

ТЕРАПЕВТИЧНА СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.316- 008.8-078:616.314.26:618.33-007.61

Гармаш О.В.

БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ РОТОВОЇ РІДИНИ ЯК МАРКЕРИ ОСОБЛИВОСТЕЙ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СТОМАТОГНАТИЧНОЇ СИСТЕМИ В ОСІБ, ЯКІ НАРОДИЛИСЯ МАКРОСОМАМИ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом НДР Харківського національного медичного університету МОЗ України «Характер, структура та лікування основних стоматологічних захворювань», № 0116U004975.

За даними українських науковців, частка дітей, народжених із макросомією (маса тіла при народженні більша або дорівнює 4 кг), знаходиться в межах між 10% і 18% [1] і щорічно підвищується на 2% [2].

Безпосередні й віддалені наслідки цього внутрішньоутробного стану є предметом досліджень науковців понад сторіччя. До безпосередніх наслідків можна віднести високий рівень перинатальної захворюваності, асфіксії, велику кількість кефалогематом [2]. Такі захворювання як діабет першого та другого типів, ожиріння, гіпертонічна хвороба, метаболічний синдром є в переліку віддалених наслідків народження дитини з великою масою тіла [3].

Такий перелік захворювань не може не відобразитись на стані стоматологічного здоров'я. Відомо, що дітям, які народилися макросомами, притаманна висока інтенсивність карієсу тимчасових і постійних зубів [4; 5]. Дослідження, проведені раніше [4-7], виявили велику кількість аномалій прикусу в макросомів-при-народженні навіть у дошкільному віці. Тому дослідження причин, які призвели до цього, є актуальним завданням.

Загальновідомо, що для формування порушень прикусу потрібен певний час. Деформуючий вплив на кісткову тканину може відбуватися при впливі м'язової сили. Якщо кісткова тканина погано мінералізована, піддатлива, тоді при меншій м'язовій силі можуть виникати зубощелепні деформації. Оскільки раніше було доведено [4], що в осіб, народжених макросомами, ці деформації формуються швидше, ніж у осіб відповідного віку, чий масоростові параметри на момент народження відповідали нормі, то можна припустити порушення процесів спочатку формування, а потім і ремоделювання кісткової тканини в макросомів-при народженні.

Відомості про щільність кісткової тканини в дітей, народжених макросомами, суперечливі. Про значно знижену мінеральну щільність кісткової тканини новонароджених макросомів сповістили Littner Y і співавтори [8]. Schushan-Eisen I та співавтори довели, що через дуже великі розміри плоду його внутрішньоутробна рухова активність знижена й відсутність фізичного навантаження відбивається на зниженні мінеральної щільності кісткової тканини в таких дітей [9].

Вплив внутрішньоутробних антропометричних параметрів на розмір і оптичну густину кісткової тканини дітей у віці 4 роки досліджували Harvey N C і співавтори [10]. Учені дійшли висновку про невідповідність між розмірами скелета й щільністю кісткової тканини. Вони виявили, що швидкий внутрішньоутробний ріст стегнової кістки надалі позитивно пов'язаний із розміром кісток дітей, проте не з їхньою щільністю. У цій же роботі науковці вказали, що швидкість внутрішньоутробного росту об'єму живота позитивно корелює із щільністю кісткової тканини дітей у віці 4 роки, проте це дослідження стосувалося дітей, чий антропометричні параметри на момент народження були оцінені як норма.

Про знижений рівень кальцію, фосфору й остеокальцину в сироватці крові як маркери неадекватного формування кісткової тканини, що проявляється зниженням її мінеральної щільності в дітей, народжених макросомами, у віці 1 місяць, сповістили Meneza S EL і співавтори [11].

Проте є публікації, де стверджується, що в макросомів на момент народження щільність кісткових тканин вища за таку в нормосомів [12], а надалі в таких дітей не спостерігається зниження щільності кісткової тканини [13].

Ще в 1992 році харківські науковці [14] довели,

що через широке різноманіття причин, які призводять до народження дитини-макросома, та через дуже різні антропометричні параметри дітей на момент народження новонароджені макросоми не є однорідною групою. Учені запропонували використовувати так званий «коефіцієнт гармонійності» новонародженої дитини, який є відношенням маси тіла до куба довжини тіла. У разі, якщо підрахований коефіцієнт буде нижчим за 22,5, новонароджена дитина, хоч і народилася макросомом, має відносно недостатність маси тіла через дуже велику довжину тіла при народженні. У такої дитини під час внутрішньоутробного розвитку мала місце нестача кортизолу [15] та, ймовірно, збільшена продукція соматотропного гормону (СТГ).

У дитини, чії масо-ростові параметри при народженні були в межах значення коефіцієнта 22,5-25,5, спостерігався гармонійний внутрішньоутробний розвиток та, хоча за даними науковців і спостерігалася внутрішньоутробна гіпокортизолемія [15], очевидно, мало місце більш збалансоване співвідношення СТГ і кортизолу, ніж у дітей, описаних вище. Внутрішньоутробне формування таких осіб відбувалося під впливом гіпертиреозу [15].

Дітей, чії масо-ростові параметри при народженні були оцінені коефіцієнтом зі значенням понад 25,5, та мали ознаки надмірної маси тіла (за даними проф. Грищенка і співавторів, – внутрішньоутробного ожиріння) науковці розділили на дві групи. У тих дітей, хто мав велику довжину тіла, можна передбачати збільшену продукцію обох гормонів – СТГ і кортизолу, що й зумовлювало, з одного боку, формування надлишку жирової тканини, а з іншого – лінійний зріст організму. У таких дітей внутрішньоутробно було зафіксовано несуттєве зниження тиреоїдної активності, а глюкокортикоїдна активність, навпаки, була підвищеною.

Внутрішньоутробний розвиток дітей, чії параметри були оцінені коефіцієнтом понад 25,5, і які мали середню довжину тіла, відбувався за умов відносної нестачі СТГ і надлишку кортизолу, наслідком чого стало надмірне наростання жирової тканини. У таких новонароджених виявлено виражений гіпотиреоз і гіперпродукцію глюкокортикоїдів [15].

З огляду на те, що формування і, у більш пізньому віці, ремоделювання кісткової тканини регулюється гормональним балансом, наявні розбіжності в ступені сформованості й структурі кісткової тканини залежали від внутрішньоутробної конституції тіла. Безумовно, на внутрішньоутробний стан дітей, які народилися макросомами, впливав стан матерів, а після народження відбувалась адаптація й пристосування до післяутробного життя, а також у багатьох випадках нормалізувався гормональний фон. Як правило, через кілька років ні батьки, ні лікарі вже не згадують про велику масу тіла дитини й не пов'язують виникнення стоматологічних порушень із антропометричними показниками дитини на момент народження. Процеси ремоделювання кісткової тканини відбуваються без видимих критичних порушень.

Проте внутрішньоутробне формування в осіб,

чії антропометричні параметри при народженні перевищували норму, кісткової тканини, зокрема тканин щелеп, а також твердих тканин зубів, слинних залоз і інших тканин та органів ротової порожнини, в умовах гіпотиреозу чи гіпертиреозу сприяє формуванню певних стійких порушень та визначає напрямок розвитку і ремоделювання кісткової тканини надалі.

Добре відомо, що ротова рідина може використовуватися як важливий і достовірний маркер, що відображає стан або схильність до різних системних та стоматологічних патологій, а динаміка її компонентів – ензимів, імуноглобулінів, неорганічних речовин та іонів, а також їхній баланс суттєво впливають на гомеостаз ротової порожнини. У свою чергу, відхилення у фізіологічних рівнях компонентів слини – фактор, що здатен впливати на схильність до розвитку карієсу, захворювань тканин пародонта, формування порушень стоматогнатичної системи тощо.

Як відомо, лужна фосфатаза (ЛФ) – це неспецифічна монофосфоестераза, яка є внутрішньоклітинним ферментом і наявна в поліморфноядерних лейкоцитах, остеобластах, макрофагах і фібробластах в альвеолярній кістці, слинних залозах, шлунково-кишковому тракті, плаценті. Вона каталізує реакцію відщеплення неорганічного фосфату з утворенням проміжної сполуки – фосфосерилу. У різних дослідженнях було показано, що активність ЛФ суттєво пов'язана з активністю остеобластів, а її рівень може суттєво змінюватись при захворюваннях пародонта, карієсі тощо. Також відомо, що для реалізації функціональної активності ЛФ необхідний ряд умов, зокрема нейтральна або слабколужна кислотність (рН) середовища. З іншого боку, порушення мінералізуючої функції слини є однією з основних причин розвитку карієсу. Інтенсивність мінералізації твердих тканин зубів залежить від активності ЛФ, яка переносить залишок фосфату, необхідний для формування кристалів гідроксиапатиту. Кисла фосфатаза, навпаки, діє протилежно (при низьких значеннях рН), сприяючи руйнуванню твердих тканин зуба.

Кальцій (Ca) та фосфор (P) залучені до процесів мінералізації кісткової тканини. За рівнями цих маркерів кісткового ремоделювання може бути оцінено стан альвеолярного відростка [16].

Мета дослідження – пояснення великої кількості аномалій прикусу в макросомів-природженні на основі порівняння рівнів кальцію, фосфору й активності лужної фосфатази в нестимуляній ротовій рідині осіб популяції Харківської області та прилеглих областей, які народилися макросомами, із такими в осіб, які народилися нормосомами.

Матеріали і методи дослідження

У рамках нашого дослідження ми проводили порівняння рівнів кальцію, фосфору й активності лужної фосфатази в ротовій рідині 168 осіб різного віку (від 4 до 55 років), які мали певні особливості внутрішньоутробного розвитку (макросомія

плоду). Учасники дослідження, які народилися макросомами, були рандомізовані за віком. Залежно від значення коефіцієнта гармонійності Грищенка В.І. їх розділили на чотири підгрупи. До підгрупи I було відібрано 46 осіб, які на момент народження мали гармонійний розвиток. До підгрупи II були відібрані 33 особи, які на момент народження мали високу довжину тіла й відносно недостатність маси тіла. До підгрупи III були відібрані 36 осіб, які на момент народження мали високу довжину й велику масу тіла. Підгрупа IV була сформована з 54 осіб, які на момент народження мали середню довжину й високу масу тіла. П'ятдесят осіб відповідного віку й статі нормосомів-при-народженні були віднесені до групи порівняння (ГП).

Усі учасники дослідження або їхні батьки, якщо мова йшла про участь неповнолітньої дитини, письмово погодилися взяти участь у дослідженні. Комітет з етики і біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 5 від 10 травня 2016 року) підтвердив, що методики, які використовуються в цьому дослідженні, застосовувалися з урахуванням прав людини відповідно до чинного законодавства України, відповідають вимогам міжнародних етичних стандартів і не порушують етичні норми в науці й стандарти проведення біомедичних досліджень.

Дані про масо-ростові параметри при народженні в учасників дослідження були отримані з історій розвитку дітей, медичних карт стаціонарного хворого або іншої документації, яка збереглася в архівах медичних закладів, або безпосередньо в учасників дослідження.

Критерії виключення з дослідження: наявність вад і аномалій розвитку; наявність системних хвороб чи патологічних станів (наприклад, ожиріння, метаболічного синдрому, цукрового діабету, туберкульозу, синдрому Кушинга, гіперпаратиреозу чи генералізованого остеопорозу), які можуть впливати на кістковий метаболізм, наявність

інших хвороб на стадії декомпенсації; відсутність відомостей про масо-ростові параметри при народженні; передчасне народження, маса тіла при народженні 2700 г чи менше.

Результати стоматологічного обстеження й масо-ростові параметри осіб при народженні наведено в роботах [4-7]. Стан тканин пародонта в дорослих учасників дослідження оцінювали з використанням класифікації хвороб пародонта (Данилевський М.Ф., 1994).

Рівень загального кальцію визначали в нестимульованій ротовій рідині за реакцією з арсеназо III. Визначення неорганічного фосфору проводилось за реакцією з молібдатом амонію в кислому середовищі з використанням наборів ТОВ НВП «Філісід-Діагностика» (Дніпро, Україна) згідно з рекомендаціями виробника. Активність лужної фосфатази визначали за реакцією з п-нітрофенілфосфатом із використанням наборів ТОВ «СпайнЛаб» (Харків, Україна) згідно з рекомендаціями виробника.

Оцінювання середніх значень досліджуваних параметрів проводили із застосуванням програми «MS Excel 2016». Перевірка гіпотез про відмінність середніх у малих групах проводилась методами непараметричної статистики (за критерієм Манна – Уїтні) з використанням пакета «Statistica 13».

Результати дослідження та їх обговорення

У більш молодших вікових періодах у осіб підгруп I і II активність ЛФ мала тенденцію до зростання (табл. 1) порівняно з ГП, проте достовірних розбіжностей не спостерігалось. Достовірне виражене відносно ГП зростання активності ЛФ нами було виявлене у вікових періодах 18-35 років і 35-45 років. Отримані нами дані узгоджувались із клінічними проявами пародонтиту в осіб I і II підгруп. Підвищена активність ЛФ свідчить про компенсаторну активність остеобластів, націлених на відновлення резорбованої кісткової тканини [17], та про зростання рівня фосфору в ротовій рідині.

Таблиця 1
Медіанні значення $Me(Q3;Q1)$ показників кальцію (ммоль/л), фосфору (ммоль/л) та їх співвідношення Ca/P (ум.од), лужної фосфатази (Од/л) у ротовій рідині учасників дослідження і кількість обстежених осіб (n) у кожній групі чи підгрупі

Група, підгрупа	Порівняння	Основна	Підгрупа I	Підгрупа II	Підгрупа III	Підгрупа IV
ВП I (4 – 6 років)						
Ca	0,85 (0,98; 0,76) n=7	1,20 (1,34; 0,78) n=28	1,30 (1,31; 0,85) n=11	1,36 (1,58; 1,02) n=6	0,66* (0,69; 0,54) (p=0,01183) n=5	0,48* (0,54; 0,41) (p=0,00266) n=6
P	4,55 (4,99; 4,29) n=7	4,35 (5,76; 3,91) n=28	5,65 (6,00; 4,47) n=11	5,57 (6,17; 4,94) n=6	3,42* (4,10; 3,36) (p=0,042358) n=5	3,60* (4,00; 3,13) (p=0,037789) n=6
ЛФ	21,07 (21,70; 20,67) n=7	21,37 (21,90; 20,60) n=28	21,80 (21,98; 20,63) n=11	22,95 (23,70; 21,60) n=6	18,35* (18,49; 18,03) (p=0,004484) n=5	19,80* (20,50; 19,25) (p=0,032125) n=6

Продовження таблиці 1

ВП II (7 – 11 років)						
Ca	1,09 (1,18;1,04) n=8	1,11 (1,37; 0,86) n=27	1,30 (1,66; 1,12) n=9	1,16 (1,41; 1,12) n=6	0,97 (1,00;0,67) n=6	0,82* (0,86;0,78) (p=0, 001924) n=6
P	4,49 (4,94;4,38) n=8	4,46 (5,64;4,07) n=27	5,57 (5,92;4,46) n=9	5,69 (6,07; 4,89) n=6	4,11 (4,38;4,02) n=6	3,98* (4,11;3,88) (p=0, 009743) n=6
ЛФ	24,04 (24,33;22,98) n=8	23,13 (26,06;20,87) n=27	25,45 (26,12; 23,78) n=9	26,91 (27,61; 24,05) n=6	20,57* (21,85;20,10) (p=0,038868) n=6	20,17* (21,10;19,28) (p=0, 020137) n=6
ВП III (12 – 17 років)						
Ca	1,30 (1,35;1,27) n=7	1,51 (1,69;1,33) n=20	1,49 (1,58;1,18) n=5	1,41 (1,52;1,35) n=5	1,59* (1,67;1,42) (p=0,004414) n=5	1,74 (1,85; 1,12) n=5
P	4,45 (5,01;3,70) n=8	4,65 (5,64;3,80) n=20	5,51 (6,03; 4,89) n=5	6,23 (6,38;4,68) n=5	4,35 (4,91;3,86) n=5	3,64* (3,84; 3,59) (p=0,00842) n=5
ЛФ	22,79 (25,04;22,28) n=8	22,29 (26,63;20,51) n=20	26,6 (26,72;23,25) n=5	29,60 (29,98;24,50) n=5	20,67* (21,77;20,04) (p=0, 028109) n=5	19,43* (21,00; 19,16) (p=0, 012827) n=5
ВП IV (18 – 34 роки)						
Ca	1,25 (1,40;1,02) n=11	1,76* (1,88;1,52) (p=0, 000105) n=34	1,64* (1,71;1,40) (p=0, 037053) n=7	1,79* (1,85;1,64) (p=0,000942) n=7	1,78* (1,79;1,44) (p=0,006953) n=9	1,96* (2,02;1,67) (p=0,000070) n=11
P	5,2 (5,61;4,67) n=11	4,99 (6,10;4,13) n=34	5,92 (6,28;5,37) n=7	6,12 (6,58;4,99) n=7	4,31 (6,05;3,99) n=9	4,97* (5,01;3,96) (p=0,023447) n=11
ЛФ	25,47 (25,90;23,11) n=11	25,60 (29,30;21,31) n=35	29,30 (30,62;24,81) n=8	33,56* (35,00;27,51) (p=0,000489) n=7	20,50* (26,83;16,80) (p=0,00017) n=9	22,29* (24,70;21,06) (p=0,030193) n=11
ВП V (35 – 44 роки)						
Ca	1,62 (1,79;1,59) n=9	1,92* (2,10;1,85) (p=0,000591) n=38	1,79 (1,86;1,48) n=8	1,80 (1,93;1,68) n=6	1,99* (2,06; 1,91) (p=0, 001779) n=7	2,02* (2,32;1,87) (p=0, 000037) n=17
P	5,33 (5,67;4,83) n=9	4,93 (5,61;4,15) n=38	6,40 (6,69;5,44) n=8	6,02 (7,24;4,64) n=6	4,18 (5,01;4,06) n=7	4,75* (4,99;4,04) (p=0, 016393) n=17
ЛФ	31,44 (33,03;28,51) n=10	30,01 (32,26;25,44) n=36	36,69* (39,59;33,34) (p=0,009975) n=8	39,75* (42,73;34,88) (p=0, 001138) n=6	28,39* (29,90;21,90) (p=0, 040425) n=7	26,00* (27,69;24,95) (p=0, 034974) n=15
ВП VI (45 – 55 років)						
Ca	1,77 (1,91;1,72) n=6	2,00* (2,31;1,94) (p=0, 026125) n=20	1,88 (1,96; 1,72) n=4	2,00 (2,08;1,88) n=3	2,15* (2,31;1,99) (p=0,042198) n=4	2,23* (2,49;1,96) (p=0,018214) n=9

Продовження таблиці 1						
P	4,68 (5,09;4,06) n=6	4,54 (5,30;3,86) n=20	5,77 (6,28;4,99) n=4	6,1 (6,23;4,85) n=3	4,15 (4,52;3,69) n=4	4,22 (4,85;3,85) n=9
ЛФ	38,17 (39,17;35,45) n=6	33,12 (39,12;30,25) n=17	39,66 (40,73; 38,12) n=4	44 (45,83;38,19) n=3	31,29* (32,52;29,29) (p=0,033007) n=4	31,51* (34,87;29,27) (p=0,037374) n=6
Усі вікові періоди разом						
Ca	1,26 (1,50;1,06) n=48	1,67* (1,92;1,20) (p=0,000350) n=167	1,44 (1,74;1,22) n=44	1,56* (1,79;1,35) (p=0,002130) n=33	1,67 (1,94;0,98) n=36	1,91* (2,10;1,43) (p=0,000117) n=54
P	4,92 (5,19;4,29) n=49	4,75 (5,77;4,00) n=167	5,71* (6,16; 4,85) (p=0,000099) n=44	6,10* (6,41; 4,71) (p=0, 000873) n=33	4,14* (4,62;3,85) (p=0,002723) n=36	2,92* (3,58;2,55) (p=0, 000135) n=54
ЛФ	25,10 (28,58;22,58) n=50	24,82 (29,99;21,01) n=163	26,12 (31,88;22,43) n=45	29,21* (34,98;24,10) (p=0,006314) n=33	20,85* (26,83;18,46) (p=0,001044) n=36	23,67* (26,06;20,60) (p=0, 034247) n=49

Примітка: * – різниця між групою або підгрупою макросомів і групою нормосомів статистично достовірна при ймовірності помилки $p < 0,05$.

Найвні в науковій літературі дані щодо змін активності ЛФ при різних стоматологічних порушеннях дуже протилежні. У деяких дослідженнях було виявлено позитивну кореляцію між наявністю карієсу зубів і зростанням активності ферменту [18], проте в інших джерелах цей показник, навпаки, суттєво знижується [19]. У дослідженнях Kumar R і співавторів [20] та Patel RM і співавторів [21] було показано, що активність ЛФ є маркером розвитку пародонтиту, а її активність зростає пропорційно вираженості запального процесу.

Спірним залишається питання кореляції між активністю ЛФ і фосфорно-кальцієвим обміном, зокрема, умістом цих іонів у ротовій рідині. Відповідно до результатів, опублікованих Jazaeri M і співавторами [22], взаємозв'язку між концентрацією кальцію й фосфору в ротовій рідині не виявлено. У той же час у дослідженнях [23] було показано, що рівень фосфору в ротовій рідині знаходиться в прямій залежності від активності ферменту, оскільки логічним результатом зниження активності ЛФ є пригнічення відщеплення фосфору, що відбивається на його рівні в ротовій рідині.

Слід зазначити, що в осіб 18-45 років у підгрупах I і II рівень кальцію інтенсивно зростає порівняно з ГП і більш молодими віковими періодами, що є очікуваним при руйнуванні тканин пародонта. Імовірно, у пацієнтів молодших вікових груп відсутність достовірних змін рівня кальцію в ротовій рідині стає наслідком високої концентрації СТГ, який, як відомо, найбільш активно впливає на процеси росту й мінералізації кісткової тканини саме в молодому віці (орієнтовно до 25 років).

У той же час нами було виявлено, що в осіб підгруп I і II спостерігалася велика кількість зубощелепних порушень навіть у віці 4-6 років [4]. На нашу думку, це могло бути зумовленим підвищеною концентрацією СТГ у цих осіб, наслідком чого

стає інтенсивна стимуляція росту кісткової тканини (відомий ефект гормону росту), а також зміщенням у більш молодий вік піку щелепного росту. У дослідженнях Куроєдової В.Д. [24] доведено, що саме в разі прискореного розвитку (акселерації) зростає кількість порушень зубощелепної системи в дітей дошкільного й молодшого шкільного віку.

Ще однією причиною, завдяки якій спостерігалася велика кількість зубощелепних порушень у осіб підгруп I і II, є той факт, що внутрішньоутробний розвиток таких осіб відбувався не тільки в умовах підвищення активності СТГ, а й при підвищеній тиреоїдній активності. Такі процеси при формуванні кісткової тканини, як відомо, діють взаємопов'язано й комбінація їхньої дії призводить до нових ефектів [25]. Високі порівняно з ГП рівні кальцію вже в перший віковий період у осіб підгруп I і II (табл. 1) підтверджують наше припущення про внутрішньоутробний вплив на рівень маркерів кісткового моделювання і, як наслідок, призводять до порушення мінералізації кісткової тканини на ранніх етапах у таких осіб. Одержані дані добре узгоджуються з відомостями про високу поширеність зубощелепних порушень і високу інтенсивність карієсу тимчасових зубів [4] у осіб цих підгруп.

Підвищення рівнів кальцію, фосфору й ЛФ, які спостерігаються в осіб підгруп I і II, можуть пояснюватися гіперпродукцією гормонів щитоподібної залози. В узагальненому вигляді ця проблема розкрита в роботі Городецької І.В. і співавторів [26]. Дослідження, проведені на лабораторних тваринах, виявили, що для гіпертиреозу характерне зменшення оптичної щільності в першу чергу альвеолярних відростків нижніх щелеп [27].

В осіб підгруп III і IV за умов нашого дослідження було виявлено значне зниження активно-

сті ЛФ відносно ГП, яке спостерігалось у всіх вікових періодах, навіть у віковий період 4-6 і 7-11 років, що може бути пов'язаним із низьким рівнем рН ротової рідини [16].

Слід зазначити, що в осіб підгрупи IV такі зміни були більш вираженими порівняно з підгрупою III. Рівень фосфору в ротовій рідині знижувався взаємопов'язано з активністю ЛФ, на відміну від рівня кальцію, який, навпаки, із віком зростає.

Вірогідно знижені рівні кальцію в учасників цих груп у перший віковий період, на нашу думку, були наслідком впливу гіпотиреоїдного стану за внутрішньоутробного розвитку [14] і пояснювали високу інтенсивність карієсу в цих осіб [4]. Отримані відомості про високу інтенсивність карієсу тимчасових зубів при низькому рівні кальцію в ротовій рідині узгоджуються з даними Любченко О. В. і співавторів [28].

Згідно з нашими попередніми спостереженнями в осіб підгруп III і IV була виявлена висока поширеність аномалій прикусу [4; 5; 7], більш виражена в осіб підгрупи IV порівняно з іншими учасниками дослідження.

Відомо, що при гіпофункції щитоподібної залози спостерігається зниження рівнів кальцію, фосфору й активності ЛФ в сироватці крові [29; 30]. Також фіксується зниження рівнів кальцію й фосфору в ротовій рідині [31], що узгоджується з відомостями, отриманими нами для молодших вікових періодів (табл. 1), а також підтверджує наше припущення про внутрішньоутробний «слід» у формуванні порушень зубощелепної системи внаслідок порушення мінералізації кісткової тканини і твердих тканин зубів.

Згідно з дослідженням Ковач І.В. і співавторів [32] у дітей із гіпотиреозом спостерігається зниження щільності кісткової тканини. В осіб старшого віку при гіпотиреозі спостерігаються зниження рівня прикріплення ясен і атрофія альвеолярних відростків [33], що збігається з відомостями, отриманими нами щодо стоматологічного статусу осіб підгруп III і IV у старші вікові періоди.

Недостатність місця для прорізування других молярів унаслідок недорозвинення нижньої щелепи за умови гіпотиреозу описана ще в 1987 році [34]. Для осіб підгруп III і IV спостерігалася подібна ситуація, проте в учасників нашого дослідження не вистачало місця для прорізування третіх молярів.

При дорослішанні в осіб підгруп III і IV, очевидно, перебудовувався гормональний статус, а подальше формування й ремоделювання кісткової тканини відбувалося під впливом гіперкортизолемії. На користь цього свідчить підвищення рівнів Са в ротовій рідині таких осіб у старших вікових періодах (табл. 1). Відповідно, високий рівень кортизолу в слині пригнічував активність ЛФ, що було пов'язано з відомим активуючим впливом кортизолу на демінералізацію кісткової тканини й стимуляцію її деструкції.

В учасників дослідження, які були віднесені до підгруп III і IV, у віці, старшому за 18 років, також спостерігалось зниження активності ЛФ і рівня

фосфору в ротовій рідині, але була підвищена концентрація кальцію. Останнє пов'язано з наростанням проявів метаболічного запалення в цих осіб унаслідок підвищеного рівня кортизолу, який сприяв демінералізації кісткової тканини, адже добре відомо, що супутньою патологією за метаболічного синдрому є остеопороз і остеомаляція.

Отримані результати узгоджуються з даними про стоматологічний статус цих осіб, які мають вищу інтенсивність карієсу, ніж особи групи порівняння, та схильність до порушень тканин пародонта з превалюванням дистрофічного компонента над запальним (пародонтоз за класифікацією Данилевського).

Із досліджень, проведених раніше низкою науковців, випливає, що за умов гіпертиреозу спостерігається прискорення моделювання й резорбції кісткової тканини, а за умов гіпотиреозу швидкість процесів і формування, і ремоделювання кісткової тканини сповільнюється [25; 35; 36].

Отже, порушення метаболізму й ремоделювання кісткової тканини в учасників нашого дослідження, віднесених до підгруп I і II у старших вікових періодах, схилилося в бік посилення резорбції кісткової тканини й проявлялося наявністю хронічного генералізованого пародонтиту в більшості осіб цих підгруп, тоді як у осіб підгруп III і IV нами зафіксовано сповільнення процесів формування кісткової тканини, що проявляється наявністю великої кількості порушень прикусу в таких осіб навіть у віці 3-6 років. У старших вікових періодах більшість обстежених осіб у підгрупах III і IV мали пародонтоз. За даними науковців [37], у віковій групі 36-60 років пародонтоз складає тільки близько 3% загальної кількості осіб із захворюваннями тканин пародонта.

Вірогідне підвищення кальцію в ротовій рідині осіб підгруп III і IV у старших вікових періодах (табл. 1) узгоджується зі змінами при формуванні порушень тканин пародонта з превалюванням дистрофічного компонента над запальним (пародонтоз), описаними в роботах Ярова С.П. і співавторів, а також Мельничук Г.М. і співавторів [38, 39]. Відомо, що одним із наслідків гіпотиреозу є розвиток саме дистрофічних процесів, про що в узагальненому вигляді описано в роботі Репецька О. М. [40].

У цій же роботі [40] наведено відомості, що при зниженому рівні гормонів щитоподібної залози фіксується недорозвинення щелепних кісток у сагітальному напрямку. Останнє притаманне особам, віднесеним нами до підгруп III і IV, більшою мірою, ніж іншим учасникам нашого дослідження [7].

Наше припущення про значний вплив внутрішньоутробного моделювання стану стоматогнатичної системи в осіб, народжених макросомами, підтверджує і той факт, що соматотропний гормон прискорює й посилює ріст щелепи саме у вертикальному напрямку [41]. Адже в осіб підгруп I, II і III, чий внутрішньоутробний розвиток контролювався підвищеним рівнем СТГ, далі зафіксовано ознаки вертикального щелепного росту [7], а в осіб підгрупи IV такий стан речей не спостерігався.

Цікавими, на наш погляд, є відомості про викикане низькою активністю тиреоїдних гормонів зменшення мінеральної щільності саме кортикальної частини щелеп [42]. Це може пояснити описані нами в попередніх публікаціях дані стосовно зниження щільності кортикальної кісткової структури щелеп і компенсаторне її потовщення, виявлене при аналізі ортопантомограм і томографічних досліджень, саме в осіб підгруп III і IV.

Отримані нами відомості узгоджуються з даними про вплив гіпо- чи гіпертиреозу на стан кісткової тканини краніо-фаціального комплексу і, на нашу думку, повністю вкладаються в поняття «позатиреоїдна патологія» [43], яке розкрито в роботі Приступюк О.М. та використовується науковцями для пояснення виникнення клінічних станів, зовсім не пов'язаних із тривалою гіпер- чи гіпопродукцією гормонів.

Отже, в осіб підгруп III і IV формування порушень прикусу, на нашу думку, було зумовлено демінералізацією кісткової тканини за впливу гіперкортизолемії та внутрішньоутробного гіпотиреозу, на відміну від осіб підгруп I і II, де причиною зубощелепних аномалій найімовірніше був підвищений рівень внутрішньоутробної тиреоїдної активності та, можливо, високі рівні соматотропного гормону.

Проведене дослідження свідчить, що показники фосфорно-кальцієвого обміну й активності ЛФ мають суттєві відмінності в осіб різних підгруп, які були рандомізовані залежно від конституції тіла на момент народження й гормональних особливостей внутрішньоутробного розвитку. Можна зробити відповідні висновки.

1. В осіб підгруп I і II в молодші вікові періоди виявлено високий рівень кальцію, фосфору на ЛФ у ротовій рідині, що може бути наслідком внутрішньоутробного гіпертиреозу. Високий рівень кальцію також може бути наслідком впливу підвищених концентрацій СТГ, який стимулював ріст кісткової тканини, що змістило пік щелепного росту в більш молодий вік. Це є поясненням високої поширеності зубощелепних порушень у таких осіб у дитячому віці.

2. В осіб підгруп I і II із віком відбувається суттєве зростання активності ЛФ і рівнів фосфору й кальцію в ротовій рідині, що пов'язано з формуванням дистрофічно-запальних порушень тканин пародонта з превалюванням запального компонента (пародонтит).

3. В осіб підгруп III і IV у віці 4-11 років було виявлено зниження активності ЛФ, а також рівнів фосфору й кальцію в ротовій рідині, що є свідченням низького рівня мінералізації кісткової тканини таких осіб, очевидно внаслідок внутрішньоутробного зниження тиреоїдної активності. Це пояснює формування великої кількості порушень зубощелепної системи й добре узгоджується з відомостями про високу інтенсивність карієсу тимчасових і постійних зубів у таких осіб.

4. В осіб підгруп III і IV у старші вікові періоди через модуляцію активності відповідних ферментів вплив кортизолу на процеси ремоделювання

кісткової тканини й прогресування метаболічного запалення вірогідно підвищується рівень кальцію в ротовій рідині, що добре узгоджується з відомостями про формування в більшості таких осіб дистрофічно-запальних порушень тканин пародонта з превалюванням дистрофічного компонента (пародонтоз).

5. Зміни показників фосфорно-кальцієвого обміну й активності ЛФ ротової рідини можна використовувати як маркери розвитку порушень стоматогнатичної системи, різних варіантів перебігу дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта, а також карієсу в осіб, які народилися макросоміями, з урахуванням відмінностей їхніх антропометричних показників при народженні.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні генетичної схильності до порушень стоматогнатичної системи в осіб, чиї параметри при народженні були понад норму.

Список літератури

1. Лубяная СС, Манищенков СН. Акушерские и перинатальные аспекты крупного плода. Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можаєва, 2011;12(4):139-43.
2. Beniuk V, Shcherba E, Lastovetskaya L, Manzharо V. The modern view on the problem of fetal macrosomia. Medical sciences. 2018;26(1):64-70.
3. Godfrey KM, Inskip HM, Hanson MA. The long term effects of prenatal development on growth and metabolism. Seminars in Reproductive Medicine. 2011;29(3):257-65. DOI: 10.1055/s-0031-1275518.
4. Гармаш ОВ. Особливості стоматологічного статусу дітей, які народилися з макросомією, у період тимчасового прикусу. Вісник проблем біології і медицини. 2018;4(1/146):246-53. DOI:10.29254/2077-4214-2018-4-1-146-246-253.
5. Garmash OV. Oral health abnormalities in children born with macrosomia established during mixed dentition period. Wiad Lek. 2019;72(5 cz 1):823-31.
6. Garmash OV. Dependence of caries intensity in individuals of the kharkiv region and the adjacent areas population, born with macrosomia, on the body mass index at birth. Світ медицини та біології. 2019;69(3):43-8. DOI: 10.26724/2079-8334-2019-3-69-43-48.
7. Гармаш ОВ. Стан стоматогнатичної системи осіб популяції харківської області та прилеглих областей, які народилися макросоміями. Вісник проблем біології і медицини. 2019;152(3):347-59. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-3-152-347-359.
8. Littner Y, Mandel D, Mimouni FB, Dollberg S. Decreased bone ultrasound velocity in large-for-gestational-age infants. J Perinatol. 2004;24(1):21-3. DOI: 10.1038/sj.jp.7211013.
9. Schushan-Eisen I, Cohen M, Leibovitch L, Maayan-Metzger A, Strauss T. Bone density among infants of gestational diabetic mothers and macrosomic neonates. Maternal and Child Health Journal. 2015;19(3):578-82. DOI: 10.1007/s10995-014-1541-9.
10. Harvey NC, Mahon PA, Robinson SM, Nisbet CE, Javid MK, Crozier SR, et al. Different indices of fetal growth predict bone size and volumetric density at 4 years of age. J Bone Miner Res. 2010;25(4):920-7. DOI: 10.1359/jbmr.091022.

11. Meneza S EL, Atiat Atia, Sahar Khashab, Ola EL-ramly Study of bone density among preterm, smale for gestational age and large for gestational age infants 24th International Congress of Pediatrics (ICP) (2004), August 15–20, Cancun, Mexico2004., (Abstract paper).
12. Akcakus M, Kurtoglu S, Koklu E, Kula M, Koklu S. The relationship between birth weight leptin and bone mineral status in newborn infants. *Neonatology*. 2007;91(2):101-6. DOI: 10.1159/000097126.
13. Heppe DHM, Medina-Gomez C, Jongste JC, Raat H, Steegers EAP, Hofman A, et al. Fetal and childhood growth patterns associated with bone mass in school-age children: the generation R study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014;29(12):2584–93 DOI: 10.1002/jbmr.2299.
14. Грищенко, В. И. Крупный плод (клинико-морфологическое исследование). Киев: Здоровье; 1991.183 с.
15. Яковцова АФ, Сорокина ИВ, Алещенко ИЕ. Иммунная система плода человека при крупноплодии и ЗВРП. Харьков: «Антиква»; 2004.218 с.
16. Годованець ОІ, Гончаренко ВА. Особливості мінералізації емалі зубів у дітей, хворих на дифузний нетоксичний зоб. Профілактична та дитяча стоматологія. 2015;13(2):14-7.
17. Щерба ВВ, Криницька ІЯ, Мачоган ВР, Корда ММ. Показники кісткового метаболізму у щурів з пародонтитом на фоні гіпер- та гіпотиреозу. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2017;(4):31-8.
18. Vahedi M, Davoodi P, Goodarzi MT, Rezaei-Soufi L, Jazaeri M, Mortazavi H, et al. Comparison of salivary ion activity product for hydroxyapatite (ІРНА), alkaline phosphatase and buffering capacity of adults according to age and caries severity. *J Dent Shiraz Univ Med Scien*. 2012;13(4):139–45.
19. Shahrabi M, Nikfarjam J, Alikhani A, Akhoundi N, Ashtiani M, Seraj B. A comparison of salivary calcium, phosphate, and alkaline phosphatase in children with severe, moderate caries, and caries free in Tehran's kindergartens. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2008 Jun; 26(2):74-7.
20. Kumar R, Sharma G. Salivary alkaline phosphatase level as diagnostic marker for periodontal disease. *J Int Oral Health*. 2011;3(5):81–86.
21. Patel RM, Varma S, Suragimath G, Zope S. Estimation and comparison of salivary calcium, phosphorous, alkaline phosphatase and ph levels in periodontal health and disease: a cross-sectional biochemical study. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(7):ZC58–ZC61. DOI:10.7860/JCDR/2016/20973.8182.
22. Jazaeri M, Malekzadeh H, Abdolsamadi H, Rezaei-Soufi L, Samami M. Relationship between salivary alkaline phosphatase enzyme activity and the concentrations of salivary calcium and phosphate ions. *Cell J*. 2015;17(1):159–62. DOI:10.22074/cellj.2015.523
23. Иванова ЕН, Петрова АМ. Показатели углеводного и минерального обменов в нестимулированной смешанной слюне у детей с низкой интенсивностью кариеса зубов. Дальневосточный медицинский журнал. 2006;(4):58-60.
24. Куроедова ВД. Комплексна оцінка хвороби «зубо-щелепна аномалія» та прогноз лікування ортодонтичних пацієнтів [автореферат дисертації]. Полтава: Укр. мед. стомат. акад.; 1999. 32 с.
25. Zahid TM, Wang BY, Cohen RE. The effects of thyroid hormone abnormalities on periodontal disease status. *J Int Acad Periodontology*. 2011;13(3): 80-5.
26. Городецкая ИВ, Масюк НЮ. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на ткани челюстно-лицевой области. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2018;17(2):20-9. DOI: 10.22263/2312-4156.2018.2.20.
27. Talaeipour AR, Shirazi M, Kheirandish Y, Delrobaie A, Jafari F, Dehpour AR. Densitometric evaluation of skull and jaw bone after administration of thyroid hormones in rats. *Dentomaxillofac Radiol*. 2005;34(6):332–6.
28. Любченко ОВ, Северин ЛВ. Біохімічні показники ротової рідини дітей раннього віку з захворюваннями дихальної системи (ЗДС). *Scientific Journal "ScienceRise: Medical Science"*. 2019;29(2):41-4. DOI: 10.15587/2519-4798.2019.161854.
29. Струков ВИ, Макимова МН, Радченко ЛГ, Купцова ТА. Рахит у детей первого года жизни с транзиторной недостаточностью щитовидной железы. *Изв. вузов. Поволжский регион. Мед. науки*. 2013;(3):62-72.
30. Витебская АВ, Кулиева БП, Гиндис АА, Тугаринова ГВ. В поисках гипофосфатазии скрининг пациентов с низким уровнем щелочной фосфатазы. *Медицинский совет*. 2017;(19):182-7. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-182-187.
31. Асиятилов АХ, Асиятилов ГА, Ордашев ХА. Состояние слюновыделительной системы у больных сиаладенозом при патологии щитовидной железы. *Вестн. дагестанской гос. мед. акад*. 2012;(1):28-30.
32. Ковач ІВ, Воляк ЛМ. Динаміка показників структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей з некаріозним ураженням твердих тканин зубів на тлі ендемічного зобу. Медичні перспективи. 2012;17(4):79-83.
33. Bhanekar RR, Hungund S, Kambalyal P, Singh V, Jain K. Effect of nonsurgical periodontal therapy on thyroid stimulating hormone in hypothyroid patients with periodontal diseases. *Indian J Dent Res*. 2017;28(1):16-21. DOI: 10.4103/ijdr.IJDR_174_16.
34. Loevy HT, Aduss H, Rosenthal IM. Tooth eruption and craniofacial development in congenital hypothyroidism: report of case. *J Am Dent Assoc*. 1987 Sep;115(3):429-31.
35. Пиксин ІН, Давыдкин ВІ, Московченко АС, Вилков АВ, Кечайкин АН. Состояние костного метаболизма при заболеваниях щитовидной железы. *Медицинский альманах*. 2016;44(4):154-7.
36. Черных ТМ, Волынкина АП, Горшков ИП, Захарченко АВ. Нарушение метаболизма костной ткани у пациентов с нарушениями функции щитовидной железы. *Остеопороз и остеопатии*. 2016;(2):59-60.
37. Гаджиева ДН. Заболевания пародонта и остеопатии: гендерные и возрастные особенности [диссертация]. Краснодар: "Кубанский государственный медицинский университет" 2015. 148 с. 34 ил.
38. Ярова СП, Саноян ВВ. Роль слюны в развитии и течении воспалительных заболеваний пародонта. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2007;7(3):212-7.
39. Мельничук ГМ, Політун АМ, Ковальчук ЛЄ, Ерстєнюк ГМ. Алгоритм виникнення й розвитку генералізованого пародонтиту та пародонтозу, схема ком-

плексного лікування генералізованого пародонти-ту. Современная стоматология. 2013;(1):35-40.

40. Репецька ОМ. Функціональні зміни в організмі при гіпотиреозі. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019;4(1):35-40. DOI: 10.26693/jmbs04.01.035.
 41. Funatsu M, Sato K, Mitani H. Effects of growth hormone on craniofacial growth. Angle Orthod. 2006 Nov;76(6):970-7. DOI: 10.2319/011905-17.
 42. Dhanwal DK. Thyroid disorders and bone mineral metabolism. Indian J Endocrinol Metab. 2011;15(Suppl 2):S107-12. DOI: 10.4103/2230-8210.83339.
 43. Приступюк ОМ. Гіпотиреоз: ушкодження органів та систем. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2011;36(4):104-9.
- ### References
1. Lubyayaya SS, Manishchenkov SN. Akusherskie i perinatalnye aspekty krupnogo ploda. Ukrayin'skij zhurnal ekstremal'noy meditsini imeni G.O.Mozhayeva 2011;12(4):139-43.
 2. Beniuk V, Shcherba E, Lastovetskaya L, Manzhara V. The modern view on the problem of fetal macrosomia. Medical sciences. 2018;26(1):64-70.
 3. Godfrey KM, Inskip HM, Hanson MA. The long term effects of prenatal development on growth and metabolism. Seminars in Reproductive Medicine. 2011;29(3):257-65. DOI: 10.1055/s-0031-1275518.
 4. Garmash OV. Osoblyvosti stomatolohichnoho statusu ditei, yaki narodylsya z makrosomiieiu, u period tymchasovoho prykusu [Features of the dental state of children with fetal macrosomia in the period of the temporary dentition]. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2018;4(1/146): 246-53. DOI:10.29254/2077-4214-2018-4-1-146-246-253 (Ukrainian).
 5. Garmash OV. Oral health abnormalities in children born with macrosomia established during mixed dentition period. Wiad Lek. 2019;72(5 cz 1):823-31.
 6. Garmash OV. Dependence of caries intensity in individuals of the kharkiv region and the adjacent areas population, born with macrosomia, on the body mass index at birth. World of Medicine and Biology. 2019;69(3):43-8. DOI: 10.26724/2079-8334-2019-3-69-43-48.
 7. Garmash OV. Stan stomatohnatychnoi systemy osib populiatsii kharkivskoi oblasti ta prylehlykh oblastei, yaki narodylsya makrosomamy. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2019;152(3):347-59. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-3-152-347-359. (Ukrainian)
 8. Littner Y, Mandel D, Mimouni FB, Dollberg S. Decreased bone ultrasound velocity in large-for-gestational-age infants. J Perinatol. 2004;24(1):21-3. DOI: 10.1038/sj.jp.7211013.
 9. Schushan-Eisen I, Cohen M, Leibovitch L, Maayan-Metzger A, Strauss T. Bone density among infants of gestational diabetic mothers and macrosomic neonates. Maternal and Child Health Journal. 2015;19(3):578-82. DOI: 10.1007/s10995-014-1541-9.
 10. Harvey NC, Mahon PA, Robinson SM, Nisbet CE, Javaid MK, Crozier SR, et al. Different indices of fetal growth predict bone size and volumetric density at 4 years of age. J Bone Miner Res. 2010;25(4):920-7. DOI: 10.1359/jbmr.091022.
 11. Meneza S EL, Atiat Atia, Sahar Khashab, Ola EL-ramly Study of bone density among preterm, smale for gestational age and large for gestational age infants 24th International Congress of Pediatrics (ICP) (2004), August 15-20, Cancun, Mexico2004., (Abstract paper).
 12. Akcakus M, Kurtoglu S, Koklu E, Kula M, Koklu S. The relationship between birth weight leptin and bone mineral status in newborn infants. Neonatology. 2007;91(2):101-6. DOI: 10.1159/000097126.
 13. Hepe DHM, Medina-Gomez C, Jongste JC, Raat H, Steegers EAP, Hofman A, et al. Fetal and childhood growth patterns associated with bone mass in school-age children: the generation R study. Journal of Bone and Mineral Research. 2014;29(12):2584-93 DOI: 10.1002/jbmr.2299.
 14. Grischenko VI, Yakovtsova AF. Krupnyy plod (kliniko-morfologicheskoe issledovanie). Kiev: Zdorovya; 1991. 183 s. (Russian).
 15. Yakovtsova AF, Sorokina IV, Aleshchenko IE. Imunnaya sistema ploda cheloveka pri krupnoplodii i ZVRP. Kharkov: BSF "Antiqua"; 2004. 218 s. (Russian).
 16. Hodovanets OI, Honcharenko VA. Osoblyvosti mineralizatsii emali zubiv u ditei, khvorykh na dyfuznyi netoksychnyi zob [Features Mineralization of Tooth Enamel in Children with Diffuse Nontoxic Goiter]. Profilaktychna ta dytiacha stomatolohiia. 2015;13(2):14-7. (Ukrainian)
 17. Shcherba VV, Krynytska Ila, Machohan VR, Korda MM. Pokaznyky kistkovoho metabolizmu u shchuriv z parodontytom na foni hiper- ta hipotyreozy. Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny. 2017;(4):31-8. (Ukrainian)
 18. Vahedi M, Davoodi P, Goodarzi MT, Rezaei-Soufi L, Jazaeri M, Mortazavi H, et al. Comparison of salivary ion activity product for hydroxyapatite (IPHA), alkaline phosphatase and buffering capacity of adults according to age and caries severity. J Dent Shiraz Univ Med Scien. 2012;13(4):139-45.
 19. Shahrabi M, Nikfarjam J, Alikhani A, Akhouni N, Ashtiani M, Seraj B. A comparison of salivary calcium, phosphate, and alkaline phosphatase in children with severe, moderate caries, and caries free in Tehran's kindergartens. J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2008 Jun; 26(2):74-7.
 20. Kumar R, Sharma G. Salivary alkaline phosphatase level as diagnostic marker for periodontal disease. J Int Oral Health. 2011;3(5):81-86.
 21. Patel RM, Varma S, Suragimath G, Zope S. Estimation and comparison of salivary calcium, phosphorous, alkaline phosphatase and ph levels in periodontal health and disease: a cross-sectional biochemical study. J Clin Diagn Res. 2016;10(7):ZC58-ZC61. DOI:10.7860/JCDR/2016/20973.8182.
 22. Jazaeri M, Malekzadeh H, Abdolsamadi H, Rezaei-Soufi L, Samami M. Relationship between salivary alkaline phosphatase enzyme activity and the concentrations of salivary calcium and phosphate ions. Cell J. 2015;17(1):159-62. DOI:10.22074/cellj.2015.523
 23. Ivanova EN, Petrova AM. Pokazateli uglevodnogo i mineral'nogo obmenov v nestimulirovannoj smeshannoj sljune u detej s nizkoj intensivnost'ju kariesa zubov. Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. 2006;(4):58-60. (Russian)
 24. Kuroyedova V.D. Kompleksna otsinka khvoroby «zuboshchelepna anomaliiia» ta prohnoz likuvannia ortodontychnykh patsientiv [Complex evaluation of the disease «malocclusion» and prognosis of the treatment of orthodontic patients] [avtoreferat

- dysertatsij. Poltava: Ukr. med. stomat. akad.;1999. 32 s. (Ukrainian)
25. Zahid TM, Wang BY, Cohen RE. The effects of thyroid hormone abnormalities on periodontal disease status. *J Int Acad Periodontology*. 2011;13(3): 80-5.
 26. Gorodeckaja IV, Masjuk NJu. Vlijanie jodsoderzhashih tireoidnyh gormonov na tkani cheljustno-licevoj oblasti. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2018;17(2):20-9. DOI: 10.22263/2312-4156.2018.2.20. (Russian)
 27. Talaeipour AR, Shirazi M, Kheirandish Y, Delrobaie A, Jafari F, Dehpour AR. Densitometric evaluation of skull and jaw bone after administration of thyroid hormones in rats. *Dentomaxillofac Radiol*. 2005;34(6):332-6.
 28. Liubchenko OV, Severyn LV. Biokhimichni pokaznyky rotovoi ridyny ditei rannoho viku z zakhvoriuvanniamy dykhalnoi systemy (ZDS) *Scientific Journal "ScienceRise: Medical Science"*. 2019;29(2):41-4. DOI: 10.15587/2519-4798.2019.161854. (Ukrainian)
 29. Strukov VI, Maksimova MN, Radchenko LG, Kuptsova TA. Rickets in children of the first year of life with transient thyroid insufficiency. *Izv VUZO. Povolzh Region Med Nauki*. 2013;(3):62-72. (Russian)
 30. Vitebskaja AV, Kulieva BP, Gindis AA, Tugarinova GV. V poiskah gipofosfatazii skrining pacientov s nizkim urovnem shhelochnoj fosfatazy. *Medicinskij sovet*. 2017;(19):182-7. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-182-187. (Russian)
 31. Asiyatilov AKh, Asiyatilov GA, Ordashev KhA. State of the salivary system in patients with sialadenosis in thyroid pathology. *Vestn Dagestan Gos Med Akad*. 2012;(1):28-30. (Russian)
 32. Kovach IV, Voliak LM. Dynamika pokaznykiv strukturnofunktsionalnogo stanu kistkovoї tkanyny u ditei z nekarioznym urazhenniam tverdykh tkanyn zubiv na tli endemicnogo zobu. *Medychni perspektyvy*. 2012;17(4):79-83. (Ukrainian)
 33. Bhankhar RR, Hungund S, Kambalyal P, Singh V, Jain K. Effect of nonsurgical periodontal therapy on thyroid stimulating hormone in hypothyroid patients with periodontal diseases. *Indian J Dent Res*. 2017;28(1):16-21. DOI: 10.4103/ijdr.IJDR_174_16.
 34. Loevy HT, Aduss H, Rosenthal IM. Tooth eruption and craniofacial development in congenital hypothyroidism: report of case. *J Am Dent Assoc*. 1987 Sep;115(3):429-31.
 35. Paksin IN, Davydkin VI, Moskovchenko AS, Vilkov AV, Kechajkin AN. Sostojanie kostnogo metabolizma pri zabojevanijah shhitovidnoj zhelezy. *Medicinskij al'manah*. 2016;44(4):154-7. (In Russ.)
 36. Chernyh TM, Volynkina AP, Gorshkov IP, Zaharchenko AV. Narushenie metabolizma kostnoj tkani u pacientov s narushenijami funkcii shhitovidnoj zhelezy. *Osteoporoz i osteopatii*. 2016;(2):59-60. (Russian)
 37. Gadzhieva DN. Zabolevanija parodonta i osteopatii: gendernye i vozrastnye osobennosti [dissertacija]. Krasnodar: "Kubanskij gosudarstvennyj medicinskij universitet" 2015. 148 s. 34 il. (Russian)
 38. Jarova SP, Sanojan VV. Rol' sljony v razvitii i techenii vospalitel'nyh zabolevanij parodonta. Aktual'ni problemi suchasnoї medicini: *Visnik ukraїns'koї medicinoї stomatologichnoї akademii*. 2007;7(3):212-7. (Russian)
 39. Melnychuk HM, Politun AM, Kovalchuk LLe, Ersteniuk HM. Alhorytm vynykennia y rozvytku heneralizovanoho parodontytu ta parodontozu skhema kompleksnogo likuvannia heneralizovanoho parodontytu. 2013;(1):35-40. (Ukrainian)
 40. Repetska OM. Funktsionalni zminy v orhanizmi pry hipotyreozi. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu*. 2019;4(1):35-40. DOI: 10.26693/jmbs04.01.035. (Ukrainian)
 41. Funatsu M, Sato K, Mitani H. Effects of growth hormone on craniofacial growth. *Angle Orthod*. 2006 Nov;76(6):970-7. DOI: 10.2319/011905-17.
 42. Dhanwal DK. Thyroid disorders and bone mineral metabolism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(Suppl 2):S107-12. DOI: 10.4103/2230-8210.83339.
 43. Prystupiuk OM. Hipotyreozy: ushkodzhennia orhaniv ta system. *Mezhdunarodnyj endokrynologicheskij zhurnal*. 2011;36(4):104-9. (heneralizovanoho parodontytu. *Sovremennaia stomatologiya*. (Ukrainian)

Стаття надійшла: 11.03.2020 року

Резюме

Обстежено 218 осіб популяції Харківської області та прилеглих областей: 168 осіб народилися макросомами, 50 осіб народилися з масо-ростовими параметрами, що відповідають нормі. Макросомів-принародженні розділили на підгрупи, враховуючи особливості внутрішньоутробного розвитку.

У нестимульованій ротовій рідині визначали рівень загального кальцію, неорганічного фосфору й активність лужної фосфатази.

У макросомів-при-народженні, які на момент народження не мали ознак надмірної маси тіла, у молодших вікових періодах виявлено високий рівень кальцію, фосфору та лужної фосфатази в ротовій рідині, що може бути наслідком внутрішньоутробного гіпертиреозу. Високий рівень кальцію також може бути наслідком впливу підвищених концентрацій соматотропного гормону, який стимулював ріст кісткової тканини, що змістило пік щелепного росту в більш молодий вік. Це є поясненням високої поширеності зубощелепних порушень у дитячому віці. У таких осіб із віком відбувається суттєве зростання активності лужної фосфатази й рівнів фосфору й кальцію в ротовій рідині, що пов'язано з формуванням дистрофічно-запальних порушень тканин пародонта з превалюванням запального компонента (пародонтит).

У макросомів-при-народженні, які народилися з ознаками надмірної маси тіла, у віці 3-11 років було виявлено зниження активності лужної фосфатази й рівнів фосфору й кальцію в ротовій рідині, що є свідченням низького рівня мінералізації кісткової тканини таких осіб, очевидно, внаслідок внутрішньоутробного зниження тиреоїдної активності. Це пояснює формування великої кількості порушень зубощелепної системи й добре узгоджується з відомостями про високу інтенсивність карієсу тимчасових і постійних зубів у таких осіб. У таких осіб у старші вікові періоди вірогідно підвищувався рівень кальцію в ротовій рідині, що добре узгоджується з відомостями про формування в більшості з них дистрофічно-запальних порушень тканин пародонта з превалюванням дистрофічного компонента (пародонтоз). Через модуляцію

активності відповідних ферментів це пов'язано з гіперкортизолемією і впливом кортизолу на процеси ремоделювання кісткової тканини, а також є наслідком прогресування метаболічного запалення.

Зміни показників фосфорно-кальцієвого обміну й активності лужної фосфатази ротової рідини можна використовувати як маркери розвитку порушень стоматогнатичної системи, різних варіантів перебігу дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта, карієсу в осіб, які народилися макросомами, з урахуванням відмінностей їхніх антропометричних показників при народженні.

Ключові слова: макросомія плоду, віддалені наслідки, біохімічні маркери, ротова рідина, стоматогнатична система.

Резюме

Обследовано 218 человек популяции Харьковской области и прилегающих областей: 168 человек родились макросомами, 50 человек родились с массо-ростовыми параметрами, соответствующими норме. Макросомов-при-рождении разделили на подгруппы, учитывая особенности их внутриутробного развития.

В нестимулированной ротовой жидкости определяли уровень общего кальция, неорганического фосфора и активность щелочной фосфатазы.

У макросомов-при-рождении, которые на момент рождения не имели признаков избыточной массы тела, в младших возрастных периодах выявлен высокий уровень кальция, фосфора и щелочной фосфатазы в ротовой жидкости, что может быть следствием внутриутробного гипертиреоза. Высокий уровень кальция также может быть следствием воздействия повышенных концентраций соматотропного гормона, который стимулировал рост костной ткани, что сместило пик челюстного роста в более молодой возраст. Это является объяснением высокой распространенности зубочелюстных нарушений в детском возрасте. У таких лиц с возрастом происходит существенный рост активности щелочной фосфатазы и уровней фосфора и кальция в ротовой жидкости, что связано с формированием дистрофически-воспалительных нарушений тканей пародонта с преобладанием воспалительного компонента (пародонтит).

У макросомов-при-рождении, родившихся с признаками избыточной массы тела, в возрасте 4-11 лет было выявлено снижение активности щелочной фосфатазы и уровней фосфора и кальция в ротовой жидкости, что является свидетельством низкого уровня минерализации костной ткани таких лиц, очевидно, вследствие внутриутробного снижения тиреоидной активности. Это объясняет формирование большого количества нарушений зубочелюстной системы и хорошо согласуется со сведениями о высокой интенсивности кариеса временных и постоянных зубов. У таких лиц в старших возрастных периодах достоверно повышался уровень кальция в ротовой жидкости, что согласуется со сведениями о формировании у большинства таких лиц дистрофически-воспалительных нарушений тканей пародонта с преобладанием дистрофического компонента (пародонтоз). Вследствие модуляции активности соответствующих ферментов это связано с гиперкортизолемией и влиянием кортизола на процессы ремоделирования костной ткани, а также является следствием прогрессирования метаболічного запалення.

Изменения показателей фосфорно-кальцієвого обміну и активности щелочной фосфатазы ротовой жидкости можно использовать в качестве маркеров развития нарушений стоматогнатической системы, различных вариантов течения дистрофически-воспалительных заболеваний тканей пародонта, а также кариеса у лиц, родившихся макросомами, с учетом различий их антропометрических показателей при рождении.

Ключевые слова: макросомия плода, отдаленные последствия, биохимические маркеры, ротовая жидкость, стоматогнатическая система.

UDC 616.316- 008.8-078:616.314.26:618.33-007.61

BIOCHEMICAL INDICES OF ORAL FLUID AS MARKERS FOR THE FEATURES OF THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE STOMATOGNATHIC SYSTEM IN PERSONS WHO WERE BORN WITH MACROSOMIA

Garmash O.V.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Summary

Two hundred sixty eight people in the Kharkiv and surrounding Provinces' population have been examined: one hundred sixty eight persons were born with macrosomia, and fifty persons were born with weight and height parameters that correspond to the norm. The macrosomic-at-birth persons were divided into groups, with allowance for the features of their intrauterine development.

The levels of total calcium, inorganic phosphorus, and alkaline phosphatase activity were determined in an unstimulated oral fluid.

In the macrosomic-at-birth persons, who did not show the symptoms of overweight at the time of birth (Subgroups 1 and 2), the high levels of calcium, phosphorus, and alkaline phosphatase have been revealed in the oral fluid over younger age periods, which may be a consequence of intrauterine hyperthyroidism. The high calcium levels may also be due to the exposure to the elevated concentrations of growth hormone, which stimulated bone growth, and which shifted the peak of jaw growth to a younger age. This is an explanation for the high prevalence of dentoalveolar abnormalities in children.

In such individuals, a significant increase in the activity of alkaline phosphatase and in the levels of phosphorus and calcium in the oral fluid is observed to occur with age, which is associated with the formation of dystrophic and inflammatory disorders of periodontal tissues with a predominance of the inflammatory component (periodontitis).

In the 4–11-year-old macrosomic-at-birth persons born with the signs of overweight (Subgroups 3 and 4), a decrease in the activity of alkaline phosphatase and in the levels of phosphorus and calcium in the oral fluid has been revealed, which provides evidence for a low level of bone mineralization in such individuals, obviously due to an intrauterine decrease in thyroid activity. This explains the formation of a higher percentage of dentoalveolar abnormalities and agrees well with the information about the high intensity of deciduous and permanent teeth caries.

In such individuals, the level of calcium in the oral fluid significantly increased in older age periods, which is consistent with information on the formation of dystrophic and inflammatory disorders of periodontal tissues in most of these individuals with a predominance of dystrophic component (periodontosis). Due to the modulation of the activity of the corresponding enzymes, an increase in the level of calcium is associated with hypercortisolemia and with the effect of cortisol on bone remodeling processes, and it is a consequence of the progression of metabolic inflammation.

Conclusions. Changes in the indices of phosphorus-calcium metabolism and in the activity of alkaline phosphatase in the oral fluid can be used as markers for the development of disorders of the stomatognathic system, for various variants of the course of dystrophic-inflammatory diseases of periodontal tissues, and for caries in individuals who were born with macrosomia, taking into account their various anthropometric parameters at birth.

Key words: fetal macrosomia, long-term effects, biochemical markers, oral fluid, stomatognathic system.