

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЗАКУТ ЯРА САЛАХ

УДК 616-002.2:616.31-02:616.31-07:616-084:616-06

ДИСЕРТАЦІЯ

ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ
ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО ГІНГІВІТУ ПРИ АКТИВНОМУ
ТЮТЮНОПАЛІННІ У ДІТЕЙ
(КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Спеціальність 221 – «Стоматологія»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Закут Яра Салах

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

Харків – 2023

АНОТАЦІЯ

Закут Я. С. Прогнозування та патогенетичне обґрунтування профілактики хронічного катарального гінгівіту при активному тютюнопалінні у дітей (клініко-експериментальне дослідження)

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 – «Стоматологія» – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2023

Захист дисертації відбудеться на базі Харківського національного медичного університету, МОЗ України, Харків, 2023.

Тютюнопаління вважається одним із самих агресивних факторів ризику розвитку соціально-значимих захворювань людини. Боротьба з палінням входить до рангу державних пріоритетів, що спрямовані на здоров'я нації, практично у всіх країнах світу. У дисертаційному дослідженні вивчається та вирішується важлива проблема оптимізації методів профілактики хронічного катарального гінгівіту (ХКГ) у дітей за наявності активного тютюнопаління шляхом комплексного аналізу клініко-експериментальних прогностичних біомаркерів його ініціації та диференційованої корекції ланок його патогенезу.

В процесі дослідження було проведено обстеження 102 школярів віком від 12 до 17 років. При цьому, захворювання тканин пародонта було виявлено у 62 дітей: гострий катаральний гінгівіт у 8 осіб та хронічний генералізований катаральний гінгівіт у 54 осіб.

Розподіл дітей на групи відбувався у залежності від того, палять вони чи ні. Отже основну групу склали 63 підлітки від 12 до 17 років, які палять, контрольну – 39 підлітків від 12 до 17 років, які не палять. В основній групі кількість хлопців склали 54 (85,7%), дівчат – 9 (14,3%). До складу контрольної групи увійшло 25 (64,1%) хлопців та 14 (35,9 %) дівчат.

Групу спостереження, у якої був верифікований діагноз «хронічний генералізований катаральний гінгівіт» різного ступеню важкості, склали 50 (79,4%) серед підлітків, що палять, і 4 (10,3 %) серед підлітків, які не палять. «Гострий

катаральний гінгівіт» було діагностовано у 6 (9,5%) осіб, що палять, та у 4 (10,3%) осіб, що не є курцями. Питома вага здорових осіб в основній групі складала 7 (11,1%), у контрольній – 33 (84,6%).

На первинному та повторному прийомі проводили опитування, анкетування батьків та дітей; стоматологічне обстеження й біофізичне обстеження ротової рідини.

Проведена нами оцінка гігієнічного стану ротової порожнини у дітей, залежно від тривалості адикції до паління, вказала на зниження рівня гігієни та підвищення цифрових показників індексу Greene-Vermillion. Так, у дітей з ХКГ, що палять від 3 до 5 років, значення гігієнічного індексу були в 1,4 рази вищі ($2,16 \pm 0,16$ балів) порівняно з дітьми з перебігом адикції до 3 років ($1,44 \pm 0,07$ балів). У дітей, що палять більше 5 років, гігієнічний індекс дорівнював ($2,47 \pm 0,29$) балів, що було в 1,4 рази вище, ніж у дітей, які палили менше 5 років ($1,76 \pm 0,08$ балів). Результати, отримані при визначенні взаємозв'язку процесу паління зі станом гігієни порожнини рота, вказують на тісний зв'язок клінічної ситуації з наявністю адикції до паління. Таким чином, особливого значення набуває формування комплексу лікувально-профілактичних заходів з урахуванням індивідуальних показників, зокрема стажу адикції до паління у підлітках. Результати проведеного дослідження свідчать, що індекс гігієни Федорова-Володкиної у дітей з основної групи віком 12-15 років становив $2,1 \pm 0,12$. Даний показник у 1,5 рази більший, ніж відповідний індекс у контрольній групі дітей, що не палять – $1,4 \pm 0,05$ ($p < 0,05$). У дітей основної групи віком 15-17 років, що мають адикцію до паління, цей індекс дорівнював $3,2 \pm 0,57$ та в 1,7 рази перевищував індекс групи здорових дітей – $1,7 \pm 0,11$ ($p < 0,05$). Показник індексу Greene-Vermilion у дітей з адикцією до паління віком 12-15 років дорівнював $2,4 \pm 0,34$, що у 5 разів перевищувало значення показника в групі здорових дітей – $0,5 \pm 0,05$ ($p < 0,05$). У віковій групі 15-17 років індекс Greene-Vermilion у дітей з основної групи становив $2,6 \pm 0,47$ та в 1,8 рази перевищував відповідний показник в групі здорових дітей – $1,5 \pm 0,04$ ($p < 0,05$). У дітей віком 12-15 років з основної групи індекс РМА становив $17,8 \pm 0,03$ ($p < 0,05$), індекс Silness-Loe – $1,8 \pm 0,04$ ($p < 0,05$), індекс Ramfiord – $1,2 \pm 0,03$ ($p < 0,05$) та гінгіво-пародонтальний

індекс О'Лірі – $1,4 \pm 0,02$ ($p < 0,05$); всі вони мали достовірно вищі значення в порівнянні з групою дітей з контрольної групи. У дітей віком 15-17 років пародонтальні індекси мали вищі значення в порівнянні з відповідними показниками вікової групи 12-15 років. У дітей 12-17 років індекс РМА дорівнював $37,7 \pm 0,08$ ($p < 0,05$), індекс Silness-Loe – $2,9 \pm 0,064$ ($p < 0,05$), індекс Ramfiord – $2,3 \pm 0,02$ ($p < 0,05$) і гінгіво-пародонтальний індекс О'Лірі – $2,8 \pm 0,04$ ($p < 0,05$); всі вони достовірно відрізнялись від показників дітей, що не палять.

Вивчення стану ротової рідини у дітей з адикцією до паління виявило кислу рН слини ($39,4 \pm 8,50\%$), низький об'єм слиновиділення ($9,1 \pm 5,01\%$), підвищену в'язкість слини ($27,3 \pm 7,75\%$) і низький рівень стимульованого слиновиділення ($9,1 \pm 5,01\%$). У $73,3 \pm 2,33\%$ дітей контрольної групи діагностували нейтральний рН слини – $54,0 \pm 7,17\%$ ($p < 0,05$). Частота виявлення кислої рН слини вище у дітей з адикцією – $44,0 \pm 7,30\%$ ($p < 0,05$) в порівнянні зі здоровими дітьми – $13,3 \pm 3,23\%$. Показник лужної рН слини є нижчим в групі дітей, що палять – $2,0 \pm 1,12\%$ ($p < 0,05$), ніж у дітей контрольної групи – $13,3 \pm 2,02\%$. У $3,0 \pm 1,01\%$ ($p < 0,05$) дітей з адикцією діагностували низький об'єм слиновиділення, у дітей контрольної групи це явище не було виявлено.

Нормальний об'єм слиновиділення достовірно не відрізнявся в обох групах, та був $94,0 \pm 2,04\%$ в групі дітей, що палять, і $90,0 \pm 7,20\%$ ($p > 0,05$) у дітей, що не палять. У $10,0 \pm 4,80\%$ ($p < 0,05$) дітей контрольної групи спостерігали високий рівень слиновиділення.

Частота виявлення підвищеної в'язкості слини у дітей з палінням склала $32,2 \pm 4,74\%$ що достовірно перевищувало показник у дітей, які не палять – $6,7 \pm 3,92\%$ ($p < 0,05$). Показник нормальної консистенції слини достовірно не відрізнявся і його діагностували у $68,0 \pm 8,22\%$ дітей з палінням та у $93,3 \pm 7,42\%$ ($p > 0,05$), які не палять. Показники зниженої в'язкості слини та дуже низького рівня стимульованого слиновиділення не були виявлені в обох групах. У $8,0 \pm 2,04\%$ ($p < 0,05$) дітей, що палять, діагностували низький рівень стимульованого слиновиділення; в групі дітей, що не палять, цей показник не визначався. Раніше отримані дані про негативну роль куріння у дітей на виникнення різних захворювань

слинних заліз наприклад сіалолітазу та сіалоаденіту та можливості виникнення ускладнень, що потребують у подальшому дослідженні. Проведенням біохімічного аналізу ротової рідини для визначення прогностичних маркерів порушення мікроциркуляції у тканинах пародонту виявлено вищі концентрації L-аргініну і L-цитруліну у дітей, що палять; це свідчить про зміни концентрації оксиду азоту, а, значить, у пацієнтів із гінгівітом відбуваються мікроциркуляції в ясна.

Базуючись на отриманих даних щодо тенденції погіршення стану ротової порожнини у підлітків, що палять, було запропоновано комплекс протидії даним змінам. В обох групах підлітків, з адикцією до паління та без неї, при першому відвідуванні відбувалася співбесіда з поясненнями всіх наслідків паління як для організму у цілому, так і для порожнини рота зокрема. Для дітей з адикцією до паління додатково було введено у лікувально-профілактичний комплекс дій гель для ясен «Метрогіл Дента» 1 раз на день ввечері та квертулін по 1 таблетці 2 рази на день протягом 10 днів кожні 3 місяці. Отримані дані свідчать про компенсаторні реакції з боку донорів оксиду азоту. Отже, порушення мікроциркуляції в тканинах пародонта та розвиток ендотеліальної дисфункції, про яке опосередковано свідчили достовірно різні значення на початку дослідження між контрольною та основною групами, було ліквідовано за рахунок застосування у лікувально-профілактичній тактиці квертуліну. Позитивний профілактичний та терапевтичний ефект у даному випадку може бути зареєстрований тільки на рівні біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції.

Вперше доведено експериментально, що при тютюнопалінні у ротовій порожнині дослідних тварин морфологічна картина відповідає формуванню патологічних процесів саме внаслідок тютюнопаління з формуванням запальних, дистрофічних і дисциркуляторних змін у тканинах пародонта.

Ключові слова: ротова рідина, слизова оболонка порожнини рота, пародонт, гігієнічні індекси, хронічний катаральний гінгівіт, експеримент, хронічний генералізований пародонтит, товщина кістки, білі щури, кісткова тканина пародонту, сіалолітаз, хронічний сіалоаденіт, мікроциркуляція судин, діти.

ABSTRACT

Zakut Ya. S. Prognosis and pathogenetic substantiation for prevention of chronic catarrhal gingivitis in active tobacco smoking in children (a clinical and experimental study).

A thesis competing for the scientific degree of Doctor of Philosophy in speciality 221 – «Dentistry». Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2023. The defence of dissertation will take place on the basis of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Tobacco smoking is regarded as one of the most aggressive factors for development of socially important human diseases. Actually in all world countries tobacco control belongs to the range of state priorities, focused on the health of the nation. The thesis work studies and solves an important problem of optimization of methods for prevention of chronic catarrhal gingivitis (CCG) in children in presence of active tobacco smoking by means of an integrated analysis of clinical and experimental prognostic biomarkers of its initiation and differential correction of components of its pathogenesis.

The process of study involved examination of 102 pupils aged 12-17 years. In this context, a disease of periodontal tissues was revealed in 62 children: acute catarrhal gingivitis in 8 cases and chronic generalized catarrhal gingivitis in 54 ones.

The children were distributed among the groups on the basis of the fact if they smoked or did not. Hence, the index group consisted of 63 adolescents aged 12-17 years, who smoked; the control group comprised 39 adolescents aged 12-17 years, who did not smoke. In the index group, there were 54 (85.7%) boys and 9 (14.3%) girls. The control group was made up of 25 (64.1%) boys and 14 (35.9%) girls.

The study group with a verified diagnosis of “chronic generalized catarrhal gingivitis” with different degrees of severity consisted of 50 (79.4%) adolescents, who smoked, and 4 (10.3%) adolescents, who did not smoke. “Acute catarrhal gingivitis” was diagnosed in 6 (9.5%) patients, who smoked, and 4 (10.3%) patients, who were not smokers. The share of healthy people was 7 (11.1%) in the index group and 33 (84.6%) in the control one.

During initial and follow-up consultations we carried out interviewing, questioning of the parents and children, stomatological and biophysical examination of the oral fluid.

Our assessment of the hygienic state of the oral cavity in children depending upon the duration of their addiction to smoking revealed a decreased level of hygiene and an increase in numerical values of the Greene-Vermillion index. For example, in the children with CCG, who smoked from 3 to 5 years, values of their hygienic index were 1.4 times higher (2.16 ± 0.16 points) versus the children with the course of their addiction less than 3 years (1.44 ± 0.07 points). In the children, who smoked more than 5 years, their hygienic index was (2.47 ± 0.29) points, it being 1.4 times higher versus the children, who smoked less than 5 years (1.76 ± 0.08 points). The results obtained during determination of the relationship between the process of smoking and the state of hygiene in the oral cavity reveal a close linkage of the clinical situation with the presence of addiction to smoking. Therefore it becomes especially important to form a complex of preventive and curative interventions taking into account individual indices, particularly the record of addiction to smoking in the adolescent. The findings of this research demonstrate that the Fedorov-Volodina hygienic index in children of the index group aged 12-15 years was 2.1 ± 0.12 . The above value was 1.5 times higher versus the relative value in the control group of children, who did not smoke – 1.4 ± 0.05 ($p < 0.05$). In the children from the index group aged 15-17 years, who had addiction to smoking, this index was 3.2 ± 0.57 and outnumbered its value in the group of healthy children – 1.7 ± 0.11 ($p < 0.05$). The value of the Greene-Vermilion index in the children aged 12-15 years with addiction to smoking was 2.4 ± 0.34 , it being 5 times higher than this index value in the group of healthy children – 0.5 ± 0.05 ($p < 0.05$). In the age group of 15-17 years the Greene-Vermilion index in the children from the index group was 2.6 ± 0.47 and outnumbered the relative value in the group of healthy children by 1.8 times – 1.5 ± 0.04 ($p < 0.05$). In the children aged 12-15 years from the index group their PMA index was 17.8 ± 0.03 ($p < 0.05$), the Silness-Loe index reached to 1.8 ± 0.04 ($p < 0.05$), the Ramfiord index was 1.2 ± 0.03 ($p < 0.05$) and the O'Leary gingival periodontal index was 1.4 ± 0.02 ($p < 0.05$); all these indices had reliably higher values versus the children from the control group. In the children aged 15-17 years their periodontal indices had higher values versus the relative values in the age group of

12-15 years. In the children aged 12-17 years their PMA index was 37.7 ± 0.08 ($p < 0.05$), the Silness-Loe index – 2.9 ± 0.064 ($p < 0.05$), the Ramfiord index – 2.3 ± 0.02 ($p < 0.05$) and the O'Leary gingival periodontal index – 2.8 ± 0.04 ($p < 0.05$); all these values reliably differed from those in the children, who did not smoke.

This study of the state of their oral fluid in children with addiction to smoking revealed acid pH of the saliva ($39.4 \pm 8.50\%$), a low saliva volume ($9.1 \pm 5.01\%$), an increased saliva viscosity ($27.3 \pm 7.75\%$) and a low level of stimulated saliva secretion ($9.1 \pm 5.01\%$). It was diagnosed that $73.3 \pm 2.33\%$ of the children from the index group had neutral pH of their saliva – $54.0 \pm 7.17\%$ ($p < 0.05$). The rate of revealing acid saliva pH was higher in the addicted children – $44.0 \pm 7.30\%$ ($p < 0.05$) versus the healthy children – $13.3 \pm 3.23\%$. The value of alkaline pH of the saliva was lower in the group of children, who smoked, – $2.0 \pm 1.12\%$ ($p < 0.05$) versus the children from the control group – $13.3 \pm 2.02\%$. A low salivation volume was diagnosed in $3.0 \pm 1.01\%$ ($p < 0.05$) of the children with the addiction, while this phenomenon was not revealed in the children from the control group.

The normal salivation volume reliably did not differ in both groups: it was $94.0 \pm 2.04\%$ in the group of children, who smoked, and $90.0 \pm 7.20\%$ ($p > 0.05$) in the children, who did not smoke. A high level of salivation was observed in $10.0 \pm 4.80\%$ ($p < 0.05$) of the children from the control group.

The rate of revealing of an increased saliva viscosity in the children with smoking was $32.2 \pm 4.74\%$, it reliably outnumbering its value in the children, who did not smoke – $6.7 \pm 3.92\%$ ($p < 0.05$). The normal saliva consistency index reliably did not differ and was diagnosed in $68.0 \pm 8.22\%$ of the children with smoking and $93.3 \pm 7.42\%$ ($p > 0.05$) of those ones, who did not smoke. In both groups, indices of a reduced saliva viscosity and a very low level of stimulated salivation were not revealed. A low level of stimulated salivation was diagnosed in $8.0 \pm 2.04\%$ ($p < 0.05$) of the children, who smoked; in the group of children, who did not smoke, the above index was not detected. Previously obtained data on the negative role of smoking in children on the occurrence of various diseases of the salivary glands, such as sialolithiasis and sialoadenitis, and the possibility of complications. The performed biochemical analysis of the oral fluid for revealing

prognostic markers of disturbed microcirculation in the periodontal tissues found out higher concentrations of L-arginine and L-citrulline in the children, who smoked; this fact demonstrates changes in the concentration of nitrogen oxide and, hence, patients with gingivitis have changes of microcirculation in their gums.

On the basis of the findings concerning a tendency of deterioration of the state of their oral cavity in the adolescents, who smoked, a complex of counteraction against those changes was suggested. In both groups of adolescents, with and without addiction to smoking, during their first visit an interview was held with explanation of all consequences of smoking for both the whole organism and the oral cavity in particular. The preventive and curative complex of measures for the children with addiction to smoking was supplemented with the gel for gums "Metrogyl denta" once a day in the evening and Kvertulin by 1 tablet twice a day during 10 days every 3 months. The obtained findings demonstrate compensatory responses from the part of nitrogen oxide donors. Consequently, the disturbance of microcirculation in the periodontal tissues and the development of endothelial dysfunction, which were indirectly demonstrated by reliably different values in the beginning of this study between the control and index groups, were eliminated by using Kvertulin in the preventive and curative tactics. The positive preventive and therapeutic effect in this case can be registered only on the level of biochemical markers of endothelial dysfunction.

It is experimentally proved for the first time that in case of tobacco smoking the morphological pattern in the oral cavity of laboratory animals corresponds to formation of pathological processes just resulting from tobacco smoking with formation of inflammatory, dystrophic and dyscirculatory changes in the tissues of periodontium.

Key words: oral fluid, mucous membrane of the oral cavity, periodontium, hygienic indices, chronic catarral gingivitis, experiment, chronic generalized parodontitis, bone thickness, sialolithiasis, rabbits, periodontal bone tissue, chronic sialoadenitis, sialolithiasis, microcirculation of vessels, children.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Zakut Y, Nazaryan R, Kryvenko L, Karnaukh O, Gargin V. Application of estimated oral health indices in adolescents with tobacco addiction. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2020; 48(287):327-330. (Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).
2. Zakut Y, Romaniuk A, Nazaryan R, Popova T., Gargin V. The impact of smoking on the morphofunctional state of periodontal tissues of young organism. *Inter Collegas*. 2021;8(1):47-51. doi:10.35339/ic.8.1.47-51 (Здобувач брала участь у зборі матеріалу, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).
3. Закут Я, Назарян Р. Оцінка впливу стажу адикції до тютюнопаління на клініко-лабораторні показники гомеостазу ротової порожнини у підлітків. *Вісник стоматології*. 2022;1(118):76-82. doi: 10.35220/2078-8916-2022-43-1.14 (Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).
4. Закут Я, Назарян Р. Рання діагностика мікроциркуляторних порушень в пародонті підлітків, що палять. *Вісник проблем біології та медицини*. 2022;1(163):220-223. doi: 10.29254/2077-4214-2022-1-163-220-223 (Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. Закут Я. Взаємозв'язок паління та стану тканин порожнини рота серед студентів 1-3 курсів Харківського національного медичного університету. В: Закут Я, Тимохіна Д, Назарян Р. *Медицина третього тисячоліття : збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів*; 2020 20-22 січня; Харків: 2020. с. 506-507.
6. Закут ЯС. Вплив активного тютюнопаління на стоматологічний статус підлітків. В: *Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки : II реферативна конференція присвячена засновнику біоетики В. Р. Поттеру*; 2020 18 лют.; Харків: ХНМУ; 2020. с. 26-27.
7. Закут ЯС. Клінічні показники змін органів та тканин порожнини рота при тютюнопаління у підлітків. В: *Збірник матеріалів науково-практичної конференції за міжнародною участю з нагоди 100-річчя стоматологічного факультету НМУ*. 2020; Київ: НМУ; 2020. с. 164-165.
8. Закут ЯС. Ризики нікотинасоційованих хвороб порожнини рота у дітей та підлітків з нікотиною залежністю. В: *Сучасні перспективи розвитку стоматології через призму наукових досліджень молодих вчених: II Всеукраїнська науково-практична конференція*; 2021 10-11 лют.; Рівне: Закут ЯС, Мікулінська-Рудич ЮМ, Мись ВО. Рівненська Медична Академія; 2021. с. 51-54.
9. Закут ЯС. Вплив тютюнопаління на стан здоров'я ротової порожнини у підлітків. В: *Сучасні перспективи розвитку стоматології через призму наукових досліджень молодих вчених : III Всеукраїнська науково-практична конференція*; 2022 10-11 лют.; Рівне: Рівненська Медична Академія; 2022. с. 42-44.
10. Закут ЯС. The Impact of Tobacco Smoking on the Oral Cavity. В: *Проблеми сьогодення в педіатрії : VII науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю*; 2022 24 лют; Харків; 2022. с. 53.
11. Закут ЯС. Тези IV Українського конгресу з міжнародною участю «Інтегрована медицина та стоматологія», присвяченого Всесвітньому дню здоров'я

- порожнини рота. *Oral and General Health*. 2022; 3(3):31-33.
doi:[10.22141/ogh.3.3.2022.129](https://doi.org/10.22141/ogh.3.3.2022.129)
12. Закут ЯС. Ризики тютюнопаління на стан ротової порожнини. В: *III Міжнародна студентська наукова конференція «International Medical Students Conference in Poltava 2022» (IMEDSCOP 2022)*; 2022 06 жовт.; Полтава. с. 82-83.
13. Zakut Y. Changes of the oral cavity caused by tobacco smoking. In: *International Scientific Interdisciplinary Conference ISIC-2022*; 2022 23-24 листоп.; Харків; 2022. с. 39-40.
14. Закут ЯС. Оцінювання стану ротової порожнини при активному тютюнопалінні у осіб юнацького віку. В: *Інноваційні технології в сучасній стоматології : науково-практична конференція з міжнародною участю, XI стоматологічний форум. Медвін : Стоматологія*; 2023 22-23 берез.; 2023. с. 54-55.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	10
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	15
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1.	22
НІКОТИНАСОЦІЙОВАНІ ПАТОЛОГІЧНІ СТАНИ ТА ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	22
1.1. Фізико-хімічні фактори тютюнового диму та їх вплив на здоров'я людини.	22
1.2. Пародонтологічні прояви негативного впливу паління	44
Висновки до розділу 1:.....	52
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	53
2.1. Дизайн дослідження та загальна характеристика обстежених пацієнтів.....	53
2.2. Методологія клінічного обстеження	56
2.3. Клініко-лабораторні методи обстеження	61
2.4. Проведення експериментального дослідження	66
2.5. Статистичні методи дослідження	70
РОЗДІЛ 3.	73
ВПЛИВ ПАЛІННЯ НА СЛИЗОВУ ОБОЛОНКУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)	73
3.1. Морфофункціональні особливості тварин групи порівняння.....	73
3.2. Морфофункціональні особливості тварин досліджуваної групи (моделювання паління).....	78
3.3. Морфофункціональний стан тварин що отримували лікування розроблено згідно загальноприйнятому методу лікування	84
3.4. Морфофункціональний стан тварин, що отримували лікування на основі застосування квертуліну	90
3.5. Висновки до розділу 3:.....	99
РОЗДІЛ 4.	101

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСУ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ У ПІДЛІТКІВ З АДДИКЦІЄЮ ПАЛІННЯ	101
4.1. Оцінка динаміки змін гігієнічного та пародонтального статусу підлітків з аддикцією паління	101
4.2. Вплив паління на характеристики ротової рідини у дітей	110
4.3. Обґрунтування лікувально-профілактичної тактики	115
4.4. Результати застосування лікувально-профілактичного комплексу у дітей з аддикцією паління	122
4.5. Висновки до розділу 4:.....	128
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	133
ВИСНОВКИ	148
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	150
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	151
ДОДАТОК А	182

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ІГХ – імуногістохімічне дослідження

ХКГ – хронічний катаральний гінгівіт

МКС – мікрокристалізація

РМА – папілярно-маргінально-альвеолярний

ГКГ – гострий катаральний гінгівіт

ІГ – індекс гігієни

ХГКГ – хронічний генералізований катаральний гінгівіт

ОПГ – ортопантомограма

ШС – швидкість слиновиділення

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Тютюнопаління вважається одним із самих агресивних факторів ризику розвитку соціально-значимих захворювань людини [32]. Боротьба з палінням входить до рангу державних пріоритетів, що спрямовані на здоров'я нації, практично у всіх країнах світу [195]. Аналіз літературних джерел вказує на значимі результати досліджень останніх років з приводу визначення патогенетичних ланок розвитку захворювань на тлі активного та пасивного тютюнопаління у дорослих [232]. Але результати наукового літературного пошуку з напрямку визначення впливу тютюнопаління на стан органів та тканин порожнини рота, особливостей перебігу захворювань серед дитячого населення нечисленні та суперечливі [48; 88]. Найбільш вагомим негативним моментом є те, що можливість незворотних змін в організмі при тютюнопалінні у дитячому віці не залежить від стажу і з'являється задовго від клінічних проявів захворювання [134]. Відомим є і той факт, що лікування запальних захворювань пародонта, зокрема хронічного катарального гінгівіту, у дітей є однією з найбільш актуальних проблем сьогодення дитячої терапевтичної стоматології, хоча на цей час достеменно доведено, що ця група захворювань етіологічно пов'язана як з місцевими так і з загальними чинниками [21]. Найбільш визнаним етіологічним критерієм є бактеріальний наліт, усунення якого може сприяти тривалій ремісії чи повному одужанню. Але ж, наявність обважуючи факторів, зокрема тютюнопаління, диктує необхідність пошуку нових підходів до цієї проблеми з боку визначення нових ланок патогенезу та корекції профілактичних заходів. Отже, сукупність невирішених питань, які щільно пов'язані за етіологічними, патогенетичними, соціальними та лікувальними аспектами створює певну наукову зацікавленість у вирішенні такої важливої проблеми, як захворювання пародонту у дітей з активним тютюнопалінням. Цей висновок базується також на аналізі результатів епідеміологічних, клінічних, лабораторних та експериментальних досліджень ряду науковців, суперечливості наявних відомостей і нечисленності вітчизняних досліджень. Отже, нам представляється доцільним і актуальним проведення даного дослідження, з метою оптимізації методів

профілактики та запобігання подальшого прогресування змін в тканинах пародонту і виникнення ускладнень дітей з активним тютюнопалінням та контрольної групи дітей без шкідливих звичок.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження буде виконано згідно з комплексним планом наукових досліджень Харківського національного медичного університету МОЗ України і буде складовою частиною загальної теми науково-дослідної роботи кафедри стоматології дитячого віку та імплантології Харківського національного медичного університету, також дисертаційна робота є частиною науково-дослідної роботи «Оптимізація методів діагностики та лікування основних стоматологічних захворювань» № держреєстрації 0119U002899 (2019-2021 рр.) «Оптимізація ранньої діагностики, профілактики та лікування захворювань тканин порожнини рота у дітей з адикцією паління» № держреєстрації 0120U102057 (2020-2022 рр.). В обох проєктах дисертантка виконала розділ дослідження щодо вивчення морфологічних та імуногістохімічних особливостей тканини тканин отриманих в ході експерименту, провела клінічне обстеження дітей.

Дисертаційна робота на тему «Прогнозування та патогенетичне обґрунтування профілактики хронічного катарального гінгівіту при активному тютюнопалінні у дітей» на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 «Стоматологія», галузь знань 22 «Охорона здоров'я» було заплановано на засіданні Вченої ради Харківського національного медичного університету МОЗ України 17 вересня 2019 року (протокол № 2).

Мета роботи. Оптимізація методів профілактики хронічного катарального гінгівіту у дітей за наявності активного тютюнопаління шляхом комплексного аналізу клініко-експериментальний прогностичних біомаркерів його ініціації та диференційованої корекції ланок його патогенезу.

Завдання дослідження:

1. Визначити показники стоматологічного статусу у дітей на тлі тютюнопаління з метою виявлення факторів ризику та клінічних предикторів розвитку хронічного катарального гінгівіту.

2. Провести дослідження тканинних змін у пародонті та вивчення впливу запропонованих методів профілактики хронічного катарального гінгівіту шляхом моделювання тютюнопаління на експериментальних тваринах .

3. Виділити клініко-експериментальні прогностичні біомаркери для хронічного катарального гінгівіту у дітей хворих на хронічний катаральний гінгівіт з активним тютюнопалінням та без нього на основі дослідження ротової рідини.

4. Розробити та оцінити клінічну ефективність стратегії профілактики хронічного катарального гінгівіту у дітей з активним тютюнопалінням.

Об'єкт дослідження – хронічний катаральний гінгівіт у дітей з активним тютюнопалінням.

Предмет дослідження – профілактична стратегія щодо хронічного катарального гінгівіту у дітей з активним тютюнопалінням.

Методи дослідження:

- Клінічні: опитування, анкетування батьків та дітей; стоматологічне обстеження, визначення індексів гігієни за Федоровим-Володкіною та Грін-Вермільйоном; визначення поширеності запалення ясен за допомогою індексу РМА.
- Біофізичні: визначення плинності ротової рідини (плинність ротової рідини, рН); визначення мінералізуючого потенціалу ротової рідини, а саме мікрокрісталізації ротової рідини (МКС).
- Біохімічне дослідження ротової рідини з визначенням рівня аргініну, нітратів, цитруліну, сечовини.
- Експериментальні дослідження за допомогою моделювання процесу тютюнопаління у експериментальних тварин.
- Статистичні: обробка отриманих результатів буде проведено з використанням варіаційного та кореляційного аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів. Наукова новизна проведеного дослідження полягає у вирішенні проблеми прогнозу, ранньої діагностики, удосконалення методів профілактики хронічного катарального гінгівіту у дітей на

тлі активного тютюнопаління, що було досягнуто за рахунок комплексного клініко-експериментального дослідження статистичного аналізу отриманих даних.

Набуто подальший розвитку питання дослідження стоматологічного статусу у дітей з активним тютюнопалінням, визначення провідних етіологічних чинників розвитку хронічного катарального гінгівіту у дітей на тлі активного тютюнопаління, змін у властивостях ротової рідини, провідних чинників хронічного катарального гінгівіту у дітей з тютюнопалінням.

Вперше доведено експериментально, що при тютюнопалінні у ротовій порожнині дослідних тварин морфологічна картина відповідає формуванню патологічних процесів саме внаслідок тютюнопаління з формуванням запальних, дистрофічних, дисциркуляторних змін у тканинах пародонту.

Запропоновано найбільш інформативні неінвазивні скринінгові та прогностичні маркери ротової рідини, отримані за допомогою методу статистичного аналізу даних комплексного клінічного стоматологічного обстеження хворих.

Вперше розроблено та обґрунтовано комплексну стратегію профілактичних заходів на основі патогенетичної корекції морфо-функціонального статусу та корекції запальних процесів тканин пародонту у дітей.

Практичне значення одержаних результатів. Практично вагомим є визначення найбільш інформативних неінвазивних маркерів у ротовій рідині, які є предикторами порушень мікроциркуляції та визначаються під час профілактичних оглядів та на доклінічній стадії розвитку хронічного катарального гінгівіту. Практичне значення полягає в розробці та впровадженні стратегії профілактики запальних захворювань пародонту, зокрема хронічного катарального гінгівіту, яка ґрунтується на прогнозуванні та ранній ідентифікації біомаркерів запалення.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрі стоматології Інституту медичних та фармацевтичних наук ПрАТ «ВНЗ Міжрегіональна академія управління персоналом), в практичній медицині - Стоматологічна клініка «Академічна ПрАТ «ВНЗ Міжрегіональна академія управління персоналом; роботу Німецької стоматологічної клініки Бремен , місто Київ; Товариство з Обмеженою Відповідальністю «Естетікал Бі Груп» місто Харків.

Особистий внесок дисертанта. Дисертаційна робота є завершеним самостійним дослідженням автора, виконаним на кафедрі стоматології дитячого віку та імплантології Харківського національного медичного університету. Здобувачка самостійно сформулила дизайн дослідження, сформулювала мету та завдання, провела пошук та дослідження матеріалу, набрала хворих і розподілила їх на групи, виконала клінічне дослідження та поставила експеримент, оцінила гістологічне, гістохімічне, імуно-гістохімічне дослідження зразків тканин. Авторка самостійно провела пошук та аналіз літературних даних, виконала статистичне оброблення одержаних результатів та їх інтерпретацію, сформульовані висновки та оформлена дисертація. Впроваджені отримані результати в роботу медичних закладів.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на таких наукових форумах як: Конференція «Медицина третього тисячоліття» (20-22 січня 2020, м. Харків); II Реферативна конференція присвячена засновнику біоетики В. Р. Поттеру «Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки», (18 лютого 2020, м. Харків); Науково-практична конференції за міжнародною участю з нагоди 100-річчя стоматологічного факультету НМУ (15 травня 2020, м. Київ); II Всеукраїнська науково-практична конференція «Сучасні перспективи розвитку стоматології через призму наукових досліджень молодих вчених» (10-11 лютого 2021, м. Рівне); III Всеукраїнська науково-практична конференція «Сучасні перспективи розвитку стоматології через призму наукових досліджень молодих вчених» (10-11 лютого 2022, м. Рівне); VII науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії», присвяченої 100-річчю Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» (24 лютого 2022, м. Харків); IV Український конгрес з міжнародною участю «Інтегрована медицина та стоматологія», присвяченого Всесвітньому дню здоров'я порожнини рота (20-21 жовтня 2022, м. Київ); III Міжнародна студентська наукова конференція «International Medical Students Conference in Poltava 2022» (6 жовтня 2022, м. Полтава); International Scientific Interdisciplinary Conference ISIC-2022 (23-24 листопада, 2022, м. Харків); Науково-практична конференція з міжнародною

участю «Інноваційні технології в сучасній стоматології», XI стоматологічний форум «Медвін : Стоматологія 2023» (22-23 березня 2023, м. Івано-Франківськ).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць: 4 статті, з яких 3 – у наукових фахових виданнях рекомендованих МОН України 1 – у закордонному журналі, що індексуються наукометричною базою Scopus (Q4). За час роботи над дисертацією отримані результати були представлені у матеріалах 10 конференцій та конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 184 сторінках комп'ютерного тексту й складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, результатів власних досліджень (2 розділів), аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатку. Робота містить 22 рисунки, 12 таблиць та список використаних джерел із 295 джерел (17 кирилицею та 278 латиницею).

РОЗДІЛ 1.

НІКОТИНАСОЦІЙОВАНІ ПАТОЛОГІЧНІ СТАНИ ТА ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Фізико-хімічні фактори тютюнового диму та їх вплив на здоров'я людини

Людський організм – динамічна, енергетична система під впливом прийому їжі, навколишнього середовища, міжособистісних відносин, успадкування, культури та діяльності людини. Екологічні та психосоціоекономічні фактори впливають на здоров'я людини, змінюючи працездатність біологічних систем, що впливають на ризик захворювання та прогресування патологічних станів [153, 210]. Шлях покращення здоров'я полягає у вирішенні соціальних детермінант індивідууму. Тільки в синергії питання про хвороби та здоров'я можна краще зрозуміти хворобу, скільки діагностувати хворобу недостатньо, важливо виявити обставини та вплив навколишнього середовища, що призводить до захворювання формування патологічного стану [268; 269].

Нікотин асоційовані хвороби займають провідні місця в структурі смертності у сучасному суспільстві. На сьогодні, вже не викликає сумніву тісний зв'язок між тютюнопалінням та більшістю хронічних неінфекційних захворювань людини. Максимальне обмеження та знищення дії цього фактору, причому з молодого віку, являє собою актуальну проблему клінічної медицини та є перспективним напрямком, щодо реального подовження життя людини [180; 285]. Пошук нових ефективних масових та індивідуальних підходів, які спроможні допомогти значній кількості людей, пов'язані з аналізом основних, патогенетична асоційованих змін органів та систем, що безпосередньо підлягали експозиції тютюнового диму та пошуку заходів та засобів, що в змозі ліквідувати ці зміни та зменшити наслідки інтоксикації [109].

Основним напрямком епідеміології життєвого шляху сьогодні стало розуміння того, що досвід раннього життя формує здоров'я дорослих, особливо хронічні захворювання дорослих та їх фактори ризику та наслідки. Сильний вплив життєвого шляху на здоров'я дорослих має дати вагоме обґрунтування для політики на всіх

рівнях – федеральному, державному та місцевому – щоб надавати більше пріоритету інвестиціям у покращення умов життя дітей як стратегії покращення здоров'я протягом усього життєвого шляху [63].

Діти та підлітки є найбільш уразливими, щодо впливу компонентів тютюнового диму, до його токсичної та алергізуючої дії, у зв'язку з незрілістю функціональних та фізіологічних механізмів регулювання діяльності органів та систем [115]. Найбільшу загрозу серед великої кількості сполучень тютюнового диму становлять, зокрема, оксид азоту, аміак, альдегід вміщуючі сполучення, нікотин, які мають безпосередню токсичну дію на організм дорослого курця [15], але їх вплив на несформовані органи та системи ще остаточно не визначений [105; 237]. Доведено, що вільні радикали тютюнового диму знижують антиоксидантний захист організму, а альдегідні сполучення сприяють розвитку хронічного запалення в організми курців. Також встановлений шкідливий вплив як активного процесу паління, так і пасивного на збільшення рівня чутливості до сенсibiliзуючих факторів оточуючого середовища, на зниження основної функції легень та збільшення респіраторних патологічних симптомів [164]. В Україні прийнятий наказ № 105 від 25.02.2011, який зареєстровано в міністерстві юстиції України 24 березня 2011 р. за N 391/19129, «Про затвердження Переліку шкідливих для здоров'я людини речовин, що входять до складу тютюнових виробів та виділяються з тютюновим димом під час їх куріння», який наголошує, що згідно рамковій конвенції Всесвітньої організації охорони здоров'я із боротьби проти тютюну, ратифікованій Законом України «Про ратифікацію Рамкової конвенції ВООЗ із боротьби проти тютюну», зазначено, що тютюнові вироби та дим, який вони виділяють, містять багато компонентів, які є фармакологічне активними, токсичними, мутагенними й канцерогенними. Цей Перелік не є вичерпним переліком шкідливих для здоров'я людини речовин, що входять до складу тютюнових виробів та виділяються з тютюновим димом під час їх куріння, і щороку буде доповнюватися і уточнюватися. У законі визначено, що перше місце посідає перше 4-(N-нітрозометиламіно)-1-(3-піридил)-1-бутанон (NNK). На другому місці N-нітрозонікотин (NNN). Ці речовини з алкалоїдів тютюну, за хімічною

структурою є нітрозамінами і за класифікацією Міжнародної агенції досліджень раку належать до 1 групи канцерогенів. Вони є етіологічним чинником злоякісних пухлин легенів, стравоходу, підшлункової залози, ротової порожнини у людей, які споживають тютюн. При взаємодії з нітрозамінами молекули ДНК змінюють свою структуру, що є початком злоякісного росту. Незважаючи на тенденцію до зниження вмісту смол у димі сучасних сигарет і викликане цим зниження надходження в організм курця поліциклічних ароматичних вуглеводнів, спостерігається більше надходження в організм курця нітрозамінів. Це, у свою чергу, призводить до зміни структури захворюваності на рак легенів, а саме до зниження частоти плоскоклітинного раку і зростання числа випадків аденокарциноми. Третю позицію займає акролеїн, який є продуктом неповного згорання, має різкий запах, подразнює слизові оболонки і є сильним лакриматором, тобто викликає сльозотечу. Крім того, викликаючи ураження нервової системи, належить до речовин загальнотоксичної дії, провокує розвиток астми, а також підвищує ризик розвитку онкологічних захворювань. Виведення з організму метаболітів акролеїну може призвести до запалення сечового міхура – циститу. У дослідях на бактеріях ця хімічна сполука належить до мутагенів, на клітинах ссавців *in vitro* індукує обміни сестринських хроматид. Одним із метаболітів цієї речовини в організмі є гліцидальдегід, який на місці його введення в експериментах на мишах і щурах викликає розвиток злоякісних новоутворень. Гліцидальдегід у дослідях *in vitro* індукує виникнення мутацій у бактерій та клітинах ссавців. Наступним є ацетальдегід, який належить до канцерогенів та мутагенів, викликає подразнення респіраторного тракту та очей, може викликати дефекти плоду. У дослідях на щурах його вдихання викликає збільшення частоти злоякісних пухлин слизової оболонки носа, рак гортані. У нижчих концентраціях інгаляція ацетальдегіду хом'якам збільшує частоту виникнення пухлин органів дихання, індукованих введенням класичного канцерогену – бензапірену (див. нижче). Речовина викликає розриви ДНК, мутації у бактерій і в мітохондріях дріжджів, а також хромосомні порушення у рослин. У культурах клітин ссавців ацетальдегід індукує хромосомні аберації, утворення мікроядер і обмін сестринських хроматид. Стосовно бензолу, то уперше випадки

лейкозу, обумовлені дією бензолу, описані ще в 1897 році. Курець у середньому за добу споживає приблизно в 10 разів більше бензолу ніж той, хто не курить. Постійний вплив цієї речовини на людину призводить до лейкопенії, тромбоцитопенії і анемії. На ранніх стадіях ці порушення можуть мати зворотний характер, вищі дози при тривалому впливі можуть викликати панцитопенію - пригнічення кісткового мозку, його гіпоплазію і апластичну анемію, а також гострий мієлоїдний лейкоз. Вірогідними механізмами дії бензолу можуть бути мутації. Установлена здатність речовини блокувати клітинний поділ на стадії G2/M мітозу та пригнічення процесу формування клітинного веретена. Епідеміологічними дослідженнями доведений зв'язок між дією бензолу і численними випадками лейкозу. Бензапірен належить до полі циклічних ароматичних вуглеводнів, міститься в тютюновій смолі. При курінні тютюн осідає на слизових оболонках органів дихання. Як клінічними спостереженнями, так і експериментальними дослідженнями доведено сильну канцерогенну дію цієї речовини (сприяє виникненню ракових пухлин) на живий організм. Стосовно 1,3-бутадієну, то після проведення останніми роками епідеміологічних досліджень встановлено очевидний причинно-наслідковий зв'язок між хронічною дією токсиканта і порушеннями здоров'я, зокрема збільшенням частоти новоутворень. Останніми роками цей виразний ефект пояснюють поєднаною дією бутадієну і ретро вірусів. Монооксид вуглецю (чадний газ) – це газ без кольору і запаху, що міститься у високій концентрації в тютюновому диму. Його здатність утворювати хімічну сполуку з гемоглобіном у 200 разів вища, ніж у кисню. У зв'язку з цим, підвищений рівень оксиду вуглецю в легенях і крові курця зменшує здатність крові переносити кисень, що позначається на функціонуванні всіх тканин організму. Мозок і м'язи (включаючи серцевій) не можуть діяти в повну силу без достатнього надходження кисню. Серце і легені повинні працювати з більшим навантаженням для того, щоб компенсувати зниження надходження кисню в організм. Чадний газ також пошкоджує стінки артерій і збільшує ризик звуження коронарних судин, що може призвести до серцевих нападів. Останнім у цьому переліку є формальдегід, що здатен викликати гострі і хронічні отруєння, йому властива загально токсична дія. У

дослідах на тваринах доведено його канцерогенність, за класифікацією МАДР він належить до групи 1В як можливий канцероген для людини. Низькі концентрації формальдегіду викликають у людини подразнення очей, носа і шкіри, нудоту, головний біль і запаморочення, вищі – викликають відчуття утруднення в грудях, головний біль, сильне серцебиття. Формальдегід утворює ковалентну сполуку з ДНК, утворюючи поперечні зшивки ДНК – білок і викликаючи порушення молекули цієї кислоти. Здатен до вираженої алергенної дії, включаючи дерматит, за рахунок реакції з протеїнами тканини. Завдяки алергічній чутливості до формальдегіду навіть при дуже низьких його концентраціях можуть спостерігатися астматичні симптоми. Сильна дія або така, що повторюється, може призвести до ураження нирок. Алергічна реакція, яка проявилася хоч один раз, потім може виникати навіть при контакті з дуже малими кількостями формальдегіду [16].

Наслідки вживання тютюну вражаючи. Склад диму від горючих тютюнових виробів містить понад 7000 хімічних речовин. Безумовно, основним зміцнюючим компонентом тютюну є нікотин, який власно і призводить до тютюнової залежності. Згідно дії будь-якої наркотичної речовини нікотин також активує ті шляхи в мозку які регулюють почуття задоволення [41; 225].

Крім того немає достатньої кількості доказових даних щодо впливу на організм у цілому, та порожнину рота зокрема, тієї сотні сполуки, які додають до тютюну для посилення його смаку та засвоєння нікотину [202]. Існує певне різноманіття способів вживання тютюну. Так, куріння сигарет є найпопулярнішим методом. Однак існують і бездимні тютюнові вироби, які вживає велика кількість людей. Це тютюн та жувальний тютюн, які також містять нікотин, електронні сигарети, які доставляють нікотин за відсутності інших хімічних речовин у тютюні, які стали популярними в останні роки та найбільш ефективною та високотехнологічною системою доставки наркотиків. Вдихаючи тютюновий дим, середній курець вживає 1-2 міліграма нікотину на одну сигарету. При палінні тютюну, нікотин швидко досягає пікових рівнів у крові та надходить у мозок. У середньому типовий курець може зробити 10 затяжок на протягом 5 хвилин паління 1 сигарети [132]. Таким чином, якщо людина щодня викурює близько 1 пачки (20

цигарок), вона отримує 200 доз нікотину, які безпосередньо впливають на мозок. Серед тих, хто не вдихає дим – наприклад, курці сигари та трубки та споживачі бездимного тютюну – нікотин всмоктується через слизові оболонки у роті і досягає піку рівня крові та мозку повільніше. Одразу після впливу нікотину відбувається «удар», спричинений частково стимулюванням препарату наднирковими залозами та наслідком виділення епінефрину (адреналіну). Приплив адреналіну стимулює організм і викликає підвищення артеріального тиску, дихання та серцевого ритму [139]. Отже, тютюнопаління в повній мірі можна розцінювати як фактор ризику виникнення захворювань, що загрожують життю. Встановлено, що великий стаж паління призводить до зниження середньої тривалості життя цього контингенту на 22 роки та збільшення у три рази рівня смертності. Але, незважаючи на це визначається стрімкий зріст кількості курців, що за прогнозами приведе до загибелі біля 10 мільйонів осіб щорічно до 2030 року [19; 186]. За даними американських дослідників паління у дитинстві та підлітковому віці сприяє погіршенню загально соматичного стану, підвищує зріст ризику та обумовлює тяжкість перебігу респіраторних захворювань, що у майбутньому має вплив на розвиток та функціонування респіраторної системи, стає причиною залежних станів та утруднює перебіг супутньої патології [234]. Існує сумна статистика щодо вживання тютюнопаління дітьми та підлітками. Так, відомо, що кожного дня 2500 дітей до 18 років коштує свою першу сигарету, та більш ніж 400 з них стають новими, постійними курцями, а половина з них у майбутньому загине від цієї залежності [259]. Ситуація погіршується тим, що дійсно у дитячому та підлітковому віці людина здійснює пошук свого соціуму, формує емоційний та пізнавальний простір до дорослого життя. У цей час особливо актуальними є спроби та експерименти, іноді без розуміння їх життєвих ризиків [13; 189; 242]. Більшість людей, які вживають тютюн, розпочинали у підлітковому віці. Як свідчить статистика ті, хто починає палити в молодшому віці, швидше набуває нікотинової залежності і мають більші проблеми щодо проблеми відмови від куріння [278]. Відповідно до опитування у 2017 році 9,7% учнів останніх класів, 5,0% десятикласників та 1,9% восьмикласників вже вживали сигарети в минулому. Аналізи Національного

опитування молоді щодо тютюнових виробів 2012 року (NYTS) показали, що 20,8% підлітків, які вже мають стаж вживання тютюну, повідомили, що мають потребу вживати тютюн протягом 30 хвилин після пробудження, що класифікується, як класичний симптом нікотинової залежності. У цьому дослідженні також наведені дані, щодо 41,9% підлітків, які повідомили про сильну тягу до тютюну [30]. Інші дослідження виявили, що ступінь та частота вживання нікотину не впливають на можливість щодо його відмови. Так нерегулярне куріння серед підлітків пов'язане з тим же рівнем труднощів, під час відмови, що і у щоденних курців [236]. Треба відзначити, що будь-який вплив нікотину серед молоді викликає занепокоєння. Мозок підлітках все ще розвивається, і нікотин впливає на дофамінову систему винагород мозку та регіони мозку, які беруть участь у емоційно-когнітивних функціях [247]. Дослідження свідчать, що зміни, пов'язані з нікотином, у цих областях мозку в підлітковому віці можуть закріпити продовження вживання тютюну в дорослому віці [178]. Ці зміни також сприяють підвищенню частоти порушень вживання інших речовин серед людей, які вживають тютюн у підлітковому віці, іноді їх називають ефектом "ворота" [69].

Психологічні аспекти паління, переконання школярів щодо значимості куріння, сприйняття дорослими куріння школярів та вживання інших речовин є додатковими факторами, які можуть впливати на ризик появи нікотинової залежності підлітках [158]. Емоційні проблеми, включаючи депресію [90] та будь-які негативні життєві явища [77], тісно пов'язані з вживанням тютюну серед підлітків. Куріння серед однолітків, його авторитет у межах соціальних груп є головним фактором навколишнього середовища, який впливає на прихід до куріння підлітків; соціальний аспект куріння є важливішим мотиватором для підлітків порівняно з дорослими курцями. Опитування батьків та підлітків свідчать про те, що батьківська нікотинова залежність сильно пов'язана з курінням та залежністю підлітків. Інші фактори, такі як освіта батьків, сімейний стан та поведінка, також мають більший вплив на паління підлітків порівняно з дорослими курцями. Куріння підлітків прийнято розглядати з огляду на взаємний зв'язок між поколіннями, що має явища генетичного, епігенетичного та екологічного впливу [58; 276]. Зокрема

мова йде про звикання до нікотину. Дійсно регулярність вживання тютюну обумовлена залежністю від нього. Як будь-який вид наркоманії, ця адикція характеризується нав'язливим пошуком наркотиків, тобто нікотину, та їх вживанням, навіть за умови негативних наслідків для здоров'я. Більшість курців розуміють ризики та хотіли б кинути палити. Статистика говорить про те, що щороку близько половини з них намагаються назавжди кинути палити. Тим не менш, лише близько 6% курців здатні кинути паління в даний рік [71]. Більшість курців повинні зробити кілька спроб, перш ніж вони зможуть назавжди кинути свою справу. При цьому широко використовують ліки, включаючи вареніклін, деякі антидепресанти (наприклад, бупропіон), оскільки така нікотин замісна терапія може допомогти у багатьох випадках позбавлення адикції [203]. Тимчасовий сплеск ендорфінів викликає незначну коротку ейфорію при введенні нікотину. Цей сплеск набагато коротший, ніж "високий", пов'язаний з іншими препаратами. Однак, як і інші зловживання наркотиками, нікотин має вплив на збільшення рівня дофаміну в цих патофізіологічних ланцюгах [84], подібний, як при прийомі наркотиків. Коли сигаретний дим потрапляє в легені, то протягом 10 секунд досягається його пік, відбувається його швидке всмоктування в кров та швидка доставка до головного мозку. Але ефекти задоволення швидко минають та потребують від курця поновлення цього швидкого циклу. Це змушує курця продовжувати дозування для підтримки приємних ефектів препарату та запобігання симптомів відміни [143]. Часте та регулярне вживання змінює чутливість цих ланцюгів до дофаміну і призводить до змін в інших ланцюгах мозку, що беруть участь у навчанні, стресі та самоконтролі. Для багатьох споживачів тютюну тривалі зміни мозку, спричинені тривалим впливом нікотину, призводять до звикання, особливо швидко це відбувається у підлітковому та дитячому віці, що призводить до тяжкої симптоматики синдрому відміни. Перебування без нікотину занадто довго може викликати у звичайного користувача відчуття дратівливості, тяги, депресії, тривоги, когнітивного та дефіциту уваги, порушення сну та підвищення апетиту. Ці симптоми абстиненції можуть початися через кілька годин після останньої сигарети, що швидко поверне людей до вживання тютюну [64; 80]. Численні дослідження

вказують на те, що нікотин може бути не єдиним інгредієнтом тютюну, який впливає на залежність від паління. У процесі куріння відбувається помітне зниження рівня моноаміноксидази, що відповідає за розпад дофаміну, а також зменшення зав'язків моноаміноксидази. Але, варто відзначити, що ці зміни, ймовірно, можуть бути спричинені деякими ще невстановленими інгредієнтами в тютюновому димі, тому що відомо, що сам нікотин не змінює різко рівня моноаміноксидази. Дослідження на тваринах свідчать про те, що інгібування моноаміноксидази підсилює дію нікотину, але, щоб визначити, чи впливає пригнічення моноаміноксидази на ступінь людської залежності від тютюну треба провести додаткові дослідження мозку [133]. Також дослідження на тваринах показали, що ацетальдегід, інша хімічна речовина в тютюновому димі, що утворюється при спалюванні цукрів, які додаються як підсолоджувачі, різко підвищує дію нікотину, та сприяє звиканню до тютюну [131]. Доведеним фактом є те, що нікотин асоційовані хвороби займають провідні місця в структурі смертності у сучасному суспільстві. На сьогодні, вже не викликає сумніву тісний зв'язок між тютюнопалінням та більшістю хронічних неінфекційних захворювань людини. Максимальне обмеження та знищення дії цього фактору, причому з молодого віку, являє собою актуальну проблему клінічної медицини та є перспективним напрямком, щодо реального подовження життя людини [181]. За звітом щодо 50 річниці Surgeon General's Report on Smoking and Health у 2014 році у 1964 році у США кількість населення, що палить склала понад 40%. Але вплив на суспільну свідомість через освіту та зміни державної політики, зокрема доведення до широкого суспільства даних про зв'язок між палінням та його медичними наслідками - включаючи рак та захворювання серця та легені, призвели до значного зниження рівня куріння в США. Показник 1964 року було зменшено до половини. Але, незважаючи на це, говорити про подолання проблеми зарано, оскільки серед певних верст населення рівень вживання тютюновміщуючих засобів є занадто високим [21]. До групи ризику входять психічнохворі, особи, що вживають наркотики, люди, які живуть за межею бідності, та люди з низьким рівнем освіти [82; 165; 246; 251]. Вживання тютюну означеним контингентом населення виводить

це у провідні чинники смертності у США [та суттєво сприяє різниці в стані здоров'я серед широкого загалу населення країни. Існують певні аспекти вартості вживання тютюну для суспільства. Так, відомо що у США приблизно четверта частина населення вживає тютюнові вироби, а 19,4 % користуються для цього саме сигаретами. Опитування Національного дослідження (NSDUH) у США в 2016 році показало, що 63,4 мільйона людей віком від 12 років вживали тютюнові вироби протягом минулого місяця, у тому числі серед них 51,3 мільйона курців сигарет [70]. Але на цей час спостерігається зниження рівня куріння з року в рік, тобто відсоток людей старше 18 років, які курять сигарети, зменшився з 20,9% у 2005 році до 15,8% у 2016 році, згідно з даними Національного опитування у 2017 році [203]. Сучасна статистика не в змозі повністю розкрити закономірності вживання тютюну серед різних верств населення. Однак, цілком яким залишається високий рівень куріння серед деяких з найбільш вразливих соціальних груп. Так, якщо враховувати людей с адикцією як представників груп з психічними розладами, то на 25% американців з психічними розладами, припадає 40 відсотків сигарет, викурених в США [70]. Достатньо високі показники залежності, більше 40 відсотків, у людей, які мають сертифікат загальної освіти. Це є найвища поширеність у порівнянні з будь-якою соціально-економічною групою [147]. Статистика щодо людей, які мешкають у сільській місцевості, особливо в південно-атлантичних штатах, вказує на вживання всіх форм тютюну, що створює вищі показники, ніж у населення, що проживає у міських районах. Отже, все це не доводить, що відмінності можуть бути повністю пояснені різними рівнями соціуму та статку [235]. Відкритим та актуальним є питання паління серед підліткової вікової групи. Опитування NIDA, у США, що проводило MTF [192], у 2015 році, довело, що 4,7 мільйона учнів середніх та старших класів вживали тютюнові вироби протягом минулого місяця, згідно з даними Національного опитування молоді щодо тютюнових виробів (NYTS). В структурі тютюнових виробів, що були найбільш поширеними превалювали е-сигарети. Така ситуація спостерігалася серед учнів середньої – 5,3% та 16,0% – серед учнів старшої школи у 2015 році [244]. На сьогодні є поодинокі дані щодо медичних наслідків довготривалого вживання електронних сигарет або наслідків

парів електронних сигарет. Ці засоби містять синтетичний нікотин та не містять тютюну; однак їх класифікують як тютюнові вироби в регулятивних цілях [107; 184; 244; 281]. Спираючись на певні статистичні дані, а саме, що у період з 1964 по 2012 рік 17,7 мільйонів смертей були пов'язані з курінням [134] та те, що на сьогодні щорічно призводить до смерті понад 480 000 людей, щорічна втрата продуктивності внаслідок впливу паливного куріння складає біля 5,6 мільярдів доларів [285]. Отже, якщо нинішній рівень куріння продовжиться, то 5,6 мільйона американців, які в даний час молодші 18 років, мають високі ризики передчасно померти від захворювання, пов'язаного з палінням [244]. Окрім величезного впливу на здоров'я громадян та ризиків передчасної смерті, пов'язаних із вживанням тютюну, існує аспект високих економічних збитків. За оцінками експертів, між 2009 та 2012 роками щорічні суспільні витрати, пов'язані з курінням у США, становили від 289 до 332,5 мільярдів доларів. Сюди входить від 132,5 до 175,9 мільярдів доларів за пряму медичну допомогу та 151 мільярд доларів за втрату продуктивності внаслідок передчасної смерті. У 70% надмірних витрат на медичну допомогу можна було б уникнути [179]. Важко вказати на орган, який не підлягає пагубному впливу куріння сигарет, що, у свою чергу, виводить куріння як провідну причину передчасної смерті у багатьох країнах світу. Хоча загалом показники куріння знижуються, воно призводить до близько 480 000 смертей щороку. У курців віком від 60 років і старше вдвічі збільшується смертність порівняно з тими, хто ніколи не курив. Помирають вони, за оцінками, в середньому на 6 років раніше [197]. Тому відмова від куріння є беззаперечною та негайною перевагою для здоров'я, а тривалість життя, що скорочена внаслідок паління можна відновити залежно від віку, в який людина закінчує курити [112]. Варто відзначити, що сам нікотин не викликає рак, але принаймні 69 хімічних речовин у тютюновому димі є канцерогенними, і куріння сигарет становить щонайменше 30% усіх випадків смерті від раку. Що стосується загального показника смертності від раку, то він вдвічі більший серед курців, ніж некурящих, а у курців зі стажем вчетверо більший ризик смерті від раку, ніж у тих хто не палить. Найбільше серед ракових захворювань, викликаних вживанням тютюну, діагностують рак легені. Куріння сигарет пов'язане приблизно з 80-90%

всіх випадків раку легені, що є основною причиною смерті від раку як для чоловіків, так і для жінок [203; 241]. З курінням також пов'язаний рак ротової порожнини, глотки, гортані, стравоходу, шлунку, підшлункової залози, шийки матки, нирок та сечового міхура, а також гострий мієлолейкоз. Куріння сигарет не єдина форма вживання тютюну, що пов'язана з раком. Інші тютюнові вироби також пов'язують з раком глотки, стравоходу, шлунку та легені, а також з колоректальним раком [168].

Крім раку, куріння є фактором ризику виникнення легеневих захворювань, таких як хронічний бронхіт та емфізема, посилює симптоми астми як у дорослих, так і та дітей. На сьогодні доведено, що куріння сигарет є найважливішим фактором ризику хронічної обструктивної хвороби легень [295]. Статистика свідчить про те, що відмова від куріння призводить до відновлення більшої частини ураження легені, яке спричинило куріння. Однак, якщо вже визначені ознаки хронічної обструктивної хвороби легень, це набуває ознаки незворотності. Пошкодження легені, пов'язаних із хронічною обструктивною хворобою легень, не відновлюються. Куріння також значно збільшує ризик серцевих захворювань, включаючи інсульт, інфаркт, судинні захворювання та аневризму [160; 196]. Захворювання серцево-судинної системи є причиною 40% усіх смертей, пов'язаних з палінням [33]. Куріння викликає ішемічну хворобу серця – провідну причину виникнення смерті у світі. Куріння також пов'язане з багатьма іншими основними загально соматичними порушеннями – включаючи ревматоїдний артрит, запалення та порушеннями імунної системи. Навіть молоді курці віком від 26 до 41 років повідомляють про зниження якості життя в порівнянні з однолітками, які не палили. Нещодавні дослідження на тваринах також визначили шлях між підшлунковою залозою та частиною мозку, що активно приймає нікотин, потенційно пов'язуючи куріння сигарет із ризиком розвитку діабету 2 типу [266]. Ще однією важливою проблемою для охорони здоров'я є проблема пасивного паління, яке збільшує ризик виникнення багатьох захворювань [144]. Вплив вдихання тютюнового диму серед некурящих збільшує ризик раку легені приблизно на 20%. Вплив тютюнового диму в домашніх умовах також є фактором ризику розвитку астми у дітей [26]. Куріння також залишає хімічні залишки на поверхнях, поряд з якими воно відбувалося. Це може зберігатися

довгий час після очищення повітря від самого диму. Це явище, відоме як "thirdhand smoke" і все частіше визначається потенційною небезпекою, особливо для дітей, які не тільки вдихають пари, що випаровують залишки, але й поглинають самі залишки, які потрапляють на руки після повзання по підлозі або доторкання до стін та меблів. Безумовно, потрібні додаткові дослідження щодо ризиків, що становлять для людини дим "thirdhand smoke", але вже проведені дослідження на мишах показали, що вплив диму від "thirdhand smoke" має декілька впливів на поведінку та фізичне здоров'я, включаючи гіперактивність та несприятливий вплив на печінку та легені [54]. Для курця зі стажем відміна вживання нікотину є достатньо болісним процесом, так як симптоми абстиненції досягають максимуму протягом перших кількох днів після останньої викуреної сигарети, а стихають протягом декількох тижнів. Однак існує певний генетичний вплив на строки збереження синдрому відміни та у деяких людей симптоми можуть зберігатися місяцями [188]. Треба відзначити, що нікотин тимчасово посилює такі аспекти, як здатність підтримувати увагу та зберігати інформацію в пам'яті. Однак, зовсім інша картина, якщо мова йде про тривале куріння. Цей процес пов'язаний зі зниженням когнітивного потенціалу та ризиком розвитку хвороби Альцгеймера. Таким чином, короткострокове вживання нікотину не переважає його довгострокових наслідків щодо когнітивності [28]. Крім того, люди, які вийшли з ніотинової адикції, страждають на нейрокогнітивний дефіцит, такий як проблеми з увагою або пам'яттю [32]. Ці нейрокогнітивні симптоми відміни все частіше визнаються факторами, які впливають на повернення до ніотинової залежності. Також рецидив може причинити певне погіршення сну після відміни паління у курців зі стажем [145; 149].

На шляху до відмови від паління крім впливу препарату на численні нейромедіаторні функції та їх рецептори, біля 30 поведінкових аспектів можуть впливати на вираженість симптомів абстиненції. Для багатьох людей, які курять, відчувається запах сигарети, має значення її зовнішній вигляд, ритуал тримання в руці, поводження, запалення та куріння. Все це пов'язане з приємними відчуттями куріння і може сприяти новій тязі [62]. Ці сигнали пов'язані з ніотиновими

дофаміновими скачками - подібними до тих, що відбуваються при інших наркоманія. Засоби для замісної терапії нікотинової залежності допомагають полегшити фізіологічні аспекти відміни, однак тяга до нікотину часто зберігається через силу саме цих дофамінових сигналів. Певні методи терапії можуть допомогти курцям визначити ризики виникнення тяги, щоб вони могли використовувати психологічні стратегії уникнення цих тригерів та мали можливість керувати почуттями, які виникають, коли тригерів немає [67; 240; 253]. Існують ефективні методи лікування, які спрямовані на припинення вживання тютюну, включаючи як поведінкову терапію так і спеціальну фармакологічну терапію. Фармако-терапевтичні заходи, включають різні форми нікотинової замісної терапії, а також бупропіон та вареніклін. Дослідження показують, що курці, які отримують комбінацію поведінкового лікування та ліків відмовляються від куріння більш високими темпами, ніж ті, хто отримує мінімальне втручання [34; 66; 81; 138; 146; 255; 284]. Допомога щодо кидання паління повинна бути максимально персоналізованою, з використанням можливостей служби здоров'я, мобільних та медіа ресурсів, які спрямовані на доказовість шкоди паління [230; 233].

Як свідчать дані звіту The Surgeon General's Report on Smoking Cessation, що опублікований у січні 2020 року, припинення куріння є корисним у будь-якому віці, це покращує стан здоров'я та покращує якість життя. Це також знижує ризик передчасної смерті і може додати аж до десятиліття тривалості життя. Поширеність вживання тютюну та залежність серед підлітків, а також нейробиологічний вплив та медичні наслідки впливу нікотину свідчать, що педіатричні заклади первинної медичної допомоги повинні забезпечувати лікування та відмову від тютюну як молоді, так і батькам, які вживають тютюн [222]. Поточні клінічні рекомендації не рекомендують фармакологічну терапію для відмови від тютюнопаління для підлітків через відсутність високоякісних досліджень [39]. Однак, треба відзначити, що комбінація поведінкових методів, серед яких провідне місце посідає мотивація, дозволить з більшим ступенем допомогти підліткам кинути тютюнопаління [250]. Консультації з поведінкової терапії, як правило, надаються фахівцями з питань відмови від куріння протягом чотирьох-восьми сесій. Провідні місця серед них

займає когнітивна поведінкова терапія, яка допомагає пацієнтам виявляти тригери - людей, місця та речі, що стимулюють позитивну або негативну поведінку – і вчить їх навичкам профілактики рецидивів (наприклад, методики релаксації) та ефективним стратегіям подолання, щоб уникнути куріння в умовах стресових ситуацій [151; 223; 232].

Однак, є і інші результати поведінкової терапії. Так, було встановлено, що серед курців, які намагаються кинути нікотинову терапію, є пацієнти, які брали участь у шести сесіях. Також особливої уваги заслуговує мотиваційне інтерв'ю, де консультанти допомагають пацієнтам досліджувати та вирішувати свою амбівалентність щодо припинення куріння та посилюють мотивацію до здорових змін. Даний метод поведінкової терапії є орієнтованим на пацієнта та неконфронтаційним, в його рамках лікарі вказують на розбіжність між цілями та цінностями пацієнта та його поведінкою. Вони підлаштовуються під здатність пацієнтів до змін та підтримують ефективність та оптимізм. Дослідження припускають, що це втручання призводить до більш високої частоти відмови від паління, ніж коротка порада кинути палити або звичайна допомога [175].

Ще один метод при лікуванні відмови від куріння, заснований на підвищенні уваги. Пацієнти вчаться підвищувати рівень обізнаності та відсторонення від відчутті, думок і тяги, які можуть призвести до рецидиву паління. Пацієнти вчаться пізнавально переосмислювати, поряд з цим вивчають методи, які допомагають їм переносити негативні емоції – включаючи стрес і тягу – не повертаючись до вживання тютюну чи іншої нездорової поведінки. У комплексі все це може допомогти запобігти рецидиву куріння [88]. Також доказана ефективність таких методів як підтримка по телефону та гарячі лінії. У рамках заходів, спрямованих на боротьбу з тютюном, пропонуються безкоштовні телефонні номери з кваліфікованими психологами-радниками з питань відмови від куріння, які надають інформацію та підтримку. Дослідження, які виходять з лінії очікування показують, що курці, які дзвонять на гарячі лінії, користуються цими послугами, особливо, коли радник пропонує їм кілька сеансів спілкування. Існує обмежене оптимальної кількості дзвінків, але курці, які брали участь у трьох і більше дзвінках, мали більшу

ймовірність кинути палити, порівняно з тими, хто отримував лише навчальні матеріали, короткі поради або фармакотерапію [87; 253].

Доведеною є ефективність сучасних медіа технологій, включаючи мобільні телефони, інтернет та платформи соціальних медіа, які можна використовувати для втручання при допомозі щодо відмови від паління. Вони мають можливість розширити доступ до пацієнта за допомогою розширення роботи консультантів та подолання географічних бар'єрів, які можуть стримувати людей від особистого прийому при лікуванні.

Дослідження щодо використання технологій (Інтернет, персональний комп'ютер та мобільний телефон) виявив, що ці платформи можуть збільшити ймовірність відмови дорослих людей порівняно з тими, у кого ця можливість відсутня, і вони можуть бути розцінені, як ефективне доповнення до інших методів лікування [76]. Технологія не обов'язково повинна бути новітньою або дуже складною, щоб ефективно сприяти припиненню паління. Наприклад, дослідження показують, що дорослі, які отримують заохочення, поради за допомогою текстових повідомлень - навіть на самих базових мобільних пристроях – показують покращену кількість виходів із залежності у порівнянні з програмами контролю [124; 161]. Серед дорослих споживачів тютюну, які зателефонували на державну службу припинення, найбільше вибрали інтегровану програму, яка передбачає припинення паління з використанням телефонної допомоги та веб допомоги у порівнянні з втручанням радників лише в Інтернеті [201]. Учасники, які обрали варіант, призначений лише для Інтернету, мали тенденцію бути молодшими та здоровішими курцями, які мали вищий соціально-економічний статус. Ці учасники прагнули один раз інтенсивна взаємодіяти з сайтом, але не мати повторні зв'язки, настільки, як ті, хто обрав комбінацію телефону / вебсторінки. Огляд Інтернет-програм щодо відмови від куріння для дорослих припустив, що інтерактивні інтернеті інтервенції, пристосовані до індивідуальних потреб, можуть допомогти людям кинути на 6 місяців або довше. Майбутні дослідження повинні визначити ефективність різних технологій підтримки відмови від куріння серед населення, які можуть бути

важкодоступними, включаючи осіб низького соціально-економічного статусу та дорослих старше 50 років [79; 96].

Втручання щодо протидії адикції паління на основі технологій особливо актуальні для молодих людей віком від 18 до 25 років – близько 3,2 мільйона з яких курили щодня в 2016 році. Систематичний огляд та мета-аналіз опублікованих рандомізованих випробувань технологічних втручання – включаючи комп'ютерні програми, Інтернет, телефон, та текстові повідомлення – для відмови від куріння серед цієї групи населення встановив, що вони збільшили утримання від паління в 1,5 рази порівняно з групою контролю [119]. Дослідники рекомендують застосовувати заходи щодо припинення дії у широко використовуваних платформах соціальних мереж, і в цій галузі була проведена масштабна дослідницька робота. Результати випробування дозволяють припустити, що Facebook – це доступна, недорога платформа для залучення молодих людей, які розглядають питання про припинення паління. Однак у дослідженні було вказано на проблеми у підтримці участі, утриманні молодих людей у програмі та на гендерні особливості [123]. Рандомізоване контрольоване дослідження було розроблене для перевірки поетапного втручання відмови від куріння у Facebook, призначеного для курців у віці від 18 до 25 років. Учасники випадковим чином призначені до групи у Facebook і отримуватимуть щоденні повідомлення та щотижневі консультації. Дослідження буде оцінювати вплив втручання на утримання від куріння через 3, 6 та 12 місяців після лікування, кількість викурених сигарет, припинення спроб тривалістю 24 години і більше та прихильність до утримання [233].

Поряд з дистанційними формами ліквідації нікотинової залежності значні результати дають медикаментозні засоби, тобто – різноманітні рецептури нікотинзаміщуючих засобів, що доступні для придбання за рецептом – включаючи трансдермальний пластир, спрей, камеді та пастилки – і однаково ефективні для припинення адикції. Нікотин замісна препарати стимулюють рецептори мозку, тропні до нікотину, що допомагає полегшити симптоми відміни нікотину та тягу до паління, що є причиною рецидивів. Багато людей використовують нікотинзамісну терапію, для лікування ранніх стадій припинення, а тим, хто має більш важку

нікотинову залежність, необхідно отримувати більш тривале лікування. Використання нікотин замісних препаратів покращує результати відмови від куріння, а додавання поведінкової терапії ще більше збільшує показники кидання. Комбінація постійної доставки нікотину через трансдермальний пластир та іншої форми нікотину, прийнятої за потребою (наприклад, пастилки, камеді, назальний спрей, інгалятор) було виявлено ефективнішим для полегшення симптомів відміни та тяги, ніж один тип нікотин замісної терапії. Тобто за даними дослідників, нікотин замісна терапія збільшує кількість випадків позбавлення від нікотинової адикції на 50-70%. Провідним препаратом медикаментозної терапії щодо позбавлення нікотинової залежності є бупропіон, що діє, як антидепресант, пригнічуючи зворотне захоплення у мозку хімічних речовин норадреналіну та дофаміну, а також стимулюючи їх вивільнення. Бупропіон виявив, що збільшує кількість відмов у порівнянні з плацебо як у коротко-, так і в довгостроковому подальшому дослідженні і показаний для відмови від куріння [94; 138]. Також відомим є такий препарат як вареніклін. Вареніклін допомагає зменшити тягу до нікотину, стимулюючи альфа-4 бета-2 нікотиновий рецептор, але меншою мірою, ніж нікотин. Вареніклін збільшує шанси на успішну відмову від залежності та збільшує ймовірність кинути в порівнянні з плацебо [155; 193]. В умовах первинної медичної допомоги, 44% пацієнтів, які отримували вареніклін, самостійно або в поєднанні з консультуванням, утримувались від вживання нікотину протягом 2-х років спостереження. Пацієнти, які брали участь у груповій терапії та дотримувались цього препарату, швидше за все залишались утримуваними. Дослідження також свідчать про те, що цей препарат може бути більш ефективним, ніж бупропіон [220]. Крім того, деякі дослідження припускають, що поєднання нікотинзамісної терапії з іншими ліками може полегшити припинення тютюнопаління. Наприклад, мета-аналіз виявив, що комбінація варенікліну та, наприклад, нікотинового пластиру була більш ефективною, ніж лише вареніклін [72]. Окрім бупропіону, деякі інші антидепресанти також виявились ефективними для відмови від куріння, незалежно від їх антидепресантних ефектів, і вважаються методами лікування другого ряду. Кілька невеликих досліджень свідчать про те, що нортриптилін настільки ж

ефективний, як і нікотинзамісна терапія. Дослідники вивчали способи персоналізації лікування на основі важливих індивідуальних біологічних відмінностей, включаючи генетичні відмінності. Область фармакогенетики вивчає, як гени впливають на терапевтичну відповідь на ліки, надаючи критичну інформацію, щоб допомогти індивідуально адаптувати фармакотерапію для максимальної користі. Наприклад, люди метаболізують нікотин з різною швидкістю через зміни кількох генів. Люди, у яких метаболізм нікотину, відбувається швидко курять більше, виявляють більшу залежність і мають більше труднощів у відході від звички [265]. Такі генетичні зміни впливають на терапевтичні реакції на нікотинзамісну терапію та інші препарати допомоги щодо відмовлення. Нещодавнє дослідження порівняло показники абстиненції через 1 тиждень після лікування для повільного, нормального, швидкого метаболізму нікотину, які були випадковим чином призначені або плацебо, і нікотинзамісну терапію або вареніклін. Результати показали, що вареніклін найкраще працює для нормального метаболізму нікотину, тоді як пластири виявляються найбільш ефективними для повільного метаболізму [171; 172]. Перспективним науковим напрямком є розробка нових та вдосконалення сучасних варіантів лікування відмови від куріння на основі зростаючого розуміння нейробіології залежності. У фармакологічній галузі дослідження зосереджуються на рецепторах, спрямованих на нікотин та мозкові ланцюги, та органі особливості, які, як відомо, впливають на споживання нікотину. Нові мозкові мішені, включаючи сигналізацію орексину та глутамату, також показали перспективу для медикаментозного лікування [24; 125]. Що стосується ліків, що вже існують на ринку, але застосовуються за іншими показаннями, то вони також можуть виявитися корисними у пошуку нових методів відмови від куріння [97; 273]. Цей підхід був успішним у минулому, оскільки бупропіон був відомим антидепресантом до того, як був затверджений як ліки для відмови від куріння. Одним з нинішніх кандидатів на це місце є N-ацетилцистеїн, засіб від передозування ацетамінофену, який показав перспективу застосування у лікуванні різних порушень вживання речовин – включаючи нікотин [187]. Ще одним підходом, який міг би запобігти рецидиву, і який показав перспективу у профілактичних заходах, є нікотинова вакцина, яка б

генерувала антитіла, які не дали б нікотину потрапляти до мозку [98; 114]. Існує і порівняно новий підхід, щодо виведення з нікотинової аддикції – транскраніальна магнітна стимуляція, який випробовується для лікування інших залежностей. Це фізіологічне втручання, яке неінвазійно стимулює нервову активність у цільових ділянках мозку за допомогою магнітних полів. Кілька імпульсів транскраніальної магнітної стимуляції, що подаються послідовно, називаються повторюваними. Були затверджені два пристрої для лікування депресії у дорослих. Дослідження транскраніальної магнітної стимуляції як способу відмови від куріння знаходиться на ранніх стадіях, але вже показало певні перспективи [48; 248] Серед дорослих курців, які не змогли кинути використання інших методів лікування, високочастотне лікування значно зменшило кількість викурених сигарет. Поєднання високочастотного стимулювання із впливом куріння покращило ефективність та збільшило загальний рівень абстиненції до 44% наприкінці лікування. Через шість місяців після лікування 33% учасників залишилися з відмовою від сигарет. Для встановлення ефективності цього методу щодо відмови від куріння знадобляться майбутні рандомізовані контрольовані клінічні випробування з великою кількістю пацієнтів [92].

Медичні наслідки вживання тютюнових виробів, роблять контроль над тютюном та профілактику куріння важливою частиною будь-якої стратегії охорони здоров'я. Починаючи з першої доповіді на державному рівні про куріння та здоров'я в 1964 році, держави та громади доклали зусиль, щоб зменшити вплив куріння та збільшити кількість людей, що позбавилися від цієї звички. Дослідники підрахували, що ці зусилля щодо боротьби з тютюном пов'язані із запобіганням передчасних випадків смерті 8 мільйонів людей та збільшення середньої тривалості життя чоловіків на 2,3 роки та жінок на 1,6 років. Але попереду ще тривалий шлях: приблизно 5,6 мільйони підлітків, що молодші 18 років вмирають передчасно внаслідок хвороби, пов'язаної з курінням. Профілактика може мати форму заходів на рівні політики, таких як посилення оподаткування тютюнових виробів; більш жорсткі закони (та виконання законів), що регулюють, хто може купувати тютюнові вироби; як і де їх можна придбати; де і коли вони можуть бути використані (тобто

поліси без паління в ресторанах, барах та інших громадських місцях); та обмеження на рекламу та обов'язкові попередження про здоров'я на упаковках. Понад 100 досліджень показали, що більш високі податки на сигарети, наприклад, призводять до значного зниження куріння, особливо серед молоді та осіб із меншим рівнем доходу. Профілактика також може відбуватися на рівні школи чи громади. Просто освоєння потенційних курців щодо ризиків для здоров'я не виявилось ефективним [282]. Успішні заходи, засновані на доказах, мають на меті зменшити або відстрочити початок куріння, вживання алкогольних напоїв та незаконного вживання наркотиків, а також інакше покращити результати для дітей та підлітків за рахунок зменшення чи пом'якшення модифікованого фактору ризику та посилюючі захисні фактори. До факторів ризику куріння належать члени сім'ї чи однолітки, які палять, перебуваючи у нижчому соціально-економічному статусі, живуть у мікрорайоні з високою щільністю випуску тютюнових виробів, не беруть участь у командних видах спорту, та шукають ложного авторитету [20]. Хоча старші підлітки частіше курять, ніж молодші підлітки, чим раніше людина починає курити або вживати будь-яку залежну речовину, тим більше шансів на розвиток залежності. Чоловіки також частіше курять в підлітковому віці, ніж жінки. Нові наукові розробки можуть покращити наше розуміння ніотинової залежності та стимулювати розробку кращих стратегій профілактики та лікування. Так, за оцінками, 50-75% ризику залежності від нікотину пов'язано з генетичними факторами. Кластер генів (CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4) на хромосомі 15, що кодують субодиниці білка $\alpha 5$, $\alpha 3$ та $\beta 4$, що складають рецептор мозку для нікотину [22; 53; 279] особливо пов'язані з ніотиновою залежністю та курінням серед людей європейського походження. Варіація гена CHRNA5 впливає на ефективність комбінації нікотинзаміщуючої терапії та варенікліну [75]. Інші дослідження виявили гени, які впливають на метаболізм нікотину, а отже, кількість викурених сигарет, чутливість до ліків, та шанси на успішне відмовлення від нього [56; 274]. Наприклад, терапевтична відповідь на вареніклін пов'язана з варіантами генів CHRNA2, CHRNA5 та CHRNA4, тоді як припинення бупропіону пов'язане з варіацією генів, які впливають на метаболізм нікотину [136]. Куріння також може

призвести до стійких змін експресії генів (епігенетичні зміни), що може сприяти медичним наслідкам паління протягом тривалого періоду, навіть після припинення його дії [271]. Епігенетичні зміни можуть служити потенційним біомаркером для внутрішньоутробного впливу тютюнового диму. Дослідники виявили зміни, пов'язані з тютюном, на 26 ділянках епігенома, і ця закономірність передбачала внутрішньоутробну експозицію з точністю до 81% [167]. Великий масштабний метаналіз даних про епігенетичні зміни, пов'язані з пренатальним впливом сигаретного диму, також виявив багато епігенетичних змін, що зберігалися до пізнього дитинства [154]. Ще одним новітнім засобом у боротьбі з аддикцією паління є нейровізуалізація. Передові технології нейровізуалізації визначили зміни мозку, пов'язані з ніотиною залежністю та курінням. Використовуючи функціональну магнітно-резонансну томографію, вчені можуть візуалізувати мозок курців, коли вони реагують на сигарети, пов'язані з сигаретами, які можуть викликати тягу та рецидив. Такі дослідження можуть призвести до створення біомаркера для ризику рецидиву та для моніторингу прогресу лікування, а також вказують на регіони мозку, які беруть участь у розвитку ніотинової залежності [195]. Технологія нейровізуалізації, в режимі за замовчуванням або в стані спокою, виявляє внутрішню мозкову діяльність, коли люди насторожені, але не виконують певного завдання. Використовуючи цю методику, дослідники вивчають нейробіологічний профіль, пов'язаний з відміною паління, і як нікотин впливає на цей процес [263]. Порівняння між курцями та некурящими припускають, що хронічний вплив нікотину може послабити зв'язок у мозкових ланцюгах, які беруть участь у плануванні, зверненні уваги та поведінковому контролі - можливо, сприяючи труднощам з відмовою від паління [283]. Такий рівень досліджень також дозволяє виявити вплив ліків для відмови від куріння на мозок, особливо, ті процеси, які модулюють активність різних областей мозку, щоб полегшити симптоми відміни та зменшити куріння. Огляд цих досліджень свідчить про те, що нікотинзамісна терапія посилює обізнаність під час відміни, модулюючи активність у нейронній мережі за замовчуванням, але може не впливати на нейронні ланцюги, пов'язані з ніотиною залежністю [190]. Деякі методи візуалізації дозволяють дослідникам

візуалізувати нейротрансмітери та їх рецептори, надалі інформуючи наше розуміння залежності від типу вживання нікотину та його лікування. За допомогою цих методів дослідники встановили, що куріння збільшує кількість рецепторів мозку до нікотину. Люди, які виявляють більш високу регуляцію рецепторів, мають меншу ймовірність припинити палити. Поєднання нейровізуалізації та генетики може дати особливо корисну інформацію для покращення та адаптації лікування. Наприклад, підлітки, які не палили з певним варіантом у групі генів *CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4* (який пов'язаний із нікотиною залежністю та курінням), показали знижену мозкову активність у відповідь на нейровинагороду у стріатумі, а також на орбіто фронтальну та передню частину цингулату. Цей висновок говорить про те, що генетика може впливати на те, як мозкові процеси отримують винагороду, що може вплинути на вразливість до нікотинової залежності. Нейровізуальна генетика також показує, що інші гени, в тому числі, які впливають на нейромедіацію дофаміну, впливають на чутливість до нейровинагороди та ризик звикання до нікотину [209; 264].

Отже, як доводять наведені сучасні дослідження, лікування нікотинової залежності має у своєму арсеналі досить великий спектр заходів та засобів, але в той же час результати кожного з них не є однозначними. Крім того, треба відзначити, що наведені методики націлені саме на дорослий контингент хворих, діти та підлітки з нікотиною адикцією залишаються поза можливостями існуючих заходів. Виходячи з цього, особливої уваги заслуговують два напрямки – профілактичний щодо нікотинової залежності у дітей та підлітків та напрямок профілактики та, можливо і ліквідації ускладнень, що викликала ця форма адикції у дітей та підлітків. На жаль, досліджень з цього приводу або замало, або вони мають суперечливий характер.

1.2 Пародонтологічні прояви негативного впливу паління

Запальні та дистрофічно-запальні захворювання пародонта – це глобально поширена патологія ротової порожнини людини. Приблизно 10% дорослого населення в світі дуже вразливі до важкого перебігу захворювань пародонта, 10–

15%, як видається, повністю резистентні до нього, а решта змінюється між цими двома ситуаціями. Гінгівіт та його наслідки, такі як пародонтит є головною проблемою охорони здоров'я через високу поширеність, а також через те, що вони можуть призвести до втрати зубів та втрати працездатності, негативно впливати на жувальну функцію та естетику, стати джерелом соціальної нерівності та погіршити якість життя. Пародонтит призводить до значних витрат на стоматологічну допомогу та має ймовірний негативний вплив на загальний стан здоров'я населення. Основним етіологічним фактором запальних та дистрофічно-запальних захворювань пародонту безумовно є бактерії, які здатні активувати вроджену імунну відповідь господаря, викликаючи запальну реакцію. Еволюція цієї запальної реакції завершується руйнуванням тканин пародонту. З цієї причини важливо зрозуміти різні молекулярні та клітинні механізми патогенезу пародонтозу з метою постановки правильного діагнозу та відповідного лікування та прогнозу [65]. Але не менш важливим є розуміння факторів ризику виникнення запальних та дистрофічно-запальних захворювань пародонту. Треба відзначити, що гінгівіт та пародонтит – це група запальних захворювань, що вражають саме опорні тканини зубів. Пародонтальні захворювання класифікуються як складні розлади, де екологічний вплив, спосіб життя та генетичні фактори сприяють запуску безпосередніх етіологічних чинників. Серед них найважливішим фактором навколишнього середовища є різноманітна мікробіота, розташована в біоплівці, яка виступає ініціатором руйнування пародонту, тоді як фактори життя, такі як звички куріння та гігієни ротової порожнини, виступають модифікаторами появи захворювань. Показано, що куріння сигарет є причиною прискореної деструкції пародонту та підвищення ризику виникнення пародонтиту у молодих людей [101; 127; 174; 249]. Ретроспективний аналіз на основі епідеміологічних досліджень у курців показав, що спостерігається більш важкий хронічний запальний процес у пародонті, ніж у некурящих, і відносини залежать від дози, як за кількістю викурених сигарет, так і за кількістю років куріння. Дослідниками було висловлено припущення, що посилення вираженості гінгівіту та пародонтиту серед курців порівняно з некурящими частково викликане різницею субгінгівального бактеріального профілю

[50; 122; 150; 267]. Численні наукові звіти про вплив куріння на склад субгінгівальної мікробіоти є непереконливими; деякі дослідження відзначають незначний ефект, а деякі повідомляють про відсутність впливу куріння на субгінгівальну мікробіоту. Однак більшість досліджень повідомляють про істотну різницю субгінгівальної мікробіоти між курцями та некурящими. Треба відзначити, що всі ці дослідження проводилися на пацієнтах із запальними захворюваннями пародонту [29; 60; 95; 113; 157; 275]. Навпаки, вивчення здорових людей обмежені лише одиничними дослідженнями, які визначають вплив куріння на субгінгівальну мікробіоту здорових молодих людей [243]. Для того, щоб визначити вплив куріння на субгінгівальні бактерії, слід усунути інші нез'ясовані фактори, які б розріджували чи перешкоджали дії куріння, особливо ті, що пов'язані з гінгівітом та пародонтитом. Також ситуація утворилася навколо взаємозв'язку між якістю життя та станом здоров'я ротової порожнини, що обговорювалося з більш широкою точкою зору протягом багатьох років, оскільки патологічні зміни у ротовій порожнині, зокрема тканинах пародонту мають прямий вплив на повсякденне життя пацієнтів [46]. Вважається, що якість життя повинна визначати як щось, властиве індивідам, їх найбільш особистісним характеристикам, пов'язаним як з конституційними аспектами спадкової природи, так і з тими, що набули в процесі їх життя [40]. Враховуючи ці поняття, особливої уваги заслуговує визначення факторів та показників для вимірювання рівня життя людини, співвідносивши його зі станом стоматологічного здоров'я. У стоматології цей взаємозв'язок сильно підкреслюється тим, що здоров'я ротової порожнини має прямий та зворотній вплив впливає на життя людини у її фізичному та психосоціальному аспектах [42]. На сьогодні існує великий спектр епідеміологічних досліджень щодо виникнення запалення ясен у дорослих, а також достатня кількість відомостей стосовно поширеності та розповсюдження запалення ясен у дітей раннього віку та підлітків [61]. Огляди джерел дослідження епідеміології запалення ясен показали, що значна частина інформації про захворювання пародонту була отримана із систем, не призначених конкретно для оцінки поширеності зокрема гінгівіту, наприклад, визначення пародонтальних індексів [216]. Суперечлива звітність свідчить однаково, про те, що

запалення ясен може бути станом, що зачіпає фактично всіх дітей незалежно від географічного регіону. Така зацікавленість у визначенні поширеності та пов'язаних з цим факторів запалення ясен ґрунтується на тому, що гінгівіт на сьогодні вважається беззаперечним попередником пародонтиту, який, у свою чергу може мати негативні наслідки для здоров'я, включаючи системні ураження, які впливають на якість життя [38]. Знання зовнішніх та внутрішніх факторів, пов'язаних із захворюваннями ясен, підтримає розробку кращих первинних та вторинних профілактичних програм та створення більш ефективних терапевтичних підходів. Куріння, яке є дуже поширеним у всьому світі, пов'язане з захворюваннями пародонту, а також різними іншими потенційно смертельними захворюваннями, включаючи рак, інсульт та захворювання серця [185; 292]. Це, у свою чергу, має великий вплив на витрати системи охорони здоров'я у кожній країні [102; 128; 212]. Що стосується здоров'я ротової порожнини, доведеним фактом є те, що, зокрема, у дорослих куріння пов'язане з прогресуванням захворювань пародонту та серйозним ушкодженням пародонтального з'єднання [51; 121; 261; 267]. Однак, серед різноманіття наукових даних є мало інформації щодо впливу куріння на початок запалення ясен, особливо у молодому віці, що у свою чергу, дозволило б розробити своєчасні програми попередження. Так, Мюллер та інші [198] повідомили, що кровотеча при зондуванні зменшується у невеликій клінічній когорті курців молодих і дорослих людей, незалежно від розподілу зубного нальоту та методів його виявлення. У ході подальшого подальшого аналізу тієї ж когорти, Мюллер та інші [199] встановили, що запалення ясен та кількість і якість зубного нальоту не співвідносяться так прямо, як очікувалося при розгляді впливу куріння. При ході подальших досліджень, навпаки, та ж група дослідників повідомила, що куріння не пов'язане зі зменшенням кровотечі. Ці опубліковані дослідження не проводились із засобом оцінювання, спеціально розробленим для дослідження крайового запалення ясен та не включав великих представницьких зразків. Таким чином, конкретний механізм впливу куріння на захворювання ясен залишається з'ясувати, особливо стосовно думки, що куріння може маскувати ознаки запалення ясен. Відсутність наукового розуміння в цьому плані може призвести до оманливих діагностичних

підходів [200]. Доступні результати дослідження, проведеного на багатоступеневій вибірці ймовірності жителів з Сантьяго, Тукумана та Порто Алегре, яке досягло репрезентативності, як це продемонструвало розподіл за віком та статтю. Спрямоване на вивчення впливу куріння на виявлення захворювань ясен, воно довело, що висока поширеність (> 90%) запалення ясен гінгівальний індекс > 0,5 у цих трьох містах та показало, що старший вік, нижчий рівень освіти, вищий рівень цукру в крові та діабет пов'язані з більшим запаленням ясен [68; 260]. Ретельне, на шести поверхневих ділянках зубу, визначення пародонтального захворювання є значно поширеним також у сукупності з відносно низько пороговим визначенням запалення ясен (GI > 0,5) та розглядає наявність ясенної кровотечі як клінічну ознаку запалення. Обґрунтування використання цих двох заходів клінічного запалення ясен полягає в тому, що в епідеміологічних та клінічних умовах це доступні інструменти. Щоденна оцінка субклінічного запального стану неможлива. Бааб та ін. продемонстрували зміни в десневому кровоточі у курців, що відповідає субклінічному запаленню. Вони висунули гіпотезу, спираючись на свої та чужі результати, використовуючи лабораторні підходи (наприклад, гістологію), що при основній запальній клітинній інфільтрації запалення ясен може бути присутнім, незважаючи на відсутність клінічних проявів. Цей прихований запальний стан може пояснити високий рівень руйнування пародонта, який спостерігається у курців [37; 140; 293]. Нещодавно спільна публікація Європейської Федерації та Американської академії пародонтології характеризувала куріння як модифікатор ступеня класифікації періодонтиту з глибоким впливом на тканини ясен. Передбачалося, що вазоконстрикція, спричинена курінням, разом з фіброзом може бути відповідальною за маскування клінічних ознак запалення (наприклад, кровотечі при зондуванні), незважаючи на основний запальний інфільтрат у курця [74; 219]. Безумовно, керування розробкою профілактичних та терапевтичних стратегій є можливим тільки при доведеному взаємному зв'язку запалення ясен з можливими показниками ризику, зокрема палінням. Але ж, на жаль відомі джерела масштабних епідеміологічних досліджень є мізерними та суперечливими, якщо мова йде про паління та захворювання пародонта у дітей та підлітків. Практично у всіх наукових

працях або не оцінювали запалення ясен, або не підкреслювали це як головний результат паління. Оцінка впливу дитячого куріння на запалення ясен раніше не вивчався глибоко, особливо в опитуваннях населення у зв'язку з певними методологічними складнощами. Так, наприклад, дослідження, які вивчали запалення ясен, та були зосереджені переважно на дітях, були незвичні тим, що поєднували репрезентативний зразок трьох міст Південної Америки, з точно таким же протоколом оцінки запалення ясен у дорослих [61; 108; 216]. Результати цього дослідження підкреслюють декілька важливих моментів, пов'язаних із впливом паління на стан органів та тканин порожнини рота. По-перше, слід підкреслити, що курці схильні до поганої гігієни ротової порожнини, але хоча наявність зубного нальоту не є свідченням захворювання саме по собі, рівень бляшок відображає гігієну ротової порожнини під час обстеження, а утворення зубного каменю відображає накопичувальну присутність біоплівки. Ми зосредили нашу оцінку обчислення на передніх зубах нижньої щелепи, оскільки вони, як правило, є найчастіше локусом утворення зубного каменю. Оскільки запалення ясен пов'язане з гігієнічними засобами порожнини рота, присутність подібних відкладень була розцінена на рівні поведінкових звичок, що узгоджується з попередніми висновками інших вчених про неоптимальну поведінку, пов'язану зі здоров'ям у курців. Це, у свою чергу, допомагає у пошуку додаткових методів впливу на даний контингент хворих [49; 191; 272].

Вивчення результатів дослідження інших авторів показало, що поряд з палінням обважуючими показниками були старший вік, менша освіта, високий індекс маси тіла та діабет, які були пов'язані з більш активним клінічно виявленим запаленням ясен. Геріатричні аспекти пародонтальної епідеміології є добре вивченими та пов'язуються з погіршенням гігієнічних аспектів порожнини рота, пов'язаних з віком. Тим часом, епідеміологічні дослідження продемонстрували посилення запалення ясен у курців, хворих на діабет [54]. Вплив освіти на здоров'я пародонту курців також добре продемонстровано в епідеміологічних пародонтальних дослідженнях. У цьому дослідженні кращій пародонтальний статус та менша кількість куріння, як правило, збігаються з більшою освітою. Особи з

університетським ступенем мали майже на 80% менш уразливі ясна. Вища освіта також виявилася корисною у програмах відмови від куріння. Тому освіту слід аналізувати як важливу змінну у взаємозв'язку між курінням та запаленням ясен [260; 287; 294]. Також відомі дослідження, щодо впливу інтенсивності паління на пародонтологічне здоров'я людини. Крім того, що куріння розцінюється як основний фактор ризику розвитку пародонтиту, епідеміологічні дослідження деяких авторів, показали, що також є глибокий вплив на поширеність, ступінь та тяжкість всіх захворювань пародонту [135]. Було виявлено, що клінічні параметри, включаючи глибину зондування кишені, втрату клінічного з'єднання збільшуються у курців порівняно з тими, що не курять. Однак цікаво відзначити зменшення кровотечі при зондуванні та зменшення запальної реакції на накопичення бляшок у курців порівняно з тими, що не курять [130; 270]. Ці зміни були визначені та віднесені різними дослідниками до змін мікроциркуляції ясенного з'єднання та підвищенню товщини епітелію ясеневого з'єднання серед курців, що маскує ознаки запалення [52; 239; 277].

Також, в численних дослідженнях повідомляється, що у курців спостерігається зниження щільності судин та зменшення просвіту ділянки судин ясен [194]. Доведеним вважається і той факт, що нікотин збільшує швидкість проліферації гінгівального епітелію з'єднання, тим самим збільшуючи товщину епітелію серед курців [120]. Однак у цих дослідженнях порівнюються судинно-епітеліальні зміни у курців, які страждають на пародонтит, із здоровими тканинами пародонта дорослих людей, що не курять. Згідно отриманим результатам, запалення призводить до судинних змін, таких як збільшення щільності та розширення, а також проліферація епітелію незалежно від статусу та стажу куріння. Визначення таких же показників у дитячому та підлітковому віці на жаль до цього часу не проводилося [59]. Отже, це дослідження, що призначене для вивчення щільності судин, просвіту та товщини епітелію в яснах курців, які страждають на хронічний запальний процес у тканинах пародонта, та порівняння його з яснами некурящих з хронічним пародонтитом. Вони свідчать, що важке куріння може зменшити ороговіння та зменшити кровотік ясен, тим самим впливаючи на оцінку клінічних

проявів запалення ясен, забезпечуючи підтримку уявлення про те, що важке куріння маскує клінічні симптоми запалення ясен. Це дослідження показало, що куріння має різноманітний вплив на захворювань ясен. Коли легке куріння асоціювалося із посиленням запалення ясен, важке куріння, його маскувало. Цей ефект слід враховувати в клінічних умовах, а також в епідеміологічних дослідженнях, щоб контролювати можливий маскуючий ефект куріння на пародонтальний статус. Це дослідження дозволяє припустити, що, якщо куріння впливає на ясенні кровотечі клінічно релевантним чином, ефект проявляється особливо у важких курців [152].

Передбачається, що результати цього дослідження пройдуть довгий шлях у розумінні ролі судинних та епітеліальних змін у патогенезі пародонтозу серед курців. Отже, куріння є дуже важливим питанням в оральній епідеміології. Окрім того, що дослідження доводять негативний вплив паління на пародонтальний статус, на сьогодні вже доведено його асоціацію з раком ротової порожнини [176; 280]. Співіснування декількох, окрім куріння, показників ризику запалення ясен вказує на необхідність загального підходу до проблеми, який був би корисним для виявлення та управління кількома як загально соматичними патологічними станами, так і місцевим стоматологічним статусом, особливо в контексті заохочення відмови від куріння. Освіта також може призвести до покращення здоров'я ротової порожнини. Отже, стоматологічний прийом є частиною у комплексі дій охорони здоров'я, яка має важливу роль у заохоченні пацієнтів кинути палити. Особливої актуальності це набуває, якщо мова йде про дитяче та підліткове паління. Незважаючи на сучасний арсенал заходів та засобів стоматологічного обстеження, питання про безпосередній механізм впливу на дитячий пародонт паління є практично невирішеним. Внаслідок, стоматологічна практика має досить вузький спектр засобів впливу на профілактику та лікування патологічних змін у тканинах пародонту дітей та підлітків, що страждають на аддикцію паління.

При тому, про що свідчать наведені літературні дані, порушення тканинного гомеостазу у ранньому віці реалізується у суттєвих патологічних змінах у більш літньому віці, навіть, якщо у підлітковому віці формування патологічного стану не відбулося. Тому, на наш погляд, необхідні подальші дослідження як загального

епідеміологічного напрямку, з метою визначення масштабу проблеми паління серед дітей та підлітків та дослідження його ймовірного впливу на стан органів та тканин порожнини ротової порожнини, так і визначення тонких механізмів формування патологічного стану у тканинах пародонту під впливом дії Табачного диму. На основі отриманих даних можна буде визначити пріоритети основних шляхів подолання цієї проблеми із застосуванням відомих у світовій практиці заходів та засобів.

Висновки до розділу 1:

Аналіз сучасної літератури виявив, однією з актуальніших проблем як соціального, так і медичного характеру є тютюнопаління. Зокрема, особливої гостроти це набуває серед дитячого контингенту хворих. Багатофакторність впливу даної згубної звички на організм людини вивчається досить тривалий час, але і досі не має чіткого уявлення про всі наслідки впливу тютюнопаління на дитячий організм, як і не має точних визначених шляхів негативного впливу на стан органів та тканин порожнини рота як прямої, так і опосередкованої дії. Отже, сукупність невирішених питань, які щільно пов'язані за етіологічними, патогенетичними, соціальними та лікувальними аспектами створює певну наукову зацікавленість у вирішенні такої важливої проблеми, як захворювання пародонту у дітей з активним тютюнопалінням. Доцільним і актуальним є проведення даного дослідження, з метою оптимізації методів профілактики та запобігання подальшого прогресування змін в тканинах пародонту і виникнення ускладнень дітей з активним тютюнопалінням.

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження та загальна характеристика обстежених пацієнтів

Дисертаційне дослідження проведено протягом 2019-2022 рр. на базі «Німецької стоматологічної клініки Бремен», місто Київ на підставі договору про науково-практичне співробітництво між ПП «Німецька стоматологічна клініка Бремен» та кафедрою стоматології дитячого віку та імплантології Харківського національного медичного університету (ХНМУ); на кафедрі стоматології дитячого віку та імплантології ХНМУ (завідувачка кафедри – д.мед.н., професор Р.С. Назарян), яка розташована на базі Університетського стоматологічного центру м. Харків (директор – Бірюкова М.М.) та на базі стоматологічної клініки «Діадент» м. Харків. Біохімічне дослідження проведено у Центральна науково-дослідна лабораторія ХНМУ. Експериментальне дослідження у Віварії Харківського національного медичного університету.

Дисертаційна робота проводилась із дотриманням основних біоетичних норм і вимог Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини в якості суб'єкта дослідження (1964-2013 рр.), Конвенції Ради Європи «Про права людини та біомедицину» (1977 р.), відповідного положення Всесвітньої організації охорони здоров'я, діючого в Україні законодавства, закону України «Про лікарські засоби» (1996 р., ст. 7,8, 12), принципів ICH GCP (2008 р.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 «Про затвердження Правил проведення клінічних випробувань та експертизи матеріалів клінічних випробувань» і «Типового положення про комісію з питань етики», зі змінами і доповненнями. Дотримання морально-біоетичних норм при проведенні дослідження засвідчила комісія з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 6 від 01.03.2023). Пацієнти та їх батьки були повністю інформовані про мету та методи дослідження, про потенційні користь і ризик, а також можливий дискомфорт при проведенні діагностики та лікування.

Для реалізації поставлених завдань було проведено обстеження 102 школярів віком від 12 до 17 років, які навчаються в загальноосвітніх школах міста Харкова та Києва.

Критерії включення до дослідження:

1. Діти віком від 12 до 17 років.
2. Діагноз хронічний катаральний гінгівіт.
3. Діти які мають звичку тютюнопаління, та які не палять.
4. Інформована згода пацієнта та його бітьків.

Критеріями виключення при формуванні даної категорії пацієнтів вважали :

1. Ненадання інформованої згоди батьками пацієнта.
2. Відмова пацієнтів від обстеження.
3. Пацієнти молодше 12 років і старше 17 років.
4. Неспроможність дотримуватися вимог дослідження і проходити процедури дослідження.
5. Вагітні жінки.
6. Важка супровідна патологія внутрішніх органів з функціональною недостатністю.
7. Цукровий діабет.
8. Гіперпаратиреоз, тиреотоксикоз.
9. Ревматологічні захворювання.
10. Активний туберкульоз.
11. Тяжка ниркова та печінкова недостатність.
12. Венеричні захворювання.
13. Обтяжений алергологічний анамнез.
14. HIV-позитивні або люди, хворі на СНІД

Не існує наукових, медичних, етичних та інших причин, щоб не включати учасників за ознакою статі, раси, нацменшин.

У дослідженні взяли участь 102 пацієнтів ,які навчаються в загальноосвітніх школах міста Харкова та Києва. При цьому, захворювання тканин пародонта було

виявлено у 62 дітей: гострий катаральний гінгівіт у 8 осіб та хронічний генералізований катаральний гінгівіт – у 54 особи.

Розподіл дітей на групи відбувався у залежності від того палять вони, чи ні. Отже, основну групу склали 63 підлітки, від 12 до 17 років, які палять, контрольну – 39 підлітків, від 12 до 17 років, які не палять. В основній групі кількість хлопців складала 54 (85,7%), дівчаток – 9 (14,3%).

До складу контрольної групи увійшло 25 (64,1%) хлопців та 14 (35,9%) дівчатко.

Групу спостереження, у якої був верифікований діагноз „хронічний генералізований катаральний гінгівіт” різного ступеню важкості, склали серед підлітків, що палять 50 (79,4%), серед підлітків, які не палять – 4 (10,3%). Діагноз «гострий катаральний гінгівіт» було діагностовано у 6 (9,5%) осіб, що палять, та у 4(10,3%) осіб, що не є курцями. Питома вага здорових осіб в основній групі складала 7 (11,1%), у контрольній – 33 (84,6%).

Гендерний розподіл в основній групі серед підлітків хворих на хронічний катаральний гінгівіт, був представлений таким чином: хлопчиків – 43 (86%), дівчаток – 7 (14%), серед підлітків основної групи, хворих на гострий катаральний гінгівіт були тільки хлопці 6 (100%) осіб, при цьому серед підлітків без діагностованих захворювань пародонта було хлопчиків – 5 (71,4%), дівчаток – 2 (28,6%).

У контрольній групі гендерний розподіл виглядав наступним чином: серед підлітків з хронічним катаральним гінгівітом було хлопців 4 (100%), з гострим катаральним гінгівітом було хлопців 2 (100%), серед здорових підлітків, що не палять було хлопців 19 (57,6%), дівчаток – 14 (42,4%).

Розподіл всіх обстежених підлітків за діагнозом та за статтю представлений у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених дітей за діагнозом та статтю

Хлопчики			Дівчатка		Разом
Група	Абс	%	абс	%	
Пацієнти з хронічним генералізованим катаральним гінгівітом/гострим катаральним гінгівітом					
Основна	43/4	86/100	7	14	50/6
Контрольна	4/2	100/100	-	-	4/2
Діти без ознак захворювань тканин пародонта					
Основна	5	71,4	2	28,6	7
Контрольна	19	57,6	14	42,4	33

Застосовано загальноприйнятий метод лікування ХКГ у дітей згідно з наказом МОЗ України N 435 від 31.08.04 « Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча стоматологія». Для дітей основної групи, тобто з аддикцією паління додатково було введено у лікувально профілактичний комплекс дій гель для ясен «Метрогіл Дента» 1 раз на день, ввечері, Квертулин по 1 таблетки 2 рази на день протягом 10 днів кожні 3 місяці.

2.2 Методологія клінічного обстеження

Клінічне обстеження підлітків проводили з застосуванням загальноприйнятих методів. В процесі огляду всі клінічні дані, тобто скарги, анамнез, клінічні методи, параклінічні методи дослідження, були зафіксовані у карті обстеження персонально щодо кожного пацієнта. Методологія передбачала збір анамнезу, огляд, пальпацію, перкусію, а також індексне оцінювання і інструментальні дослідження [17].

Процес опитування передбачав з'ясування особливостей загально соматичного стану підлітку, можливу наявність супутніх захворювань. Визначались

скарги, щодо стоматологічних захворювань частота та необхідність звернення щодо проведення профілактичних заходів, оцінювалися терміни прорізування та зміни зубів, стан навиків гігієни порожнини рота.

Зовнішній огляд щелепна-лицевої ділянки проводили згідно стандартам які передбачали оцінку симетрії, пропорційності обличчя, стану шкіри, вираженості підборіддя і носогубних складок, лінію змикання та стан шкіри губ, наявність на них патологічних елементів.

Внутрішньо ротовий огляд включав: оцінку глибини присінка порожнини рота, рівень прикріплення та міцність вуздечок губ і язика. При огляді ясен звертали увагу на колір слизової оболонки, топографію ясенного краю, тургор тканин, наявність зуба-ясенних кишень, кровоточивості, характеристику зубних відкладень. Огляд язика передбачав визначення таких параметрів, як його розмір, колір, рухливість, стан сосочків. Оцінка стану слизової оболонки порожнини рота відбувалася за параметрами: кольору, вологості, судинного малюнку, стану вивідних протоків слинних залоз.

Також аналізу підлягав характер співвідношення щелеп, розташування зубів, кількість зубів у відповідності до вікових особливостей, фізіологічність прорізування зубів, каріозні та некаріозні ураження, травмуючі фактори.

У дослідженні використовувалися наступні показники:

1) Індекс гігієни порожнини рота на зубний наліт, в частині оцінки гігієни порожнини рота з урахуванням позицій лише зубного нальоту – індекс Федорова-Володкіної;

2) комбінований індекс гігієни порожнини рота, який враховує як зубний наліт, так і зубний камінь - індекс гігієни порожнини рота Green Vermilion;

3) Індекс запалення ясен у зв'язку з характеристикою запального процесу при гінгівіті та пародонтиті: поширеність, ступінь запалення, інтенсивність – індекс РМА. Хронічний генералізований катаральний гінгівіт не супроводжується деструктивними змінами пародонту. Індекс РМА є зворотним і використовується для оцінки ефективності лікування за відсутності деструкції.

4) Індекс кровоточивості ясенної борозни (за Мунлеманом – Соном).

Індекс Федорова-Володкіної. Методика визначення полягає у фарбуванні вестибулярних поверхонь шести нижніх фронтальних зубів 321| 123 зубів водовмісним розчином. Кількісну оцінку проводили по п'ятибальній системі:

- фарбування всієї поверхні коронки зуба – 5 балів;
- фарбування $\frac{3}{4}$ поверхні коронки зуба – 4 бали;
- фарбування $\frac{1}{2}$ поверхні коронки зуба – 3 бали;
- фарбування $\frac{1}{4}$ поверхні коронки зуба – 2 бали;
- відсутність фарбування поверхні коронки зуба – 1 бал.

Розрахунок проводили за формулою:

Сума балів біля кожного зуба

ІГ = кількість обстежених зубів

При визначенні якості гігієни порожнини рота досліджуваний показник інтерпретували наступним чином:

- 1,1 – 1,5 балів – хороший індекс гігієни;
- 1,6 – 2,0 балів – задовільний;
- 2,1 – 2,5 балів – незадовільний;
- 2,6 – 3,4 балів – поганий;
- 3,5 – 5,0 балів – дуже поганий індекс гігієни.

Індекс гігієни порожнини рота Грин-Вермільона. Для оцінки гігієнічного стану порожнини рота використовували спрощений індекс гігієни порожнини рота (Oral Hygiene Index-Simplified) Green-Vermillion (1964).

Спрощений гігієнічний індекс ОНІ-S (Green-Vermillion). Для його визначення забарвлювали вестибулярні поверхні 11, 16, 26, 31-го та язикові поверхні 36, 46-го зубів водовмісним розчином (Шиллера-Писарева). На досліджуваних поверхнях спершу визначали зубний наліт – Debris-index (DI), а потім – зубний камінь – Calculus-index (CI).

Оцінку гігієнічного індексу здійснювали за наступною системою:

Зубний наліт (DI)

- 0 – відсутній;
- 1 – покриває 1/3 поверхні коронки зуба;
- 2 – покриває 2/3 поверхні коронки зуба;
- 3 – покриває понад 2/3 поверхні коронки зуба.

Зубний камінь (СІ)

- 0 – не виявлений;
- 1 – над'ясенний зубний камінь покриває 1/3 коронки зуба;
- 2 – над'ясенний зубний камінь покриває 2/3 коронки зуба і (або) під'ясенний зубний камінь у вигляді окремих конгломератів;
- 3 – над'ясенний зубний камінь покриває 2/3 коронки зуба і (або) під'ясенний зубний камінь покриває пришийкову частину зуба.

Значення індексу обчислювали за наступною формулою:

$$\text{ОHI-S} = \left(\frac{\sum \text{зн} \sum \text{зн}}{n \cdot n} \right) + \left(\frac{\sum \text{зк} \sum \text{зк}}{n \cdot n} \right),$$

де Σ – сума балів;

зн – зубний наліт;

зк – зубний камінь;

n – кількість обстежуваних зубів.

Інтерпретація результатів представлена у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Інтерпретація результатів індексу Oral Hygiene Index Simplified (ОHI-S) за Green-Vermillion

Значення ОHI-S	Оцінка ОHI-S	Оцінка гігієни порожнини рота
0,0 – 0,6	Низький	Добра
0,7 – 1,6	Середній	Задовільна

Продовження таблиці 2.2

1,7 – 2,5	Високий	Незадовільна
2,6 – 3,0	Дуже високий	Погана

Для оцінки стану тканин пародонту використовували папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА) та індекс кровоточивості ясенної борозни (за Munlemann-Son).

РМА індекс, запропонований Masser використовували для оцінки тяжкості гінгівіту. Оцінювали стан ясен біля кожного зуба візуально або після забарвлення їх розчином Шиллера – Писарева. При здоровому пародонті слизова оболонка ясен забарвлюється в солом'яно – жовтий колір – негативна проба. При хронічному запаленні в ясна збільшується кількість глікогену, який забарвлюється йодом у коричневий колір: від світло- коричневого при легкому запаленні (слабко позитивна проба) до темно коричневого при тяжкому ступені запалення – позитивна проба.

Індекс РМА оцінювали за такими критеріями:

- 0 – відсутність запалення;
- 1 – запалення тільки ясенного сосочка (Р);
- 2 – запалення маргінальних ясен (М);
- 3 – запалення альвеолярних ясен (А).

Індекс РМА обчислювали за формулою:

$$РМА = \left(\frac{\text{сумма балів}}{\text{кількість зубів}} \frac{\text{сумма балів}}{\text{кількість зубів}} \right)$$

Кількість зубів (якщо збережена цілісність зубних рядів) враховували залежно від віку пацієнта:

6 – 11 років – 24 зуби;

12 -14 років – 28 зубів;

15 років і старші – 30 зубів.

При відсутності зубів ділили на кількість зубів, наявних у порожнині рота.

У нормі індекс РМА дорівнює 0. Чим більше цифрове значення індексу, тим вища інтенсивність гінгівіту.

Критерії оцінки інтенсивності гінгівіту за індексом РМА:

- < 1 - легкий ступінь,
- 1 - середній ступінь,
- >1 - тяжкий ступінь.

Індекс кровоточивості ясенної борозни (за Munlemann – Son). Ступінь кровоточивості ясенної борозни визначали через 30 секунд після обережного її зондування пародонтальним зондом. У цьому індексі відображені шість ступенів запалення:

- 0 ступінь: зовнішній вигляд ясен не змінений, при зондуванні кровоточивість відсутня;
- 1 ступінь: зовнішній вигляд ясен не змінений, при зондуванні виникає кровоточивість;
- 2 ступінь: поява зміни кольору ясен у наслідок запалення, при зондуванні виникає кровоточивість;
- 3 ступінь: аналогічно 2 ступеню, крім цього з'являється легкий набряк ясен;
- 4 ступінь: аналогічно 3 ступеню, можливе виникнення вираженого запального набряку;
- 5 ступінь: аналогічно 4 ступеню, можливе виникнення спонтанної кровотечі та ерозії епітелію ясен.

2.3 Клініко-лабораторні методи обстеження

З метою підвищення ефективності діагностики та визначення факторів ризику формування захворювань тканин пародонта у підлітків використовували стандартизовані діагностичні набори Plaque Indicator Kit (GC, Японія) і Saliva-Check (GC, Японія).

Тест-система Plaque Indicator Kit (GC, Японія). Дана система використовується з метою визначення рН зубного нальоту та його давності перебування на поверхні зуба (до 48 годин та більше 48 годин).

Методика, за якою проводили вивчення рН нальоту, передбачала зішкрібання зубних нашарувань одноразовим інструментом з міжзубних поверхонь молярів нижньої щелепи. Інструмент з нашаруваннями вміщували на 1 секунду в розчин А. Зубні нашарування на інструменті фарбувалися у зелений колір. Потім інструмент виймали з розчину та утримували 5 хвилин на повітрі, потім визначався безпосередньо рівень рН. Порівнювали колір зразка та колір індикаторної шкали (червоний колір – $\text{pH} < 5,5$; помаранчевий – pH в межах $5,49 - 6,49$; жовтий – в межах $6,5 - 6,99$; зелений - $\text{pH} > 7,0$).

Візуалізація терміну перебування зубних нашарувань на поверхні емалі зубів відбувалася за наступною методикою:

1. наносили гель на поверхню зубів;
2. пацієнт споліскував рот водою
3. колір на поверхні зубів визначали візуально;
4. відтінок в межах рожевого або червоного вказує на давність нальоту до 48 годин, синій або фіолетовий – понад 48 годин.

Тест-системи Saliva-Check (GC, Японія). Також був візуалізований об'єм слиновиділення. Візуалізацію виконували за допомогою спостереження за слизовою оболонкою нижньої губи, де після висушування з'являлися краплини слини біля малих слинних залоз (тест 1). Оцінка відбувалася за наступними показниками:

1. рівень природного слиновиділення оцінювали як нормальний, коли краплі слини з'являлися впродовж 30 - 60 секунд;
2. як низький – при перевищенні терміну 60 секунд;
3. як високий – при появі ознак до 30 секунд.

Щодо в'язкості слини (тест 2), то її при візуальному спостереженні оцінювали наступним чином:

1. значно підвищена – слина піниться, тягнеться нитками;
2. підвищена – слина піниться, є пухирці;
3. нормальна – слина прозора водяниста.

Щодо природнього рівню рН слини, то його визначали з використанням стрип-тесту (тест 3) за наступною методикою:

1. пацієнт спльовував нестимульовану слину в спеціальну ємність;
2. тест-стрічку занурювали у ємність з слиною на 10 секунд, далі колір стрічки порівнювали зі стандартною шкалою і оцінювали за характером фарбування:
 - червона – рН в межах 5,0 – 5,9;
 - жовта – рН в межах 6,0 – 6,7;
 - зелена – рН в межах 6,8 – 7,8.

Щодо визначення рівня стимульованого слиновиділення, то його проводили шляхом оцінки об'єму виділеної слини у пацієнта (тест 4). Пацієнту давали жувати шматочок воску протягом 30 секунд, після цього він спльовував слину у мірну ємність. Потім пацієнт продовжував жувати віск впродовж 5 хвилин спльовуючи слину в мірну ємність з рівними інтервалами часу. Рівень стимульованого слиновиділення вважали:

1. як нормальний при об'ємі 3,5 – 5,0 мл;
2. дуже низький – при об'ємі до 3,5 мл.

Для оцінки рН стимульованої слини (тест 5) використовували зібрану стимульовану слину. При цьому процедура проведення тесту та оцінка його результатів аналогічна тесту 3.

Щодо буферну ємність слини (тест 6), то її визначали за допомогою спеціальних стрип-смужок. Методика полягала у наступному: слину за допомогою піпетки наносили на кожне з трьох тестових полів, через 2 хвилини після цього фіксували

зміну кольору від зеленого до червоного та оцінювали в балах. Буферні ємність слини оцінювали:

1. як нормальну при загальній сумі балів 10 – 12;
2. як низьку – при 6 – 9 балах;
3. як дуже низьку – 0 – 5 балів.

Визначення мінералізуючого потенціалу ротової рідини

Нестимульована ротова рідина (для оцінки мінералізуючого потенціалу ротової рідини). Ротову рідину забирали через дві години після прийому їжі дитиною. За допомогою стерильної пластмасової ложки збирали нестимульовану слину з під'язикової ділянки порожнини рота. З краплі ротової рідини наносили на предметне скло, яке попередньо було знежирене та пронумеровано, та висушували при температурі 18-25°C в горизонтальному положенні. Отримані результати вивчали у світлі монокулярного мікроскопу «БІОЛАМ С1». Фото кристалів зроблено через мікрофотонасадку МФН-9. При мікроскопії висушених крапель виявляли тип мікрокристалізації слини та оцінювали мінералізуючий потенціал слини (МПС), який виражали у балах:

1. 0,0-1,0 – дуже низький;
2. 1,1-2,0 – низький;
3. 2,1-3,0 – задовільний;
4. 3,1-4,0 – високий
5. 4-5,0 – дуже високий.

Біохімічне дослідження ротової рідини

У пацієнтів вранці натщесерце відбирали ротову рідину для біохімічного аналізу шляхом спльовування в мірну пробірку. Щоб уникнути утворення підвищеної концентрації нітратів і нітритів у ротовій рідині, пацієнтам рекомендували протягом 3 днів до початку лікування уникати вживання продуктів, що містять барвники (ковбаси, сосиски, кетчуп, ранньостиглі овочі тощо).

Визначення ступеню ураження судинного русла тканин пародонта у підлітків проводили з використанням біохімічного аналізу ротової рідини на виявлення в ній прогностичних маркерів порушення мікроциркуляції у тканинах пародонта. Так, для цього проводили визначення кількості аргініну за методом S.Sakaguchi (реакція з α -нафтолом) [17]. Для цього в абсорбційну колонку поміщали пермутит, повільно пропускали крізь нього 5 мл розчину, який досліджується, потім промивали розчином NaCl (0,3%). Для визначення аргініну брали 2 мл розчину, додавали 0,5 мл холодного розчину α -нафтолу та сечовини (0,2% розчин α -нафтолу в абсолютному спирті, який перед використанням був розведений у пропорції 1:4 10% розчином сечовини). Через 2 хвилини додавали 0,2 мл розчину гіпоброміту натрію (0,66 мл бром у 100 мл 5 % розчину NaOH). Розчин залишали на 20 хвилин при 0°C, потім швидко доводили до кімнатної температури та вимірювали оптичну густину на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 525 нм. Кількісний вміст цитруліну визначали за методом A.G. Gornall та A.Hunter (реакція з діацетілмонооксимом у сильноокислому середовищі) [18]. Для визначення цитруліну 0,7 мл зразка матеріалу інкубували з 0,1 мл уреазу (Sigma, США) розчин 15 мг/мл протягом 15 хвилин при 37°C. Потім додавали 0,2 мл трихлороцтової кислоти (20%) та центрифугували (2 хв, 12000 об/хв.) Та проводили реакцію з діацетілмонооксимом. Кількісний вміст сечовини, визначався діацетілмонооксимним методом, за допомогою стандартного набору реактивів фірми «Felicity» Україна. Визначення концентрації нітратів і нітритів проводили за допомогою діазореакції із реактивом Грісса-Ілосвая. Кількісне визначення нітритів основане на спектрофотометрії фарбника, який створюється у видимій та ультрафіолетовій частині спектру, так як оптична щільність (питома вага) азофарбника пропорційна концентрації нітрит іонів. Визначення концентрації нітратів та нітритів відбувається у сумі.

2.4. Проведення експериментального дослідження

Сорок десяти тижневих щурів WAG (самці 86-94 г) були отримані з Віварію Харківського національного медичного університету. Їх утримували при контрольованій температурі (21 ± 20 °C) і відносній вологості (50-70%), 12-12 годинному циклі світло-темрява і вільному доступі до корму для гризунів і води *ad libitum*. Усі експериментальні процедури були проведені відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях. Тварин випадковим чином розділили на чотири групи по 10 тварин:

1 група – контрольна група;

2 група складалася з тварин, що отримували півроку моделювання паління;

3 група – тварини, які на тлі паління отримували класичну схему профілактики запальна-дистрофічних процесів ротової порожнини відповідно протоколу надання медичної допомоги,

4 група – тварини, які піддавалися курінню та отримували запропоновану нами терапію з застосуванням комплексу гелю «Метрогіл Дента» та Квертуліну.

Паління створювалося за допомогою камери Боярчука (рис. 2.1) , яка працювала в однопрохідному режимі з подачею палільного матеріалу, що контролювалася зовні за допомогою дозувального насоса.



Рис. 2.1 Камера Боярчука

Це запобігало рециркуляції куріння, яка могла призвести до фізичного пошкодження респіраторних епітеліальних клітин. Функціональність камери Боярчука заснована на копченні та змішуванні свіжого повітря, що виникає, коли вхідне повітря, що проходить через невеликий отвір, зустрічається з потоком вхідного копчення. На початку експерименту щурам давали 2 тижні для адаптації до камери Боярчука. Для тимчасової адаптації всі щури були піддані дії свіжого повітря (рис. 2.2).



Рис. 2.2 Система контролю подачі палильного матеріалу до камери Боярчука.

Вмикали камеру Боярчука і щурів 2-ї групи витримували протягом 15 хвилин (Рис 2. 3). Для експозиційного розведення повітря подавали зі швидкістю 6 л/хв і додавали копчення зі швидкістю 6 л/хв. Димлення відбувалося зі швидкістю 1 л/хв на порт, що є значенням, близьким до швидкості потоку при затяжці (рис. 2. 4).



Рис. 2.3 Щури у камері Боярчука під час проведення експерименту
(зовнішній вигляд).



Рис. 2.4 Щури у камері Боярчука під час проведення експерименту
(вигляд з боку камери).

Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом, після чого препарували нижні щелепи.

Для подальшого гістологічного та гістохімічного дослідження ясенна-кістково-зубні блоки правої щелепи та ясна лівої щелепи фіксували в нейтральному 10% формаліні. Зрізи після декальцинації ясенна-кістково-зубних блоків і стандартного парафінування забарвлювали гематоксилін-еозином, пікрофуксином за ван Гізоном, за Рего. Препарати досліджували на мікроскопі «Olympus BX-41» з подальшою обробкою за допомогою програмного забезпечення «Olympus DP-soft, версія 3.2». Морфометричні дослідження проводили в зоні ясен, яка була обрана для морфологічної інтерпретації. Для кожної групи (%) оцінювали об'єми питомої щільності судин мікроциркуляторного русла (МЦР), питомої щільності сполучної тканини lamina propria та питомої ділянки тканини з ішемією. Виявляли чорну ділянку тканини як зону ішемії на предметних стеклах, забарвлених за Рего.

Роботу проведено відповідно до діючого в Україні законодавства, законів України «Про лікарські засоби» зі змінами та доповненнями, ст. 7, 8; «Про захист тварин від жорстокого поводження», ч. 3-4, ст. 26, 31; розпорядження Кабінету Міністрів України від 28 липня 2010 року № 1585 «Про затвердження переліку нормативно-правових актів з питань захисту тварин від жорстокого поводження», принципів ICH GCP (2008 р.), GLP (2002 р.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 «Про затвердження Правил проведення клінічних випробувань та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики» зі змінами і доповненнями; наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 р. № 249 «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», Європейської конвенції по захисту хребетних тварин (Страсбург, 18.03.1986 р.), директиви Ради Європейського економічного товариства по захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.1986), Гельсінської декларації Всесвітньої Медичної Асоціації. Дослідження буде виконуватися з мінімальними психологічними втратами з боку експериментальних тварин.

2.5. Статистичні методи дослідження

Дані клінічних досліджень, що проводилися при виконанні дисертаційної роботи, підлягали статистичній обробці. При цьому для обробки кількісних величин використовувалися традиційні методи параметричної статистики, для аналізу якісних ознак, що виражались, в основному, у відсотках, були застосовані непараметричні методи [99].

За допомогою методів параметричної статистики здійснювалась перевірка нормальності розподілу кількісних ознак із використанням критерію Колмогорова-Смірнова; рівність генеральних дисперсій перевірялась за допомогою критерію Фішера; для перевірки гіпотез щодо рівності генеральних середніх використовувався t-критерій Стюдента. Визначення t-критерія дозволило знайти ймовірність того, що середні значення кількісних ознак, розраховані для різних груп, відносяться до однієї і тієї ж сукупності. Якщо ця ймовірність нижче певного рівня значимості, то прийнято вважати, що ці вибірки відносяться до двох різних сукупностей, оскільки їх середні значення мають статистично значимі відмінності, і навпаки, якщо знайдена ймовірність вища вибраного рівня значимості, то ці вибірки належать до однієї сукупності, тобто нема статистично значимих відмінностей між їх середніми значеннями. Критичне значення рівня значимості приймалося рівним 0,05 (5%).

За допомогою параметричних методів визначалися основні статистичні характеристики, а саме: середнє значення, похибка середнього значення, стандартне відхилення тощо. Вибіркові параметри, що наводяться в таблицях дисертаційної роботи, мають такі позначення: M – середнє значення, s – стандартне (середньоквадратичне) відхилення, m – похибка середнього значення, p – досягнутий рівень статичної значимості, n – обсяг аналізованої групи.

Порівняння відносних або виражених у відсотках величин здійснювалося за допомогою критерія χ^2 (хі-квадрат) та критерію Вілкоксона.

Для визначення взаємозв'язків між окремими показниками та тенденцій зміни їх значень використовували методи кореляційно-регресійного аналізу.

Аналіз й обробка статистичних даних проведених клінічних досліджень проводились на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм STATISTICA 6.0 та MS Excel XP.

РОЗДІЛ 3.

ВПЛИВ ПАЛІННЯ НА СЛИЗОВУ ОБОЛОНКУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

3.1 Морфофункціональні особливості тварин групи порівняння

При огляді ротової порожнини тварин цієї групи, виведених з експерименту на 90-й день, слизова оболонка блідо-рожевого кольору, без осередків крововиливів.

При мікроскопічному дослідженні слизової оболонки порожнини рота тварин контрольної групи як альвеолярна, так і маргінальна частина ясен представлені багат шаровим плоским зроговілим епітелієм зі слабо вираженими процесами кератинізації. Визначається чітко виражене диференціювання клітин різних шарів епітелію. Зернистий шар представлений 1-3 шарами клітин, які мають витягнуту в площині, паралельній поверхні шкіри, дещо сплюснену ромбоподібну форму. Клітини містять округлі центрально розташовані ядра та незначну кількість включень, представлених зернами кератогіаліну. Клітини шипуватого шару відрізняються один від одного по мірі наближення до базальної мембрани. Ті, що розташовані поверхнево, мають веретеноподібну форму, цитоплазма візуалізується у формі тонкої облямівки з інтенсивним забарвленням, часто визначаються явища пікнозу. Поверхневі клітини шипуватого шару сплюснені, веретеноподібної форми, часто з явищами пікнозу; цитоплазма у поверхневих епітеліоцитах представлена тонкою інтенсивно забарвленою облямівкою. Клітини шипуватого шару, які розташовані ближче до базальної мембрани, різко відрізняються формою від поверхневих. Насамперед вони пропорційно збільшуються у розмірах, що зумовлено як збільшенням ядра, так і збільшенням об'єму цитоплазми. Крім зміни об'єму, також привертає увагу зміна форми клітин, що також залежить від їх розташування. Якщо для поверхнево розташованих епітеліоцитів шипуватого шару характерна близька до ромбовидної форма, то в міру наближення до базальної мембрани вона змінюється на поліедральну. Також для клітин шипуватого шару характерна зміна їхньої орієнтації: у поверхневих шарах вони розташовані

горизонтально, а в глибоких, прилеглих до базальної мембрани, вони змінюють свою орієнтацію на вертикальну. При цьому вісь епітеліоцитів базального шару розташована суворо перпендикулярно до базальної мембрани. Клітини цього шару мають призматичну форму, містять помірно базофільну цитоплазму. Ядра епітеліоцитів базального шару овальної форми, гіперхромні, однорідні.

Епітелій зубоясенної кишені має деякі відмінності у будові відносно епітелію іншої локалізації. Ознаки кератинізації тут не виражені. Клітини зернистого шару не визначаються, клітини шипуватого шару відрізняються трохи меншим розміром від клітин іншої локалізації у слизовій оболонці. Епітелій без ознак інвазивного росту. Власна пластинка представлена сполучною тканиною з великою кількістю еластичних волокон.

Власна пластинка слизової оболонки ясен складається з поверхнево розташованого, прилеглого до епітелію сосочкового шару та глибокого сітчастого шару. Сосочковий шар утворений пухкою волокнистою сполучною тканиною з переважанням еластичних волокон. Сітчастий шар межує із сосочковим, залягає глибше. Сполучнотканинні волокна цього шару грубіші, в переважній більшості аргірофільні. Візуалізують також поверхнево розташовані тонкі, звивисті, ніжні сполучнотканинні волокна. Поверхневі тонкі, ніжні, звивисті ретикулінові волокна утворюють базальну мембрану та сітку строми.

Між волокнами сполучної тканини розташовуються клітинні елементи, які представлені фібробластами, лімфоцитами, макрофагами, гістіоцитами та опасистими клітинами. Фібробласти розташовуються як у сосочковому, так і в сітчастому шарі. Серед них переважну більшість становлять зрілі клітини. Співвідношення зрілих та юних фібробластів становить приблизно 4:1.

У сосочковому шарі визначаються нечисленні опасисті клітини. Вони розташовані невеликими групами, переважно зосереджені поблизу судин власної пластинки. Лімфоїдні елементи нечисленні, рівномірно розташовані по всій поверхні власної пластинки. Тенденції до злиття клітинних елементів з утворенням велико- або дрібно осередкових скупчень не визначається.

Дані дослідження клітинного складу сполучної тканини власної пластинки слизової оболонки ясен представлені в таблиці 3.1.

Будова сполучної тканини власної пластинки змінюється при віддаленні від поверхні. Так, замість великої кількості еластичних волокон, візуально визначається переважанням колагенових. Вони розташовуються як поодинці, так і в окремих ділянках слизової оболонки формують пучки, найчастіше незначні за розмірами. Межа переходу колагенових волокон у періодонт виражена слабо, нечітко. Проведено фарбування колагенових волокон за ван Гізоном. При фарбуванні вони фуксинофільні.

Періодонт (періодонтальна зв'язка) утворений ретикулярною сполучною тканиною. Займає всю поверхню періодонтальної щілини по всій її протяжності. Відрізняється менш вираженою різноманітністю клітинних елементів, ніж сполучна тканина власної пластинки. Переважним типом клітин тут є фібробласти, вони розташовуються по одиночно, переважно візуалізують в ділянці коренів зубів.

Мікроциркуляторне русло представлено помірна повнокровними судинами дрібного калібру. Форма судин варіабельна та змінюється від округлої, овальної до витягнутої, що, мабуть, можна пояснити напрямками зрізів. Базальна мембрана судинної стінки виражена достатньою мірою, тонка. Ендотеліоцити добре виражені, характеризуються центрально розташованими великими округлими світлими ядрами.

Істотних змін у підгрупах цієї категорії тварин, виведених з експерименту на 180-й день не виявлено. Особливості будови, які визначалися на 180-й день практично ідентичні таким, що й на 90-й день від початку експерименту в контрольній групі. Значних змін у стані тканин слизової оболонки ротової порожнини в порівнянні з попереднім оглядом не виявлено. При огляді слизова оболонка ротової порожнини блідо-рожева, при доторканні скальпелем не кровоточить. Мікроскопічно багат шаровий плоский зроговілий епітелій із слабо вираженими процесами кератинізації вистилає як альвеолярний, так і маргінальний відділ. Зберігається чітко виражене диференціювання клітин різних шарів епітелію. Як і при первинному огляді, зернистий шар представлений 1-3 шарами клітин,

втягнутими в площині, паралельній поверхні шкіри, сплющеної ромбоподібної форми з центрально розташованими ядрами і помірною кількістю включень кертогіаліну. Клітини шипуватого шару відрізняються поліморфізмом. Як і при первинному огляді, чітко простежується залежність їхньої форми від місця розташування. Так, поверхнево розташовані клітини мають веретеноподібну, сплющену форму. Цитоплазма їх представлена тонкою інтенсивною забарвленою облямівкою; також визначаються помірна виражені явища пікнозу. У міру наближення клітин до базальної мембрани, їхня форма змінюється на поліедральну. Також із наближенням до базальної мембрани збільшується розмір клітин. Причому зберігається, як і при первинному огляді, пропорційність – розміри збільшуються як за рахунок цитоплазми, так і за рахунок ядра. Ще однією особливістю, яка характерна для клітин шипуватого шару, є зміна орієнтації клітин у міру наближення до базальної мембрани. Вона змінюється від горизонтальної у поверхневих шарах до практично вертикальної у глибоких. Базальний шар клітин представлений базальними епітеліоцитами призматичної форми, які розташовані суворо перпендикулярно до базальної мембрани. Цитоплазма цих клітин помірна базофільна, ядра великі, округлі, центрально розташовані, гіперхромні.

Як і при первинному огляді, виявлено, що епітелій зуб ясенної кишені має дещо відмінну структуру від інших ділянок слизової оболонки. Процеси кератинізації епітелію так само не виражені при повторному огляді, як і при первинному. Зернистий шар клітин відсутній. Клітини шипуватого шару дещо зменшені у розмірах порівняно з іншими ділянками слизової оболонки. Як і при первинному огляді, ознаки інвазійного росту не визначаються.

Власна пластинка представлена сполучною тканиною, переважним типом волокон є еластичні.

Власна пластинка слизової оболонки ясен представлена двома шарами – сітчастим і сосочковим. Сосочковий шар розташований поверхнево та утворений пухкою волокнистою сполучною тканиною, так само як і при первинному огляді, переважним типом є еластичні волокна. Сітчастий шар прилягає до сосочкового, залягає дещо глибше. Представлений грубими аргірофільними сполучнотканинними

волокнами. Мережа строми та базальна мембрана, навпаки, утворена ніжними тонкими звивистими ретикуліновими волокнами. Забарвлення мікропрепаратів по Рего виявляє зон мікро фокальні ділянки ішемії у власній пластинці слизової. Відносну площу зони ішемії для цієї та інших груп представлено в таблиці 3.2 на прикінці розділу.

Клітинні елементи представлені приблизно в такій же кількості, як і при первинному огляді. Розташовуються вони між волокнами та представлені фібробластами, гістіоцитами, опасистими клітинами, макрофагами та лімфоцитами. Будова даних клітин не відрізняється від таких же при первинному огляді.

Фібробласти є клітинами, що найчастіше зустрічаються, розташовуються в просторі між волокнами сполучної тканини. У переважній більшості представлені зрілими клітинами. Співвідношення між зрілими та юними при повторному огляді також наближено приблизно до 4:1.

Опасисті клітини, як і при первинному огляді зустрічаються зрідка, розташовані поодинокими нечисленними групами, найчастіше візуалізується в сосочковому шарі. Часто вони супроводжують судини сосочкового шару. Лімфоїдні елементи також поодинокі, представлені рівномірно розташованими по всій поверхні власної оболонки групами, без тенденції до злиття.

Так само як і в підгрупі групі тварин, раніше виведених з експерименту, при первинному огляді, будова сполучної тканини власної пластинки змінюється в міру віддалення від поверхні. Еластичні волокна заміщуються колагеновими, які розташовуються поодинокі або групами, утворюючи невеликі за розмірами пучки. Межа переходу колагенових волокон у періодонт погано виражена. На третьому місяці спостереження, так само як і при первинному огляді, проведено фарбування колагенових волокон за ван Гізоном. Виявлено їх фуксинофільність. На 180-й день також не спостерігалося значних відмінностей у структурі пародонту порівняно з первинним оглядом. Представлений він ретикулярною сполучною тканиною, що розташована у періодонтальній щілині. Клітинні елементи представлені у мізерній кількості. Переважають в основному одиночні фібробласти, що розташовуються в ділянці коренів зубів.

Судини мікроциркуляторного русла помірна повнокровні. Також вони характеризуються варіабельністю форми, що залежить від напрямку зрізу. Форма судин змінюється від округлої, овальної до витягнутої, що, мабуть, можна пояснити напрямом зрізу. Базальна мембрана судинної стінки добре виражена, тонка. Ендотелій добре виражений, ядра клітин великі за розмірами, мають округлу форму.

3.2 Морфофункціональні особливості тварин досліджуваної групи (моделювання паління)

Слизова оболонка порожнини рота тварин, виведених з експерименту на 90-й день, бліда, вразлива при інтенсивному русі шпателем по ясна. Маргінальні та альвеолярні ясна вкриті багатошаровим плоским зроговілим епітелієм, процеси кератинізації епітелію у тварин даної групи виражені в незначній мірі, хоча і більш виражені, ніж у контрольній. Відзначаються поодинокі ділянки помірна вираженого гіперкератозу епітелію міжзубного сосочка, ясенної борозни, що проявляється мінімальною мірою вираженим потовщенням верхнього рогового шару, з тенденцією до витончення шипуватого і зернистого шарів. Сосочковий шар добре виражений. На більшій своїй протяжності епітелій має рівну поверхню, подекуди розміщуються невеликих розмірів ділянки западання, зумовлені витонченням епітелію до 1-2 клітин. Кількість зерне кератогіаліну в цитоплазмі епітеліоцитів зернистого шару незначно збільшена порівняно з контрольною групою. У цитоплазмі епітеліоцитів шипуватого та базального шарів відзначається поява одиничних невеликих за розмірами вакуолю. Клітини шипуватого шару мають звичайні розміри, без тенденції до сплюснення. Ознак інвазійного росту епітелію немає. Епітеліоцити базального шару мають звичайну форму, розташовані перпендикулярно до площини базальної мембрани, ядра клітин округлі за формою, гіперхромні.

В ділянці зуб ясенної кишені визначається стоншення епітелію, виражене трохи більше, ніж в інших ділянках слизової оболонки, що також супроводжується

слабко вираженими дистрофічними змінами шипуватого та базального шарів. При цьому процеси кератинізації погано виражені.

Набряк сполучної тканини виражений незначно (рис. 3.1). У периваскулярному просторі визначаються поодинокі невеликі за розмірами осередки скупчення клітин, представлених в основному лімфоцитами та плазмоцитами. У власній пластинці визначаються поодинокі акантотичні тяжі, кількість фібробластів трохи збільшена порівняно з контрольною групою, лейкоцити поодинокі, візуалізують в деяких полях зору.

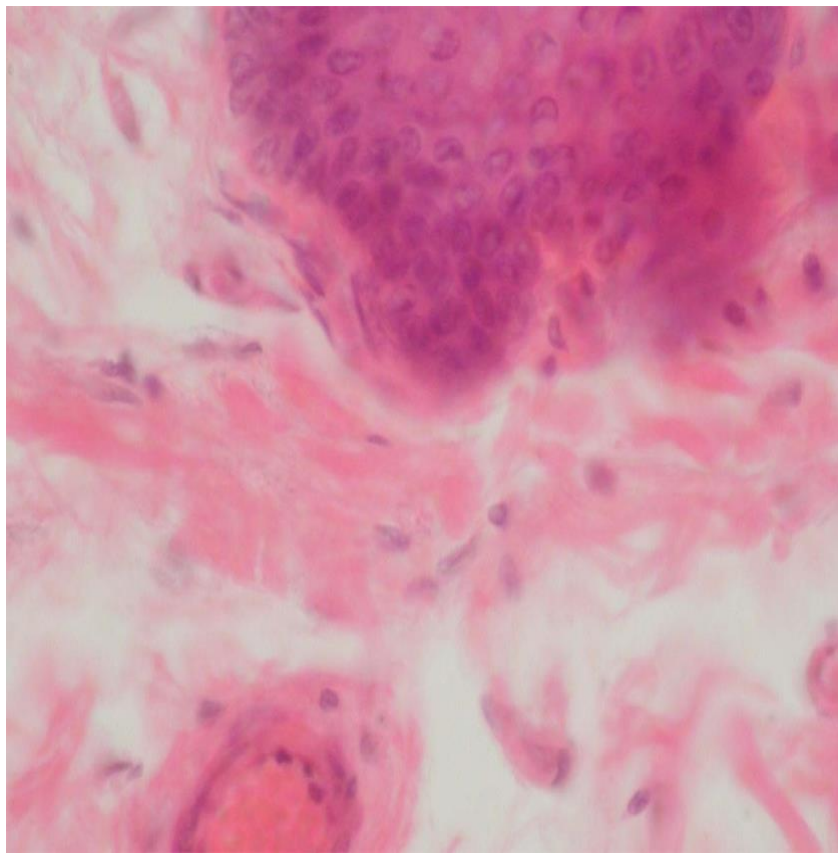


Рис. 3.1 Помірно виражений набряк власної пластинки слизової.

Поява запальних клітинних елементів щурив що палили протягом 90 днів.

Потовщення судинної стінки. Забарвлення гематоксиліном та еозином, x400.

Сітчастий шар має будову, подібну до тварин контрольної групи, склеротичні процеси в ньому не виражені. Зберігається звивистість ретикулінових волокон, як і у тварин контрольної групи, відзначається деяке їх потовщення, без ділянок

гомогенізації. Колагенові волокна без ділянок гіалінізації утворюють невеликі за розмірами пучки. Склеротично змінені ділянки не визначається.

Стінки судин дещо потовщені, ознаки набряку виражені мінімально. У периваскулярному просторі спостерігаються поодинокі ознаки фрагментації та поодинокі ділянки лізису колагенових волокон. Ендотелій соковитий з великими ядрами, цитоплазма при фарбуванні за Браше піронінофільна. Ендотеліальні та адвентиційні клітини звичайних розмірів, гіперхроматія ядер слабо виражена.

Капілярна мережа добре розвинена, визначається поява поодиноких молодих капілярів. В ділянці капілярної мережі розташовується мізерна кількість клітинних елементів, представлена одиничними фібробластами, елементами лімфоцитарного, плазмоцитарного, макрофагальних рядів, опасистими клітинами, нейтрофільними лейкоцитами. Результати типування клітинного складу представлені в таблиці. Базальні мембрани судин нерівномірно потовщені (рис 3.2).

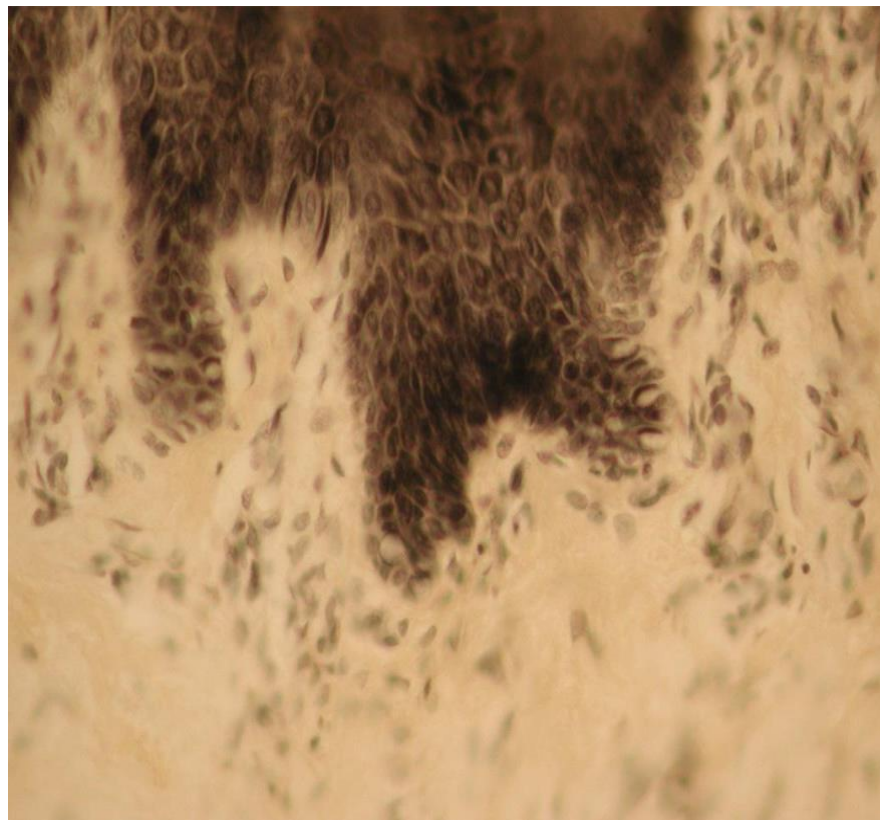


Рис. 3.2 Виражені зони ішемії епітелію в групі паління через 90 днів.

Забарвлення за Рего, х400.

У періодонтальному просторі виявляються поодинокі лімфоцити, макрофаги та нейтрофільні лейкоцити. Капіляри повнокровні з одиничними осередками паравазальних крововиливів, одиничними гіаліновими тромбами у просвіті. При забарвленні за Рего визначаються масивні зони ішемії у вигляді забарвлення тканини у чорний колір. Відзначається незначне потовщення базальних мембран судин мікроциркуляторного русла.

При дослідженні стоматологічним шпателем слизової ротової порожнини тварин досліджуваної групи, виведених з експерименту на 180-й день, визначається її кровоточивість.

При мікроскопічному дослідженні у тварин цієї групи альвеолярна та маргінальна частини ясен вкриті багат шаровим плоским зроговілим епітелієм. При дослідженні слизової оболонки тварин цієї групи виявлено, що процеси кератинізації епітелію виражені достатньою мірою. Епітелій міжзубного сосочка, ясенної борозни з ознаками вираженого гіперкератозу. Шари епітелію погано виражені, межі згладжені. Роговий шар візуалізується краще за інші, потовщений. Шипуватий і зернистий шари витончені. Сосочковий шар власної пластинки погано виражений, межі згладжені. Поверхня епітелію нерівномірна, місцями горбиста: ділянки западання чергуються з ділянками підняття. Поява ділянок западання пояснюється значною мірою витонченням епітелію, що зачіпає всі його шари (товщиною в кілька клітин), виповнених роговою речовиною. Цитоплазма епітеліоцитів зернистого шару містить багато включень у вигляді зерне кератогіаліну, що місцями зливаються та заповнюють практично весь клітинний простір. Клітини шипуватого шару змінені. У їх цитоплазмі визначається помірна кількість вакуолю, які іноді досягають настільки значних розмірів, що за розмірами стають ідентичними ядру. Ідентичні вакуолі визначаються і в клітинах базального шару. Ядра зміщені та визначаються на периферії клітин. Шипуватий шар має тенденцію до сплюснення. У тварин цієї групи спостерігалися ознаки інвазійного росту епітелію, що проявлялося вираженим вrostанням його в підлягаючу тканину, що найчастіше набувало форми колбоподібних виростів, рідше визначалося у вигляді стрічок або тяжів. Патологічні зміни було виявлено й у шарі епітелію,

утвореному базальними клітинами. Насамперед звертало на себе увагу відхилення осі епітеліоцитів від перпендикулярного до базальної мембрани.

Патологічні зміни торкаються слизової оболонки практично у всіх її ділянках, у тому числі в ділянці зуб ясенної кишені. Тут спостерігається максимальна міра вираженості дистрофічних процесів епітелію порівняно з іншими ділянками слизової оболонки. Епітелій у ділянці зуб ясенної кишені різко стоншується, процеси кератинізації епітелію не виражені, визначається злущування поверхневих епітеліоцитів (рис 3.3).

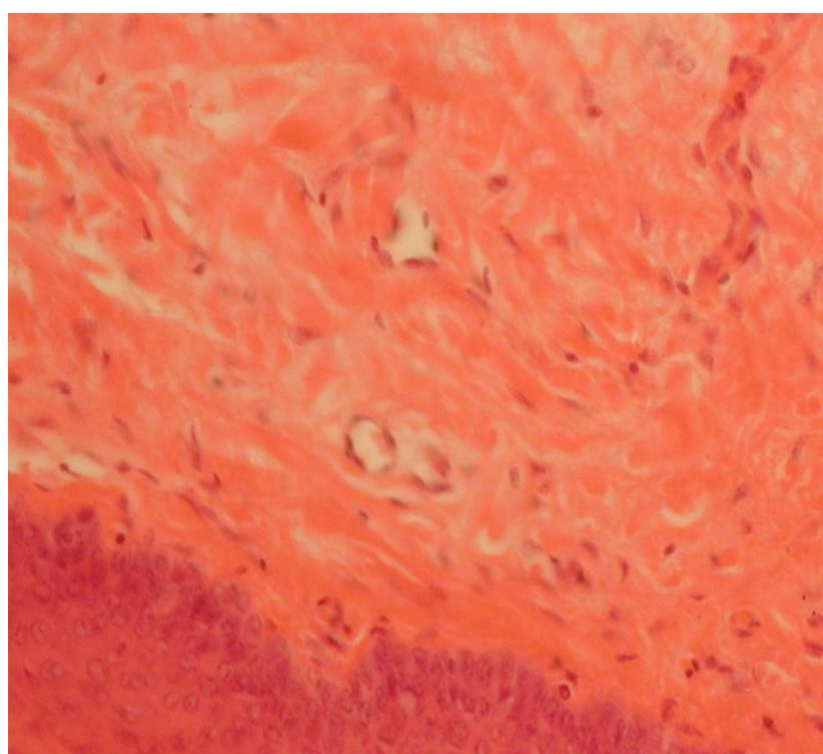


Рис. 3.3 Ознаки набряку та склеротичні зміни власної пластинки слизової через 180 днів проведення експерименту при палінні.

Забарвлення гематоксиліном та еозином, x200.

Патологічні зміни зачіпають не тільки епітелій, але і підлеглі шари, що утворені сполучною тканиною. Тут визначається виражений набряк та інфільтрація. У периваскулярному просторі візуалізують дрібно осередкові скупчення клітинних елементів, представлених лімфоцитами та плазмоцидами. У власній пластинці виявляються акантотичні тяжі. Привертає увагу збільшення числа фібробластів,

збільшується кількість юних фібробластів, що призводить до зміни співвідношення між юними і зрілими клітинами. Сітчастий шар склерозований.

Ретикулінові волокна утворюють сітку строми. На відміну від інтактної групи, вони потовщені, мають щільну консистенцію. Подекуди визначаються осередки їхньої гомогенізації. Визначається фуксинофільність волокнистих структур. Патологічні зміни спостерігалися також у судинах мікроциркуляторного русла, як в епітелії, так і в підлеглій сполучній тканині. Деструктивні зміни виявлялися в судинах мікроциркуляторного русла потовщенням та набуханням судинної стінки, появою ознак її набряку. Периваскулярний простір характеризується значною мірою вираженими ознаками клітинної інфільтрації, які відповідають максимально вираженим ознакам мукоїдного набухання. Також для периваскулярного простору характерні ознаки фрагментації та лізису колагенових волокон. Ендотелій соковитий, ендотеліоцити збільшені в об'ємі, так само як і адвентиційні клітини, що характеризуються наявністю великих гіперхромних ядер.

У капілярній мережі візуально визначається значна кількість молодих капілярів, які утворюють більш густу мережу, ніж у контрольній групі тварин, оточену різноманітними клітинними елементами, представленими одиничними фібробластами, елементами плазмоцитарного, лімфоцитарного, макрофагального рядів, опасистими клітинами, нейтрофільними лейкоцитами, що з'явилися. У таблиці представлені результати типування клітинного складу. Базальні мембрани судин мікроциркуляторного русла змінені: визначаються ділянки нерівномірного потовщення. Забарвлення мікропрепаратів по Рего виявляє масивні зони ішемії (рис. 3.4) як в епітелії так у власній пластинці слизової з ознаками гомогенізації м'язових волокон.

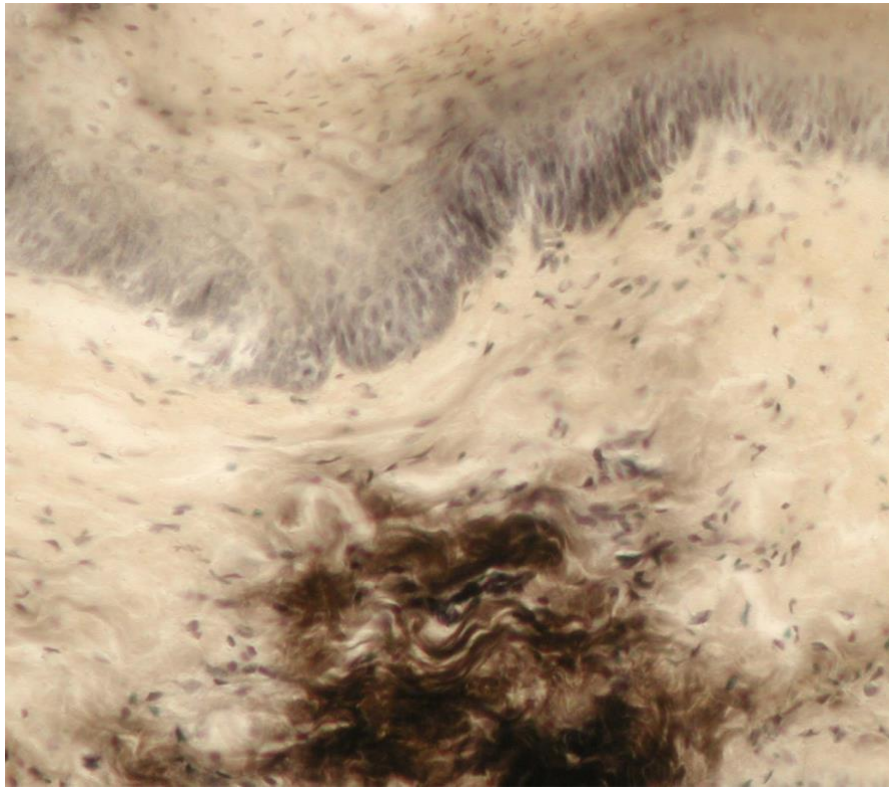


Рис. 3.4 Наявність виражених осередків зон ішемії як в епітелії так у власній пластинці слизової. Забарвлення за Рего, х400.

У тканинах періодонту визначається скупчення клітин, представлених лімфоцитами, макрофагами та нейтрофільними лейкоцитами. Для судин, зокрема капілярів, характерна їхня повнокровність, візуалізують осередки паравазальних крововиливів і гіалінові тромби, що локалізуються всередині судин.

3.3 Морфофункціональний стан тварин що отримували лікування розроблено згідно загальноприйнятому методу лікування

При виведенні тварин з експерименту на 90-й день, огляд ротової порожнини виявляє слизову оболонку рожевого кольору, що містить окремі ділянки точкових крововиливів, поодинокі виразкові дефекти. Альвеолярна і маргінальна частина ясен вкриті багат шаровим плоским зроговілим епітелієм. При дослідженні слизової оболонки тварин даної групи виявлено, що процеси кератинізації епітелію виражені достатньо, хоча й меншою мірою, ніж у групі експериментальних тварин без лікування на 180-й день. Епітелій міжзубного сосочка, ясенної борозни з ознаками

гіперкератозу. Шари епітелію виражені гірше, ніж у контрольній групі тварин, межі між ними дещо згладжені. Роговий шар візуалізується краще за інші, трохи потовщений. Шипуватий і зернистий шари дещо витончені. Сосочковий шар власної пластинки виражений слабо, межі трохи згладжені. Поверхня епітелію нерівномірна, визначаються поодинокі ділянки западання, зумовлені вираженим значною мірою витонченням епітелію, що не зачіпає базальний шар, ділянки западання вистелені роговою речовиною. У цій групі тварин при дослідженні в цитоплазмі епітеліоцитів зернистого шару зберігається наявність місць зливних включень кератогіаліну, що заповнюють практично всю цитоплазму. За рахунок такої великої кількості включень ядро зрушено на периферію. Спостерігаються також і патологічні зміни клітин шипуватого та базального шарів, обумовлені появою в їх цитоплазмі помірної кількості дрібних за розмірами вакуолю. Ядра розташовані центрально. При дослідженні шипуватого шару також визначається тенденція до його незначного сплюснення. У тварин цієї групи спостерігалися помірна виражені ознаки інвазійного росту епітелію, який виявлявся помірним вростанням його в підлеглу тканину, що практично завжди набували форми колбоподібних виростів, вкрай рідка візуалізували у вигляді стрічок або тяжів. Орієнтація базальних епітеліоцитів наближалася до горизонтальної стосовно базальної мембрани.

Як і в групі експериментальних тварин такого ж терміну проведення експерименту, патологічні зміни виражені також і в ділянці зуб ясенної кишені. Ступінь вираженості для цієї зони помірна, проте більшою мірою виражена в порівнянні з іншими ділянками слизової щодо ступеня дистрофічних процесів епітелію. Епітелій в ділянці зуб ясенної кишені витончений, процеси кератинізації епітелію погано виражені, визначається злущування одиничних поверхневих епітеліоцитів.

У підлеглій сполучній тканині визначаються виражені процеси набряку та інфільтрації. У периваскулярному просторі візуалізують поодинокі дрібно осередкові скупчення клітинних елементів, представлених лімфоцитами та плазмоцидами. У власній пластинці визначаються поодинокі акантотичні тяжі.

Привертає увагу незначне збільшення числа фібробластів, збільшення числа молодих клітин призводить до зміни співвідношення між молодими і зрілими клітинами. Склеротичні процеси у сітчастому шарі виражені помірно. Ретикулінові волокна, що утворюють мережу стромы, на відміну від інтактної групи, потовщені, мають щільну консистенцію, з одиничними осередками гомогенізації. Колагенові волокна утворюють невеликі пучки, відзначаються поодинокі зони гіалінізації колагенових волокон. Зберігається фуксинофільність волокнистих структур. Патологічні зміни, що спостерігалися в судинах мікроциркуляторного русла, в епітелії і в підлеглій сполучній тканині, були подібні, хоча і виражені меншою мірою, ніж в експериментальній групі. Зберігалися ознаки деструктивних змін, що виявлялися в судинах мікроциркуляторного русла помірним потовщенням і набуханням судинної стінки, появою ознак її набряку. Периваскулярний простір характеризується помірною мірою вираженими ознаками клітинної інфільтрації, які відповідають наявності ознак мукоїдного набухання. Як і у тварин експериментальної групи, для периваскулярного простору характерні ознаки фрагментації та лізису колагенових волокон. Ендотелій соковитий, ендотеліоцити незначно збільшені в об'ємі, так само як і адвентиційні клітини, з великими гіперхромними ядрами.

У капілярній мережі візуально визначається невелика кількість молодих капілярів (рис 3.5), які утворюють густішу мережу, ніж у контрольній групі тварин, оточену різноманітними клітинними елементами, представленими одиничними фібробластами, елементами плазмоцитарного, лімфоцитарного, макрофагального рядів, опасистими клітинами, нейтрофільними лейкоцитами, що з'явилися. У таблиці представлені результати типування клітинного складу.

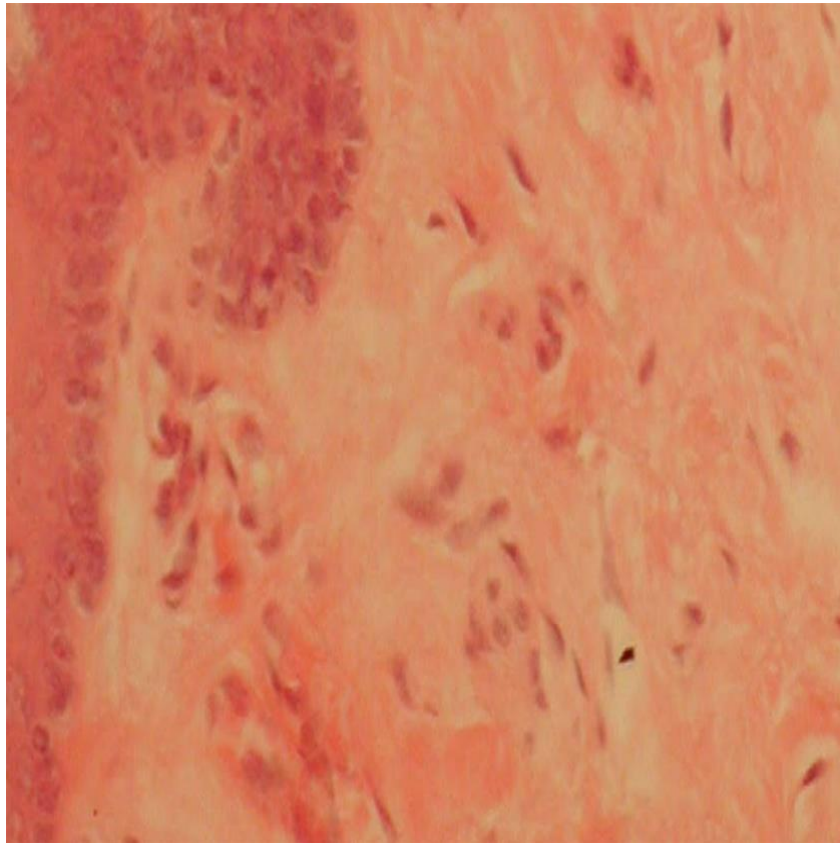


Рис. 3.5 Низька щільність судин мікроциркуляторного русла у власні пластинці слизової при використанні традиційної схеми лікування. Забарвлення гематоксиліном та еозином, x400.

Базальні мембрани судин мікроциркуляторного русла змінені: визначаються поодинокі ділянки нерівномірного потовщення.

У тканинах періодонту визначається скупчення клітин, представлених як і в експериментальній групі, лімфоцитами, макрофагами та нейтрофільними лейкоцитами. Слід зазначити, що кількість даних клітин трохи редукована порівняно з експериментальною групою. Капіляри повнокровні, з осередками паравазальних крововиливів та гіаліновими тромбами у просвіті, що локалізуються усередині судин. При дослідженні мікропрепаратів забарвлених по Рего у власній пластинки слизової оболонки пародонту, більш глибоких шарах, виявляються ділянки ішемії у вигляді гомогенних чорних зон у кожному з досліджуваних випадків, при цьому їх площа менша у порівнянні з попередньо описаними групами (рис 3.6).

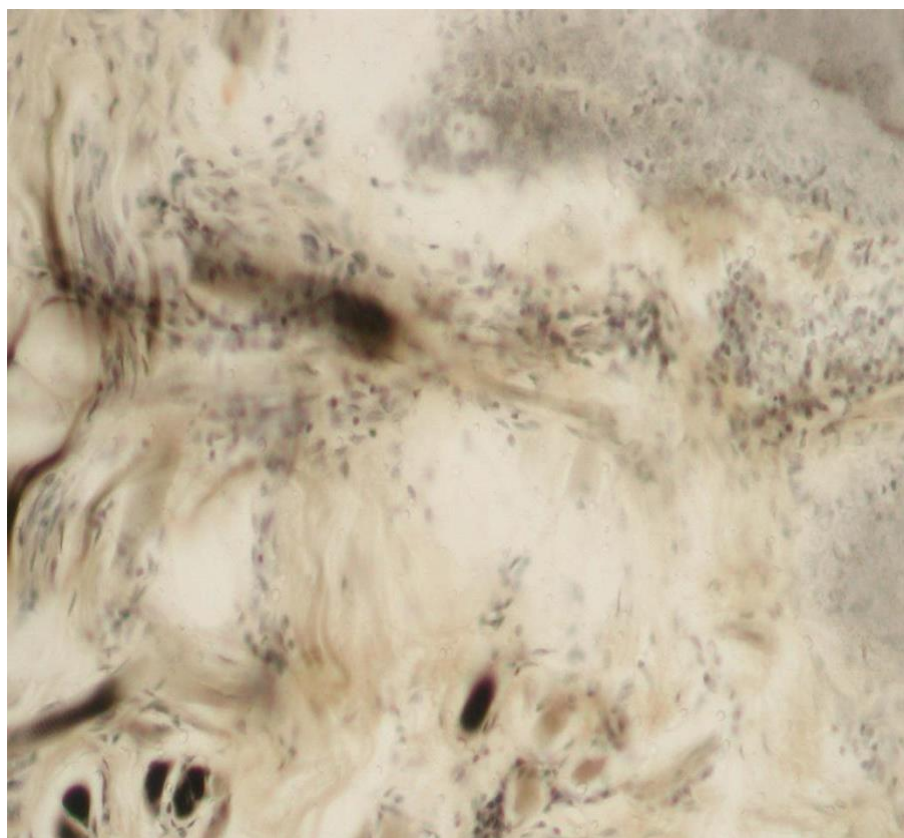


Рис. 3.6 Зменшення зон ішемії при використанні традиційної схеми лікування.
Забарвлення за Рего, х400.

Після 180 днів застосування цієї схеми лікування при огляді слизова оболонка блідо-рожева, містить поодинокі ділянки точкових крововиливів, виразкові дефекти відсутні. Слизова оболонка альвеолярної та маргінальної частини ясен вкрита багатошаровим плоским зроговілим епітелієм. Ознаки гіперкератозу зберігалися в епітелії міжзубного сосочка, ясенної борозни. Шари епітелію погано виражені, межі між ними дещо згладжені. Роговий шар візуалізується краще за інші, потовщений, хоча і трохи меншою мірою, ніж на 90 день дослідження. Шипуватий і зернистий шари витончені. Сосочковий шар власної пластинки виражений слабко, межі трохи згладжені. Поверхня епітелію нерівномірна, визначаються ділянки западання, кількість яких трохи збільшилася порівняно з дослідженням на 90-й день, обумовлені вони витонченням епітелію, що доходить до базального шару; ділянки западання вистелені роговою речовиною. Як і при дослідженні в ранні терміни, в цій підгрупі в цитоплазмі епітеліоцитів зернистого шару зберігається наявність багатьох ділянок зливних включень кератогіаліну, що заповнюють практично всю

цитоплазму. За рахунок такої великої кількості включень ядро зрушено на периферію. Спостерігаються також і патологічні зміни клітин шипуватого та базального шару, зумовлені появою в їх цитоплазмі помірної кількості різних за розмірами вакуолю. Ядра деяких епітеліоцитів зрушені на периферію клітини. При дослідженні шипуватого шару також визначається тенденція для його сплюснення. У тварин цієї групи зберігалися помірна виражені ознаки інвазійного росту епітелію, що виявлялося в ростанням його в підлеглу тканину. Такі зони набували форми колбоподібних виростів, візуалізували у вигляді стрічок або тяжів. Зберігалося порушення орієнтації базальних епітеліоцитів, що, як і на більш ранніх термінах, залишалася наближеною до горизонтальної по відношенню до базальної мембрани.

Як і при аналізі слизової оболонки в попередній групі тварин, патологічні зміни були істотно виражені також і в ділянці зуб ясенної кишені. Ступінь вираженості дистрофічних процесів цієї зони помірна, хоч і більш виражена в порівнянні з іншими ділянками слизової оболонки. Зберігалося витончення епітелію в ділянці зуб ясенної кишені, процеси кератинізації епітелію погано виражені, визначається злущування одиничних поверхневих епітеліоцитів.

Також слід зазначити, що були значно виражені набряк та інфільтрація підлеглої сполучної тканини. У периваскулярному просторі зберігаються поодинокі дрібно осередкові скупчення клітинних елементів, що складаються з лімфоцитів та плазмоцидів. Явища акантозу у власній пластинці слизової оболонки добре виражені та виявляються наявністю акантотичних тяжів. Кількість фіброblastів звичайна. Склеротичні процеси у сітчастому шарі виражені помірна. Ретикулінові волокна, що утворюють мережу строми, потовщені, мають щільну консистенцію, з осередками гомогенізації. Колагенові волокна зібрані в пучки, що іноді досягають досить великих розмірів, відзначаються помірна виражені зони гіалінізації колагенових волокон.

Патологічні зміни, що спостерігалися в судинах мікроциркуляторного русла, в епітелії і підлеглій сполучній тканині, були подібні, хоча і виражені меншою мірою, ніж в експериментальній групі. Зберігалися також і ознаки деструктивних змін, що виявлялися в судинах мікроциркуляторного русла вираженим потовщенням та

набуханням судинної стінки, появою ознак її набряку. У тварин на 6 місяць, як і в попередній групі, периваскулярний простір характеризується помірно вираженими ознаками клітинної інфільтрації, а також ознаками мукоїдного набухання. Як і у тварин попередньої підгрупи, для периваскулярного простору характерні ознаки фрагментації та лізису колагенових волокон. Ендотелій добре виражений, ендотеліоцити та адвентиційні клітини збільшені в об'ємі, містять великі гіперхромні ядра.

У капілярній мережі візуально визначається значна кількість молодих капілярів, які утворюють густу мережу, оточену різноманітними клітинними елементами, представленими одиничними фібробластами, елементами плазмоцитарного, лімфоцитарного, макрофагального рядів, опасистими клітинами, нейтрофільними лейкоцитами, що з'явилися. У таблиці представлені результати визначення клітинного складу. Як і в попередній групі, для базальної мембрани характерна наявність поодиноких ділянок нерівномірного потовщення.

У тканинах періодонту визначається скупчення клітин, представлених, як і в експериментальній групі, лімфоцитами, макрофагами та нейтрофільними лейкоцитами. Слід зазначити, що кількість даних клітин редукована в порівнянні з експериментальною групою, але трохи більша, ніж при дослідженні на 3 добу. Капіляри повнокровні, зберігаються поодинокі осередки паравазальних крововиливів та невеликі гіалінові тромби у просвіті судин.

3.4 Морфофункціональний стан тварин, що отримували лікування на основі застосування квертуліну

Особливості будови слизової оболонки тварин даної групи при дослідженні на 90-й день виведення з експерименту мало чим відрізняються від даних, отриманих у тварин інших груп відразу в цей термін. Слизова оболонка при огляді блідо-рожева. Багатошаровий плоский зроговілий епітелій вкриває як маргінальну, так і альвеолярну частину ясен. Процеси кератинізації виражені мінімально. Візуалізуються поодинокі ділянки гіперкератозу, що знаходяться в основному в

епітелії міжзубного сосочка, ясенної борозни. Як і у тварин інших груп, гіперкератоз проявляється мінімально вираженим потовщенням рогового шару, при цьому простежується тенденція до витончення шипуватого та зернистого шарів. Сітчастий шар виражений достатньою мірою. Поверхня епітелію рівна. Зберігається невелика кількість включень кератогіаліну у цитоплазмі клітин зернистого шару. При цьому форма та розміри клітин шипуватого шару не змінені, тенденція до їх сплюснення не спостерігається. Ознак інвазивного росту епітелію не виявлено. Форма та орієнтація клітин базального шару практично не відрізняється від таких у попередніх групах тварин. Ядра клітин округлі за формою, спостерігається їхня гіперхромія.

При дослідженні зубоясенної кишені виявлено ряд відмінних особливостей, характерних для всіх груп тварин відразу після виведення з експерименту у вигляді слабо виражених дистрофічних змін шипуватого і базального шару, які в інших групах визначалися більшою мірою. Процеси зроговіння слабо виражені.

Ступінь набряку сполучної тканини також мінімальна. Як і в попередніх групах, в периваскулярному просторі візуалізувало невелике за розмірами осередкове скупчення клітин, серед яких найчастіше типувалися лімфоцити та плазмоцити. Явища акантозу також виражені мінімально. Акантотичні тяжі нечисленні, визначаються у власній пластинці слизової оболонки, кількість фібробластів можна порівняти з контрольною групою, і їх значно менше, ніж у експериментальній групі тварин на всіх термінах дослідження. Сітчастий шар змінений мінімально та має будову, подібну до тварин контрольної групи. Склеротичні процеси у ньому не виражені. Ретикулінові волокна дещо потовщені, звивисті, з одиничними ділянками гомогенізації. Колагенові волокна без ділянок гіалінізації, утворюють невеликі пучки, без ділянок склеротичних змін. Зберігається фуксинофільність волокнистих структур. Зберігається потовщення судинної стінки, спостерігаються також незначно виражені ознаки набряку. Особливості будови судинного русла практично відповідають тваринам попередніх груп при їх дослідженні відразу після виведення з експерименту. Ознаки фрагментації ділянки лізису колагенових волокон периваскулярного простору поодинокі. Ендотелій добре виражений, соковитий, ендотеліоцити з великими ядрами. Ендотеліальні та

адвентиційні клітини звичайних розмірів, гіперхромія ядер слабо виражена. Капілярна мережа розвинена добре, молоді капіляри поодинокі. Також в ділянці мережі капілярів визначається невелика кількість клітин, представлених в основному одиничними фібробластами, елементами лімфоцитарного, плазмоцитарного, макрофагального рядів, опасистими клітинами. Результати типування клітинного складу представлені у таблиці. Базальні мембрани судин тонкі, однорідні.

Периваскулярний простір за особливостями будови подібний до того, що спостерігали у груп тварин, описаних раніше.

У цілому будова періодонта у цій групі подібна до будови періодонта в тварин експериментальної групи на даних термінах дослідження. Процеси інфільтрації незначно виражені. Клітинні елементи поодинокі, представлені в основному лімфоцитами, макрофагами та нейтрофільними лейкоцитами (рис. 3.7).

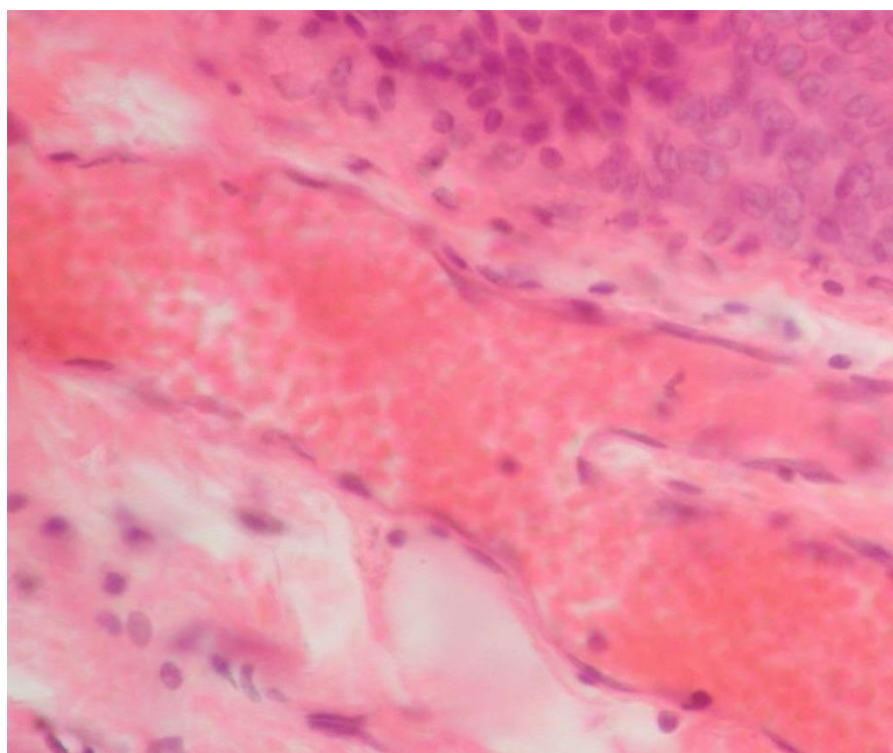


Рис. 3.7 Повнокров'я судин мікроциркуляторного русла при використанні запропонованої схеми лікування на основі Квертуліну.

Забарвлення гематоксиліном та еозином, x400.

Капіляри повнокровні, осередки паравазальних крововиливів поодинокі, у просвіті судин – невелика кількість гіалінових тромбів. На 180-й день після виведення з експерименту тварин даної групи при огляді слизова оболонка блідо-рожева, крововиливів не виявлено, при доторканні шпателем не кровоточить, виразкові дефекти відсутні. Слизова оболонка альвеолярної та маргінальної частини ясен вкрита багатошаровим плоским зроговілим епітелієм. Мінімальні ознаки гіперкаротозу зберігалися в епітелії міжзубного сосочка, ясенної борозни. Шари епітелію виражені чіткіше, ніж у тварин попередньої групи. Роговий шар добре візуалізується, дещо потовщений. Привертає увагу незначно виражене витончення зернистого і шипуватого шарів. Сосочковий шар власної пластинки досить добре виражений, межі чіткі. В основному поверхня епітелію рівномірна, визначаються поодинокі ділянки западання за рахунок слабо вираженого стоншення. Кількість гранул кератогіаліну в цитоплазмі зернистих епітеліоцитів значно редукована порівняно з дослідженням у попередній групі. Як правило, вони представлені дрібними включеннями, рівномірно розподіленими в цитоплазмі, без ознак злиття. Ядро розташовано центрально. Цитоплазма базальних епітеліоцитів у деяких полях зору містить поодинокі дрібні вакуолі. Шипуватий шар нормальних розмірів, без тенденції до сплюснення. Ознаки інвазійного росту епітелію виражені мінімально, характеризуються наявністю вrostання епітелію в підлеглу тканину, які набували форми колбоподібних виростів, візуалізували у вигляді стрічок або тяжів. Орієнтацію базальних епітеліоцитів збережено.

Як і при аналізі слизової оболонки в попередній групі тварин, патологічні зміни були виражені також і в ділянці зуб ясенної кишені. Ступінь вираженості дистрофічних процесів цієї зони помірна порівняно з іншими ділянками слизової оболонки. Зберігалось незначне витончення епітелію в ділянці зуб ясенної кишені, процеси кератинізації епітелію виражені краще, ніж у тварин попередньої групи, визначається злущування одиничних поверхневих епітеліоцитів.

Набряк та інфільтрація підлеглої сполучної тканини практично виражені мінімально. У периваскулярному просторі зберігаються поодинокі дрібно осередкові скупчення клітинних елементів, що складаються з лімфоцитів та

плазмоцидів. Явища акантозу у власній пластинці слизової оболонки слабо виражені та виявляються наявністю поодиноких акантотичних тяжів. Кількість фібробластів збільшена. Склеротичні процеси у сітчастому шарі виражені незначно. Ретикулінові волокна, що утворюють мережу строми, дещо потовщені, мають щільну консистенцію, з одиничними осередками гомогенізації. Колагенові волокна зібрані в невеликі пучки, відзначаються помірні поодинокі зони гіалінізації колагенових волокон. У цій групі зберігається фуксинофільність волокнистих структур.

Патологічні зміни, що спостерігалися в судинах мікроциркуляторного русла, в епітелії та підлеглій сполучній тканині тварин експериментальної групи були подібні, хоча і виражені меншою мірою. Ознаки деструктивних змін, що виявлялися в судинах мікроциркуляторного русла, незначно виражені і виявлялися наявністю одиничних зон потовщення та набухання судинної стінки, появою ознак її набряку. У тварин цієї групи периваскулярний простір характеризується мінімально вираженими ознаками клітинної інфільтрації. Для периваскулярного простору характерні поодинокі ознаки фрагментації та лізису колагенових волокон. Ендотелій добре виражений, ендотеліоцити та адвентиційні клітини звичайних розмірів, містять великі гіперхромні ядра.

У капілярній мережі візуально визначається мала кількість молодих капілярів, які утворюють мережу, оточену різноманітними клітинними елементами, представленими одиничними фібробластами, елементами плазмоцитарного, лімфоцитарного, макрофагального рядів, опасистими клітинами, нейтрофільними лейкоцитами, що з'явилися. У таблиці представлені результати визначення клітинного складу. Ділянок потовщення базальної мембрани не виявлено.

У тканинах періодонту визначаються поодинокі невеликі скупчення клітин, представлених, як і в експериментальній групі, лімфоцитами, макрофагами та одиничними нейтрофільними лейкоцитами. Слід зазначити, що кількість даних клітин редукована порівняно з експериментальною групою. Капіляри повнокровні, зберігаються поодинокі осередки паравазальних крововиливів, гіалінові тромби у просвіті судин відсутні.

При огляді тварин на 180 день проведення експерименту слизова оболонка блідо-рожевого кольору, не кровоточить, виразкові дефекти на поверхні слизової відсутні. Відзначається наявність поодиноких точкових петехіальних крововиливів. На відміну від тварин інших експериментальних груп, гістологічне дослідження ясен тварин після проведення курсу лікування, описаного вище, виявляє добре виражений поділ епітелію ясен на зернистий, шипуватий та базальний шари, при цьому роговий шар помірної товщини, шаруватої будови.

Зернистий шар представлений 3-4 рядами веретеноподібних клітин, включень зерен кератогіаліну в цитоплазмі зернистих клітин мало. Клітини шипуватого шару великі, містять світлу цитоплазму, клітинна мембрана добре візуалізована.

Клітини шипуватого шару мають різну будову, що пов'язано з розташуванням даних епітеліоцитів . У прилеглих до базального шару глибоких відділах вона наближається до сплющеної, а в поверхневих ділянках клітини великі, зі слабо еозинофільною цитоплазмою.

Клітини базального шару відрізняються витягнутою формою. Базальна мембрана добре візуалізується. Базальні епітеліоцити розташовані перпендикулярно до базальної мембрани. Ядра клітин дещо збільшені у розмірах, овальні, гіперхромні, цитоплазма відрізняється помірним ступенем вираженості базофілії.

Ознак інвазійного росту епітелію зуб ясенної кишені не виявлено. Ознаки зроговіння епітелію не визначаються. Відзначається деяка сплющеність епітелію шипуватого шару. У власній пластинці сполучної тканини явища набряку не виражені. При дослідженні визначається переважання у структурі еластичних волокон та колагенових волокон. Визначаються слабо виражені ділянки гіалінізації, що лакуються в одиничних волокнах.

Під час дослідження базальної мембрани виявлено гомогенність її будови, наявність невеликих ділянок її потовщення. Велика кількість колагенових волокон визначається в сосочковому шарі слизової оболонки, подекуди волокна утворюють мережу, найчастіше розташовану в під епітеліальних ділянках слизової оболонки. Поряд із колагеновими зустрічаються також і еластичні волокна. Колагенові волокна, що зустрічаються в сітчастому шарі, відрізняються грубою будовою,

гомогенністю, іноді мають зливний характер і вогнища гіалінізації. Товстіші колагенові волокна частіше утворюють невеликі пучки та залягають у глибоких шарах слизової оболонки. Межа переходу в періодонт нечітко виражена. Фуксинофільність характерна для даного типу волокон при проведенні фарбування за ван Гізоном. Виразність її залежить від локалізації.

При забарвленні за Рего зони ішемії незначні у вигляді точкових забарвлення окремих фокусів, в деяких випадках вони визначалися тільки після прискіпливого дослідження препаратів (рис. 3.8).



Рис. 3.8 Практична відсутність зон ішемії як в епітелії так й у власній пластинці слизової при використанні запропонованої схеми лікування на основі Квертуліну. Забарвлення за Рего, $\times 100$.

Загальна площа ішемізованих ділянок близька до групи контрольних тварин (табл. 3.2). Під час вивчення клітинного складу визначається переважання зрілих форм (фіброцитів), фібробласти зустрічаються рідка. Співвідношення фібробластів до фіброцитів наближається до характерного співвідношення контрольної групи (1:5). Уздовж судин розташовуються нечисленні опасисті клітини, зазвичай формуючи невеликі групи з локалізацією найчастіше в області сосочкового шару.

Макрофаги зустрічаються дещо частіше, при цьому вони виявляються в периваскулярному просторі та в ділянках між волокнами сполучної тканини.

Таблиця. 3.1

Відносні обсяги клітинних елементів власної пластинки слизової (%)

	Інтактні	Куріння 90 днів	Куріння 180 днів	Ліковані й за традиційною схемою 90 днів	Ліковані й за традиційною схемою 180 днів	Ліковані й на основі Квертуліну 90 днів	Ліковані й на основі Квертуліну 180 днів
Гістіоцити	18,1±1,11	16,7±1,82	15,3±1,54*	23,1±2,32	21,1±1,21	20,2±2,90	20,1±1,87
Фібробласти	32,7±2,12	19,6±2,86*	17,6±2,63*	25,3±2,21	28,5±2,26	29,7±2,91*	29,4±2,42
Лейкоцити	0,8±0,01	4,5±0,03*	7,9±0,08*	3,0±0,01*	1,3±0,04	1,2±0,03*	2,0±0,04*
Фіброцити	41,2±3,21	33,4±3,05*	29,3±3,40*	39,4±3,60	39,8±3,32	41,6±3,21	39,8±3,14
Тучні клітини	1,7±0,04	3,3±0,02*	4,2±0,08*	1,1±0,03	1,7±0,01	2,3±0,03	2,1±0,02
Плазмоцити	1,0±0,01	8,5±0,02*	10,2±0,07*	1,2±0,02	1,3±0,02	1,2±0,02	1,1±0,01
Макрофаги	1,1±0,02	3,2±0,03*	3,8±0,02*	1,3±0,01	1,3±0,01	1,1±0,01	1,1±0,01
Лімфоцити	2,7±0,03	10,2±0,02*	11,3±0,07*	5,6±0,01*	4,7±0,08*	2,4±0,03	2,6±0,03

Скупчення лімфоїдних елементів визначається у периваскулярному просторі. В інших ділянках слизової оболонки (поза судинами) зустрічаються лише поодинокі екземпляри. Клітинний склад сполучної тканини слизової оболонки ясен представлений у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Морфометричні зміни слизової оболонки порожнини рта

Групи Індекс	Термін експеримен ту	Група півняння	Паління	Паління та традиційне лікування	Паління та лікування на основі Квертулину
Питома щільність судин МСВ (%)	90 днів	19,44±1,97	11,03±1,38*	14,61±1,22*	18,41±1,66
	180 днів	19,73±1,47	9,53±1,43*	13,55±1,49*	17,72±1,13
Питома площа сполучної тканини (%)	90 днів	18,33±2,71	26,49±1,24*	23,29±1,23*	20,30±1,70
	180 днів	18,54±1,96	28,63±2,78*	24,65±2,71*	21,58±1,92
Питома площа тканини з ішемією (%)	90 днів	1,14±0,70	6,35±0,67*	4,21±0,69*	1,64±0,72
	180 днів	1,13±0,71	8,75±0,48*	5,72±0,68*	1,98±0,61

* $p < 0,05$ достовірна різниця між групами.

Сполучна тканина періодонту досить розвинена, фуксинофільна, має ретикулінову структуру. Клітинні елементи представлені фібробластами, фіброцитами. Сполучнотканинні клітини в основному розташовуються біля кореня зуба. Визначається незначно виражена повнокровність судин мікроциркуляторного русла. При цьому звертає на себе увагу наявність поряд з округлими, овальними і витягнутими відповідно до форми зрізу судинами, як у тварин попередніх груп, ще й розгалужених судин. Визначається незначно виражене потовщення базальної мембрани. Клітини ендотелію містять округлі світлі, великі за розмірами ядра; дистрофічні процеси у цитоплазмі не виражені.

3.5 Висновки до розділу 3:

Внаслідок експериментального моделювання куріння у тварин викликали морфологічно-функціональні зміни в пародонті з пошкодженням структури епітеліальної оболонки та зміною її проникності, порушення мікроциркуляції, склеротичні зміни є проявом початкових запальна-дистрофічних процесів, які можуть призвести до стійкої хронічної патології. Виявлено зменшення судинної щільності з $19,44 \pm 1,97\%$ до $11,03 \pm 1,38\%$, збільшення площі сполучної тканини з $18,33 \pm 2,71\%$ до $26,49 \pm 1,24\%$, поширення площі тканини з ішемією від $1,14 \pm 0,70\%$ до $6,35 \pm 1,67\%$ що є свідченням вагомого впливу порушення мікроциркуляції при тютюнопалінні.

При вивченні впливу запропонованих методів профілактики хронічного катарального гінгівіту шляхом моделювання тютюнопаління на експериментальних тваринах виявляємо позитивну динаміку, гістологічне дослідження ясен тварин свідчать, що процеси кератинізації виражені мінімально, гіперкератоз проявляється мінімально вираженим потовщенням рогового шару. Ознак інвазійного росту епітелію не виявлено. Процеси зроговіння слабо виражені. Явища акантозу також виражені мінімально, Сітчастий шар змінений мінімально та має будову, подібну до тварин контрольної групи. Склеротичні процеси у ньому не виражені. Ретикулінові

волокна дещо потовщені, звивисті, з одиничними ділянками гомогенізації. Колагенові волокна без ділянок гіалінізації, утворюють невеликі пучки, без ділянок склеротичних змін. Виявлено покращення у морф функціональному стані пародонту зі збільшенням судинної щільності з $11,03 \pm 1,38\%$ до $18,41 \pm 1,66\%$, зменшенням площі сполучної тканини з $26,49 \pm 1,24\%$ до $20,30 \pm 1,70\%$, зменшенням площі тканини з ішемією від $6,35 \pm 1,67$ до $1,64 \pm 0,72 \%$.

Дані розділу 3 висвітлено в наступних наукових публікаціях:

1. Zakut Y, Romaniuk A, Nazaryan R, Popova T., Gargin V. The impact of smoking on the morphofunctional state of periodontal tissues of young organism. *Inter Collegas*. 2021;8(1):47-51. doi:10.35339/ic.8.1.47-51

РОЗДІЛ 4.

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСУ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ У ПІДЛІТКІВ З АДДИКЦІЄЮ ПАЛІННЯ

4.1 Оцінка динаміки змін гігієнічного та пародонтального статусу підлітків з аддикцією паління

В процесі дослідження було проведено обстеження 102 школярів віком від 12 до 17 років, які навчаються в загальноосвітніх школах міста Харкова та Києва. При цьому, захворювання тканин пародонта було виявлено у 62 дітей: гострий катаральний гінгівіт у 8 осіб та хронічний генералізований катаральний гінгівіт – у 54 особи.

Розподіл дітей на групи відбувався у залежності від того палять вони, чи ні. Отже основну групу склали 63 підлітки, від 12 до 17 років, які палять, контрольну – 39 підлітків, від 12 до 17 років, які не палять.

В основній групі кількість хлопців складала 54 (85,7%), дівчаток – 9 (14,3%). До складу контрольної групи увійшло 25 (64,1%) хлопців та 14 (35,9%) дівчаток.

Групу спостереження, у якої був верифікований діагноз «хронічний генералізований катаральний гінгівіт» різного ступеню важкості, склали серед підлітків, що палять 50 (79,4%), серед підлітків, які не палять – 4 (10,3%). Діагноз «гострий катаральний гінгівіт» було діагностовано у 6 (9,5%) осіб, що палять, та у 4(10,3%) осіб, що не є курцями. Питома вага здорових осіб в основній групі складала 7 (11,1%), у контрольній – 33 (84,6%).

Гендерний розподіл в основній групі серед підлітків хворих на хронічний катаральний гінгівіт, був представлений таким чином: хлопчиків – 43 (86%), дівчаток – 7 (14%), серед підлітків основної групи, хворих на гострий катаральний гінгівіт були тільки хлопці 6 (100%) осіб, при цьому серед підлітків без

діагностованих захворювань пародонта було хлопчиків – 5 (71,4%), дівчаток – 2 (28,6%).

У контрольній групі гендерний розподіл виглядав наступним чином: серед підлітків з хронічним катаральним гінгівітом було хлопців 4 (100%), з гострим катаральним гінгівітом було хлопців 2 (100%), серед здорових підлітків, що не палять було хлопців 19 (57,6%), дівчаток – 14 (42,4%). Отже, треба відзначити, що результати обстеження тканин пародонту у дітей, з адикцією паління виявили значно вищу поширеність захворювань пародонту порівняно з дітьми без адикції. У структурі захворювань тканин пародонту переважав ХКГ.

Найчастіше ХКГ діагностували у дітей, які мали адикцію менше 3 років, у більшості дітей, які мали стаж паління у середньому від 1 до 3 років. Це пояснюється тим, що діти з тривалістю адикції більше 3 років вже мали вищу поширеність інших форм захворювань пародонту.

А у дітей зі стажем паління менше 1 року кількість випадків ХКГ була нижчою за рахунок більшої кількості дітей з інтактним пародонтом. Показник РМА у соматично здорових дітей та дітей з адикцією паління з легким перебігом гінгівіту не мав вірогідної різниці.

Якщо розглядати значення папілярна-маргінальна-альвеолярного індексу при процесі середньої інтенсивності у дітей з адикцією паління вірогідно відрізнялися від дітей без адикції ($p < 0,05$). Виявлена вірогідна різниця досліджуваного показника при середній та тяжкій формі хронічного катарального гінгівіту у дітей в залежності від тривалості адикції. Безумовно, всі виявлені дані, свідчать про те, що підлітки, що палять більше 5 років, мають більш значимі зміни в тканинах пародонту.

Стан тканин пародонту у дітей з адикцією паління, на наш погляд, тісно пов'язаний з роками стажу паління, про це свідчать наступні результати: у підлітків з стажем паління від 1 до 3 років виявили лише легкий ступінь хронічного катарального гінгівіту, зі стажем паління 3-5 років – легкий та середній, а у дітей, які палять більше ніж 5 років – легкий, середній та тяжкий. Треба відзначити, що кількість дітей зі стажем 5 років паління з тяжкою формою хронічного катарального

гінгівіту дорівнювала такої у дітей зі стажем паління 5 років та легкою формою хронічного катарального гінгівіту (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Порівняння індексу CPI дітей з адикцією паління та дітей, що не палять($M \pm m$)

Групи	Індекс CPI (секстанти)			
	Легкий	Середній	Тяжкий	Разом
Діти, що не палять ХКГ	2,10±0,53 n=4	2,29±0,95 n=4	-	2,16±0,61 n=8
Адикція +ХКГ	3,08±0,81 n=25	4,21±0,52 n=24	5,75±0,46 n=7	4,06±0,92 n=56
P	>0,05	>0,05	-	>0,05
Адикція до 3 років	2,84±0,76 n=19	4,05±0,48 n=43	5,66±0,57 n=3	3,75±0,93 n=65
Адикція 3-5 років	3,83±0,41 n=6	4,42±0,50 n=33	5,80±0,44 n=5	4,52±0,69 n=44
Групи	Індекс CPI (секстанти)			
	Легкий	Середній	тяжкий	Разом
p'	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p''	<0,05			<0,05
Адикція більше 5 років	3,83±0,41 n=6	4,53±0,51 n=28	5,75±0,46 n=8	4,69±0,7 n=42

Примітки:

1. p – порівняння результатів дослідження стану тканин пародонта дітей, що не палять і дітей з адикцією;

2. p' , p'' – порівняння результатів дослідження стану тканин пародонта дітей з різним терміном наявності адикції;

Вивчення наявності кровоточивості проводили з урахуванням кількості секстантів у дітей різних груп та з різними рівнями перебігу хронічного катарального гінгівіту. Так, у дітей, які палять кількість секстантів з кровоточивістю в 1,76 рази вища, ніж у дітей з хронічним катаральним гінгівітом без адикції паління.

Вірогідної різниці показника не виявлено у дітей з урахуванням тривалості адикції. Це свідчить про неможливість використання даного критерію оцінки у якості раннього маркера впливу паління на стан тканин пародонта у підлітків. Крім того, отримані результати свідчать про необхідність подальшого поглибленого дослідження патогенетичних механізмів розвитку хвороби пародонту у дітей з адикцією паління для розробки адекватних та ефективних профілактичних та лікувальних заходів.

Проведена нами оцінка гігієнічного стану ротової порожнини у дітей, залежно від тривалості адикції паління, вказала на зниження рівня гігієни та підвищення цифрових показників індексу Green – Vermillion. Так, у дітей з ХКГ, що палять від 3 до 5 років значення гігієнічного індексу були в 1,4 рази вищі ($2,016 \pm 0,16$ бали) і відповідало незадовільному рівню гігієни порівняно з ($1,44 \pm 0,07$) бали у дітей з перебігом адикції до 3 років, що відповідає показникам «задовільний». У дітей що палять більше 5 років гігієнічний індекс дорівнював ($2,47 \pm 0,29$) бали, що було в 1,4 рази вище, ніж у дітей, які палили менше 5 років і мали значення індексу ($1,76 \pm 0,08$) бали, що відповідає незадовільному та задовільному рівню гігієни порожнини рота відповідно.

Результати, отримані при аналізі гігієнічного стану порожнини рота в залежності від стажу паління цілком відповідають клінічній картині та співпадають зі знайденими раніш тенденціями.

Так, у дітей, що палили понад 5 років значення індексу Green – Vermillion перевищували аналогічні в 1,3 рази у дітей, що палили від 3 до 5 років. Подібні закономірності ми спостерігали і в групі дітей зі стажем паління менше 3 років.

Детальний аналіз залежності гігієнічного стану ротової порожнини в дітей з різним ступенем тяжкості ХКГ від тривалості адикції паління показав результати, які можуть бути враховані при визначенні індивідуальних шляхів корекції, профілактики та лікування дітей з адикцією паління.

Усі діти з легким ступенем тяжкості ХКГ незалежно від стажу паління мали задовільний рівень гігієни порожнини рота. Однак у дітей зі стажем 3-5 років значення гігієнічних індексів були вищими і дорівнювали: при стажі паління 3-5 років ($1,51 \pm 0,08$) бали проти ($1,46 \pm 0,04$) бали при тривалості паління менше 3 років, та ($1,66 \pm 0,00$) бали у дітей зі стажем паління більше 5 років проти ($1,51 \pm 0,08$) бали з адикцією 3-5 років відповідно.

У дітей із середнім ступенем тяжкості ХКГ та наявністю та наявністю стажу паління 3-5 років значення гігієнічних індексів були вищими в 1,2 рази та в 1,5 рази при стажі адикції більше 5 років порівняно з дітьми з тривалістю адикції до 3 років.

Значення індексу Green – Vermillion у дітей, які мали тяжкий ступінь ХКГ та палили більше 5 років в анамнезі перевищували в 1,5 рази показник у дітей з адикцією менше 5 років і відповідали поганій та незадовільній гігієні порожнини рота.

Цікавими як з наукової так і з практичної точки зору є результати, що ми отримали при оцінці гігієнічного стану ротової порожнини у дітей, залежно від стажу паління.

Так, обстеження та підрахунок виявили, на наш погляд, закономірний результат. А саме, зниження рівня гігієни та збільшення значень індексу Федорова – Володкіної. Усі діти з легким ступенем тяжкості ХКГ та стажем адикції менше 5 років незалежно від рівня глікемічного контролю мали показники, які дозволяють характеризувати стан порожнини рота, як такий, що має задовільний рівень гігієни. Певні зміни гігієнічного статусу розпочиналися при обстеженні дітей з адикцією понад 3 років. При цьому стажі паління стан гігієни порожнини рота суттєво

погіршувався і трактувався як незадовільний при 3-5 роках стажу паління та поганий при стажі паління більш ніж 5 років. Значення гігієнічних індексів дорівнювали при стажі паління 3-5 років ($2,54 \pm 0,06$) бали проти ($1,66 \pm 0,10$) бали при стажі паління менш ніж 3 роки, та ($2,66 \pm 0,00$) бали у дітей при стажі паління понад 5 років проти ($2,54 \pm 0,06$) бали відповідно у дітей при стажі паління 3-5 років. У дітей із середнім ступенем тяжкості ХКГ та при стажі паління 3-5 років значення гігієнічних індексів були вищими в 1,2 рази та в 1,4 рази при стажі паління понад 5 років порівняно з показником при стажі паління менше 3 років. Значення індексу гігієни Федорова – Володкіної у дітей, які мали тяжкий ступінь ХКГ та при стажі паління понад 5 років перевищували в 1,5 рази показник у дітей з при стажі паління до 3 років і відповідали дуже поганій та поганій гігієні порожнини рота.

Результати, отримані при визначенні взаємозв'язку процесу паління зі станом гігієни порожнини рота, вказують на тісний зв'язок клінічної ситуації з наявністю адикції паління. Зокрема необхідно відзначити, що більше закономірностей було виявлено між стажем паління та гігієною порожнини рота, а також стажем паління та важкістю перебігу запального процесу в тканинах пародонту. Таким чином, особливого значення набуває формування комплексу лікувально-профілактичних заходів з врахуванням індивідуальних показників, зокрема стажу адикції паління у підлітках.

Додержуючись принципів доказової медицини та з метою підтвердження отриманих результатів, щодо шкідливого впливу адикції паління, нами було проведено порівняльне оцінювання показників гігієни порожнини рота у дітей тільки контрольної та основної групи, незалежно від стажу паління (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Показники індексів гігієни порожнини рота у дітей 12-17 років в основній та контрольній групі (M±m)

Групи		Індекс Федорова-Володкиной	Індекс Green-Vermilion	Індекс ефективності гігієни	Індекс подразнення О'Лірі
Діти, з аддикцією	12-15 років	2,1±0,12*	2,4±0,34*	2,1±0,25*	2,1±0,27 *
	15-17 років	3,2±0,57*	2,6±0,47*	2,5±0,40*	3,2±0,51*
Діти без аддикції	12-15 років	1,4±0,05	0,5±0,05	0,7±0,03	0,5±0,01
	15-17 років	1,7±0,11	1,5±0,04	1,2±0,06	1,1±0,05

Примітка: * – достовірність відмінностей між показниками обох груп (p<0,05)

Результати проведеного дослідження свідчать, що індекс гігієни Федорова-Володкиной у дітей з основної групи віком 12-15 років становив 2,1±0,12. Даний показник у півтора рази більший ніж відповідний індекс у контрольній групі дітей, що не палять 1,4±0,05 (p<0,05).

У дітей основної групи, що мають адикцію паління віком 15-17 років з індекс дорівнював 3,2±0,57, та в 1,7 разів перевищував індекс групи здорових дітей – 1,7±0,11 (p<0,05).

Середня значення показника Green-Vermilion у дітей з адикцією паління віком 12– 15 років дорівнювало 2,4±0,34, що у п'ять разів перевищувало значення показника в групі здорових дітей 0,5±0,05 (p<0,05).

В віковій групі 15 – 17 років індекс Green-Vermilion у дітей з основної групи становив 2,6±0,47, та в 1,8 разів перевищував відповідний показник в групі здорових дітей 1,5±0,04 (p<0,05).

Також, особливу цікавість викликає можливість впливу гігієнічних заходів, тобто індекс ефективності гігієни. Так в основній групі дітей 12-15 років складав $2,1 \pm 0,25$, що в три рази перевищував відповідний показник здорових дітей $0,7 \pm 0,03$ ($p < 0,05$).

У дітей 15-17 років індекс ефективності гігієни в основній групі складав $2,5 \pm 0,40$, та в 2,2 рази перевищував відповідний індекс дітей контрольної групи $1,2 \pm 0,06$ ($p < 0,05$).

Значення індексу подразнення О'Лірі у дітей основної групи віком 12-15 років дорівнював $2,1 \pm 0,27$ – в чотири рази перевищував відповідний індекс здорових дітей відповідного віку $0,5 \pm 0,01$ ($p < 0,05$).

У дітей основної групи 15-17 років індекс подразнення сягав $3,2 \pm 0,51$, та в три рази був вищий, ніж в групі дітей, що не палять $1,1 \pm 0,05$ ($p < 0,05$).

Загалом, у дітей з адикцією паління спостерігали тенденцію до погіршення гігієни порожнини рота, тобто індексна оцінка прямувала до позначок незадовільній та поганій стан гігієни порожнини рота, проте, як у дітей без адикції був визначений хороший та задовільний рівень гігієни порожнини рота.

Також для подальшого формування стратегії та розуміння необхідного об'єму лікувально-профілактичних заходів та засобів було проведено вивчення показників індексів стану тканин пародонта (табл. 4.3). Таким чином, виявили, що у дітей віком 12–15 років основної групи індекс РМА становив $17,8 \pm 0,03$ ($p < 0,05$), індекс Silness-Loe сягав $1,8 \pm 0,04$ ($p < 0,05$); індекс Ramfiord – $1,2 \pm 0,03$ ($p < 0,05$) та гінгіво-пародонтальний індекс О'Лірі – $1,4 \pm 0,02$ ($p < 0,05$) мають достовірно вищі значення в порівнянні з групою дітей з контрольної групи.

У дітей віком 15-17 років парадонтальні індекси мали вищі значення в порівнянні з відповідними показниками вікової групи 12-15 років.

У дітей 15-17 років індекс РМА дорівнював $37,7 \pm 0,08$ ($p < 0,05$); індекс Silness-Loe – $2,9 \pm 0,064$ ($p < 0,05$); індекс Ramfiord – $2,3 \pm 0,02$ ($p < 0,05$) та гінгіво-пародонтальний індекс О'Лірі – $2,8 \pm 0,04$ ($p < 0,05$), та достовірно відрізнялись від показників дітей, що не палять.

Ряд дослідників вказує на пряму залежність не тільки стану гігієни порожнини рота, але і безпосередньо властивостей зубних нашарувань від наявності адикції паління.

З метою вивчення цього питання нами було проведено з використанням системи Plaque indicator вивчення рН нальоту та давність його утворення (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Показники пародонтальних індексів у дітей 12-17 років в основній та контрольній групі (M±m)

Групи		Індекс РМА	Індекс Silness-Loe	Індекс Ramfiord	Гінгіво-пародонтальний індекс О'Лірі
Основна	12-15 років	17,8±0,03 *	1,8±0,04 *	1,2±0,03 *	1,4±0,02 *
	15-17 років	37,7±0,08 *	2,9±0,06 *	2,3±0,02 *	2,8±0,04 *
Контрольн а	12-15 років	0	0	0	0
	15-17 років	0	0	0	0

Примітка: *- достовірність відмінностей між показниками обох груп (p<0,05)

У дітей контрольної групи у 79±11,6% та у 60±10,1% (p>0,05) дітей з основної групи виявили нейтральний рН нальоту.

Показник рН нальоту – кисла – діагностували тільки у 32±11,2% (p<0,05) дітей з основної групи.

Лужне рН нальоту виявляли в контрольній групі дітей у 20±11,6% (p>0,05) дітей, та у 8±1,9% дітей з основної групи.

Також, на наш погляд, при вивченні впливу паління на стан гігієни порожнини рота особливу цікавість ставить факт визначення давності утворення нальоту. Отже, дослідження цього параметру показало, що до 48 годин наліт зустрічається в групі дітей, що палять у $60 \pm 10,9\%$, а показник давності утворення нальоту більше 48 годин діагностували тільки в основній групі дітей $40 \pm 10,9\%$ ($p < 0,05$) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Показники Plaque indicator у дітей 12-17 років в основній та контрольній групі
($M \pm m$)**

Показник	Основна, %	Контрольна, %
рН нальоту		
- нейтральний	$60 \pm 10,1$	$79 \pm 11,6$
- кислий	$32 \pm 11,2^*$	$1 \pm 0,02$
- лужний	$8 \pm 1,9^*$	$20 \pm 11,6$
Давність утворення		
- до 48 годин	$60 \pm 10,9$	100
більше 48 годин	$40 \pm 10,9^*$	0
Всього	100	100

Примітка: * – достовірність відмінностей між показниками обох груп ($p < 0,05$)

4.2 Вплив паління на характеристики ротової рідини у дітей

Отримані результати дослідження потребують всебічного підтвердження зокрема визначення певних маркерів та факторів ризику з боку слини при наявності доклінічної стадії ураження тканин пародонта (табл. 4.5). При вивченні стану

ротової рідини у дітей з з адікцією паління значимими вважалися наступні фактори ризику:

Таблиця 4.5

Характеристики рН ротової рідини та показники слиновиділення

Назва показника	Діти з адікцією (n=50)		Діти контрольної групи (n= 30)	
	Абс	%	Абс	%
1. рН ротової рідини				
- нейтральна	27	54,0±7,17*	22	73,3±2,33
- кисла	22	44,0±7,30*	4	13,3±3,23
- лужна	1	2,0±1,12*	4	13,3±2,02
2. Об'єм слиновиділення				
- низький	3	3,0±1,01*	-	-
- норма	47	94,0±2,04	27	90,0±7,20
-високий	-	-	3	10,0±4,80*
3. Консистенція				
- підвищена в'язкість	16	32,2±4,74*	2	6,7±3,92
- норма	34	68,0±8,22	28	93,3±7,42
- знижена	-	-	-	-
4.Рівень стимульованого слиновиділення				
- дуже низький	-	-	-	-
- низький	4	8,0±2,04*	-	-
- норма	46	92,0±8,01	30	100

Продовження таблиці 4.5

5. рівень рН стимульованої слини				
- нейтральна	26	52,4±6,76*	23	76,7±5,11
- кисла	22	44,4±6,50*	3	10,0±4,40
- лужна	2	4,0±1,02*	4	13,3±2,02

* – достовірність відмінностей між показниками обох груп ($p < 0,05$)

кисла рН слини (39,4±8,50%); низький об'єм слиновиділення (9,1±5,01%); підвищена в'язкість слини (27,3±7,75%); низький рівень стимульованого слиновиділення (9,1±5,01%); кисла рН стимульованого слиновиділення (39,4±8,50%).

Всебічний аналіз таких факторів ризику можливий з використанням діагностичного тесту “Saliva-Chek”. Оцінка показників за його допомогою дозволяє визначити рН слини, консистенцію, об'єм слиновиділення, рівень стимульованого слиновиділення, рН стимульованого слиновиділення.

У 73,3±2,33% дітей контрольної групи діагностували нейтральний рН слини, достовірно вищим цей показник ніж в групі дітей з адикцією – 54,0±7,17% ($p < 0,05$). Частота виявлення кислої рН слини є достовірно вищою у дітей з адикцією 44,0±7,30% ($p < 0,05$) в порівнянні зі здоровими дітьми 13,3±3,23%. Показник лужна рН слини є нижчим в групі дітей, що палять 2,0±1,12% ($p < 0,05$), ніж у дітей контрольної групи 13,3±2,02%. У 3,0±1,01% ($p < 0,05$) у дітей з адикцією діагностували низький об'єм слиновиділення, у дітей, контрольної групи це явище не було виявлено.

Нормальний об'єм слиновиділення достовірно не відрізнявся в обох групах, та був в групі дітей, що палять 94,0±2,04%, а у дітей, що не палять 90,0±7,20% ($p > 0,05$).

У $10,0 \pm 4,80\%$ ($p < 0,05$) дітей контрольної групи спостерігали високий рівень слиновиділення.

Частота виявлення підвищеної в'язкості слини у дітей з палінням склала $32,2 \pm 4,74\%$ що достовірно перевищувало відповідний показник у дітей, які не палять $6,7 \pm 3,92\%$ ($p < 0,05$). Показник нормальної консистенції слини достовірно не відрізнявся і його діагностували у $68,0 \pm 8,22\%$ дітей з палінням та у $93,3 \pm 7,42\%$ ($p > 0,05$), які не палять. Показники знижена в'язкість слини та дуже низький рівень стимульованого слиновиділення не був виявлений в обох групах. У $8,0 \pm 2,04\%$ ($p < 0,05$) дітей, що палять, діагностували низький рівень стимульованого слиновиділення, в групі дітей, що не палять цей показник не визначався.

Показник нормальний рівень стимульованого слиновиділення достовірно не відрізнявся в групі дітей, що палили – $92,0 \pm 8,01\%$, та у групі дітей, що на мають адикції – 100% .

При вивченні рівня рН стимульованого слиновиділення показники достовірно відрізнялись, так у $76,7 \pm 5,11\%$ дітей контрольної групи та $52,4 \pm 6,76\%$ ($p < 0,05$) дітей з групи паління діагностували нейтральну рН слини. Кисла рН стимульованого слиновиділення спостерігалася достовірно частіше в групі дітей з палінням $44,4 \pm 6,50\%$ ($p < 0,05$), в порівнянні з відповідним показником в групі дітей контрольної групи $10,0 \pm 4,4\%$. Показник лужна рН стимульованого слиновиділення є достовірно нижчим в групі дітей з адикцією $4,0 \pm 1,02\%$ ($p < 0,05$), ніж у здорових дітей $13,3 \pm 2,02\%$.

Одним із ранніх до клінічних маркерів ураження тканин пародонту при палінні є, на наш погляд, зміна біохімічного профілю ротової рідини. Так при мінімальних клінічних проявах, особливо при малому стажі паління можна чітко визначити маркерні зміни в ротовій рідині, зокрема у її біохімічному профілі внутрішньо судинного ураження мікроциркуляторного русла. Сукупність отриманих результатів клінічного та біохімічного дослідження дозволить чітко спрямувати подальші шляхи профілактично-лікувальної корекції (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Зміни біохімічного профілю ротової рідини у пацієнтів основної та контрольної групи

	Інтерквартильний діапазон	Середнє значення (Ммоль/л)	Похибка
Аргінін			
Основна група	6,17-13,64	8,2	0,63
Контрольна група	9,03-12,11	11,12	0,66
Нітрати			
Основна група	98,3-174,82	142,73	6,05
Контрольна група	96,8-179,34	131,54	5,49
Цитрулін			
Основна група	10,21-17,38	11,96	0,52
Контрольна група	7,35-14,33	11,15	0,43
Сечовина			
Основна група	10,4-15,4	13,2	0,33
Контрольна група	11,4-17,2	14,37	0,39

Отже, як і можна було припустити на початковому етапі проведеного обстеження, аналіз отриманих результатів вказує на певні відмінності у біохімічному профілі ротової рідини підлітків, що палять та підлітків, які не мають цієї звички. Так, наприклад, достовірна різниця існує між показниками аргініну та цитруліну, але не має відмінностей між показниками з боку нітратів та сечовини.

Це збігається з думкою інших фахівців з цього напрямку, які вказують на те, що більш високі концентрації L-аргініну і L-цитруліну спостерігаються в запалених тканинах ясен, тим самим припускаючи, що зміни концентрації оксиду азоту, а значить і мікроциркуляції відбуваються в пацієнтів в яснах із гінгівітом [214]. Така ситуація може свідчити про наявність ранньої біохімічної відповіді, яка з'являється за певний час до клінічних проявів, оскільки для участі саме у цьому дослідженні було відібрано осіб із інтактним пародонтом. Отже, враховуючи отримані

результати, можна відзначити провідну роль ранніх біохімічних маркерів ураження судинного руслу тканин пародонта у підлітків, що палять, та використовувати їх як прогностичний критерій можливості виникнення запалення у даній ділянці. Це у свою чергу, дозволяє цілеспрямовано підійти до вибору лікувально-профілактичної тактики на до нозологічному етапі, а також на ранніх етапах запального процесу, що спровокований саме палінням.

4.3 Обґрунтування лікувально-профілактичної тактики

З метою визначення клінічної ефективності розробленого лікувально-профілактичного підходу всі пацієнти були розподілені :

- 1 група – 63 дітей, маючи Хронічний катаральний гінгівіт, з адикцією тютюнопаління.
- 2 група – 29, маючи Хронічний катаральний гінгівіт, без адикцією тютюнопаління.

В період лікування та динамічного спостереження пацієнтам обох груп здійснювали наступні діагностично-моніторингові заходи

– до лікування, через 3, 6, 12, 18 місяців після лікування:

- оцінка гігієнічних та пародонтальних індексів (індекс Федорова-Володкіної, індекс ефективності гігієни, індекс гігієни порожнини рота Green-Vermilion, , індекс РМА, гінгівальний індекс Silness-Loe);
- оцінка стану слиновиділення без навантаження та з навантаженням (статичних та динамічних функціональних показників слиновиділення) з використанням тест-системи Saliva-Check;
- оцінка наявності, поширеності та давності зубного нальоту та рН зубного нальоту з використанням тест-системи Plaque Indicator;
- визначення вмісту аргініну, цитроліну, нітратів, сечовину у змішаній слині методом біохімічного аналізу;

– до лікування всім пацієнтам проводили :

оцінку стану кісткової тканини альвеолярного паростка та щелепи, сформованості пародонту та диференційної діагностики з хронічним локалізованим та генералізованим пародонтитом здійснювали рентгенологічне дослідження.

Лікувально-профілактичні заходи здійснювали: залежно від ступеня тяжкості хронічного катарального гінгівіту та шляхом динамічного спостереження (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Рекомендовані засоби для гігієни порожнини рота

Вік (роки)	Показник індексу ОНІ-S	Засоби гігієни
12-15	0-1,6	Мануальна зубна або електрична зубна щітка, паста з екстрактами трав
	більше 1,7	Мануальна зубна або електрична зубна щітка, ополіскувач, що містять антисептики пучкова зубна щітка, паста з екстрактами трав, ополіскувач, іригатор
15-17	0-1,6	Мануальна зубна або електрична зубна щітка, монопучкова зубна щітка, паста з екстрактами трав, іригатор
	більше 1,7	Мануальна зубна або електрична зубна щітка, монопучкова зубна, паста з екстрактами трав, ополіскувач, що містять антисептики та відбілюючі пасти

Під час першого відвідування визначали сформованість гігієнічних навичок у пацієнта, надавали рекомендації щодо вибору індивідуальних щоденних та додаткових засобів догляду за порожниною навчали техніці чищення зубів – за

методом Solo використовували у дітей віком 12-15 років. Для дітей віком 15-17 років використовували техніку чищення зубів за Бассом. Рекомендації щодо вибору індивідуальних щоденних засобів догляду за порожниною рота залежно від віку та профілю факторів ризику з урахуванням вимог доказової медицини передбачали рекомендацію наступних засобів.

Пацієнти отримували лікувально-профілактичний комплекс, передбачений діючими стандартами лікування ХГКГ у дітей (наказ МОЗ № 502 від 28 грудня 2002 р. та наказ ГУОЗ м. Києва № 435 від 31.08.2004). Схема лікування включала: професійну гігієну ротової порожнини, призначення місцево антисептиків, нестероїдних протизапальних препаратів залежно від ступеня тяжкості, санацію ротової порожнини.

За стандартами додатково проводили гігієнічне навчання індивідуальному догляду за порожниною рота; призначали лікувально-профілактичні зубні пасти протизапальної дії, що містять екстракти лікарських трав; пасти, що містять антисептики; ополіскувачі, що містять антисептики та іригатори

Пацієнтам 1 групі додатково був застосований лікувально-профілактичний комплекс, доцільність застосування якого була обґрунтована в результаті дослідження, що передбачав: призначення складових препаратів, що можуть ефективно вплинути на можливість зупинки патологічного процесу на стадії перед хвороби, не допустити її переходу в клінічні прояви. Отже, керуючись отриманими результатами, було запропоновано застосування у, Квертулін по 1 таблетці 2 рази на день 10 днів та призначали для місцевого застосування «Метрогіл Дента» гель.

Клінічний випадок № 1.

Пацієнтка А, 16 років, звернулась з метою профілактичного огляду.

Скарг не пред'являє. При зборі анамнезу виявилося, що має звичку тютюнопаління впродовж 1 року

Об'єктивно: обличчя симетричне. Ясенні сосочки гіперемійовані, незначно кровоточать при зондуванні. ГІ Федорова-Володкиной 2,1, РМА 23%. Індекс Green Vermillion 1,7 (рис. 4.1 та рис 4.2). Поствлений діагноз хронічний катаральний гінгівіт.



Рис. 4.1 Пацієнт А (Клінічний випадок № 1) під час первинного огляду



Рис 4.2 Пацієнт А (Клінічний випадок № 1), виявлення індексу РМА

При визначення рН ми маємо значення 6,5. Біохімічна картина ротової рідини: аргініну 7,2 ; цитруліну 10,3; нітратів – 98,3; сечовини – 10,4.

Клінічний випадок № 2

Пацієнт Б, 17 років, скаржиться на неприємні відчуття в яснах, незначні больові відчуття, кровоточивість при прийомі їжі або чищенні зубів жорсткою щіткою, неприємний запах з рота, надмірне утворення зубних відкладень. При зборі анамнезу виявилось, що має звичку тютюнопаління протягом 4 років.

Об'єктивно: незначна застійна гіперемія ясен з ціанотичним відтінком, згладженість вершин ясенних сосочків, валикоподібне потовщення ясен, їх пастозність (при притискуванні пуговчастим зондом залишається вм'ятина). При обстеженні зубо-ясенної щілини можлива кровоточивість. Значне відкладання зубного нальоту і над'ясенного зубного каменю. При проведенні клінічного огляду маємо такі показники індекс Федорова-Володкіної 2,9 , індекс Green -Vermillion 2,1, РМА 32 % (рис. 4.3 та рис. 4.4). Поствленний діагноз хронічний катаральний гінгівіт.



Рис. 4.3 Пацієнт Б (Клінічний випадок № 2), під час первинного огляду

При визначення рН ми маємо значення 6,5. Біохімічна картина ротової рідини: аргініну 8,2; цитруліну 11,3; нітратів – 114,3; сечовини – 10,4.



Рис. 4.4 Пацієнт Б (Клінічний випадок № 2), виявлення індексу РМА

Клінічний випадок № 3

Пацієнтка В, 17 років, звернулась з метою профілактичного огляду, скаржиться на кровоточивість ясен під час їжі та чищення зубів. при збірці анамнезу виявилось, що має звичку тютюнопаління протягом 2 років.

Об'єктивно: ясна на верхній та нижній щелепі набряклі, гіперемовані з ціанотичним відтінком, при дотику кровоточать. Встановлено діагноз – Хронічний катаральний гінгівіт. При проведенні клінічного огляду маємо такі показники індекс Федорова-Володкіної 2,6, індекс Green -Vermillion 1,8 РМА 33 % (рис. 4.5 та 4.6).



Рис. 4.5 Пацієнт В (Клінічний випадок № 3), виявлення індексу РМА



Рис 4.6 Пацієнт В (Клінічний випадок № 3), виявлення індексу Green - Vermillion

Біохімічна картина ротової рідини: аргініну 8,2 ; цитруліну 11,3; нітратів – 114,3; сечовини – 12,4.

Всім пацієнтам проведена професіональна гігієна порожнини рота, надано рекомендації та призначено засоби для індивідуальної гігієни ротової порожнини.

Було рекомендовано застосування «Метрогіл Дента» гель для місцевого лікування гінгівіту, та квертулин по 1 таб 2 рази на день протягом 10 дні кожні 3 місяці

4.4 Результати застосування лікувально-профілактичного комплексу у дітей з адикцією паління

В розробці та призначенні лікувально-профілактичного комплексу заходів, що протидіє розвитку захворювань тканин пародонту у дітей відігравали результати попередніх експериментальних, лабораторних та клінічних досліджень. Базуючись на отриманих даних, щодо тенденції погіршення стану ротової порожнини у підлітків, що палять було запропоновано комплекс протидії даним змінам. В обох групах підлітків, з адикцією паління та без неї, при першому відвідуванні відбувалася співбесіда з поясненнями всіх наслідків паління як для організму у цілому, так і для порожнини рота зокрема. У подальшому з підлітками основної групи, що мають адикцію паління, на кожному наступному прийомі проводилася індивідуальна робота по роз'ясненню та обговоренню їх ситуації, що склалася у кожному випадку окремо. Робота, що до співбесіди була спрямована на переконання дитини, щодо необхідності покинути шкідливу звичку та віддати перевагу здоровому способу життя. Треба відзначити, що повністю залишити паління у період оглядів та лікування не змогла жодна дитина, але у дітей зі стажем паління біля року вдалося добитися зменшення кількості цигарок на день. Всім дітям з основної групи був рекомендований прийом у дитячого психолога з метою професійного впливу на прийняття рішення покинути звичку паління, де підставою будуть виявленні глибинні психологічні підстави для наявності цього процесу.

Також з обома групами були проведені заняття, що до навчання індивідуальній гігієні порожнини рота та підбору індивідуальних гігієнічних заходів для кожної дитини окремо.

Наступним загальним компонентом програми стало проведення циклу професійної гігієни порожнини рота, який відрізнявся лише кількістю процедур у залежності від стану гігієни порожнини рота, згідно проведеному попередньо обстеженню.

Треба відзначити, що дослідження в умовах клініки не завжди демонструвало глибоку різницю клінічного стану тканин пародонту у дітей контрольної та основної групи. Однак, результати численних експериментальних та лабораторних досліджень довели, що існує достовірна різниця у морфологічних та лабораторних показниках щодо адикції паління та без неї. Тому, на наш погляд, ефективним заходом протидії ушкодженням тканин пародонту в процесі паління є призначення складових, що можуть ефективно вплинути на можливість зупинки патологічного процесу на стадії перед хвороби, не допустити її переходу в клінічні прояви та у кінцевому результаті не допустять переходу патологічних до клінічних змін в незворотні клінічні до моменту видалення впливу шкідливої звички на життя дитини. Отже, керуючись отриманими результатами, було запропоновано застосування кверцитину, як важливої протизапальної речовини, що має антиоксидантну дію. Будучи флавоноїдом кверцетин запобігає природним процесам окислення та здатен зупиняти дію вільні радикалів, які негативно впливають на роботу клітин, а саме – пошкоджують клітинні мембрани, змінюють ДНК, прискорюють мутацію клітин і призводять до смерті здорових клітин. Саме такі наслідки процесу паління на організм людини доведено численними дослідженнями у галузі медицини, біохімії, патологічної фізіології. Тому запобігання цим процесам на стадії перед хвороби, стало першочерговим завданням при застосуванні запропонованого нами комплексу. схема лікування квертуллином

По результатам біохімічних досліджень ротової рідини підлітків обох груп після застосованого запропонованого лікувально-профілактичного комплексу отримано дані про зміну вмісту аргініну, нітратів, цитруліну та сечовини, які відображені у таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

Зміни біохімічного профілю ротової рідини у пацієнтів основної та контрольної груп

	Середнє значення (Ммоль\л)	Похибка
Аргінін		
Основна група	10,6	0,52
Контрольна група	10	0,68
Нітрати		
Основна група	129,88	5,36
Контрольна група	125,78	4,99
Цитрулін		
Основна група	10,56	0,43
Контрольна група	10,12	0,12
Сечовина		
Основна група	15,21	0,73
Контрольна група	13,97	0,19

Таким чином, аналіз отриманих результатів, щодо маркерів ушкодження мікроциркуляторного русла на стадії перед хвороби під впливом паління с наступним застосуванням лікувально-профілактичного комплексу визначили деякі зміни у показниках .

Виявлено, що у пацієнтів спостерігається підвищення рівня аргініну та нітратів, при незмінному рівні цитруліну та сечовини. Отримані дані свідчать про компенсаторні реакції з боку донорів оксиду азоту. Отже, порушення мікроциркуляції в тканинах пародонта та розвиток ендотеліальної дисфункції, про яке опосередковано свідчили достовірно різні значення на початку дослідження між контрольною та основною групами, було ліквідовано за рахунок застосування у лікувально-профілактичній тактиці квертуліну. Позитивний профілактичний та терапевтичний ефект у даному випадку може бути зареєстрований тільки на рівні

біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції. Щодо визначення клінічної різниці у стані порожнини рота між обома досліджуваними групами, то на наш погляд, основну роль тут відіграє регулярна та індивідуально підібрана схема уходу за порожниною рота, що сприяє, у свою чергу, створенню сприятливих умов, щодо нормалізації рівня гігієнічного стану у пацієнтів, що мають адикцію паління.

Результати застосування лікувально-профілактичного комплексу у клінічній практиці наглядно представлені на клінічних прикладах. Однак, слід зазначити, що клінічна демонстрація ураження судинного русла і тканин пародонта під впливом паління за рахунок ендотеліальної дисфункції не може бути продемонстрована клінічно. Принципи доказової медицини застосовані нами у дослідженні біохімічних змін ротової рідини та масштабному експериментальному дослідженні на тваринах, які мають високий рівень доказовості факту передхворобного стану тканин пародонта у осіб, які палять, але не мають клінічно виражених змін.

Клінічний випадок № 1: після 6 місяців від лікувально-профілактичної процедури, звернулася Пацієнтка А з метою профілактичного огляду, скарг немає. Об'єктивно: ясна мають блідна-рожевого колір, при зондуванні не має кровоточивості.

При проведення клінічного обстеження індекс Федорова-Володкіної дорівнює 1,6 індекс Green Vermillion 1,2 РМА 17%. При визначення рН ми маємо значення 6,5. (рис 4.7 та рис 4.8).



Рис 4.7 Пациент А (Клінічний випадок № 1), при клінічному обстеженні після запропонованного лікування



Рис 4.8 Пациент А (Клінічний випадок № 1), визначення індексу РМА після запропонованого лікування

Біохімічна картина ротової рідини: аргініну 6,2 ; цитруліну 9,3; нітратів – 97,3; сечовини – 9,4

Клінічний випадок № 2

Пацієнт Б. звернувся після проведеного лікувально-профілактичного курсу. Скарг немає. Об'єктивно: ясна мають ціанотичного відтінка, при зондуванні маємо незначна кровоточивість ясен та м'які зубній наліт.

При проведенні клінічного огляду маємо такі показники індекс Федорова-Володкіної 1,9; індекс Green -Vermillion 1,4; РМА 23 % (рис. 4.9).



Рис. 4.9 Пацієнт Б (Клінічний випадок № 2) при клінічному обстеженні після запропонованого лікування

При визначення рН ми маємо значення 6,5. Біохімічна картина ротової рідини: аргініну 12,2 ; цитруліну 10,3; нітратів 132,3; сечовини – 11,4.

Клінічний випадок № 3

Пацієнтка В. після 6 місяців від проведення лікувально-профілактичної процедури, звернулася з метою профілактичного огляду, скарг не має. Об'єктивно ясна мають блідно-рожевого колір, при зондуванні не значна кровоточивості.

При проведенні клінічного огляду маємо такі показники індекс Федорова-Володкіної 1,7; індекс Green -Vermillion 1,5; РМА23 % (рис. 4.10).



Рис 4.10 Пацієнт В (Клінічний випадок № 3) при клінічному обстеженні після запропонованого лікування

При визначення рН ми маємо значення 6,5. Біохімічна картина ротової рідини: аргініну 13,2; цитруліну 9,1; нітратів 126,3; сечовини – 12,4.

4.5. Висновки до розділу 4:

Паління є безумовним фактором, що погіршує морфо функціональний стан слизової оболонки ротової порожнини у дитячому та підлітковому віці, при цьому має значення термін паління. Оцінка гігієнічного стану ротової порожнини у дітей, залежно від тривалості адикції до паління свідчить про зниження рівня гігієни та підвищення цифрових показників індексу Greene-Vermillion. Так, у підлітків, що палять від 3 до 5 років, значення гігієнічного індексу були в 1,4 раза вищі ($2,16 \pm 0,16$ балів) порівняно з дітьми з перебігом адикції до 3 років ($1,44 \pm 0,07$ балів). У дітей, що палять більше 5 років, гігієнічний індекс дорівнював ($2,47 \pm 0,29$) балів, що було в 1,4 раза вище, ніж у дітей, які палили менше 5 років ($1,76 \pm 0,08$ балів). Станом

гігієни порожнини, клінічна картина порожнини рота та адикція до паління мають тісний кореляційний зв'язок. Індекс Федорова-Володкіної у контрольній групі, тобто у підлітків, що не палять, ми отримали добрий показник, а у групах з термінами паління 1 рік та 2-5 років цей показник було знижено до задовільного та поганого відповідно.

Куріння є фактором ризику для здоров'я пародонту у підлітків. У дітей та підлітків 12–17 років встановлено запалення пародонту різного ступеня тяжкості.

Оцінка показників здоров'я порожнини рота оцінювалася від $0,79 \pm 0,19$ до $1,9 \pm 0,05$ ($p < 0,05$) за Грін-Верміліоном, від $1,5 \pm 0,41$ до $2,5 \pm 0,59$ ($p < 0,05$) за Федоровим-Володкіною, від $12,0 \pm 2,06$ % до $36,0 \pm 2,04$ % до РМА ($p < 0,05$) внаслідок куріння підлітків. Водночас ми не оцінили достовірної різниці за тяжкістю карієсу в досліджуваних групах.

Погіршення швидкості слиновиділення цілком залежить від наявності адикції до тютюнопаління. Незважаючи на стаж адикції відбувається різке зниження цього показника у порівнянні з контрольною групою. При цьому суттєвих зсувів у рН змішаної слини не спостерігалось.

При вивченні стану ротової рідини у дітей з адикцією паління: кисла рН слини ($39,4 \pm 8,50\%$); низький об'єм слиновиділення ($9,1 \pm 5,01\%$); к 4 підвищена в'язкість слини ($27,3 \pm 7,75\%$); низький рівень стимульованого слиновиділення ($9,1 \pm 5,01\%$). У $73,3 \pm 2,33\%$ дітей контрольної групи діагностували нейтральний рН слини - $54,0 \pm 7,17\%$ ($p < 0,05$). Частота виявлення кислої рН слини вище у дітей з адикцією $44,0 \pm 7,30\%$ ($p < 0,05$) в порівнянні зі здоровими дітьми $13,3 \pm 3,23\%$. Показник лужна рН слини є нижчим в групі дітей, що палять $2,0 \pm 1,12\%$ ($p < 0,05$), ніж у дітей контрольної групи $13,3 \pm 2,02\%$. У $3,0 \pm 1,01\%$ ($p < 0,05$) у дітей з адикцією діагностували низький об'єм слиновиділення, у дітей, контрольної групи це явище не було виявлено.

Нормальний об'єм слиновиділення достовірно не відрізнявся в обох групах, та був в групі дітей, що палять $94,0 \pm 2,04\%$, а у дітей, що не палять $90,0 \pm 7,20\%$ ($p > 0,05$). У $10,0 \pm 4,80\%$ ($p < 0,05$) дітей контрольної групи спостерігали високий рівень слиновиділення.

Частота виявлення підвищеної в'язкості слини у дітей з палінням складала $32,2 \pm 4,74\%$ що достовірно перевищувало показник у дітей, які не палять $6,7 \pm 3,92\%$ ($p < 0,05$). Показник нормальної консистенції слини достовірно не відрізнявся і його діагностували у $68,0 \pm 8,22\%$ дітей з палінням та у $93,3 \pm 7,42\%$ ($p > 0,05$), які не палять. Показники знижена в'язкість слини та дуже низький рівень стимульованого слиновиділення не був виявлений в обох групах. У $8,0 \pm 2,04\%$ ($p < 0,05$) дітей, що палять, діагностували низький рівень стимульованого слиновиділення, в групі дітей, що не палять цей показник не визначався.

Достовірна різниця між тими хто палить та не палить визначена для показників аргініну та цитруліну; достовірних відмінностей між показниками з боку нітратів та сечовини не встановлено.

Формування достовірної різниці показників аргініну та цитруліну у тих хто палить та не палить (збільшення з $8,2 \pm 0,63$ до $11,12 \pm 0,66$ для аргініну та зменшення з $11,96 \pm 0,32$ до $11,15 \pm 0,23$ для цитруліну) випереджає розвиток клінічних проявів, що може бути використано як клініко-експериментальний прогностичний біомаркер для хронічного катарального гінгівіту у дітей хворих на хронічний катаральний гінгівіт з активним тютюнопалінням та без нього на основі дослідження ротової рідини.

Дані розділу 4 висвітлено в наступних наукових публікаціях:

1. Zakut Y, Nazaryan R, Kryvenko L, Karnaukh O, Gargin V. Application of estimated oral health indices in adolescents with tobacco addiction. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2020; 48(287):327-330. SCOPUS
2. Закут Я, Назарян Р. Оцінка впливу стажу адикції до тютюнопаління на клініко-лабораторні показники гомеостазу ротової порожнини у підлітків. *Вісник стоматології*. 2022;1(118):76-82. doi: 10.35220/2078-8916-2022-43-1.14
3. Закут Я, Назарян Р. Рання діагностика мікроциркуляторних порушень в пародонті підлітків, що палять. *Вісник проблем біології та медицини*. 2022;1(163):220-223. doi: 10.29254/2077-4214-2022-1-163-220-223

4. Закут Я. Взаємозв'язок паління та стану тканин порожнини рота серед студентів 1-3 курсів Харківського національного медичного університету. В: Закут Я, Тимохіна Д, Назарян Р. *Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів*; 2020 20-22 січня; Харків: 2020. с. 506-507.
5. Закут ЯС. Вплив активного тютюнопаління на стоматологічний статус підлітків. В: *Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки: II реферативна конференція присвячена засновнику біоетики В. Р. Поттеру*; 2020 18 лют.; Харків: ХНМУ; 2020. с. 26-27.
6. Закут ЯС. Клінічні показники змін органів та тканин порожнини рота при тютюнопаління у підлітків. В: *Збірник матеріалів науково-практичної конференції за міжнародною участю з нагоди 100-річчя стоматологічного факультету НМУ*. 2020; Київ: НМУ; 2020. с. 164-165.
7. Закут ЯС. Ризики нікотинасоційованих хвороб порожнини рота у дітей та підлітків з ніотиновою залежністю. В: *Сучасні перспективи розвитку стоматології через призму наукових досліджень молодих вчених: II Всеукраїнська науково-практична конференція*; 2021 10-11 лют.; Рівне: Закут ЯС, Мікулінська-Рудич ЮМ, Мись ВО. Рівненська Медична Академія; 2021. с. 51-54.
8. Закут ЯС. Вплив тютюнопаління на стан здоров'я ротової порожнини у підлітків. В: *Сучасні перспективи розвитку стоматології через призму наукових досліджень молодих вчених: III Всеукраїнська науково-практична конференція*; 2022 10-11 лют.; Рівне: Рівненська Медична Академія; 2022. с. 42-44.
9. Закут ЯС. The Impact of Tobacco Smoking on the Oral Cavity. В: *Проблеми сьогодення в педіатрії: VII науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю*; 2022 24 лют; Харків; 2022. с. 53.
10. Закут ЯС. Тези IV Українського конгресу з міжнародною участю «Інтегрована медицина та стоматологія», присвяченого Всесвітньому дню здоров'я порожнини рота. *Oral and General Health*. 2022; 3(3):31-33. doi:[10.22141/ogh.3.3.2022.129](https://doi.org/10.22141/ogh.3.3.2022.129)

11. Закут ЯС. Ризики тютюнопаління на стан ротової порожнини. В: *III Міжнародна студентська наукова конференція «International Medical Students Conference in Poltava 2022» (IMEDSCOP 2022)*; 2022 06 жовт.; Полтава. с. 82-83.
12. Zakut Y. Changes of the oral cavity caused by tobacco smoking. In: *International Scientific Interdisciplinary Conference ISIC-2022*; 2022 23-24 листоп.; Харків; 2022. с. 39-40.
13. Закут ЯС. Оцінювання стану ротової порожнини при активному тютюнопалінні у осіб юнацького віку. В: *Інноваційні технології в сучасній стоматології : науково-практична конференція з міжнародною участю, XI стоматологічний форум. Медвін : Стоматологія*; 2023 22-23 берез.; 2023. с. 54-55.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Людський організм – динамічна, енергетична система під впливом прийому їжі, навколишнього середовища, міжособистісних відносин, успадкування, культури та діяльності людини. Екологічні та психосоціоекономічні фактори впливають на здоров'я людини, змінюючи працездатність біологічних систем, що впливають на ризик захворювання та прогресування патологічних станів [153; 210]. Шлях покращення здоров'я полягає у вирішенні соціальних детермінант індивідууму. Тільки в синергії питання про хвороби та здоров'я можна краще зрозуміти хворобу, скільки діагностувати хворобу недостатньо, важливо виявити обставини та вплив навколишнього середовища, що призводить до захворювання формування патологічного стану [268; 269].

Нікотин асоційовані хвороби займають провідні місця в структурі смертності у сучасному суспільстві. На сьогодні, вже не викликає сумніву тісний зв'язок між тютюнопалінням та більшістю хронічних неінфекційних захворювань людини. Максимальне обмеження та знищення дії цього фактору, причому з молодого віку, являє собою актуальну проблему клінічної медицини та є перспективним напрямком, щодо реального подовження життя людини [180; 285]. Пошук нових ефективних масових та індивідуальних підходів, які спроможні допомогти значній кількості людей, пов'язані з аналізом основних, патогенетична асоційованих змін органів та систем, що безпосередньо підлягали експозиції тютюнового диму та пошуку заходів та засобів, що в змозі ліквідувати ці зміни та зменшити наслідки інтоксикації [109].

Основним напрямком епідеміології життєвого шляху сьогодні стало розуміння того, що досвід раннього життя формує здоров'я дорослих, особливо хронічні захворювання дорослих та їх фактори ризику та наслідки. Сильний вплив життєвого шляху на здоров'я дорослих має дати вагоме обґрунтування для політики на всіх рівнях – федеральному, державному та місцевому – щоб надавати більше пріоритету інвестиціям у покращення умов життя дітей як стратегії покращення здоров'я протягом усього життєвого шляху [63].

Паління є однією з найпоширеніших шкідливих звичок [91], що призводять до негативного впливу на тканини ясен та зубів диму, що вміщує чотири тисячі активних речовин, що викликають досить різноманітні та специфічні зміни у порожнині рота [214]. При цьому основні ефекти паління автори пов'язують з активацією бактеріальної агресії та, внаслідок цього посиленими змінами у мікробіоті порожнини рота [169]. Також зустрічаються поодинокі згадування щодо розладів у мікроциркуляторному руслі [170; 226]. Але ж повномасштабних досліджень щодо впливу тютюнопаління на здоров'я порожнини рота немає. Взагалі, тютюнопаління в повній мірі можна розцінювати як фактор ризику виникнення захворювань, що загрожують життю. Встановлено, що великий стаж паління призводить до зниження середньої тривалості життя цього контингенту на 22 роки та збільшення у три рази рівня смертності. Але, незважаючи на це визначається стрімкий зріст кількості курців, що за прогнозами призведе до загибелі біля 10 мільйонів осіб щорічно до 2030 року [224]. За даними американських дослідників паління у дитинстві та підлітковому віці сприяє погіршенню загально соматичного стану, підвищує зріст ризику та обумовлює важкість перебігу респіраторних захворювань, що у майбутньому має вплив на розвиток та функціонування респіраторної системи, стає причиною залежних станів та утруднює перебіг супутньої патології [245]. Існує сумна статистика щодо вживання тютюнопаління дітьми та підлітками. Так, відомо, що кожного дня 2500 дітей до 18 років вживає свою першу сигарету, та більш ніж 400 з них стають новими, постійними курцями, а половина з них у майбутньому загине від цієї залежності [148; 182]. Ситуація погіршується тим, що дійсно у дитячому та підлітковому віці людина здійснює пошук свого соціуму, формує емоційний та пізнавальний простір до дорослого життя. У цей час особливо актуальними є спроби та експерименти, іноді без розуміння їхніх життєвих ризиків [73]. Більшість людей, які вживають тютюн, розпочинали у підлітковому віці. Як свідчить статистика ті, хто починає палити в молодшому віці, швидше набуває нікотинової залежності і мають більші проблеми щодо проблеми відмови від куріння [236]. Відповідно до опитування у 2017 році 9,7% учнів останніх класів, 5,0% десятикласників та 1,9%

восьмикласників вже вживали сигарети в минулому. Аналізи Національного опитування молоді щодо тютюнових виробів 2012 року (NYTS) показали, що 20,8% підлітків, які вже мають стаж вживання тютюну, повідомили, що мають потребу вживати тютюн протягом 30 хвилин після пробудження, що класифікується, як класичний симптом нікотинової залежності. У цьому дослідженні також наведені дані, щодо 41,9% підлітків, які повідомили про сильну тягу до тютюну. Інші дослідження виявили, що ступінь та частота вживання нікотину не впливають на можливість щодо його відмови. Так нерегулярне куріння серед підлітків пов'язане з тим же рівнем труднощів, під час відмови, що і у щоденних курців. Треба відзначити, що будь-який вплив нікотину серед молоді викликає занепокоєння. Для того, щоб визначити вплив куріння на субгінгівальні бактерії, слід усунути інші нез'ясовані фактори, які б розріджували чи перешкоджали дії куріння, особливо ті, що пов'язані з гінгівітом та пародонтитом. Така ж ситуація утворилася навколо взаємозв'язку між якістю життя та станом здоров'я ротової порожнини, що обговорювалося з більш широкою точкою зору протягом багатьох років, оскільки патологічні зміни у ротовій порожнині, зокрема тканинах пародонта мають прямий вплив на повсякденне життя пацієнтів [177]. Вважається, що якість життя повинна визначати як щось, властиве індивідам, їхнім найбільш особистісним характеристикам, пов'язаним як з конституційними аспектами спадкової природи, так і з тими, що набули в процесі їхнього життя [156], а враховуючи ці поняття, особливої уваги заслуговує визначення факторів та показників для вимірювання рівня життя людини, співвідносивши його зі станом стоматологічного здоров'я. У стоматології цей взаємозв'язок сильно підкреслюється тим, що здоров'я ротової порожнини має прямий та зворотній вплив на життя людини у її фізичному та психосоціальному аспектах [116]. На сьогодні, вже не викликає сумніву тісний зв'язок між основним напрямком епідеміології життєвого шляху сьогодні стало розуміння того, що досвід раннього життя формує здоров'я дорослих, особливо хронічні захворювання дорослих та їх фактори ризику та наслідки. Сильний вплив життєвого шляху на здоров'я дорослих має дати вагоме обґрунтування для політики на всіх рівнях – федеральному, державному та місцевому - щоб надавати більше

пріоритету інвестиціям у покращення умов життя дітей як стратегії покращення здоров'я протягом усього життєвого шляху [63].

Діти та підлітки є найбільш уразливими, щодо впливу компонентів тютюнового диму, до його токсичної та алергізуючої дії, у зв'язку з незрілістю функціональних та фізіологічних механізмів регулювання діяльності органів та систем [115]. Найбільшу загрозу серед великої кількості сполучень тютюнового диму становлять, зокрема, оксид азоту, аміак, альдегід вміщуючі сполучення, нікотин, які мають безпосередню токсичну дію на організм дорослого курця [15], але їх вплив на несформовані органи та системи ще остаточно не визначений [105; 237]. Доведено, що вільні радикали тютюнового диму знижують антиоксидантний захист організму, а альдегідні сполучення сприяють розвитку хронічного запалення в організмі курців.

Виконавчий дослідження отримані результати та їх аналіз вказують на певні відмінності у біохімічному профілі ротової рідини підлітків, що палять та підлітків, які не мають цієї звички. Так, наприклад, достовірна різниця існує між показниками аргініну та цитруліну, але не має відмінностей між показниками з боку нітратів та сечовини.

Це збігається з думкою інших фахівців з цього напрямку, які вказують на те, що більш високі концентрації L-аргініну і L-цитруліну спостерігаються в запалених тканинах ясен, тим самим припускаючи, що зміни концентрації оксиду азоту, а значить і мікроциркуляції відбуваються в пацієнтів в яснах із гінгівітом [89].

Така ситуація може свідчити про наявність ранньої біохімічної відповіді, яка з'являється за певний час до клінічних проявів, оскільки для участі саме у цьому дослідженні було відібрано осіб із інтактним пародонтом. Отже, враховуючи отримані результати, можна відзначити провідну роль ранніх біохімічних маркерів ураження судинного русла тканин пародонта у підлітків, що палять, та використовувати їх як прогностичний критерій можливості виникнення запалення у даній ділянці. Безумовно, такі дані треба зіставляти з визначенням стану ротової порожнини, її мікробіоцинозу [290; 229]. Це у свою чергу, дозволяє цілеспрямовано

підійти до вибору лікувально-профілактичної тактики на донозологічному етапі, а також на ранніх етапах запального процесу, що спровокований саме палінням.

Вивчення впливу стажу тютюнопаління проводилося за участю 63 підлітків, від 12 до 17 років.

Розподіл відбувався згідно з тривалістю адикції до тютюнопаління та підлітки були поділені на 2 групи. Першу групу складала 29 підлітків, що мали стаж тютюнопаління 1 рік, другу групу складала підлітки – 34 особи, що мали стаж тютюнопаління – 2-5 роки. Також до дослідження з метою порівняння показників надійшли 39 соматично здорових підлітків, що на момент обстеження ніколи не палили. Всі пацієнти звернулися до стоматолога з метою профілактичного огляду.

Стоматологічний статус визначався після обстеження за методикою, рекомендованою ВООЗ (1989), за допомогою стоматологічного дзеркала та зонду. Одним з інтегральних показників гомеостазу ротової порожнини є мінералізуючий потенціал ротової рідини, який оцінювали за її мікрокристалізацією.

Оцінку мікрокристалізації проводили в середніх балах залежно від типів кристалоутворення. Оцінка мінералізуючого потенціалу ротової рідини: 0,0-1,0 – дуже низький; 1,1-2,0 – низький; 2,1-3,0 – задовільний; 3,1-4,0 – високий та 4, -5,0 – дуже високий. Для дослідження показників мікрокристалізації (МКС) та мінералізуючого потенціалу (МПС) за методикою Леуса П.А. забір ротової рідини в кількості 0,2-0,4 мл проводили з дна порожнини рота за допомогою стерильної піпетки без стимуляції через дві години після прийому їжі та полоскання ротової порожнини дистильованою водою. Три краплі ротової рідини поміщали на предметне скло, попередньо оброблене спиртом та висушували при кімнатній температурі. Після висихання краплі досліджували під мікроскопом. Висушені краплі ротової рідини досліджували під мікроскопом “Біолам Р-11” при збільшенні 2х6 у відбитому світлі. Визначення типів мікрокристалізації проводили в залежності від виявлених типів кристалоутворення.

Проводили визначення показників з використанням протоколу обстеження стоматологічних пацієнтів за згодою підлітків та їх батьків. А саме: клінічні (сумарний гігієнічний індекс Грина-Вермільйона (ОHI-S) [5], з урахуванням

компонента зубного нальоту; папілярно-маргінально-альвеолярний індекс РМА ср. и РМА Parma [6], щодо наявності запального процесу, та його розповсюдженості, визначення рівня гігієни порожнини рота за допомогою індексу Федорова-Володкіної. Папілярно-маргінально-комірковий індекс (РМА) у модифікації Parma дає можливість визначити початкові зміни тканин пародонта – ступінь та поширеність запалення в яснах. Методика проведення передбачає: за допомогою дзеркала і зонда візуально оцінюється наявність запального процесу навколо кожного зуба.

Як критерії оцінки використовували: 1 бал – запалення сосочка; 2 бали – запалення ясенного краю; 3 бали – запалення прикріпленої частини ясен. Обчислення проводили за формулою:

$$\text{РМА} = \frac{\text{сума балів}}{3 \times \text{число зубів}} \times 100\%.$$

Результати інтерпретували: до 25% – легкий ступінь гінгівіту; 25-50% – середній ступінь гінгівіту; більше за 50% – тяжкий ступінь гінгівіту. Згідно оціночній шкалі результатів індексу (ОНІ-S) за Грін-Вермільйоном (Green-Vermillion): 0,0-0,6 бали – добрий рівень гігієни; 0,7-1,6 бали – задовільний; 1,7-2,5 бали – незадовільний; 2,6-3,0 бали – поганий. Оцінка результатів індексу за Федоровим-Володкіною: 1,1-1,5 бали – добрий рівень гігієни; 1,6-2,0 бали – задовільний; 2,1-2,5 бали – незадовільний; 2,6-3,4 бали – поганий; 3,5-5,0 балів – дуже поганий [231]. Показники гомеостазу порожнини рота вивчали за допомогою біофізичних методів дослідження ротової рідини: швидкості слиновиділення, еластичності, рН ротової рідини. Була використана методика визначення швидкості слиновиділення (ШС), у якій для збирання нестимульованої ротової рідини використовували градуйовані пробірки. Швидкість слиновиділення протягом 5 хв визначали за формулою $\text{ШС} = V/t$, де V – об'єм ротової рідини, яка виділилась; t – час збирання ротової рідини (1). Методика визначення еластичності ротової рідини передбачала визначення показника за допомогою стоматологічного пінцета, витягуючи зібрану протягом 2 хв у під'язичній ділянці ротову рідину тонкими нитками. Результати оцінювали від різко позитивного до різко негативного.

Статистичні методи обчислення результатів дослідження здійснювали за допомогою програми Microsoft Excel та пакету прикладних програм Statistica 9,0.

Ротова рідина, виконуючи функцію багатогранного та досить показового критерію оцінки, як стану порожнини рота зокрема, так і організму у цілому, здатна бути діагностичною ознакою будь-якого захворювання на його до клінічному етапі [55]. Тому визначення біофізичних процесів слиновиділення дозволяє діагностувати патологічний стан та приймати належні профілактичні та лікувальні рішення, з використанням буферних, захисних та інших функцій цієї біологічної субстанції [93]. Доступність та неінвазивність забору необхідної кількості змішаної слини сприяють можливість широкого впровадження методів визначення властивостей ротової рідини у практику наукових досліджень.

Згідно результатам нашого дослідження погіршення швидкості слиновиділення цілком залежить від наявності адикції до тютюнопаління. Незважаючи на стаж адикції відбувається різке зниження цього показника у порівнянні з контрольною групою. При цьому суттєвих зсувів у рН змішаної слини не спостерігалось. Особливої уваги заслуговує вплив стажу паління на клінічні показники здоров'я порожнини рота. Ці дані повинні стати у пригоді при формуванні стратегії діагностики та профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей, що мають різні строки адикції до паління.

Отже, аналіз отриманих результатів в групах з адикцією до паління та групі контролю показав наявність певних розбіжностей як у дітей, що палять та не палять, так і в групі дітей, що палять, але мають різний стаж цієї адикції.

Особливої уваги заслуговує саме стан гігієни порожнини рота підлітків, що були обстежені. Його оцінка в усіх групах підлітків мала певні розбіжності. Отже оціночна позиція індексу Грина-Вермільйона вказує на достовірну різницю як між основними та контрольною групами підлітків, а також на достовірну внутрішньогрупову різницю підлітків, що палять. Це дозволяє зробити висновок про високу чутливість при оцінюванні фактору паління на стан органів порожнини рота саме цього клінічного індексу. Крім того, слід враховувати і той факт, що нормальних показників індексу Грина-Вермільйона ми не спостерігали взагалі, але

ж задовільна ситуація у групі контролю, була обважена терміном стажу паління до незадовільної та поганої відповідно. Трохи інша ситуація склалася відносно індексу Федорова-Володкіної. Так, у контрольній групі, тобто у підлітків, що не палять, ми отримали добрий показник, а у групах з термінами паління 1 рік та 2-5 років цей показник було знижено до задовільного та поганого відповідно. Безумовно, все це не могло не знайти відображення на ступені запальних явищ в тканинах пародонта у обстежених підлітків. Так значення індексу РМА свідчило про те, що здорових тканин пародонта в обраних для дослідження групах не мав ніхто. Отже, легкий ступінь запалення, був характерним для контрольної групи, тобто для тих підлітків, що не палили. Інша ситуація склалася у групах з різним стажем адикції. Незалежно від терміну вживання тютюну всі підлітки мали середній ступінь запалення у яснах. Отримані дані, щодо запального процесу у тканинах пародонту в досліджених групах співпадають з клінічними тенденціями, щодо індексу Гріна-Вермільона, тобто відсутністю нормальних показників.

Внаслідок нашого дослідження можна стверджувати, що нікотин-асоційовані захворювання ротової порожнини мають велику поширеність в сучасному суспільстві [159]. Не викликає сумнівів тісний зв'язок між курінням і наявністю хронічних запальних процесів [180]. Максимальне обмеження і усунення цього фактора вже з юнацького віку є актуальною проблемою клінічної стоматології [111]. Запальні та дистрофічно-запальні захворювання пародонта - це глобально поширена патологія ротової порожнини людини. Приблизно 10% дорослого населення в світі дуже вразливі до важкого перебігу захворювань пародонта, 10-15%, як видається, повністю резистентні до нього, а решта змінюється між цими двома ситуаціями. Гінгівіт та його наслідки, такі як пародонтит є головною проблемою охорони здоров'я через високу поширеність, а також через те, що вони можуть призвести до втрати зубів та втрати працездатності, негативно впливати на жувальну функцію та естетику, стати джерелом соціальної нерівності та погіршити якість життя. Пародонтит призводить до значних витрат на стоматологічну допомогу та має ймовірний негативний вплив на загальний стан здоров'я населення. Основним етіологічним фактором запальних та дистрофічно-запальних захворювань пародонта

безумовно є бактерії, які здатні активувати вроджену імунну відповідь господаря, викликаючи запальну реакцію. Еволюція цієї запальної реакції завершується руйнуванням тканин пародонта. З цієї причини важливо зрозуміти різні молекулярні та клітинні механізми патогенезу пародонтозу з метою постановки правильного діагнозу та відповідного лікування та прогнозу [65]. Але не менш важливим є розуміння факторів ризику виникнення запальних та дістрофічно-запальних захворювань пародонта. Треба відзначити, що гінгівіт та пародонтит – це група запальних захворювань, що вражають саме опорні тканини зубів. Пародонтальні захворювання класифікуються як складні розлади, де екологічний вплив, спосіб життя та генетичні фактори сприяють запуску безпосередніх етіологічних чинників. Серед них найважливішим фактором навколишнього середовища є різноманітна мікробіота, розташована в біоплівці, яка виступає ініціатором руйнування пародонту, тоді як фактори життя, такі як звички куріння та гігієни ротової порожнини, виступають модифікаторами появи захворювань. Показано, що куріння сигарет є причиною прискореної деструкції пародонту та підвищення ризику виникнення пародонтиту у молодих людей [283]. Ретроспективний аналіз на основі епідеміологічних досліджень у курців показав, що спостерігається більш важкий хронічний запальний процес у пародонті, ніж у некурящих, і відносини залежать від дози, як за кількістю викурених сигарет, так і за кількістю років куріння. Дослідниками було висловлено припущення, що посилення вираженості гінгівіту та пародонтиту серед курців порівняно з некурящими частково викликане різницею субгінгівального бактеріального профілю [50; 122; 150; 267]. Численні наукові звіти про вплив куріння на склад субгінгівальної мікробіоти є непереконливими; деякі дослідження відзначають незначний ефект, а деякі повідомляють про відсутність впливу куріння на субгінгівальну мікробіоту. Однак більшість досліджень повідомляють про істотну різницю субгінгівальної мікробіоти між курцями та некурящими. Треба відзначити, що всі ці дослідження проводилися на пацієнтах із запальними захворюваннями пародонта. [29; 60; 95; 113; 275]. Навпаки, вивчення здорових людей обмежені лише одиничними дослідженнями, які визначають вплив куріння на субгінгівальну мікробіоту здорових молодих людей [243]. Для того, щоб

визначити вплив куріння на субгінгівальні бактерії, слід усунути інші нез'ясовані фактори, які б розріджували чи перешкоджали дії куріння, особливо ті, що пов'язані з гінгівітом та пародонтитом. Такаж ситуація утворилася навколо взаємозв'язку між якістю життя та станом здоров'я ротової порожнини, що обговорювалося з більш широкою точкою зору протягом багатьох років, оскільки патологічні зміни у ротовій порожнині, зокрема тканинах пародонта мають прямий вплив на повсякденне життя пацієнтів [38]. Вважається, що якість життя повинна визначати як щось, властиве індивідам, їх найбільш особистісним характеристикам, пов'язаним як з конституційними аспектами спадкової природи, так і з тими, що набули в процесі їх життя [41].

Використання оральних індексів для виявлення та ідентифікації етіологічних факторів патологічних процесів пародонту значно покращує ранню діагностику факторів ризику хронічного катарального гінгівіту у підлітків та дозволяє детально проаналізувати зв'язок між кожним фактором та тяжкістю процесу [118]. Патологія порожнини рота з опосередкованим нальотом захворювання є сильним фактором ризику при палінні тютюну [238].

Одночасно, важливість встановлення стабільної моделі стану ротової порожнини до підліткового віку та пізніше може бути складною для зміни способу життя протягом цього періоду життя. У підлітковому віці нестача часу та забудькуватість часто називаються причинами несприятливих звичок гігієни порожнини рота [217]. Особиста самооцінка дітей може бути пов'язана з позитивною поведінкою щодо здоров'я порожнини рота.

Раніше було встановлено, що деструкція пародонту, втрата альвеолярної кістки та рецесія ясен значно збільшуються у курців порівняно з некурцями [57] і зроблено висновок, що спостерігаються відмінності між курцями та некурцями щодо пародонту.

Наше дослідження не оцінює значних змін у стані слини, які можна пояснити компенсаторною гіперсаливацією, але потребує більш детального дослідження.

Виявлені в дослідженні зміни стоматологічного статусу у підлітків із залежністю від паління свідчили про певні аспекти ризику розвитку

стоматологічних захворювань у цієї групи пацієнтів із поширеністю запалення пародонту. Найбільш вразливими, з короткою історією паління, були тканини пародонту. Це може свідчити про прямий вплив тютюнового диму на мікроциркуляцію ясен. Однак слід зазначити, що такий механізм дії має бути підтверджений експериментально-доказовою базою, що, у свою чергу, створює перспективний науковий напрямок для подальших досліджень. Крім того, необхідні подальші дослідження для оцінки біофізичних та біохімічних змін ротової рідини або навіть зміни структури стінок придаткових пазух носа [207; 208] та залежно від статі [103]. Вважаємо, що відсутність певних змін в основній групі була пов'язана лише з нетривалим періодом пристрасті до куріння, і з часом ситуація може зрушитися в бік негативних змін. Це також потребує подальших досліджень у цій групі пацієнтів. Необхідний комплексний облік дотримання гігієни порожнини рота в належному стані [213], визначення рівня загального білка, сірководню та метаболітів азоту [89; 166] для попередження розвитку запальних захворювань при створенні пародонтологічної допомоги [23; 141].

Таким чином, аналізуючи отримані результати комплексного дослідження, стає зрозумілим взаємний зв'язок між звичкою тютюнопаління та станом тканин пародонта як в клінічному, так і в біофізичному аспектах. Тому, планування наступних діагностичних та лікувально-профілактичних заходів щодо підлітків треба проводити з урахуванням даної адикції.

Погіршення швидкості слиновиділення цілком залежить від наявності адикції до тютюнопаління. Незважаючи на стаж адикції відбувається різке зниження цього показника у порівнянні з контрольною групою. При цьому суттєвих зсувів у рН змішаної слини не спостерігалось. Оціночна позиція індексу Грина-Вермільйона вказує на достовірну різницю як між основними та контрольною групами підлітків, а також на достовірну внутрішньогрупову різницю підлітків, що палять. Індекс Федорова-Володкіної у контрольній групі, тобто у підлітків, що не палять, ми отримали добрий показник, а у групах з термінами паління 1 рік та 2-5 років цей показник було знижено до задовільного та поганого відповідно.

Стан тканин ротової порожнини залежить від багатьох факторів, у тому числі від соціальних звичок. Гігієна порожнини рота може бути одним із шляхів неповної компенсації шляхом інтенсивного застосування фторидів. Але видалення біоплівки відіграє важливу роль у контролі разом із правильною дієтою [118].

Одночасне використання оральних індексів виявлення та ідентифікації збудників пародонту в зубних відкладеннях значно покращує ранню діагностику факторів ризику хронічного катарального гінгівіту у підлітків і дозволяє детально проаналізувати зв'язок між кожним фактором і тяжкістю процесу [55].

Обстеження порожнини рота з внутрішньо ротовими фотографіями або без них кількість зубного нальоту можна використовувати для оцінки індексу гігієни порожнини рота Грін і Vermillion [238].

Наші висновки подібні до тих, що стверджують, що традиційної медичної освіти може бути недостатньо для зміни поведінки підлітків [137]. Існує поширена думка, що патологія ротової порожнини з нальотом-опосередкованим захворюванням є сильним фактором ризику при палінні тютюну.

Важливість встановлення стабільного стану ротової порожнини до підліткового віку та пізніше може бути важкою для зміни способу життя протягом цього періоду життя. У підлітковому віці брак часу та забудькуватість часто називають причинами несприятливих звичок гігієни порожнини рота. Особиста самооцінка у дітей була пов'язана з позитивною поведінкою щодо здоров'я порожнини рота, і було запропоновано, щоб діти, які не задоволені своїм життям і школою, і які мають низьку самооцінку, мали бути в центрі освіти щодо здоров'я порожнини рота [238].

Що стосується впливу куріння на стан ротової порожнини, раніше було встановлено, що деструкція пародонту, втрата альвеолярної кістки та рецесія ясен значно збільшені у курців порівняно з некурцями [57], і було зроблено висновок про відмінності, що спостерігаються між курцями та некурцями щодо пародонту. стан пояснюється відмінностями в гігієні порожнини рота.

Наше дослідження не оцінює суттєві зміни стану слини, які можна було б пояснити компенсаторною гіперсаливацією [35], але потребує більш детального дослідження.

Виявлені в дослідженні зміни стоматологічного статусу у підлітків із пристрастю до паління вказують на певні аспекти ризику розвитку стоматологічних захворювань у цієї групи пацієнтів із переважанням запалення пародонту [204]. Найбільш уразливими, з невеликим стажем паління, виявилися тканини пародонта. Це може свідчити про прямий вплив тютюнового диму на мікроциркуляцію ясен. Проте слід зазначити, що такий механізм дії має бути підтверджений експериментально-доказовою базою, що, у свою чергу, створює перспективний науковий напрям для подальших досліджень. Крім того, необхідні подальші дослідження для оцінки біофізичних і біохімічних змін ротової рідини або навіть змін у структурі стінок навколоносових пазух [207; 208] і в залежності від цих змін від статі [103]. Ми вважаємо, що відсутність певних змін в основній групі була зумовлена лише коротким періодом пристрасті до паління, а з часом ситуація може зрушитися в бік негативних змін. Це також вимагає подальших досліджень у цієї групи пацієнтів. Необхідний комплексний облік підтримання гігієни ротової порожнини в належному стані, визначення рівня загального білка, сірководню та метаболітів азоту для попередження розвитку запальних захворювань при створенні пародонтологічної допомоги.

Питання про роль куріння в етіопатогенезі багатьох неінфекційних захворювань стоїть на високому місці, а можливі наслідки куріння в тканинах пародонта розглядаються як суперечливі та вимагають подальшого ретельного вивчення, особливо в молодому віці [205], оскільки можуть бути ризиковими. Для майбутніх змін [78] через поширену форму залежності від тютюну [85; 213] у різних країнах. На нашу думку, паління може бути основою не тільки посилення патологічних змін у пародонті, а й бути пусковим механізмом для виникнення цих процесів [205; 213].

Тижневе утримання піддослідних тварин з безперервним моделюванням копчення призводило до морфофункціональних змін у тканинах пародонта. Чотири

тижні експериментального моделювання куріння викликали зміни в структурі епітеліальної мембрани, що призвело до порушення її проникності, порушення мікросудинного русла сполучнотканинної основи ясен, лімфомакрофагальну інфільтрацію різного ступеня, а також склеротичні зміни. Усі ці ознаки лежать в основі патогенезу хронічного пародонтозу [221; 257]. Подальше прогресування патологічного процесу в яснах із посиленням ушкоджувальної дії призводить до деструкції ясенного з'єднання пародонтальних кишень, руйнування циркулярного зв'язку [24] з розвитком і поглибленням резорбтивних змін кісткової тканини. У нашому дослідженні заслуговує на увагу невизначеність клітинних інфільтратів, що не слід трактувати як сприятливий перебіг. Ймовірно, цей факт свідчить про поступовий розвиток хронічного патологічного процесу, оскільки найчастіше в морфологічній картині хронічного процесу з млявим перебігом, як відзначають деякі дослідники, домінують набряк і зміна структур пародонту [126]. Крім того, виявлені в ході нашого дослідження зміни в мікроциркуляторному руслі були досить суттєвими в патології пародонту і підтверджені в ряді наукових досліджень [89; 275].

Таким чином, наше дослідження виявило зміни, що відповідають початковим стадіям хронічного патологічного процесу. У розвитку пародонтиту мають значення дезорганізація сполучної тканини, наслідки ішемічних ушкоджень. Нами показано, що судинна дисфункція може пов'язувати розвиток гіпоксії з активацією сполучної тканини, що призводить до склеротичних змін слизової оболонки порожнини рота [100; 252] та навколишніх органів [208]. Проте, враховуючи куріння молодих людей [213], розробка адекватних лікувально-профілактичних заходів [36; 166] потребує більш тривалого моделювання цього стану на експериментальних тваринах.

Моделювання куріння експериментальних тварин призводить до патологічних змін у морфо функціональному стані пародонту зі зменшенням судинної щільності з $19,44 \pm 1,97\%$ до $11,03 \pm 1,38\%$, збільшенням площі сполучної тканини з $18,33 \pm 2,71\%$ до $26,49 \pm 1,24\%$, поширенням площі тканини з ішемією від $1,14 \pm 0,70\%$ до $6,35 \pm 1,67\%$. Морфофункціональні зміни в пародонті з пошкодженням структури епітеліальної оболонки та зміною її проникності, порушення мікроциркуляції,

склеротичні зміни є проявом початкових запально-дистрофічних процесів, які є підставою для розвитку стійкої хронічної патології.

Патологічні зміни зачіпають не тільки епітелій, але і підлеглі шари, що утворені сполучною тканиною. Тут визначається виражений набряк та інфільтрація. У периваскулярному просторі візуалізуються дрібноосередкові скупчення клітинних елементів, представлених лімфоцитами та плазмоцитами. У власній пластинці виявляються акантотичні тяжі. Привертає увагу збільшення числа фібробластів, збільшується кількість юних фібробластів, що призводить до зміни співвідношення між юними і зрілими клітинами. Сітчастий шар склерозований. Ретикулінові волокна утворюють сітку строми. На відміну від інтактної групи, вони потовщені, мають щільну консистенцію. Подекуди визначаються осередки їхньої гомогенізації. Визначається фуксинофільність волокнистих структур.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлені теоретичні узагальнення та нові результати, які вирішують нові наукові задачі, суть яких полягає у оптимізації методів профілактики хронічного катарального гінгівіту у дітей за наявності активного тютюнопаління шляхом комплексного аналізу клініко-експериментальних прогностичних біомаркерів його ініціації та диференційованої корекції ланок його патогенезу.

1. Паління є безумовним фактором, що погіршує морфо функціональний стан слизової оболонки ротової порожнини у дитячому та підлітковому віці, при цьому має значення термін паління. Оцінка гігієнічного стану ротової порожнини у дітей, залежно від тривалості адикції до паління свідчить про зниження рівня гігієни та підвищення цифрових показників індексу Greene-Vermillion. Так, у підлітків, що палять від 3 до 5 років, значення гігієнічного індексу були в 1,4 раза вищі ($2,16 \pm 0,16$ балів) порівняно з дітьми з перебігом адикції до 3 років ($1,44 \pm 0,07$ балів). У дітей, що палять більше 5 років, гігієнічний індекс дорівнював ($2,47 \pm 0,29$) балів, що було в 1,4 раза вище, ніж у дітей, які палили менше 5 років ($1,76 \pm 0,08$ балів). Станом гігієни порожнини, клінічна картина порожнини рота та адикція до паління мають тісний кореляційний зв'язок.

2. Моделювання куріння у експериментальних тварин призводить до патологічних змін морфофункціонального стану пародонту зі зменшенням щільності судин з $19,44 \pm 1,97$ % до $11,03 \pm 1,38$ %, збільшенням площі сполучної тканини. від $18,33 \pm 2,71$ % до $26,49 \pm 1,24$ %, площа поширення тканини з ішемією від $1,14 \pm 0,70$ % до $6,35 \pm 1,67$ %, що є свідченням вагомого впливу порушення мікроциркуляції при тютюнопалінні. Морфофункціональні зміни в пародонті з пошкодженням структури епітеліальної оболонки та зміною її проникності, порушення мікроциркуляції, склеротичні зміни є проявом початкових запально-дистрофічних процесів, які є підставою для розвитку стійкої хронічної патології.

3. Формування достовірної різниці показників аргініну та цитруліну у тих хто палить та не палить (збільшення з $8,2\pm 0,63$ до $11,12\pm 0,66$ для аргініну та зменшення з $11,96\pm 0,52$ до $11,15\pm 0,43$ для цитруліну) випереджає розвиток клінічних проявів, що може бути використано як клініко-експериментальний прогностичний біомаркер для хронічного катарального гінгівіту у дітей хворих на хронічний катаральний гінгівіт з активним тютюнопалінням та без нього на основі дослідження ротової рідини.

4. Запропонована комплексна стратегія профілактичних заходів показала позитивний профілактичний та терапевтичний ефект, яке зареєстровано на рівні біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції, що має високий рівень доказовості факту передхворобного стану тканин пародонта у осіб, які палять, але не мають клінічно виражених змін. Формування достовірної різниці показників біохімічного профілю ротової рідини у тих хто палить після лікування (збільшення з $8,2\pm 0,63$ до $10,6\pm 0,52$ для аргініну, збільшення з $13,2\pm 0,33$ до $15,21\pm 0,73$ для сечовини, зменшення для нітратів з $142,73\pm 6,05$ до $129,88\pm 5,36$ та зменшення для цитруліну з $11,96\pm 0,52$ до $10,56\pm 0,43$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Показники рівня аргініну та цитруліну дозволяють визначати початок патологічних змін ще до виражених клінічних та морфологічних проявів та рекомендовані для використання як прогностичний біомаркер для хронічного катарального гінгівіту у дітей з адукцією тютюнопаління.

2. Для підлітків від 12 до 17 років, які палять необхідно проводити:

Профілактичні бесіди спрямовані на зменшення кількості сигарет;

Підбір предметів та засобів гігієни порожнини рота

Проведення професійної гігієни порожнини рота за показаннями.

3. Для пацієнтів з ускладненнями з боку тканин пародонту які палять:

Профілактичні бесіди спрямовані на зменшення кількості сигарет

Професійна гігієна порожнини рота

Підбір спеціальних предметів та засобів гігієни з догляду за порожниною рота.

4. У лікувально-профілактичному комплексі дій застосовувати гель для ясен «Метрогіл Дента» 1 раз на день, ввечері, Квертулин по 1 таб 2 рази на день протягом 10 днів кожні 3 місяці.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Закут ЯС. The Impact of Tobacco Smoking on the Oral Cavity. В: *Проблеми сьогодення в педіатрії : VII науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю*; 2022 24 лют.; Харків; 2022. с. 53.
2. Закут ЯС Вплив активного тютюнопаління на стоматологічний статус підлітків. В: *Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки : II реферативна конференція присвячена засновнику біоетики В. Р. Поттеру*; 2020 18 лют.; Харків: ХНМУ; 2020. с. 26-27.
3. Закут ЯС. Вплив тютюнопаління на стан здоров'я ротової порожнини у підлітків. В: *Сучасні перспективи розвитку стоматології через призму наукових досліджень молодих вчених : III Всеукраїнська науково-практична конференція*; 2022 10-11 лют.; Рівне: Рівненська Медична Академія; 2022. с. 42-44.
4. Закут ЯС. Клінічні показники змін органів та тканин порожнини рота при тютюнопаління у підлітків. В: *Науково-практичної конференції за міжнародною участю з нагоди 100-річчя стоматологічного факультету НМУ*; 2020 15 трав.; НМУ імені О. О. Богомольця. Київ; 2020. с. 164.
5. Закут ЯС, Назарян РС. Рання діагностика мікроциркуляторних порушень в пародонті підлітків, що палять. *Вісник проблем біології та медицини*. 2022;1(163):220-223 doi:10.29254/2077-4214-2022-1-163-220-223
6. Закут ЯС. Оцінювання впливу тютюнопаління на показники стану здоров'я ротової порожнини у підлітків. В: *Інтегрована медицина та стоматологія», присвяченого Всесвітньому дню здоров'я порожнини рота : тези IV Українського конгресу з міжнародною участю*; 2022 20-21 жовт.; Київ; 2022. с. 31.
7. Закут ЯС. Оцінювання стану ротової порожнини при активному тютюнопалінні у осіб юнацького віку. В: *Інноваційні технології в сучасній стоматології : науково-практична конференція з міжнародною участю, XI стоматологічний форум. Медвін : Стоматологія*; 2023 22-23 берез.; 2023. с. 54-55.

8. Закут ЯС. Ризики тютюнопаління на стан ротової порожнини. В: *III Міжнародна студентська наукова конференція «International Medical Students Conference in Poltava 2022» (IMEDSCOP 2022)*; 2022 06 жовт.; Полтава. с. 82-83.
9. Закут ЯС, Мікулінська-Рудич ЮМ, Мись ВО. Ризики нікотинасоційованих хвороб порожнини рота у дітей та підлітків з нікотиною залежністю. В: *Сучасні перспективи розвитку стоматології через призму наукових досліджень молодих вчених : II Всеукраїнська науково-практична конференція*; 2021 10-11 лют.; Рівне: Рівненська Медична Академія; 2021. с. 51-54.
10. Закут ЯС, Назарян РС. Оцінка впливу стажу адикції до тютюнопаління на клініко-лабораторні показники гомеостазу ротової порожнини у підлітків. *Вісник стоматології*; 2022;1(118):76-82.
11. Закут ЯС, Тимохіна ДС. Взаємозв'язок паління та стану тканин порожнини рота серед студентів 1-3 курсів Харківського Національного Медичного Університету. В: *Медицина третього тисячоліття : збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів*; 2020 20-22 січ.; Харків; 2020. с. 506-507.
12. Каськова ЛФ, Мандзюк ТБ. Вплив побутових умов проживання дітей на стан гігієни порожнини рота та виникнення патології органів порожнини рота. В: *Буковинський державний медичний університет : матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України*; 2017 13, 15, 20 лют.; Чернівці: Медуніверситет; 2017. с. 248-249.
13. Леженцев Г. Вейпінг як соціально-економічна проблема. В: *Медицина третього тисячоліття : збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів*; 2019 30-31 січ.; Харків; 2019. с. 512-513.
14. Про затвердження Переліку шкідливих для здоров'я людини речовин, що входять до складу тютюнових виробів та виділяються з тютюновим димом під час їх куріння. Наказ № 105 від 25.02.2011. Дата доступу: 12 жовтня 2023. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0391-11#Text>

15. Мостовий ЮМ, Слепченко НС. Паління. В: Мостовий ЮМ, ред. *Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів*. Вінниця; 2004. с. 98-101.
16. Строй АМ, Подрушняк АЄ, Малишева ОЄ, Шутова ТВ, Лемешак ВВ, Хрущова КВ. Сучасні методи визначення хімічних речовин в димі сигарет. В: *Хімічна і радіаційна безпека*; 2017 24-26 трав.; Київ. с. 28.
17. Хоменко ЛА, Кисельникова ЛВ, ред. *Терапевтическая стоматология детского возраста*. Киев: Книга плюс; 2013.
18. Abusleme, L, Hoare, A, Hong, B-Y, Diaz, PI. Microbial signatures of health, gingivitis, and periodontitis. *Periodontol 2000*. 2021;86:57-78. doi: [10.1111/prd.12362](https://doi.org/10.1111/prd.12362)
19. Adab P, McGhee SM, Hedley AJ, Lam TH. Smoking, respiratory disease and health service utilisation: the paradox. *Soc Sci Med*. 2005 Feb;60(3):483-490. doi: 10.1016/j.socscimed.2004.06.001
20. Adachi-Mejia AM, Carlos HA, Berke EM. A comparison of individual versus community influences on youth smoking behaviours: a cross-sectional observational study. *BMJ Open*. 2012;2:e000767. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000767
21. Agaku IT, King BA, Husten CG. Tobacco product use among adults—United States, 2012-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(25):542-547.
22. Agrawal A, Verweij KJH, Gillespie NA. The genetics of addiction—a translational perspective. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e140. doi: 10.1038/tp.2012.54
23. Alammam AM, Heshmeh OA. Lip repositioning with a myotomy of the elevator muscles for the management of a gummy smile. *Dent Med Probl*. 2018 Jul-Sep;55(3):241-246. doi: 10.17219/dmp/92317
24. Alasmari F, Al-Rejaie SS, AlSharari SD, Sari Y. Targeting glutamate homeostasis for potential treatment of nicotine dependence. *Brain Res Bull*. 2016;121:1-8. doi: 10.1016/j.brainresbull.2015.11.010.
25. Alekseeva VV, Lupyr AV, Urevich NO, Nazaryan RS, Gargin VV. Significance of anatomical variations of maxillary sinus and ostiomeatal components complex in surgical treatment of sinusitis. *J. Novosti Khirurgii*. 2019;27:168-176.

26. Al-Sayed EM, Ibrahim KS. Second-hand tobacco smoke and children. *Toxicol Ind Health*. 2014;30(7):635-644. doi: 10.1177/0748233712462473
27. Adhami N, Frankos M. Cigarette smoke toxins deposited on surfaces: implications for human health. *Plos One*. 2014;9(1):e86391. doi: 10.1371/journal.pone.0086391
28. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol*. 2007;166(4):367-378. doi: 10.1093/aje/kwm116
29. Apatzidou DA, Riggio MP, Kinane DF. Impact of smoking on the clinical, microbiological and immunological parameters of adult patients with periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2005;32:973-983.
30. Apelberg BJ, Corey CG, Hoffman AC, Schroeder MJ, Husten CG, Caraballo RS, Backinger CL. Symptoms of tobacco dependence among middle and high school tobacco users: results from the 2012 National Youth Tobacco Survey. *Am J Prev Med*. 2014;47(2 Suppl 1):S4-S14. doi: 10.1016/j.amepre.2014.04.013
31. Arrazola RA, Singh T, Corey CG, Husten CG, Neff LJ, Apelberg BJ, Bunnell RE, Choiniere CJ, King BA, Cox S, McAfee T, Caraballo RS. Tobacco use among middle and high school students - United States, 2011-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(14):381-38.
32. Ashare RL, Falcone M, Lerman C. Cognitive function during nicotine withdrawal: Implications for nicotine dependence treatment. *Neuropharmacology*. 2014;76PtB:581-591. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.034
33. Athyros VG, Katsiki N, Doumas M, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Effect of tobacco smoking and smoking cessation on plasma lipoproteins and associated major cardiovascular risk factors: a narrative review. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(10):1263-1274. doi: 10.1185/03007995.2013.827566.
34. Aubin H-J, Luquiens A, Berlin I. Pharmacotherapy for smoking cessation: pharmacological principles and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(2):324-336. doi: 10.1111/bcp.12116.

35. Avetikov D, Bondarenko V, Danylchenko S, Pronina E, Stavytskyi S. Energy metabolism disorders in rat salivary glands tissues in connection with chronic sodiumnitrate intoxication. *Georgian Med News*. 2014; (237):76-79.
36. Avetikov D, Loza K, Starchenko I, Loza E, Marushchak M. Experimental-morphological substantiation of expediency to use the skin glue "Dermabond" for postoperative wound closure. *Georgian Med News*. 2015;(244-245):90-93.
37. Baab DA, Oberg PA. The effect of cigarette smoking on gingival blood flow in humans. *J Clin Periodontol*. 1987 Aug;14(7):418-424. doi: 10.1111/j.1600-051X.1987.tb01547.x
38. Baelum V, López R. Periodontal disease epidemiology: learned and unlearned? *Periodontol 2000*. 2013 Jun;62(1):37-58. doi: 10.1111/j.1600-0757.2012.00449.x
39. Bailey SR, Crew EE, Riske EC, Ammerman S, Robinson TN, Killen JD. Efficacy and tolerability of pharmacotherapies to aid smoking cessation in adolescents. *Paediatr Drugs*. 2012;14(2):91-108. doi: 10.2165/11594370-000000000-00000
40. Bakas T, McLennon SM, Carpenter JS, Buelow JM, Otte JL, Hanna KM, Ellett ML, Hadler KA, Welch JL. Systematic review of health-related quality of life models. *Health What Life Outcomes*. 2012;10(1):134-146.
41. Balfour DJK. The role of mesoaccumbens dopamine in nicotine dependence. *Curr Top Behav Neurosci*. 2015;24:55-98. doi: 10.1007/978-3-319-13482-6_3
42. Barbosa TS, Vicentin MD, Galvão MB. Quality of life and oral health in children - part 1: Brazilian version of the Child Perceptions Questionnaire 8-10. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2011;16(10):4077-4085.
43. Bashirian S, Seyedzadeh-Sabounchi S, Shirahmadi S, Karimi-Shahanjarini A, Soltanian AR, Vahdatinia F. Predictors of oral health promotion behaviors among elementary school children: Examination of an extended social cognitive theory [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. *Int J Paediatr Dent*. 2020. doi: 10.1111/ipd.12659
44. Bashirian, S, Seyedzadeh-Sabounchi, S, Shirahmadi, S, Karimi-Shahanjarini, A, Soltanian, AR, Vahdatinia, F. Predictors of oral health promotion behaviors among elementary school children: Examination of an extended social cognitive theory. *Int J Paediatr Dent*. 2021;31:191-203. <https://doi.org/10.1111/ipd.12659>

45. Bashutski JD, Wang HL, Rudek I, Moreno I, Koticha T, Oh TJ. Effect of flapless surgery on single-tooth implants in the esthetic zone: a randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2013;84(12):1747-1754. doi: 10.1902/jop.2013.120575
46. Bastos JM, Saliba NA, Unfer B. Considerations regarding SB and social classes. *Rev Paul Odontol.* 1996;70(4):38-411
47. Beketova G, Kuznetsova L, Grynevych O, Broun T, Momotiuk L, Motuzka O, Yashchenko L. Analysis of the clinical trial results of the flavonoid effects on some cellular immunity indicators in children and adults. *Polski merkuriusz lekarski.* 2021;49(289):44-53.
48. Bellamoli E, Manganotti P, Schwartz RP, Rimondo C, Gomma M, Serpelloni G. rTMS in the treatment of drug addiction: an update about human studies. *Behav Neurol.* 2014;815215. doi: 10.1155/2014/815215.
49. Bergström J, Cederlund K, Dahlén B, Lantz AS, Skedinger M, Palmberg L, et al. Dental health in smokers with and without COPD. *PLoS One.* 2013;8(3):e59492. doi: 10.1371/journal.pone.0059492
50. Bergström J, Eliasson S, Dock J. A 10-year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. *J Periodontol.* 2000 Aug;71(8):1338-1347. doi: 1902/jop.2000.71.8.1338
51. Bergström J, Eliasson S, Dock J. Exposure to tobacco smoking and periodontal health. *J Clin Periodontol.* 2000;27:61-68.
52. Bergstrom J, Persson L, Preber H. Influence of cigarette smoking on vascular reaction during experimental gingivitis. *Scand J Dent Res.* 1988;96:34-39.
53. Berrettini WH, Doyle GA. The CHRNA5-A3-B4 gene cluster in nicotine addiction. *Mol Psychiatry.* 2012;17(9):856-866. doi: .1038/mp.2011.122.
54. Bidinotto AB, Martins AB, Dos Santos CM, Hugo FN, Hilgert JB, Celeste RK, et al. Four-year incidence rate and predictors of root caries among community-dwelling south Brazilian older adults. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2018 Apr;46(2):125-131. doi: 10.1111/cdoe.12343
55. Birsan I. Polymerase chain reaction as a prospect for the early diagnosis and prediction of periodontal diseases in adolescents. *European archives of paediatric dentistry :*

official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry. 2015;16(1):9-12. doi: 10.1007/s40368-014-0138-8.

56. Bloom AJ, Murphy SE, Martinez M, von Weymarn LB, Bierut LJ, Goate A. Effects upon in-vivo nicotine metabolism reveal functional variation in FMO3 associated with cigarette consumption. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(2):62-68. doi: 10.1097/FPC.0b013e32835c3b48.
57. Bokor-Bratić M. Uticaj pusenja na stanje parodontijuma [Effects of smoking on the periodontium]. *Med Pregl*. 2002;55(5-6):229-232. doi: 10.2298/mpns0206229b
58. Bonilha AG, de Souza EST, Sicchieri MP, Achcar JA, Crippa JAS, Baddini-Martinez J. A motivational profile for smoking among adolescents. *J Addict Med*. 2013;7(6):439-446. doi: 10.1097/01.ADM.0000434987.76599.c0
59. Bonkader MP, Barber PM, Newman HN. The Vasculature in chronic adult periodontitis a qualitative and quantitative study. *J Periodontol*. 1997;68:50-58.
60. Boström L, Bergström J, Dahlén G, Linder LE. Smoking and subgingival microflora in periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2001;28:212-219.
61. Botero JE, Rösing CK, Duque A, Jaramillo A, Contreras A. Periodontal disease in children and adolescents of Latin America. *Periodontol 2000*. 2015 Feb;67(1):34-57. doi: 10.1111/prd.12072
62. Brauer LH, Behm FM, Lane JD, Westman EC, Perkins C, Rose JE. Individual differences in smoking reward from de-nicotinized cigarettes. *Nicotine Tob Res*. 2001;3(2):101-109. doi: 10.1080/14622200110042000
63. Braveman P, Barclay C. Health disparities beginning in childhood: a life-course perspective. *Pediatrics*. 2009;124 Suppl 3:S163-S175. doi: 10.1542/peds.2009-1100D
64. Brody AL, Mukhin AG, Mamoun MS. Brain nicotinic acetylcholine receptor availability and response to smoking cessation treatment: a randomized trial. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(7):797-805. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.138
65. Luis Muñoz-Carrillo J, Elizabeth Hernández-Reyes V, Eduardo García-Huerta O, Chávez-Ruvalcaba F, Isabel Chávez-Ruvalcaba M, Mariana Chávez-Ruvalcaba K. Pathogenesis of Periodontal Disease. Periodontal Disease - Diagnostic and Adjunctive Non-surgical Considerations. IntechOpen; 2020. doi: 10.5772/intechopen.86548

66. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(5):CD009329. doi: 10.1002/14651858.CD009329.pub2
67. Carpenter MJ, Jardin BF, Burris JL. Clinical strategies to enhance the efficacy of nicotine replacement therapy for smoking cessation: a review of the literature. *Drugs.* 2013;73(5):407-426. doi: 10.1007/s40265-013-0038-y.
68. Carvajal P, Gómez M, Gomes S, Costa R, Toledo A, Solanes F. Prevalence, severity, and risk indicators of gingival inflammation in a multi-center study on South American adults: a cross sectional study. *J Appl Oral Sci.* 2016 Sep-Oct;24(5):524-534. doi: 10.1590/1678-775720160178
69. Cavazos-Rehg PA, Krauss MJ, Spitznagel EL, Gruzca RA, Bierut LJ. Youth tobacco use type and associations with substance use disorders. *Addict Abingdon Engl.* 2014;109(8):1371-1380. doi: 10.1111/add.12567.
70. Center for Behavioral Health Statistics and Quality. 2016 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Rockville, MD [Internet]; 2017; [cited 2018 Feb 27]. Available from: <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-DetTabs-2016/NSDUH-DetTabs-2016.pdf>.
71. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Quitting smoking among adults—United States, 2001-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(44):1513-1519
72. Chang P-H, Chiang C-H, Ho W-C, Wu P-Z, Tsai J-S, Guo F-R. Combination therapy of varenicline with nicotine replacement therapy is better than varenicline alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Public Health.* 2015;15:689. doi: 10.1186/s12889-015-2055-0.
73. Chang CM, Corey CG, Rostron BL, Apelberg BJ. Systematic review of cigar smoking and all cause and smoking related mortality. *BMC public health.* 2015;15:390. doi: 10.1186/s12889-015-1617-5
74. Chapple IL, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the

- Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S68-77. doi: 10.1111/jcpe.12940
- 75.Chen L-S, Baker TB, Jorenby D. Genetic variation (CHRNA5), medication (combination nicotine replacement therapy vs. varenicline), and smoking cessation. *Drug Alcohol Depend*. 2015;154:278-282. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.06.022
- 76.Chen Y-F, Madan J, Welton N. Effectiveness and cost-effectiveness of computer and other electronic aids for smoking cessation: a systematic review and network meta-analysis. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2012;16(38):1-205. doi: 10.3310/hta16380
- 77.Cheney MK, Oman RF, Vesely SK, Aspy CB, Tolma EL. Prospective associations between negative life events and youth tobacco use. *Am J Health Behav*. 2014;38(6):942-950. doi: 10.5993/AJHB.38.6.16
- 78.Chmielewski PP. The dynamic nature of ageing: Novel findings, therapeutic avenues and medical interventions. *Anthropological Review*. 2020;83(1):75-92. doi: 10.2478/anre-2020-0001
- 79.Civiljak M, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Sheikh A, Car J. Internet-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7):CD007078. doi: 10.1002/14651858.CD007078.pub4
- 80.Claus ED, Blaine SK, Filbey FM, Mayer AR, Hutchison KE. Association between nicotine dependence severity, BOLD response to smoking cues, and functional connectivity. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2013;38(12):2363-2372. doi: 10.1038/npp.2013.134
- 81.Coleman T, Chamberlain C, Davey M-A, Cooper SE, Leonardi-Bee J. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9):CD010078. doi: 10.1002/14651858.CD010078
- 82.Cook BL, Wayne GF, Kafali EN, Liu Z, Shu C, Flores M. Trends in smoking among adults with mental illness and association between mental health treatment and smoking cessation. *JAMA*. 2014;311(2):172-182. doi: 10.1001/jama.2013.284985
- 83.Corey CG, Ambrose BK, Apelberg BJ, King BA. Flavored Tobacco Product Use Among Middle and High School Students--United States, 2014. *MMWR. Morbidity*

and mortality weekly report. 2015;64(38): 1066–1070. doi: 10.15585/mmwr.mm6438a2

84. Cosgrove KP, Esterlis I, Sandiego C, Petrulli R, Morris ED. Imaging Tobacco Smoking with PET and SPECT. *Curr Top Behav Neurosci.* 2015;24:1-17. doi: 10.1007/978-3-319-13482-6_1
85. Cullen KA, Liu ST, Bernat JK. Flavored Tobacco Product Use Among Middle and High School Students - United States, 2014-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(39):839-844. doi: 10.15585/mmwr.mm6839a2
86. Curtis MA, Diaz PI, Van Dyke TE. The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontology 2000.* 2020;83(1):14-25. doi: 10.1111/prd.12296
87. Danielsson A-K, Eriksson A-K, Allebeck P. Technology-based support via telephone or web: a systematic review of the effects on smoking, alcohol use and gambling. *Addict Behav.* 2014;39(12):18461868. doi: 10.1016/j.addbeh.2014.06.007
88. de Souza ICW, de Barros VV, Gomide HP. Mindfulness-based interventions for the treatment of smoking: a systematic literature review. *J Altern Complement Med N Y N.* 2015;21(3):129-140. doi: 10.1089/acm.2013.0471
89. Denga O, Pyndus T, Gargin V, Schneider S. Influence of metabolic syndrome on condition of microcirculatory bed of oral cavity. *Georgian Med News.* 2017 Dec;(273):99-104.
90. Dierker L, Rose J, Selya A, Piasecki TM, Hedeker D, Mermelstein R. Depression and nicotine dependence from adolescence to young adulthood. *Addict Behav.* 2015;41:124-128. doi: 10.1016/j.addbeh.2014.10.004
91. Dinardo P, Rome ES. Vaping: The new wave of nicotine addiction. *Cleveland Clinic journal of medicine.* 2019;86(12):789-798.
92. Dinur-Klein L, Dannon P, Hadar A. Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: a prospective, randomized controlled trial. *Biol Psychiatry.* 2014;76(9):742-749. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.05.020
93. Divater V, Bali P, Nawab A, Hiremath N, Jain J, Kalaivanan D. Frenal attachment and its association with oral hygiene status among adolescents in Dakshina Kannada

- population: A cross-sectional study. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(11):3664-3667. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_611_19
94. Douaihy AB, Kelly TM, Sullivan C. Medications for substance use disorders. *Soc Work Public Health*. 2013;28(3-4):264-278. doi: 10.1080/19371918.2013.759031.
95. Eggert FM, McLeod MH, Flowerdew G. Effects of smoking and treatment status on periodontal bacteria: evidence that smoking influences control of periodontal bacteria at the mucosal surface of the gingival crevice. *J Periodontol*. 2001;72:1210–20.
96. Elfeddali I, Bolman C, Candel MJJM, Wiers RW, de Vries H. Preventing smoking relapse via Web-based computer-tailored feedback: a randomized controlled trial. *J Med Internet Res*. 2012;14(4):e109. doi: 10.2196/jmir.2057
97. Elrashidi MY, Ebbert JO. Emerging drugs for the treatment of tobacco dependence: 2014 update. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2014;19(2):243-260. doi: 10.1517/14728214.2014.899580.
98. Esterlis I, Hannestad JO, Perkins E. Effect of a nicotine vaccine on nicotine binding to $\beta 2^*$ -nicotinic acetylcholine receptors in vivo in human tobacco smokers. *Am J Psychiatry*. 2013;170(4):399-407. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12060793.
99. Fedetz M, Matesanz F, Caro-Maldonado A. The 1858T PTPN22 gene variant contributes to a genetic risk of type 1 diabetes in a Ukrainian population. *Tissue Antigens*. 2006;67(5):430-433. doi: 10.1111/j.1399-0039.2006.00591.x
100. Fesenko D, Glazunov O, Nakonechna O, Nazaryan R, Gargin V. Consequences of microsequences of microcirculatory disturbances of oral mucosa in modeling of rheumatoid arthritis. *Georgian Medical News*. 2019; (295):137-140.
101. Filoche S, Wong L, Sissons CH. Oral biofilms: emerging concepts in microbial ecology. *J Dent Res*. 2010;89:8-18. doi: 10.1177/0022034509351812
102. Fosson GH, McCallum DM, Beeson DH. The health and economic consequences of cigarette smoking in Alabama, 2009-2010. *Public Health Rep*. 2014 Nov-Dec;129(6):486-90. doi: 10.1177/003335491412900606
103. Gargin VV, Alekseeva VV, Lupyr AV, Urevich NO, Nazaryan RS, Cheverda VM. Correlation between the bone density of the maxillary sinus and body mass index in

- women during the menopause. *Problemi Endokrinnoi Patologii*. 2019;2:20-26. doi: 10.21856/j-PEP.2019.2.03.
104. Gargin V, Radutny R, Titova G, Bibik D, Kirichenko A, Bazhenov O. (2020). Application of the computer vision system for evaluation of pathomorphological images. In: 2020 IEEE 40th International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO); 2020:469-473. doi: 10.1109/ELNANO50318.2020.9088898
105. Geller AG. Tobacco cessation and prevention practices reported by second and fourth year students at US medical schools. *J. Gen. Intern. Med.* 2008;23(7):1071-1076.
106. Gheren LW, Cortelli JR, Rodrigues E, Holzhausen M, Saad WA. Periodontal therapy reduces arginase activity in saliva of patients with chronic periodontitis. *Clinical oral investigations*, 2008;12(1):67-72.
107. Gilreath TD, Leventhal A, Barrington-Trimis JL. Patterns of Alternative Tobacco Product Use: Emergence of Hookah and E-cigarettes as Preferred Products Amongst Youth. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med.* 2016;58(2):181-185. doi: 10.1016/j.jadohealth.2015.10.001
108. Gjermo P, Rösing CK, Susin C, Oppermann R. Periodontal diseases in Central and South America. *Periodontol 2000.* 2002;29(1):70-78. doi: 10.1034/j.1600-0757.2001.290104.x
109. Glantz SA. Need for examination of broader range of risks when predicting the effects of new tobacco products. *NICTOB.* 2017;19:266-267.
110. Godovanets OI, Kotelban AV, Moroz PV, Vitkovskiy OO, Kitsak TS, Navolskiy NM: Clinical and immunologic assessment of a complex of therapeutic-preventive measures concerning chronic catarrhal gingivitis in children with comorbid diabetes mellitus. *Wiad Lek.* 2020;73(2):298-301.
111. Godovanets OI, Kotelban AV, Moroz PV, Vitkovskiy OO, Kitsak TS, Navolskiy NM. Clinical and immunologic assessment of a complex of therapeutic-preventive measures concerning chronic catarrhal gingivitis in children with comorbid diabetes mellitus. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960).* 2020;73(2):298-301.

112. Goldman DP, Zheng Y, Girosi F. The benefits of risk factor prevention in Americans aged 51 years and older. *Am J Public Health*. 2009;99(11):2096-2101. doi: 10.2105/AJPH.2009.172627
113. Gomes SC, Piccinin FB, Oppermann RV, Susin C, Nonnenmacher CI, Mutters R, et al. Periodontal status in smokers and never-smokers: clinical findings and real-time polymerase chain reaction quantification of putative periodontal pathogens. *J Periodontol*. 2006;77:1483-1490.
114. Goniewicz ML, Delijewski M. Nicotine vaccines to treat tobacco dependence. *Hum Vaccines Immunother*. 2013;9(1):13-25. doi: 10.4161/hv.22060.
115. Goniewicz ML, Gawron M, Nadolska J. Rise in electronic cigarette use among adolescents in Poland. *J Adolesc Health*. 2014;55:713-715.
116. Gornall AG, Hunter A. A colorimetric method for the determination of citrulline. *The Biochemical journal*. 1941;35(5-6): 650-658.
117. Greene JC, Vermillion JR: The simplified oral hygiene index. *J Am Dent Assoc*. 1964;68:7-13.
118. Gudkina J, Amaechi BT, Abrams SH, Brinkmane A, Jelisejeva I: Caries Increment and Oral Hygiene Changes in 6- and 12-Year-Old Children in Riga, Latvia: A 3-Year Follow-Up Report Using ICDAS II and RADKE Criteria. *Eur J Dent*. 2019;13(3):413-419. doi: 10.1055/s-0039-1700250
119. Gulliver A, Farrer L, Chan JKY. Technology-based interventions for tobacco and other drug use in university and college students: a systematic review and meta-analysis. *Addict Sci Clin Pract*. 2015;10:5. doi: 10.1186/s13722-015-0027-4
120. Gultekin SE, Sengüven B, Karaduman B. The effect of smoking on epithelium proliferation in healthy and periodontally diseased marginal epithelium. *J Periodontol*. 2008;79:1444-1450.
121. Haas AN, Wagner MC, Oppermann RV, Rösing CK, Albandar JM, Susin C. Risk factors for the progression of periodontal attachment loss: a 5-year population-based study in South Brazil. *J Clin Periodontol*. 2014 Mar;41(3):215-223. doi: 10.1111/jcpe.12213

122. Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol*. 2001;28:377-388.
123. Haines-Saah RJ, Kelly MT, Oliffe JL, Bottorff JL. Picture Me Smokefree: a qualitative study using social media and digital photography to engage young adults in tobacco reduction and cessation. *J Med Internet Res*. 2015;17(1):e27. doi: 10.2196/jmir.4061
124. Hall AK, Cole-Lewis H, Bernhardt JM. Mobile text messaging for health: a systematic review of reviews. *Annu Rev Public Health*. 2015;36:393-415. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031914-122855.
125. Harmey D, Griffin PR, Kenny PJ. Development of novel pharmacotherapeutics for tobacco dependence: progress and future directions. *Nicotine Tob Res*. 2012;14(11):1300-1318. doi: 10.1093/ntr/nts201.
126. Hasiuk PA, Malko NV, Vorobets AB. The intensity of chronic catarrhal gingivitis in children depending on the age. *Wiad Lek*. 2020;73(5):846-849.
127. Hassell TM, Harris EL. Genetic influences in caries and periodontal diseases. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1995;6:319-42.
128. Hauri DD, Lieb CM, Rajkumar S, Kooijman C, Sommer HL, Rösli M. Direct health costs of environmental tobacco smoke exposure and indirect health benefits due to smoking ban introduction. *Eur J Public Health*. 2011 Jun;21(3):316-22. doi: 10.1093/eurpub/ckq142
129. Herrera AM, Corvalán MP. Tabaquismo en el adolescente [Adolescents and smoking]. *Revista chilena de pediatría*. 2017;88(6):697-8.
130. Hidalgo RV. Smoking and periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2003;3:50-58.
131. Hoffman AC, Evans SE. Abuse potential of non-nicotine tobacco smoke components: acetaldehyde, nornicotine, cotinine, and anabasine. *Nicotine Tob Res*. 2013;15(3):622-632. doi: 10.1093/ntr/nts192
132. Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health*. 1997;50(4):307-364. doi: 10.1080/009841097160393

133. Hogg RC. Contribution of Monoamine Oxidase Inhibition to Tobacco Dependence: A Review of the Evidence. *Nicotine Tob Res.* 2016;18(5):509-523. doi: 10.1093/ntr/ntv245
134. Holford TR, Meza R, Warner KE. Tobacco control and the reduction in smoking-related premature deaths in the United States, 1964-2012. *JAMA.* 2014;311(2):164-171. doi: 10.1001/jama.2013.285112
135. Holm G, Johnson GK, Hill M. Cigarette Smoking and the Periodontal Patient. *J Periodontol.* 2004;75:196-209.
136. Hong M, Kim HY, Seok H, Yeo CD, Kim YS, Song JY, et al. Prevalence and risk factors of periodontitis among adults with or without diabetes mellitus. *Korean J Intern Med (Korean Assoc Intern Med).* 2016 Sep;31(5):910-9. doi: 10.3904/kjim.2016.031
137. Hoyer BB, Ramlau-Hansen CH, Vrijheid M, Valvi D, Pedersen HS, Zvezdai V, et al. Anthropometry in 5- to 9-Year-Old Greenlandic and Ukrainian Children in Relation to Prenatal Exposure to Perfluorinated Alkyl Substances. *Environ Health Perspect.* 2015 Aug;123(8):841-6. doi: 10.1289/ehp.1408881.
138. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD000031. doi: 10.1002/14651858.CD000031.pub4
139. Hukkanen J, Jacob P, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev.* 2005;57(1):79-115. doi: 10.1124/pr.57.1.3
140. Idrees MM, Azzeghaiby SN, Hammad MM, Kujan OB. Prevalence and severity of plaque-induced gingivitis in a Saudi adult population. *Saudi Med J.* 2014 Nov;35(11):1373-7.
141. Igetic M, Mihailovic D, Kesic L, Milasin J, Apostolovic M, Kostadinovic L, Janjic OT. Cytomorphometric and clinical investigation of the gingiva before and after low-level laser therapy of gingivitis in children. *Lasers Med Sc.* 2012 Jul;27(4):843-8. doi: 10.1007/s10103-011-0993-z
142. Ivic-Pavlicic T, Joshi S, Zegarelli A, Taioli E. Assessing how lung cancer screening guidelines contribute to racial disparities in screening access. *Transl Lung Cancer Res.* 2023;12(5):1122-1132. doi: 10.21037/tlcr-22-816

143. Jackson KJ, Muldoon PP, De Biasi M, Damaj MI. New mechanisms and perspectives in nicotine withdrawal. *Neuropharmacology*. 2015;96(Pt B):223-234. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.11.009
144. Jacobs M, Alonso AM, Sherin KM, et al. Policies to restrict secondhand smoke exposure: American College of Preventive Medicine Position Statement. *Am J Prev Med*. 2013;45(3):360-367. doi: 10.1016/j.amepre.2013.05.007
145. Jaehne A, Unbehaun T, Feige B. Sleep changes in smokers before, during and 3 months after nicotine withdrawal. *Addict Biol*. 2015;20(4):747-755. doi: 10.1111/adb.12151
146. Jain R, Majumder P, Gupta T. Pharmacological intervention of nicotine dependence. *BioMed Res Int*. 2013;2013:278392. doi: 10.1155/2013/278392.
147. Jamal A, Homa DM, O'Connor E. Current cigarette smoking among adults - United States, 2005-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(44):1233-1240. doi: 10.15585/mmwr.mm6444a2
148. Jamal A, Gentzke A, Hu SS, Cullen KA, Apelberg BJ, Homa DM, King BA. Tobacco Use Among Middle and High School Students - United States, 2011-2016. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2017;66(23):597-603.
149. Jasinska AJ, Zorick T, Brody AL, Stein EA. Dual role of nicotine in addiction and cognition: a review of neuroimaging studies in humans. *Neuropharmacology*. 2014;84:111-122. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.02.015
150. Jette AM, Feldman HA, Tennstedt SL. Tobacco use: a modifiable risk factor for dental disease among the elderly. *Am J Public Health*. 1993;83:1271-1276.
151. Jhanjee S. Evidence based psychosocial interventions in substance use. *Indian J Psychol Med*. 2014;36(2):112-118. doi: 10.4103/0253-7176.130960
152. Johannsen A, Susin C, Gustafsson A. Smoking and inflammation: evidence for a synergistic role in chronic disease. *Periodontol 2000*. 2014 Feb;64(1):111-26. doi: 10.1111/j.1600-0757.2012.00456.x
153. Jones T, Blackie M, Garden R, Wear D. The Almost Right Word: The Move From Medical to Health Humanities. *Acad Med*. 2017;92(7):932-935. doi: 10.1097/ACM.0000000000001518

154. Joubert BR, Felix JF, Yousefi P. DNA Methylation in Newborns and Maternal Smoking in Pregnancy: Genome-wide Consortium Meta-analysis. *Am J Hum Genet.* 2016;98(4):680-696. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.02.019
155. Kaduri P, Voci S, Zawertailo L, Chaiton M, McKenzie K, Selby P. Real-world effectiveness of varenicline versus nicotine replacement therapy in patients with and without psychiatric disorders. *J Addict Med.* 2015;9(3):169-176. doi: 10.1097/ADM.0000000000000111.
156. Kameyama A, Thet Tin WW, Toyoda M, Sakaguchi M. A practical method of liberating O-linked glycans from glycoproteins using hydroxylamine and an organic superbase. *Biochemical and biophysical research communications.* 2019;513(1):186-192.
157. Kamma JJ, Nakou M, Baehni PC. Clinical and microbiological characteristics of smokers with early onset periodontitis. *J Periodontal Res.* 1999;34:25-33.
158. Kandel DB, Griesler PC, Hu M-C. Intergenerational Patterns of Smoking and Nicotine Dependence Among US Adolescents. *Am J Public Health.* 2015;105(11):e63-e72. doi: 10.2105/AJPH.2015.302775
159. Karsiyaka Hendek M, Erkmén Almaz M, Olgun E, Kisa U. Salivary LL-37 and periodontal health in children exposed to passive smoking. *Int J Paediatr Dent.* 2019;29(3):369-374. doi: 10.1111/ipd.12459
160. Kelishadi R, Poursafa P. A review on the genetic, environmental, and lifestyle aspects of the early-life origins of cardiovascular disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2014;44(3):54-72. doi: 10.1016/j.cppeds.2013.12.005.
161. Keoleian V, Polcin D, Galloway GP. Text messaging for addiction: a review. *J Psychoactive Drugs.* 2015;47(2):158-176. doi: 10.1080/02791072.2015.1009200
162. Kim YG, Lee SM, Bae S, Park T, Kim H, Jang Y, et al. Effect of Aging on Homeostasis in the Soft Tissue of the Periodontium: A Narrative Review. *Journal of personalized medicine.* 2021;11(1):58. doi: 10.3390/jpm11010058
163. King DP, Paciga S, Pickering E. Smoking cessation pharmacogenetics: analysis of varenicline and bupropion in placebo-controlled clinical trials. *Neuropsychopharmacol*

Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. 2012;37(3):641-650. doi: 10.1038/npp.2011.232

164. Koch M, van Harten A, Uyttenboogaart M, De Keyser J. Cigarette smoking and progression in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007; Oct 9;69(15):1515-1520.
165. Kollins SH, Adcock RA. ADHD, altered dopamine neurotransmission, and disrupted reinforcement processes: implications for smoking and nicotine dependence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014;52:70-78. doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.02.002
166. Kovach I, Kravchenko L, Khotimska Y, Nazaryan R, Gargin V. Influence of ozone therapy on oral tissue in modeling of chronic recurrent aphthous stomatitis. *Georgian Med News.* 2017 Mar;(264):115-119.
167. Ladd-Acosta C, Shu C, Lee BK. Presence of an epigenetic signature of prenatal cigarette smoke exposure in childhood. *Environ Res.* 2016;144(Pt A):139-148. doi: 10.1016/j.envres.2015.11.014
168. Lee PN. Epidemiological evidence relating snus to health—an updated review based on recent publications. *Harm Reduct J.* 2013;10:36. doi: 10.1186/1477-7517-10-36.
169. Leone A. Smoking, haemostatic factors, and cardiovascular risk. *Current pharmaceutical design.* 2007;13(16):1661-1667.
170. Leone A, Landini L. Vascular pathology from smoking: look at the microcirculation! *Current vascular pharmacology.* 2013;11(4):524-530.
171. Lerman C, Gu H, Loughhead J, Ruparel K, Yang Y, Stein EA. Large-scale brain network coupling predicts acute nicotine abstinence effects on craving and cognitive function. *JAMA Psychiatry.* 2014;71(5):523-530. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.4091
172. Lerman C, Schnoll RA, Hawk LW. Use of the nicotine metabolite ratio as a genetically informed biomarker of response to nicotine patch or varenicline for smoking cessation: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3(2):131-138. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70294-2.
173. Lie MA. Roken als risicofactor voor parodontitis [Smoking as a risk factor for periodontitis]. *Nederlands tijdschrift voor tandheelkunde.* 1999;106(11):419-423.

174. Linden GJ, Mullally BH. Cigarette smoking and periodontal destruction in young adults. *J Periodontol.* 1994;65:718-723.
175. Lindson-Hawley N, Thompson TP, Begh R. Motivational interviewing for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD006936. doi: 10.1002/14651858.CD006936.pub3
176. Lubin JH, Gaudet MM, Olshan AF, Kelsey K, Boffetta P, Brennan P, et al. Body mass index, cigarette smoking, and alcohol consumption and cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx: modeling odds ratios in pooled case-control data. *Am J Epidemiol.* 2010 Jun;171(12):1250-1261. doi: 10.1093/aje/kwq088
177. Lucchiari C, Masiero M, Pravettoni G. Psychological and Behavioral Correlates of Readiness to Stop Smoking. *Journal of addictions nursing.* 2020;31(3):194-202.
178. Lydon DM, Wilson SJ, Child A, Geier CF. Adolescent brain maturation and smoking: what we know and where we're headed. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;45:323-342. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.07.003
179. Maciosek MV, Xu X, Butani AL, Pechacek TF. Smoking-attributable medical expenditures by age, sex, and smoking status estimated using a relative risk approach. *Prev Med.* 2015;77:162-167. doi: 10.1016/j.ypmed.2015.05.019
180. Mackenbach JP, Damhuis RA, Been JV. De gezondheidseffecten van roken [The effects of smoking on health: growth of knowledge reveals even grimmer picture]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2017;160:D869.
181. Mackenbach JP1, Damhuis RA, Been JV. The effects of smoking on health: growth of knowledge reveals even grimmer picture. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2017;160D:869.
182. Mahajan SD, Homish GG, Quisenberry A. Multifactorial Etiology of Adolescent Nicotine Addiction: A Review of the Neurobiology of Nicotine Addiction and Its Implications for Smoking Cessation Pharmacotherapy. *Frontiers in public health.* 2021;9:664748.
183. Mahmoud EF, Omar OM. Erosive and cariogenic potential of various pediatric liquid medicaments on primary tooth enamel: A SEM study. *Dent Med Probl.* 2018 Jul-Sep;55(3):247-254. doi: 10.17219/dmp/92317

184. Mantey DS, Cooper MR, Clendennen SL, Pasch KE, Perry CL. E-Cigarette Marketing Exposure Is Associated With E-Cigarette Use Among US Youth. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med.* 2016;58(6):686-690. doi: 10.1016/j.jadohealth.2016.03.003.
185. McAfee T, Burnette D. The impact of smoking on women's health. *J Womens Health (Larchmt).* 2014 Nov;23(11):881-5. doi: 10.1089/jwh.2014.4983.
186. McCarron P. Smoking in adolescence and young adulthood and mortality in later life: Prospective observational study. *J. Epidemiol. Community Health.* 2001;55(5):334-335.
187. McClure EA, Gipson CD, Malcolm RJ, Kalivas PW, Gray KM. Potential role of N-acetylcysteine in the management of substance use disorders. *CNS Drugs.* 2014;28(2):95-106. doi: 10.1007/s40263-014-0142-x
188. McLaughlin I, Dani JA, De Biasi M. Nicotine withdrawal. *Curr Top Behav Neurosci.* 2015;24:99-123. doi: 10.1007/978-3-319-13482-6_4.
189. McMillen RC., Gottlieb MA., Shaefer RM. Trends in electronic cigarette use among U.S. Adults: Use is increasing in both smokers and nonsmokers. *Nicotine & Tobacco Research.* 2015;17(10):1195-1202.
190. Menossi HS, Goudriaan AE, de Azevedo-Marques Périco C. Neural bases of pharmacological treatment of nicotine dependence - insights from functional brain imaging: a systematic review. *CNS Drugs.* 2013;27(11):921-941. doi: 10.1007/s40263-013-0092-8
191. Mesquita R, Gonçalves CG, Hayashi D, Costa VS, Teixeira DC, Freitas ER, et al. Smoking status and its relationship with exercise capacity, physical activity in daily life and quality of life in physically independent, elderly individuals. *Physiotherapy.* 2015 Mar;101(1):55-61. doi: 10.1016/j.physio.2014.04.008
192. Miech R, Schulenberg J, Johnston L, Bachman J, O'Malley P, Patrick M. Monitoring the Future National Adolescent Drug Trends in 2017: Findings Released. Ann Arbor, MI: Institute for Social Research, The University of Michigan; 2017. Accessed January 2, 2018. <http://www.monitoringthefuture.org//pressreleases/17drugpr.pdf>.

193. Mills EJ, Wu P, Lockhart I, Thorlund K, Puhan M, Ebbert JO. Comparisons of high-dose and combination nicotine replacement therapy, varenicline, and bupropion for smoking cessation: a systematic review and multiple treatment meta-analysis. *Ann Med*. 2012;44(6):588-597. doi: 10.3109/07853890.2012.705016
194. Mirbood SM, Ahing SI, Pruthi VK. Immunohistochemical study of vestibular blood vessel density and internal circumference in smokers and non smokers. *J Pak Med Assoc*. 1994;44(9):210-212.
195. Moran-Santa Maria MM, Hartwell KJ, Hanlon CA. Right anterior insula connectivity is important for cue-induced craving in nicotine-dependent smokers. *Addict Biol*. 2015;20(2):407-414. doi: 10.1111/adb.12124
196. Morris PB, Ference BA, Jahangir E. Cardiovascular Effects of Exposure to Cigarette Smoke and Electronic Cigarettes: Clinical Perspectives From the Prevention of Cardiovascular Disease Section Leadership Council and Early Career Councils of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(12):1378-1391. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.037
197. Müezziner A, Mons U, Gellert C. Smoking and All-cause Mortality in Older Adults: Results From the CHANCES Consortium. *Am J Prev Med*. 2015;49(5):e53-e63. doi: 10.1016/j.amepre.2015.04.004
198. Müller HP, Stadermann S, Heinecke A. Bleeding on probing in smokers and non-smokers in a steady state plaque environment. *Clin Oral Investig*. 2001 Sep;5(3):177-184. doi: 10.1007/s007840100126
199. Müller HP, Stadermann S, Heinecke A. Longitudinal association between plaque and gingival bleeding in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol*. 2002 Apr;29(4):287-94. doi: 10.1034/j.1600-051X.2002.290403.x
200. Müller HP, Stadermann S. Multivariate multilevel models for repeated measures in the study of smoking effects on the association between plaque and gingival bleeding. *Clin Oral Investig*. 2006 Dec;10(4):311-316. doi: 10.1007/s00784-006-0067-y PMID:16896834
201. Nash CM, Vickerman KA, Kellogg ES, Zbikowski SM. Utilization of a Web-based vs integrated phone/Web cessation program among 140,000 tobacco users: an

- evaluation across 10 free state quitlines. *J Med Internet Res.* 2015;17(2):e36. doi: 10.2196/jmir.3658
202. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Cigarette Smoking: Health Risks and How to Quit (PDQ®): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); April 11, 2023. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Cancer of Any Site. Accessed September 24, 2023. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html>.
203. National Center for Health Statistics. National Health Interview Survey, 1997-2016. Centers for Disease Control and Prevention; 2017. Accessed January 2, 2018. https://www.cdc.gov/nchs/data/nhis/earlyrelease/earlyrelease201705_08.pdf. Accessed September 14, 2017
204. Nazaryan RS, Kryvenko LS, Gargin VV/ The role of nitric oxide synthase in the modulation of the immune response in atopic disease. *The New Armenian Medical Journal.* 2017;11(2):52-57.
205. Nazaryan R, Kryvenko L, Zakut Y, Karnaukh O, Gargin V. Application of estimated oral health indices in adolescents with tobacco addiction. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego.* 2020;48(287):327-330.
206. Nazaryan R, Tkachenko M, Kovalenko N, Babai O, Karnaukh O, Gargin V. Analysis of local immunity indicators of the oral cavity and degree of gingivitis depending on mutation of CFTR gene in children with cystic fibrosis. *Georgian Medical News.* 2019;296:27-31.
207. Nechyporenko AS, Kryvenko SS, Alekseeva V, Lupyr A, Yurevych N, Nazaryan RS, Gargin VV. Uncertainty of Measurement Results for Anatomical Structures of Paranasal Sinuses. Proc. 8th Mediterr. Conf. on Embedded Computing, Budva, Montenegro; 2019:570-574.
208. Nechyporenko AS, Reshetnik VM, Alekseeva VV, Yurevych NO, Nazaryan RS, Gargin VV. Assessment of Measurement Uncertainty of the Uncinated process and Middle Nasal Concha in Spiral Computed Tomography Data. Proc. International Scientific-Practical Conference on Problems of Infocommunications Science and Technology; 2019:584-588.

209. Nees F, Witt SH, Lourdasamy A, Vollstädt-Klein S, Steiner S, Poustka L, et al. Genetic risk for nicotine dependence in the cholinergic system and activation of the brain reward system in healthy adolescents. *Neuropsychopharmacol.* 2013;38(11):2081-2089. doi: 10.1038/npp.2013.131
210. Nicolau B, Marcenes W. How will a life course framework be used to tackle wider social determinants of health?. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2012;40 Suppl 2:33-38. doi: 10.1111/j.1600-0528.2012.00717.x
211. Nicotine Replacement Therapy for Smoking Cessation or Reduction: A Review of the Clinical Evidence. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; January 16, 2014.
212. Nonnemaker J, Rostron B, Hall P, MacMonegle A, Apelberg B. Mortality and economic costs from regular cigar use in the United States, 2010. *American Journal of Public Health.* 2014;14(9):e86-e91. doi: 10.2105/AJPH.2014.301991
213. Olczak-Kowalczyk D, Tomczyk J, Gozdowski D, Kaczmarek U. Cigarette smoking as an oral health risk behavior in adolescents: A cross-sectional study among polish youths. *Anthropological Review.* 2020;83(1):53-64. doi: 10.2478/anre-2020-0007
214. Ömeroğlu Şimşek G, Kılınç G, Ergan B, Kılınç O. Effects of Oral pH Changes on Smoking Desire. *Balkan medical journal.* 2021;38(3):165-170.
215. Huttunen R, Heikkinen T, Syrjänen J. Smoking and the outcome of infection. *Journal of internal medicine.* 2011;269(3):258-269.
216. Oppermann RV, Haas AN, Rösing CK, Susin C. Epidemiology of periodontal diseases in adults from Latin America. *Periodontol 2000.* 2015 Feb;67(1):13-33. doi: 10.1111/prd.12061
217. Ortolan SM, Viskić J, Stefancić S, Sitar KR, Vojvodić D, Mehulić K: Oral hygiene and gingival health in patients with fixed prosthodontic appliances--a 12-month follow-up. *Coll Antropol.* 2012;36(1):213-220.
218. Pachevska AV, Filimonov YV, Filimonov VY. Clinical and laboratory assessment the levels of oral hygiene, total protein, hydrogen sulfide and nitrogen metabolites in oral fluid in the development of inflammatory complications during orthodontic treatment of children. *Wiad Lek.* 2019;72(5 cz 1):744-747.

219. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S162-70. doi: 10.1111/jcpe.12946.
220. Pascual FP, Fontoba Ferrándiz J, Gil Sanchez MC, Ponce Lorenzo F, Botella Estrella C. Two-Year Therapeutic Effectiveness of Varenicline for Smoking Cessation in a Real World Setting. *Subst Use Misuse*. 2016;51(2):131-140. doi: 10.3109/10826084.2015.1018547
221. Pawlowicz A, Tymczyna-Borowicz B, Ptasiewicz M. The state of the oral health in patients with type 2 diabetes. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2020;48(283):27-31.
222. Pbert L, Farber H, Horn K. State-of-the-art office-based interventions to eliminate youth tobacco use: the past decade. *Pediatrics*. 2015;135(4):734-747. doi: 10.1542/peds.2014-2037
223. Penberthy JK, Ait-Daoud N, Vaughan M, Fanning T. Review of treatment for cocaine dependence. *Curr Drug Abuse Rev*. 2010;3(1):49-62.
224. Peterson LA, Hecht SS. Tobacco, e-cigarettes, and child health. *Current opinion in pediatrics*. 2017;29(2):225-230.
225. Picciotto MR, Mineur YS. Molecules and circuits involved in nicotine addiction: The many faces of smoking. *Neuropharmacology*. 2014;76 Pt B:545-553. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.028.
226. Pineles BL, Hsu S, Park E, Samet J. M. Systematic Review and Meta-Analyses of Perinatal Death and Maternal Exposure to Tobacco Smoke During Pregnancy. *American journal of epidemiology*. 2016;184(2):87-97.
227. Creamer MR, Dutra LM, Sharapova SR, Gentzke AS, Delucchi KL, Smith RA, et al. Effects of e-cigarette use on cigarette smoking among U.S. youth, 2004-2018. *Preventive medicine*. 2021;142:106316.
228. Popova TM, Gorbach TV, Tsygankova TI, Shushliapina NO. Influence of cigarette smoking duration on endothelial cell function. [Uticaj dužine pušenja cigareta na

- funkciju endotelijalnih ćelija]. *Medicinski Casopis*. 2018;52(3):98-104. doi: 10.5937/mckg52-17769
229. Popova TM, Kryvenko LS, Tishchenko OV, Nakonechna OA, Podrigalo LV, Nessonova TD, et al. Effect of electronic cigarettes on oral microbial flora. *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences*. 2021;11(1):54-64. doi: 10.29169/1927-5951.2021.11.08.
230. Prochaska JJ, Benowitz NL. The Past, Present, and Future of Nicotine Addiction Therapy. *Annu Rev Med*. 2016;67:467-486. doi: 10.1146/annurev-med-111314-033712
231. Quinonez RB, Kranz AM, Long M, Rozier RG. Care coordination among pediatricians and dentists: a cross-sectional study of opinions of North Carolina dentists. *BMC oral health*. 2014;14:33. doi: 10.1186/1472-6831-14-33.
232. Raja M, Saha S, Mohd S, Narang R, Reddy LVK, Kumari M. Cognitive Behavioural Therapy versus Basic Health Education for Tobacco Cessation among Tobacco Users: A Randomized Clinical Trail. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2014;8(4):ZC47-ZC49. doi: 10.7860/JCDR/2014/8015.4279
233. Ramo DE, Thrul J, Delucchi KL, Ling PM, Hall SM, Prochaska JJ. The Tobacco Status Project (TSP): Study protocol for a randomized controlled trial of a Facebook smoking cessation intervention for young adults. *BMC Public Health*. 2015;15:897. doi: 10.1186/s12889-015-2217-0
234. References U.S. Department of Health and Human Services. Preventing Tobacco Use Among Young People: A Report of the Surgeon General, 1994.
235. Roberts ME, Doogan NJ, Kurti AN. Rural tobacco use across the United States: How rural and urban areas differ, broken down by census regions and divisions. *Health Place*. 2016;39:153-159. doi: 10.1016/j.healthplace.2016.04.001
236. Rubinstein ML, Rait MA, Sen S, Shiffman S. Characteristics of adolescent intermittent and daily smokers. *Addict Behav*. 2014;39(9):1337-1341. doi: 10.1016/j.addbeh.2014.04.021
237. Malik S, Cleves MA, Honein MA, Romitti PA, Botto LD, Yang S, Hobbs CA. National Birth Defects Prevention Study. Maternal smoking and congenital heart defects. *Pediatrics*. 2008 Apr;121(4):e810-6. doi: 10.1542/peds.2007-1519.

238. Sandström A, Cressey J, Stecksén-Blicks C: Tooth-brushing behaviour in 6-12 year olds. *Int J Paediatr Dent*. 2011;21(1):43-49. doi: 10.1111/j.1365-263X.2010.01080.x
239. Scardina GA, Messina P. Morphological changes in microcirculation induced by chronic smoking habit: A video capillary study on gingival mucosa. *J Periodontol*. 2001;72(10):1318–1323.
240. Schnoll RA, Goelz PM, Veluz-Wilkins A. Long-term nicotine replacement therapy: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):504-511. doi:10.1001/jamainternmed.2014.8313
241. Schwartz AG, Cote ML. Epidemiology of Lung Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2016;893:21-41. doi: 10.1007/978-3-319-24223-1_2.
242. Scott LT, Christopher HF, Connolly GN. Electronic cigarettes. The tobacco industry's latest threat to oral health. *JaDa*. 2015;146(9):651-653.
243. Shiloah J, Patters MR, Waring MB. The prevalence of pathogenic periodontal microflora in healthy young adult smokers. *J Periodontol*. 2000;71:562-567.
244. Singh T, Arrazola RA, Corey CG. Tobacco Use Among Middle and High School Students--United States, 2011-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(14):361-367. doi: 10.15585/mmwr.mm6514a1
245. Siqueira LM. Nicotine and Tobacco as Substances of Abuse in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;139(1):e20163436.
246. Smith PH, Mazure CM, McKee SA. Smoking and mental illness in the U.S. population. *Tob Control*. 2014;23(e2):e147-e153. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2013-051466
247. Smith RF, McDonald CG, Bergstrom HC, Ehlinger DG, Brielmaier JM. Adolescent nicotine induces persisting changes in development of neural connectivity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;55:432-443. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.05.019
248. Sousa AD. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Management of Alcohol Dependence and other Substance Abuse Disorders - Emerging Data and Clinical Relevance. *Basic Clin Neurosci*. 2013;4(3):271-275.
249. Stabholz A, Soskolne WA, Shapira L. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*. 2010;53:138-153.

250. Stanton A, Grimshaw G. Tobacco cessation interventions for young people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD003289. doi: 10.1002/14651858.CD003289.pub5
251. Stanton CA, Keith DR, Gaalema DE. Trends in tobacco use among US adults with chronic health conditions: National Survey on Drug Use and Health 2005-2013. *Prev Med.* 2016;92:160-168. doi: 10.1016/j.ypmed.2016.04.008
252. Staples RJ, Ivanovski S, Vaquette C. Fibre guiding scaffolds for periodontal tissue engineering. *Journal of periodontal research.* 2020;55(3):331-341. doi: 10.1111/jre.12729
253. Stead LF, Hartmann-Boyce J, Perera R, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD002850. doi: 10.1002/14651858.CD002850.pub3
254. Stead LF, Koilpillai P, Lancaster T. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10):CD009670. doi: 10.1002/14651858.CD009670.pub3
255. Stead LF, Perera R, Bullen C. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD000146. doi: 10.1002/14651858.CD000146.pub4.
256. Strauss FJ, Espinoza I, Stähli A. Dental caries is associated with severe periodontitis in Chilean adults: a cross-sectional study. *BMC Oral Health.* 2019;19(1):278. doi: 10.1186/s12903-019-0975-2
257. Stryjewska K, Pytko-Polonczyk J, Sagbraaten S, Sagbraaten S, Stryjewski P J. The oral health of patients with acute coronary syndrome confirmed by means of coronary angiography. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego.* 2020;48(283):23-26.
258. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); Office of the Surgeon General (US). Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General. Washington (DC): US Department of Health and Human Services; 2020.
259. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. 2015 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables;2016

260. Susin C, Haas AN, Opermann RV, Albandar JM. Tooth loss in a young population from south Brazil. *J Public Health Dent.* 2006;66(2):110-5. doi: 10.1111/j.1752-7325.2006.tb02565.x.
261. Susin C, Oppermann RV, Haugejorden O, Albandar JM. Periodontal attachment loss attributable to cigarette smoking in an urban Brazilian population. *J Clin Periodontol.* 2004 Nov;31(11):951-8. doi: 10.1111/j.1600-051x.2004.00588.x
262. Susin C, Oppermann RV, Haugejorden O, Albandar JM. Tooth loss and associated risk indicators in an adult urban population from south Brazil. *Acta Odontol Scand.* 2005 Apr;63(2):85-93. doi: 10.1080/00016350510019694
263. Sutherland MT, McHugh MJ, Pariyadath V, Stein EA. Resting state functional connectivity in addiction: Lessons learned and a road ahead. *NeuroImage.* 2012;62(4):2281-2295. doi: .1016/j.neuroimage.2012.01.117
264. Sweitzer MM, Donny EC, Hariri AR. Imaging genetics and the neurobiological basis of individual differences in vulnerability to addiction. *Drug Alcohol Depend.* 2012;123 Suppl 1:S59-S71. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.01.017
265. Tanner J-A, Chenoweth MJ, Tyndale RF. Pharmacogenetics of nicotine and associated smoking behaviors. *Curr Top Behav Neurosci.* 2015;23:37-86. doi: 10.1007/978-3-319-13665-3_3
266. Tian J, Venn AJ, Blizzard L, Patton GC, Dwyer T, Gall SL. Smoking status and health-related quality of life: a longitudinal study in young adults. *Qual Life Res.* 2016;25(3):669-685. doi: 10.1007/s11136-015-1112-6.
267. Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol.* 2000;71:743-751.
268. Tomljenović A. Effects of internal and external environment on health and well-being: from cell to society. *Coll Antropol.* 2014;38(1):367-372.
269. Tomljenović A. Holistic approach to human health and disease: life circumstances and inner processing. *Coll Antropol.* 2014;38(2):787-792.
270. Tonetti MS. Cigarette smoking and periodontal diseases etiology and management of disease. *Ann Periodontol.* 1998;3:88.

271. Tsaprouni LG, Yang T-P, Bell J. Cigarette smoking reduces DNA methylation levels at multiple genomic loci but the effect is partially reversible upon cessation. *Epigenetics*. 2014;9(10):1382-1396. doi: 10.4161/15592294.2014.969637
272. Tubaishat RS, Malkawi ZA, Albashaireh ZS. The influence of different factors on the oral health status of smoking and nonsmoking adults. *J Contemp Dent Pract*. 2013 Jul;14(4):731-737. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1392.
273. Turner JR, Gold A, Schnoll R, Blendy JA. Translational research in nicotine dependence. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(3):a012153. doi: 10.1101/cshperspect.a012153
274. Uhl GR, Walther D, Musci R. Smoking quit success genotype score predicts quit success and distinct patterns of developmental involvement with common addictive substances. *Mol Psychiatry*. 2014;19(1):50-54. doi: 10.1038/mp.2012.155
275. Van Winkelhoff AJ, Bosch-Tijhof CJ, Winkel EG, van der Reijden WA. Smoking affects the subgingival microflora in periodontitis. *J Periodontol*. 2001;72:666-671.
276. Vassoler FM, Byrnes EM, Pierce RC. The impact of exposure to addictive drugs on future generations: Physiological and behavioral effects. *Neuropharmacology*. 2014;76 Pt B:269-275. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.06.016
277. Villa CC, Matorelli AF. Smoking influences on the thickness of marginal epithelium. *Pesqui Odontol Bras*. 2003;17:41-45.
278. Walker JF, Loprinzi PD. Longitudinal examination of predictors of smoking cessation in a national sample of U.S. adolescent and young adult smokers. *Nicotine Tob Res*. 2014;16(6):820-827. doi: 10.1093/ntr/ntu005
279. Wang J-C, Kapoor M, Goate AM. The genetics of substance dependence. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2012;13:241-261. doi: 10.1146/annurev-genom-090711-163844.
280. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2009 Apr-May;45(4-5):309-16. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.06.002
281. Warner KE. Frequency of E-Cigarette Use and Cigarette Smoking by American Students in 2014. *Am J Prev Med*. 2016;51(2):179-184. doi: 10.1016/j.amepre.2015.12.004.

282. Warner KE. Tobacco control policies and their impacts. Past, present, and future. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(2):227-230. doi: 10.1513/AnnalsATS.201307-244PS
283. Weiland BJ, Sabbineni A, Calhoun VD, Welsh RC, Hutchison KE. Reduced executive and default network functional connectivity in cigarette smokers. *Hum Brain Mapp*. 2015;36(3):872-882. doi: 10.1002/hbm.22672
284. West R, Raw M, McNeill A. Health-care interventions to promote and assist tobacco cessation: a review of efficacy, effectiveness and affordability for use in national guideline development. *Addict Abingdon Engl*. 2015;110(9):1388-1403. doi: 10.1111/add.12998.
285. White J, Li J, Newcombe R. Tripling use of electronic cigarettes among New Zealand adolescents between 2012 and 2014. *J Adolesc Health*. 2015;56:522-528.
286. World Health Organization. *Oral Health Surveys: Basic Methods*. 4th ed. WHO; Geneva: 1997.
287. Wu YM, Ren F, Chen LL, Sun WL, Liu J, Lei LH, et al. Possible socioeconomic and oral hygiene behavioural risk factors for self-reported periodontal diseases in women of childbearing age in a Chinese population. *Oral Health Prev Dent*. 2014;12(2):171-181. doi: 10.3290/j.ohpd.a31671
288. Xiao J, Fiscella KA, Gill SR: Oral microbiome: possible harbinger for children's health. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):12. doi: 10.1038/s41368-020-0082-x
289. Zakut YS, Romaniuk A, Nazaryan R, Popova T, Gargin V. The Impact of Smoking on the Morphofunctional State of Periodontal Tissues of Young Organism. *Inter Collegas*. 2021;8(1):47-51. doi: 10.35339/ic.8.1.47-51
290. Zakut Y, Nazaryan R, Kryvenko L, Karnaukh O, Gargin V. Application of estimated oral health indices in adolescents with tobacco addiction. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2020;48(287):327-330.
291. Zakut Y. Changes of the oral cavity caused by tobacco smoking. In: International Scientific Interdisciplinary Conference ISIC-2022; 2022:39-40.
292. Zhang H, Cai B. The impact of tobacco on lung health in China. *Respirology*. 2003 Mar;8(1):17-21. doi: 10.1046/j.1440-1843.2003.00433.x

293. Zhang J, Xuan D, Fan W, Zhang X, Dibart S, De Vizio W, et al. Severity and prevalence of plaque-induced gingivitis in the Chinese population. *Compend Contin Educ Dent*. 2010 Oct;31(8):624-629.
294. Zhuang YL, Gamst AC, Cummins SE, Wolfson T, Zhu SH. Comparison of smoking cessation between education groups: findings from 2 US National Surveys over 2 decades. *Am J Public Health*. 2015 Feb;105(2):373-9. doi: 10.2105/AJPH.2014.302222
295. Zuo L, He F, Sergakis GG. Interrelated role of cigarette smoking, oxidative stress, and immune response in COPD and corresponding treatments. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;307(3):L205-L218. doi: 10.1152/ajplung.00330.2013

ДОДАТОК А

1. Zakut Y, Nazaryan R, Kryvenko L, Karnaukh O, Gargin V. Application of estimated oral health indices in adolescents with tobacco addiction. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2020; 48(287):327-330. (Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).
2. Zakut Y, Romaniuk A, Nazaryan R, Popova T., Gargin V. The impact of smoking on the morphofunctional state of periodontal tissues of young organism. *Inter Collegas*. 2021;8(1):47-51. doi:10.35339/ic.8.1.47-51 (Здобувач брала участь у зборі матеріалу, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).
3. Закут Я, Назарян Р. Оцінка впливу стажу адикції до тютюнопаління на клініко-лабораторні показники гомеостазу ротової порожнини у підлітків. *Вісник стоматології*. 2022;1(118):76-82. doi: 10.35220/2078-8916-2022-43-1.14 (Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).
4. Закут Я, Назарян Р. Рання діагностика мікроциркуляторних порушень в пародонті підлітків, що палять. *Вісник проблем біології та медицини*. 2022;1(163):220-223. doi: 10.29254/2077-4214-2022-1-163-220-223 (Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).
5. Закут Я. Взаємозв'язок паління та стану тканин порожнини рота серед студентів 1-3 курсів Харківського національного медичного університету. В: Закут Я, Тимохіна Д, Назарян Р. *Медицина третього тисячоліття : збірник*

- тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2020 20-22 січня; Харків: 2020. с. 506-507.
6. Закут ЯС. Вплив активного тютюнопаління на стоматологічний статус підлітків. В: *Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки: II реферативна конференція присвячена засновнику біоетики В. Р. Поттеру*; 2020 18 лют.; Харків: ХНМУ; 2020. с. 26-27.
 7. Закут ЯС. Клінічні показники змін органів та тканин порожнини рота при тютюнопаління у підлітків. В: *Збірник матеріалів науково-практичної конференції за міжнародною участю з нагоди 100-річчя стоматологічного факультету НМУ*. 2020; Київ: НМУ; 2020. с. 164-165.
 8. Закут ЯС. Ризики нікотинасоційованих хвороб порожнини рота у дітей та підлітків з нікотиною залежністю. В: *Сучасні перспективи розвитку стоматології через призму наукових досліджень молодих вчених: II Всеукраїнська науково-практична конференція*; 2021 10-11 лют.; Рівне: Закут ЯС, Мікулінська-Рудич ЮМ, Мись ВО. Рівненська Медична Академія; 2021. с. 51-54.
 9. Закут ЯС. Вплив тютюнопаління на стан здоров'я ротової порожнини у підлітків. В: *Сучасні перспективи розвитку стоматології через призму наукових досліджень молодих вчених : III Всеукраїнська науково-практична конференція*; 2022 10-11 лют.; Рівне: Рівненська Медична Академія; 2022. с. 42-44.
 10. Закут ЯС. The Impact of Tobacco Smoking on the Oral Cavity. В: *Проблеми сьогодення в педіатрії : VII науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю*; 2022 24 лют; Харків; 2022. с. 53.
 11. Закут ЯС. Тези IV Українського конгресу з міжнародною участю «Інтегрована медицина та стоматологія», присвяченого Всесвітньому дню здоров'я порожнини рота. *Oral and General Health*. 2022; 3(3):31-33. doi:[10.22141/ogh.3.3.2022.129](https://doi.org/10.22141/ogh.3.3.2022.129)
 12. Закут ЯС. Ризики тютюнопаління на стан ротової порожнини. В: *III Міжнародна студентська наукова конференція «International Medical Students*

Conference in Poltava 2022» (IMEDSCOP 2022); 2022 06 жовт.; Полтава. с. 82-83.

13. Zakut Y. Changes of the oral cavity caused by tobacco smoking. In: *International Scientific Interdisciplinary Conference ISIC-2022; 2022 23-24 листоп.; Харків; 2022. с. 39-40.*
14. Закут ЯС. Оцінювання стану ротової порожнини при активному тютюнопалінні у осіб юнацького віку. В: *Інноваційні технології в сучасній стоматології : науково-практична конференція з міжнародною участю, XI стоматологічний форум. Медвін : Стоматологія; 2023 22-23 берез.; 2023. с. 54-55.*