salivary pH and flow: a randomized controlled trial. / A. da Mata, D. da Silva Marques, J. Silveira, J. Marques et al. // Oral Dis. – 2009. – № 15. – P. 220-228.
272. da Silva Marques D. N. Effects of gustatory stimulants of salivary secretion on salivary pH and flow in patients with Sjögren's syndrome: a randomized controlled trial / D. N. da Silva Marques, A. D. da Mata, J. M. Patto et al. // Oral Pathol Med. – 2011. – № 10. – P. 85-92.
273. Зыкеева С. К. Физиотерапия при стоматологических заболеваниях у детей / С. К. Зыкеева, Ж. Р. Үргенишбаева // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2016. - № 4. – С. 156-159.
274. Гринзайд Ю. М. Экспериментальное обоснование методов фонопрофилактики иммунодефицитов медицинского генеза / Ю. М. Гринзайд, В. И. Мельникова // Курортная медицина. – 2012. – № 2. – С. 27-31.
275. Асирян Е. Г. Ультразвук и его влияние на иммунную систему / Е. Г. Асирян // Лечебное дело. – 2016. – № 5(51). – С. 82-86.
276. Смирнова О. В. Клинико-иммунологическая эффективность иммунофизиотерапии у больных бронхиальной астмой, ассоциированной

- с хронической обструктивной болезнью легких / О. В. Смирнова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2015. – №3. – С. 77-88.
277. Локшина Э. Э. Опыт применения карбоцистеина у детей с острыми респираторными заболеваниями / Э. Э. Локшина, О. В. Зайцева // Педиатрия. – 2012. – № 2. – С.74-80.
278. Аванесов А. М. Влияние антисептиков мирамистин и хлоргексидин на местный иммунитет полости рта при хроническом генерализованном катаральном гингивите / А. М. Аванесов, Г. К. Калантаров // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2013. – № 3. – С. 68-72.
279. Матвійків Т. І. Оцінка показників імунітету ротової порожнини, про- та протизапальних цитокінів у хворих на хронічний генералізований пародонтит на тлі системної антибактеріальної терапії супутнього захворювання / Т. І. Матвійків, Герелюк В.І. // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Том 13, Випуск 3(43). – С. 54-58.
280. Егорова А. Б. Состояние местного иммунитета полости рта при использовании антисептических зубных паст в качестве лечебно–профилактических средств / А. Б. Егорова, Л. Т. Мусина, И. Г. Мустафин, Р. З. Уразова // Иммунология. – 2012. – № 3. – С. 159-161.
281. Романенко Е. Г. Показатели местного иммунитета полости рта у детей с хроническим катаральным гингивитом в динамике лечения / Е. Г. Романенко // Современная стоматология. – 2013. – № 1(56). – С. 89-91.
282. Державний реєстр лікарських засобів України [електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>.
283. Хміль О. В. Ефективність застосування циклоферону при лікуванні запальних захворювань пародонта у підлітків / О. В. Хміль // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2012. – Т. 2, Вип. 4 (97). – С. 278–281.

284. Валиева Р. М. Применение циклоферона в комплексном лечении заболеваний пародонта / Р. М. Валиева, К. Р. Исмаилов, Р. М. Исмаилов // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2017. – № 1. – С. 218-220.
285. Терапевтическая стоматология детского возраста / Хоменко Л. А., Кисельникова Л. П., Смоляр Н. И. [и др.] / под ред. Л. А. Хоменко, Л. П. Кисельниковой. – К. : Книга плюс, 2013. – 864 с.
286. Пат. 47679 Україна, МПК А61С 5/00. Спосіб визначення індивідуального рівня інтенсивності карієсу (ІРІК) зубів / Леус П. А., Лучинський М. А., Октисюк Ю. В., Лучинський А. М. – № u200904672 ; заявлено 12.05.2009 ; опубл. 25.02.2010, Бюл. № 4.
287. Лихорад Е. В. Слюна : значение для органов и тканей в полости рта в норме и при патологии / Е. В. Лихорад, Н. В. Шаковец // Военная медицина. – 2013. – № 2. – С. 120-123.
288. Шпуліна О. О. Мікрокристалізація ротової рідини та перспективи її вивчення у профілактичній стоматології (огляд) / О. О. Шпуліна, І. М. Алієва // Український морфологічний альманах. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 177-182.
289. Боронина Л. Г. Род *Chryseobacterium* (Flavobacterium): клиническое значение, идентификация, чувствительность к антибиотикам / Л. Г. Боронина, М. П. Кукушкина, К. В. Крутова и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2003. – Т. 5, № 3. – С. 243–250.
290. Ентерококи : методичні рекомендації / В. І. Чернявський, С. В. Бірюкова, Ю. В. Войда та ін. – Х., 2014. – 30 с. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико–диагностических лабораториях лечебно–профилактических учреждений» : приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.1985. – М., 1985. – 62 с.

291. Стафілокок. Класифікація і лабораторна діагностика : навчальний посібник / Ю. Л. Волянський, В. І. Чернявський, С. В. Бірюкова та ін. – Х., 2012. – 71 с.
292. Таксономія, біологічна характеристика та лабораторна діагностика представників роду *Escherichia* : навчальний посібник / Ю. Л. Волянський, С. В. Бірюкова, Ю. В. Войда та ін. – Х., 2012. – 55 с.
293. Таксономія, біологічна характеристика, методи вилучення та ідентифікації грибів роду *Candida* (методичні рекомендації) / Ю. Л. Волянський, А. В. Руденко, О. М. Савінова та ін. – К., 2013. – 25 с.
294. Частная медицинская микробиология с техникой микробиологических исследований : [учебное пособие] / Под ред. А. С. Лабинской, Л. П. Блинковой, А. С. Ещиной. – М.: ОАО «Издательство медицина», 2005. – 600 с.
295. «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» : наказ МОЗ України № 167 від 05.04.07. – К., 2007. – 52 с.
296. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 30th Edition, CLSI supplement M 100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. – 2020.
297. Каськова Л. Ф. Показатели лизоцима и уреазы ротовой жидкости детей, часто болеющих ОРВИ / Л. Ф. Каськова, О. С. Павленкова // Молодой ученый. – 2015. – №16. – С. 71-74.
298. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков. – Одесса: КП ОГТ. – 2005. – 74 с. Пат. 16048 Україна, МПК А61В 5/00. Спосіб оцінки дисбактеріозу порожнини рота / Левицький А. П., Макаренко О. А., Селіванська І.О. [та ін.]. – № u200601643; заявлено 17.02.2006 ; опубл. 17.07.2006, Бюл. № 7.
299. Гаврикова Л. М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией челюстно–лицевой области /

- Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // *Стоматология*. – 1996. – Спец. выпуск. – С. 49–50.
300. Грицук А. И. Биохимия ротовой жидкости: учеб.-метод. пособие для студентов 2 курса медицинских вузов медико-диагностического и лечебного факультетов / А. И. Грицук, В. Т. Свєргун, А. Н. Коваль. – 2-е изд., перераб. и доп. – Гомель: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2011. – 40 с.
301. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – Киев: ГФЦ, 2007. – 26 с.
302. Mulot C. Collection of Human Genomic DNA From Buccal Cells for Genetics Studies : Comparison Between Cytobrush, Mouthwash, and Treated Card / C. Mulot, I. Stucker, J. Clavel, Ph. Beaune, M–A. Loriot // *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. – 2005. – № 3. – p. 291-296.
303. Инструкция по применению набора реагентов DIAtom™ DNA Prep100 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://physiology.med.sumdu.edu.ua/DIAatomTM%20DNA%20Prep.pdf>.
304. Руководство по эксплуатации ТП4-ПЦР-01 «Терцик» [электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://dna-technology.ru/files/images/instruction/equipment/Tercyc.pdf/>.
305. Vinall L. E. Polymorphism of human mucin genes in chest disease, possible significance of MUC2 / L. E. Vinall, J. C. Fowler, A. L. Jones, H. J. Kirkbride et al. // *Am J Respir Cell Mol Biol*. – 2000. – № 23. – P. 678-686.
306. User Guide: pUC19 DNA/MspI (HpaII) Marker, 23. <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/SM0221>.
307. Bau D. T. Association of p53 and p21(CDKN1A/WAF1/CIP1) polymorphisms with oral cancer in Taiwan patients / D.T. Bau, M. H. Tsai, Y. L. Lo, C. M. Hsu et al. // *Anticancer Res*. – 2007. – № 27(3B). – P. 1559-1564.
308. User Guide: Bpu1102I (BlnI). <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/ER0091>.

309. Obada M. Impact of genetic polymorphisms of four cytokine genes on treatment induced viral clearance in HVC infected Egyptian patients / M. Obada, A. El-Fert, M. S. Hashim et al. // The Egyptian Journal of Medical Human Genetics. – 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmhg.2016.04.002>.
310. User Guide: MnlI.
<https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/ER1071>.
311. Tambini M. D. Opposite changes in APP processing and human A β levels in rats carrying either a protective or a pathogenic APP mutation / M. D. Tambini, K. A. Norris, L. D'Adamio // eLife. – 2020. – № 9. – P. 52612, DOI: 10.7554/eLife.52612.
312. User Guide: Sau3AI (Bsp143I).
<https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/ER0781>.
313. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2006. – 312 с.
314. Использование MS Excel для анализа статистических данных : учеб. пособие / В. Р. Бараз, В. Ф. Пегашкин; М-во образования и науки РФ; ФГАОУ ВПО «УрФУ» , Нижнетагил. техн. ин-т (филиал). – 2-е изд., перераб. и доп. – Нижний Тагил : НТИ (филиал) УрФУ, 2014. – 181 с.
315. Назарян Р. С. Визначення окремих компонентів стоматологічного статусу дітей, хворих на муковісцидоз / Р. С. Назарян, М. В. Ткаченко // Український стоматологічний альманах. – 2016. – Т. 2, №1. – С.80-83.
316. Стоматологія (терапевтична, ортопедична, хірургічна, дитяча). Ортодонція. Протоколи надання медичної допомоги : зб. норм. док. / МОЗ України, Київський МНІАЦ мед.стат. – К. : МНІАЦ медичної статистики, МВЦ "Медінформ", 2012. – 236 с. – (Нормативні директивні правові документи).
317. Назарян Р. С. Мікробіологічна характеристика біотопів ротової порожнини та дихальної системи при муковісцидозі у дітей / Р. С. Назарян,

- М. В. Ткаченко, Н. І. Коваленко // Медицина сьогодні і завтра. – 2015. – № 4 (69). – С. 44-49.
318. Nazaryan R. S. Multipurpose treatment of chronic generalized catarrhal gingivitis in children with cystic fibrosis / R. S. Nazaryan, M. V. Tkachenko, V.V. Kuzina // «Вісник проблем біології і медицини». – 2017. – № 1(135). – С. 365-369.
319. Назарян Р. С. Бактеріальна колонізація порожнини рота у дітей з муковісцидозом / Р. С. Назарян, М. В. Ткаченко, Н. І. Коваленко // The Unity of Science: International scientific professional periodical journal. – 2016 Oct. – P. 135-140.
320. Назарян Р. С. Чутливість до антибіотиків бактерій, виділених із зубного нальоту дітей, хворих на муковісцидоз / Р. С. Назарян, М. В. Ткаченко, Н. І. Коваленко // «Вісник проблем біології і медицини». – 2015. – Т. 2, № 4 – С. 134-139.
321. Каськова Л. Ф. Зміна показників тесту емалевої резистентності та мікрокристалізації ротової рідини в дітей із зубо–щелепними аномаліями під впливом профілактичного комплексу в процесі профілактичних заходів / Л. Ф. Каськова, К. В. Марченко // Український стоматологічний альманах. – 2012. – № 2. – С.75-77.
322. Рябоконт Е. Н. Влияние добавки «Лецитин-2» на минерализующий потенциал ротовой жидкости у лиц молодого возраста с высокой интенсивностью кариеса / Е. Н. Рябоконт, О. С. Волкова // Стоматолог. – 2011. – № 5. – С.17-19.
323. Лісецька І. С. Зміни мікрокристалізації ротової рідини в динаміці лікування катарального гінгівіту в підлітків з хронічним гастродуоденітом / І. С. Лісецька, М. М. Рожко // Сучасна гастроентерологія. – 2018. – № 5. – С. 30-34. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2018-5-30>.
324. Чугаева У. Ю. Результаты анализа скорости секреции слюны у детей с хроническим пиелонефритом / У. Ю. Чугаева, Т. В. Муравьева,

- М. А. Быстрова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – № 3. – С. 601.
325. Новицька І. К. Роль слини в забезпеченні процесів мінералізації зубів (огляд) / І. К. Новицька, Т. П. Терешина // Інновації в стоматології. – 2013. – № 2. – С. 37-41.
326. Назарян Р. С. Властивості ротової рідини у дітей, хворих на муковісцидоз / Р. С. Назарян, М. В. Ткаченко // Медицина сьогодні і завтра. – 2016. – № 1(70). – С. 91-95.
327. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. – К., 2010. – 552 с.
328. Казмирчук В. Е. Пособие по клинической иммунологии для практических врачей / В. Е. Казмирчук, Д. В. Мальцев. – К. : Здоров'я України, 2012. – 360 с.
329. Khan S. F. Age-related changes of salivary IgA among healthy subjects / S. F. Khan, G. Katti, I. Baba, N. Khan / J Indian Acad Oral Med Radiol. – 2015. – № 27. – P. 203-206.
330. Herich R. Is the role of IgA in local immunity completely known? / R. Herich // Food and Agricultural Immunology. – 2017. – № 28(2) – P. 223-237, DOI: 10.1080/09540105.2016.1258547.
331. Boyaka P. N. Inducing Mucosal IgA: A Challenge for Vaccine Adjuvants and Delivery Systems / P. N. Boyaka // J Immunol. – 2017. – № 199. – P. 9-16, doi: 10.4049/jimmunol.1601775.
332. Aase A. Salivary IgA from the sublingual compartment as a novel noninvasive proxy for intestinal immune induction / A. Aase, H. Sommerfelt, L. Petersen, et al. // Mucosal Immunology. – 2016. – № 9. – P. 884–893. <https://doi.org/10.1038/mi.2015.107>
333. Panda S. Natural Antibodies Bridge Innate and Adaptive Immunity / S. Panda, J. L. Ding // The Journal of Immunology. – 2015. – № 194 (1). – P. 13-20, DOI: 10.4049/jimmunol.1400844.

334. Moniaux N. Structural organisation and classification of the human mucin genes / N. Moniaux, F. Escande, N. Porchet, J. P. Aubert, S. K. Batra // *Front Biosci.* – 2001. – № 6. – P. 1192-1206.
335. Peacocke J. The role of crude saliva and purified salivary mucins in the inhibition of the Human Immunodeficiency Virus type 1 / J. Peacocke, Z. Lotz, C. de Beer, P. Roux et al. // *Virology Journal.* – 2012. – № 9. – P. 177.
336. Davies J. R. Respiratory tract mucins: structure and expression patterns / J. R. Davies, A. Herrmann, W. Russell, N. Svitacheva, C. Wickstrom, I. Carlstedt // *Novartis Found Symp.* – 2002. – № 248. – P. 76-88.
337. Bronwen L. The Ensembl gene annotation system / L. Bronwen, S. Aken, D. Ayling, L. Barrell, et al. // *Database.* – 2016. – baw093 doi: 10.1093/database/baw093.
338. Tobias E. *Essential Medical Genetics* / John Wiley & Sons, 2011. – P. 312. ISBN 1-118-29370-3.
339. Capasso M. Cytokine Gene Polymorphisms in Italian Preterm Infants: Association Between Interleukin-10 –1082 G/A Polymorphism and Respiratory Distress Syndrome / M. Capasso, R. A. Avvisati, C. Piscopo, N. Laforgia et al. // *Pediatric research* – 2007. – Vol. 61, № 3. – P. 313–317.
340. Khoshdel A. Association between Interleukin-10 -1082 G/A and Tumor Necrosis Factor- α 308 G/A Gene Polymorphisms and Respiratory Distress Syndrome in Iranian Preterm Infants. / A. Khoshdel, S. Kheiri, P. Omidvari, F. Moradi et al. // *Mediators Inflamm.* – 2017. – № 11. – p. 6386453. – doi: 10.1155/2017/6386453.
341. Mao Z-R. Association of IL-10 (-819T/C, -592A/C and -1082A/G) and IL-6 -174G/C gene polymorphism and the risk of pneumonia-induced sepsis / Z- R. Mao, Z. Shao-Lei, B. Feng // *Biomarkers.* – 2017. – № 22(2). – p. 106-112. <http://dx.doi.org/10.1080/1354750X.2016.1210677>.
342. Azab Seham F. Interleukin-10 -1082 G/A gene polymorphisms in Egyptian children with CAP: A case–control study / S. F. Azab, M. A. Abdalhady,

- H. F. Elsaadany, M.A. Elkomi et al.// *Medicine*. – 2016. – № 95. – p. 26 (e4013). – <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000004013>.
343. Fathy M. M. Association of IL-10 gene polymorphisms and susceptibility to Juvenile Idiopathic Arthritis in Egyptian children and adolescents: a case-control study. / M. M. Fathy, H. F. Elsaadany, Y. F. Ali, M. A. A. Farghaly et al. // *Italian Journal of Pediatrics*. – 2017. – № 43:9. DOI 10.1186/s13052-017-0328-1.
344. Huang W. Interleukin-10 rs1800896 polymorphism is associated with increased head and neck cancer risk but not associated with its clinical stages / W. Huang, J. Song, X. W. Jia, Y. X. Chen et al. // *Oncotarget, Advance Publications*. – 2017. – www.impactjournals.com/oncotarget.
345. Hussain S. R. Association of interleukin-10 (A1082G) gene polymorphism with oral squamous cell carcinoma in north Indian population / S. R. Hussain, M. K. Ahmad, A. A. Mahdi, H. Naqvi, M. W. Ahmad, S. Srivastava, K. Nigam, S. Gupta // *J. Genet*. – 2016. – № 95. – p. 249-255.
346. Li Y-F. Functional polymorphisms in the IL-10 gene with susceptibility to esophageal, nasopharyngeal, and oral cancers / Y-F. Li, P-Z. Yang, H-F. Li // *Cancer Biomarkers*. – 2016. – № 16(4). – p. 641-651.
347. Ari V. C. Statins and IL-1 β , IL-10, and MPO Levels in Gingival Crevicular Fluid: Preliminary Results / V. C. Ari, Y. D. Ilarslan, B. Erman, B. Sarkarati, et al. // *Inflammation*. – 2016. – № 39(4). – p.1547-1557.
348. Crena J. Single nucleotide polymorphism at –1087 locus of interleukin-10 gene promoter is associated with severe chronic periodontitis in nonsmoking patients / J. Crena, S. Subramanian, D. J. Victor, P. P. S. Gnana, A. Ramanathan // *Eur J Dent*. – 2015. – Jul-Sep; 9(3). – p. 387–393.
349. Dashash M. Interleukin-10 haplotype frequencies in children with gingivitis / M. Dashash, B. Drucker, A. S. Blinkhorn // *Journal of Periodontology*. – 2006. – № 77(9). – p. 1503-1509. – DOI 10.1902/jop.2006.050413.
350. Dashash M. The Relationship Between Interleukin-10 Gene Polymorphism at Position –1082 and Susceptibility to Gingivitis in Children / M. Dashash,

- A. S. Blinkhorn, I. V. Hutchinson, V. Pravica et al. // *Journal of Periodontology*. – 2005. – № 76(9). – P. 1455-1462, DOI 10.1902/jop.2005.76.9.1455.
351. Worthington H. V. Home use of interdental cleaning devices, in addition to toothbrushing, for preventing and controlling periodontal diseases and dental caries / H. V. Worthington, L. MacDonald, T. Poklepovic Pericic, et al. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2019. – № 4(4). – P. 012018. doi:10.1002/14651858.CD012018.pub2.
352. Arora V. Efficacy of dental floss and chlorhexidine mouth rinse as an adjunct to toothbrushing in removing plaque and gingival inflammation - a three way cross over trial / V. Arora, P. Tangade, R. Ravishakar, A. Tirth, S. Pal, V. Tandon // *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2014;8(10):ZC01-4.
353. Zemanick E. T. Cystic Fibrosis: Microbiology and Host Response / E. T. Zemanick, L. R. Hoffman // *Pediatr Clin North Am*. – 2016. – № 63(4). – P. 617-636, doi:10.1016/j.pcl.2016.04.003.
354. Caverly L. J. Cystic fibrosis respiratory microbiota: unraveling complexity to inform clinical practice / L. J. Caverly, J. J. LiPuma // *Expert Rev Respir Med*. – 2018. – Oct;12(10). – P. 857-865. doi: 10.1080/17476348.2018.1513331.
355. Alkhateeb A. A. Unstimulated Saliva-Related Caries Risk Factors in Individuals with Cystic Fibrosis: A Cross-Sectional Analysis of Unstimulated Salivary Flow, pH, and Buffering Capacity / A. A. Alkhateeb, L. A. Mancl, R. B. Presland, M. L. Rothen, D. L. Chi // *Caries Res* . – 2017. – № 51(1) . – P. 1-6, doi: 10.1159/000450658.
356. Marushko Yu. Content of antimicrobial peptides in oropharyngeal secretions of children suffering from acute respiratory diseases / Yu. Marushko, O. Melnikov, O. Movchan, O. Lysovets // X Anniversary Ukrainian–Polish–Belorussian Conference «Physiology and Pathology of Respiration: Advances in basic research and clinical applications», Kiev, 2013 // *Phys. J*. – 2013. – V. 59, № 4. – P. 22.
357. Шамсиев А. М. Особенности изменения иммунологических показателей у детей с хроническим бронхитом /А. М. Шамсиев, Ш. А. Юсупов,

- Л. А. Мухамадиева, Б. А. Юлдашев // Вісник наукових досліджень. – 2016. – № 4. – С. 26-29.
358. Nie S. Correlations of Salivary Biomarkers with Clinical Assessments in Patients with Cystic Fibrosis / S. Nie, H. Zhang, K. M. Mayer, F. G. Oppenheim, F. F. Little, J. Greenberg, A. Z. Uluer, D. R. Walt // PLoS One. – 2015. – № 10(8). – e0135237.
359. Мельникова И. М. Отхаркивающая и муколитическая терапия при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях у детей / И. М. Мельникова, Ю. Л. Мизерницкий // Практическая медицина. – 2014. – № 9 (85). – С. 76-81.
360. Коноваленко Ю. А. Особенности секреции белка слюнными железами у лиц с опиоидной зависимостью при физиологической стимуляции / Ю. А. Коноваленко, М. А. Медведев, Н. А. Бохан, Г. П. Ляшенко // Вестник науки Сибири. – 2015. – Спецвыпуск (15). – С. 293-296.
361. Иванова Л. А. Коррекция микробного состава полости рта при дисбиозе / Л. А. Иванова // Институт стоматологии. – 2011. – Т. 1, № 50. – С. 100-101.
362. Крюков А. И. Клинико-микробиологическая характеристика дисбиотических изменений слизистой оболочки полости рта и ротоглотки / А. И. Крюков, Н. Л. Кунельская, А. В. Гуров, Г. Н. Изотова, А. Е. Старостина, А. С. Лапченко // Медицинский совет. – 2016. – № 6. – С. 32-35.

Додаток А.

Список публікацій

1. Nazaryan R. S. Justification Of Selection Of Means And Methods Of The Oral Cavity Hygiene In Children With Cystic Fibrosis / R. S. Nazaryan, M. V. Tkachenko O. V. Piontkovska // EUREKA: Health Sciences. – 2020. – № 4. – С. 82-87 .
2. Назарян Р. С. Мікробіологічна характеристика біотопів ротової порожнини та дихальної системи при муковісцидозі у дітей / Р. С. Назарян, М. В. Ткаченко, Н. І. Коваленко // Медицина сьогодні і завтра. – 2015. – № 4 (69). – С. 44-49.
3. Назарян Р. С. Чутливість до антибіотиків бактерій, виділених із зубного нальоту дітей, хворих на муковісцидоз / Р. С. Назарян, М. В. Ткаченко, Н. І. Коваленко // «Вісник проблем біології і медицини». – 2015. – Т. 2, № 4. – С. 134-139.
4. Назарян Р. С. Визначення окремих компонентів стоматологічного статусу дітей, хворих на муковісцидоз / Р. С. Назарян, М. В. Ткаченко // Український стоматологічний альманах. – 2016. – Т. 2, №1. – С.80-83.
5. Назарян Р. С. Властивості ротової рідини у дітей, хворих на муковісцидоз / Р. С. Назарян, М. В. Ткаченко // Медицина сьогодні і завтра. – 2016. – № 1(70). – С. 91-95.
6. Nazaryan R. S. Multipurpose treatment of chronic generalized catarrhal gingivitis in children with cystic fibrosis / R. S. Nazaryan, M. V. Tkachenko, V.V. Kuzina //«Вісник проблем біології і медицини». – 2017. – № 1(135). – С. 365-369.
7. Nazaryan R. S. Investigation Of The Properties Of The Oral Fluid And Polymorphism Of The MUC5B Gene In Children With Cystic Fibrosis / R. S. Nazaryan, M. V. Tkachenko, N. Ye.Volkova // Inter Collegas. – 2020. – № 7(1). – р. 34-38.
8. Назарян Р. С. Порухення місцевого імунітету ротової порожнини у дітей, хворих на муковісцидоз / Р. С. Назарян, М. В. Ткаченко, Н. І.

Коваленко // *Journal of Clinical and Experimental Medical Research*. – 2017. – Т. 5, № 1. – С. 614-623.

9. Nazaryan R. S. Analysis of the local immunity indicators of the oral cavity and gingivitis degrees depending on mutation of CFTR gene in children with cystic fibrosis / R. S. Nazaryan, M. V. Tkachenko, N. I. Kovalenko, O. M. Babai, O. V. Karnaukh, V. V. Gargin // *Georgian Medical News*. – 2019. – № 11. – p. 27-32.

10. Назарян Р. С. Бактеріальна колонізація порожнини рота у дітей з муковісцидозом / Р. С. Назарян, М. В. Ткаченко, Н. І. Коваленко // *The Unity of Science: International scientific professional periodical journal*. – 2016. – October. – P. 135-140.

11. Назарян Р. С. Вплив комплексного лікування хронічного генералізованого катарального гінгівіту на мікробіологічні та імунологічні показники ротової порожнини дітей, хворих на муковісцидоз / Р. С. Назарян, М. В. Ткаченко, Н. І. Коваленко // *League Medica*. – 2017. – October. – P. 33-37

12. Назарян Р. С. Дослідження стоматологічного статусу дітей, хворих на муковісцидоз / Р. С. Назарян, М. В. Ткаченко // «Інноваційні технології в стоматології»: матер. наук.-практ. конф. – Тернопіль, 2016. – С. 94-95.

13. Ткаченко М. В. Мікробний пейзаж зубного нальоту у дітей, хворих на муковісцидоз / М. В. Ткаченко, Н. І. Коваленко, О. В. Пасічник // «Гофунговські читання»: матер. наук.-практ. конф. з міжнародною участю. – Харків, 2016. – С. 352-356.

14. Назарян Р. С. Патогенетичні механізми розвитку стоматологічних захворювань у дітей з муковісцидозом / Р. С. Назарян, М. В. Ткаченко // «Актуальные вопросы физиологии, патологии и организации медицинского обеспечения детей школьного возраста и подростков. Профилактика неинфекционных заболеваний учащейся

молодежи»: матер. наук.-практ. конф. з міжнародною участю. – Харків, 2016. – С. 53-54.

15. Nazaryan R. S. The microflora of the oral cavity with gingivitis in children with cystic fibrosis / R. S. Nazaryan, I. G. Tkachenko, D. V. Shevchuk, Vicente Aurelio, M. V. Tkachenko, N. I. Kovalenko // «Медицина третього тисячоліття»: матер. Міжвузівської конф. молодих вчених та студентів. – Харків, 2017. – С. 430.

16. Nazaryan R. S. Assessment of mucosal immunity of the oral cavity in children with cystic fibrosis / R. S. Nazaryan, I. G. Tkachenko, D. V. Shevchuk, I. O. Trunova, M. V. Tkachenko, N. I. Kovalenko // 10th International Interdisciplinary Scientific Conference of Young Scientists and medical students. – Kharkiv, 2017. – P. 287-288.

17. Назарян Р. С. Вплив складу мікрофлори дихальної системи на мікробіоценоз ротової порожнини при муковісцидозі / Р. С. Назарян, М. В. Ткаченко, Н. І. Коваленко // матер. XV з'їзду Товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського. – Одеса, 2017. – С. 214.

18. Назарян Р. С. Динаміка мікробіологічних показників при комплексному лікуванні хронічного генералізованого катарального гінгівіту у дітей, хворих на муковісцидоз / Р. С. Назарян, М. В. Ткаченко, Н. І. Коваленко, Д. В. Шевчук // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції "Розвиток медичних наук: проблеми та рішення", м. Брно, (Чеська Республіка), 27-28 квітня 2018 р. – Брно, 2018. – с. 16-19.

19. Назарян Р. С. Возрастные особенности микробиоценоза ротовой полости детей, больных муковисцидозом / Р. С. Назарян, М. В. Ткаченко, Н. І. Коваленко, А. В. Власов // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук», м. Дніпро, 9-10 лютого 2018 р. – Дніпро, 2018. – с. 74-76.

20. Назарян Р. С. Взаємозв'язок рівня гігієнічного стану і показників місцевого імунітету ротової порожнини у дітей, хворих на муковісцидоз /

Р. С. Назарян, М. В. Ткаченко, Н. І. Коваленко // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні проблеми експериментальної і клінічної біохімії», м. Харків, 11-12 квітня 2019 р. – Харків. 2019. – с. 57.

21. Nazaryan R. S. Interconnection of local immunity and hygienic state of the oral cavity in children with cystic fibrosis / R. S. Nazaryan, M. V. Tkachenko, N. I. Kovalenko, V.V. Kuzina // Питання експериментальної та клінічної стоматології: збірник наукових праць науково-практичної конференції, Харків, 30.10.2019. – Харків, 2019. – С. 161-163 .

22. Nazaryan R. S. Medicamental therapy of chronic generalized catarrhal gingivitis in children with cystic fibrosis / R. S. Nazaryan, M. V. Tkachenko, V.V. Kuzina // Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике: материалы научно-практической конференции с международною участю, Алматы, 22.11.2019. – Алматы, 2019. – С. 111-112.

Додаток Б.

Апробація результатів дисертації.

1. Науково-практична конференція «Інноваційні технології в стоматології» (м. Тернопіль, 23 вересня 2016), публікація.
2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Гофунговські читання» (м. Харків, 6-7 жовтня 2016), публікація.
3. Науково-практична конференція «Досягнення та перспективи розвитку стоматології дитячого віку» (м. Полтава, 6-7 жовтня 2016), стендова доповідь.
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальные вопросы физиологии, патологии и организации медицинского обеспечения детей школьного возраста и подростков. Профилактика неинфекционных заболеваний учащейся молодежи» (м. Харків, 17-18 листопада 2016), публікація.
5. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (м. Харків, 16-18 січня 2017), публікація.
6. 43 науково-методична конференція з інтернатури «Сучасний стан та перспективи підготовки лікарів-інтернів у ХНМУ» (м. Харків, 12 квітня 2017), доповідь.
7. IV Міжнародна науково-практична конференція «Наука и медицина: современный взгляд молодежи» (м. Алмати, 20-21 квітня 2017), публікація.
8. Міжнародний Стоматологічний Конгрес (м. Київ, 26-27 квітня 2017), доповідь.
9. 10 Міжнародна міждисциплінарна наукова Конференція молодих вчених та студентів ISIC (м. Харків, 25 травня 2017), публікація.
10. XV з'їзд Товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського (м. Одеса, 11-15 вересня 2017), публікація.

11. 44 науково-методична конференція з інтернатури «Сучасний стан та перспективи підготовки лікарів-інтернів у ХНМУ» (м. Харків, 14 квітня 2017), доповідь.

12. Міжнародна науково-практична конференція «Розвиток медичних наук: проблеми та рішення» (м. Брно, Чеська Республіка, 27-28 квітня 2018), публікація.

13. Міжнародна науково-практична конференція «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук» (м. Дніпро, 9-10 лютого 2018), публікація.

14. Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні проблеми експериментальної і клінічної біохімії» (м. Харків, 11-12 квітня 2019), публікація.

15. Науково-практична конференція «Питання експериментальної та клінічної стоматології» (м. Харків, 30 жовтня 2019), публікація.

16. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике» (м. Алмати, 22 листопада 2019), публікація.