

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ДІАСАМІДЗЕ МАР'ЯНА ЕЛГУДЖІВНА**

УДК:616.314-002-037:616.98:578.834.1 COVID-19

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ЗМІНА ВЛАСТИВОСТЕЙ РОТОВОЇ РІДИНИ ЯК ОБ'ЄКТИВНИЙ  
КРИТЕРІЙ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ КАРІЄСУ ЗУБІВ У ОСІБ, ЯКІ  
ПЕРЕХВОРИЛИ НА COVID-19**

Спеціальність 221 – Стоматологія

Галузь знань 22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

\_\_\_\_\_ М.Е. Діасамідзе

Науковий керівник: Савельєва Наталія Миколаївна, доктор медичних наук,  
професор

Харків – 2025

## АНОТАЦІЯ

*Діасамідзе М.Е.* Зміна властивостей ротової рідини як об'єктивний критерій прогнозування розвитку карієсу зубів у осіб, які перехворіли на COVID-19. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 221 – «Стоматологія» (22 – «Охорона здоров'я») – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2025.

Захист дисертації відбудеться у разовій спеціалізованій вченій раді Харківського національного медичного університету, МОЗ України, Харків 2025.

Метою роботи було підвищення ефективності профілактики карієсу зубів у пацієнтів, які перехворіли на Coronavirus disease 2019 (COVID-19), на підставі системного аналізу змін ротової рідини як об'єктивного критерію прогнозування карієсу зубів.

Для досягнення мети застосовувалися загальноклінічні, лабораторні, імунологічні, психодіагностичні, психометричні та статистичні методи дослідження.

Наукова новизна полягає у збагаченні наукових даних щодо факторів ризику каріозного захворювання у людей, які перехворіли на COVID-19, та запобіганні подальшого прогресування змін у ротовій порожнині та уникнення ускладнень.

Уперше в Україні було наведено нове вирішення наукового завдання сучасної стоматології, що полягає у запобіганні виникнення карієсу у пацієнтів, які перехворіли на коронавірусну хворобу, шляхом розробки діагностично-профілактичних заходів на основі системного аналізу змін ротової рідини як об'єктивного критерію прогнозування карієсу зубів.

Згідно з офіційною статистикою МОЗ України, на сьогодні в Україні захворюваність на карієс становить до 95% дорослого населення. Тому удосконалення методів прогнозування, діагностики, профілактики та лікування карієсу є першорядною задачею сучасної стоматології. З огляду на підвищену

проникну здатність коронавірусу, його мультиорганне розповсюдження та значну кількість осіб, які перехворіли на це захворювання в Україні, своєчасне запобігання виникненню карієсу у цієї категорії пацієнтів набуває особливої актуальності.

Уперше в Україні було проведено дослідження стану біохімічних та імунологічних характеристик ротової рідини у людей, які перехворіли на COVID-19, залежно від ступеня тяжкості перенесеного захворювання.

Уперше в Україні було проведено дослідження зв'язку між карієсом постійних зубів та змінами фізико-хімічних показників ротової рідини у пацієнтів, які перехворіли на коронавірусну хворобу, з урахуванням їхнього психоемоційного стану та якості життя.

Клінічне значення показників, що були отримані при дослідженні, полягало не тільки в можливості їхнього використання для діагностики, об'єктивізації стану пацієнтів та складання прогнозу, а також для розробки, реалізації та оцінки ефективності профілактичних заходів.

Зібрано, обґрунтовано й узагальнено інформативні ознаки, які доводять вплив COVID-19 на карієсогенну ситуацію в ротовій порожнині, на основі дослідження ротової рідини, що відіграє ключову роль у підтриманні стабільності в ротовій порожнині та має безпосередній вплив на стан стоматологічного здоров'я. Як природне біологічне середовище, ротова рідина необхідна для підтримки неушкодженої структури твердих тканин зубів, ясен і складових пародонта.

Відповідно до цілей та завдань дослідження було здійснено обстеження 110 пацієнтів у віці від 18 до 35 років, які звернулися до кафедри стоматології Харківського національного медичного університету. Ці пацієнти були поділені на дві групи: ті, у кого раніше було підтверджено діагноз COVID-19 за допомогою тесту полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР-тесту) від 2 до 6 місяців тому, та особи без підтвердженого захворювання – умовно здорові. Перша група була розділена на три підгрупи залежно від ступеня тяжкості перенесеного

захворювання на COVID-19, згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ): легкий, середній та тяжкий.

Дизайн дослідження передбачав проведення трьох етапів. На першому етапі здійснювалося залучення потенційних пацієнтів та їх аналіз відповідно до критеріїв включення й виключення, проведення організаційної частини дослідження з інформуванням пацієнтів щодо мети та задач дослідження, надання відповідей на запитання, оформлення документації, підписання інформаційної згоди та проходження розподілу обстежуваних за групами.

Другий етап полягав у зборі первинних даних та вхідному обстеженні, що включало: опитування, визначення анамнезу захворювання, анамнезу життя з урахуванням наявності чи відсутності шкідливих звичок, з'ясування алергологічного анамнезу, огляду, проведення основних методів дослідження (пальпації, перкусії та зондування), проведення клінічних тестів згідно з завданнями дослідження. На завершальному етапі клінічного дослідження відбувався забір біологічного матеріалу, а саме ротової рідини.

На третьому етапі здійснювався аналіз отриманих результатів, а також застосування оптимізованого методу профілактики каріозного ураження зубів за допомогою водорозчинного ремінералізуючого гелю «Tooth Mousse».

Дизайн дослідження був схвалений комісією з питань етики та біоетики при Харківському національному медичному університеті (протокол № 24 від 04.12.2024).

З метою дослідження ротової рідини пацієнтів було проведено вивчення таких показників: оцінювали швидкість салівації, в'язкість, рН, буферну ємність, амілолітичну активність, стан мікробіоценозу (уреаза, ступінь дисбіозу (СД)), активність неспецифічного захисту ротової порожнини (лізоцим), мінералізуючий потенціал (Са, Р, лужна фосфатаза), концентрацію глюкози, імунологічний статус (на основі специфічного показника sIgA, альфа-дефензинів).

Застосування комплексного підходу до обстеження пацієнтів передбачало проведення додаткових психодіагностичних тестів (Спілбергера-Ханіна), а також оцінку якості життя за допомогою опитувальника The Short Form-36 (SF-36).

Вивчення показників поширеності та інтенсивності карієсу та проведення порівняльної характеристики результатів серед пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, та умовно здорових пацієнтів показало найбільшу вразливість першої групи з тенденцією до погіршення відповідно до тяжкості перенесеного захворювання.

Поширеність каріозного процесу серед пацієнтів з легкою формою коронавірусної хвороби в анамнезі склала 84,62% при інтенсивності  $4,3 \pm 0,38$  зуба, з середньою – 90,48% при інтенсивності  $7,8 \pm 0,29$  зуба, з тяжкою – 95,45% при інтенсивності  $9,8 \pm 0,32$  зуба, в той час як показники пацієнтів контрольної групи вирізнялися меншими значеннями: 65% поширеності карієсу з інтенсивністю  $2,6 \pm 0,31$  зуба.

Клінічні показники гомеостазу ротової порожнини (індекс гігієни Oral Hygiene Index Simplified - ОНІ-S), тест емалевої резистентності (ТЕР), швидкість слиновиділення, в'язкість ротової рідини, рН, буферна ємність) є одними з найбільш важливих факторів, що обумовлюють можливість виникнення карієсогенної ситуації в ротовій порожнині, а їх погіршення сприяє виникненню карієсу.

Досліджувані показники завжди мали найгірші значення серед пацієнтів третьої підгрупи, які перенесли тяжку форму захворювання: погіршення гігієни, зниження швидкості слиновиділення, водневого показника та кислотостійкості емалі, підвищення в'язкості ротової рідини. Ці зміни переконливо свідчили про безпосередній вплив коронавірусної хвороби на стоматологічне здоров'я, зокрема на збільшення вразливості вищезазначеної підгрупи пацієнтів до каріозного ураження твердих тканин зубів.

Аналіз стану гігієни ротової порожнини за індексом ОНІ-S (бали) встановив задовільний і незадовільний стани гігієни у пацієнтів основної групи.

Найвище значення індексу ОНІ-S виявлено у пацієнтів третьої підгрупи –  $2,42 \pm 0,17$ , що було в 5,15 разів вищим, ніж у контрольній групі. Пацієнти першої та другої підгруп, хоча теж мали більші значення, за інтерпретацією результатів належали до діапазону середніх значень показника ОНІ-S, що відповідав задовільній гігієні ротової порожнини ( $0,84 \pm 0,05$  та  $1,52 \pm 0,18$  відповідно,  $p < 0,001$ ).

При дослідженні фізичних властивостей ротової рідини пацієнти основної групи демонстрували значно гірші показники, аніж пацієнти контрольної: швидкість слиновиділення для другої та третьої підгруп була зниженою ( $0,31 \pm 0,03$  мл/хв,  $0,24 \pm 0,05$  мл/хв відповідно,  $p < 0,001$ ), а значення першої підгрупи, хоча й знаходилися в діапазоні норми, були меншими, аніж в контрольній групі ( $0,41 \pm 0,01$  мл/хв проти  $0,65 \pm 0,02$  мл/хв відповідно,  $p < 0,001$ ), з боку в'язкості спостерігалася протилежна тенденція з найвищими результатами серед пацієнтів третьої підгрупи ( $2,82 \pm 0,07$  відн. од.), перша та друга підгрупи відрізнялися меншими значеннями ( $1,46 \pm 0,06$  та  $2,06 \pm 0,09$  відн. од. відповідно), коли умовно здорові пацієнти мали найбільш сприятливий показник  $1,21 \pm 0,06$  відн. од,  $p < 0,001$ .

Результати дослідження показали, що активність  $\alpha$ -амілази у здорових осіб контрольної групи була вищою ( $251 \pm 7,90$  одиниць Вольгемута), порівняно з пацієнтами, які перенесли коронавірусну хворобу. За рівнем тяжкості захворювання відзначалося лінійне зниження активності альфа-амілази у пацієнтів з COVID-19:  $201 \pm 8,26$  для легкої форми,  $161 \pm 7,36$  для середньої, та  $122 \pm 7,94$  для тяжкої форми ( $p < 0,001$ ), що свідчило про відносне зменшення цього ферменту пропорційно до важкості перенесеного захворювання.

Також виявлено достовірне підвищення середнього рівня глюкози в ротовій рідині від підгрупи пацієнтів із легкою формою ( $0,81 \pm 0,02$  ммоль/л) та середньою ( $1,07 \pm 0,05$  ммоль/л) до тих, які мали тяжку ( $1,41 \pm 0,07$  ммоль/л) форму захворювання, при значенні в контрольній групі  $0,29 \pm 0,03$  ммоль/л,  $p < 0,001$ .

Перебіг COVID-19 серед пацієнтів усіх підгруп відбувався на тлі зниження показника рН, що відповідав потенційному зниженню опірності зубів до карієсу, про що додатково свідчили результати тесту емалевої резистентності, де найбільше значення мали пацієнти третьої підгрупи, що перевищувало значення для групи контролю в 4,83 рази.

Комплекс вищеперерахованих факторів, таких як погіршення гігієнічного стану ротової порожнини, дисбаланс в компенсаторних механізмах кислотно-лужної системи, зниження салівації та збільшення в'язкості створили сприятливі умови для ослаблення мінералізуючого потенціалу ротової рідини, що визначало високу схильність до розвитку карієсу зубів у обстежених пацієнтів на тлі перенесеного COVID-19.

Зважаючи на важливу етіопатогенетичну роль мінерального гомеостазу в розвитку каріозного процесу твердих тканин зубів, було досліджено кальцій-фосфорний обмін та ферментативну активність лужної фосфатази.

На підставі лабораторних досліджень встановлено, що показники кальцій-фосфорного обміну в ротовій рідині змінювалися залежно від тяжкості захворювання: рівень іонів кальцію коливався ( $1,42 \pm 0,049$  ммоль/л) – ( $1,08 \pm 0,034$  ммоль/л) та мав тенденцію до зменшення від першої підгрупи до третьої,  $p < 0,001$ . Коливання неорганічного фосфору характеризувалося аналогічною схильністю до зменшення від легкої форми до тяжкої та знаходилося в межах ( $2,63 \pm 0,109$  ммоль/л) – ( $2,09 \pm 0,074$  ммоль/л),  $p < 0,001$ . Результати пацієнтів контрольної групи відрізнялися вищими показниками:  $1,88 \pm 0,054$  ммоль/л для іонів кальцію та  $3,95 \pm 0,212$  ммоль/л для іонів фосфору.

Ферментативна активність лужної фосфатази (Од/л) при порівнянні з умовно здоровими пацієнтами також виявилася нижчою. У пацієнтів з легким перебігом COVID-19 результат становив  $63,25 \pm 1,32$  ( $p < 0,05$ ), середнім –  $45,32 \pm 3,45$ , тяжким –  $28,26 \pm 4,70$ , натомість пацієнти контрольної групи мали достовірно вищу ферментативну активність лужної фосфатази –  $75,15 \pm 5,75$ ,  $p < 0,001$ .

Зниження рівноваги в кислотно-лужному гомеостазі, а також зменшення мінерального потенціалу ротової рідини створило сприятливі умови для ураження твердих тканин каріозним процесом, що демонстрували результати показника ТЕР. Пацієнти контрольної групи мали значну структурно-функціональну резистентність емалі з вираженою стійкістю до карієсу з показником  $1,75 \pm 0,19$  бала. Пацієнтам основної групи була притаманна закономірність до зниження опірної здатності емалі: для пацієнтів першої підгрупи результат становив  $4,06 \pm 0,17$  бала, що відповідало середній стійкості емалі; для другої та третьої підгрупи –  $6,23 \pm 0,26$  бала та  $8,46 \pm 0,21$  бала відповідно ( $p < 0,001$ ), що вказувало на високий ступінь ризику виникнення карієсу.

Під час проведення дослідження був виявлений факт порушення мікробіоти ротової порожнини для основної групи: активність уреазі була значно підвищена у порівнянні з умовно здоровими пацієнтами, а активність лізоциму, навпаки, знижена, що свідчило про вплив COVID-19 на оральний мікропейзаж.

Згідно з результатами імунологічних досліджень, у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, виявили нижчі рівні секреторного імуноглобуліну (sIgA), що відповідає за специфічний захист ротової порожнини. Найнижчий вміст sIgA спостерігався в третій підгрупі та складав  $88,02 \pm 1,93$  мкг/мл, тоді як в осіб, не обтяжених коронавірусною хворобою цей показник був у 1,4 рази вищим і дорівнював  $123,55 \pm 2,16$  мкг/мл,  $p < 0,001$ . Результати для пацієнтів першої та другої підгруп також були нижчими  $114,65 \pm 1,92$  мкг/мл ( $p < 0,01$ ) та  $100,44 \pm 2,75$  мкг/мл ( $p < 0,001$ ) відповідно. Другий важливий показник, що було досліджено, вміст альфа-дефензинів, також виявив закономірні зміни від третьої підгрупи до першої ( $19,83 \pm 1$  нг/мл,  $p < 0,001$ , як найнижчий показник та  $25,69 \pm 0,9$  нг/мл,  $p < 0,05$ , як найвищий). Отримані дані свідчили про зниження рівня природного захисту ротової порожнини серед контингенту основної групи на тлі перенесеного COVID-19, що потенційно є одним із провідних карієсогенних факторів. Результати дослідження засвідчили зниження концентрації секреторного імуноглобуліну ротової рідини, як специфічного

представника гуморальної ланки місцевого імунітету ротової порожнини, та альфа-дефензинів, які відповідають за антимікробний захист та запобігають патогенній колонізації провокуючих карієс стрептококів, що в майбутньому може призвести до ускладнень з боку твердих тканин зубів внаслідок зниження контролю щодо активності бактеріальних токсинів.

Загальновідомо, що захворювання ротової порожнини негативно впливають на самооцінку, загальний стан здоров'я та соціальну активність. Також слід обов'язково враховувати той факт, що відновлення після перенесення COVID-19 є тривалим процесом з поступовим покращенням не тільки фізичного, а й психологічного здоров'я. Враховуючи вищезазначені фактори, були проведені декілька додаткових досліджень, а саме: тест Спілбергера-Ханіна та опитування за допомогою форми SF-36.

Проведений порівняльний аналіз результатів тесту Спілбергера-Ханіна встановив відмінність між основною та контрольною групою зі значним підвищенням рівня обох типів тривожності. Опитувальник SF-36 виявив, що всі показники фізичного та психологічного компонентів добробуту перебували в прямій залежності від ступеня тяжкості перенесеного захворювання. Пацієнти, що мали в анамнезі легку форму коронавірусної хвороби, демонстрували найвищі показники, а ті, що перехворіли на тяжку форму – найнижчі.

На підставі основних карієсогенно-прогностичних факторів, виявлених у науковій роботі, запропоновані профілактичні заходи для пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, з метою уникнення появи карієсу.

**Ключові слова:** карієс, емаль, COVID-19, гігієна ротової порожнини, ротова рідина, мінералізація, профілактика, діагностика.

## SUMMARY

*Diasamidze M. E.* Changes in the properties of oral fluid as an objective criterion for predicting the development of dental caries in patients with COVID-19. Qualifying scientific paper, manuscript.

Thesis for a Doctor of Philosophy degree in specialty 221 – «Dentistry» (22 – «Health care»). – Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2025.

The defense will take place in 2025 at the one-time Specialized Academic Council of Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, in Kharkiv.

The purpose of the work was to improve the effectiveness of dental caries prevention in patients with COVID-19 based on a systematic analysis of changes in oral fluid as an objective criterion for predicting dental caries.

To achieve the purpose, we used general clinical, laboratory, immunological, psychological, psychometric, and statistical research methods.

The scientific novelty of the study consists in the improvement of scientific data about the risk factors for caries in people who have had COVID-19, the prevention of further progression of changes in the oral cavity, and the avoidance of complications.

For the first time in Ukraine, a new solution to the scientific problem of modern dentistry has been presented, which is to prevent caries in patients who have suffered from coronavirus disease by developing diagnostic and preventive measures based on a systematic analysis of changes in oral fluid as an objective criterion for predicting dental caries.

According to the official statistics of the Ministry of Health of Ukraine, the incidence of caries in Ukraine today is up to 95% of the adult population. Given the increased penetrating power of the coronavirus, which shows signs of multiple organ spread and the significant number of people who have contracted the disease in Ukraine, timely prevention of caries in these individuals is now of particular relevance.

For the first time in Ukraine, a study was conducted on the state of the biochemical and immunological characteristics of oral fluid in people who have had COVID-19, depending on how severe their disease was.

For the first time in Ukraine, a study was conducted on the relationship between caries in permanent teeth and changes in the physical and chemical parameters of oral fluid in patients who have had coronavirus disease. This study also took into account the psycho-emotional state of patients and evaluated their quality of life.

The clinical significance of the studied indicators consisted not only in the possibility of using them for diagnosis, objectification of patients' condition and prognosis, but also for the development, implementation and evaluation of the effectiveness of preventive measures.

Informative signs proving the impact of COVID-19 on the cariesogenic situation in the oral cavity have been collected, substantiated and summarized based on the study of oral fluid, which plays a key role in maintaining stability in the oral cavity and has a direct impact on dental health. As a natural biological substance, saliva is essential for maintaining the intact structure of the hard tissues of the teeth, gums and periodontal components.

In accordance with the goals and objectives of the study, 110 patients aged from 18 to 35 years who applied to the Department of Dentistry of Kharkiv National Medical University were examined. These patients were categorized into two groups: those who had previously been diagnosed with COVID-19 by PCR test (from 2 to 6 months ago) and those without a confirmed disease – conditionally healthy. The first group was divided into three subgroups depending on the severity of the COVID-19 disease, according to the World Health Organization classification: mild, moderate, and severe.

The study design included three stages: the first stage involved recruiting potential patients, analysing them according to inclusion and exclusion criteria, conducting the organizational part of the study, informing patients about the study's purpose and objectives, answering questions, filling out documentation, signing information consent, and assigning patients to groups.

The second stage consisted of the collection of primary data and initial examination, which included an interview, determination of medical history and life history, taking into account the presence or absence of bad habits, allergic history, examination, and basic research methods: palpation, percussion and probing, conducting clinical tests in accordance to the study objectives. At the final stage of the clinical trial, biological material was collected, in particular oral fluid.

At the third stage, the results were analysed and optimised method of preventing carious dental disease using the water-soluble remineralizing gel «Tooth Mousse».

The study design was approved by the Ethics and Bioethics Committee at Kharkiv National Medical University (Protocol No. 24 of 04.12.2024).

The examination of patients' oral fluid included the following parameters: salivation rate, viscosity, pH, buffering capacity, amylolytic activity, microbiocenosis (urease, degree of dysbiosis (DD)), activity of nonspecific oral defense (lysozyme), mineralizing potential (Ca, P, alkaline phosphatase), glucose concentration, immunological status (based on a specific indicator sIgA, alpha-defensins).

A comprehensive approach to the examination of patients included additional psychological tests (Spielberger-Khanin), as well as an assessment of quality of life using The Short Form-36 (SF-36) survey.

The study of the prevalence and intensity of caries and the comparative characteristics of the results among patients who had COVID-19 and conditionally healthy patients showed the greatest vulnerability of the first group, with a tendency to deterioration in accordance to the severity of the disease.

The prevalence of caries among patients with a mild form of coronavirus disease in their anamnesis was 84.62%, with an intensity of  $4.3 \pm 0.38$  teeth; among those with a moderate form, it was 90.48%, with an intensity of  $7.8 \pm 0.29$  teeth; and among those with a severe form, it reached 95.45%, with an intensity of  $9.8 \pm 0.32$  teeth. In comparison, patients in the control group demonstrated lower rates: 65% caries prevalence with an intensity of  $2.6 \pm 0.31$  teeth.

Clinical indicators of oral homeostasis (Oral Hygiene Index Simplified (OHI-S), enamel resistance test (ERT), salivary rate, oral fluid viscosity, pH, buffer capacity) are among the most important factors that determine the possibility of a cariesogenic situation in the oral cavity, and their deterioration contributes to the onset of caries.

The investigated indicators always had the worst values among patients of the third subgroup who had suffered from severe form of the disease: deterioration of hygiene, decreased salivation rate, hydrogen index and acid resistance of enamel, increased viscosity of oral fluid. These changes clearly indicated the direct impact of coronavirus disease on dental health, in particular, an increase in the vulnerability of the above subgroup of patients to carious lesions of the hard tissues of the teeth.

An analysis of the state of oral hygiene according to the OHI-S (points) revealed satisfactory and unsatisfactory hygiene in patients of the first group.

The highest value of the OHI-S index was observed in patients of the third subgroup –  $2.42 \pm 0.17$ , which was 5.15 times higher than in the control group. Patients of the first and second subgroups, although they also had higher values, according to the interpretation of the results, belonged to the range of average OHI-S values, which corresponded to satisfactory oral hygiene ( $0.84 \pm 0.05$  and  $1.52 \pm 0.18$ , respectively,  $p < 0.001$ ).

In the study of the physical properties of oral fluid, patients in the main group demonstrated significantly poorer results compared to those in the control group. The salivary flow rate in the second and third subgroups was reduced ( $0.31 \pm 0.03$  ml/min and  $0.24 \pm 0.05$  ml/min, respectively;  $p < 0.001$ ). Although the values in the first subgroup remained within the normal range, they were still lower than in the control group ( $0.41 \pm 0.01$  ml/min vs.  $0.65 \pm 0.02$  ml/min;  $p < 0.001$ ). In terms of viscosity, the opposite trend was observed: the highest values were recorded in patients of the third subgroup ( $2.82 \pm 0.07$ ), while the first and second subgroups showed lower values ( $1.46 \pm 0.06$  and  $2.06 \pm 0.09$ , respectively). The most favorable viscosity was observed in conditionally healthy individuals— $1.21 \pm 0.06$  ( $p < 0.001$ ).

The results of the study showed that the activity of  $\alpha$ -amylase in healthy individuals in the control group was higher ( $251 \pm 7.90$  Wolgemuth units) compared to patients with coronavirus disease. According to the severity of the disease, a linear decrease in alpha-amylase activity was observed in patients with COVID-19:  $201 \pm 8.26$  for mild,  $161 \pm 7.36$  for moderate, and  $122 \pm 7.94$  for severe ( $p < 0.001$ ), indicating a relative decrease in this enzyme in proportion to the severity of the disease.

In addition, a significant increase in the mean glucose level in the oral fluid was observed, ranging from patients with mild ( $0.81 \pm 0.02$  mmol/L) and moderate ( $1.07 \pm 0.05$  mmol/L) forms of the disease to those with a severe form ( $1.41 \pm 0.07$  mmol/L), compared to the control group ( $0.29 \pm 0.03$  mmol/L;  $p < 0.001$ ).

The progression of COVID-19 among patients in all subgroups was accompanied by a decrease in pH, which corresponds to a potential decrease in tooth caries resistance, as further evidenced by the results of the enamel resistance test, where the highest value was observed in patients of the third subgroup, which exceeded the value for the control group by 4.83 times.

A complex of the above factors, such as deterioration of the oral hygiene, imbalance in the compensatory mechanisms of the acid-base system, reduced salivation and increased viscosity, created favorable conditions for weakening the mineralizing potential of the oral fluid, which determined a high susceptibility to dental caries in the examined patients in the background of COVID-19.

Taking into account the important etiopathogenetic role of mineral homeostasis in the development of caries process of hard dental tissues, calcium-phosphorus metabolism and enzymatic activity of alkaline phosphatase were studied.

Based on laboratory studies, it was found that the indicators of calcium-phosphorus metabolism in the oral fluid varied depending on the severity of the disease: the calcium ion level ranged from  $1.42 \pm 0.049$  mmol/L to  $1.08 \pm 0.034$  mmol/L and tended to decrease from the first subgroup to the third ( $p < 0.001$ ). The fluctuation of inorganic phosphorus showed a similar decreasing trend from mild to severe forms, ranging from  $2.63 \pm 0.109$  mmol/L to  $2.09 \pm 0.074$  mmol/L ( $p < 0.001$ ). The results of the

control group were higher:  $1.88 \pm 0.054$  mmol/L for calcium ions and  $3.95 \pm 0.212$  mmol/L for phosphorus ions.

The enzymatic activity of alkaline phosphatase (U/L) was also lower in comparison with conditionally healthy patients. In patients with mild COVID-19, the result was  $63.25 \pm 1.32$  ( $p < 0.05$ ), in moderate cases –  $45.32 \pm 3.45$ , and in severe cases –  $28.26 \pm 4.70$ , while patients in the control group had significantly higher enzymatic activity of alkaline phosphatase,  $75.15 \pm 5.75$  ( $p < 0.001$ ).

Reduced balance in acid-base homeostasis, as well as a decrease in the mineral potential of the oral fluid, created favorable conditions for the caries process to affect hard tissues, as demonstrated by the results of the enamel resistance test (ERT). Patients in the control group had significantly higher structural and functional enamel resistance, with a pronounced resistance to caries, reflected in an index of  $1.75 \pm 0.19$  points. Patients in the main group demonstrated a tendency towards reduced enamel resistance: for patients in the first subgroup, the result was  $4.06 \pm 0.17$  points, corresponding to average enamel resistance; for the second and third subgroups, the results were  $6.23 \pm 0.26$  points and  $8.46 \pm 0.21$  points, respectively ( $p < 0.001$ ), indicating a high risk of caries.

The study revealed a dysfunction of the oral microbiota in the main group: urease activity was significantly increased compared to conditionally healthy patients, and lysozyme activity, on the contrary, was reduced, indicating the impact of COVID-19 on the oral microbiota.

According to the results of immunological studies, patients who had COVID-19 had lower levels of secretory immunoglobulin (sIgA), which is responsible for specific oral defense. The lowest sIgA content was observed in the third subgroup, amounting to  $88.02 \pm 1.93$   $\mu\text{g/ml}$ , while in patients without a history of coronavirus disease, this figure was 1.4 times higher, equaling  $123.55 \pm 2.16$   $\mu\text{g/ml}$  ( $p < 0.001$ ). The results for patients in the first and second subgroups were also lower,  $114.65 \pm 1.92$   $\mu\text{g/ml}$  ( $p < 0,01$ ) and  $100.44 \pm 2.75$   $\mu\text{g/ml}$  ( $p < 0,001$ ), respectively. The second important indicator that was studied, the content of alpha-defensins, also showed consistent changes from the third to

the first subgroup ( $19.83 \pm 1$  ng/ml,  $p < 0.001$ , the lowest value, and  $25.69 \pm 0.9$  ng/ml,  $p < 0.05$ , the highest). The data obtained indicated a decrease of natural oral defense among the main group contingent due to COVID-19, which is potentially one of the leading cariesogenic factors. The data obtained indicated a decrease in the level of natural oral defense among the main group of patients with COVID-19, which is potentially one of the leading cariogenic factors. The results of the study showed a decrease in the concentration of secretory oral immunoglobulin, a specific representative of the humoral component of local oral immunity, and alpha-defensins, which are responsible for antimicrobial protection and prevent the pathogenic colonization of caries-causing streptococci. This reduction in oral defense could potentially lead to complications in hard dental tissues due to decreased control over the activity of bacterial toxins.

It is well known that oral diseases have a negative impact on self-esteem, overall health and social activity. It is also important to take into account the fact that recovery from COVID-19 is a long process, with a gradual recovery of not only physical but also psychological health. Taking into account the above factors, several additional studies were conducted, such as the Spielberger-Khanin test and The Short Form-36 survey.

A comparative analysis of the results of the Spielberger-Hanin test revealed a difference between the treatment and control groups, with a significant increase in both types of anxiety. The SF-36 survey revealed that all indicators of physical and psychological components of well-being were directly related to the severity of the disease. Patients with a history of mild coronavirus disease showed the highest scores, and those with severe coronavirus disease showed the lowest scores.

Based on the main cariesogenic and prognostic factors identified in the research paper, preventive measures were proposed for patients who have undergone COVID-19 to avoid the onset of caries.

**Keywords:** caries, enamel, COVID-19, oral hygiene, oral fluid, mineralization, prevention, dental treatment, diagnosis.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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

1. Діасамідзе, М. Е., & Савельєва, Н. М. (2023). Кореляційні зв'язки між карієсом зубів і клінічними показниками ротової порожнини в осіб, які перехворіли на COVID-19, із урахуванням психоемоційного стану. *Український стоматологічний альманах*, (2), 10–14. <https://doi.org/10.31718/2409-0255.2.2023.02> (Дисертантом особисто проведено обстеження пацієнтів, які відповідають тематиці дослідження, зібрано клінічний матеріал, здійснено статистичний аналіз отриманих даних і підготовлено матеріали до друку).

2. Діасамідзе, М. Е., & Діасамідзе, Е. Д. (2023). Вплив COVID-19 на якість життя пацієнтів у стоматологічній практиці: аналіз стану здоров'я та психосоціального добробуту. *Український стоматологічний альманах*, (4), 80–84. <https://doi.org/10.31718/2409-0255.4.2023.13> (Дисертантом особисто виконано обстеження та опитування пацієнтів, які відповідають тематиці дослідження, здійснено статистичний аналіз отриманих даних і підготовлено матеріали до друку).

3. Діасамідзе, М. Е., & Савельєва, Н. М. (2024). Ефективність оптимізованого методу ремінералізуючої терапії у пацієнтів після COVID-19: оцінка результатів. *Український стоматологічний альманах*, (2), 27–31. <https://doi.org/10.31718/2409-0255.2.2024.05> (Дисертантом особисто виконано повторне обстеження тематичних пацієнтів, проведені клінічні дослідження, виконано статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено матеріали до друку).

4. Діасамідзе, М.Е. (2024). Вплив COVID-19 на гомеостаз слини: роль  $\alpha$ -амілази, глюкози та sIgA у виникненні карієсу зубів. *Інновації в стоматології*, (4), 6–10. <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2024.4.2>.

5. Diasamidze, M., & Diasamidze, E. (2025). The impact of COVID-19 on oral fluid properties: mineral potential and antimicrobial activity in the context of dental

caries risk. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, (1), 267–273. [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(1\):267-273](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):267-273) (Дисертантом особисто розроблено концепцію та дизайн, проведено інтерпретацію результатів дослідження, підготовлено матеріали до друку).

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

6. Діасамідзе, М. Е. (2022). Діагностична цінність та прогностична значимість показників ротової рідини щодо ризику розвитку карієсу зубів у осіб, які перехворіли на COVID-19. *Теорія та практика сучасної стоматології*: матеріали Всеукр. дистанц. науково-практ. конф., м. Харків, 9 лют., 18–19.

7. Діасамідзе, М. Е., & Савельєва, Н. М. (2022). Зміна деяких реологічних показників ротової рідини в осіб, які перехворіли на коронавірусну хворобу. *Актуальні питання клінічної медицини*: матеріали XVI Всеукр. науково-практ. конф. молодих вчен., м. Запоріжжя, 24–25 листоп., 170–172. (Дисертантом особисто виконано обстеження пацієнтів, які відповідають тематиці дослідження, зібрано клінічний матеріал, проведено статистичну обробку результатів, підготовлено матеріали до друку).

8. Діасамідзе, М. Е., & Савельєва, Н. М. (2023). Вплив пандемії COVID-19 на здоров'я та соціальний стан пацієнтів у стоматологічній практиці: аналіз якості життя та психосоціального благополуччя. *Modern Approaches to Problem Solving in Science and Technology*: II International scientific and practical conference, Warsaw, 15–17 November, 227–230 (Дисертантом особисто виконано обстеження та опитування тематичних пацієнтів, здійснено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено матеріали до друку).

9. Diasamidze, M. E. (2023). Doctor-patient interaction in dental care during the coronavirus pandemic. *Collective thinking: unifying scientific approaches in multifaceted research*: III International scientific and practical conference, Amsterdam, 29 November – 1 December, 229–231.

10. Diasamidze, M.E. (2024). Antimicrobial research: the role of lysozyme and urease in the oral system of patients recovered from COVID-19 and their impact on caries. *Science of XXI century: development, main theories and achievements: proceedings of the V International Scientific and Theoretical Conference*, Helsinki, 26 January, 394–395.

11. Diasamidze, M. E., & Savielieva, N. M. (2024) Evaluation of the mineral potential of the oral fluid of patients recovered from COVID-19 and its impact on the development of caries. *Theoretical and empirical scientific research: concept and trends: proceedings of the VI International Scientific and Practical Conference*, Oxford, 2 February, 398–400 (Дисертантом особисто здійснено аналіз отриманих результатів, проведено статистичну обробку даних, підготовлено матеріали до друку).

12. Діасамідзе, М. Е. (2024). Оцінка ефективності оптимізованого методу ремінералізуючої терапії серед пацієнтів, які перехворіли на COVID-19 *Оптимізація мультидисциплінарного підходу до діагностики та лікування стоматологічних захворювань: матеріали Всеукраїнської дистанційної науково-практичної конференції*, м. Харків, 18 кві., 24–26.

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	17
ЗМІСТ.....	20
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	23
ВСТУП.....	24
РОЗДІЛ 1	
РОТОВА РІДИНА, ПАТОГЕНЕЗ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ТА ЧИННИКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ КАРІЄСУ ЗУБІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	32
1.1 Ротова рідина як об'єкт для діагностики та прогнозування карієсу зубів.....	34
1.2 Коронавірусна інфекція: механізми патогенезу та прояви захворювання в ротовій порожнині.....	51
1.3 Взаємодія окремих місцевих і системних чинників ризику розвитку карієсу зубів .....	60
РОЗДІЛ 2	
ОБ'ЄКТИ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	70
2.1 Дизайн дослідження.....	70
2.2 Загальна характеристика контингенту.....	72
2.3 Визначення стану гігієни ротової порожнини .....	74
2.4 Визначення кислотостійкості емалі зубів.....	77
2.5 Біофізичні методи дослідження ротової рідини.....	78
2.6 Біохімічні методи дослідження.....	79
2.7 Методи психологічного дослідження.....	86
2.8 Оцінка якості життя пацієнтів.....	87
2.9 Методи статистичного дослідження.....	94
2.10 Алгоритм впровадження оптимізованого методу ремінералізуючої терапії та його обґрунтування серед пацієнтів, які перехворіли на COVID-19.....	97

## РОЗДІЛ 3

КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА СТАНУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦІЄНТІВ.....	106
3.1 Поширеність карієсу зубів серед обстежених пацієнтів.....	106
3.2 Інтенсивність карієсу зубів серед обстежених пацієнтів.....	107
3.3 Індексна оцінка гігієни ротової порожнини серед обстежених пацієнтів.....	108
3.4 Результати визначення кислотостійкості емалі зубів серед обстежених пацієнтів.....	110
3.5 Результати дослідження рівнів тривожності пацієнтів.....	111
3.6. Результати дослідження якості життя пацієнтів.....	114

## РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА АНАЛІЗУ ФАКТОРІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА РОЗВИТОК КАРИЄСУ ЗУБІВ СЕРЕД ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ.....	122
4.1 Характеристика біофізичних параметрів ротової рідини серед обстежених пацієнтів.....	122
4.2 Результати дослідження активності альфа-амілази в ротовій рідині.....	124
4.3 Оцінка регуляції антимікробних властивостей ротової рідини у мікробіоті ротової порожнини.....	125
4.4 Аналіз біохімічних маркерів мінерального обміну ротової рідини.....	127
4.5 Оцінка вмісту глюкози в ротовій рідині.....	129
4.6 Імунологічний статус ротової рідини серед обстежених пацієнтів.....	131
4.7 Однофакторний регресійний аналіз зв'язку між психоемоційним станом пацієнтів за тестом Спілбергера-Ханіна та показниками ротової рідини.....	135
4.8 Прогностична модель залежності ризику розвитку карієсу зубів від перенесеного коронавірусного захворювання.....	157

## РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ПРОВЕДЕННЯ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ РОБОТИ В ОСІБ, ЯКІ ПЕРЕХВОРИЛИ НА COVID-19.....	162
--	-----

5.1 Результати впровадження методу профілактики карієсу зубів у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19.....	162
5.2 Показники динамічного спостереження психологічних особливостей пацієнтів, які перехворіли на COVID-19.....	169
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	174
ВИСНОВКИ.....	187
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	191
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	192
ДОДАТКИ.....	246

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

COVID-19 – Coronavirus disease 2019 (коронавірусна хвороба)

ПЛР-тест – тест полімеразної ланцюгової реакції

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

СД – ступінь дисбіозу

Ca – кальцій

P – фосфор

SF-36 – The Short Form-36

ОHI-S – спрощений індекс гігієни Green-Vermilion

TEP – тест емалевої резистентності

sIgA – секреторний імуноглобулін А

SARS-CoV2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (тяжкий гострий респіраторний синдром, спричинений коронавірусом 2)

PP – ротова рідина

HNP – Human Neutrophil Peptides (пептиди нейтрофілів людини)

ACE2 – ангіотензинперетворювальний фермент 2

ІЛ – інтерлейкіни

ІФА – твердофазний імуноферментний аналіз

PF – фізичне функціонування

RP – вплив фізичного стану на рольове функціонування

BP – інтенсивність болю

GH – загальний стан здоров'я

VT – життєздатність

SF – соціальне функціонування

RE – вплив емоційного стану на рольове функціонування

MH – самооцінка психічного стану здоров'я

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Однією з найактуальніших проблем сучасності є збереження здоров'я людини та запобігання виникненню захворювань, у тому числі стоматологічних. У цьому контексті особливу увагу привертають хронічні інфекційні захворювання, які мають глобальний характер і впливають на якість життя мільйонів людей. Карієс зубів є найпоширенішим із них, становлячи міжнародну проблему для охорони здоров'я [1].

За оцінками низки вчених, карієсом зубів уражено 2,4 млрд людей у всьому світі [2], а дослідження, проведені в різних регіонах України, свідчать, що поширеність карієсу зубів складає 73,0%–98,0% при інтенсивності 2,9–6,5 зубів [3, 4].

Відомо, що високий рівень ураженості карієсом зубів зумовлений низкою місцевих та загальних чинників ризику, при взаємодії яких знижується резистентність твердих тканин зубів та збільшується ризик розвитку карієсу [5]. Серед основних факторів ризику карієсу зубів, які останнім часом привертають особливу увагу науковців, є склад і властивості ротової рідини [6], соматичні захворювання [7, 8, 9, 10], психоемоційний стан пацієнтів [11, 12, 13, 14, 15], наявність карієсогенної мікрофлори тощо [16].

Результатами численних експериментальних та клінічних досліджень підтверджено особливу роль ротової рідини у патогенетичному механізмі карієсу зубів [17]. Науковці [18] вважають, що ротова рідина може бути діагностичним індикатором, який відображає стан органів ротової порожнини та всього організму. Ротова рідина, виконуючи мінералізуючу, захисну та очисну функції, створює оптимальні умови для здоров'я твердих тканин зубів [19] і водночас регулює гомеостаз ротової порожнини, виступаючи чутливим індикатором стану органів ротової порожнини та всього організму, що дозволяє прогнозувати перебіг захворювань і оцінювати ефективність лікування [18, 20]. Отже, не викликає сумнівів, що склад та властивості ротової рідини є важливими факторами, що визначає карієсрезистентність зубів [21, 22].

Зміни властивостей і складу ротової рідини знаходяться під дією різноманітних факторів – і місцевих, і загальних, серед яких визначальну роль відіграють стан гігієни ротової порожнини, наявність соматичних хвороб, психоемоційний стан пацієнта та інше [7, 8, 9, 10], при тому слід зазначити, що соматичну патологію вважають одним із вагомих факторів ризику розвитку уражень твердих тканин зубів [5]. Супутні карієсу загальні захворювання можуть не надавати прямого впливу на структуру і склад зубів, однак порушення функціонального стану органів і систем організму активно впливають на виникнення й перебіг каріозного процесу, змінюючи склад і властивості ротової рідини [6].

На сьогодні справжній науковий інтерес становить з'ясування впливу пандемії, спричиненої вірусом Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2), на стан ротової порожнини. Це особливо важливо, зважаючи на безпрецедентні масштаби поширення вірусу та його багатогранний вплив на здоров'я людини. Вірус COVID-19 викликав масове ураження населення, а пандемія такого масштабу є першою у житті сучасників [23].

Згідно з даними МОЗ України на 19.03.24 р., кількість випадків захворювання на COVID-19 становила 5 557 995, що свідчить про масовий характер розповсюдження цієї недуги [24]. Новий вірус SARS-CoV-2 пошкоджує в першу чергу дихальні шляхи та легені, та викликає гострий респіраторний синдром [25]. Проте, зараження COVID-19 не обмежується інфекцією дихальних органів. Результати багатьох досліджень свідчать, що COVID-19 є поліорганним захворюванням із широким спектром проявів, які можуть мати тривалі наслідки – так званий постковідний синдром [26].

Вірус SARS-CoV-2 в організмі пацієнта вже не виявляється, але сукупність викликаних ним порушень із боку органів і систем завдає значної шкоди здоров'ю людини ще тривалий час [27]. Відомо, що постковідний синдром виникає навіть після легкого чи безсимптомного перебігу COVID-19 [28]. Патогенез цього

постковідного синдрому ще до кінця не вивчений, хоча встановлено, що він є поствірусною й імунною реакцією на SARS-CoV-2 [29].

Наразі з'являється все більше даних про структурні й функціональні зміни в різних органах і системах після COVID-19 [30], включаючи розлади дихальної, серцево-судинної, нервової систем, нейрокогнітивні розлади, розлади психічного здоров'я, порушення обміну речовин, шлунково-кишкові розлади тощо [31, 32, 33].

Від початку пандемії вчені різних країн повідомляли про те, що коронавірус спричиняє не лише проблеми фізичного здоров'я, але й зміни у психічних і емоційних реакціях у багатьох людей [34, 35, 36, 37, 38, 39]: підвищення рівня стресу, тривожності та депресії, складнощі у впорядкуванні свого психологічного стану [40].

Вчені вказують, що COVID-19 викликає серйозні патологічні зміни як на рівні всього організму, так і локальні в ротовій порожнині. Натепер визначено наявність різноманітних стоматологічних проявів у хворих, які перенесли COVID-19, що додатково доводить інфекційну сприйнятливість ротової порожнини до SARS-CoV-2 [33].

Найбільш часто постковідні стоматологічні ураження проявляються у вигляді афт, виразок, пухирців, петехій, макулярних еритематозних уражень. Найчастіше вражається слизова оболонка губ, щік, твердого піднебіння, язика [41]. Патогенез і клінічний перебіг хронічного генералізованого пародонтита внаслідок перенесеної коронавірусної хвороби набувають ознаки, що швидко прогресують, внаслідок чого знижується якість життя людини в постковідний період [42]. Попри зростання кількості публікацій, присвячених наслідкам COVID-19, питання розвитку карієсу зубів у осіб, які перехворіли на це захворювання, залишається недостатньо вивченим і потребує подальших досліджень [43].

З огляду на це, в умовах високого рівня поширеності карієсу та зважаючи на наявність віддалених наслідків COVID-19, актуалізується потреба у проведенні

нових досліджень, спрямованих на запобігання виникнення, раннє виявлення та прогнозування ризику розвитку стоматологічної патології в осіб, які перехворіли на коронавірусну хворобу.

Представляється доцільним визначення причинно-наслідкових закономірностей формування та розвитку карієсу на базі системного аналізу клінічних даних, результатів дослідження біофізичних, біохімічних, мікробіологічних та імунологічних властивостей ротової рідини, що надалі буде покладено в основу розробки комплексу профілактичних заходів для осіб, які перехворіли на коронавірус, у чому і полягає актуальність цього дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри стоматології навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету: «Розробка та впровадження сучасних алгоритмів діагностики, лікування та профілактики стоматологічних захворювань у пацієнтів різних вікових періодів» (номер державної реєстрації 0121U110922). Аспірантка є безпосередньою виконавицею фрагмента роботи.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності профілактики карієсу зубів у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, з урахуванням їхнього психоемоційного стану, на підставі системного аналізу біофізичних, біохімічних, антимікробних та імунологічних особливостей ротової рідини.

Для досягнення мети було сформульовано такі завдання:

1. Визначити поширеність та інтенсивність карієсу зубів, стан гігієни ротової порожнини та структурно-функціональну резистентність емалі серед пацієнтів, які перехворіли на COVID-19 залежно від ступеня тяжкості захворювання (легкий, середній, тяжкий).

2. Дослідити біофізичні та біохімічні властивості ротової рідини серед пацієнтів, які перехворіли на COVID-19 залежно від ступеня тяжкості захворювання (легкий, середній, тяжкий).

3. Оцінити антимікробні та імунологічні особливості ротової рідини серед пацієнтів, які перехворіли на COVID-19 залежно від ступеня тяжкості захворювання (легкий, середній, тяжкий).

4. Дослідити взаємозв'язок показників карієсу з психоемоційним станом пацієнтів, які перехворіли на COVID-19 залежно від ступеня тяжкості захворювання (легкий, середній, тяжкий).

5. З'ясувати прогностичне значення біофізичних, біохімічних, антимікробних та імунологічних особливостей ротової рідини у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19 щодо оцінки ризику розвитку карієсу зубів.

6. Оцінити ефективність розробленого комплексу профілактичних заходів, спрямованих на покращення стоматологічного та психоемоційного стану пацієнтів, які перехворіли на COVID-19.

**Об'єкт дослідження** – карієс зубів, ротова рідина.

**Предмет дослідження** – біохімічні, біофізичні і імунологічні показники ротової рідини, швидкість слиновиділення, психоемоційний стан (рівні тривожності), якість життя.

**Методи дослідження:** загальноклінічні, лабораторні, імунологічні, психологічні, психометричні та статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Розширено наукові дані щодо факторів ризику виникнення каріозного захворювання у людей, які перехворіли на COVID-19, з метою вдосконалення методів профілактики, лікування та запобігання подальшого прогресування змін в ротовій порожнині та уникнення ускладнень.

Здійснено вдосконалення ранньої діагностики порушень неспецифічної резистентності ротової порожнини шляхом визначення маркерів карієсу в ротовій рідині.

Збільшено обсяг наукової інформації про вплив психоемоційного стану на розвиток карієсу у людей, які перехворіли на COVID-19, та мають емоційно

нестійкий тип характеру і схильність до збільшеної особистісної та ситуативної тривожності.

Уперше досліджено біохімічні та імунологічні властивості ротової рідини у осіб, які перехворіли на COVID-19, в залежності від ступеня тяжкості захворювання (легкий, середній чи тяжкий).

Оптимізовано метод профілактики карієсу, що базується на відновленні мікрокристалічної структури емалі завдяки процесу ремінералізації. Цей метод дозволив досягти високої клінічної ефективності як у короткостроковій, так і у довгостроковій перспективі спостереження.

**Практичне значення отриманих результатів.** Дані, отримані в результаті виконання поставлених завдань, розширили розуміння клініко-патогенетичних аспектів розвитку карієсу зубів у людей, які перехворіли на COVID-19, завдяки застосуванню показників ротової рідини як прогностичного критерію.

Для потреб практичної охорони здоров'я було запропоновано профілактичну стратегію, спрямовану на підвищення структурно-функціональної резистентності емалі та зниження ризику розвитку карієсу серед досліджуваного контингенту пацієнтів.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в навчальний процес на кафедрі стоматології навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету, а також застосовано у клінічній практиці комунального некомерційного підприємства Харківської міської ради «Міська стоматологічна поліклініка № 1», комунального некомерційного підприємства Харківської міської ради «Міська стоматологічна поліклініка № 3», комунального некомерційного підприємства Харківської міської ради «Міська стоматологічна поліклініка № 7» та комунального некомерційного підприємства Харківської міської ради «Міська стоматологічна поліклініка № 8».

Вчасне виявлення та усунення факторів ризику карієсу, проведення діагностики й належне лікування на ранніх стадіях захворювання сприяють покращенню загального стану здоров'я населення та підвищенню його працездатності.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота становить собою самостійне та завершене наукове дослідження, в якому авторка провела аналіз наукової літератури з проблеми, здійснила патентно-інформаційний пошук, виконала набір та обробку фактичного матеріалу. Разом з науковою керівницею були визначені мета та завдання дослідження, проведений статистичний аналіз отриманих результатів, розроблено профілактичні заходи та сформульовані висновки.

Дисертанткою особисто виконані клінічні та психодіагностичні дослідження на кафедрі стоматології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету, лабораторні дослідження були здійснені на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету.

Авторкою написані всі розділи дисертації та зроблено основний внесок у публікації наукових статей.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи та результати проведених досліджень подано та обговорено на Всеукраїнській дистанційній науково-практичній конференції «Теорія та практика сучасної стоматології» (Харків, 9 лютого, 2022 р.); на XVI Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (Запоріжжя, 24–25 листопада 2022 р.); на II Міжнародній науково-практичній конференції «Modern Approaches to Problem Solving in Science and Technology» (Варшава, 15-17 листопада 2023 р.); на III Міжнародній науково-практичній конференції «Collective Thinking: Unifying Scientific Approaches in Multifaceted Research» (Амстердам, 29 листопада – 1 грудня 2023 р.); на V Міжнародній науково-теоретичній конференції «Science of

XXI century: development, main theories and achievements» (Гельсінкі, 26 січня 2024 р.); на VI Міжнародній науково-практичній конференції «Theoretical and empirical scientific research: concept and trends» (Оксфорд, 2 лютого, 2024 р.), на Всеукраїнській дистанційній науково-практичній конференції «Оптимізація мультидисциплінарного підходу до діагностики та лікування стоматологічних захворювань» (Харків, 18 квітня, 2024 р.).

**Публікації.** За темою дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових праць, серед яких 5 статей, із них – 4 статті в наукових фахових виданнях України, 1 стаття – в українському виданні, що є в переліку наукометричної бази Scopus, та 7 тез у збірниках вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференцій, з'їздів та конгресів.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена на 263 сторінках друкованого тексту, з яких 191 сторінка основного тексту, і складається зі вступу, огляду літератури, опису методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, переліку використаних джерел літератури, який включає 391 найменування, 8 додатків. Робота ілюстрована 27 таблицями та 27 рисунками.

# РОЗДІЛ 1

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### РОТОВА РІДИНА, ПАТОГЕНЕЗ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ТА ЧИННИКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ КАРІЄСУ ЗУБІВ

Стоматологічне здоров'я – важлива складова здоров'я людини, стан якого залежить від балансу між адаптаційними можливостями організму та дією біологічних, екологічних та соціально-економічних умов, що є факторами ризику появи захворювань ротової порожнини, зокрема, карієсу [44].

Загальновідомо, що карієс зубів – це найпоширеніше захворювання ротової порожнини, спричинене карієсогенними бактеріями, що прикріплюються до зуба, насамперед *Streptococcus Mutans*, які метаболізують цукор з утворенням кислоти, що з часом демінералізує структуру зуба [45, 46].

Наразі, як в Україні, так і в усьому світі, однією з найактуальніших проблем стоматології є каріозні захворювання зубів. Численні епідеміологічні вітчизняні дослідження показали дуже високий рівень карієсу та його ускладнень. Так, поширеність карієсу серед дорослого населення досягає 95–98% залежно від регіону України при значній інтенсивності карієсу – значення КПВ в середньому коливається в межах 4–6 [47]. За даними ВООЗ, середньосвітова поширеність карієсу постійних зубів оцінюється в 29%, а кількість випадків сягає понад 2 мільярди [48].

Встановлено, що причиною виникнення карієсу зубів є насамперед поєднання впливу місцевих факторів: погана гігієна ротової порожнини, наявність карієсогенних мікроорганізмів зубної бляшки, нераціональне харчування, зниження резистентності твердих тканин зуба, обумовлене їхньою неповноцінною структурою, генетична схильність, порушення кислотно-лужної рівноваги в бік ацидозу, зниження ремінералізуючого потенціалу ротової рідини [49, 50].

Фізичні та хімічні властивості ротової рідини, її якісний та кількісний склад, обумовлюють виконання великого діапазону функцій для підтримання кислотно-лужної рівноваги: очищувальної, захисної, мінералізуючої, травної [51, 52].

Ротова рідина (РР) – це безумовно цінний ресурс та динамічна система, що відображає зміни в організмі людини, та є джерелом біологічного зразка для проведення різноманітних досліджень, однак у літературі, що була проаналізована, саме вплив коронавірусної хвороби на біофізичні та біохімічні показники ротової рідини висвітлений вкрай недостатньо. Особливо вагомою ця проблема стає, якщо врахувати результати наукових досліджень, які стверджують, що COVID-19 неможливо розглядати лише як гостру респіраторну інфекцію [53, 54, 55].

У ході клінічних обстежень при вивченні стоматологічного статусу пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, були встановлені випадки ураження слинних залоз, що відповідали симптомам сіалоаденіту, та супроводжувалися зменшенням кількісного показника слини [56]. Ксеростомія виявилася другим за частотою симптомом у цьому дослідженні та була характерна для 58% учасників. На думку авторів, ураження слинних залоз відбулося, по-перше, внаслідок великої експресії рецептора ангіотензинперетворюючого ферменту-2 (АПФ-2), з яким взаємодіє вірус, по-друге, через зниження загальних адаптаційних можливостей організму та, по-третє, як результат лікувальної терапії [57, 58].

Як відомо, зміна функціонального стану слинної залози, зокрема її екскреторної ланки, сприяє розвитку карієсу зубів, проте наразі лише поодинокі роботи присвячені вивченню карієсогенної ситуації ротової порожнини у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19. Є лише окремі повідомлення щодо розвитку грибкового ураження, виникнення виразок, загострення хвороб пародонта, погіршення гігієни ротової порожнини [59, 60].

У зв'язку з вищевикладеним, враховуючи недостатню кількість вітчизняних та закордонних напрацювань, дослідження стосовно підвищення ефективності прогнозування розвитку карієсу зубів і його профілактики в осіб, які перехворіли

на COVID-19, на підставі біохімічних, біофізичних та імунологічних показників ротової рідини є доцільним та актуальним.

### **1.1 Ротова рідина як об'єкт для діагностики та прогнозування карієсу зубів**

Ротова рідина є унікальною субстанцією, що має великі діагностичні та прогностичні можливості для використання в фундаментальних дослідженнях у медичній галузі, лікувальних та профілактичних заходах. Вона первинно складається з секретів великих та малих слинних залоз й містить ряд компонентів неслинного походження. До них відносяться: рідина зубоясенної борозенки, сироваткові складники та клітини крові, бактерії та продукти їхньої життєдіяльності, злущений епітелій та клітинні елементи, віруси та грибки, залишки їжі та виділення з бронхів [61, 62, 63].

Ротова рідина має органічні й неорганічні компоненти. Неорганічні складники слини представлені макро- і мікроелементами, які можуть бути у складі різноманітних сполук або в іонізованій формі, а органічні – білками, вуглеводами, ліпідами, необхідними азотистими сполуками (сечовина, сечова кислота), вітамінами, гормонами, органічними й нуклеїновими кислотами [64, 65].

Хімічний склад та властивості слини, а також стан органів, які її виділяють, є специфічним показником чутливості до дії, як зовнішніх, так і внутрішніх факторів [66, 67]. Ротова рідина дуже швидко на них реагує і проявляється це у вигляді зміни фізико-хімічного складу слини, зсуву у співвідношенні органічних та мінеральних структур [68].

Порівняно з іншими методами лабораторної діагностики, дослідження ротової рідини має ряд переваг, що перш за все обумовлені простотою та зручністю забору цієї біорідини, неінвазивністю, безболісністю, а також відсутністю ризику інфікування при отриманні матеріалу [69]. Крім того, цей метод дає змогу оцінювати не лише стан ротової порожнини, а й загальний стан

організму в цілому [70], що є особливо актуальним і в контексті коронавірусної інфекції, яка також може проявлятися на рівні складу ротової рідини.

Вчені зазначають [71], що вірус SARS-CoV-2 міститься в слині та носоглотці в такій кількості, що дозволяє використовувати мазки з цими зразками для діагностичних тестів на COVID-19.

Значний багаж знань, отриманий науковцями щодо функцій і складу ротової рідини при захворюваннях як стоматологічних, так і соматичних, дає підстави вважати її надійним діагностичним індикатором [18, 72, 73, 74, 75, 76, 77], який може свідчити про розвиток патологічних процесів у ротовій порожнині [18].

Збалансованість фізіологічних процесів у ротовій порожнині, стабільність і цілісність її органів та тканин визначаються постійністю кількісного і якісного складу слини [78]. Характеризуючи наявні на сьогодні підходи до прогнозування карієсу зубів, автори [79, 80, 81, 82] вказують, в тому числі й на важливість оцінки властивостей ротової рідини.

Значною кількістю наукових праць [17, 83, 84, 85], доведено важливу роль ротової рідини у патогенетичному механізмі карієсу, її активному впливі на тверді тканини зуба.

Наприклад, Уласевич Л.П. [83] достатньо влучно підкреслила роль ротової рідини в функціонуванні твердих тканин зубів, зазначивши, що карієсрезистентність зубів обумовлюється повноцінною будовою і функціонуванням комплексу «ротова рідина-емаль».

Також низкою інших дослідників [86, 87, 88] акцентується увага на значущості ротової рідини у життєдіяльності тканин зуба, формуванні резистентності емалі, зокрема її фізичних властивостей, мінералізуючого потенціалу, захисних механізмів тощо.

Реологічні властивості ротової рідини зумовлюють її мінералізуючі, захисні, травні та очисні функції [74]. Виконуючи мінералізуючу, захисну, очисну функції слина створює оптимальне середовище для функціонування твердих тканин зубів [19] та обумовлює резистентність емалі до карієсу [89].

Відомо, що за своїм хімічним складом ротова рідина є фізіологічним мінералізуючим розчином. Концентрація мікроелементів у слині значною мірою залежить від їхнього вмісту в крові [90].

Підтримання належного рівня основних мінералізуючих компонентів ротової рідини здійснюється слинними залозами, а також місцевими аліментарними чи профілактичними впливами [91, 92, 93]. Встановлено, що в процесі мінералізації зуба бере участь понад 40 хімічних елементів [94], а основними мінеральними компонентами, що беруть участь в цьому процесі, є кальцій та фосфор [95], які найбільш широко представлені в усіх твердих тканинах зубів [96].

Автори [97], підкреслюючи особливу роль натрію (Na), фосфору (P) і кальцію (Ca) в структурі емалі при карієсі та підвищеній стертості, відмічають, що зміна їхньої кількості обумовлює зміни в структурі твердих тканин зубів, що має прямий зв'язок із морфологічними особливостями їхньої будови.

Середня кількість кальцію в слині становить 0,04–0,08 г/л, неорганічного фосфору – від 0,06 до 0,24 г/л [51]. Вміст кальцію в слині вдвічі нижчий, ніж у сироватці крові, вміст неорганічного фосфату в середньому в 2–10 разів перевищує концентрацію цих компонентів у сироватці крові [90].

Якщо рівень фосфору у звичайній слині розрізняється незначно, то рівень кальцію в слині може мінятися протягом доби [22] та залежить від різних чинників, з яких найбільш важливим вважається рН середовища. У кислому середовищі вони можуть зменшуватися в десятки й сотні разів [98].

Для підтримання гомеостазу тканин зуба та фізико-хімічного обміну в емалі потрібен позитивний баланс, тобто постійний надмірний вміст кальцію та фосфору в ротовій рідині впродовж доби [19, 95, 99, 100, 101], що сприяє процесам ремінералізації емалі.

Важливим показником стану емалі зубів є співвідношення Ca/P, яке визначає стійкість гідроксиапатитів емалі до дії кислот карієсогенних мікроорганізмів. Співвідношення Ca/P=1,67–Ca/P=2,0 характерне для

кислотостійкої емалі, причому його підвищення посилює резистентність до руйнування [102]. Порушення кальцій-фосфорного балансу знижує мінералізацію емалі та її резистентність до дії ротової рідини, підвищуючи ризик декомпенсованого карієсу [103]. Зниження співвідношення Ca/P спостерігається вже на початкових стадіях демінералізації [102]. За даними Петрушанко В.М. [104], ізоморфне заміщення під час зміни мікроелементів змінює склад гідроксиapatиту ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ), що погіршує перебіг карієсу. Северин Л.В. [105] зазначає, що вміст макро- та мікроелементів у ротовій рідині корелює зі стоматологічною патологією, впливаючи на секреторні процеси, мікроциркуляцію та стан тканин.

Висока варіабельність вмісту кальцію і фосфору в слині може впливати на інтенсивність процесів мінералізації та ремінералізації в ротовій порожнині, індивідуальну резистентність до карієсу [19]. Доведено, що при карієсогенній ситуації в ротовій порожнині мінералізуючий потенціал ротової рідини змінюється, і це призводить до дестабілізації її кристалічної структури [106].

Численні дослідження доводять зв'язок інтенсивного розвитку карієсу та порушення мінерального обміну в ротовій рідині та організмі [107, 108, 109].

Так при дослідженні біохімічних показників ротової рідини у хворих на цукровий діабет 1-го типу зафіксовано зниження загального та іонізованого кальцію, кальцій-фосфорного коефіцієнта та значні коливання рівня неорганічного фосфору [110]. Також було встановлено зворотний кореляційний зв'язок між інтенсивністю карієсу та вмістом кальцію у дітей з бронхіальною астмою [111]. Іншими дослідниками [112] при аналізі фракцій Ca у ротовій рідині вагітних жінок виявлено, що зі збільшенням терміну вагітності зниження рівня вільного Ca було суттєвим: на 21,92% у II триместрі та 50,85% у III триместрі порівняно з I триместром. Співвідношення вільного/зв'язаного Ca зменшилося з 2:1 до 1:1, що свідчить про несприятливі умови для ремінералізації емалі.

Також існує інформація [113] про зменшення в змішаній слині пацієнтів з карієсом зубів хімічних елементів Ca і P у 2,5 рази у порівнянні з контролем.

Ще одним маркером процесів мінералізації в ротовій рідині є рівень активності ферменту лужної фосфатази, за участі якої й відбувається безпосереднє утворення фосфат-іонів [114]. Автори підкреслюють суттєве значення активності ферментів, а саме кислої та лужної фосфатаз, у фосфорно-кальцієвому обміні, де вони забезпечують мінералізацію кісток і зубів [115, 116]. Показник лужної фосфатази до кислої фосфатази характеризує співвідношення процесів остеогенезу й остеолізу [117]. Зазначається, що активність лужної фосфатази суттєво пов'язана з активністю остеобластів, а її рівень може змінюватися при захворюваннях пародонта, карієсі тощо [118].

Лужна фосфатаза каталізує перенесення залишків фосфорної кислоти (фосфат-аніонів) від фосфорних ефірів глюкози на органічний матрикс, тобто фермент бере участь в утворенні ядер кристалізації й тим самим сприяє мінералізації тканин зуба. Кисла фосфатаза, навпаки, діє протилежно (при низьких значеннях рН), сприяючи руйнуванню твердих тканин зуба. Вона належить до лізосомальних кислих гідролаз, які посилюють розчинення як мінеральних, так і органічних структур тканин зуба [76, 85, 119, 120].

Величина рН є головним регулятором гомеостазу мінеральних компонентів і рівноважного стану слини [121, 122].

Вчені [94], наголошуючи на важливому значенні рН слини для процесів мінералізації, демінералізації та ремінералізації, зазначають, що при зниженні показників рН ротової рідини до значення менше ніж 6,2, відбувається зміна властивостей РР з мінералізуючих на демінералізуючі внаслідок зменшення кальцій-фосфорного коефіцієнта та рівня магнію, що каталізує процес мінералізації.

Оптимальне ж значення рН ротової рідини лежить у фізіологічних межах 6,5–7,2 [86, 113, 123].

Кислоти, які тривалий час містяться в екосистемі біоплівки (яка, як відомо, бере безпосередню участь в етіопатогенезі захворювань твердих тканин зубів [124]), можуть знижувати рН біоплівки до критичного рівня (5,5 для емалі та 6,2

для дентину). Це призводить до процесу демінералізації – вивільнення кальцію і фосфатів із кристалічної решітки гідроксиапатиту емалі зуба до рідини біоплівки для досягнення рівноваги між цими рідинами. Нормалізація рН у рідині біоплівки й супернасичення її кальцієм і фосфатами, зазначають вчені, може відновити частково демінералізовану емаль, тобто відбудеться ремінералізація [125].

Відомо, що ротова порожнина відрізняється сприятливими умовами для розмножування мікрофлори, зокрема, шляхом слаболужної реакції середовища [126, 127]. Низький рН сприяє зростанню кількості ацидогенних бактерій [128]. Своєю чергою, зміни балансу мікрофлори ротової порожнини відображаються на динаміці рН [123].

Численними дослідженнями доведено дестабілізаційний вплив на рН слини з боку кислотопродукуючої активності мікрофлори порожнини рота і, як наслідок, посилення процесів демінералізації [49, 129, 130, 131]. Оскільки рН ротової рідини є важливим чинником, що впливає на ураження зубів карієсом [132], його коливання в сторону більш кислих значень є одним із факторів ризику виникнення карієсу зубів [105,133].

Також доведено, що порушення структурних властивостей слини починаються вже при її легкому підкисленні ( $\text{pH}=6.2$ ), як в осіб з незначною ураженістю зубів карієсом, так і при високому КПВ [6].

Наприклад, дослідження рН ротової рідини у хворих на цукровий діабет показало його зсув в кислий бік ( $\text{pH}=6,17\pm 0,04$ ) з розвитком місцевого ацидозу, причому незалежно від раціону, що безпосередньо впливає на виникнення карієсу зубів [134].

При дослідженні рН ротової рідини встановлено його вплив на резистентність емалі. У дітей з карієсрезистентною емаллю ( $2,26\pm 0,19$  балів) рН був слаболужним ( $7,08\pm 0,06$ ), а інтенсивність карієсу – найнижчою ( $1,51\pm 0,16$  зуба). У дітей з умовнорезистентною емаллю ( $4,28\pm 0,10$  балів) рН знизився до  $6,95\pm 0,05$ , а інтенсивність карієсу сягала  $2,43\pm 0,19$  зуба. У групі з

карієсприйнятливою емаллю ( $6,25 \pm 0,23$  балів) рН змістився до  $6,35 \pm 0,07$ , а інтенсивність карієсу підвищилася до  $5,68 \pm 0,19$  зуба [135].

Дослідження наркозалежних із карієсом показало рН  $5,5 \pm 0,09$  од., що на 23% нижче показника здорових і на 9% нижче, ніж у пацієнтів з карієсом без наркотичної залежності ( $5,98 \pm 0,08$  од.) [136]. Міщенко О.М. [137] пов'язує високі показники карієсу у дітей з аутизмом зі значним зниженням рН. Гордієнко Л.П. [89] підкреслює важливість підтримання сталості рН для мінералізації емалі та оптимальної дії ферментів.

Це повною мірою стосується не тільки вищезгаданої лужної фосфатази, але й, зокрема, альфа-амілази – ферменту, який відіграє провідну роль серед захисних факторів слини [138]. Відомо, що  $\alpha$ -амілаза є залежним від рН ферментом, оскільки її активність проявляється лише при нейтральних або слаболужних рН, що забезпечує оптимальні умови для її функціонування [68, 72].

Підтримку слаболужної рівноваги ротової рідини забезпечує буферна функція, яка обумовлена наявністю в слині бікарбонатного, фосфатного буферів та білків [89]. Вона є фактором, який відіграє важливу роль у процесі ремінералізації зубів [1]. Буферну ємність ротової рідини, тобто здатність нейтралізувати кислоти та луги, розглядають як захисний механізм при дії, перш за все, кислих продуктів на зуби. Це мінімізує демінералізацію емалі і підсилює її ремінералізацію [139].

Як відомо, буферні системи ротової рідини підтримують рН в ротовій порожнині на відносно постійному нейтральному рівні (6,5–7) шляхом буферизації кислот, що надходять разом з їжею та утворюються при бактеріальній ферментації вуглеводів [140]. Завдяки буферним системам у практично здорових людей рівень рН ротової рідини відновлюється після їжі протягом кількох хвилин до вихідного значення. Слинні буфери здатні інвертувати низький рН зубного нальоту і сприяти очищенню ротової порожнини, але у разі неспроможності нейтралізувати кислоти, виникає зниження рН ротової рідини, що супроводжується збільшенням швидкості демінералізації емалі [82, 141].

Доведено, що буферна ємність ротової рідини є найбільш об'єктивним показником активності карієсу. Пацієнти з високою буферною ємністю частіше резистентні до каріозного процесу; пацієнти з низькою буферною ємністю, навпаки, сприйнятливі до карієсу зубів [142, 143, 144].

Ротова рідина підтримує буферні властивості завдяки створенню значення рН, яке перешкоджає колонізації ротової порожнини деякими умовно-патогенними мікроорганізмами [145]. Визначення буферної ємності слини показало, що вона знаходиться в прямій залежності не тільки від значення рН, але й від кількості виділеної за одиницю часу слини [146].

В нормі у людини за добу секретується в середньому 1500 мл слини. При цьому швидкість слиновиділення варіює в межах 0,032,4 мл/хв і залежить від ряду факторів [69].

Функції слини у підтримці цілісності тканин ротової порожнини забезпечуються, перш за все, нестимульованою (у стані спокою) її секрецією, яка відбувається при відсутності зовнішньої стимуляції (наприклад, жувальних рухів або смакових подразників). Швидкість її виділення може бути схильна до досить значних добових та сезонних коливань. Пік нестимульованої секреції посідає середину дня, а у нічний час виділення слини різко знижується [61].

Розрізняють два види порушення слиновиділення: гіперсалівацію і гіпосалівацію (з її крайнім ступенем - ксеростомією) [147].

Етіологічними чинниками, що викликають гіперсалівацію, є гострі запальні процеси слизової оболонки ротової порожнини, що супроводжуються безумовно-рефлекторним механізмом збільшення виділення слини внаслідок різкого подразнення слизової оболонки, що є захисною реакцією організму [147]. Призводять до гіперсалівації, яка проявляється як рефлекторний процес, і захворювання парасимпатичної нервової системи – як периферичної, так і центральної [147].

При гіпосалівації змішана слина втрачає свою антимікробну, буферну, ремінералізуючу та очищувальну функції. На фоні гіпосалівації, зниженні секреції

слини, змінюються її кислотно-лужний обмін (рН), механічні та хімічні властивості [145]. При зниженні секреції слини зменшується або взагалі припиняється надходження фосфору та кальцію в емаль [148].

За даними Терешина Т.П., Кот М.І., Пахлеванзаде В.А. [149] у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, одразу після одужання спостерігалася виражена гіпосалівація ( $0,27 \pm 0,04$  мл/хв.). Через рік цей показник суттєво не змінився. Автори дійшли до висновку, що основною причиною каріозної демінералізації у цьому випадку є порушення мінерального обміну в ротовій порожнині і, в першу чергу, через недостатнє надходження мінералів природним шляхом, зі слини [43].

Стоматологічний статус пацієнтів із гіпосалівацією різної етіології характеризується високою інтенсивністю патологічних процесів у ротовій порожнині [150].

З літературних джерел стало відомо, що карієс розвивається значно частіше у людей з низькою секреторною активністю слинних залоз [145, 151, 152]. Зменшення секреції (гіпосалівація) або її повна відсутність (ксеростомія) призводять, як правило, до множинного ураження зубів карієсом [148, 153, 154]. Несприятливі наслідки зменшення кількості слини поглиблюються порушеннями її складу: підвищенням концентрації муцину і глюкози, змінами продукції та/або ефективності багатьох антимікробних факторів [155].

Висока частота гіперглікемії у пацієнтів без цукрового діабету при COVID-19 [156] та наявність даних щодо сприяння підвищеного рівня глюкози в ротовій рідині розмноженню мікрофлори, що певним чином, як відомо, підвищує ризик розвитку карієсу зубів і пошкодження емалі [1, 155], підвищує увагу до поведінки цієї високомолекулярної хімічної сполуки під час проведення дослідження.

За сучасними уявленнями, розвиток карієсу відбувається в результаті складної взаємодії зовнішніх та внутрішніх факторів, яка реалізується в системі «мікроорганізм – ротова рідина – емаль» [157, 158]. Мікроорганізми, які постійно надходять у ротову рідину, активно в ній розмножуються або прикріплюються до

слизової оболонки чи емалі, де вони зберігають життєдіяльність тривалий час [157], що призводить до поверхневого руйнування емалі [159].

Розвиток наукового погляду на етіологію карієсу визначив місце карієсогенних мікроорганізмів як ключового фактора патології в сукупності з супровідними сприятливими чинниками, [160] до яких науковці [125] небезпідставно відносять і зміну показників гомеостазу ротової рідини, що проявляється в зниженні рН і швидкості слиновиділення, підвищенні її в'язкості.

Багато авторів наголошують на спільній дії швидкості слиновиділення, метаболітів мікроорганізмів (зокрема органічних кислот) та активності буферних систем ротової рідини в процесі демінералізації [161, 162, 163, 164].

Ще однією важливою властивістю ротової рідини, що виражається в регуляції гомеостазу ротової порожнини та підтримці фізіологічної рівноваги процесів мінералізації та демінералізації в емалі зубів, є її в'язкість [165, 166, 167, 168].

Автори [76] відмічають залежність в'язкості слини не тільки від діяльності слинних залоз, але й від стану організму в цілому. Загальносоматичні захворювання, характер харчування, особливо прийом легкозасвоєваних вуглеводів, здатні призводити до підвищення в'язкості слини та швидкого утворення зубної бляшки зі змінами її мікробного складу [9, 152, 169].

В'язкість ротової рідини є одним із чинників, який впливає на виникнення карієсогенної ситуації в ротовій порожнині, що призводить до можливості виникнення карієсу як тимчасових, так і постійних зубів [169, 170].

Як зазначалося, важливими функціями слини є також захисна і очисна. У фізіологічних умовах вони забезпечуються кількома механізмами: антимікробним, імунологічним, механічним і хімічним очищенням, змочувальною і зв'язувальною властивостями слини [153].

Очисна функція ротової рідини полягає у механічному й хімічному видаленні залишків їжі та мікроорганізмів [148]. Вона сприяє вимиванню та ферментативному розщепленню харчових залишків [171, 172, 173], а також

видаленню мікроорганізмів завдяки бактерицидним властивостям наявних у ній біологічно активних речовин [174, 175]. Ефективність очищення залежить від обсягу слини та швидкості салівації [151], а її зниження асоціюється зі зменшенням рН, підвищенням в'язкості та уповільненням салівації [111, 174].

Захисна функція проявляється в здатності слини охолоджувати їжу з надмірною температурою, чим і перешкоджає термічному ураженню слизової оболонки початкових відділів травної трубки (ротової порожнини, глотки, стравоходу та шлунку). Також вона розмочує та розм'якшує їжу, вкриває плівкою слизову оболонку, чим захищає її від механічного пошкодження твердою їжею та полегшує ковтання [175]. Вона також забезпечує антимікробний захист завдяки лізоциму, імуноглобулінам та іншим компонентам, що підтримують баланс мікробіоценозу – ключового фактора стоматологічного здоров'я [95].

Лізоцим, лактоферин, катіонні білки, пероксидаза, цистатин і муцин є важливими для вродженого імунітету. Головними факторами набутого імунітету служать імуноглобуліни всіх класів, що відповідають за імунозапальні реакції та володіють антибактеріальними, противірусними та протигрибковими властивостями [52]. Провідну роль серед захисних факторів слини відіграють ферменти різного походження –  $\alpha$ -амілаза, лізоцим, нуклеази, пероксидаза, карбоангідраза та ін. [138].

Найважливішим фактором неспецифічної резистентності ротової порожнини, що забезпечує необхідний рівень антимікробного захисту, вважають лізоцим [105]. Він володіє бактеріолітичною і бактеріостатичною дією, особливо на грампозитивні бактерії.

Лізоцим є антибактеріальним ферментом, що знаходиться у високих концентраціях у рідинах організму, таких як сироватка/плазма, амніотична рідина, сльозова рідина, а також міститься в менших концентраціях у сечі, жовчі та спинномозковій рідині [176, 177, 178]. Знаходять його у всіх макро- та мікроорганізмах, починаючи від вірусів і закінчуючи людиною [175].

Лізоцим синтезується великими та малими слинними залозами, а саме епітеліальними клітинами їхніх вивідних протоків, а також має інші джерела свого знаходження, як нейтрофіли. Бактерицидна дія лізоциму заснована на його мурамідазній активності. Він каталізує гідроліз  $\alpha$  (1–4) – глікозидного зв'язку, що з'єднує молекулу N-ацетилглюкозаміну з N-ацетилмурамовою кислотою в полісахаридах клітинної оболонки мікроорганізмів, що сприяє руйнуванню муреїну-пептидоглікану, який міститься в стінці бактерії [179].

Крім бактерицидної дії та бактеріолізу, лізоцим може ефективно агрегувати мікроорганізми та пригнічувати їхню адгезію до поверхні зубів і слизової оболонки [180]. Значною мірою, завдяки лізоциму зберігається рівновага між бактеріальним симбіозом і тканинами ротової порожнини, яка у більшості випадків порушується при розвитку тих чи інших патологічних станів [175].

Активність лізоциму в РР чітко корелює з рівнем неспецифічних і навіть специфічних антимікробних факторів. Зміна цього показника в РР свідчить або про посилення антимікробного захисту, або про його ослаблення, і вказує на стан адаптаційної реакції ротової порожнини [105, 181].

При стоматологічній патології зниження активності лізоциму в ротовій та ясенній рідинах є об'єктивним маркером тяжкості процесу [182, 183].

Результати досліджень останніх років підтверджують взаємозв'язок між інтенсивністю карієсу і пародонтиту та рівнем лізоциму у ротовій рідині [184]. У пацієнтів із карієсом і цукровим діабетом зафіксовано зниження рівня лізоциму та пероксидази у 1,5 рази [110]. У дітей із високою інтенсивністю карієсу рівень лізоциму був у 1,8 рази нижчим, ніж у дітей з інтактними зубами ( $p < 0,05$ ) [185]. Смоляр Н.І. та ін. відзначають, що у дітей 7, 12 та 15 років із бронхіальною астмою рівень лізоциму був у 2,2 рази нижчим порівняно зі здоровими однолітками, що свідчить про послаблення природного захисту ротової порожнини [186]. Слід зазначити, що зниження імунологічних властивостей РР супроводжується збільшенням концентрації уреазы, яка корелює з ростом умовно-патогенної мікрофлори [187].

Одним з важливих секреторних ферментів ротової рідини є  $\alpha$ -амілаза, що становить собою фермент, який має органоспецифічну активність та регулює процеси біосинтезу білків у слинних залозах. Цей фермент при взаємодії з  $\alpha$ -1,4-глікозидними зв'язками амілози, амілопектину та глікогену каталізує їхнє розщеплення до декстринів, мальтози, ізомальтози. Оптимум рН для альфа-амілази слини – 6,9 [68]. Основними органами, здатними продукувати  $\alpha$ -амілазу, є слинні залози (тут синтезується особлива S-форма  $\alpha$ -амілази, що отримала свою назву від місця її утворення – *glandulae salivariae*) [188]. Альфа-амілаза слини володіє антибактеріальною активністю, оскільки здатна розщеплювати полісахариди мембран деяких бактерій. Відомо, що стимуляція секреції  $\alpha$ -амілази відбувається переважно шляхом активації бета-адренергічних рецепторів [189].

Повідомляється про взаємозв'язок між рівнем слинної  $\alpha$ -амілази у РР та формуванням зубної бляшки та карієсу. Додатково встановлено, що  $\alpha$ -амілаза входить до складу набутої пелікули зубної емалі й може слугувати акцептором при адгезії мікроорганізмів до поверхні зуба, а також сприяє гідролізу крохмалю бактеріями з утворенням органічних кислот, що веде до розвитку карієсу [190]. Згідно з результатами досліджень, проведених Mojarad F. та ін. [191], встановлено, що низький рівень  $\alpha$ -амілази в РР може сприяти розвитку карієсу. Відомо, що при зниженні рівнів амілази РР, відбувається зниження її протективних властивостей [77].

Висока інтенсивність карієсу в осіб різного віку, які народилися з макросомами, спонукала науковицю Гармаш О.В. до пошуку біохімічних критеріїв ранньої та диференційної діагностики. Її цікавила взаємозалежність між динамікою деяких біохімічних показників ротової рідини, в тому числі активністю  $\alpha$ -амілази та інтенсивністю карієсу тимчасових та постійних зубів. Дослідження виявило зниження активності  $\alpha$ -амілази в РР в учасників, віднесених до підгруп, в одній із яких особи мали велику довжину та велику масу тіла при народженні, а в іншій – ті, які при народженні мали середню довжину тіла, але виражену надмірну масу тіла. Зниження активності  $\alpha$ -амілази разом зі зростанням

рівня 2-тіобарбітуровою кислотою і зниженням активності супероксиддисмутази, каталази та підвищенням рівня інтерлейкіну-6 в РР, як зазначила дослідниця, негативно вплинуло на стан кісткової тканини й узгоджується з даними про схильність до високої інтенсивності карієсу у цих осіб [192].

Слід зазначити, що  $\alpha$ -амілаза також виконує і травну функцію слини, виступаючи першою ланкою у процесі розщеплення гомополісахаридів під час травлення. Вона сприяє формуванню харчової грудки, надалі інактивується в кислому середовищі шлунку [193, 194]. У цьому випадку вона відповідає за розщеплення вуглеводів [195].

Важливим механізмом антибактеріального захисту ротової порожнини є синтез імуноглобулінів, які блокують адгезію бактерій до слизових оболонок та емалі зубів, запобігаючи проникненню мікроорганізмів у тканини [196].

Секреторний імуноглобулін А – ключовий компонент місцевого імунітету, що становить до 90% усіх імуноглобулінів ротової рідини та є важливим маркером стану місцевого захисту [196, 197, 198, 199]. Відомо, що реалізація sIgA-відповіді неможлива при відсутності фактора неспецифічного захисту – лізоциму [145]. Секреторний імуноглобулін А синтезується плазматичними клітинами слинних залоз і транспортується крізь епітелій за допомогою полімерних Ig-рецепторів [176, 200]. Прикріплюючись до епітеліальних клітин, sIgA надає їм імунологічну специфічність і забезпечує стійкість до ферментативного руйнування [176].

Секреторний компонент sIgA перешкоджає адгезії патогенів, стимулює фагоцитарну активність та блокує алергени [201]. Підвищення рівня sIgA спостерігається під час гострих інфекцій, що робить показники РР чутливими індикаторами коморбідних патологій [202].

Таким чином, слинні імуноглобуліни, у поєднанні з вродженими захисними механізмами, відіграють ключову роль у запобіганні колонізації ротової порожнини патогенами та розвитку карієсу [203].

Цей компонент РР також обумовлює нейтралізацію ензимів, токсинів, вірусів та діє синергічно з іншими антибактеріальними факторами, такими як лізоцим, лактоферин пероксидази слини. Норма концентрації sIgA слини становить 115,32–299,7 мг/л [197]. Зниження місцевого імунітету в комплексі з іншими чинниками суттєво впливає на розвиток карієсу зубів [111].

Лещук С.Є., оцінюючи у своєму дослідженні імунологічні особливості РР у дітей з бронхіальною астмою, встановила, що між вмістом sIgA в РР, інтенсивністю карієсу, ступенем тяжкості та тривалістю бронхіальної астми існують вірогідні, від'ємні зв'язки середньої сили ( $r=0,49$  та  $r=-0,38$  відповідно). Дослідниця зробила висновок: отримані дані свідчать про зниження компенсаторно-захисних механізмів порожнини рота у дітей з бронхіальною астмою [111].

З метою оцінки імунологічних механізмів у дітей, які проживають в умовах різних рівнів сумарного забруднення довкілля, авторами було проаналізовано вміст у РР імуноглобулінів sIgA, IgA, IgG і лізоциму.

Установлено, що вміст sIgA в РР дітей, які проживають на території з високим рівнем забруднення навколишнього середовища, становив  $212,1 \pm 12,1$  мг/л, що і є вірогідно нижчим за показниками у порівнянні з дітьми – жителями менш забруднених територій ( $390,1 \pm 15,3$  мг/л). Автор дійшов до висновку, що саме надмірне антропогенне навантаження на організм і зниження місцевих захисних механізмів пояснює знижений вміст sIgA, IgG, ІЛ-4 і лізоциму в ротовій рідині дітей з високим рівнем інтенсивності карієсу [204].

У ротовій порожнині важливу роль в підтримці гомеостазу відіграють і антимікробні пептиди (АМП) [205]. Вони забезпечують зв'язок між вродженим і адаптивним імунітетом та беруть участь у регуляції запальної відповіді на колонізацію патогенною флорою [206]. Імуномодулювальні властивості АМП сприяють захисту макроорганізму від інфекцій шляхом залучення та активації різних імунних клітин, а також шляхом їхньої прямої антимікробної активності [207].

Основним представником антимікробних пептидів є дефензини людини (HD), які представлені декількома класами та відрізняються за хімічною структурою [208]. Джерелом альфа-дефензинів є лейкоцити. Завдяки здатності формувати іонні канали в мембрані бактеріальної клітини, альфа-дефензини агрегують з пептидами їхніх мембран, порушуючи осмос бактеріальної клітини та пригнічуючи синтез її білків [209]. Автори підкреслюють важливу роль альфа-дефензинів, як компонентів вродженого імунітету, особливо в унікальному середовищі ротової порожнини [210]. Там вони проявляють високу протибактеріальну і противірусну активність [211]. Дефензини мають здатність пригнічувати вірусну інфекцію. Вони ефективні відносно ДНК і РНК-вірусів [72].

Особливої уваги заслуговує здатність дефензинів проявляти виражену бактерицидну активність по відношенню як до грамнегативних, так і до грампозитивних бактерій. Бактерицидна дія дефензинів виявляється через 3-4 години від моменту інфікування й реалізується у вигляді багатоступеневого процесу, який включає безпосередню взаємодію дефензинів з інфекційним агентом, утворення пор у клітинній мембрані бактерій та інтерналізацію молекул дефензину з подальшим антиметаболічним ефектом [212, 213]. Недостатня кількість  $\alpha$ -дефензинів сприяє колонізації бактеріальними агентами поверхні зубної емалі, що призводить до утворення мікробної бляшки [213].

Альфа-дефензини не тільки руйнують мікробні мембрани, що призводить до лізису патогенів, які викликають карієс, а також посилюють адгезію корисних бактерій, наприклад, *Bacteroides*, що здатні протидіяти шкідливим патогенам ротової порожнини [214, 215].

Широкий спектр дії альфа-дефензинів проти бактерій, грибків та вірусів робить їх важливими компонентами протикаріозного захисту [216, 217].

Вказується на важливу роль високої активності протикарієсогенних бактерій АМП ротової порожнини у запобіганні виникнення карієсу зубів, особливо у дитячому віці [213].

Аналіз даних дітей із каріозними ураженнями зубів і генералізованим хронічним катаральним гінгівітом свідчить про зниження концентрації HNP (Human Neutrophil Peptides, зокрема  $\alpha$ -дефензинів) як у основній групі, так і в групі порівняння ( $0,97 \pm 0,051 - 1,01 \pm 0,054$  мкг/мл). У дітей із супутнім хронічним гастритом та дуоденітом показники HNP були у 8–10 разів нижчі, ніж у соматично здорових дітей. Автор вказує на залежність концентрації HNP від тяжкості хронічної патології шлунково-кишкового тракту: найнижчий рівень зафіксовано у дітей з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки та спінальною м'язовою атрофією. Після застосування методу лікування (мукозальний гель Квертулін, Кальціум Д, Лацидофіл) концентрація  $\alpha$ -дефензинів достовірно підвищилася незалежно від тяжкості основного захворювання ( $p < 0,05$ ). Штомпель О.В. відзначає значення концентрації  $\alpha$ -дефензинів у ротовій рідині як індикатора ризику виникнення карієсу та пародонтиту у дітей з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту [213].

Слід зазначити, що розроблений прогностичний алгоритм Карнаух О.В. (2016) встановив рівень HNP1–3 у слині як ключовий фактор ризику карієсу у дітей із кислотозалежними захворюваннями, що супроводжуються гастроєзофагеальним рефлюксом [133].

Отже, активність захисних механізмів ротової порожнини відіграє ключову роль у запобіганні каріозного ураження [46].

Таким чином, узагальнюючи все вищевикладене, можна зробити висновок про унікальні можливості ротової рідини щодо визначення ризику виникнення карієсу зубів.

Вищезазначені склад та властивості ротової рідини, які є певним відображенням різних фізіологічних та патологічних процесів у організмі, можуть з успіхом використовуватися як діагностично-прогностичні критерії виникнення карієсу.

Отже, прогнозування виникнення карієсу шляхом визначення біомаркерів ротової рідини на ранніх етапах сприятиме підвищенню ефективності

профілактики та, при необхідності, лікуванню осіб, які перехворіли на коронавірус.

## **1.2 Коронавірусна інфекція: механізми патогенезу та прояви захворювання в ротовій порожнині**

Коронавірусна хвороба (COVID-19) є захворюванням із групи гострих респіраторних вірусних інфекцій, спричиненим вірусом SARS-CoV-2 [218]. Уперше його ідентифікували як збудника пневмоній невідомого походження, що спалахнули в грудні 2019 року в китайському місті Вухань, провінція Хубей [219]. Через високу контагіозність вірусу інфекція швидко поширилася світом, переростаючи у пандемію [220].

Перший випадок COVID-19 в Україні було зареєстровано 3 березня 2020 року в місті Чернівці, що на Буковині, у чоловіка, який повернувся з Італії. З того часу, станом на 17 березня 2024 року, в країні зафіксовано понад 5,5 мільйонів випадків зараження [24].

Основним органом-мішенню ураження SARS-CoV-2 є легені, тому інфікування вірусом проявляється переважно респіраторними симптомами. З часом стало відомо, що вірус SARS-CoV-2 може вражати всі органи та системи організму [221]. Тож, сьогодні COVID-19 вважають поліорганним захворюванням із широким спектром проявів [222].

Клінічна картина захворювання відповідає респіраторній інфекції з варіацією тяжкості симптомів від легкого захворювання, подібного до застуди, до тяжкої вірусної пневмонії, яка і є найбільш поширеним клінічним проявом нового варіанту коронавірусної інфекції [223]. Відомо, що у 80–85% населення відмічається легкий перебіг гострого респіраторного захворювання: з них у 50–60% – майже безсимптомний, у 10–20% – помірний, у 5–10% – тяжкий, а в окремих випадках – блискавичний перебіг [224]. Вірус SARS-CoV-2 має тропність

насамперед до пневмоцитів, імунних клітин та ендотеліоцитів [225]. що й зумовлює таку варіативність клінічних проявів.

Основним способом передачі SARS-CoV-2 є повітряно-крапельний у результаті тісного контакту з інфікованою людиною або прямої передачі від осіб без симптомів, які є носіями вірусу [30, 226, 227].

Вірус SARS-CoV-2 проникає в організм, долаючи бар'єр слизових оболонок або шкіри завдяки високій спорідненості з рецептором ангіотензинперетворювального ферменту 2 (ACE2) [228, 229, 230]. Цей рецептор використовується для проникнення вірусу у клітини органів, де він експресується [231, 232]. Взаємодія ACE2 з коронавірусом є важливим механізмом розвитку системних ускладнень COVID-19 [233]. Рецептор ACE2 експресується в епітеліальних клітинах респіраторних шляхів, альвеолоцитах, судинах, шлунково-кишковому тракті, сечових шляхах, міокарді та ЦНС [232]. Він також присутній в епітеліальних клітинах слизових оболонок ротової порожнини [234, 235].

Після потрапляння вірусу в клітину його кількість зростає, а активність ACE2 знижується, що підсилює загальну шкоду [233]. Вибіркове прив'язування вірусу до рецепторів ACE2, зокрема в судинах, підтверджує, що COVID-19 є більш судинною інфекцією, ніж легеневою [236]. Проникнення вірусу в ендотеліальні клітини викликає їх запалення, порушення мікроциркуляції, вазоконстрикцію, ішемію, запалення та набряк тканин, прокоагуляцію [237, 238]. Крім того, порушення коагуляції у хворих на COVID-19 призводить до гіперв'язкості крові, що спричиняє нову хвилю тромбоутворення та вторинне пошкодження ендотелію [239, 240].

COVID-19 став серйозним викликом для імунної системи людини, що активує як природжені, так і набуті імунні реакції, намагаючись знищити інфекцію [241]. Цитокіни та хемокіни, що вивільняються з активованих імунних клітин, не лише беруть участь у протівірусній імунній відповіді, але й можуть спричиняти пошкодження клітин та дисфункцію органів [229].

Критичного і дуже тяжкого перебігу COVID-19 набуває, коли імунна система не здатна впоратися з інфекцією, і вірус проривається безпосередньо в тканини легень та індукує цитокіновий шторм [230] – гіперцитокінемію, неконтрольований запальний стан організму, який характеризується фульмінантним перебігом та підвищеним рівнем прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкіни (ІЛ-6, ІЛ-7, ІЛ-17, ІЛ-18) [242]. Цитокіновий шторм у пацієнтів із COVID-19 викликає апоптоз ендотеліальних та епітеліальних клітин, а також витік плазми, що може призвести до тяжких ускладнень та навіть летальних наслідків [243].

Факторами ризику тяжкого перебігу та летальних наслідків при COVID-19 є похилий вік, підвищений індекс маси тіла та ожиріння, а також супутні захворювання: цукровий діабет, хронічна патологія бронхів і легень, органів серцево-судинної системи, печінки, нирок, онкологічна патологія та приєднання бактеріальної інфекції [224].

Про загрозу пацієнту з боку власної імунної системи можуть свідчити не тільки клінічні симптоми (висока температура і низький тиск та аномально часте серцебиття), але й виявлені маркери тяжкого перебігу COVID-19 уже на перших етапах його стадії [244, 245, 246], а саме: суттєве підвищення феритину, підвищені рівні фактора некрозу пухлин  $\alpha$ , інтерлейкіну-2, інтерлейкіну-7, інтерлейкіну-10, гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора, інтерферону  $\gamma$ -індукованого протеїну 10, моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1, макрофагального запального протеїну 1  $\alpha$  та С-реактивного білка [229].

З ранніх фаз COVID-19 відзначаються морфологічні та функціональні зміни в клітинах крові [247]. Ступінь тяжкості запалення та прогнозування ускладнень підтверджуються змінами лабораторних показників, таких як лейкоцитоз, підвищення рівня нейтрофільних гранулоцитів, зниження гемоглобіну і тромбоцитів у загальному аналізі крові; зниження рівня загального білка та підвищення аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лактатдегідрогенази, С-реактивного протеїну і феритину в біохімічних

показниках; підвищення фібриногену, Д-димеру та скорочення активованого часткового тромбoplastинового часу при коагуляційних змінах [248, 249]. Тромбоцитопенія може з'являтися вже в перші дні захворювання і зберігатися до одужання або виникати після нього [250]. Негативними прогностичними критеріями тяжкого COVID-19 є високий нейтрофільно-лімфоцитарний індекс, підвищений рівень креатиніну, що вказує на ниркову недостатність, та високий рівень глюкози в крові, що свідчить про некомпенсований цукровий діабет [251, 252]. Встановлено, що важливим предиктором розвитку ускладнень і негативного кінцевого результату перебігу коронавірусної хвороби є гіперглікемія [253], а рівень глюкози крові  $> 12,0$  ммоль/л, асоціюється з тяжким перебігом COVID-19 [252].

Гіперглікемія і резистентність до інсуліну сприяють збільшенню синтезу кінцевих продуктів глікозилювання та різкого підвищення секреції прозапальних цитокінів, наростанню рівня оксидативного стресу, а також стимулюють вироблення молекул адгезії, які опосередковують запалення тканин [254]. Гіперглікемія може пригнічувати противірусну імунну відповідь, збільшуючи тяжкість перебігу вірусної інфекції, а також значно знижує активність як нейтрофілів, так і макрофагів, що сприяє інфікуванню людини [253].

Однією з особливостей COVID-19 є тривалий перебіг зі збереженням симптомів понад 12 тижнів після гострого захворювання, що отримало назву «постковідного синдрому» [255], який супроводжується тривалими респіраторними, серцево-судинними та нервово-психічними наслідками [28].

Згідно з класифікацією, що запропонована у грудні 2020 року Національним інститутом здоров'я Великої Британії (NICE), розрізняють: гострий COVID-19 (acute COVID-19) – симптоми, що тривають до 4 тижнів; тривалий симптомний COVID-19 (ongoing symptomatic COVID-19) – симптоми, що тривають від 4 до 12 тижнів; постковідний синдром (post-COVID-19 syndrome) – симптоми, що тривають понад 12 тижнів та не пояснюються альтернативним діагнозом, здатні змінюватися з часом, зникати й знову виникати, зачіпаючи багато систем

організму. Тривалий симптомний COVID-19 і постковідний синдром об'єднують в поняття long-COVID [256].

Великомасштабне дослідження Cohort Profile: Post-Hospitalisation COVID-19 (PHOSP-COVID), проведене протягом 2020–2024 року, виявило, що лише 29% людей після перенесеної коронавірусної хвороби відчують себе здоровими [257]. За результатами деяких досліджень близько половини осіб, які були госпіталізовані з COVID-19, після виписки відмічали щонайменше один стійкий симптом через 1 рік [256]. Вчені відмічають, що навіть після легкого чи безсимптомного перебігу COVID-19 можуть спостерігатися симптоми із залученням понад 10 систем людського організму тривалістю понад 6 місяців [31, 32, 258, 259, 260, 261].

Відомо, що порушення імунної відповіді, гіперзапалення, ендотеліальна дисфункція та надмірне згортання крові не тільки викликають пневмонію або респіраторний дистрес-синдром у гострій фазі, але й можуть тривало персистувати та сприяти легеневому фіброзу у деяких хворих [262].

Пацієнти, які перенесли COVID-19, мають вищий ризик розвитку ішемічної хвороби серця, міокардиту, перикардиту, порушень серцевого ритму, серцевої недостатності, тромбоемболічних ускладнень, артеріальної гіпертензії як при гострій фазі, так і в віддалений період, навіть при відсутності захворювань серця в анамнезі, низькому кардіоваскулярному ризику та легкому перебігу хвороби [263].

У деяких безсимптомних пацієнтів (без типової лихоманки, кашлю й інших ознак гострого періоду вірусної інфекції) також формується постковідний синдром, і першими його проявами є запальні й кардіальні симптоми [264].

Вірус SARS-CoV-2 має значний вплив на шлунково-кишковий тракт, порушуючи мікробіоту та проникність слизових бар'єрів, що важливо для розвитку місцевої й системної імунної відповіді [265]. Виснаження імуномодулювальної функції кишкових мікроорганізмів погіршує перебіг

COVID-19, а дисбіотична мікробіота може стати чинником розвитку або підтримки мультисистемного запального синдрому [266].

Пошкодження печінки є другим за поширеністю ускладненням після пошкодження легень при COVID-19, і патологічні зміни в печінці спостерігаються в 14–53% випадків [267]. Наслідки впливу COVID-19 на щитоподібну залозу різноманітні і можуть проявлятися як клінічно вираженими гіпотиреозом або тиреотоксикозом, так і їхніми субклінічними формами або еутиреοїдним синдромом [268]. Інфекція SARS-CoV-2 може викликати різноманітні неврологічні захворювання, вражаючи центральну та периферичну нервову систему, а також ефекторні органи через вірусні, імунні, гіпоксичні та гіперкоагуляційні механізми [269, 270, 271].

Одним з наслідків ураження ЦНС є астеничний синдром, що погіршує якість життя та працездатність. Прозапальні цитокіни, які долають гематоенцефалічний бар'єр, можуть спричинити дисрегуляцію центральних структур, порушення циклу сну/неспанья, підвищення температури, когнітивні порушення та швидку втомлюваність [272].

За даними Оксфордського дослідницького центру, COVID-19 спричиняє психічні проблеми у кожної п'ятої особи [273]. Вірус SARS-CoV-2 інтегрується у ЦНС, спричиняючи збій стрес-лімітуючих систем, що проявляється у вигляді вегетативного пароксизму, порушення симпатичної та парасимпатичної нервової системи та когнітивних і психоемоційних розладів [253]. Пандемія спричинила психологічні реакції, такі як тривога, страх, утрата орієнтирів, що може призвести до посттравматичного стресового розладу, депресії [274]. У постковідний період значна частина українців відчула зміни в емоційно-вольовій сфері, зокрема 16,5% мають депресивні симптоми, 28,8% – тривожні розлади, а 8,1% – стрес [41, 275, 276]. Молоді пацієнти більш схильні до емоційних наслідків, ніж пацієнти, старші за 60 років [277].

Аналіз останніх досліджень і публікацій допоміг визначити наявність різноманітних стоматологічних проявів у хворих, які перенесли COVID-19, що доводить інфекційну сприйнятливість ротової порожнини до [33].

Результати дослідження потенційних шляхів інфікування вірусом SARS-CoV-2 на слизовій оболонці ротової порожнини показали, що рецептор ACE2 може експресуватись в епітеліальних клітинах, Т-клітинах, В-клітинах і фібробластах, причому на оральних ділянках експресія ACE2 виявлена на слизовій язика, щік та ясен. Ці дані вказують на те, що слизова оболонка ротової порожнини може бути потенційно високим ризиком для інфікування SARS-CoV-2 [33]. Проте особливе занепокоєння викликає спроможність вірусу впливати на функції самих слинних залоз через здатність SARS-CoV-2 приєднуватися до рецепторів ACE2 на епітелії слинних залоз, зливатися з ними, розмножуватися в них, при цьому лізувати клітини хазяїна, викликаючи такі симптоми, як дискомфорт, запалення і біль. Крім цього, слід зазначити, що виділені запальні цитокіни сприяють подальшій запальній реакції, яка руйнує тканину слинних залоз у результаті тривалого імунопатологічного процесу [278].

У хворих на COVID-19 виявлені різноманітні скарги, в тому числі: сухість у роті, що викликана гіпосалівацією (зменшення кількості слини), відчуття печіння, дискомфорту та повзання мурашок у ділянці язика або інших анатомічних частин слизової оболонки ротової порожнини, скарги на порушення цілісності слизової оболонки та больові відчуття, пов'язані із цим тощо [279].

У деяких пацієнтів спостерігали сенестопатії – нав'язливі стани, що проявляються у відчутті збільшення розміру, набряку язика, стороннього предмета та стискання глотки, як наслідок постковідної енцефалопатії [279]. Вчені вважають, що симптоми початкового відділу травного тракту – ротової порожнини – можуть бути викликані прямою вірусною атакою, а також пошкодженням тканин і органів внаслідок імунної відповіді [280].

Найчастіше постковідні стоматологічні ураження проявляються у вигляді афт, виразок, пухирців, петехій, макулярних еритематозних уражень. У більшості

випадків вражається слизова оболонка губ, щік, твердого піднебіння, язика [41]. Діагностування захворювання слизової оболонки ротової порожнини в пацієнтів, які перенесли COVID-19, характеризуються різноманітністю нозологій. За результатами проведеного клінічного обстеження у пацієнтів, які звернулися за стоматологічною допомогою після перенесеного COVID-19, були діагностовані: глосодинія, кандидозний, герпетичний та хронічний рецидивуючий афтозний стоматит, десквамативний глосит, захворювання тканин пародонта. На думку Чернявського В.В, захворювання пародонту може додатково посилити вивільнення цитокінів через змінену мікрофлору, експресію множинних вірусних рецепторів, бактеріальну суперінфекцію та аспірацію пародонтальних патогенів, що посилює перебіг COVID-19 [281].

Поряд з усіма проявами COVID-19 у ротовій порожнині, особливий інтерес для нас становив його вплив на резистентність емалі та розповсюдження карієсу зубів. За даними дослідження Yusuke Matsuyama, карієс зубів серед когорти пацієнтів, які зазнали COVID-19, був значно більшим порівняно з неінфікованою когортою [282], що підтверджується роботою Eduardo Guetteiro та інших авторів, які додатково зазначають значне підвищення каріозного ураження в осіб 18–25 років [283, 284, 285, 286]. У своєму дослідженні Hironori Tsuchiya звернула увагу на дисфункцію секреції слини, що призводила до гіпосалівації та відповідного зменшення очищення ротової порожнини зі створенням сприятливих умов для розмноження оральної мікрофлори та збільшення їх активності [287].

Підбиваючи підсумки огляду літератури, можна зробити висновок, що вірус SARS-CoV-2 викликає серйозні патологічні зміни як на рівні всього організму, так і локальні в ротовій порожнині, що проявляються у вигляді запального процесу в пародонті та слизовій оболонці ротової порожнини. Проте на сьогодні залишаються невирішеними питання щодо впливу COVID-19 на властивості ротової рідини, що є об'єктивним критерієм прогнозування карієсу.

Ознайомившись з сучасними поглядами на патогенез COVID-19 і проаналізувавши найчастіші клінічні прояви постковідного синдрому, нами було

визначено декілька чинників, які, на нашу думку, можуть впливати на виникнення й розвиток карієсу зубів у осіб, які перехворіли на коронавірус.

З огляду на те, що зміна балансу бактерій призводить до розвитку дисбактеріозу, результатом якого є прогресування каріозних процесів, важливими є дані щодо змін мікробіому ротової порожнини, які можуть, наприклад, бути пов'язаними з дисбіозом кишківника (одного із факторів ризику карієсу), який лікарі фіксували не тільки при надходженні та під час госпіталізації хворих, але і який зберігався навіть після зникнення респіраторних симптомів та елімінації SARS-CoV-2.1 [265, 266]. Науковий інтерес також викликає вплив гіперглікемії, яка набула широкого розповсюдження серед хворих на COVID-19 та тих, хто переніс цю хворобу, на розвиток карієсу зубів через ксеростомію, що виникає внаслідок порушення функції слинних залоз при гіперглікемії, що, своєю чергою, призводить до зменшення слиновиділення [154, 288].

На особливу увагу заслуговують порушення слиновиділення та в'язкості слини, що спостерігаються при коронавірусній інфекції [41], адже вони, разом із підвищеним рівнем глюкози в слині та ясенній рідині, сприяють прискореному утворенню колоній бактерій на поверхні зубів, переважно карієсогенної та пародонтопатогенної флори [289]. Це є прикладом сумісного впливу порушення слиновиділення, зміни в'язкості слини та підвищеного рівня глюкози на стан мікробіому ротової порожнини.

Враховуючи глибокий і широкий спектр психологічних наслідків у значної частини українців, до яких призвів спалах COVID-19 [275], та доведений вченими взаємозв'язок карієсу з психоемоційним станом людини [12], також існує ймовірність реакції з боку твердих тканин зубів на зміни емоційної сфери у тих, хто перехворів на коронавірус. Слід також враховувати й можливість негативного впливу на стан ротової порожнини структурних і функціональних змін, які відбулися в різних органах і системах після COVID-19 [30], бо кожен з них теж може чинити свій вплив на стоматологічне здоров'я [119].

Таким чином, комплексний вплив COVID-19 на організм, включаючи порушення в слиновиділенні, емоційному стані та функціональних змінах в органах і системах, безумовно, потребує уваги та подальшого дослідження з метою розробки ефективних стратегій для підтримки стоматологічного здоров'я пацієнтів, які перенесли це захворювання.

### **1.3 Взаємодія окремих місцевих і системних чинників ризику розвитку карієсу зубів**

За даними ВООЗ, середньосвітова поширеність карієсу постійних зубів становить 29%, а кількість випадків сягає понад 2 мільярди [48]. В Україні поширеність карієсу складає 73,0%–98,0% з інтенсивністю 2,9–6,5 зуба [3, 4, 5, 290]. У 2–3-річних дітей поширеність стоматологічної патології сягає 30%, у молодшому віці – 95%, у підлітків – 98%, у дорослих здорової ротової порожнини мають лише одиниці [102, 170, 291]. До основних факторів ризику належать: склад і властивості ротової рідини [6], соматичні захворювання [7, 8, 9, 10], психоемоційний стан [11, 12, 13, 14, 292], карієсогенна мікрофлора [16] тощо.

Результатами численних експериментальних та клінічних досліджень підтверджено особливу роль ротової рідини у патогенетичному механізмі карієсу зубів [17].

Більшість досліджень, присвячених розкриттю механізмів виникнення та розвитку основних стоматологічних захворювань, відводять певне місце змінам, що відбуваються в ротовій рідині [15, 293, 294], оскільки вона є важливим компонентом функціональної системи ротової порожнини [73, 295, 296, 297, 298]. Стан цієї системи підтримується в рівновазі внаслідок балансу якісного та кількісного складу слини, вмісту мінеральних ферментів та інших компонентів [299]. Відомо, що тверді тканини зубів після їх прорізування зазнають безперервної дії ротової рідини, властивості й склад якої постійно змінюються

[7, 8]. Це пов'язано з дуже швидким реагуванням ротової рідини на вплив різних зовнішніх та внутрішніх факторів на організм людини, що призводить до зміни фізико-хімічного складу слини, зсуву у співвідношенні органічних та мінеральних структур [68].

Зміна складу слини, порушення її виділення, зменшення об'єму, підвищення в'язкості, зміна її фізико-хімічних властивостей сприяють ушкодженню твердих тканин зубів і є важливим етіологічним чинником розвитку численних захворювань органів ротової порожнини, в першу чергу, карієсу [63, 67].

Вчені наголошують на дослідженні кількісного та якісного складу слини, її насиченості органічними та неорганічними компонентами, оскільки біохімічні та біофізичні показники слини відіграють важливе значення для забезпечення мінералізації зубів, резистентності емалі до каріозних уражень, видалення залишків їжі та багатьох захисних функцій в ротовій порожнині [105].

Достеменно відомо, що від змін у ротовій рідині певною мірою залежить стійкість та сприйнятливність зубів до карієсу [17]. Зміна властивостей і складу ротової рідини знаходяться під дією різноманітних факторів – і місцевих, і загальних, серед яких визначальну роль відіграють стан гігієни порожнини рота, наявність соматичних хвороб, психоемоційний стан пацієнта та інше [7, 8, 9, 10].

На думку авторів [85, 300], якісні зміни слини, можливо, є єдиним шляхом, через який поряд із нервово-рефлекторними механізмами реалізується вплив змін в організмі на стан органів ротової порожнини.

Відомою, завдяки численным дослідженням, є реакція компонентів ротової рідини на зміни діяльності системи травлення [301, 302].

Вчені вказують, що формування хронічних захворювань органів травлення, окрім порушень всіх видів обміну, зниження імунологічної реактивності, ще й призводить до суттєвих змін фізико-хімічних характеристик слини [109, 300, 303, 304].

Так зміни її фізико-хімічних властивостей на тлі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби сприяють дисбіозу ротової порожнини, зсуву рН у кислу сторону, що призводить до превалювання демінералізації емалі, прогресування карієсу та його ускладнень з подальшим руйнуванням коронкової частини зуба [305].

Аналізуючи зміни фізико-хімічних властивостей при ендокринних захворюваннях, вченим Gröschl M. було відзначено різкі зміни мінерального обміну, зниження в слині рівня кальцію і неорганічного фосфату, буферних властивостей [306]. Усе це призводить до утворення ерозій емалі та дентину, некрозу емалі в ділянці шийок зубів.

Чорній А.В та Шманько В.В зазначають, що порушення білкового та фосфорно-кальцієвого обмінів може впливати на процеси ремінералізації емалі та дентину, а також на утворення замісного дентину [307].

Проведені дослідження [308, 309] Рожко М.М. показали, що у дітей з дифузним нетоксичним зобом відмічається значне погіршення емалевої резистентності, кисле рН середовище РР, зниження активності лізоциму і лужної фосфатази та сповільнення слиновиділення, що безпосередньо впливає на показники карієсу в цій групі дітей.

Для вивчення концентрації іонів водню (рН), буферної ємності, в'язкості та об'єму слиновиділення у 70 дітей з бронхіальною астмою віком 7, 12 і 15 років, було проведено дослідження ротової рідини за допомогою наборів тест-системи Saliva Check Buffer (GC). Було встановлено, що рН ротової рідини у дітей з бронхіальною астмою в середньому складало  $(6,49 \pm 0,10)$ , що було нижче в порівнянні з практично здоровими дітьми  $(7,10 \pm 0,10)$ . Така ж тенденція спостерігалася відповідно до буферної ємності ротової рідини:  $5,89 \pm 0,19$  у дітей з бронхіальною астмою проти  $6,98 \pm 0,12$  у практично здорових дітей. Щодо в'язкості ротової рідини було виявлено протилежні результати, а саме, збільшення кількості дітей з підвищеним рівнем в'язкості у дітей з бронхіальною астмою в порівнянні з практично здоровими дітьми. Було встановлено зниження об'єму

слиновиділення у дітей з бронхіальною астмою у порівнянні з дітьми групи контролю ( $5,94 \pm 0,25$  мл проти  $9,26 \pm 0,38$  мл відповідно,  $p < 0,001$ ) [310].

Обстеження дітей з частими гострими респіраторними вірусними інфекціями дало дослідникам можливість виявити у них карієсогенну ситуацію в ротовій порожнині, яка обумовлена погіршенням швидкості слиновиділення, мінералізуючого потенціалу, в'язкості й рН ротової рідини [311, 312].

Доведеними є також зміни показників ротової рідини, зокрема зниження її буферних властивостей, наявність патогенної мікрофлори при захворюваннях серцево-судинної системи, легеневої патології тощо [313].

Тож, представлені результати досліджень демонструють залежність складу і властивостей ротової рідини від функціонування організму людини в цілому. Слід зазначити, що всі порушення, пов'язані із секрецією та складом слини, можуть призводити й до змін у складі мікробіоти ротової порожнини [314].

Мікробний фактор у сучасній карієсології вважається ключовим в етіології та патогенезі каріозного процесу [315]. Вчені [316] небезпідставно стверджують, що успіх дії профілактичних комплексів, що направлені на підвищення карієсрезистентності, залежить від прямого впливу на нормалізацію процесів дисбіозу ротової порожнини.

Найбільшу роль в ініціації карієсу визначили у мікроорганізмів, активних щодо утворення кислот та вироблюваних ними полісахаридів, які мають адгезивні властивості – стрептококів, лактобацил і актиноміцетів [315, 317].

У великій кількості епідеміологічних досліджень доведено, що із значною поширеністю карієсу у ротовій порожнині пов'язаний високий рівень *Streptococcus mutans* і *Lactobacillus* [318].

Мікробіота у різних ділянках ротової порожнини відрізняється. Окрім слини (тут кількість мікроорганізмів досягає 750 млн в 1 мл), бактерії розташовуються у таких зонах: у зубних бляшках, на коронках зубів, у гінгівальних борознах, на спинці язика (особливо у задніх його відділах). Основне місце накопичення

бактерій у ротовій порожнині – це пародонтальні кишені, зубні відкладення та каріозні порожнини [319, 320, 321, 322].

Саме підвищення загального мікробного числа (кількості мікроорганізмів у слині), зростання окремих фракцій мікроорганізмів, збільшення кількості облигатних анаеробів та дріжджеподібних грибків, поява мікроорганізмів, нехарактерних для мікробіоти ротової порожнини, найчастіше і є ознаками, які свідчать про перебіг патологічного процесу у твердих тканинах зубів та ускладнення карієсу [323].

Продан О.В. зазначає, що збільшення чисельності карієсогенних мікроорганізмів – одна з найважливіших ланок патогенезу карієсу зубів, яку можна розглядати у відриві від відомих факторів ризику (крім цукрів) [164].

Відомо, що розширення патогенних мікробів відбувається внаслідок втрати мікробного різноманіття та занепаду компенсаторних мікроорганізмів у ротовій порожнині [324].

Дослідники пов'язують порушення мікробного гомеостазу ротової порожнини й, як результат, збільшення колонізації непритаманної їй флори, зі зниженням захисних властивостей організму, особливо в результаті виникнення соматичної патології, наявності шкідливих звичок, осередків хронічної інфекції в ротовій порожнині та органах, пов'язаних з нею, якості гігієнічного догляду [316].

Потужним чинником у розвитку дисбіозу ротової порожнини вважають хронічні системні захворювання шлунково-кишкової, гепатобіліарної, серцево-судинної [325] та ендокринної систем [326].

На підставі проведених досліджень [326] виявлено, що у дітей з карієсом зубів, хворих на цукровий діабет 1-го типу, саме підвищений рівень глюкози в слині стимулює ріст бактерій і вироблення молочної кислоти, що призводить до зниження рН і буферної здатності слини та перетворює їх на фактори ризику розвитку карієсу зубів. Підвищена кислотність ротової рідини внаслідок високого рівня глюкози в слині призводить до збільшення утворення зубного нальоту, а також до змін видового складу мікробіому ротової порожнини.

Відомо, що часті респіраторні вірусні інфекції призводять до порушення основної функції мікробіоти шлунково-кишкового тракту – захисної щодо потенційно хвороботворних мікроорганізмів, вірусів, сприяючи формуванню дисбіотичних змін шлунково-кишкового тракту та ротової порожнини [312].

Вірусна інфекція, яка на сьогодні є надзвичайно поширеною як серед дорослого, так і серед дитячого населення, є одним із вагомих чинників ризику виникнення стоматологічної патології, оскільки може призводити до зниження неспецифічної резистентності та виснаження захисних механізмів організму [327]. Слину вважають головним регулятором загальної кількості мікроорганізмів в ротовій порожнині [298, 305]. Усі наявні в слині в значних кількостях фактори природної резистентності, а саме, лізоцим, лактоферин, лактопероксидаза, муцин, інтерферон, деякі компоненти комплементу та ін., беруть безпосередню участь у знищенні або придушенні життєдіяльності мікроорганізмів. Зазначені компоненти діють комплексно, багато в чому дублюють один одного, що підвищує кінцевий ефект захисту [328].

Разом з тим, саме з кількістю слини, а саме гіпосалівацією, при якій знижуються її буферні властивості внаслідок зменшення концентрації іонів  $\text{HCO}_3^-$  та зменшення концентрації кальцію і фосфатів, що веде до зниження рН, пов'язують збільшення кількості *Lactobacilli*. Як відомо, в індивідуумів з гіпосалівацією ( $\leq 0,16$  мл/хв) швидкість демінералізації поверхні зуба вище, ніж при високій швидкості секреції слини. Механізм цього процесу полягає в порушенні очищення ротової порожнини, в тому числі й від цукрів [164].

Також слід зазначити, що слина має стабільний рН 6,5–7, сприятливий для більшості видів бактерій. Він підтримує гідратацію бактерій, а також служить середовищем для транспортування поживних речовин до мікроорганізмів [329, 330]. Постійна вологість, сумарна концентрація органічних і неорганічних речовин, наявність токсичних сполук створюють сприятливі умови для адгезії, колонізації та розмноження мікроорганізмів [331, 332].

Вчені звертають увагу на залежність різноманітності мікрофлори ротової порожнини й від стану психоемоційної сфери [333]. Зазначається, що до зміни складу мікробіоти призводять фактори зовнішнього впливу, особливо хронічний стрес [325]. Дослідниками доведено, що наслідком психоемоційного стресу є зменшення швидкості салівації, що сприяє збільшенню мікробного навантаження ясенної борозни аеробними та анаеробними мікроорганізмами [334].

Багатьма авторами підкреслюється важливість психоемоційного стану людини у формуванні здоров'я, в тому числі і стоматологічного [12, 13, 14]. Наприклад, дослідження проведені Попик К.М. [12] дали можливість виявити окремі взаємозв'язки психоемоційного стану дітей віком від 6 до 16 років з наявністю у них карієсу. З 295 осіб, у яких була досліджена тривожність за Спілбергом, низький її рівень мали 58 дітей (19,7%), середній – 213 (72,2%), високий – 24 дитини (8,1%). При вивченні ураженості постійних зубів карієсом у дітей з різним рівнем ситуативної та особистісної тривожності дослідниками було виявлено, що підвищення рівня обох видів тривожності певним чином впливає на розвиток та інтенсивність карієсу. Зокрема, при високому (КПВ =  $5,58 \pm 1,09$  зуба) та середньому (КПВ =  $3,31 \pm 0,56$  зуба) рівні інтенсивності карієсу у дівчат спостерігається, в основному, середній рівень як ситуативної, так і особистісної тривожності. Низький рівень обох видів тривожності у дітей, зокрема, у хлопців, супроводжується нижчою ураженістю карієсом постійних зубів [335].

Слина однією з перших реагує на зміни, які відбуваються в організмі. Стрес активує гіпоталамус, який продукує гормон кортиколіберин. Гіпофіз виділяє гормон АКТГ або кортикотропін, своєю чергою наднирники продукують необхідний кортизол, щоб зменшити стрес, у результаті чого зростає рівень кортизолу [336]. Автори зазначають [337, 338], що активізація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі, периферичною ланкою якої є еферентна симпатична система, під дією хронічного стресу провокує зміну якості слини, яка є важливою частиною здорового організму та ротової порожнини зокрема.

Відомо, що люди з психічними розладами мають значно гірші показники здоров'я ротової порожнини, ніж населення в цілому. У них частіше відмічається періодонтит, карієс. Дослідники припускають, що це може бути пов'язано з багатьма факторами, зокрема і з вживанням антидепресантів, які в наш час є першою лінією лікування депресії та тривожних розладів, у тому числі посттравматичного стресового розладу [339].

Існують дані про часті звернення до стоматолога через зміни, що стосуються твердих тканин зуба, у пацієнтів з депресією [340]. За даними [341] Кузьміна В.А. у підлітків з множинним карієсом виявлено суттєві ознаки вегетативної дистонії, при цьому превалює підвищення впливу симпатичного відділу вегетативної нервової системи, з яким пов'язаний стан тривожності. Розвиток і перебіг множинного карієсу у таких дітей супроводжується високою особистісною тривожністю. Також існує певний вплив психоемоційного стану дитини (активний, гіперактивний та пасивний) на розвиток карієсу зубів [17], а дослідники вказують на зв'язок між інтенсивністю карієсу та психоемоційними особливостями у дітей молодшого шкільного та раннього підліткового віку [342].

Фізіологічні прояви стресу охоплюють майже всі системи організму [343], причому центральна нервова система відіграє ключову роль у запуску стресових реакцій, інтерпретуючи події як загрозові та активуючи інші системи [344], а вегетативна нервова система сприяє фізичним проявам стресу, мобілізуючи енергетичні ресурси організму для протидії стресорам [345].

Захворювання, які викликаються впливом стресового фактора, вважають асоційованими зі стресом. До асоційованих зі стресом захворювань органів травлення відносяться: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, гострі та хронічні гастрити, гострі ерозії шлунку та дванадцятипалої кишки, виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки [346]. Саме такі захворювання та багато інших, перенесених та супутніх загальних захворювань, які є важливим фактором зниження резистентності організму, і визначають розвиток стоматологічних захворювань [347].

Науковці [348] вважають, що через наявність тісного кореляційного зв'язку ротової порожнини з внутрішніми органами й системами організму, створюються сприятливі передумови до формування карієсогенної ситуації та стрімкої демінералізації емалі.

Супутня патологія виступає взаємно обтяжливим фактором, оскільки знижує загальну опірність організму та рівень місцевого імунітету ротової порожнини, створюючи сприятливі умови для розвитку запальних реакцій [305]. На тлі численних функціональних, органічних, структурно-метаболических порушень виникають патологічні зміни й безпосередньо на рівні ротової порожнини. За даними багатьох авторів, зміни в ротовій порожнині відображають закономірності патогенезу системної патології та зумовлені етіологічною, морфологічною та функціональною інтеграцією всіх систем організму [349]. Оскільки ротова порожнина анатомічно та функціонально пов'язана з системою шлунково-кишкового тракту, можна припустити, що частота і вираженість стоматологічних захворювань залежать від тяжкості патологічних змін у шлунку та кишківнику, що підтверджується дослідженнями низки авторів [85].

Згідно з даними Савчин С.В., захворюваність карієсом при гастроентерологічній патології складає 96,7% [347]. У наукових роботах [300, 349, 350, 351] розвиток декомпенсованої форми карієсу зубів у дітей пов'язують із хворобами органів системи травлення. Дослідники [352] виявили найбільший показник поширеності карієсу в дітей з хронічними гастродуоденітами, що супроводжується гастроєзофагеальними та гастродуоденальними рефлюксами.

Високу поширеність та інтенсивність каріозного процесу виявлено також рядом авторів при вивченні стоматологічного статусу дітей з бронхіальною астмою [353, 354, 355].

Вірусна інфекція, яка на сьогодні є надзвичайно поширеною як серед дорослого, так і серед дитячого населення, є одним із вагомих чинників ризику

виникнення стоматологічної патології, оскільки може призводити до зниження неспецифічної резистентності та виснаження захисних механізмів організму [356].

Актуальність гострих респіраторних вірусних інфекцій обумовлена не лише значними соціально-медичними наслідками, зокрема економічними втратами під час епідемій, але й швидким поширенням серед населення [357]. Вірус SARS-CoV-2, що турбує кожну людину як у нашій країні, так і в усьому світі, – теж до них належить [358].

Останніми роками науковці приділяють значну увагу дослідженню стану твердих тканин зубів у дітей, які хворіють на гострі респіраторні вірусні інфекції [311, 312, 313]. Дослідження показників поширеності карієсу в дітей 6–7 років, які часто хворіють на гострі респіраторно-вірусні інфекції, показало досить високу поширеність й інтенсивність каріозного процесу. Дослідження показників кп, кпп, КПВ+кп, КПВп+кпп у дітей 6-7 років виявило, що діти, які часто хворіють на гострі респіраторно-вірусні інфекції, мають вищі показники поширеності й інтенсивності карієсу, ніж практично здорові діти у всіх вікових періодах і показниках [100]. Автори вказують на обтяжливий характер загальносоматичної та стоматологічної патології [85].

Аналіз наукових публікацій виявив взаємозв'язок між вищезазначеними чинниками ризику виникнення карієсу. Вони поділяються на прямі (зміни складу та властивостей ротової рідини, мікрофлори) та непрямі, що опосередковано формують пошкодження через вплив на організм (хвороби й порушення функціонування органів і систем організму та психоемоційний стан людини) [95]. При цьому супутні загальні захворювання не впливають безпосередньо на структуру зубів, але змінюють склад ротової рідини, посилюючи каріозний процес [359].

Зважаючи на взаємозв'язок чинників ризику виникнення карієсу та чутливість слини до дії зовнішніх і внутрішніх факторів [66, 67], вважаємо, що саме ротова рідина виступає як єдина ланка між місцевими та системними факторами механізмів розвитку каріозних уражень.

## РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1 Дизайн дослідження

Для досягнення задач, що були поставлені, була розроблена комплексна поетапна програма стоматологічних досліджень серед пацієнтів, які перехворіли на COVID-19 різного ступеня тяжкості (рис. 2.1, 2.2, 2.3).

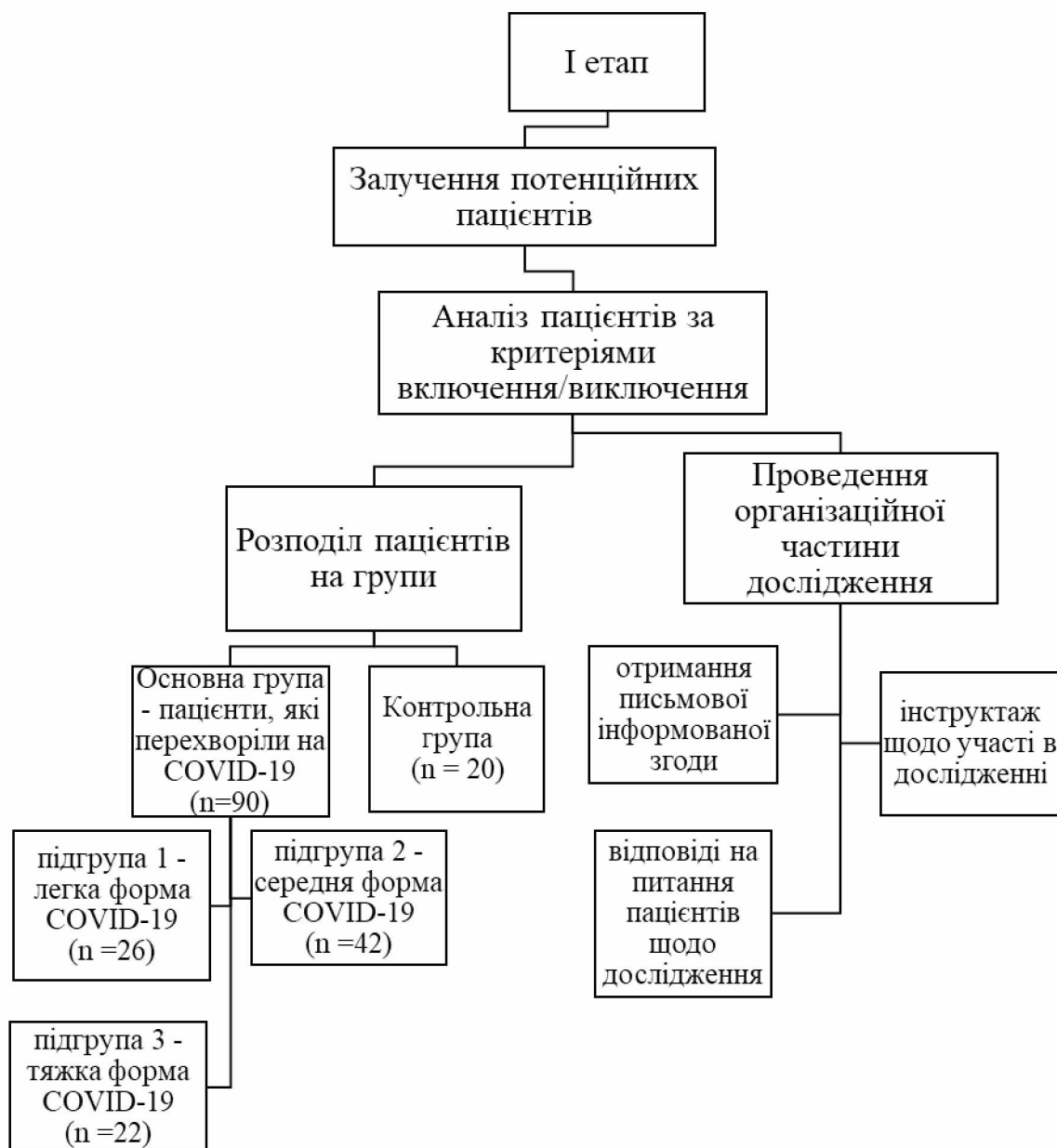


Рис. 2.1 Алгоритм проведення I етапу дослідження



Рис. 2.2 Алгоритм проведення II етапу дослідження



Рис. 2.3 Алгоритм проведення III етапу дослідження

## 2.2 Загальна характеристика контингенту

Згідно з метою та завданнями дослідження було проведено обстеження 110 пацієнтів віком від 18 до 35 років, які звернулися на кафедру стоматології Харківського національного медичного університету. Лабораторні дослідження були здійснені на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету.

Обстежені пацієнти були розподілені на 2 групи: пацієнти, яким був встановлений діагноз COVID-19 за допомогою ПЛР-тесту в анамнезі (від 2 до 6 місяців тому), а також умовно здорові особи. Перша група була розподілена на три підгрупи згідно зі ступенями тяжкості перенесеного захворювання на COVID-19 відповідно до класифікації ВОЗ – легкий ступінь, середній та тяжкий.

Усі пацієнти підтвердили своє бажання взяти участь в дослідженні шляхом підписання інформованої згоди. Дослідження виконано з дотриманням усіх національних та міжнародних норм з етики та біоетики та урахуванням основних

положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, рекомендації Комітету з біоетики при Президії НАМН України та позитивним висновком комісії з питань етики й біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 24 від 04.12.2024). Порушень морально-етичних норм під час дослідження не виявлено.

*Критерії включення пацієнтів передбачали:* вік від 18 до 35 років; наявність перенесеного COVID-19 в анамнезі з підтвердженням діагнозу методом ПЛР; умовно здорові особи без випадків COVID-19 в анамнезі; відсутність проявів гострої респіраторної інфекції на момент обстеження.

*Критерії виключення:*

- не підлягали обстеженню особи, які не бажали брати участь у дослідженні, а також пацієнти похилого, старечого віку та довгожителі, бо вони не були об'єктами клінічного дослідження;

- пацієнти, які мали важкі хронічні захворювання, що можуть впливати на загальний стан здоров'я та обмінні процеси (наприклад, діабет, хронічні захворювання печінки або нирок, серцева недостатність, автоімунні захворювання через можливість викривлення отриманих результатів незалежно від COVID-19;

- пацієнти, які протягом останніх двох місяців приймали системні кортикостероїди, імуносупресивні препарати, антибіотики або інші препарати, що можуть впливати на слиновиділення, імунну відповідь або інші біохімічні показники ротової рідини;

- жінки, які перебували у стані вагітності або годували грудьми, через специфічні гормональні зміни, що характерні для цих періодів, та могли впливати на стан ротової порожнини зі зміною параметрів ротової рідини;

- пацієнти зі шкідливими звичками (тютюнопаління або надмірне вживання алкогольних напоїв);

- пацієнти з діагностованими захворюваннями слинних залоз (наприклад, синдром Шегрена, обструктивний сіалоаденіт тощо), або ті, хто переніс

радіаційну терапію голови та шиї, що може призводити до значних порушень слиновиділення, незалежно від перенесеного COVID-19;

- пацієнти, які протягом останніх трьох місяців перенесли значні стоматологічні втручання (хірургічне видалення зубів, імплантація зубів, пародонтальні операції), оскільки це може впливати на біохімічні та біофізичні показники ротової рідини.

- пацієнти, які мали гострі інфекційні захворювання або загострення хронічних хвороб;

- пацієнти, які мали діагностовані психічні захворювання (наприклад шизофренія, біполярний розлад, тяжкі депресивні стани), що впливають на здатність проводити комунікацію з лікарем-дослідником або впливають на мотивацію брати участь в дослідженні.

Клінічне обстеження пацієнтів проводили традиційно: опитування, визначення анамнезу захворювання, анамнезу життя з урахуванням наявності чи відсутності шкідливих звичок, з'ясування алергологічного анамнезу, проведення основних методів дослідження (зовнішнього огляду ротової порожнини, пальпації, перкусії, огляд стану твердих тканин зубів, проведення зондування дна та стінок каріозних порожнин). Особливу увагу звертали на характер слиновиділення та його порушення (гіпосалівація, гіперсалівація).

На завершальному етапі клінічного дослідження проводився забір біологічного матеріалу, а саме ротової рідини.

### **2.3 Визначення стану гігієни ротової порожнини**

Поширеність та інтенсивність карієсу є двома найбільш розповсюдженими показниками визначення рівня захворюваності карієсу зубів.

Поширеність виражається відсотком осіб серед усіх обстежених, що мають каріозні, пломбовані та видалені зуби.

Обчислення проводили за формулою:

$$\frac{\text{К-сть осіб з карієсом} * 100\%}{\text{К-сть обстежених}} \quad (2.1)$$

Результати інтерпретували наступним чином:

Значення поширеності	Рівень поширеності
0–30%	Низький
31–80%	Середній
81–100%	Високий

Інтенсивність карієсу є сумою каріозних (К), пломбованих (П) і видалених (В) зубів в одного пацієнта та визначається індексом КПВ для постійного прикусу. Ранні вогнища демінералізації під час підрахунків не враховуються.

Для визначення середньої інтенсивності карієсу серед обстежених груп індивідуальні показники карієсу необхідно розділити на кількість обстежених.

Результати інтерпретували наступним чином:

Рівень інтенсивності карієсу	Показник інтенсивності карієсу
Дуже низький	0,2–1,5
Низький	1,6–6,2
Середній	6,3–12,7
Високий	12,8–16,2
Дуже високий	16,3 та вище

Стан гігієни ротової порожнини визначали за допомогою індексу Гріна-Вермільона (Oral Hygiene Index-Simplified, Green-Vermillion, 1964 – ОНІ-S), що дозволяє виявити не тільки зубний наліт, але й зубний камінь.

Методика визначення індексу полягала в наступному: вестибулярні поверхні 16, 11, 26, 31 і язичні поверхні 36, 46 зубів зафарбовували розчином Люголя. На вищезазначених поверхнях визначали індекс зубного нальоту (Debris-

index) та індекс зубного каменю (Calculus-index). Результати виражали в балах.

Критерії оцінки індексу зубного нальоту та зубного каменю:

Зубний наліт (ЗН)	Зубний камінь (ЗК)
0 – ЗН відсутній	0 – ЗК відсутній
1 – ЗН покриває не більше 1/3 поверхні коронки зуба	1 – над'ясенний зубний камінь вкриває 1/3 коронки зуба
2 – ЗН покриває від 1/3 до 2/3 поверхні зуба	2 – над'ясенний ЗК покриває від 1/3 до 2/3 коронки зуба чи є під'ясенний у виді окремих частин
3 – ЗН покриває > 2/3 поверхні зуба	3 – над'ясенний ЗК покриває 2/3 коронки зуба і/чи під'ясенний оточує пришийкову частину зуба

Розрахунок індексу складався з окремих значень кожного компонента індексу (ЗН, ЗК) та ділився на кількість поверхонь, що були обстежені (тобто 6), з подальшим додаванням обох значень.

Обчислення проводили за формулою:

$$\text{ОHI-S} = \frac{\text{сума значень ЗН}}{\text{кількість обстежених поверхонь}} + \frac{\text{сума значень ЗК}}{\text{кількість обстежених поверхонь}}, \text{ де (2.2)}$$

ОHI-S – індекс Green-Vermillion, ЗН – зубний наліт, ЗК – зубний камінь.

Результати інтерпретували наступним чином:

Значення ОHI-S	Оцінка ОHI-S	Оцінка гігієни ротової порожнини
0–0,6	Низький	Хороша
0,7–1,6	Середній	Задовільна
1,7–2,5	Високий	Незадовільна
Більше 2,6	Дуже високий	Погана

## 2.4 Визначення кислотостійкості емалі зубів

Для визначення резистентності емалі зубів до карієсу застосували тест емалевої резистентності (ТЕР; В. Р. Окушко, Л. І. Косарева, 1983). Він дозволяє визначити функціональну резистентність емалі щодо кислоти.

Методика проведення тесту наступна: після очищення від нальоту і висушування вестибулярну поверхню верхнього центрального різця, ізольовану від ротової рідини, обробляли краплею 1Н соляної кислоти діаметром 1,5–2 мм, розташовану на відстані 2 мм від ріжучого краю по центральній лінії. Через 5 секунд кислоту змивали дистильованою водою, а емаль висушували ватним тампоном. Далі на оброблену поверхню емалі наносили краплю 1% розчину метиленового синього.

Ступінь резистентності зубів до карієсу визначали на основі інтенсивності фарбування згідно з 10-ти бальною шкалою синього кольору:

- 1–3 бали – ділянка пофарбована в блідо-голубий колір, що визначає значну структурно-функціональну резистентність емалі й високу стійкість зубів до карієсу;

- 4–6 балів – ділянка пофарбована в голубий колір, що визначає середню структурно-функціональну резистентність емалі й середню стійкість зубів до карієсу;

- 7–9 балів – ділянка пофарбована в синій колір, що визначає зниження структурно-функціональної резистентності емалі й високий ступінь ризику виникнення карієсу;

- 10–12 балів – ділянка пофарбована в темно-синій колір, що характеризує вкрай знижену структурно-функціональну резистентність емалі й максимальний ризик виникнення карієсу.

## 2.5 Біофізичні методи дослідження ротової рідини

Ротову рідину отримували в ранкові години в один і той же час, натщесерце, без попереднього чищення зубів, полоскання рота та стимуляції шляхом спльовування до стерильної градуйованої пробірки. Пацієнта просили сісти в крісло, нахилити голову вперед та сидіти в цьому положенні протягом 15 хвилин задля акумуляції ротової рідини в ротовій порожнині.

Швидкість слиновиділення за певний проміжок часу досліджували за формулою:

$$\text{Шс} = V/T, \quad (2.3)$$

де Шс – швидкість виділення нестимульованої слини (у мл/хв), V – об'єм виділеної слини (у мл), T – час забору слини (у хв).

В'язкість ротової рідини визначали за допомогою віскозиметра Освальда та оцінювали у відносних одиницях за формулою:

$$\text{ВРР} = V_{\text{в}} * V_{\text{в}}/V_{\text{с}}, \quad (2.4)$$

де ВРР – в'язкість ротової рідини у відносних одиницях (відн. од.),  $V_{\text{в}}$  – об'єм води, що витікає з мікропіпетки об'ємом 1мл за 5сек,  $V_{\text{с}}$  – об'єм ротової рідини, що витікає з мікропіпетки об'ємом 1мл за 5сек,  $V_{\text{в}}$  – в'язкість води в відносних одиницях (відн. од.).

Визначення рН відбувалося за допомогою тесту «Saliva-Check Buffer» (Японія). Пацієнт спльовував ротову рідину в спеціальну ємність. Тест-смужку занурювали в ротову рідину на 10 секунд, далі зіставляли колір смужки за стандартною шкалою та оцінювали за характером забарвлення: червоний колір відповідав рН в межах 5,0–5,9; жовтий – рН в межах 6,0–6,7; зелений – рН в межах 6,8–7,8.

Буферну ємність визначали за методом Krasse. Для цього до 1 мл ротової рідини додавали 3 мл 0,005N розвину соляної кислоти з рН=3,0. Результати інтерпретували наступним чином:

Значення рН, од.	Оцінка
>6	Висока
5–6	Середня
<5	Низька

## 2.6 Біохімічні методи дослідження

Активність  $\alpha$ -амілази ротової рідини визначали за методом Вольгемута. Принцип методу ґрунтується на визначенні мінімальної кількості ферменту, що здатен повністю гідролізувати 1мл 0,1% крохмалю за 30 хвилин при температурі 37°C. У нормі активність  $\alpha$ -амілази становить 160–320 одиниць Вольгемута.

Порядок виконання.

У десять пронумерованих пробірок наливали по 1 мл дистильованої води. До першої пробірки додавали 1 мл ротової рідини, попередньо розведеної у 10 разів.

Після ретельного перемішування вміст першої пробірки переносили до другої, з неї – до третьої, і так повторювали до десятої. Таким чином, у кожній наступній пробірці містилося у два рази менше ферменту, ніж у попередній.

Розведення ротової рідини у кожній окремій пробірці становило:

Номер пробірки	Розведення
1	1:1
2	1:2

3	1:4
4	1:8
5	1:16
6	1:32
7	1:64
8	1:128
9	1:256
10	1:512

Потім в усі пробірки додавали по 1 мл води та по 2 мл розвину крохмалю, починаючи з останньої пробірки, перемішували вміст та ставили в термостат за температури 37°C на 30 хвилин.

Після цього пробірки охолоджували для припинення активності ферменту, додавали по 1 краплині реактиву Люголя, перемішували та спостерігали за зміною забарвлення. За умови високої активності амілази ротової рідини, що ефективно розщеплює крохмаль, розчин ставав безбарвним або набував світло-жовтого кольору. Це свідчило про те, що переважна частина крохмалю перетворилася на простіші сахариди, залишивши невелику концентрацію крохмалю в розчині.

Результати спостережень вносили в таблицю, відзначали останню пробірку з рідиною потрібного кольору та проводили розрахунок амілазної активності ротової рідини за формулою:

$$\text{Амілазна активність ротової рідини} = (\Delta A / \text{min}) / (\varepsilon \times V \times t), \quad (2.5)$$

де  $\Delta A / \text{min}$  – зміна поглинання на хвилину, отримана шляхом вимірювання поглинання зразка при певній довжині хвилі на початку та в кінці періоду

інкубації;  $\epsilon$  – молярна абсорбційна здатність комплексу йод-крохмаль при обраній довжині хвилі;  $V$  – об'єм проби ротової рідини, використаної у випробуванні (в мл);  $t$  – час інкубації (у хвилинах).

Вміст лізоциму в ротовій рідині визначали спектрофотометричним методом у модифікації Левицького А.П., що ґрунтується на вимірюванні зміни оптичної густини розчину внаслідок руйнування бактеріальних клітин *Micrococcus lysodeikticus* лізоцимом. Цей метод був вперше описаний Gorin et al. в 1971 році й пізніше модифікований Левицьким А.П.

Під час дії лізоциму на субстрат бактеріальної культури спостерігали за його просвітленням, що фіксували спектрофотометрично. Ступінь просвітлення субстрату прямо пропорційний активності лізоциму та вимірюється в од./мл ротової рідини. Оптичну щільність вимірювали при довжині хвилі 450 нм, що є характеристикою поглинання лізоциму. Ступінь просвітлення пропорційний активності лізоциму виражали в од./мл ротової рідини [360].

Активність уреазы визначали за допомогою вимірювання концентрації аміаку реактивом Несслера [361]. Принцип цього методу дослідження базується на реакції утворення комплексу між аміаком і реагентом Несслера, що призводить до зміни кольору розчину.

Уреаза – це фермент, що каталізує гідроліз сечовини до аміаку та вуглекислого газу. У середовищі уреазы як продукт реакції утворюється аміак. Реагент Несслера включає розчин фенолу і розчин хлориду ртуті (II), тому при контакті аміаку з реактивом Несслера відбувалося утворення комплексної сполуки з характерним кольоровим відтінком.

При проведенні методу ротову рідину, що у своєму складі містила уреазу, обробляли реактивом Несслера, після зміни кольору оптичну густину розчину вимірювали спектрофотометричним методом при довжині хвилі в 340 нм, оскільки уреазы має пік поглинання приблизно на цій довжині хвилі.

Ступінь дисбіозу в ротовій порожнині розраховували за методом Левицького шляхом співвідношення питомої активності уреазу в ротовій рідині до питомої активності лізоциму. Для виявлення ступеня мікробного контамінування ротової порожнини проводили визначення активності ферменту уреазу, що не виробляється соматичними клітинами, а є продуктом синтезу умовно-патогенних і патогенних бактерій. Стан антимікробної системи організму визначали за допомогою активності лізоциму [362].

При розрахунках використовували наступну формулу:

$$СД = У\text{відн} / Л\text{відн}, \quad (2.6)$$

де СД – ступінь дисбіозу; У відн – ступінь мікробного обсіменіння,  $У\text{відн} = У\text{пат} / У\text{здор}$ , де Упат – активність уреазу при патології, Уздор – активність уреазу у здорових; Лвідн – стан мікробного захисту завдяки активності лізоциму,  $Л\text{відн} = Л\text{пат} / Л\text{здор}$ , де Лпат – активність лізоциму при патології, Лздор – активність лізоциму у здорових.

За нормальне співвідношення питомої активності уреазу до питомої активності лізоциму вважали значенням менше або рівне 1.

Результати інтерпретували наступним чином [363]:

– нормальний стан: співвідношення питомої активності уреазу до питомої активності лізоциму знаходилося в межах норми або нижче норми, такий показник вказує на відсутність дисбіозу або на здоровий баланс мікроорганізмів у ротовій порожнині;

– I ступінь дисбіозу: субклінічно компенсована стадія; співвідношення питомої активності уреазу до питомої активності лізоциму незначно перевищує норму та знаходиться в межах значень 1,5–3;

– II ступінь дисбіозу: клінічно субкомпенсована стадія; співвідношення питомої активності уреазу до питомої активності лізоциму помітно перевищує встановлену норму та знаходиться в межах значень 3–9;

– III ступінь дисбіозу: клінічно декомпенсована стадія; співвідношення питомої активності уреазу до питомої активності лізоциму значно перевищує встановлену норму та знаходиться в межах значень 9–20.

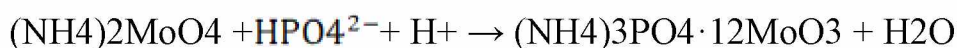
Ферментативну активність лужної фосфатази визначали колориметричним методом за допомогою діетаноламінового буфера (BUF), одиниця вимірювання – умовні одиниці (Од/л).

Вміст глюкози в ротовій рідині визначали ферментативним колориметричним методом. Сутність методу полягає в утворенні еквімолярної кількості перекису водню при окисненні  $\beta$ -D-глюкози киснем повітря під дією глюкозооксидази. Під впливом пероксидази перекис водню окислює хромогенні субстрати з отриманням забарвленої сполуки. Інтенсивність забарвлення пропорційна до концентрації глюкози в крові. Поглинання вимірювали при довжині хвилі 340 нм.

Для дослідження стану місцевого імунітету в ротовій порожнині використовували метод твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА), що є чутливим та специфічним методом для визначення концентрації імуноглобулінів sIgA та альфа-дефензинів. Результати ІФА реєстрували спектрофотометрично вимірюванням оптичної щільності у двохвильовому режимі. Фільтр основного діапазону становив – 450 нм, референтного – 620–650 нм.

Уміст фосфору в ротовій рідині визначали за допомогою набору «Реагент» («DAC – SpektroMed s.r.l.», Молдова). Метод визначення концентрації фосфору в ротовій рідині шляхом реакції з молібдатом набув широкого застосування в біохімічних і клінічних дослідженнях завдяки поєднанню швидкості, чутливості та точності вимірювань. Цей метод ґрунтується на здатності фосфатів взаємодіяти з молібдатом амонію в кислому середовищі з утворенням молібденово-жовтого комплексу.

Загальна формула молібдатної реакції для дослідження концентрації фосфору в ротовій рідині представлена наступним чином:



Фосфати, наявні в ротовій рідині, реагують з молібдатом амонію ( $\text{NH}_4\text{MoO}_4$ ) у кислому середовищі, що призводить до утворення жовтого комплексу молібдену. Утворення комплексу пропорційне до концентрації фосфору в ротовій рідині. Інтенсивність забарвлення утвореного комплексу фіксували за допомогою спектрофотометрії при довжині хвилі 340 нм.

Для підрахунку концентрації фосфору в ротовій рідині за методом молібдатної реакції використовувати наступну формулу:

$$C = (A / \varepsilon) / V \quad (2.7)$$

де  $C$  – концентрація фосфору в ротовій рідині;  $A$  – абсорбція зразка (вимірюється за допомогою спектрофотометра);  $\varepsilon$  – коефіцієнт екстинкції (коефіцієнт поглинання) комплексу молібдену для фосфату;  $V$  – об'єм ротової рідини, що взяли для аналізу.

Уміст кальцію в ротовій рідині визначали за допомогою набору «Реагент» («DAS – SpektroMed s.r.l.», Молдова).

Метод дослідження концентрації кальцію в ротовій рідині за допомогою реакції з арсеназо III – це хіміко-аналітичний метод, що полягає у зміні забарвлення розчину під впливом іонів кальцію. Взаємодія арсеназо III з іонами кальцію супроводжувалася утворенням червоного комплексу, інтенсивність забарвлення якого пропорційна концентрації кальцію. Інтенсивність забарвлення, що утворюється, вимірюного при довжині хвилі 590–650 нм, прямо пропорційна концентрації кальцію.

При визначенні концентрації кальцію в ротовій рідині за допомогою реакції з арсеназо III хімічна взаємодія між іонами кальцію ( $\text{Ca}^{2+}$ ) та арсеназо III може бути виражена через наступне рівняння реакції:



Для підрахунку концентрації кальцію в ротовій рідині за допомогою реакції з арсеназо III використовувати наступну формулу:

$$C (\text{Ca}) = (A - A_0) / \varepsilon, \quad (2.8)$$

де  $C$  (Ca) – концентрація кальцію в ротовій рідині;  $A$  – оптична щільність розчину кальцію з арсеназо III;  $A_0$  – оптична щільність розчину арсеназо III без присутності кальцію (фонове значення);  $\epsilon$  – молярна поглинність комплексу кальцію з арсеназо III.

Узагальнення клініко-лабораторних методів, що були використані при проведенні досліджень, наведені на рис. 2.4:



Рис. 2.4 Схематичне зображення алгоритму проведених досліджень

## 2.7 Методи психологічного дослідження

Опитувальник тривожності Спілбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) – це широко розповсюджений психологічний інструмент, розроблений Чарльзом Д. Спілбергером та адаптований Ханіним (1978). Завдяки своїй відносній простоті та ефективності метод набув широкого застосування в дослідженнях, що включають аналіз рівня тривожності серед різного контингенту населення.

Тест призначений для вимірювання двох типів тривожності: реактивної та особистісної. Реактивна тривожність характеризує рівень напруженості на теперішній момент часу; особистісна тривожність є стійкою частиною особи та визначається схильністю людини відповідати на спектр життєвих ситуацій станом тривоги.

Опитувальник складався з двох частин: опитувальника реактивної тривожності (State Anxiety Inventory, SAI) та опитувальника особистісної тривожності (Trait Anxiety Inventory, TAI). Кожен опитувальник містив 20 тверджень, що оцінювалися респондентом за 4-бальною шкалою шляхом висловлення згоди чи незгоди з кожним окремим твердженням за допомогою відповідей: «ніколи», «майже ніколи», «часто», «майже завжди». Показники реактивної та особистісної тривожності розраховували за спеціальними формулами:

$$SAI = (\Sigma \text{пп. прямих відповідей} - \Sigma \text{пп. обернених відповідей}) + 50, \quad (2.9)$$

де  $\Sigma \text{пп. прямих відповідей}$  – сума балів, отриманих з питань, на які особа надала прямі відповіді;  $\Sigma \text{пп. обернених відповідей}$  – сума балів, отриманих з питань, на які особа надала обернені відповіді; «50» є постійним доданком і використовується для нормування індексу тривожності.

$$TAI = (\Sigma \text{пп. прямих відповідей} - \Sigma \text{пп. обернених відповідей}) + 35, \quad (2.10)$$

де  $\Sigma \text{пп. прямих відповідей}$  – сума балів, отриманих з питань, на які особа надала прямі відповіді;  $\Sigma \text{пп. обернених відповідей}$  – сума балів, отриманих з

питань, на які особа надала обернені відповіді; «35» є постійним доданком і використовується для нормування індексу тривожності (додаток Б).

Оцінювання результатів відбувалося наступним чином:

- до 30 балів – низька тривожність;
- 31–45 – помірна тривожність;
- 46 і більше – висока тривожність.

Як відомо, висока тривожність має прямий взаємозв'язок із невротичними зривами та психосоматичними захворюваннями, що негативно відображаються на здоров'ї людини.

Значні відхилення від рівня помірної тривожності потребують особливої уваги, адже висока тривожність припускає схильність людини до ненормованого напруження навіть під час пересічних ситуацій.

Особи з низьким рівнем тривожності, навпаки, потребують підвищення мотиваційних компонентів діяльності, формування зацікавленості та розвитку відповідальності.

## **2.8 Оцінка якості життя пацієнтів**

Якість життя, що є невіддільною частиною соціального та психологічного стану пацієнта, відіграє важливу роль у розвитку стоматологічних захворювань. Загальновизнано, що COVID-19 зумовлює появу широкого спектра симптомів [364]. Він може призвести до тривалого захворювання та стійких симптомів не лише у людей похилого віку та осіб зі супутніми захворюваннями, але й у молодих людей та тих, хто не має хронічних супутніх захворювань. [365].

Пацієнти, які одужали, також часто страждають від гіпоксії, задишки та зменшеної працездатності [366]. Згідно з останніми науковими даними, у деяких пацієнтів можуть розвинутися медичні ускладнення, а у 11%–24% пацієнтів з COVID-19 спостерігаються довготривалі симптоми навіть через три місяці після виникнення захворювання [367]. Через вищезазначені причини COVID-19 може

призвести до погіршення якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я, як у короткостроковій, так і в довгостроковій перспективі.

Наслідки хвороби зазвичай виходять за межі її клінічних результатів, таких як смертність і захворюваність, охоплюючи ряд суб'єктивних показників якості життя, що є багатофакторною концепцією, пов'язаною з тісною взаємодією фізичної, психічної, соціальної та емоційної складових [368].

Для вимірювання якості життя існує низка інструментів, одним із яких є The Short Form – 36 (SF-36) – неспецифічний 36-пунктовий короткий опитувальник здоров'я, що широко розповсюджений для багатовимірних аспектів здоров'я з погляду самого пацієнта [369, 370].

Опитувальник складається з 11 розділів, до яких входить 36 запитань, згрупованих у 2 категорії: фізичний компонент здоров'я та психологічний компонент здоров'я (додаток В). До першого відносять 4 шкали: Physical Functioning (PF) – фізичне функціонування, Role-Physical Functioning (RP) – вплив фізичного стану на рольове функціонування, Bodily pain (BP) – інтенсивність болю та його вплив на здатність займатись повсякденною діяльністю та General Health (GH) – загальний стан здоров'я. Другий також включає 4 компоненти, а саме: Vitality (VT) – життєздатність, Social Functioning (SF) – соціальне функціонування, Role-Emotional (RE) – вплив емоційного стану на рольове функціонування та Mental Health (MH) – самооцінка психічного стану здоров'я.

Показники кожної шкали складено таким чином, що чим вище значення показника (від 0 до 100), тим краща оцінка за обраною шкалою.

Групова належність кожного питання до відповідної шкали оцінки фізичного та психологічного компонентів якості життя наведена у таблиці 2.1.

*Таблиця 2.1*

**Групування питань відповідно до належності до загальних показників якості життя**

Загальний показник	Шкала	Питання
--------------------	-------	---------

Продовження табл. 2.1

Фізичний компонент здоров'я	Physical Functioning (PF) – фізичне функціонування	3а, 3б, 3в, 3г, 3д, 3е, 3є, 3ж, 3з
	Role-Physical Functioning (RP) – вплив фізичного стану на рольове функціонування	4а, 4б, 4в, 4г
	Bodily pain (BP) – інтенсивність болю	7, 8
	General Health (GH) – загальний стан здоров'я	1, 11а, 11б, 11в, 11г
Психологічний компонент здоров'я	Vitality(VT) – життєздатність	9а, 9г, 9е, 9ж
	Social Functioning (SF) – соціальне функціонування	6, 10
	Role-Emotional (RE) – вплив емоційного стану на рольове функціонування	5а, 5б, 5в
	Mental Health (MH) – самооцінка психічного стану здоров'я	9б, 9в, 9г, 9д, 9є

Обробка отриманих результатів здійснювалася наступним чином:

1. Значення за шкалою «Фізичне функціонування (Physical Functioning - PF)»: підсумовували бали, отримані при відповідях на запитання 3а, 3б, 3в, 3г, 3д, 3е, 3є, 3ж, 3з та перераховували загальний бал за допомогою формули:

$$PF = ((PFsum - 10) / 20) * 100, \quad (2.11)$$

де PF - фізичне функціонування.

2. Значення за шкалою «Role-Physical Functioning (RP) – вплив фізичного стану на рольове функціонування»: підсумовували бали, отримані при відповідях на запитання 4а, 4б, 4в, 4г та перераховували загальний бал за допомогою формули:

$$RP = ((RPsum - 4) / 4) * 100, \quad (2.12)$$

де RP - вплив фізичного стану на рольове функціонування.

3. Значення за шкалою «Bodily pain (BP) – інтенсивність болю»: перекодовували бали, отримані під час відповіді на запитання № 7 і № 8, відповідно до ключів, зазначених у таблиці 2.2:

Таблиця 2.2

**Відповідність початкових балів до перекодованих балів для питань № 7 та № 8**

Питання № 7		Питання № 8	
Початковий бал	Перекодований бал	Початковий бал	Перекодований бал
1	6	1 і за умови, що Питання № 7=1	6
2	5,4	1 і за умови, що Питання № 7 має значення від 2 до 6	5
3	4,2	2	4

Продовження табл. 2.2

4	3,1	3	3
5	2,2	4	2
6	1	5	1

Суму балів, отриманих при відповіді на питання № 7 та № 8, перераховували за допомогою формули:

$$BP = ((BPsum) - 2) / 10) * 100, \quad (2.13)$$

де BP - інтенсивність болю.

4. Значення за шкалою «General Health (GH) – загальний стан здоров'я»: перекодовували бали, отримані під час відповіді на запитання № 1, № 11б і № 11г, відповідно до ключів, зазначених у таблиці 2.3:

Таблиця 2.3

**Відповідність початкових балів до перекодованих балів для питань № 1, № 11б та № 11г**

Питання № 1		Питання № 11б		Питання № 11г	
Початковий бал	Перекодований бал	Початковий бал	Перекодований бал	Початковий бал	Перекодований бал
1	5	1	5	1	5
2	4,4	2	4	2	4
3	3,4	3	3	3	3
4	2	4	2	4	2
5	1	5	1	5	1

Суму балів, отриманих при відповіді на питання № 1, № 11а, № 11б, № 11в, № 11г, перераховували за допомогою формули:

$$GH = ((GHsum - 5) / 20) * 100, \quad (2.14)$$

де GH - загальний стан здоров'я.

5. Значення за шкалою «Vitality(VT) – життєздатність»: перекодовували бали, отримані під час відповіді на запитання № 9а і № 9г, відповідно до ключів, зазначених у таблиці 2.4:

Таблиця 2.4

**Відповідність початкових балів до перекодованих балів для питань № 9а та № 9г**

Питання № 9а		Питання № 9г	
Початковий бал	Перекодований бал	Початковий бал	Перекодований бал
1	6	1	6
2	5	2	5
3	4	3	4
4	3	4	3
5	2	5	2
6	1	6	1

Суму балів, отриманих при відповіді на питання № 9а, № 9г, № 9е, № 9ж, перераховували за допомогою формули:

$$VT = ((VTsum - 4) / 20) * 100, \quad (2.15)$$

де VT – життєздатність.

6. Значення за шкалою «Social Functioning (SF) – соціальне функціонування»: перекодовували бали, отримані під час відповіді на запитання № 6, відповідно до ключів, зазначених у таблиці 2.5:

Таблиця 2.5

**Відповідність початкових балів до перекодованих балів для питання № 6**

Питання № 6	
Початковий бал	Перекодований бал
1	5
2	4
3	3
4	2
5	1

Суму балів, отриманих при відповіді на питання № 6, № 10, перераховували за допомогою формули:

$$SF = ((SFsum - 2) / 8) * 100, \quad (2.16)$$

де SF - соціальне функціонування.

7. Значення за шкалою «Role-Emotional (RE) – вплив емоційного стану на рольове функціонування»: підсумовували бали, отримані при відповідях на запитання № 5а, № 5б, № 5в та перераховували загальний бал за допомогою формули:

$$RE = ((REsum - 3) / 3) * 100, \quad (2.17)$$

де RE - вплив емоційного стану на рольове функціонування.

8. Значення за шкалою «Mental Health (MH) – самооцінка психічного стану здоров'я»: перекодовували бали, отримані під час відповіді на запитання № 9г та № 9є, відповідно до ключів, зазначених у таблиці 2.6:

Таблиця 2.6

**Відповідність початкових балів до перекодованих балів для питань № 9г та № 9є**

Питання № 9г		Питання № 9є	
Початковий бал	Перекодований бал	Початковий бал	Перекодований бал
1	6	1	6
2	5	2	5
3	4	3	4
4	3	4	3
5	2	5	2
6	1	6	1

Суму балів, отриманих при відповіді на питання № 9б, № 9в, № 9г, № 9д, № 9є, перераховували за допомогою формули:

$$МН = ((МНsum - 5) / 25) * 100, \quad (2.18)$$

де МН - самооцінка психічного стану здоров'я.

## 2.9 Методи статистичного дослідження

Для прийняття рішення про вид розподілу використовували критерій Колмогорова-Смирнова. Інтерпретацію значень критерію Колмогорова-Смирнова проводять на основі аналізу  $D$  статистики. Якщо  $D$  статистика значима ( $P < 0,05$ ), то гіпотеза про те, що відповідний розподіл нормальний, відкидається.

Критерій Колмогорова-Смирнова обчислювався завдяки використанню спеціалізованих математичних програм. Для обробки статистичних даних, включно з проведенням однофакторного регресійного аналізу, було використано спеціалізоване програмне забезпечення Statgraphics Centurion XVI. Аналіз отриманих результатів для всіх вибірок продемонстрував, що значення  $P$

перевищує 0,05. Це вказує на відсутність статистично значущих відхилень від нормального розподілу, що дозволяє застосовувати методи параметричної статистики.

Ще одним ключовим статистичним параметром виступає стандартна помилка середнього значення (SEM). Вона відображає рівень узгодженості та однорідності вибірових даних і розраховується за такою формулою:

$$SEM = \frac{s}{\sqrt{n}}, \quad (2.19)$$

де:  $s$  – стандартне відхилення за вибіркою;

$n$  – число спостережень у виборці.

Стандартне відхилення  $s$  розраховували як корінь квадратний з дисперсії випадкової величини:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - x_{cp.})^2}{n - 1}}, \quad (2.20)$$

де:  $s$  – стандартне відхилення за вибіркою;

$n$  – розмір вибірки;

$x_i$  – величина окремого значення вибірки;

$x_{cp.}$  – середнє арифметичне вибірки.

Обчислення стандартного відхилення та стандартної похибки середнього здійснювали за допомогою електронних таблиць у програмному середовищі Microsoft Excel.

Для порівняння двох незалежних груп за кількісними ознаками нами

використали параметричний метод –  $t$ -критерій Стьюдента. Цей метод полягає у перевірці нульової гіпотези про те, що середні значення ознаки в порівнюваних групах не відрізняються. Якщо нульова гіпотеза за результатами тесту відхиляється, слід прийняти альтернативну гіпотезу у тому, що середні значення в групах різні.

Принцип методу полягає в статистичному аналізі виду:

$$D_n = \sup_x |F_n(x) - F(x)|, \quad (2.21)$$

де:  $\sup S$  – точна верхня грань множини  $S$ ;

$F_n(x)$  – функція розподілення досліджуваної сукупності;

$F(x)$  – функція нормального розподілення.

$t$ -критерій Стьюдента розраховували за формулою:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{S_{\bar{x}_1} - S_{\bar{x}_2}}}, \quad (2.22)$$

де:  $\bar{x}_1$  – середнє значення контрольної вибірки;

$\bar{x}_2$  – середнє значення дослідної вибірки;

$S_{\bar{x}_1}$  – стандартна помилка середнього контрольної вибірки;

$S_{\bar{x}_2}$  – стандартна помилка середнього дослідної вибірки.

На основі розрахованого  $t$ -критерію порівнювали отримане  $p$ -значення з рівнями значущості ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ), що використовувались для оцінки статистичної значущості результатів.

## 2.10 Алгоритм впровадження оптимізованого методу ремінералізуючої терапії та його обґрунтування серед пацієнтів, які перехворіли на COVID-19

Результати наших досліджень вказували на те, що пацієнти, які перехворіли на COVID-19, мали порушення процесів мінералізації емалі. Це, своєю чергою, безпосередньо впливає на стан твердих тканин зубів і може мати наслідки у майбутньому. З метою корекції виявлених порушень та задля запобігання появі та розвитку каріозного ураження нами було оптимізовано метод профілактики захворювань емалі зубів за допомогою ремінералізуючої терапії. Попередньо проводилося інформування пацієнтів про причини виникнення і розвитку карієсу зубів, навчання і контроль правильного чищення зубів з використанням зубних паст і спеціальних засобів чищення зубів (зубні щітки, стоматологічні флоси, іригатори), що було одним із найважливіших лікувально-профілактичних заходів [385].

Сутність запропонованого нами методу полягає у виготовленні індивідуальної капи у вакуумформері та застосуванні GC «Tooth Mousse» як лікувального засобу серед пацієнтів, що перехворіли на COVID-19. Вплив GC «Tooth Mousse» на тверді тканини зубів має позитивні результати завдяки прямому тривалому контакту, що сприяє активації ремінералізуючих процесів та забезпечує позитивний вплив на трофічні порушення. GC «Tooth Mousse» містить унікальну комбінацію кальцію та фосфата, що сприяє ремінералізації зубів. Особливість цього препарату обумовлена вмістом наночастинок фосфату кальцію, які необхідні для синтезу емалевих апатитів. Крім того, науково обґрунтовано, що під час демінералізації емалі відбувається процес розчинення її мінералів у вигляді ідентичних наночастинок [385].

В основі дії препарату лежить білок казеїн, який містить «прив'язані» до нього іони кальцію та фосфатні іони з розрахунком того, що одна молекула казеїнового фосфопептиду спроможна приєднати 25 іонів кальцію та 15 фосфатних іонів. Завдяки збереженню кальцію та фосфатів в аморфному

некристалічному стані, казеїновий фосфопептид забезпечує високу адгезію гелю «Tooth Mousse» не тільки до твердих тканин зуба, а й до пелікули, компонентів зубного нальоту, м'яких тканин ротової порожнини, що забезпечує пролонговану дію гелю [371].

Як правило, фосфатні сполуки кальцію становлять нерозчинні комплекси кристалічної будови, які в силу свого стану та особливостей будови молекул не в змозі забезпечити проникнення в високоорганізовані матриці твердих тканин. Лише завдяки участі фосфопептидів казеїну здійснюється перетворення фосфату кальцію в аморфну не кристалізовану форму, що забезпечує їхнє проникнення у тверду структуру емалі. Додаткова унікальність ремінералізуючого гелю «Tooth Mousse» полягає у відсутності необхідності ідеального очищення ротової порожнини. За даними останніх досліджень, наявність нальоту на ділянці зубів сприяє насиченню неорганічними компонентами фосфату кальцію самої бляшки, що значно послаблює її демінералізуючі властивості [371].

Патентований комплекс Recaldent™, який містить CPP-ACP (казеїн фосфопептид - аморфний кальцію фосфат), створює оптимальне середовище для ремінералізації, допомагаючи зміцнити зуби та попереджаючи їхню демінералізацію. Наноконспекти CPP-ACP легко розчиняються в ротовій рідині, створюючи дифузійний градієнт, який дозволяє CPP-ACP діяти як біологічні засоби доставлення фосфату кальцію, значно підвищуючи рівень біодоступних іонів кальцію та фосфату в ротовій рідині та зубному нальоті, не спричиняючи невибіркового осадження солей кальцію. Можливість CPP-ACP легко створювати високі концентрації стабілізованих іонів кальцію та фосфату значно підвищує потенціал ремінералізації ротової рідини та нальоту на зубах, що уможлиблює глибшу підповерхневу ремінералізацію каріозного ураження. Це означає, що ремінералізуючий гель «Tooth Mousse» GC сприяє відновленню мінерального складу зубних тканин, таких як емаль і дентин, що зміцнює їх і знижує ризик розвитку карієсу через відповідне зменшення рівня їхньої розчинності [372].

Згідно з особливостями застосування ремінералізуючий гель «Tooth Mousse» рекомендовано наносити за допомогою пальця (при домашньому користуванні пацієнтами) за допомогою ватного тампона або зубної щітки, але такі способи мають ряд недоліків, починаючи від не гігієнічності та закінчуючи неможливістю рівномірно наносити гель на тверді тканини зубів.

Ураховуючи ці недоліки, нашою метою було удосконалення використання гелю «Tooth Mousse» завдяки нашій новій ініціативі – впровадженню індивідуальних кап. Ця ініціатива призначена для подолання недоліків, пов'язаних із традиційними методами нанесення гелю. Крім того, наша мета полягала в тому, щоб забезпечити пацієнтам зручне, ефективне та гігієнічне використання ремінералізуючого гелю «Tooth Mousse».

Задля досягнення поставленої мети нами були виготовлені індивідуальні капи, бо готові стандартні капи для ремінералізуючої терапії зубів у більшості клінічних ситуацій не враховують індивідуальні анатомічні особливості зубних рядів та окремих зубів кожного пацієнта. Форма та структура цих кап розроблені для найбільш загальних випадків, і вони не завжди можуть оптимально взаємодіяти з поверхнями зубів, що неодмінно призводить до неналежного контакту ремінералізуючої речовини до емалі, та впливає на ефективність процесу ремінералізації. Така неспроможність індивідуально враховувати анатомічні особливості зубних рядів призводить до того, що готові капи не надають достатнього тиску або контакту з ураженими ділянками зубної емалі, і відновлення структури стає менш ефективним.

У таких випадках індивідуальні засоби, створені з урахуванням анатомічних особливостей пацієнта, можуть бути більш ефективним і точним рішенням для досягнення оптимального результату у ремінералізації зубів.

Індивідуальний підхід до виготовлення кап забезпечує кращий контакт із зубами та яснами, що покращує ефективність та зручність застосування лікарського препарату, дозволяє провести м'яку та безпечну аплікацію, допомагає уникнути збільшення мікробної флори завдяки особистому використанню та

надає можливість отримати персоналізований підхід до догляду за ротовою порожниною [385]. При цьому індивідуальна капа не перешкоджає дифузії активних компонентів гелю (казеїн-фосфопептид-аморфний фосфат кальцію, CPP-ACP) у тверді тканини зубів, а лише обмежує механічне видалення гелю язиком чи випадковими ковтальними рухами. Важливо враховувати, що зуби завжди омиваються ротовою рідиною, тому її компоненти вже присутні на поверхні емалі, а використання капи лише сприяє більш тривалому контакту гелю із зубами без порушення природних умов його дії. Таким чином, застосування капи створює оптимальні умови для ремінералізуючого впливу гелю та підвищує ефективність його використання.

Профілактична робота здійснювалася за наступним алгоритмом:

1. Задля отримання точної картини анатомічного рельєфу кожного окремого зуба, а також зубних рядів в цілому, були отримані повні анатомічні двошарові відбитки за допомогою силіконового матеріалу «Zetaplus» (рис. 2.5). Після затвердіння матеріалу відбиток видалявся з ротової порожнини пацієнта та оцінювався на відповідність критеріям якості та відсутності дефектів.



Рис. 2.5 Повні анатомічні двошарові відбитки, отримані силіконовим матеріалом «Zetaplus»

2. Наступний етап полягав у виготовленні двох робочих моделей із супергіпсу «Laterock Super type 4» (Латус, Україна) (рис. 2.6). Супергіпс, або високоміцний гіпс, є важливим матеріалом у стоматології завдяки своїм властивостям. Насамперед він має велику точність і деталізацію, що забезпечує надзвичайну чіткість при відтворенні поверхонь зубів у виготовлених робочих моделях. Міцність і стійкість супергіпсу є дуже важливими факторами, особливо при створенні робочих моделей, які повинні витримувати великі механічні навантаження, – це забезпечує довговічність створених моделей та їхню стабільність під час використання. Ще однією важливою перевагою є швидке твердіння супергіпсу, що дозволяє зменшити час виготовлення робочих моделей, оптимізувати роботу та забезпечити більший комфорт для пацієнтів шляхом зменшення їхнього очікування.



Рис. 2.6 Робочі моделі зубних рядів пацієнта, виготовлені супергіпсом «Laterock Super type 4»

3. Виготовлення індивідуальних кап для верхньої та нижньої щелеп відбувалося за допомогою апарату вакуумного формування «Ultraform» та

спеціального термопластичного матеріалу «Джендентал» (Україна) з товщиною пластин 1 мм. (рис. 2.7).



Рис. 2.7 Вакуумний формувач «Ultraform» та пластини термопластичного матеріалу «Джендентал» (Україна)

Принцип роботи вакуумного формувача при виготовленні індивідуальних кап заснований на використанні термоформування і вакуумного пресування для створення точної копії особливостей будови зубів. Спочатку робочу модель розміщували у корпусі вакуумформера, а термопластичний матеріал встановлювали у спеціальну пластину, над якою розміщувався нагрівальний елемент. Під впливом тепла матеріал ставав м'яким і формованим, що дозволяло йому адаптуватися до контуру робочої моделі та точно відтворити поверхню зубів. Після отримання матеріалом відповідної консистенції, його притискали до поверхні робочої моделі, після чого використовували безпосередню дію вакууму, що гарантував щільність контакту між пластиною та робочою моделлю (рис. 2.8).



Рис. 2.8 Термопластична пластина, притиснута до поверхні робочої моделі верхньої щелепи

Після вилучення з вакуумформера та охолодження термопластичний матеріал зберігав форму, яку він набув під час термоформування. Охолодження відбувалося при кімнатній температурі. Наступним етапом відокремлювали сформовану індивідуальну капу від робочої моделі. Цей процес вимагав обережного відокремлення капи від супергіпсу задля уникнення можливих пошкоджень майбутньої конструкції.

Таким чином, виготовлені індивідуальні капи були готові до безпосереднього використання. Важливо зазначити, що процес виготовлення індивідуальних кап за допомогою вакуумформування – це не лише високоефективний, але й швидкий та економічний процес, що робить ці капи ідеальним рішенням для якісної аплікації (рис. 2.9).



Рис. 2.9 Готові індивідуальні капи для ремінералізуючої терапії для верхньої та нижньої щелеп

4. Наступним етапом було рівномірне нанесення ремінералізуючого гелю «Tooth Mousse» на внутрішню поверхню кап для верхньої та нижньої щелеп. Попередньо всі пацієнти отримали рекомендації обов'язково почистити зуби, а також утриматися від вживання їжі безпосередньо перед проведенням процедури (рис 2.10).



Рис. 2.10 Експозиція гелю «Tooth Mousse» за допомогою індивідуальних кап

Експозиція гелю в індивідуальній капі складала 5 хвилин. Після цього пацієнта просили розподілити залишки гелю по поверхні усіх зубів язиком та утримувався від ковтання протягом як мінімум 1–2 хвилини. Ротову порожнину не ополіскували задля збільшення часу взаємодії гелю GC «Tooth Mousse» з емаллю зубів та його розчинення у ротовій рідині. Пацієнт отримував рекомендації утриматися під вживання їжі та напоїв протягом 30 хвилин.

Під час нашого дослідження ми використовували рекомендації, викладені в роботі Олійника Р.П. [371] щодо застосування GC «Tooth Mousse», що, за його даними, ґрунтуються на дослідженнях, проведених на стоматологічному факультеті у Мельбурнському університеті (Melbourne Dental School). Зокрема, виділено наступні терміни використання ремінералізуючого гелю: двічі на день (при неактивній формі початкового каріозного ураження), більше разів протягом доби (при активній формі початкового каріозного ураження) протягом 8–10 тижнів після попереднього лікування у лікаря-стоматолога; 12 тижнів для запобігання розвитку карієсу у стадії плями з перервою у 2 тижні.

### РОЗДІЛ 3

## КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА СТАНУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦІЄНТІВ

### 3.1 Поширеність карієсу зубів серед обстежених пацієнтів

Стан гігієни ротової порожнини є важливим аспектом загального здоров'я та добробуту людей в усьому світі. Здоров'я ротової порожнини не тільки визначає фізичний стан зубів і ясен, але й впливає на загальний стан здоров'я організму і відіграє ключову роль у профілактиці багатьох захворювань.

Аналіз поширеності карієсу є важливим для розробки ефективних схем профілактики та лікування, а також для виявлення факторів, які можуть позначитися на стоматологічному здоров'ї.

У таблиці 3.1 наведені результати дослідження щодо поширеності карієсу зубів серед пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, та умовно здорових пацієнтів.

*Таблиця 3.1*

#### Поширеність карієсу серед обстежених осіб, %

Основна група ( n = 90)			Контрольна група (n = 20)
Легка форма (n = 26)	Середня форма (n = 42)	Тяжка форма (n = 22)	
84,62	90,48	95,45	65

Аналізуючи наведені в таблиці дані, слід зазначити, що висока поширеність карієсу в усіх категоріях пацієнтів, що перехворіли на COVID-19, підкреслює важливість ретельного моніторингу стану здоров'я ротової порожнини в цих групах пацієнтів. Також слід зазначити, що зростання поширеності карієсу від легкої до тяжкої форми при COVID-19 може свідчити про можливий зв'язок між тяжкістю захворювання та змінами в стані твердих тканин зуба. Пацієнти з

тяжким перебігом COVID-19 мали найвищу поширеність карієсу (95,45%), що засвідчує потенційний вплив тяжкості захворювання на стан здоров'я ротової порожнини, тоді як результати контрольної групи умовно здорових пацієнтів дозволили виявити середній рівень поширеності карієсу (65%).

Отримані результати доводять важливість подальших наукових досліджень для з'ясування причин і механізмів, які можуть пояснити зв'язок між COVID-19 і розвитком каріозного процесу.

### 3.2 Інтенсивність карієсу зубів серед обстежених пацієнтів

У рамках збереження здоров'я ротової порожнини вивчення інтенсивності карієсу зубів серед дорослого населення України набуває актуальності та вагомості як наукове завдання. Карієс, залишаючись одним із найпоширеніших стоматологічних захворювань, здатен суттєво впливати на якість життя, функціональність та соціальну активність людини.

У контексті нашого дослідження важливо зрозуміти, як змінюється інтенсивність карієсу залежно від тяжкості перебігу COVID-19. Отримані результати наведені у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

#### Інтенсивність карієсу серед обстежених, зуби, (M±m)

Основна група ( n = 81)			Контрольна група (n = 20)
Легка форма (n = 26)	Середня форма (n = 42)	Тяжка форма (n = 22)	
4,3±0,38**	7,8±0,29*	9,8±0,32*	2,6±0,31

Примітки:

1. \* - статистично значуща різниця досліджуваних показників порівняно з контрольною групою умовно здорових осіб ( $p < 0,001$ ).

2.\*\* - статистично значуща різниця досліджуваних показників порівняно з контрольною групою умовно здорових осіб ( $p < 0,01$ ).

Отримані нами результати дозволили зробити висновки щодо впливу COVID-19 на інтенсивність каріозного процесу. Показник інтенсивності карієсу серед пацієнтів, які перенесли легку форму COVID-19, становив  $4,3 \pm 0,38$  зуба, що свідчило про те, що легка форма захворювання спричиняла помірний вплив на стан твердих тканин зубів. Група пацієнтів, які в анамнезі мали середній ступінь тяжкості COVID-19, відзначилася достовірно вищим показником інтенсивності карієсу –  $7,8 \pm 0,29$  зуба, а пацієнти, що перенесли тяжку форму захворювання, мали середній показник  $9,8 \pm 0,32$  зуба. Це наводить на думку про наявність кореляції між тяжкістю захворювання та станом здоров'я ротової порожнини і підкреслює необхідність надання спеціалізованої допомоги в цих випадках. У порівнянні з контрольною групою, показник інтенсивності карієсу якої становив  $2,6 \pm 0,31$  зуба, у пацієнтів із середнім та тяжким ступенями тяжкості COVID-19 спостерігалось значне зростання інтенсивності каріозного процесу.

З урахуванням вищезазначених висновків існує потреба у спостереженні за пацієнтами, які мали випадок коронавірусного захворювання, та впровадженні спеціалізованих програм підтримки здоров'я ротової порожнини для пацієнтів з COVID-19, особливо тих, у кого були виявлені серйозні форми захворювання.

### **3.3 Індексна оцінка гігієни ротової порожнини серед обстежених пацієнтів**

В умовах розповсюдження COVID-19 актуальність досліджень, спрямованих на вивчення стану гігієни ротової порожнини у пацієнтів, які перенесли цю важку хворобу, набуває особливого значення.

Метою нашого дослідження була оцінка гігієнічного статусу за допомогою індексу ОНІ-S серед пацієнтів з різним ступенем тяжкості COVID-19, а також порівняння отриманих результатів з умовно здоровими пацієнтами контрольної групи.

При визначенні гігієнічного рівня ротової порожнини серед досліджуваного контингенту пацієнтів були отримані наступні результати (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Показники індексу ОНІ-S у обстежених осіб, бали, (M±m)**

Основна група ( n = 90)			Контрольна група (n = 20)
Легка форма (n = 26)	Середня форма (n = 42)	Тяжка форма (n = 22)	
0,84±0,05*	1,52±0,18*	2,42±0,17*	0,47±0,06

Примітка:

\* - статистично значуща різниця досліджуваних показників порівняно з контрольною групою умовно здорових осіб ( $p < 0,001$ ).

Як видно з даних, наведених у таблиці, існувала чітка тенденція до зростання середнього індексу ОНІ-S зі збільшенням тяжкості COVID-19. Пацієнти з легким перебігом захворювання мали нижчий індекс (0,84±0,05 бала), ніж пацієнти з середнім перебігом (1,52±0,18 бала), а вони, відповідно, мали нижчий індекс, ніж пацієнти з тяжким перебігом захворювання.

Пацієнти з тяжким перебігом COVID-19 характеризувалися найвищим середнім показником ОНІ-S (2,42±0,17 бала), що свідчив про значне погіршення стану здоров'я ротової порожнини в цій групі. Виходячи з таких змін, можна зробити висновок щодо значного впливу важкого перебігу хвороби на стан

здоров'я ротової порожнини та здатність пацієнтів дотримуватися гігієнічних навичок.

У порівнянні з контрольною групою, у якої середній показник відповідав хорошему рівню гігієни ротової порожнини, пацієнти з усіма формами COVID-19 мали достовірно вищий середній індекс ОНІ-S.

### **3.4 Результати визначення кислотостійкості емалі зубів серед обстежених пацієнтів**

Одним з аспектів, що потребує особливої уваги, є дослідження кислотостійкості зубної емалі у пацієнтів, які перенесли COVID-19, у порівнянні з умовно здоровими особами контрольної групи. З урахуванням можливого впливу вірусу на фізіологічні процеси у ротовій порожнині, важливо визначити, чи відбулися зміни у стійкості емалі, яка є ключовою для збереження орального здоров'я. Дослідження проводилося за допомогою показника ТЕР, який визначає стійкість зубної емалі до впливу кислот (табл. 3.4).

*Таблиця 3.4*

#### **Характеристика середніх значень показника ТЕР, бали, (M±m)**

Основна група ( n = 90)			Контрольна група (n = 20)
Легка форма (n = 26)	Середня форма (n = 42)	Тяжка форма (n = 22)	
4,06±0,17*	6,23±0,26*	8,46±0,21*	1,75±0,19

Примітка:

\* - статистично значуща різниця досліджуваних показників порівняно з контрольною групою умовно здорових осіб (p<0,001).

Під час дослідження був виявлений взаємозв'язок між тяжкістю захворювання та кислотостійкістю емалі. Пацієнти з тяжким перебігом COVID-19 мали найвищий середній бал показника TEP ( $8,46 \pm 0,21$  бала), що вказувало на зниження структурно-функціональної резистентності емалі й високий ступінь ризику виникнення карієсу. Також слід зазначити зменшення кислотної резистентності емалі залежно від тяжкості перенесеного захворювання COVID-19. Пацієнти, в анамнезі яких була легка форма коронавірусної хвороби, мали менше значення показника TEP ( $4,06 \pm 0,17$  бала), аніж пацієнти з середньою тяжкістю захворювання ( $6,23 \pm 0,26$  бала), а ті, відповідно, відзначилися більшою стійкістю емалі до дії кислот, аніж пацієнти, що перенесли COVID-19 в тяжкій формі, що наголошує на впливі COVID-19 не тільки на тверді тканини зубів, а й на ротову рідину, яка відіграє ключову роль в динамічному процесі «демінералізації-ремінералізації» емалі зубів.

### **3.5 Результати дослідження рівнів тривожності пацієнтів**

Відомо, що захворювання ротової порожнини негативно впливають на її функції, а також на загальне самопочуття, самооцінку та соціальну активність пацієнтів. Наприклад, карієс зубів може призвести до порушень жування, зниження апетиту, проблем зі сном, поганої успішності в навчанні та роботі [373]. Поганий стан здоров'я ротової порожнини, спричинений карієсом, є одним з найпоширеніших захворювань у всьому світі. Воно має значний вплив на людей протягом усього життя і є основною причиною подальших ускладнень, що призводять до втрати зубів, яким можна було б запобігти [374].

У науковій літературі, окрім наслідків для фізичного здоров'я, економіки та суспільства, дедалі частіше зустрічаються повідомлення про психологічний вплив пандемії коронавірусної хвороби на загальний стан пацієнтів.

Саме вищеперераховані факти стали підґрунтям для аналізу контингенту пацієнтів за допомогою тесту реактивної та особистісної тривожності Спілбергера-Ханіна (табл. 3.5).

Порівняльний аналіз результатів груп пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, та умовно здорових осіб переконливо довів, що при цьому захворюванні має місце значне підвищення нормативного рівня обох типів тривожності.

Таблиця 3.5

**Результати опитувальника Спілбергера-Ханіна осіб, які перехворіли на COVID-19, та умовно здорових осіб, бали, (M±m)**

Показники опитувальника Спілбергера-Ханіна	Основна група (n = 90)			Контрольна група (n = 20)
	Легка форма (n = 26)	Середня форма (n = 42)	Тяжка форма (n = 22)	
Ситуативна тривожність	29,4±0,56**	37,5±1,01*	58,35±0,26*	26,5±0,63
Особистісна тривожність	30,86±0,63***	35,43±1,43*	47,42±0,32*	28,55±0,94

Примітки:

1. \* - статистично значуща різниця досліджуваних показників порівняно з контрольною групою умовно здорових осіб ( $p < 0,001$ ).

2.\*\* - статистично значуща різниця досліджуваних показників порівняно з контрольною групою умовно здорових осіб ( $p < 0,01$ ).

3.\*\*\* - статистично значуща різниця досліджуваних показників порівняно з контрольною групою умовно здорових осіб ( $p < 0,05$ ).

Отримані під час дослідження результати свідчили про значущі відмінності в рівнях ситуативної тривожності між різними формами перебігу COVID-19. Пацієнти з легкою формою мали показник  $29,4 \pm 0,56$  бала, що вказувало на низький рівень тривожності в цій підгрупі. При середній тяжкості захворювання показники зростали до  $37,5 \pm 1,01$  бала, а при тяжкій формі досягали високого значення  $58,35 \pm 0,26$  бала, що свідчило про виражену ситуативну тривожність, тоді як у пацієнтів з контрольної групи середній результат склав  $26,5 \pm 0,63$  бала, що вказувало на найнижчий рівень ситуативної тривожності серед усього контингенту обстежених.

Отримані дані підтверджували те, що пацієнти, які перехворіли на коронавірусну хворобу, виявили вищу реакцію на ситуаційний стрес порівняно з умовно здоровими пацієнтами. Високий рівень ситуативної тривожності серед пацієнтів, що мали в анамнезі випадок коронавірусного захворювання, сигналізував про емоційну нестабільність і труднощі в адаптації до нових або непередбачуваних ситуацій. На противагу цьому, низький рівень ситуативної тривожності вказував на кращий контроль емоцій та спроможність умовно здорових пацієнтів ефективніше вирішувати стресові ситуації.

Різниця між показниками особистісної тривожності в тесті Спілбергера-Ханіна серед обстежених пацієнтів також була значущою. Пацієнти з легким перебігом захворювання продемонстрували рівень особистісної тривожності, який становив  $30,86 \pm 0,63$  бала. Порівняно з умовно здоровими особами, які мали показник  $28,55 \pm 0,94$  бала, спостерігалось зростання тривожності у пацієнтів з легким перебігом COVID-19, хоча обидва показники відповідали низькому рівню особистісної тривожності. У пацієнтів з середнім перебігом захворювання цей показник зростав до  $35,43 \pm 1,43$  бала, а в підгрупі із тяжкою формою захворювання досягав значення  $47,42 \pm 0,32$  бала, вказуючи на значний рівень особистісної тривожності. Порівняно з умовно здоровими особами пацієнти, які перехворіли на COVID-19, мали вищі рівні тривожності, особливо у підгрупах із середньою та тяжкою формами захворювання. З огляду на ці показники, можна

зробити висновок про різницю в емоційній стабільності між обстеженим контингентом пацієнтів та їхнім психоемоційним станом.

Вищі рівні особистісної тривожності у пацієнтів з коронавірусною хворобою в анамнезі відображали схильність до внутрішніх переживань, тривоги та емоційних труднощів. З іншого боку, низький рівень особистісної тривожності серед умовно здорових пацієнтів свідчив про результативніший контроль над емоціями та позитивне сприйняття життєвих ситуацій.

Підсумовуючи вищесказане, можна зробити висновок про важливість урахування психологічного стану пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, при розробці майбутніх стратегій лікування.

### **3.6 Результати дослідження якості життя пацієнтів**

Використання загальноприйнятих підходів до визначення якості життя відкриває широкі перспективи для відстеження стану здоров'я пацієнтів.

«SF-36» або «Загальний опитувальник здоров'я 36 пунктів», як інструмент для оцінки якості життя людей з погляду їхнього фізичного та психічного здоров'я, набув широкого використання завдяки своїм значним перевагам: розповсюдженого застосування серед кола клінічних досліджень, надійності, адаптивності, легкості використання при порівняльному аналізі та можливості оцінити цілісну ситуацію хвороби очима пацієнта. Отримані результати опитувальника якості життя SF-36 узагальнені в таблиці 3.6.

В умовно здорових осіб контрольної групи та осіб, які перехворіли на COVID-19, спостерігалися значні різниці в показниках за шкалою SF-36. Пацієнти, які перенесли COVID-19, відчували виражений дискомфорт у повсякденній діяльності: ця хвороба негативно вплинула на якість їхнього життя як з фізичного, так і з психологічного погляду, при цьому слід зазначити, що порушення вплинули на практично всі аспекти соціального, емоційного та побутового життя.

Таблиця 3.6

Результати опитувальника SF – 36 здорових осіб контрольної групи та пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, бали, (M±m)

Показники дослідження	Основна група (n = 90)			Контрольна група (n = 20)
	Легка форма (n = 26)	Середня форма (n = 42)	Тяжка форма (n = 22)	
Фізичне функціонування (PF)	83,1±1,18*	71±1,25*	63±0,61*	93,5±0,89
Вплив фізичного стану на рольове функціонування (RP)	72,83±3,32***	67,5±3,2**	37,7±2,33*	83,75±3,75
Інтенсивність болю (BP)	77,13±1,3***	55,63±1,5*	48±1,55*	83±2,05
Загальний стан здоров'я (GH)	80,5±1,5**	63,86±2,27*	57±1,53*	86,8±1,65
Життєздатність (VT)	79±1,8*	68,3±1,4*	60±0,78*	86,3±0,95
Соціальне функціонування (SF)	73,55±2,27***	57,5±2,21*	36,6±1,56*	81,25±3,07

Продовження табл. 3.6

Вплив емоційного стану на рольове функціонування (RE)	74,43±4,06***	65,1±4,08*	43,2±2,3*	86,4±3,82
Самооцінка психічного стану здоров'я (MH)	73,63±2,1***	61,6±1,8*	49,5±1,05*	79±1,6

Примітки:

1. \* - статистично значуща різниця досліджуваних показників порівняно з контрольною групою умовно здорових осіб ( $p < 0,001$ ).
2. \*\* - статистично значуща різниця досліджуваних показників порівняно з контрольною групою умовно здорових осіб ( $p < 0,01$ ).
3. \*\*\* - статистично значуща різниця досліджуваних показників порівняно з контрольною групою умовно здорових осіб ( $p < 0,05$ ).

Як свідчать наведені у таблиці дані, всі показники фізичного та психологічного компонентів добробуту перебували в прямій залежності від ступеня тяжкості перенесеного захворювання. Пацієнти, що мали в анамнезі легку форму коронавірусної хвороби, демонстрували найвищі показники, а ті, що перехворіли на тяжку форму – найнижчі.

Високий показник фізичного функціонування (PF) серед пацієнтів з легкою формою захворювання (83,1±1,18 бала) вказував на збереження фізичного потенціалу для виконання типових повсякденних задач без порушення звичного життєвого ритму. При середній та тяжкій формах спостерігалось зниження PF

( $71 \pm 1,25$  та  $63 \pm 0,61$  бала відповідно). Наведені результати вказували на зниження повсякденної активності при виконанні елементарних для здорової людини задач: зійти сходами, понести сумку з харчовими продуктами, пройти відстань в один або декілька кварталів тощо. На противагу пацієнтам, що перехворіли, об'єм повсякденного фізичного навантаження, який може витримати респондент умовно здорової групи, був значно вищим ( $93,5 \pm 0,89$  бала), що доводить вплив COVID-19 на фізичне самопочуття.

Привертає до себе увагу високий ступінь обмеження виконання роботи або повсякденних зобов'язань, пов'язаних з хворобою. Так показник рольового фізичного функціонування у пацієнтів з легкою формою був доволі високим, хоча й нижчим у порівнянні з умовно здоровими пацієнтами ( $72,83 \pm 3,32$  бала проти  $83,75 \pm 3,75$  бала відповідно), що вказувало на добре збережене рольове функціонування. При середній та тяжкій формах спостерігалось зниження RP ( $67,5 \pm 3,2$  бала та  $37,7 \pm 2,33$  бала відповідно). Наведені результати вказували на значущу різницю у спроможності розподіляти свій час та енергію між рольовими обов'язками та іншими аспектами життя, що безпосередньо впливало на якість життя та загальний стан здоров'я.

Показник VP серед тих, хто перехворів у легкій формі, знаходився на помірно високому рівні ( $77,13 \pm 1,3$  бала), що вказувало на наявність деякого фізичного дискомфорту. Середній та тяжкий ступінь COVID-19 були пов'язані зі значущим зниженням показника інтенсивності болю ( $55,63 \pm 1,5$  бала та  $48 \pm 1,55$  бала відповідно), що може бути пов'язано як з комплексом проблем після перенесеного COVID-19, так і з його лікуванням, а також із впливом інтенсивного больового синдрому на здатність пацієнтів вести звичний спосіб життя.

Захворювання закономірно послужило причиною формування пацієнтами песимістичного уявлення про свій загальний стан здоров'я. Порівнюючи показники шкали GH видно, що умовно здорові пацієнти мали високий показник ( $86,8 \pm 1,65$  бала), що засвідчував їхнє добре самопочуття та високий показник

загального рівня здоров'я; серед пацієнтів, що перехворіли, спостерігалось лінійне зниження показника GH залежно від ступеня тяжкості COVID-19.

З числових результатів стає очевидним, що хвороба значно вплинула на психологічний аспект здоров'я пацієнтів. За показником МН рівень загального психологічного здоров'я у пацієнтів, що перенесли тяжку форму коронавірусної хвороби, виявився найнижчим ( $49,5 \pm 1,05$  бала), що вказувало на наявність психологічних труднощів чи дистресу учасників цієї підгрупи. Пацієнти із середнім ступенем тяжкості мали вищий показник МН ( $61,6 \pm 1,8$  бала), що говорив про те, що досліджені особи, в середньому, оцінювали свій психологічний стан, як задовільний. Пацієнти з легкою формою мали досить високий, порівняно з іншими, показник МН –  $73,63 \pm 2,1$  бала, хоча і менший за учасників контрольної групи –  $79 \pm 1,6$  бала.

Високий показник психічного здоров'я у контрольній групі свідчив про вищий рівень психологічного добробуту та загальної емоційної стабільності.

Пацієнти, які перехворіли на COVID-19, також зазнавали психологічних труднощів з боку зниження енергетичного потенціалу за шкалою VT, що проявлялося в психічній виснаженості, скаргах на втому, відсутності сил та енергії. Проблеми психосоціального характеру поглиблювали ситуацію і призводили до виникнення негативних емоційних реакцій та установок. Середньостатистичні значення шкали соціального функціонування (SF) у пацієнтів з легкою формою склали  $73,55 \pm 2,27$  бала, вказуючи на збереження соціальної активності, проте інші дві підгрупи досліджуваних пацієнтів відзначалися зниженням соціальних взаємодій ( $57,5 \pm 2,21$  бала та  $36,6 \pm 1,56$  бала відповідно для пацієнтів середнього та тяжкого ступеня). Умовно здорові пацієнти мали високий показник, вказуючи на здатність до активної соціальної участі ( $81,25 \pm 3,07$  бала).

Результати пацієнтів із середнім ( $65,1 \pm 4,08$  бала) та тяжким ( $43,2 \pm 2,3$  бала) ступенями COVID-19 пов'язані зі значущим зниженням RE, що демонструвало суттєве погіршення їхньої соціальної активності, зменшення рівня комунікації

через стан здоров'я, викликане впливом негативних емоцій. Пацієнти з легкою формою мали високий показник ( $74,43 \pm 4,06$  бала), що свідчило про невеликий вплив емоційного стану на рольове функціонування. Пацієнти контрольної групи, згідно з їхніми результатами ( $86,4 \pm 3,82$  бала), зазнали мінімального впливу емоційної складової в повсякденній діяльності.

Таким чином, проведене дослідження довело здатність COVID-19 викликати довгострокові проблеми, що безпосередньо впливають на якість життя пацієнтів і, відповідно, на вірогідність розвитку стоматологічних захворювань та сприятливість їх прогнозу.

Висновки до розділу:

1. Під час проведення дослідження встановлено високу поширеність карієсу в усіх підгрупах пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, що свідчить про значущість проблеми зі здоров'ям ротової порожнини в цій групі.

2. Виявлено пряму залежність між тяжкістю перебігу коронавірусної хвороби та інтенсивністю карієсу зубів: легка форма захворювання супроводжувалася помірним впливом на стан твердих тканин зубів, що відображено показником інтенсивності карієсу  $4,3 \pm 0,38$  зуба ( $p < 0,01$ ), у той час як середній ступінь тяжкості COVID-19 асоціюється із вищим показником інтенсивності карієсу –  $7,8 \pm 0,29$  зуба, а тяжкий –  $9,8 \pm 0,32$  зуба,  $p < 0,001$ .

3. Проведене дослідження виявило чітку тенденцію до зростання значення індексу ОНІ-S зі збільшенням тяжкості COVID-19. Пацієнти, які перенесли легку форму захворювання, мали найнижчий індекс, а саме  $0,84 \pm 0,05$  бала,  $p < 0,001$ . Пацієнти з середнім перебігом мали вищий індекс ( $1,52 \pm 0,18$  бала,  $p < 0,001$ ), а з тяжким перебігом – найвищий ( $2,42 \pm 0,17$  бала,  $p < 0,001$ ), що свідчить про значне погіршення гігієни ротової порожнини в третій підгрупі.

4. Дослідження підтвердило безпосередній зв'язок між тяжкістю перебігу COVID-19 та зниженням кислотостійкості емалі. Пацієнти, які перенесли тяжкий перебіг хвороби, мали найвищий середній бал показника ТЕР ( $8,46 \pm 0,21$  бала,

$p < 0,001$ ), що свідчило про високий ступінь ризику виникнення карієсу та зниження структурно-функціональної резистентності емалі.

5. Виявлена статистично значуща різниця в показниках ситуативної та особистісної тривожності за тестом Спілбергера-Ханіна між пацієнтами, які перехворіли на COVID-19, та умовно здоровими пацієнтами. Загальною тенденцією є те, що пацієнти, які перенесли коронавірусну хворобу, демонструють вищий рівень тривожності, як ситуативної, так і особистісної, у порівнянні з умовно здоровими особами. Отримані результати підтвердили здатність COVID-19 впливати на емоційний стан пацієнтів, проявляючись у підвищеному рівні тривожності та більшій емоційній нестабільності, особливо в ситуаціях, пов'язаних зі стресом.

6. Встановлено, що пацієнти, які перенесли COVID-19, відчували сильний дискомфорт у повсякденній діяльності, а хвороба значно погіршила якість їхнього життя з фізичної та психологічної точки зору. Важливо зазначити, що ці розлади торкнулися майже всіх аспектів соціального, емоційного та побутового життя.

Основні наукові результати розділу опубліковані в працях авторки:

1. Діасамідзе, М. Е., & Савельєва, Н. М. (2023). Кореляційні зв'язки між карієсом зубів і клінічними показниками ротової порожнини в осіб, які перехворіли на COVID-19, із урахуванням психоемоційного стану. *Український стоматологічний альманах*, (2), 10–14. <https://doi.org/10.31718/2409-0255.2.2023.02> [375].

2. Діасамідзе, М. Е., & Діасамідзе, Е. Д. (2023). Вплив COVID-19 на якість життя пацієнтів у стоматологічній практиці: аналіз стану здоров'я та психосоціального добробуту. *Український стоматологічний альманах*, (4), 80–84. <https://doi.org/10.31718/2409-0255.4.2023.13> [376].

3. Діасамідзе, М. Е. (2022). Діагностична цінність та прогностична значимість показників ротової рідини щодо ризику розвитку карієсу зубів у осіб, які

перехворіли на COVID-19. *Теорія та практика сучасної стоматології*: матеріали Всеукр. дистанц. науково-практ. конф., м. Харків, 9 лют., 18–19. [377].

4. Діасамідзе, М. Е., & Савельєва, Н. М. (2022). Вплив пандемії COVID-19 на здоров'я та соціальний стан пацієнтів у стоматологічній практиці: аналіз якості життя та психосоціального благополуччя. *Modern Approaches to Problem Solving in Science and Technology*: II International scientific and practical conference, Warsaw, 15–17 November, 227–230 [378].

5. Diasamidze, M. E. (2023). Doctor-patient interaction in dental care during the coronavirus pandemic. *Collective thinking: unifying scientific approaches in multifaceted research*: III International scientific and practical conference, Amsterdam, 29 November – 1 December, 229–231 [379].

## РОЗДІЛ 4

### РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА АНАЛІЗУ ФАКТОРІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА РОЗВИТОК КАРІЄСУ ЗУБІВ СЕРЕД ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ

#### 4.1 Характеристика біофізичних параметрів ротової рідини серед обстежених пацієнтів

Результати, що характеризують основні показники стану біологічного середовища ротової порожнини серед обстежених пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, а також умовно здорових осіб контрольної групи, представлені в таблиці 4.1.

З представлених у таблиці даних можна визначити, що середні значення більшості розглянутих показників у пацієнтів основної групи виявили достовірні статистичні відмінності у порівнянні з особами контрольної групи.

*Таблиця 4.1*

**Результати дослідження швидкості слиновиділення, в'язкості, рН ротової рідини та кислотно-лужного стану в ротовій порожнині пацієнтів, (M±m)**

Показники дослідження	Основна група ( n = 90)			Контрольна група (n = 20)
	Легка форма (n = 26)	Середня форма (n = 42)	Тяжка форма (n = 22)	
Швидкість слиновиділення, мл/хв.	0,41±0,01*	0,31±0,03*	0,24±0,05*	0,65±0,02

Продовження табл. 4.1

В'язкість ротової рідини, відн. од	1,46±0,06**	2,06±0,09*	2,82±0,07*	1,21±0,06
pH ротової рідини	6,93±0,02*	6,10±0,04*	5,73±0,06*	7,05±0,01
Буферна ємність ротової рідини	6,27±0,11*	5,73±0,09*	4,32±0,07*	7,52±0,2

Примітки:

1. \* - статистично значуща різниця досліджуваних показників порівняно з контрольною групою умовно здорових осіб ( $p < 0,001$ ).

2.\*\* - статистично значуща різниця досліджуваних показників порівняно з контрольною групою умовно здорових осіб ( $p < 0,01$ ).

Аналіз результатів основних показників гомеостазу ротової порожнини, зокрема вимірювання pH, показав, що концентрація іонів водню в ротовій рідині обстежуваних осіб у групах дослідження коливалася від кислої до слабо-лужної. Також слід зазначити, що значення pH ротової рідини у пацієнтів, які перехворіли на коронавірусну хворобу, виявились значно нижчими, ніж в осіб з контрольною групою.

Зі зростанням важкості перенесеного захворювання відзначалося значуще зменшення концентрації компонентів  $H^+$  і зсув кислотно-лужного балансу в напрямку ацидозу. Можна припустити, що відхилення в кислотно-лужному балансі, які виходять за межі гомеостазу ротової порожнини, можуть мати негативний вплив на її загальний стан.

Регуляція кислотно-лужної рівноваги в ротовій порожнині здійснюється за допомогою її буферних властивостей. Вивчення показників бікарбонатної буферної системи ротової порожнини у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, виявило зміни, схожі на ті, які спостерігаються при вимірюванні рН. Буферна ємність поступово зменшувалася, досягаючи найнижчого середнього значення у пацієнтів, що перехворіли на тяжку форму захворювання ( $4,32 \pm 0,07$ ).

Буферна ємність демонструє пряму пропорціональність до обсягу виділеної ротової рідини слинними залозами. Важливо відзначити високий ступінь зменшення секреції слини в осіб, які перенесли захворювання у тяжкій формі. У цієї категорії пацієнтів спостерігалось зниження швидкості слиновиділення у 2,7 рази порівняно з контрольною групою ( $0,65 \pm 0,02$  проти  $0,24 \pm 0,05$ ).

Однією з біофізичних властивостей ротової рідини, що впливає на стан ротової порожнини, є її в'язкість. На нашу думку, високов'язка РР у пацієнтів, що перенесли COVID-19, пов'язана з помітним зменшенням обсягу секретованої слини. Особливо вищезазначена тенденція виражена в пацієнтів, які мали в анамнезі тяжку форму захворювання, чия в'язкість складала  $2,82 \pm 0,07$  відн. од.

Отже, після аналізу наведених результатів можна зробити висновок, що COVID-19 веде до порушення функції слиновиділення. Це виявляється у зменшенні об'єму виділеної РР, збільшенні її в'язкості, а також відхиленні рН середовища в бік ацидозу, що супроводжується зменшенням ємності бікарбонатного буфера.

#### **4.2 Результати дослідження активності альфа-амілази в ротовій рідині**

Важливим аспектом у вивченні розвитку карієсогенної ситуації ротової порожнини є визначення активності  $\alpha$ -амілази, яка становить собою органоспецифічний фермент та віддзеркалює процеси білкового синтезу.

За даними дослідження встановлено (табл. 4.2), що у здорових осіб групи контролю активність  $\alpha$ -амілази дорівнювала  $251 \pm 7,90$  одиниць Вольгемута, що

було вищим у порівнянні зі значеннями серед обстежених, які перехворіли на коронавірусну хворобу: пацієнти з легкою формою мали середній показник  $201 \pm 8,26$ , з середньою –  $161 \pm 7,36$ , тяжкою –  $122 \pm 7,94$ , що говорить про лінійне зниження активності альфа-амілази у пацієнтів з COVID-19 відповідно до тяжкості перенесеного захворювання [380].

Таблиця 4.2

**Результати дослідження амілолітичної активності ротової рідини, од. Вольгемута, (M±m)**

Основна група ( n = 90)			Контрольна група (n = 20)
Легка форма (n = 26)	Середня форма (n = 42)	Тяжка форма (n = 22)	
$201 \pm 8,26^*$	$161 \pm 7,36^*$	$122 \pm 7,94^*$	$251 \pm 7,90$

Примітка:

\* - статистично значуща різниця досліджуваних показників порівняно з контрольною групою умовно здорових осіб ( $p < 0,001$ ).

### **4.3 Оцінка регуляції антимікробних властивостей ротової рідини у мікробіоті ротової порожнини**

Для оцінки активності показників, що характеризують мікробіологічний стан ротової порожнини у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, вивчали активність уреаз та лізоциму у ротовій рідині, а також виявляли ступінь дисбіозу на основі їхнього співвідношення.

Як видно з даних, наведених у таблиці 4.3, середнє значення активності уреаз у пацієнтів, які перехворіли на коронавірусну хворобу, було вище, ніж у групі умовно здорових пацієнтів, що вказувало на збільшення мікробного обміненія ротової порожнини.

Таблиця 4.3

**Активність уреазы, лізоциму й ступінь дисбіозу в ротовій рідині серед обстежених пацієнтів, (M±m)**

Показники дослідження	Основна група ( n = 90)			Контрольна група (n = 20)
	Легка форма (n = 26)	Середня форма (n = 42)	Тяжка форма (n = 22)	
Активність лізоциму, од/мл	110±10***	89±12**	77±11*	137±8
Активність уреазы, мккат/л	0,096±0,011*	0,131±0,012*	0,148±0,013*	0,055±0,002
Ступінь дисбіозу, од	2,17±0,3*	3,66±0,2*	4,78±0,5*	1±0,01

Примітки:

1.\* - статистично значуща різниця досліджуваних показників порівняно з контрольною групою умовно здорових осіб (p<0,001).

2.\*\* - статистично значуща різниця досліджуваних показників порівняно з контрольною групою умовно здорових осіб (p<0,01).

3.\*\*\* - статистично значуща різниця досліджуваних показників порівняно з контрольною групою умовно здорових осіб (p<0,05).

Для пацієнтів з легким перебігом захворювання збільшення цього показника порівняно з контрольною групою становило в 1,7 раза, із середнім – 2,38 раза, із тяжким – 2,69 раза. Також додатково слід зазначити зниження активності лізоциму серед контингенту пацієнтів, що мали в анамнезі випадок COVID-19.

Характерним наслідком, який витікав із підвищення активності уреазы та зниження активності лізоциму, було збільшення показника ступеня дисбіозу. Це свідчило про порушення співвідношення нормальної мікробіоти в організмі як результат розвитку дефіциту місцевого неспецифічного імунітету.

Зазначені відмінності в активності ферментів можуть служити основою для подальших наукових досліджень у цьому напрямку, а також для розробки профілактичних та лікувальних заходів.

#### 4.4 Аналіз біохімічних маркерів мінерального обміну ротової рідини

Ротова рідина як основне джерело надходження кальцію, фосфору та інших мінеральних елементів в емаль зуба впливає на її фізичні й хімічні властивості, у тому числі й на резистентність до карієсу. Завдяки мінеральним компонентам ротової рідини та ферментивній дії відбувається не лише процес дозрівання емалі зубів після прорізування, а й регулювання її обмінних процесів.

Для оцінки мінерального гомеостазу нами було досліджено вміст Са, Р, а також досліджено активність лужної фосфатази (табл 4.4.).

Таблиця 4.4

**Показники мінерального обміну ротової рідини серед обстежених пацієнтів, (M±m)**

Показники дослідження	Основна група ( n = 90)			Контрольна група (n = 20)
	Легка форма (n = 26)	Середня форма (n = 42)	Тяжка форма (n = 22)	
Са заг, ммоль/л	1,42±0,049*	1,23±0,044*	1,08±0,034*	1,88±0,054
Р неорг, ммоль/л	2,63±0,109*	2,24±0,057*	2,09±0,074*	3,95±0,212

Продовження табл. 4.4

Лужна фосфатаза, Од/л	63,25±1,32**	45,32±3,45*	28,26±4,70*	75,15±5,75
-----------------------------	--------------	-------------	-------------	------------

Примітки:

1.\* - статистично значуща різниця досліджуваних показників порівняно з контрольною групою умовно здорових осіб ( $p < 0,001$ ).

2.\*\* - статистично значуща різниця досліджуваних показників порівняно з контрольною групою умовно здорових осіб ( $p < 0,05$ ).

Результати дослідження вмісту основних мінеральних компонентів та ферментативної активності ротової рідини у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, та умовно здорових осіб, свідчать про значущу відмінність між цими групами. Відомо, що забезпечення життєдіяльності зубів залежить від участі кальцію та фосфатів у метаболічних процесах між системами «емаль – ротова рідина». При аналізі мінерального потенціалу ротової рідини встановлено істотні відмінності між пацієнтами з коронавірусною хворобою в анамнезі, та умовно здоровими особами. Пацієнти з легкою формою захворювання мали середню концентрацію кальцію в ротовій рідині  $1,42 \pm 0,049$  ммоль/л, тоді як у пацієнтів із середньою формою ця концентрація дорівнювала  $1,23 \pm 0,044$  ммоль/л, а при тяжкій формі відбувалося подальше зниження до  $1,08 \pm 0,034$  ммоль/л. Порівняно з цими групами умовно здорові особи мали вищий рівень загального кальцію в ротовій рідині, а саме  $1,88 \pm 0,054$  ммоль/л.

При аналізі вмісту неорганічного фосфору у ротовій рідині встановлено, що вміст фосфору у пацієнтів, що перенесли тяжку форму COVID-19, був у 1,88 рази меншим, аніж в умовно здорових пацієнтів ( $2,09 \pm 0,074$  ммоль/л та  $3,95 \pm 0,212$  ммоль/л відповідно), а результати пацієнтів з легкою та середньою формами

знаходились поза межами нормальних значень ( $2,63 \pm 0,109$  ммоль/л та  $2,24 \pm 0,057$  ммоль/л відповідно). Отримані зміни в концентрації кальцій-фосфатних сполук вказують на порушення рівноваги мінерального обміну ротової рідини, що надалі буде слугувати додатковим чинником розвитку карієсогенної ситуації в ротовій порожнині.

Було виявлено значне зменшення концентрації лужної фосфатази в ротовій рідині у пацієнтів основної групи, що корелює зі зростанням тяжкості перебігу COVID-19. Найбільш виражена відмінність спостерігається при порівнянні осіб із тяжкою та легкою формами захворювання ( $28,26 \pm 4,70$  Од/л проти  $63,25 \pm 1,32$  Од/л відповідно).

Лужна фосфатаза сприяє утриманню оптимального балансу між демінералізацією та ремінералізацією емалі. Її знижена концентрація може вплинути на процес мінералізації, зробивши емаль менш стійкою до дії кислот, що збільшує ризик карієсу, особливо це стосується осіб, які вже мають інші фактори ризику для карієсу, такі як недостатній догляд за ротовою порожниною, неправильне харчування чи інші стани, які призводять до зниження мінералізації емалі.

Таким чином, отримані результати мінерального потенціалу ротової рідини свідчили про достовірні відмінності концентрації основних неорганічних компонентів ротової рідини (кальцій, фосфор) та регуляторів її мінерального гомеостазу (активності лужної фосфатази) між двома групами обстежених пацієнтів та доводили безпосередній вплив COVID-19 на збільшення вірогідності розвитку каріозного ураження твердих тканин зубів.

#### **4.5 Оцінка вмісту глюкози в ротовій рідині**

Дослідження рівня глюкози в ротовій рідині має важливе значення для оцінки карієсогенного потенціалу середовища порожнини рота, оскільки саме глюкоза є основним субстратом для метаболізму мікроорганізмів зубної бляшки,

зокрема *Streptococcus mutans* та *Lactobacillus spp.*, які беруть участь у ферментації вуглеводів з утворенням органічних кислот [155]. Доведено, що у пацієнтів із гіперглікемією, зокрема в осіб із порушеною толерантністю до глюкози та цукровим діабетом, спостерігається підвищений рівень глюкози в ротовій рідині, що корелює з вищою карієсогенністю [1]. Крім того, концентрація глюкози в ротовій рідині може бути маркером змін у складі слини, які впливають на її буферні властивості та антимікробний потенціал [110, 134].

Визначені показники вмісту глюкози у ротовій рідині пацієнтів, що були досліджені, представлені в таблиці 4.5 [380].

Таблиця 4.5

**Результати аналізу концентрації глюкози в ротовій рідині, ммоль/л, (M±m)**

Основна група ( n = 90)			Контрольна група (n = 20)
Легка форма (n = 26)	Середня форма (n = 42)	Тяжка форма (n = 22)	
0,81±0,02*	1,07±0,05*	1,41±0,07*	0,29±0,03

Примітка:

\* - статистично значуща різниця досліджуваних показників порівняно з контрольною групою умовно здорових осіб ( $p < 0,001$ ).

Згідно з отриманими даними, динаміка показників у пацієнтів, які перенесли COVID-19, характеризувалася тенденцією до підвищення порівняно з показниками контрольної групи. При цьому, найзначніше підвищення рівня глюкози у ротовій рідині спостерігалось серед пацієнтів, які перенесли тяжку форму захворювання ( $1,41 \pm 0,07$  ммоль/л).

За інформацією, наданою у таблиці, виявлено суттєве зростання середнього рівня глюкози в ротовій рідині від підгрупи пацієнтів з легкою формою

( $0,81 \pm 0,02$  ммоль/л) та середньою ( $1,07 \pm 0,05$  ммоль/л) до тяжкої ( $1,41 \pm 0,07$  ммоль/л) форми захворювання. У науковому контексті важливо враховувати ці зміни в площині їхнього потенційного впливу на здоров'я ротової порожнини, зокрема на розвиток карієсу, бо підвищений рівень глюкози в ротовій рідині здатен сприяти розмноженню бактерій та утворенню кислого середовища, що сприяє демінералізації зубів і розвитку карієсу.

#### 4.6 Імунологічний статус ротової рідини серед обстежених пацієнтів

Як відомо, саме від стану функціональної активності місцевих захисних механізмів та перебігу процесів мінералізації емалі за допомогою обміну іонами з оточуючою середою залежить здатність організму протидіяти основним стоматологічним захворюванням, зокрема карієсу зубів.

Протекторна функція ротової рідини загалом зумовлена її складом, тобто наявністю компонентів, що володіють антибактеріальними властивостями. Ефективність їхньої функції визначає стан місцевого мікробіоценозу, який виступає ключовою ланкою у патогенезі більшості стоматологічних захворювань.

Серед важливих показників стану місцевого імунітету значущим є рівень sIgA, що становить до 90% від усіх фракцій імуноглобулінів у ротовій рідині та альфа-дефензину, що відіграють вирішальну роль у профілактиці карієсу завдяки своїм антимікробним властивостям та модуляції імунної відповіді. Результати визначення концентрації імуноглобуліну sIgA представлені у таблиці 4.6 та на рисунку 4.1 [380].

Таблиця 4.6

#### Показники концентрації секреторного імуноглобуліну (sIgA) в ротовій рідині, мкг/мл, (M±m)

Основна група ( n = 90)			Контрольна група (n = 20)
Легка форма (n = 26)	Середня форма (n = 42)	Тяжка форма (n = 22)	

Продовження табл. 4.6

114,65±1,92**	100,44±2,75*	88,02±1,93*	123,55±2,16
---------------	--------------	-------------	-------------

Примітки:

1.\* - статистично значуща різниця досліджуваних показників порівняно з контрольною групою умовно здорових осіб ( $p < 0,001$ ).

2.\*\* - статистично значуща різниця досліджуваних показників порівняно з контрольною групою умовно здорових осіб ( $p < 0,01$ ).

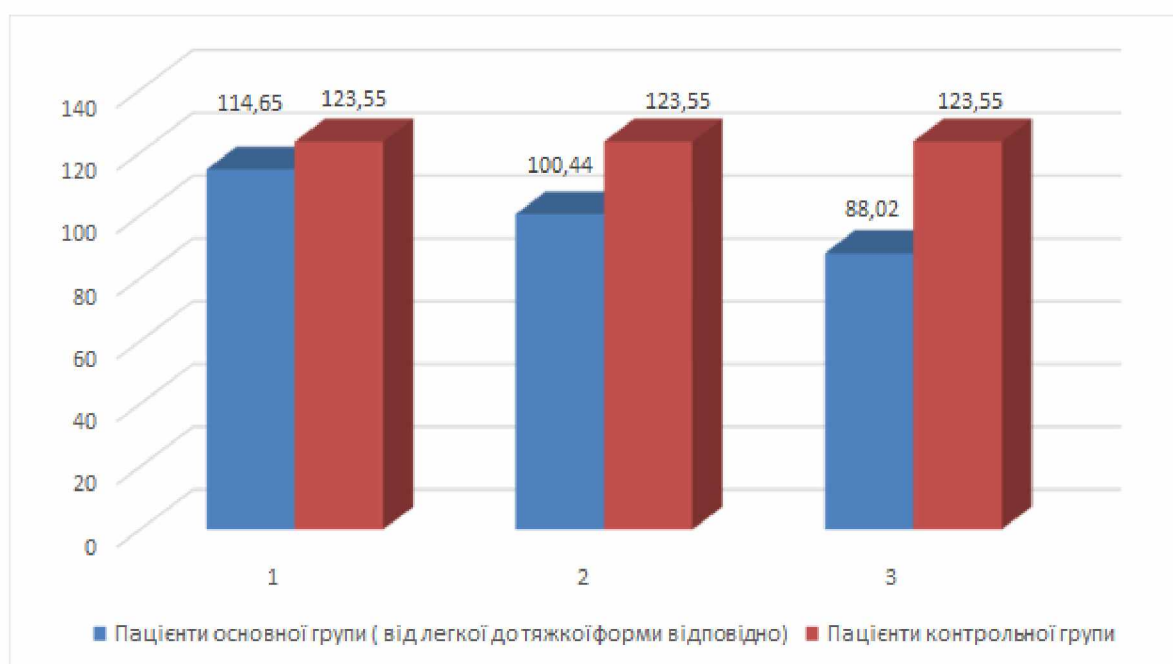


Рис. 4.1 Показники концентрації секреторного імуноглобуліну (sIgA) в ротовій рідині, мкг/мл

Результати проведених досліджень продемонстрували, що за середніми показниками вміст імуноглобулінів у ротовій рідині пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, достовірно нижчий порівняно з пацієнтами контрольної групи.

Отримані дані свідчать про зниження рівня секреторного імуноглобуліну від легкої до тяжкої форми, що вказує на порушення місцевого імунітету в ротовій порожнині. Зниження рівня секреторного імуноглобуліну створює додаткові сприятливі умови для розвитку карієсу та інших стоматологічних

захворювань, адже він відіграє провідну роль у боротьбі з патогенними мікроорганізмами, які здатні спричиняти руйнування зубної емалі та розвиток карієсу. Зниження рівня секреторного імуноглобуліну є передумовою для прикріплення та росту бактерій на поверхні зубів і слизової оболонки ротової порожнини, що здатно призвести до порушення екологічної рівноваги в мікробіоті ротової порожнини та посилити вірогідність утворення зубного нальоту, що, своєю чергою, зумовлює розвиток карієсу [380].

Альфа-дефензини, як катіонні пептиди, що виробляються нейтрофілами та епітеліальними клітинами, мають широкий спектр дії проти бактерій, грибків та вірусів, що робить їх важливими компонентами протикаріозного захисту.

Альфа-дефензини не тільки руйнують мікробні мембрани, що призводить до лізису патогенів, які викликають карієс, а також посилюють адгезію корисних бактерій, наприклад, *Bacteroides*, що здатні протидіяти шкідливим патогенам ротової порожнини. Результати проведеного дослідження наведені у таблиці 4.7 та на рисунку 4.2.

Таблиця 4.7

**Рівень альфа-дефензинів в ротовій рідині, нг/мл, (M±m)**

Основна група ( n = 90)			Контрольна група (n = 20)
Легка форма (n = 26)	Середня форма (n = 42)	Тяжка форма (n = 22)	
25,69±0,9***	22,48±1,14**	19,83±1*	29,75±1,8

Примітки:

1.\* - статистично значуща різниця досліджуваних показників порівняно з контрольною групою умовно здорових осіб (p<0,001).

2.\*\* - статистично значуща різниця досліджуваних показників порівняно з контрольною групою умовно здорових осіб (p<0,01).

3.\*\*\* - статистично значуща різниця досліджуваних показників порівняно з контрольною групою умовно здорових осіб ( $p < 0,05$ ).

Обробка та вивчення результатів дослідження дозволили визначити тенденцію до зниження концентрації антимікробних пептидів у ротовій рідині, що є маркером ослаблення місцевого імунітету, та, у поєднанні зі змінами інших параметрів ротової рідини, може потенційно провокувати або прискорювати розвиток карієсу на тлі перенесеного коронавірусного захворювання.

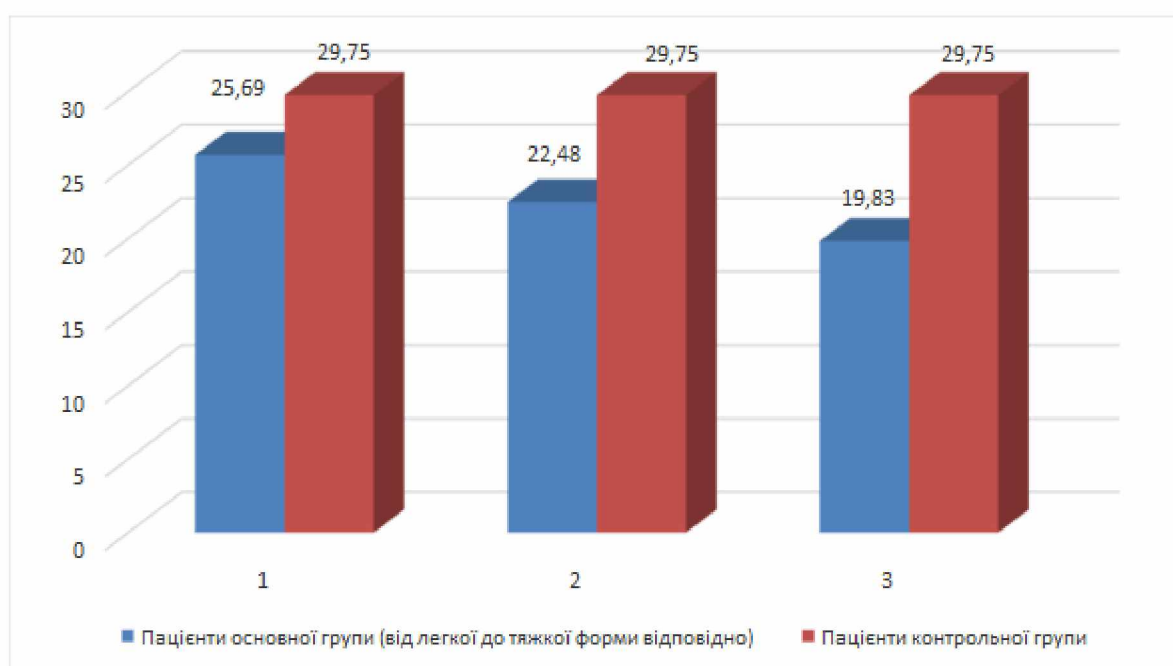


Рис. 4.2 Показники концентрації альфа-дефензинів в ротовій рідині, нг/мл

Таким чином, перенесене пацієнтами коронавірусне захворювання безпосередньо впливає на рівень секреторного імуноглобуліну та альфа-дефензинів, які визначають не лише місцевий імунітет у ротовій порожнині, а й відіграють важливу роль у профілактиці стоматологічних захворювань, зокрема карієсу.

#### **4.7 Однофакторний регресійний аналіз зв'язку між психоемоційним станом пацієнтів за тестом Спілбергера-Ханіна та показниками ротової рідини**

Для визначення можливої залежності між психологічним станом пацієнтів та змінами в параметрах ротової рідини, був проведений однофакторний регресійний аналіз імунологічних (лізоцим, альфа-дефензини, sIgA) та біофізичних (швидкість салівації, в'язкість, рН, буферна ємність) показників залежно від результатів тесту Спілбергера-Ханіна. Вибір саме цих показників обумовлений їхньою чутливістю до змін психоемоційного стану та їхньою роллю у забезпеченні гомеостазу ротової порожнини.

Дослідження проводились шляхом встановлення форми залежності, визначення функції регресії та оцінки невідомих значень залежної змінної.

Швидкість слиновиділення, як важливий маркер функціонування слинних залоз, під впливом стресу або підвищеної тривожності здатні знижуватися, що призводить до порушення очищувальних механізмів ротової порожнини. В'язкість ротової рідини теж може зазнавати змін залежно від емоційного стану, що призводить до зниження змащувальних властивостей, а у разі підвищення цього параметра сприяє колонізації ротової порожнини мікроорганізмами. Кислотно-лужний баланс, що був вивчений за допомогою рівня рН ротової рідини, також здатен змінюватися при підвищеній тривожності, що, своєю чергою, впливає на ризик розвитку каріозного ураження у разі зміщення цифр в сторону більш кислих значень. Оскільки буферна ємність відображає здатність ротової рідини нейтралізувати кислоти, й може знижуватися під впливом стресу, що призводить до збільшення ризику розвитку кислотно-індукованих захворювань зубів, зокрема карієсу, її теж було включено до проведення аналізу.

Імунологічні показники захисту ротової порожнини, такі як лізоцим, альфа-дефензини та sIgA, є ключовими компонентами антимікробного захисту,

відповідно, зниження їхньої активності – пряма запорука до підвищеного ризику розвитку карієсу.

Оскільки що біофізичні, що імунологічні показники, які були обрані для проведення аналізу, здатні зазнавати змін під дією психоемоційних чинників та є вкрай важливими для запобігання виникнення карієсу, а перенесене коронавірусне захворювання має довготривалий вплив на параметри ротової рідини, поєднання цих двох факторів один з одним створює синергічний ефект, створюючи сприятливі умови для виникнення каріозного ураження твердих тканин зубів.

Таким чином, обрані показники на тлі перенесеного COVID-19, дозволять комплексно оцінити вплив психоемоційного стану пацієнта на біофізичні та імунологічні властивості ротової рідини, що є важливим для розуміння патогенезу карієсу, асоційованого із тривожними розладами.

Результати досліджень показано на рисунках та в таблицях, що наведені нижче (рис. 4.3–4.8 й табл. 4.8–4.9).

*Таблиця 4.8*

**Залежність імунологічних показників від ситуативної тривожності за даними опитувальника Спілбергера-Ханіна**

Пацієнти/ Показники	Опитувальник, бали	sIgA, мкг/мл	Лізоцим, од/мл	$\alpha$ -дефензин, нг/мл
Контроль	26,5	123,55	137	29,75
Легка форма	29,4	114,65	110	25,69
Середня форма	37,5	100,44	89	22,48
Тяжка форма	58,35	88,02	77	19,83

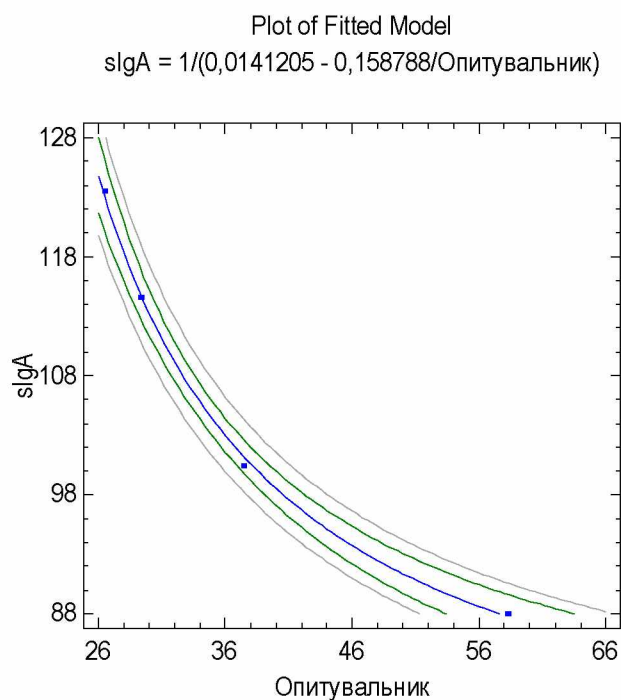


Рис. 4.3 Залежність концентрації sIgA від результатів тесту Спілбергера-Ханіна

Simple Regression - sIgA vs. Опитувальник

Dependent variable: sIgA (X1)

Independent variable: Опитувальник (Y)

Double reciprocal model:  $Y = 1/(a + b/X)$

Correlation Coefficient = -0,999395

R-squared = 99,8789 percent

R-squared (adjusted for d.f.) = 99,8184 percent

Standard Error of Est. = 0,0000615035

Mean absolute error = 0,0000363612

Durbin-Watson statistic = 2,33079 (P=0,2465)

Lag 1 residual autocorrelation = -0,340573

#### Coefficients

Parameter	Least Squares Estimate	Standard Error	T Statistic	P-Value
Intercept	0,0141205	0,000117037	120,649	0,0001
Slope	-0,158788	0,00390899	-40,6213	0,0006

#### Analysis of Variance

Source	Sum of	Df	Mean	F-	P-
Model	$6,24175 \times 10^{-06}$	1	$6,24175 \times 10^{-06}$	1650,09	0,0006
Residual	$7,57 \times 10^{-09}$	2	$3,78 \times 10^{-09}$		
Total	$6,24931 \times 10^{-06}$	3			

Визначена функція має вигляд:

$$Y = \frac{1}{0,0141205 - \left(\frac{0,158788}{X}\right)}; \quad (4.1)$$

де:  $X$  – кількість балів згідно тесту Спілбергера-Ханіна;

$Y$  – концентрація sIgA в ротовій рідині, мкг/мл.

Оскільки значення  $p$  у таблиці Analysis of Variance менше 0,05, існує статистично значущий зв'язок між  $X$  та  $Y$  на рівні достовірності 95,0%. Вихідні дані показують результати підгонки подвійної моделі для опису зв'язку між  $X$  та  $Y$ . Статистика  $R$ -квадрат ( $R^2$ ) показує, що підібрана модель пояснює 99,8789% мінливості sIgA. Коефіцієнт кореляції дорівнює -0,999395, що вказує на сильний зв'язок між змінними. Стандартна помилка оцінки показує, що стандартне

відхилення від залишків становить 0,0000615035. Середня абсолютна помилка (MAE) 0,0000363612 – це середнє значення залишків. Статистика Дарбіна-Уотсона перевіряє залишки, щоб визначити, чи є якась значуща кореляція на основі порядку, в якому вони зустрічаються у файлі даних. Оскільки значення  $P$  більше 0,05, немає жодних ознак послідовної автокореляції в залишках при рівні достовірності 95,0%.

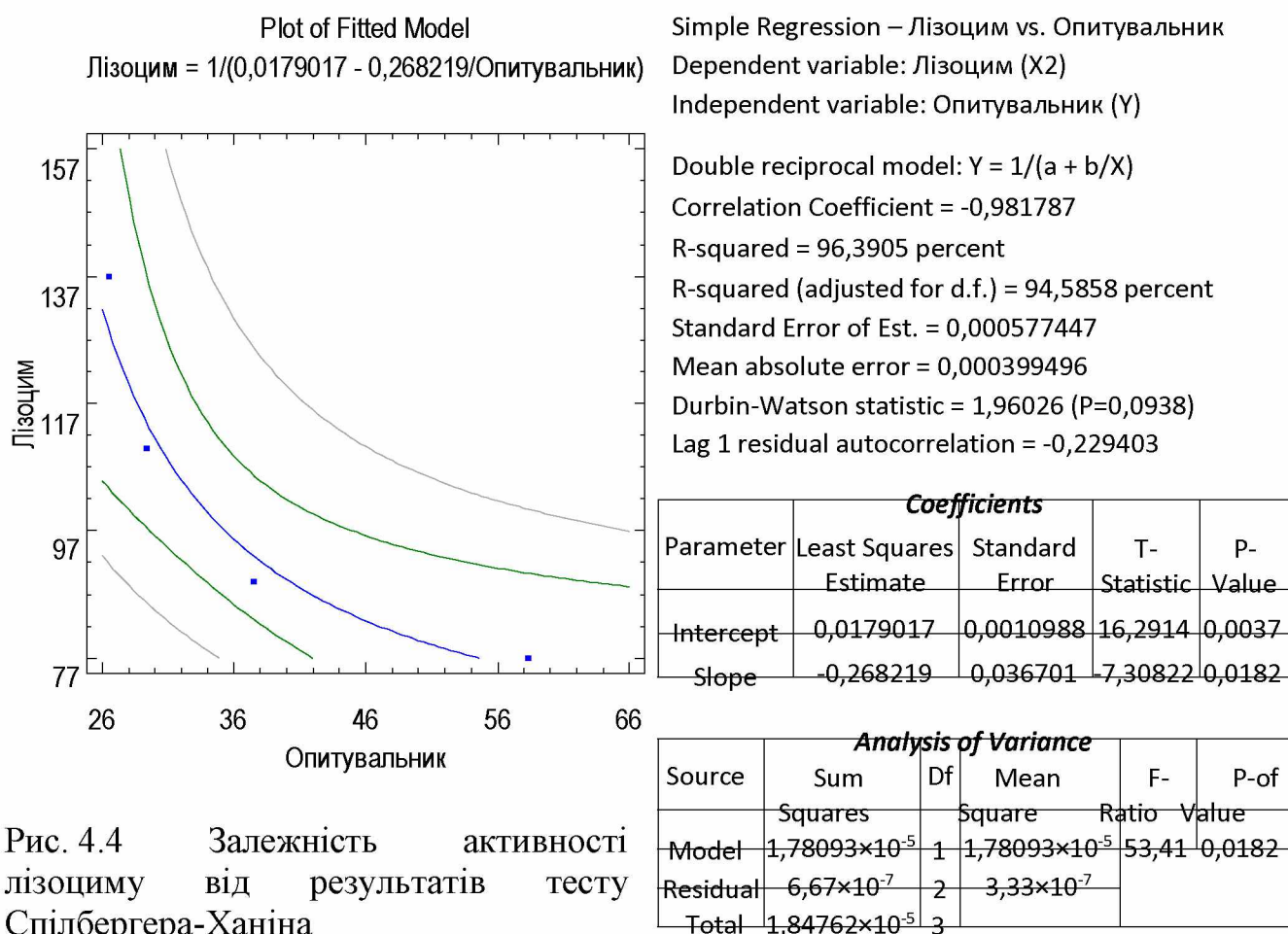


Рис. 4.4 Залежність активності лізоциму від результатів тесту Спілбергера-Ханіна

Визначена функція має вигляд:

$$Y = \frac{1}{0,0179017 - \left(\frac{0,268219}{X}\right)}; \quad (4.2)$$

де:  $X$  – кількість балів згідно тесту Спілбергера-Ханіна;

$Y$  – активність лізоциму, од/мл.

Значення  $p$  у Analysis of Variance менше за 0,05, тому існує статистично значущий зв'язок між  $Y$  та  $X$  на рівні достовірності 95,0%.

$R^2$  показує, що підібрана модель пояснює 96,3905% мінливості  $Y$ . Коефіцієнт кореляції  $-0,981787$  вказує на достатньо сильний зв'язок між змінними. Стандартне відхилення залишків становить 0,000577447.

Середнє значення залишків (MAE) дорівнює 0,000399496. За даними статистики Дарбіна-Уотсона, значення  $p$  більше 0,05, тому немає ознак послідовної автокореляції в залишках при рівні достовірності 95,0%.

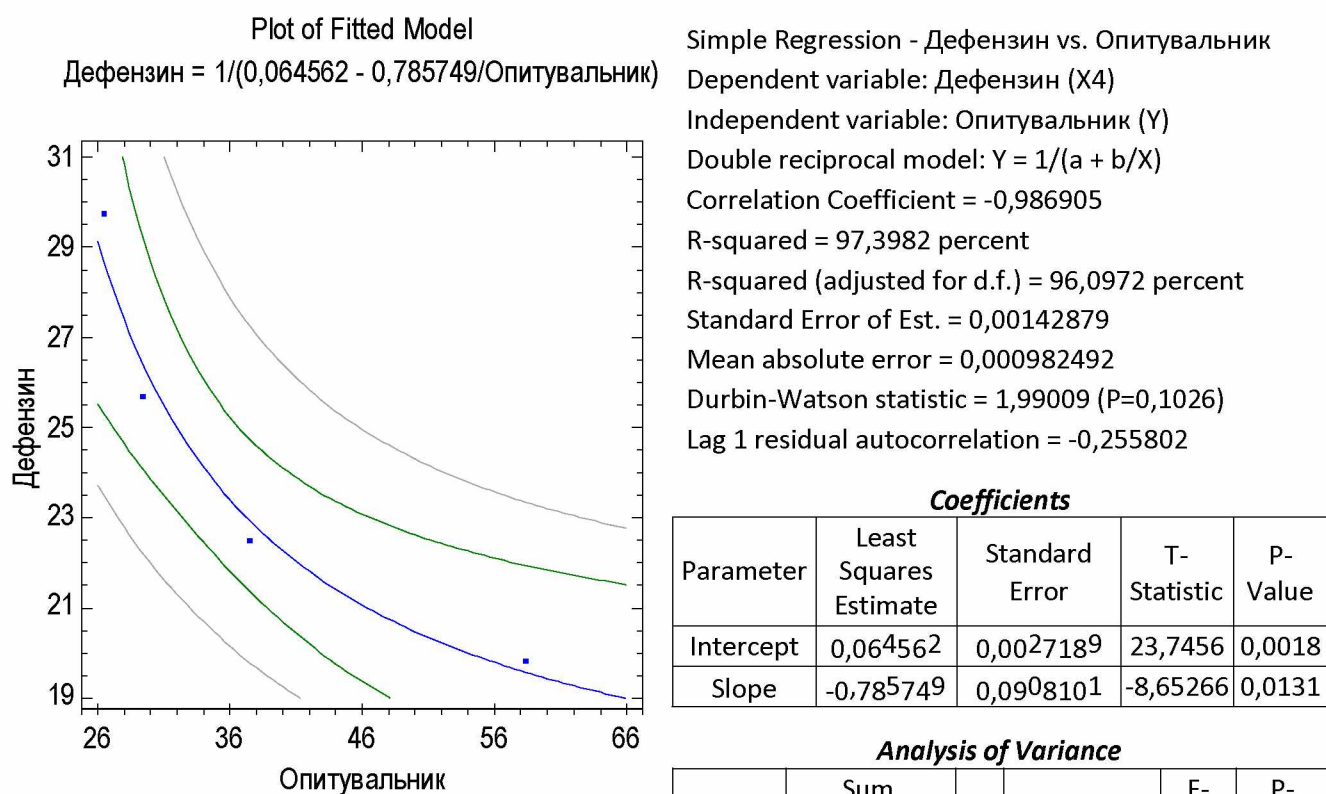


Рис. 4.5 Залежність концентрації  $\alpha$ -дефензину від результатів тесту Спілбергера-Ханіна

Визначена функція має вигляд:

$$Y = \frac{1}{0,064562 - \left(\frac{0,785749}{X}\right)} \quad (4.3)$$

де:  $X$  – кількість балів згідно тесту Спілбергера-Ханіна;  
 $Y$  – активність  $\alpha$ -дефензину, нг/мл.

Через те, що значення  $p$  у таблиці *Analysis of Variance* менше 0,05, існує статистично значущий зв'язок між  $X$  та  $Y$  на рівні достовірності 95,0%.

Статистика  $R^2$  показала, що підібрана модель пояснює 97,3982% мінливості  $Y$  після перетворення в зворотну шкалу для лінеаризації моделі. Коефіцієнт кореляції, який дорівнює -0,986905, свідчить про сильний зв'язок між змінними. Стандартна помилка оцінки становить 0,00142879.

Середня абсолютна помилка складає 0,000982492. Перевірка залишків за статистикою Дарбіна-Уотсона показала, що значення  $p$  більше 0,05, тому немає ознак послідовної автокореляції в залишках при рівні достовірності 95,0%.

Таблиця 4.9

**Залежність імунологічних показників від особистісної тривожності за даними опитувальника Спілбергера-Ханіна**

Пацієнти/ Показники	Опитувальник, бали	sIgA, мкг/мл	Лізоцим, од/мл	$\alpha$ -дефензин, нг/мл
Контроль	28,55	123,55	137	29,75
Легка форма	30,86	114,65	110	25,69
Середня форма	35,43	100,44	89	22,48
Тяжка форма	47,42	88,02	77	19,83

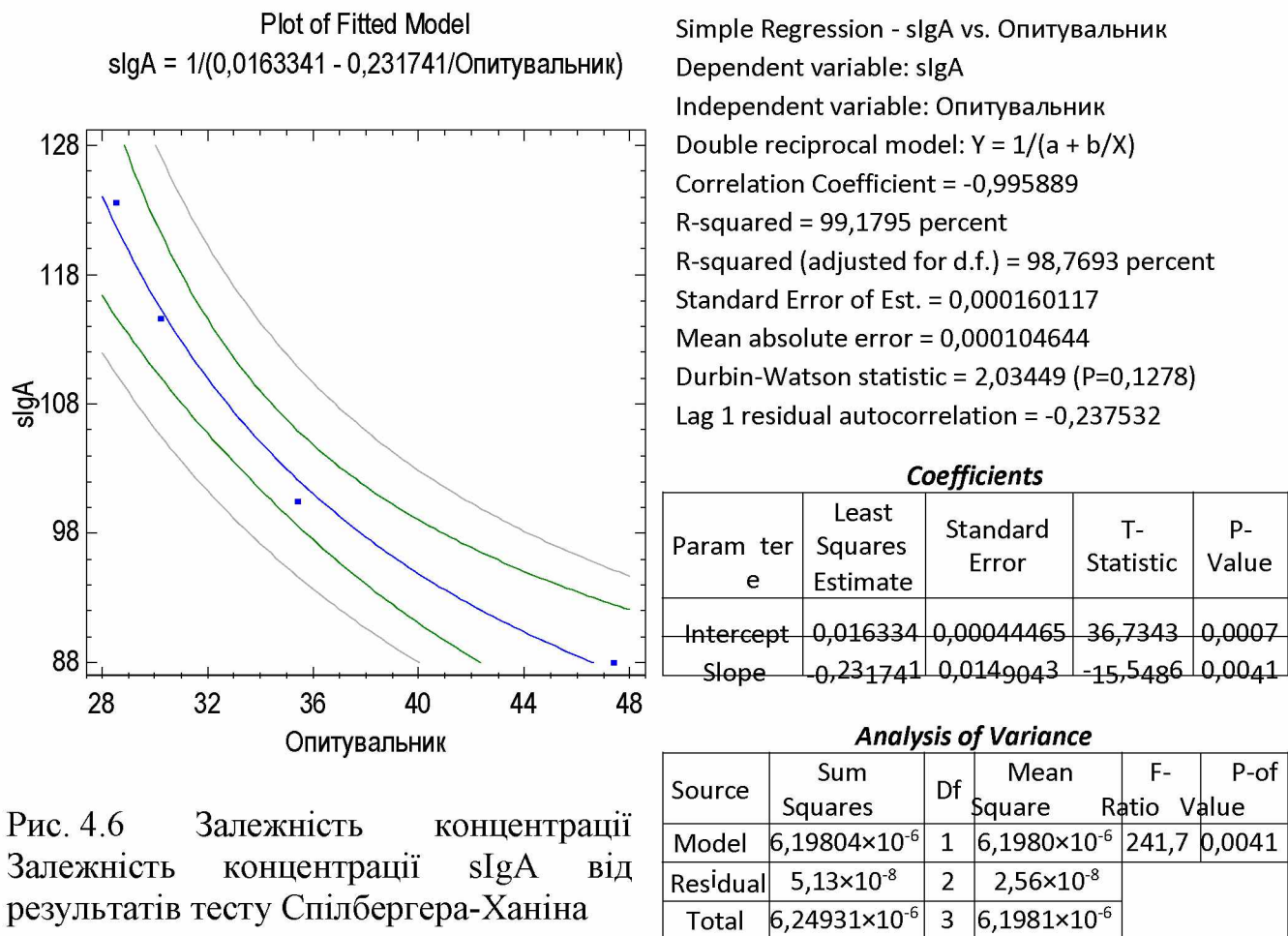


Рис. 4.6 Залежність концентрації Залежність концентрації sIgA від результатів тесту Спілбергера-Ханіна

Визначена функція має вигляд:

$$Y = \frac{1}{0,0163341 - \left(\frac{0,231741}{X}\right)}; \quad (4.4)$$

де:  $X$  – кількість балів згідно тесту Спілбергера-Ханіна;  
 $Y$  – концентрація секреторного імуноглобуліну (sIgA) в ротовій рідині, мкг/мл.

На рис. 4.6 показано криву подвійної моделі для опису зв'язку між sIgA та опитувальником Спілбергера-Ханіна. Видно, що значення  $p$  у таблиці Analysis of Variance менше 0,05, що показує існування статистично значущого зв'язку між sIgA та даними тесту на рівні достовірності 95,0%. Значення  $R^2$  показує, що підібрана модель пояснює 99,1795% мінливості sIgA. Коефіцієнт кореляції – 0,995889 вказує на відносно сильний зв'язок між змінними.

Стандартна помилка оцінки показує, що стандартне відхилення залишків становить 0,000160117. Це значення можна використовувати для прогнозування нових спостережень. Середня абсолютна помилка дорівнює 0,000104644. Статистика Дарбіна-Уотсона перевіряє залишки, щоб визначити, чи є якась значуща кореляція на основі порядку, в якому вони зустрічаються. Оскільки значення  $p$  більше 0,05 немає жодних ознак послідовної автокореляції в залишках при рівні достовірності 95,0%.

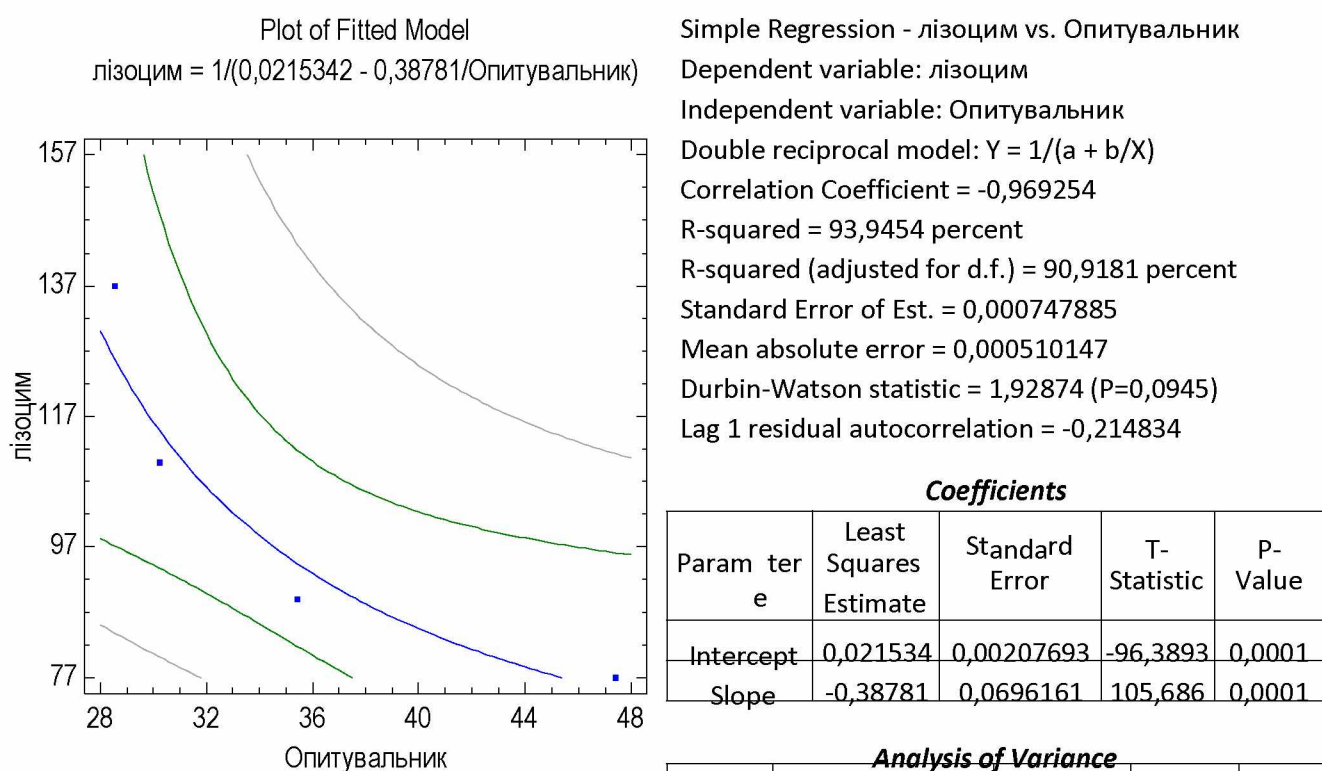


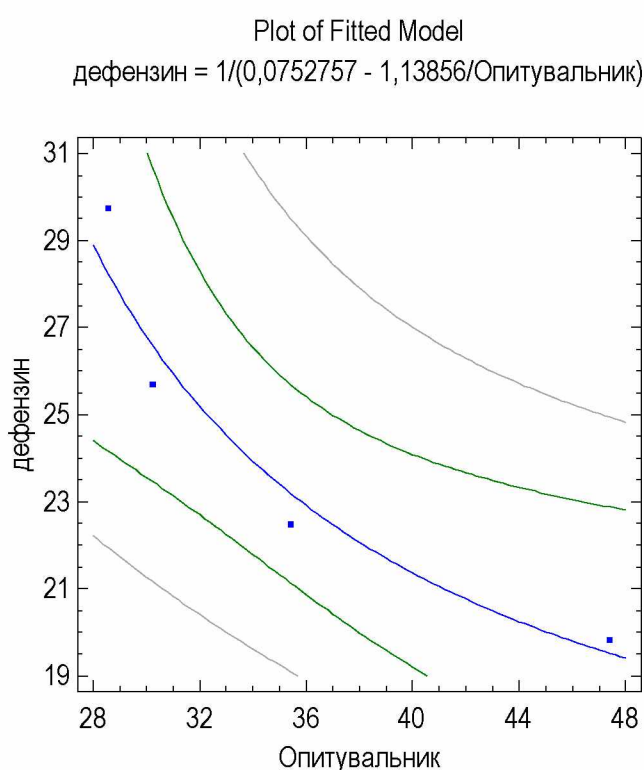
Рис. 4.7 Залежність концентрації лізоциму від результатів тесту Спілбергера-Ханіна

Визначена функція має вигляд:

$$Y = \frac{1}{0,0215342 - \left(\frac{0,38781}{X}\right)}; \quad (4.5)$$

де:  $X$  – кількість балів згідно тесту Спілбергера-Ханіна;  
 $Y$  – активність лізоциму, од/мл.

Вихідні дані показують результати підбору регресійної моделі для опису їх зв'язку між  $X$  та  $Y$ . За даними дисперсійного аналізу, значення  $p$  складає менше 0,05. Таким чином, існує статистично значущий зв'язок між даними  $X$  та  $Y$  на рівні достовірності 95,0%. Статистика  $R$ -квадрат показує, що підібрана модель пояснює 93,9454% мінливості  $Y$ . Коефіцієнт кореляції дорівнює  $-0,969254$ , що вказує на відносно сильний зв'язок між змінними. Стандартна помилка оцінки показує, що стандартне відхилення залишків становить 0,000747885. Середня абсолютна помилка становить 0,000510147. Перевірка залишків за допомогою статистики Дарбіна-Уотсона вказує, що оскільки значення  $p$  більше 0,05, жодних ознак послідовної автокореляції в залишках при рівні достовірності 95,0% немає.



Simple Regression - дефензин vs. Опитувальник  
 Dependent variable: дефензин  
 Independent variable: Опитувальник  
 Double reciprocal model:  $Y = 1/(a + b/X)$   
 Correlation Coefficient =  $-0,976424$   
 R-squared = 95,3403 percent  
 R-squared (adjusted for d.f.) = 93,0104 percent  
 Standard Error of Est. = 0,00191209  
 Mean absolute error = 0,00130983  
 Durbin-Watson statistic = 1,93037 (P=0,0949)  
 Lag 1 residual autocorrelation =  $-0,230396$

#### Coefficients

Parameter	Least Squares Estimate	Standard Error	T-Statistic	P-Value
Intercept	0,0752757	0,00531	14,1762	0,0049
Slope	-1,13856	0,177985	-0,39696	0,0236

#### Analysis of Variance

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	0,000149611	1	0,000149611	40,92	0,0236
Residual	$7,31216 \times 10^{-6}$	2	$3,65608 \times 10^{-6}$		
Total	0,000156923	3			

Рис. 4.8 Залежність концентрації  $\alpha$ -дефензину від результатів тесту Спілбергера-Ханіна

Визначена функція має вигляд:

$$Y = \frac{1}{0,0752757 - \left(\frac{1,13856}{X}\right)}; \quad (4.6)$$

де:  $X$  – кількість балів згідно тесту Спілбергера-Ханіна;

$Y$  – активність  $\alpha$ -дефензину, нг/мл.

Дані на рис. 4.8 показують результати моделі опису взаємозв'язку між  $X$  та  $Y$ . Значення  $p$  дисперсійного аналізу менше ніж 0,05, тому між  $X$  та  $Y$  існує статистично значущий взаємозв'язок на рівні достовірності 95,0%.  $R^2$  пояснює 95,3403% мінливості  $Y$ . Коефіцієнт кореляції -0,976424 вказує на доволі сильний взаємозв'язок між змінними. Стандартна помилка оцінки показує, що стандартне відхилення залишків становить 0,00191209. Середнє значення залишків становить 0,00130983.

За даними статистики Дарбіна-Уотсона значення  $p$  становить більше 0,05, тому немає жодних ознак послідовної автокореляції в залишках при рівні достовірності 95,0%.

Для визначення можливої залежності між психологічним станом пацієнта та його біофізичними показниками був здійснений однофакторний регресійний аналіз можливого взаємозв'язку біофізичних показників та даних опитування за тестом Спілбергера-Ханіна. Дослідження проводились шляхом встановлення форми залежності, визначення функції регресії та оцінки невідомих значень залежної змінної.

Результати досліджень показано на рисунках та в таблицях, які наведено нижче (рис. 4.9–4.16 й табл. 4.10–4.11).

Таблиця 4.10

**Залежність біофізичних показників від ситуативної тривожності за даними опитувальника Спілбергера-Ханіна**

Пацієнти/ Показники	Опитувальник, бали	Швидкість слиновиділення, мл/хв.	В'язкість, відн. од	pH	Буферна ємність
Контроль	26,5	0,65	1,21	7,05	7,52
Легка форма	29,4	0,41	1,46	6,93	6,27
Середня форма	37,5	0,31	2,06	6,1	5,73
Тяжка форма	58,35	0,24	2,82	5,73	4,32

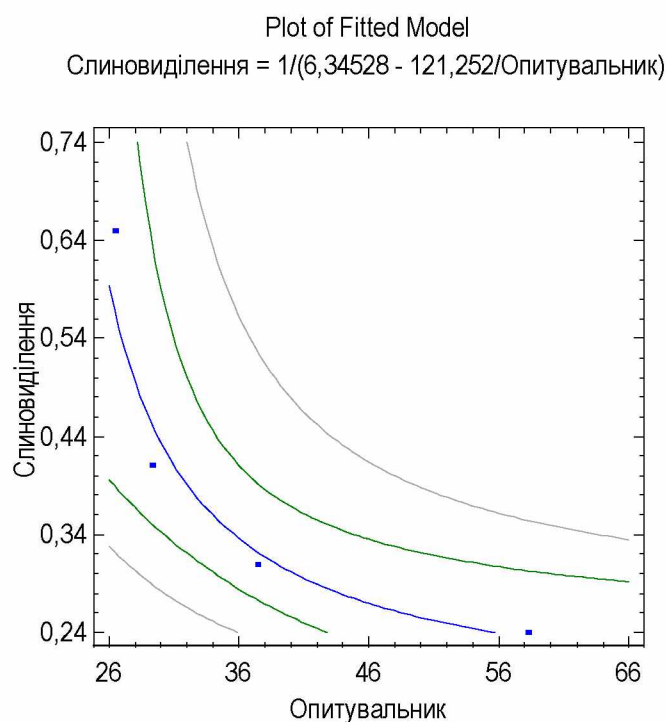


Рис. 4.9 Залежність швидкості слиновиділення від тесту Спілбергера-Ханіна

Simple Regression - Слиновиділення vs. Опитувальник  
Dependent variable: Слиновиділення  
Independent variable: Опитувальник  
Double reciprocal model:  $Y = 1/(a + b/X)$   
Correlation Coefficient = -0,983376  
R-squared = 96,7029 percent  
R-squared (adjusted for d.f.) = 95,0544 percent  
Standard Error of Est. = 0,249089  
Mean absolute error = 0,165937  
Durbin-Watson statistic = 2,08439 (P=0,1343)  
Lag 1 residual autocorrelation = -0,298489

#### Coefficients

Parameter	Least Squares Estimate	Standard Error	T-Statistic	P-Value
Intercept	6,34528	0,474001	13,3867	0,0055
Slope	-121,252	15,8314	-7,65896	0,0166

#### Analysis of Variance

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	3,63956	1	3,63956	58,66	0,0166
Residual	0,124091	2	0,0620454		
Total	3,76365	3			

Визначена функція має вигляд:

$$Y = \frac{1}{6,34528 - \left(\frac{121,252}{X}\right)}; \quad (4.7)$$

де:  $X$  – кількість балів згідно з тестом Спілбергера-Ханіна;  
 $Y$  – об'єм слиновиділення, мл/хв.

Вихідні дані показують результати розрахунку подвійної зворотної моделі для опису зв'язку між об'ємом слиновиділення ( $Y$ ) та даними опитувальника Спілбергера-Ханіна ( $X$ ). Оскільки за даними дисперсійного аналізу значення  $p$  менше 0,05, існує статистично значущий зв'язок між  $X$  та  $Y$  на рівні достовірності 95,0%. Статистика  $R$ -squared показує, що підібрана модель пояснює 96,7029% мінливості  $Y$ . Коефіцієнт кореляції -0,983376 вказує на сильний зв'язок між змінними. Стандартна помилка оцінки показує, що стандартне відхилення від залишків становить 0,249089. Це значення можна використовувати для прогнозування нових спостережень. Середнє значення залишків, складає 0,165937. За даними статистики Дарбіна-Уотсона, оскільки значення  $p$  більше 0,05, немає жодних ознак послідовної автокореляції в залишках при рівні достовірності 95,0%.

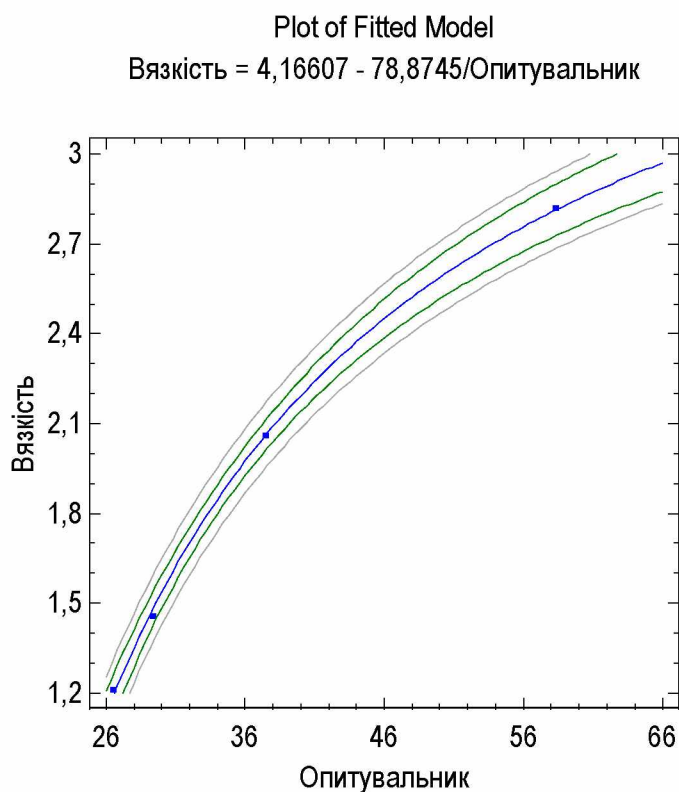


Рис. 4.10 Залежність в'язкості слини від даних тесту Спілбергера-Ханіна

Визначена функція має вигляд:

$$Y = 4,16607 - \left( \frac{78,8745}{X} \right); \quad (4.8)$$

де:  $X$  – кількість балів згідно тесту Спілбергера-Ханіна;

$Y$  – в'язкість ротової рідини.

Вихідні дані показують результати розрахунку моделі  $X = f(Y)$  для опису зв'язку між показниками в'язкості та даними опитувальника Спілбергера-Ханіна.

За даними дисперсійного аналізу значення  $p$  у відповідній таблиці менше, ніж 0,05. Тому існує статистично значущий зв'язок між  $X$  та  $Y$  на рівні достовірності 95,0%. Статистика  $R^2$  показала, що наведена модель пояснює

Simple Regression – В'язкість vs. Опитувальник

Dependent variable: В'язкість

Independent variable: Опитувальник

Reciprocal-X model:  $Y = a + b/X$

Correlation Coefficient = -0,999677

R-squared = 99,9355 percent

R-squared (adjusted for d.f.) = 99,9032 percent

Standard Error of Est. = 0,0222954

Mean absolute error = 0,0130045

Durbin-Watson statistic = 2,40598 (P=0,2893)

Lag 1 residual autocorrelation = -0,427061

#### Coefficients

Parameter	Least Squares Estimate	Standard Error	T-Statistic	P-Value
Intercept	4,16607	0,0424267	98,1946	0,0001
Slope	-78,8745	1,41703	-55,6618	0,0003

#### Analysis of Variance

Source	Sum Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-of Value
Model	1,54008	1	1,54008	3098,24	0,0003
Residual	0,000994166	2	0,000497083		
Total	1,54107	3			

99,9355% мінливості  $Y$ . Коефіцієнт кореляції, який дорівнює  $-0,999677$ , вказує на відносно сильний зв'язок між змінними.

Стандартна помилка оцінки показує, що стандартне відхилення залишків становить  $0,0222954$ . Середня абсолютна помилка складає  $0,0130045$ . Це середнє значення залишків, а їх перевірка за статистикою Дарбіна-Уотсона показала, що оскільки значення  $p$  більше  $0,05$ , то немає жодних ознак послідовної автокореляції в залишках при рівні достовірності  $95,0\%$ .

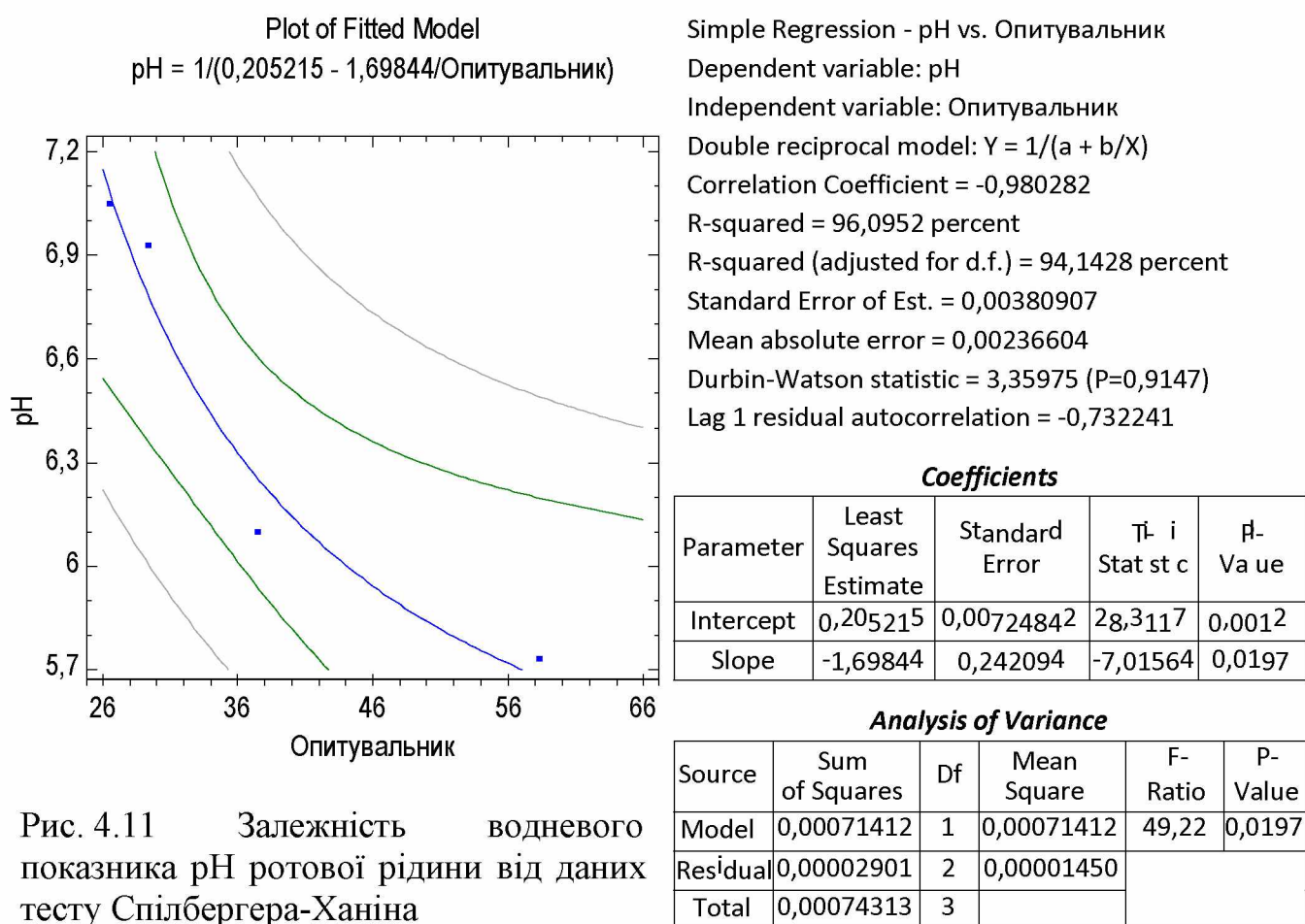


Рис. 4.11 Залежність водневого показника рН ротової рідини від даних тесту Спілбергера-Ханіна

Визначена функція має вигляд:

$$Y = \frac{1}{0,205215 - \left(\frac{1,69844}{X}\right)}; \quad (4.9)$$

де:  $X$  – кількість балів згідно з тестом Спілбергера-Ханіна;  
 $Y$  – водневий показник  $pH$ .

Наведені дані показують результати подвійної зворотної моделі для опису зв'язку між  $X$  та  $Y$ . Оскільки значення  $p$  у таблиці дисперсійного аналізу менше 0,05, то можна зробити висновок про існування статистично значущого зв'язку між показником  $pH$  та даними тесту Спілбергера-Ханіна на рівні достовірності 95,0%.

Статистика  $R$ -квадрат показує, що наведена модель пояснює 96,0952% мінливості  $pH$ . Коефіцієнт кореляції дорівнює -0,980282, що вказує на відносно сильний зв'язок між змінними.

Стандартне відхилення залишків становить 0,00380907, на що вказує стандартна помилка оцінки.

Середня абсолютна помилка дорівнює 0,00236604. Значення  $p$  за статистикою Дарбіна-Уотсона більше 0,05, тому немає жодних ознак послідовної автокореляції в залишках на рівні достовірності 95,0%.

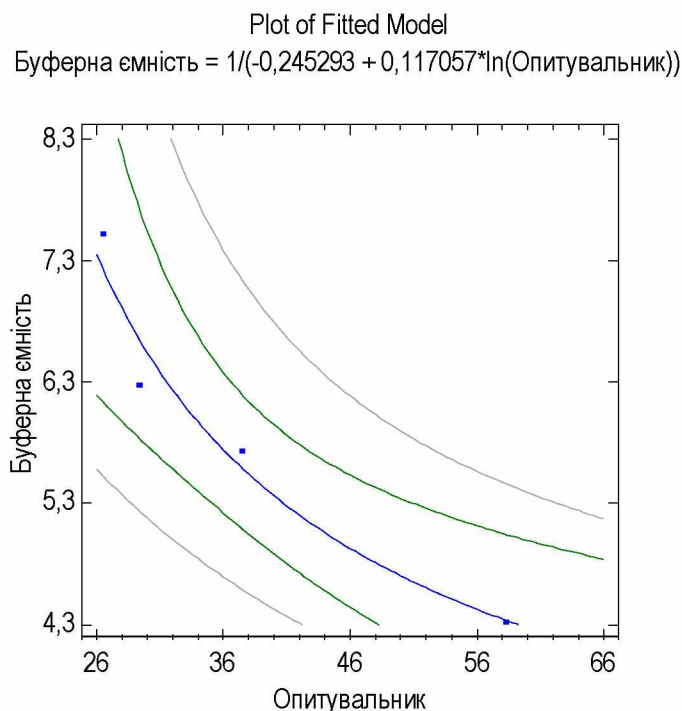


Рис. 4.12 Залежність буферної ємності слини від даних тесту Спілбергера-Ханіна

Визначена функція має вигляд:

$$Y = \frac{1}{-0,245293 + 0,117057 \cdot \ln(X)}; \quad (4.10)$$

де:  $X$  – кількість балів згідно тесту Спілбергера-Ханіна;

$Y$  – буферна ємність слини.

Вихідні дані показують результати розрахунку моделі зі зворотною  $Y$ -логіфімічною- $X$  для опису зв'язку між даними буферної ємності ( $Y$ ) та опитувальником Спілбергера-Ханіна ( $X$ ).

Оскільки значення  $p$  дисперсійного аналізу менше 0,05, існує статистично значущий зв'язок між  $X$  та  $Y$  на рівні достовірності 95,0%.

Simple Regression - Буферна ємність vs. Опитувальник

Dependent variable: Буферна ємність

Independent variable: Опитувальник

Reciprocal-Y logarithmic-X model:  $Y = 1/(a + b \cdot \ln(X))$

Correlation Coefficient = 0,987403

R-squared = 97,4965 percent

R-squared (adjusted for d.f.) = 96,2448 percent

Standard Error of Est. = 0,00806488

Mean absolute error = 0,00489073

Durbin-Watson statistic = 3,1842 (P=0,8389)

Lag 1 residual autocorrelation = -0,703992

#### Coefficients

Parameter	Least Squares Estimate	Standard Error	T-Statistic	P-Value
Intercept	-0,245293	0,04775	-5,13703	0,0359
Slope	0,117057	0,0132635	8,82547	0,0126

#### Analysis of Variance

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	0,00506608	1	0,00506608	77,89	0,0126
Residual	0,00013008	2	$6,50423 \times 10^{-5}$		
Total	0,00519616	3			

Розрахунок  $R^2$  показує, що підібрана модель пояснює 97,4965% мінливості  $Y$ . Коефіцієнт кореляції дорівнює 0,987403, що вказує на відносно сильний зв'язок між змінними. Стандартна помилка оцінки показує, що стандартне відхилення залишків становить 0,00806488.

Середня абсолютна помилка 0,00489073 показує середнє значення залишків, а статистика Дарбіна-Уотсона перевіряє їх на наявність якоїсь значущої кореляції. Оскільки значення  $p$  більше 0,05, немає жодних ознак послідовної автокореляції в залишках при рівні достовірності 95,0%.

*Таблиця 4.11*

**Залежність біофізичних показників від особистісної тривожності за даними опитувальника Спілбергера-Ханіна**

Пацієнти/ Показники	Опитувальник, бали	Швидкість слиновиділення, мл/хв	В'язкість, відн. од	pH	Буферна ємність
Контроль	28,55	0,65	1,21	7,05	7,52
Легка форма	30,86	0,41	1,46	6,93	6,27
Середня форма	35,43	0,31	2,06	6,1	5,73
Тяжка форма	47,42	0,24	2,82	5,73	4,32

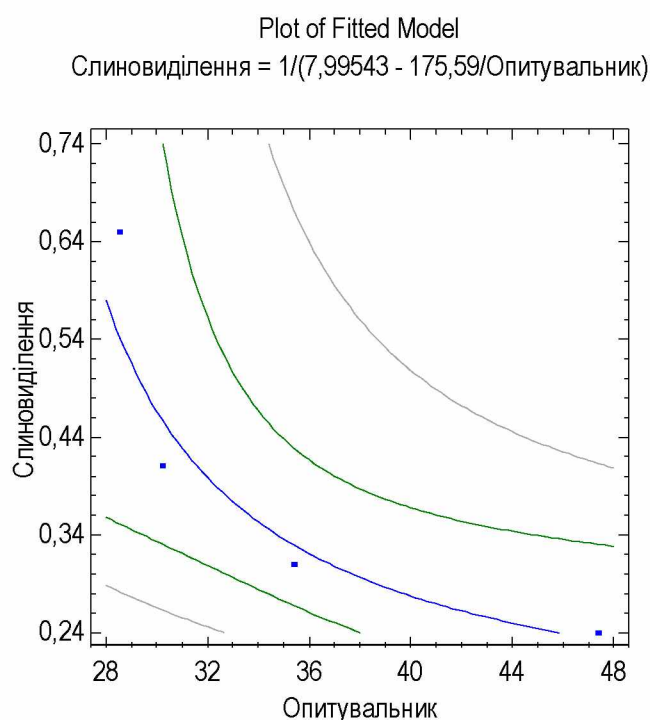


Рис. 4.13 Залежність швидкості слиновиділення від даних тесту Спілбергера-Ханіна

Simple Regression - Слиновиділення vs. Опитувальник

Dependent variable: Слиновиділення

Independent variable: Опитувальник

Double reciprocal model:  $Y = 1/(a + b/X)$

Correlation Coefficient = -0,972342

R-squared = 94,545 percent

R-squared (adjusted for d.f.) = 91,8174 percent

Standard Error of Est. = 0,320397

Mean absolute error = 0,216312

Durbin-Watson statistic = 1,98193 (P=0,1103)

Lag 1 residual autocorrelation = -0,258685

#### Coefficients

Parameter	Least Squares Estimate	Standard Error	T-Statistic	P-Value
Intercept	7,99543	0,889766	8,98599	0,0122
Slope	-175,59	29,8238	-5,88756	0,0277

#### Analysis of Variance

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	3,55834	1	3,55834	34,66	0,0277
Residual	0,205309	2	0,102654		
Total	3,76365	3			

Визначена функція має вигляд:

$$Y = \frac{1}{7,99543 - \frac{175,59}{X}} \quad (4.11)$$

де:  $X$  – кількість балів згідно з тестом Спілбергера-Ханіна;

$Y$  – слиновиділення, мл/хв.

Оскільки значення  $p$  дисперсійного аналізу менше 0,05, існує статистично значущий зв'язок між  $X$  та  $Y$  на рівні достовірності 95,0%.

$R$ -квадрат показує, що підібрана модель пояснює 94,545% мінливості  $Y$ . Коефіцієнт кореляції дорівнює -0,972342. Це вказує на відносно сильний зв'язок між змінними.

Стандартна помилка оцінки показує, що стандартне відхилення залишків становить 0,320397. Середня абсолютна помилка дорівнює 0,216312.

Статистика Дарбіна-Уотсона, яка перевіряє залишки, щоб визначити, чи є якась значуща кореляція, показує, що оскільки значення  $p$  більше 0,05, немає жодних ознак послідовної автокореляції в залишках при рівні достовірності 95,0%.

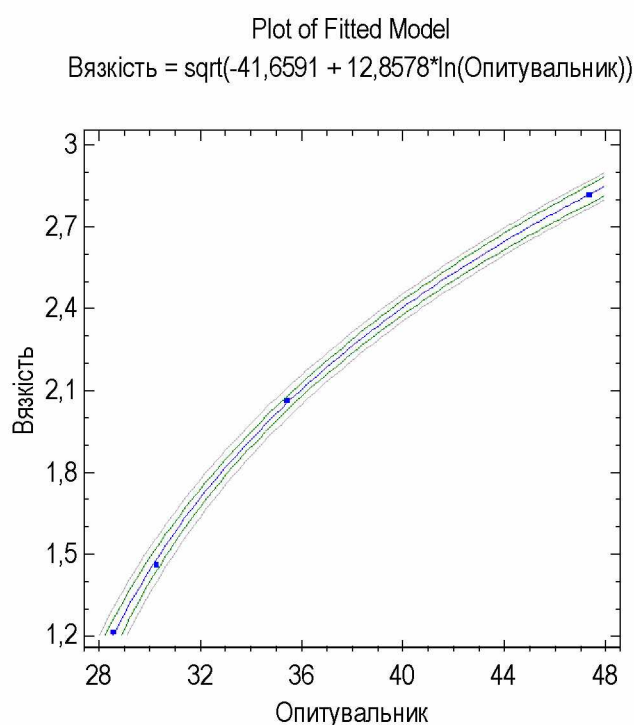


Рис. 4.14 Залежність в'язкості слини від даних тесту Спілбергера-Ханіна

Simple Regression - Вязкість vs. Опитувальник

Dependent variable: Вязкість

Independent variable: Опитувальник

Squared-Y logarithmic-X model:  $Y = \sqrt{a + b \cdot \ln(X)}$

Correlation Coefficient = 0,99991

R-squared = 99,9821 percent

R-squared (adjusted for d.f.) = 99,9731 percent

Standard Error of Est. = 0,0478622

Mean absolute error = 0,0298757

Durbin-Watson statistic = 3,28195 (P=0,8874)

Lag 1 residual autocorrelation = -0,733463

#### Coefficients

Parameter	Least Squares Estimate	Standard Error	T-Statistic	P-Value
Intercept	-41,6591	0,432196	-96,3893	0,0001
Slope	12,8578	0,121661	105,686	0,0001

#### Analysis of Variance

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	25,5871	1	25,5871	11169,5	0,0001
Residual	0,00458159	2	0,00229079		
Total	25,5917	3			

Визначена функція має вигляд:

$$Y = \sqrt{-41,6591 + 12,8578 \cdot \ln(X)}; \quad (4.12)$$

де:  $X$  – кількість балів згідно тесту Спілбергера-Ханіна;

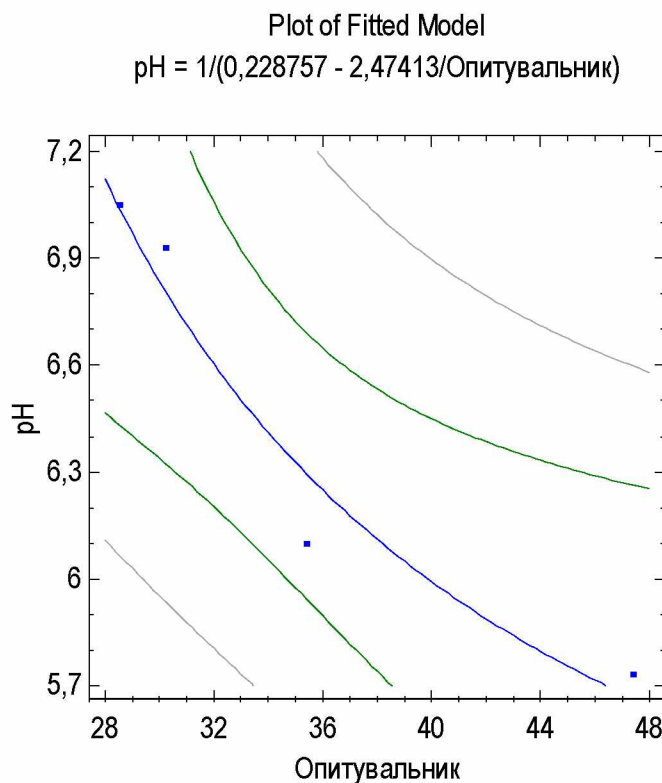
$Y$  – активність лізоциму, од/мл.

Вихідні дані показують результати підбору квадратно- $Y$  логарифмічної- $X$  моделі для опису зв'язку між  $X$  та  $Y$ . Рівняння підігнаної моделі має загальний вигляд:  $Y = \text{sqrt}(a + b \cdot \ln(X))$ .

Оскільки значення  $p$  у таблиці дисперсійного аналізу менше 0,05, існує статистично значущий зв'язок між в'язкістю та опитувальником на рівні достовірності 95,0%.

Статистика  $R^2$  показує, що підібрана модель пояснює 99,9821% мінливості  $Y$ . Коефіцієнт кореляції дорівнює 0,99991, що вказує на достатньо сильний зв'язок між змінними. Стандартна помилка оцінки показує, що стандартне відхилення залишків становить 0,0478622. Це значення можна використовувати для побудови меж прогнозування нових спостережень.

Середня абсолютна помилка дорівнює 0,0298757. Це середнє значення залишків. Статистика Дарбіна-Уотсона перевіряє залишки, щоб визначити, чи є якась значуща кореляція на основі порядку, в якому вони зустрічаються у таблиці даних. Оскільки значення  $p$  більше 0,05, немає жодних ознак послідовної автокореляції в залишках при рівні достовірності 95,0%.



Simple Regression - pH vs. Опитувальник

Dependent variable: pH

Independent variable: Опитувальник

Double reciprocal model:  $Y = 1/(a + b/X)$

Correlation Coefficient = -0,975018

R-squared = 95,0661 percent

R-squared (adjusted for d.f.) = 92,5991 percent

Standard Error of Est. = 0,00428171

Mean absolute error = 0,0025046

Durbin-Watson statistic = 3,1446 (P=0,8082)

Lag 1 residual autocorrelation = -0,631147

#### Coefficients

Parameter	Least Squares Estimate	Standard Error	T-Statistic	P-Value
Intercept	0,228757	0,0118906	19,2384	0,0027
Slope	-2,47413	0,398558	-6,2077	0,025

#### Analysis of Variance

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	0,00070647	1	0,000706472	38,54	0,025
Residual	0,00003666	2	0,000018333		
Total	0,00074313	3			

Рис. 4.15 Залежність показнику рН слини від даних тесту Спілбергера-Ханіна

Визначена функція має вигляд:

$$Y = \frac{1}{0,228757 - \frac{2,47413}{X}} \quad (4.13)$$

де:  $X$  – кількість балів згідно з тестом Спілбергера-Ханіна;

$Y$  – водневий показник рН.

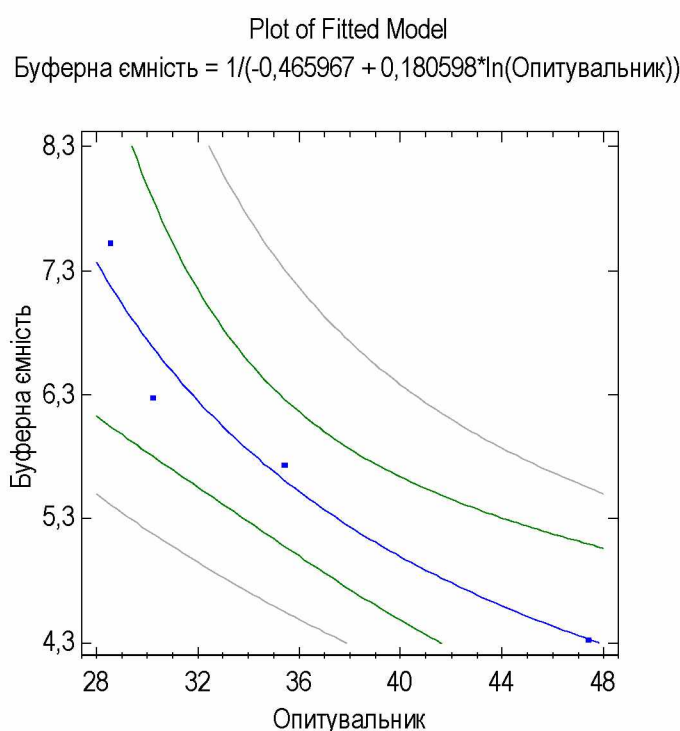
Вихідні дані показують результати розрахунку подвійної зворотної моделі для опису зв'язку між рН і даними опитувальника. Оскільки за даними дисперсійного аналізу значення  $p$  менше 0,05, існує статистично значущий зв'язок між рН та даними опитувальника на рівні достовірності 95,0%.

Статистика  $R$ -квадрат показує, що підібрана модель пояснює 95,0661% мінливості рН. Коефіцієнт кореляції дорівнює -0,975018, що вказує на відносно

сильний зв'язок між змінними. Стандартна помилка оцінки показує, що стандартне відхилення залишків становить 0,00428171. Це значення можна використовувати для побудови меж прогнозування нових спостережень.

Середня абсолютна помилка становить 0,0025046.

За даними статистики Дарбіна-Уотсона немає жодних ознак послідовної автокореляції в залишках на рівні достовірності 95,0%, оскільки значення  $P$  більше 0,05.



Simple Regression - Буферна ємність vs. Опитувальник

Dependent variable: Буферна ємність

Independent variable: Опитувальник

Reciprocal-Y logarithmic-X model:  $Y = 1/(a + b \cdot \ln(X))$

Correlation Coefficient = 0,98563

R-squared = 97,1467 percent

R-squared (adjusted for d.f.) = 95,72 percent

Standard Error of Est. = 0,00860997

Mean absolute error = 0,00508135

Durbin-Watson statistic = 3,0749 ( $P=0,7761$ )

Lag 1 residual autocorrelation = -0,67459

#### Coefficients

Parameter	Least Squares Estimate	Standard Error	T-Statistic	P-Value
Intercept	-0,465967	0,0777481	-5,99329	0,0267
Slope	0,180598	0,0218856	8,25189	0,0144

#### Analysis of Variance

Source	Sum Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-of Value
Model	0,0050479	1	0,0050479	68,09	0,0144
Residual	0,00014826	2	$7,41316 \times 10^{-5}$		
Total	0,00519616	3			

Рис. 4.16 Залежність буферної ємності слини від даних тесту Спілбергера-Ханіна

Визначена функція має вигляд:

$$Y = \frac{1}{-0,465967 + 0,180598 \cdot \ln(X)} \quad (4.14)$$

де:  $X$  – кількість балів згідно тесту Спілбергера-Ханіна;

$Y$  – буферна ємність слини.

Вихідні дані показують результати припасування моделі зі зворотною  $Y$ -логарифмічною- $X$  для опису зв'язку між даними буферної ємності слини та результатами опитувальника Спілбергера-Ханіна.

Оскільки значення  $p$  у таблиці дисперсійного аналізу менше 0,05, існує статистично значущий зв'язок між буферною ємністю та опитувальником на рівні достовірності 95,0%.

Статистика  $R^2$  показує, що підібрана модель пояснює 97,1467% мінливості буферної ємності.

Коефіцієнт кореляції дорівнює 0,98563, що вказує на відносно сильний зв'язок між змінними.

Стандартна помилка оцінки показує, що стандартне відхилення залишків становить 0,00860997.

Середня абсолютна помилка, яка показує середнє значення залишків, становить 0,00508135.

Перевірка залишків за даними статистики Дарбіна-Уотсона показала, що оскільки значення  $p$  більше ніж 0,05, тому немає жодних ознак послідовної автокореляції в залишках при рівні достовірності 95,0%.

#### **4.8 Прогностична модель залежності ризику виникнення карієсу зубів від перенесеного коронавірусного захворювання**

На основі отриманих даних за допомогою багатофакторного регресійного аналізу було створено загальну математичну модель тяжкості захворювання від деяких факторів, які наведено нижче. В основу моделі було покладено 16 емпіричних показників:

$$Y = 4,371188 + 0,003901 \times X1 + 0,008054 \times X2 + 0,067989 \times X3 + 0,4646483 - \\ - 0,51564 \times X4 + 0,1609263 \times X5 - 0,022346 \times X6 + 0,063225 \times X7 - \\ - 0,008739 \times X8 + 0,007083 \times X9 + 2,220933 \times X10 - 1,23117 \times X11 +$$

$$+ 0,371765 \times X_{12} - 0,006649 \times X_{13} + 0,169063 \times X_{14} - 0,0162626 \times X_{15} + \\ + 0,009234 \times X_{16},$$

де:  $Y$  - наявність хвороби різних форм (1-відсутність хвороби; 2-легка форма захворювання, 3-середня форма захворювання, 4 - тяжка форма захворювання);  $X_1$  - значення інтенсивності карієсу зубів;  $X_2$  - значення  $OHI-S$ ;  $X_3$  - значення показника  $TEP$ ;  $X_4$  - значення швидкості слиновиділення;  $X_5$  - значення в'язкості ротової рідини;  $X_6$  - значення  $pH$  ротової рідини;  $X_7$  - буферна ємність;  $X_8$  - амілолітична активність;  $X_9$  - активність лізоциму;  $X_{10}$  - активність уреаз;  $X_{11}$  - рівень кальцію в слині;  $X_{12}$  - рівень фосфору в слині;  $X_{13}$  - активність лужної фосфатази;  $X_{14}$  - рівень глюкози;  $X_{15}$  - рівень секреторного імуноглобуліну ( $sIgA$ );  $X_{16}$  - рівень  $\alpha$ -дефензинів.

Для оцінки адекватності отриманої моделі застосовували порівняльний аналіз результату  $Y_{emp.}$  залежно від емпіричних показників, та його розрахунок  $Y_{mat.}$  за отриманою математичною моделлю. Результати розрахунку наведено у табл. 4.12.

Таблиця 4.12

### Порівняння емпіричних та математичних показників

$Y_{emp.}$	$Y_{mat.}$	$X_1$	$X_2$	$X_3$	$X_4$	$X_5$	$X_6$	$X_7$	$X_8$	$X_9$	$X_{10}$	$X_{11}$	$X_{12}$	$X_{13}$	$X_{14}$	$X_{15}$	$X_{16}$
1	1,014	2,6	0,47	1,75	0,65	1,21	7,05	7,52	251	137	0,055	1,88	3,95	75,15	0,29	123,55	29,75
2	1,986	4,3	0,84	4,06	0,41	1,46	6,93	6,27	201	110	0,096	1,42	2,63	63,25	0,81	114,65	25,69
3	3,016	7,8	1,52	6,23	0,31	2,06	6,1	5,73	161	89	0,131	1,23	2,24	45,32	1,07	100,44	22,48
4	4,001	9,8	2,42	8,46	0,24	2,82	5,73	4,32	122	77	0,148	1,08	2,09	28,26	1,41	88,02	19,83

Дані між дослідними показниками  $Y_{emp.}$  та розрахунковими даними  $Y_{mat.}$  мають максимальну розбіжність  $\sigma_{max} \leq 0,42\%$ , при середній розбіжності  $\sigma = 0,22\%$ . Таким чином, можна зробити висновок про повну адекватність отриманої моделі та можливості її використання у стоматологічній практиці.

Висновки до розділу:

1. Встановлено, що пацієнти, які перенесли COVID-19, мали виражені порушення параметрів гомеостазу ротової порожнини: зниження рівня  $pH$  у бік

ацидозу, зменшення буферної ємності, суттєве зменшення швидкості слиновиділення та збільшення в'язкості ротової рідини.

2. На підставі проведеного дослідження зроблено висновок, що низький рівень ферментативної активності альфа-амілази, виявлений в ротовій рідині пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, має важливі імплікації для здоров'я ротової порожнини та потенційно підвищує ймовірність розвитку карієсу.

3. Після аналізу отриманих результатів виявлено, що пацієнти, які перехворіли на коронавірусну хворобу, мали вищу середню активність уреазу порівняно з умовно здоровими особами. Це свідчило про збільшення мікробної колонізації ротової порожнини у пацієнтів з COVID-19 в анамнезі. Подальший аналіз захворювання показав, що з наростанням ступеня тяжкості захворювання відповідно зростала активність уреазу, що сигналізує про прогресування дисбіозу та дисбаланс мікробіоти.

4. Встановлене зниження активності лізоциму у пацієнтів, які перехворіли на коронавірусну хворобу, є додатковим фактором, що підтверджує порушення місцевого неспецифічного імунітету ротової порожнини.

5. Оцінка стану мінерального обміну ротової рідини виявила значущі відмінності в концентраціях основних неорганічних компонентів (зокрема кальцію та фосфору) та активності регуляторів мінерального гомеостазу, таких як лужна фосфатаза, особливо в умовах тяжкого перебігу COVID-19, що потенційно сприяє розвитку карієсогенної ситуації з подальшою демінералізацією емалі.

6. Відповідно до отриманих даних зроблено висновок про підвищення вмісту глюкози в ротовій рідині, що є закономірним наслідком зниження активності антимікробного потенціалу ротової рідини, та утворення сприятливого середовища для розмноження потенційно-карієсогенної мікрофлори в ротовій порожнині пацієнтів з COVID-19 в анамнезі.

7. Результати дослідження засвідчили зниження концентрації sIgA ротової рідини, як специфічного представника гуморальної ланки місцевого імунітету ротової порожнини, та альфа-дефензинів, які відповідають за антимікробний

захист та запобігають патогенній колонізації провокуючих карієс стрептококів, що в майбутньому може призвести до ускладнень з боку твердих тканин зубів внаслідок зниження контролю щодо активності бактеріальних токсинів.

8. Проведений однофакторний регресійний аналіз показав наявність взаємозв'язку між психоемоційним станом пацієнтів, оціненим за тестом Спілбергера-Ханіна, та змінами в показниках ротової рідини. Встановлено, що зі зростанням рівня тривожності спостерігається погіршення імунологічних (лізоцим, альфа-дефензини, sIgA) та біофізичних (швидкість салівації, в'язкість, рН, буферна ємність) параметрів, що, своєю чергою, створює умови, сприятливі для розвитку карієсу. Отримані результати підтверджують важливість врахування психоемоційного стану пацієнтів при оцінці ризику виникнення стоматологічних захворювань та необхідність комплексного підходу до їх профілактики.

Основні наукові результати розділу опубліковані в працях автора:

1. Діасамідзе, М.Е. (2024). Вплив COVID-19 на гомеостаз слини: роль  $\alpha$ -амілази, глюкози та sIgA у виникненні карієсу зубів. *Інновації в стоматології*, (4), 6–10. <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2024.4.2> [380].

2. Diasamidze, M., & Diasamidze, E. (2025). The impact of COVID-19 on oral fluid properties: mineral potential and antimicrobial activity in the context of dental caries risk. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, (1), 267–273. [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(1\):267-273](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):267-273) [381].

3. Діасамідзе, М. Е., & Савельєва, Н. М. (2022). Зміна деяких реологічних показників ротової рідини в осіб, які перехворіли на коронавірусну хворобу. *Актуальні питання клінічної медицини: матеріали XVI Всеукр. науково-практ. конф. молодих вчен., м. Запоріжжя, 24–25 листоп., 170–172* [382].

4. Diasamidze, M.E. (2024). Antimicrobial research: the role of lysozyme and urease in the oral system of patients recovered from COVID-19 and their impact on caries. *Science of XXI century: development, main theories and achievements:*

proceedings of the V International Scientific and Theoretical Conference, Helsinki, 26 January, 394–395 [383].

5. Diasamidze, M. E., & Savielieva, N. M. (2024). Evaluation of the mineral potential of the oral fluid of patients recovered from COVID-19 and its impact on the development of caries. *Theoretical and empirical scientific research: concept and trends*: proceedings of the VI International Scientific and Practical Conference, Oxford, 2 February, 398–400 [384].

## РОЗДІЛ 5

### РЕЗУЛЬТАТИ ПРОВЕДЕННЯ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ РОБОТИ В ОСІБ, ЯКІ ПЕРЕХВОРИЛИ НА COVID-19

#### 5.1 Результати впровадження методу профілактики карієсу зубів у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19

На початку дослідження, спрямованого на вивчення впливу перенесеного COVID-19 на показники ротової рідини, загальна кількість пацієнтів становила 110 осіб. Однак на етапі впровадження профілактичних заходів їхня кількість зменшилася до 84. Зокрема, 20 пацієнтів належали до групи умовно здорових осіб, для яких проведення профілактичних заходів не було доцільним, тому для подальшого аналізу залишилося 90 пацієнтів. Водночас 6 осіб вибули з дослідження у зв'язку з початком воєнних дій в Україні у 2022 році та їхнім подальшим виїздом за кордон, що унеможливило спостереження та участь у профілактичних заходах. Для досягнення поставленої мети під наглядом перебували 84 пацієнти, які перехворіли на COVID-19, і були розподілені на дві співставні за статтю, віком та формою перенесеного захворювання групи. Основна група включала 42 особи, які користувалися запропонованим нами профілактичним методом (з них: 13 осіб після легкої форми COVID-19 належали до першої підгрупи, 21 – після середньої форми до другої, 8 – після тяжкої форми до третьої). Група порівняння також складалася з 42 осіб, яким призначали загальноприйнятні профілактичні заходи. Структура підгруп у групі порівняння відповідала розподілу за формою перенесеного COVID-19 в основній групі.

До початку проведення профілактичних заходів усі пацієнти попередньо були сановані.

Ефективність застосування оптимізованого профілактичного методу в основній групі пацієнтів з каріозними ураженнями зубів на тлі перенесеної коронавірусної хвороби вивчали за допомогою динаміки наступних показників:

приріст інтенсивності карієсу зубів; редукція приросту інтенсивності карієсу зубів; рівень гігієни ротової порожнини (за індексом гігієни ОНІ-S); карієсрезистентність емалі (ТЕР).

Враховуючи рекомендації щодо курсу застосування гелю GC «Tooth Mouse», для забезпечення систематичного моніторингу та оцінки змін результатів повторні дослідження були проведені через 6 та 12 місяців.

При аналізі отриманих результатів встановлено, що через 6 місяців приріст інтенсивності карієсу у пацієнті основної групи становив, у середньому,  $0,39 \pm 0,06$  зуба, у пацієнтів контрольної групи значення приросту індексу КПВ виявилось значно вищим ( $0,58 \pm 0,07$  зуба,  $p < 0,05$ ) (табл. 5.1).

Виявлено, що в основній групі приріст інтенсивності карієсу був дещо вищим у пацієнтів з другої та третьої підгруп у порівнянні з тими, хто перебував у першій підгрупі ( $0,42 \pm 0,09$  та  $0,49 \pm 0,05$  зуба відповідно,  $p > 0,05$ ). Редукція приросту інтенсивності карієсу у пацієнтів другої підгрупи складала 27,59%, а у пацієнтів третьої підгрупи – 15,52%. Редукція приросту інтенсивності карієсу у пацієнтів першої підгрупи складала – 34,48% при прирості інтенсивності  $0,38 \pm 0,08$  зуба.

Таблиця 5.1

**Інтенсивність карієсу в обстежених пацієнтів у різні терміни спостереження, ( $M \pm m$ )**

Групи пацієнтів			Терміни спостереження			p
			На початку	6 міс.	12 міс.	
Основна група	Підгрупи	I	$4,24 \pm 0,38^*$	$4,62 \pm 0,26^*$	$4,88 \pm 0,28^*$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
		II	$7,23 \pm 0,29^{***}$	$7,65 \pm 0,33^{***}$	$8,14 \pm 0,24^{**}$	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
		III	$9,42 \pm 0,32^*$	$9,91 \pm 0,39^*$	$10,47 \pm 0,57^{**}$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
	Середнє	$7,00 \pm 1,50$	$7,39 \pm 1,53$	$7,83 \pm 1,63$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	

Продовження табл. 5.1

Група порівняння	7,13±0,47	7,71±0,28	8,49±0,31	p1>0,05 p2<0,05
------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------

Примітки:

1.\* – статистично значуща різниця досліджуваних показників між основною групою та групою порівняння ( $p<0,001$ ).

2.\*\* – статистично значуща різниця досліджуваних показників між основною групою та групою порівняння ( $p<0,01$ ).

3.\*\*\* – статистично значуща різниця досліджуваних показників між основною групою та групою порівняння ( $p<0,05$ ).

4. p1 – статистично значуща різниця між показниками інтенсивності карієсу на початку та через 6 місяців спостереження

5. p2 – статистично значуща різниця між показниками інтенсивності карієсу на початку та через 12 місяців спостереження.

Протягом 12 місяців спостережень серед пацієнтів основної групи середній приріст інтенсивності карієсу становив  $0,44\pm 0,08$  зуба, що менше ніж у пацієнтів групи порівняння, де він склав  $0,78\pm 0,05$  зуба, в 1,77 рази ( $p<0,05$ ). Таким чином, редукція приросту інтенсивності карієсу у другій підгрупі складала 37,18%, а у третій – у 28,21%.

Слід зазначити, що пацієнти першої підгрупи зазнали найбільш вагомих змін, а їхня позитивна динаміка набагато перевищувала результати пацієнтів двох попередніх підгруп. Через 12 місяців відповідні показники склали  $0,26\pm 0,05$  зуба та 66,67%.

Проаналізувавши показник ОНІ-S, можемо зазначити, що гігієна ротової порожнини також зазнала змін при динамічному спостереженні (рис. 5.1).

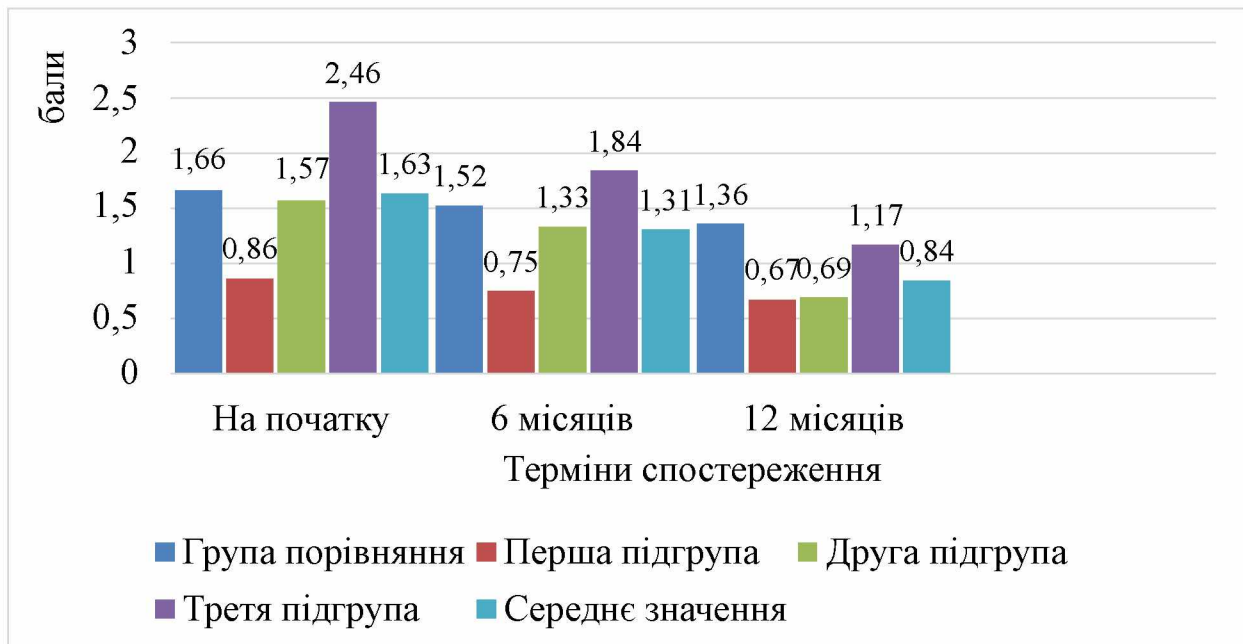


Рис. 5.1 Стан гігієни ротової порожнини серед учасників дослідження у різні періоди спостереження

У пацієнтів основної групи на початок спостереження показник ONH-S становив, у середньому,  $1,63 \pm 0,46$  балів, у пацієнтів групи порівняння його значення було дещо вищим ( $1,66 \pm 0,19$  балів,  $p > 0,05$ ).

Найвищим індекс гігієни виявився у пацієнтів третьої підгрупи, які перенесли тяжку форму коронавірусної хвороби, ( $2,46 \pm 0,08$  бала) у порівнянні з тими, що переохворіли на легкий чи середній ступінь тяжкості ( $0,86 \pm 0,13$  та  $1,57 \pm 0,11$  бала відповідно,  $p < 0,001$ ).

Через 6 місяців використання профілактичних заходів у пацієнтів основної групи рівень гігієни ротової порожнини дещо покращувався, значення індексу гігієни при цьому знижувалось, в середньому, до  $1,31 \pm 0,31$  бала у порівнянні з початковими даними ( $p > 0,05$ ). При цьому слід зазначити різницю між показниками окремих підгруп: результати для першої підгрупи та другої підгрупи демонстрували середні значення, що відповідали задовільній гігієні ротової порожнини ( $0,75 \pm 0,08$  та  $1,33 \pm 0,09$  бала відповідно,  $p < 0,001$ ), а у осіб третьої

підгрупи виявилось значне зниження до  $1,84 \pm 0,12$  бала від початкових  $2,46 \pm 0,08$  балів,  $p < 0,001$ .

Встановлені показники ОНІ-S свідчили про те, що рівень гігієни ротової порожнини залишався задовільним та незадовільним.

Через 12 місяців спостереження стан гігієни ротової порожнини змінювався в усіх обстежених, при цьому найбільш істотне його покращення ми спостерігали у пацієнтів другої підгрупи. Значення індексу гігієни у цій підгрупі становило  $0,69 \pm 0,06$  балів, що було нижче у порівнянні з результатами, які ми отримали на початку спостереження ( $p < 0,05$ ), і свідчило про хороший стан гігієни ротової порожнини, як і у пацієнтів, що перехворіли у легкій формі ( $0,67 \pm 0,05$  балів). У пацієнтів, що перенесли тяжку форму, гігієна ротової порожнини за показником ОНІ-S змінилася від значень незадовільної гігієни до задовільної ( $1,17 \pm 0,09$  балів,  $p < 0,05$ ).

Ефективність вжитих профілактичних заходів ми додатково оцінювали шляхом вивчення динаміки карієсрезистентності емалі протягом усього періоду спостереження (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Динаміка карієсрезистентності емалі зубів серед обстежених пацієнтів у різні терміни спостереження, бали, ( $M \pm m$ )**

Групи пацієнтів		Терміни спостереження			p
		На початку	6 міс.	12 міс.	
Основна група	I	$4,15 \pm 0,22^*$	$3,74 \pm 0,26^*$	$2,52 \pm 0,19^*$	$p1 > 0,05$ $p2 < 0,05$
	II	$5,58 \pm 0,31^{***}$	$5,35 \pm 0,35^{***}$	$4,68 \pm 0,25^{***}$	$p1 > 0,05$ $p2 < 0,05$
	III	$8,63 \pm 0,38^*$	$7,51 \pm 0,32^{**}$	$6,48 \pm 0,24^{***}$	$p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$

Продовження табл. 5.2

	Середнє	6,12±1,32	5,53±1,09	4,56±1,14	p1>0,05 p2>0,05
	Група порівняння	6,32±0,18	6,17±0,21	5,69±0,29	p1> 0,05 p2> 0,05

Примітки:

1.\* – статистично значуща різниця досліджуваних показників між основною групою та групою порівняння ( $p<0,001$ ).

2.\*\* – статистично значуща різниця досліджуваних показників між основною групою та групою порівняння ( $p<0,01$ ).

3.\*\*\* – статистично значуща різниця досліджуваних показників між основною групою та групою порівняння ( $p<0,05$ ).

4.p1 – статистично значуща різниця між показниками ТЕР на початку та через 6 місяців спостереження

5.p2 – статистично значуща різниця між показниками ТЕР на початку та через 12 місяців спостереження.

Через 6 місяців після завершення профілактичної ремінералізуючої терапії відмічали перші зміни в показниках резистентності емалі. У пацієнтів основної групи середнє значення знижувалося з 6,12±1,32 бала на початок спостереження до 5,53±1,09 бала ( $p<0,05$ ), в той час як зниження відповідного показника групи порівняння було не таким суттєвим (зі 6,32±0,18 до 6,17±0,21 бала відповідно). Виявлено, що в основній групі значення показника ТЕР було вищим у пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу в тяжкій формі (7,51±0,32 бала), тоді як результати для пацієнтів з легкою та середньою формою становили 5,35±0,35 балів й 3,74±0,26 бала відповідно,  $p<0,05$ .

Виходячи з отриманих даних, можна зробити висновок про тенденцію до зниження значення ТЕР в основній групі пацієнтів.

Через 12 місяців після проведених профілактичних заходів нами були верифіковані більш прогресивні зміни в показниках резистентності емалі за результатами ТЕР. При цьому пацієнти основної групи демонстрували суттєве зниження показника ТЕР у порівнянні з результатами, отриманими на початок проведення профілактичних заходів ( $4,56 \pm 1,14$  бала,  $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що карієсрезистентність емалі у пацієнтів із тяжкою формою в анамнезі зазнала суттєвих змін та знизилася до  $6,48 \pm 0,24$  балів, а пацієнти, в яких було діагностовано легку та середню ступені тяжкості, мали  $2,52 \pm 0,19$  бала та  $4,68 \pm 0,25$  бала відповідно,  $p < 0,05$ , що відповідає вираженій міграції пацієнтів із групи високого ризику, до середньої або високої резистентності емалі згідно з інтерпретацією результатів ТЕР. Отримані результати показують, що в усіх підгрупах після застосування лікування гелем «Tooth Mousse» спостерігалось підвищення рівня емалевої стійкості у 100% обстежених згідно з результатами ТЕР.

Таким чином, аналіз результатів обстеження пацієнтів протягом року застосування оптимізованого методу профілактики карієсу зубів вказує на те, що впроваджені заходи є достатньо ефективними для використання при різних ступенях тяжкості перенесеної коронавірусної хвороби, про що свідчить зменшення приросту інтенсивності карієсу, збільшення редукції приросту інтенсивності карієсу зубів, покращення гігієни ротової порожнини за індексом ОНІ-S та покращення структурно-функціональної резистентності емалі, що призвело до суттєвого зниження ризику розвитку карієсу. Усі результати, представлені в підрозділі 5.1, були детально висвітлені в наукових статтях фахових журналів та тезах конференцій [385, 386].

## **5.2 Показники динамічного спостереження психологічних особливостей пацієнтів, які перехворіли на COVID-19**

Пандемія COVID-19, що розпочалася у 2019 році, призвела до серйозної нестабільності у світовому суспільстві та створила численні фізичні та психологічні виклики для світової спільноти.

Чимало пацієнтів, навіть вилікувавшись від коронавірусної інфекції, стикалися з довготривалими наслідками, включаючи психологічні симптоми, такі як тривожність. Саме тому пацієнти, які були залучені до дослідження, були направлені до суміжних спеціалістів, а саме медичних психологів, для комплексної оцінки їхнього психоемоційного стану. Медичними психологами здійснювалося клініко-психологічне інтерв'ю та додаткові психодіагностичні методики з метою виявлення ознак стресових реакцій, депресивних проявів та інших психоемоційних розладів. За наявності відповідних показань пацієнтам надавалися рекомендації щодо проведення психокорекційних заходів, включно з методами когнітивно-поведінкової терапії, використанням релаксаційних технік або призначенням медикаментозної терапії. Повторне тестування через рік дозволило нам оцінити динаміку змін у психоемоційному стані пацієнтів, що може свідчити про довготривалий вплив перенесеної коронавірусної інфекції на психічне благополуччя. У межах проведеного дослідження здійснювалося лише визначення рівнів тривожності за методикою Спілбергера-Ханіна. Враховуючи, що дослідження було спрямоване на оцінку впливу перенесеної коронавірусної інфекції на склад та властивості ротової рідини, а також на ймовірність розвитку карієсу, необхідність у визначенні рівнів тривожності обумовлювалася її потенційним впливом на зміни у функціонуванні слинних залоз і, відповідно, на досліджувані показники.

У цьому контексті повторне дослідження з використанням тесту Спілбергера-Ханіна було ключовим для оцінки психологічного стану пацієнтів та виявлення можливих покращень їхнього психічного добробуту.

Одержані позитивні результати повторного тестування досліджуваних груп за Спілбергером-Ханіним свідчили про значне зменшення проявів обох різновидів тривожності (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Динаміка показників опитувальника Спілбергера-Ханіна осіб, які перехворіли на COVID-19, бали, (M±m)**

Показники опитувальника Спілбергера- Ханіна	Основна група (n = 90)					
	Легка форма (n = 26)		Середня форма (n = 42)		Тяжка форма (n = 22)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Ситуативна тривожність	29,4±0,56 **	28,03±0,41 ***	37,5±1,01*	33,13±0,42 *	58,35±0,26 *	38,43±0,73 *
Особистісна тривожність	30,86±0,63 ***	26,07±0,76 ***	35,43±1,43 *	30,83±0,63 ***	47,42±0,32 *	40,35±0,68 *

Примітки:

1.\* – статично значуща різниця досліджених показників до умовно-здорових осіб (p<0,001).

2.\*\* – статично значуща різниця досліджених показників до умовно-здорових осіб (p<0,01).

3.\*\*\* – статично значуща різниця досліджених показників до умовно-здорових осіб (p<0,05).

У контексті нашого дослідження було важливо враховувати градацію тяжкості перебігу хвороби серед пацієнтів, які перехворіли на COVID-19. Поділ на три підгрупи – легка, середня та тяжка – дозволив нам краще зрозуміти вплив хвороби на психічний стан осіб та визначити динаміку змін за весь час наших

спостережень. Одним з ключових моментів стало зниження рівня особистої тривожності, що свідчило про покращення загального емоційного стану та самопочуття. У пацієнтів першої підгрупи відзначається зниження рівнів ситуативної тривожності з  $30,86 \pm 0,63$  до  $26,07 \pm 0,76$  балів відповідно. Пацієнти з другої підгрупи також проявили покращення, зменшивши показники тривожності з  $35,43 \pm 1,43$  до  $30,83 \pm 0,63$  балів відповідно. Однак найбільш визначні зміни були спостережені серед пацієнтів третьої підгрупи, де рівень тривожності впав із  $47,42 \pm 0,32$  до  $40,35 \pm 0,68$  балів відповідно, змінивши градацію від високого рівня до помірною.

Водночас спостерігалось значне зниження ситуативної тривожності, що вказувало на зменшення ступеня стресу, пов'язаного із зовнішніми подразниками, та невпевненістю у власному стані здоров'я. Пацієнти першої підгрупи демонстрували незначне зменшення реактивної тривожності та, як й до початку лікування, мали результати, що відповідали низькому рівню (від  $29,4 \pm 0,56$  до  $28,03 \pm 0,41$  бала відповідно). Серед пацієнтів другої підгрупи зміни були більш виражені:  $37,5 \pm 1,01$  балів на початку дослідження, що відповідали помірному рівню ситуативної тривожності, та  $33,13 \pm 0,42$  балів на момент останнього обстеження, що вже свідчило про тенденцію щодо зниження ситуативної тривожності до низьких показників. Початковий рівень ситуативної тривожності для третьої підгрупи становив  $58,35 \pm 0,26$  балів, що свідчило про високий рівень стресу та тривожності, однак потім спостерігалось істотне поліпшення, яке відображалось у значенні  $38,43 \pm 0,73$  балів. Зниження рівня ситуативної тривожності з високого до помірною є не лише статистично значущим, але і має практичне значення в плані психологічного добробуту пацієнтів.

Ці результати були обнадійливим підтвердженням того, що, всупереч труднощам, пацієнти демонстрували адаптацію та здатність до психологічного відновлення, та додатково сприяли розумінню важливості психологічного супроводу та індивідуалізованого лікування для різних категорій хворих на

COVID-19, щоб підтримати їх на шляху до повноцінного одужання з подоланням усіх наслідків коронавірусної хвороби.

Висновки до розділу:

1. У проведеному дослідженні ми проаналізували ефективність ремінералізуючого гелю «Tooth Mousse» у відновленні мінерального складу твердих тканин зуба при оптимізації його методу застосування. Наші результати показали, що «Tooth Mousse» є ефективним засобом для ремінералізації емалі та запобігання розвитку карієсу серед пацієнтів, які перехворіли на COVID-19. Існує кілька способів нанесення гелю, в тому числі пальцем, ватною паличкою або зубною щіткою, кожен з яких має свої переваги та недоліки. Однак порівняно з традиційними методами нанесення гелю, використання індивідуальних кап має потенціал покращити ефективність та гігієнічність процесу застосування «Tooth Mousse», а також відкриває нові можливості для забезпечення максимального користування гелем і покращення стану зубів у пацієнтів. Завдяки простоті, швидкості, зрозумілості та економічності, впроваджена нами оптимізація використання ремінералізуючих засобів може значно покращити якість та комфорт стоматологічної профілактики.

2. Результати аналізу обстеження пацієнтів протягом року застосування гелю «Tooth Mousse» для профілактики карієсу зубів за допомогою індивідуальних кап підтверджують ефективність впроваджених заходів. Виявлено, що ці заходи є достатньо ефективними для використання навіть при різних ступенях тяжкості перенесеної коронавірусної хвороби, про що свідчить позитивна динаміка показників, що були вивчені.

3. Психологічний стан людини прямо впливає на її загальне здоров'я, включаючи стан зубів та ризик розвитку карієсу. Дослідження психологічного стану пацієнтів, які перенесли COVID-19, виявило значне зменшення проявів тривожності після повторного тестування за допомогою тесту Спілбергера-Ханіна. Аналіз результатів не тільки підтверджує вплив пандемії на психічне

здоров'я пацієнтів та необхідність уваги до їхнього психосоціального добробуту, але й доводить здатність до адаптації та поступового відновлення.

Основні наукові результати розділу опубліковані в працях авторки:

1. Діасамідзе, М. Е., & Савельєва Н. М. (2024). Ефективність оптимізованого методу ремінералізуючої терапії у пацієнтів після COVID-19: оцінка результатів. *Український стоматологічний альманах*, (2), 27–31 . <https://doi.org/10.31718/2409-0255.2.2024.05> [385]

2. Діасамідзе, М. Е. (2024). Оцінка ефективності оптимізованого методу ремінералізуючої терапії серед пацієнтів, які перехворіли на COVID-19 *Оптимізація мультидисциплінарного підходу до діагностики та лікування стоматологічних захворювань: матеріали Всеукраїнської дистанційної науково-практичної конференції*, м. Харків, 18 кві., 24–26. [386]

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

На сьогодні, як в Україні, так і в усьому світі, однією з найактуальніших проблем стоматології є каріозні захворювання зубів. Так, поширеність карієсу серед дорослого населення досягає 95–98% залежно від регіону України при значній інтенсивності карієсу – значення КПВ в середньому коливається в межах 4–6 зубів [47, 48]. Така ситуація обумовлює зростання інтересу до проблеми карієсу зубів як серед вітчизняних вчених, так й іноземних [387, 388].

У фаховій літературі зазначено, що провідну роль в протидії карієсогенним факторам відіграє ротова рідина, що є головним регулятором гомеостазу твердих тканин зубів та забезпечує баланс між процесами ремінералізації та демінералізації. Ці два різноспрямовані й пов'язані фізіологічні процеси обумовлюють постійну динамічну рівновагу емалі зубів з ротовою рідиною [389].

Пандемія COVID-19 стала серйозною кризою громадської охорони здоров'я для країн у всьому світі. Наукові дослідження підкреслюють, що COVID-19 впливає не лише на дихальну систему, а й на інші органи та системи, незалежно від тяжкості захворювання [53, 54].

У літературі описані різні прояви коронавірусної хвороби в ротовій порожнині, зокрема виразки, ерозії, пухирі, бляшки, реактивація вірусу простого герпесу 1 і географічний язик [390, 391], проте вплив COVID-19 на властивості ротової рідини, яка є об'єктивним критерієм прогнозування карієсу зубів, залишається недостатньо вивченим [374].

Тому, на нашу думку, вивчення впливу COVID-19 на ротову рідину та її властивості є критично важливим для повнішого розуміння потенційного ризику розвитку карієсу зубів.

Мета дослідження полягала в оцінюванні впливу COVID-19 на склад та властивості ротової рідини задля встановлення зв'язку між цією вірусною інфекцією та можливим розвитком карієсу зубів через зміни, що відбуваються у ротовій рідині внаслідок перенесеного захворювання.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання: визначити поширеність та інтенсивність карієсу зубів, стан гігієни ротової порожнини та структурно-функціональну резистентність емалі серед пацієнтів, які перехворіли на COVID-19; дослідити біофізичні, біохімічні властивості ротової рідини, що є потенційно карієсогенними; оцінити мікробіологічні та імунологічні особливості ротової рідини (sIgA, альфа-дефензини), визначити ступінь дисбіозу (активність уреазы та лізоциму); дослідити вплив коронавірусної хвороби на рівень тривожності пацієнтів (тест Спілбергера-Ханіна) та якість життя (тест SF-36), провести профілактичні заходи, що безпосередньо спрямовані на підвищення опірної здатності емалі зубів.

Згідно з метою та завданнями дослідження було проведено обстеження 110 пацієнтів віком від 18 до 35 років, які звернулися на кафедру стоматології Харківського національного медичного університету.

Обстежені пацієнти були розподілені на 2 групи: пацієнти, яким був встановлений діагноз COVID-19 за допомогою ПЛР-тесту в анамнезі (від 2 до 6 місяців тому), а також умовно здорові особи. Перша група була розподілена на три підгрупи згідно зі ступенями тяжкості перенесеного захворювання на COVID-19 відповідно до класифікації ВООЗ – легкий ступінь, середній та тяжкий.

Клінічне обстеження пацієнтів включало опитування, визначення анамнезу захворювання, анамнезу життя з урахуванням наявності чи відсутності шкідливих звичок, з'ясування алергологічного анамнезу, проведення основних методів дослідження: пальпації, перкусії та зондування. При цьому приділяли особливу увагу характеру слиновиділення та його порушенням (гіпосалівація, гіперсалівація). Проводили визначення стану зубів, зубних рядів, зокрема досліджували всі ямки, фісури та поверхні зубів, оцінювали колір та натуральний блиск коронок, досліджували наявність окремих патологічних змін (крейдистого відтінку, сірого, темно-сірого або брунатного кольору), що могли вказувати на патологічний процес. Окрім оцінювання клінічних змін, основна увага була зосереджена на аналізі біохімічних та біофізичних параметрів ротової рідини,

оскільки саме її склад є визначальним у підтримці мінерального балансу емалі. Дослідження показників ротової рідини дозволило виявити значущі зміни, характерні для пацієнтів, які перенесли COVID-19, що підтвердило гіпотезу про вплив цього захворювання на гомеостаз ротової порожнини та виникнення потенційно карієсогенної ситуації. Оскільки метою дослідження було не лише встановлення цих змін, а й розробка ефективних профілактичних заходів, основний акцент було зроблено на впровадженні оптимізованого методу ремінералізуючої терапії. Такий підхід дозволив не лише компенсувати виявлені порушення, а й мінімізувати ризики виникнення каріозного процесу в осіб, що перенесли COVID-19. Важливо зазначити, що дослідження не було зосереджене на аналізі деструктивних форм карієсу, оскільки основний акцент робився на виявленні змін у ротовій рідині на допрофілактичному етапі.

Для оцінки стану твердих тканин зубів досліджували інтенсивність карієсу та його поширеність, гігієнічний стан ротової порожнини визначали за індексом ОНІ-S, структурно-функціональну резистентність емалі вимірювали за допомогою ТЕР.

На завершальному етапі клінічного дослідження проводився забір біологічного матеріалу, а саме ротової рідини.

Серед реологічних властивостей РР досліджували швидкість слиновиділення, в'язкість, буферну ємність та концентрацію водневих іонів. Біохімічні методи дослідження включали: визначення концентрації альфа-амілази, визначення стану антимікробного захисту через активність лізоциму та уреаз, оцінку ремінералізуючого потенціалу завдяки вмісту іонів кальцію, неорганічного фосфору та лужної фосфатази, визначення концентрації глюкози, дослідження функціональної активності місцевих захисних механізмів через рівень sIgA та альфа-дефензинів.

У науковій літературі, окрім наслідків для фізичного здоров'я, економіки та суспільства, також зустрічаються повідомлення про психологічний вплив пандемії коронавірусної хвороби на загальний стан пацієнтів [275]. Зважаючи на

зростання значущості психотравмувальних чинників, як однієї з причин погіршення імунологічного захисту, було проведено аналіз контингенту пацієнтів за допомогою тесту реактивної та особистісної тривожності Спілбергера-Ханіна. Також додатково оцінювали вплив перенесеного коронавірусного захворювання на якість життя пацієнтів завдяки опитувальнику «SF-36».

Проведене дослідження дозволило встановити високу поширеність карієсу серед усіх підгруп пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, що закономірно зростала залежно від тяжкості перенесеного захворювання. Пацієнти з тяжким перебігом COVID-19 мали найвищу поширеність карієсу – 95,45%, з середнім – 90,48,% легким – 84,62%, тоді як результати контрольної групи умовно здорових пацієнтів дозволили виявити середній рівень поширеності карієсу – 65%.

При аналізі ураженості карієсом зубів залежно від ступеня тяжкості коронавірусної хвороби встановлено, що пацієнти першої підгрупи, які перенесли захворювання в легкій формі, мали значно нижчі результати, аніж пацієнти інших підгруп ( $4,3 \pm 0,38$  зуба,  $p < 0,01$ ), у той час, як середній ступінь тяжкості COVID-19 асоціювався із вищим показником інтенсивності карієсу –  $7,8 \pm 0,29$  зуба, а тяжкий –  $9,8 \pm 0,32$  зуба,  $p < 0,001$ .

Таким чином, у пацієнтів з коронавірусною хворобою в анамнезі спостерігався високий рівень поширеності та інтенсивності карієсу зубів, порівняно з умовно здоровими особами.

Провідна роль у виникненні карієсу зубів належить стану гігієни ротової порожнини, тому в наступних наших дослідженнях була проведена оцінка гігієнічного стану ротової порожнини за індексом ОНІ-S. Пацієнти, що перенесли легку форму захворювання, мали найнижчий показник індексу ОНІ-S  $0,84 \pm 0,05$  бала ( $p < 0,001$ ), що вказувало на меншу серйозність порушень стану здоров'я ротової порожнини. Протилежну ситуацію ми спостерігали, підбиваючи підсумки результатів для середньої та тяжкої форми, де показники знаходилися на рівні «задовільно» та «незадовільно» ( $1,52 \pm 0,18$  та  $2,42 \pm 0,17$  бала відповідно,  $p < 0,001$ ).

Аналіз показника TEP залежно від тяжкості перебігу COVID-19 дозволив зробити висновки щодо значного порушення структурно-функціональної резистентності емалі та зниження стійкості зубів до каріозного ураження. Показники мали наступну інтерпретацію:  $4,06 \pm 0,17$  бала для першої підгрупи,  $6,23 \pm 0,26$  бала – для другої,  $8,46 \pm 0,21$  бала – для третьої,  $p < 0,001$ . Варто зазначити, що умовно здорові пацієнти контрольної групи демонстрували хороші результати ( $1,75 \pm 0,19$  бала,  $p < 0,001$ ), що відповідали значній структурно-функціональній резистентності емалі й високій стійкості зубів до карієсу.

Проведене дослідження фізичних властивостей ротової рідини, зокрема вимірювання рН, показало, що концентрація іонів водню в основній та контрольній групах коливалася від кислої до слабколужної ( $6,93 \pm 0,02$  для першої підгрупи,  $6,10 \pm 0,04$  для другої,  $5,73 \pm 0,06$  – для третьої, при значенні контрольної групи  $7,05 \pm 0,01$ ,  $p < 0,001$ ).

Вивчення показників бікарбонатної буферної системи ротової порожнини у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, виявило зміни, схожі на ті, які спостерігаються при вимірюванні рН. Буферна ємність поступово зменшувалася, досягаючи найнижчого середнього значення у пацієнтів, що перехворіли на тяжку форму захворювання ( $4,32 \pm 0,07$ ,  $p < 0,001$ ).

Важливо відзначити високий ступінь зменшення секреції слини в осіб, які перенесли захворювання у важкій формі. У цієї категорії пацієнтів спостерігалось зниження швидкості слиновиділення у 2,7 раза порівняно з контрольною групою ( $0,65 \pm 0,02$  мл/хв проти  $0,24 \pm 0,05$  мл/хв відповідно,  $p < 0,001$ ). Додатково слід виокремити значне підвищення показників в'язкості ротової рідини. На нашу думку, висока в'язкість РР у пацієнтів, які перенесли COVID-19, пов'язана з помітним зменшенням обсягу секретованої слини. Особливо вищезазначена тенденція виражена в пацієнтів, які мали в анамнезі тяжку форму захворювання, чия в'язкість складала  $2,82 \pm 0,07$  відн. од, надалі знижуючись від другої підгрупи до першої ( $2,06 \pm 0,09$  відн. од та  $1,46 \pm 0,06$  відн. од відповідно,  $p < 0,001$ ).

Одержані нами дані дозволяють стверджувати, що зниження рН ротової рідини, а також значне збільшення її в'язкості у поєднанні зі зменшенням об'єму слиновиділення призводило до погіршення очищувальної функції ротової рідини, таким чином спричиняючи швидшому накопиченню зубного нальоту, що істотно ускладнювало очищення поверхонь зубів й слугувало передумовою розвитку каріозних уражень емалі, що узгоджується з даними інших авторів [174].

Однією з ключових функцій ротової рідини є її здатність до мінералізації емалі. Це сприяє дозріванню емалі зубів після їхнього прорізування і регулює обмінні процеси в емалі. Для оцінки мінерального гомеостазу проводилося дослідження вмісту кальцію (Ca), фосфору (P) та активності лужної фосфатази. Згідно з отриманими даними, концентрація загального кальцію у ротовій рідині осіб контрольної групи значно перевищувала таку у пацієнтів основної групи.

Пацієнти з легким ступенем тяжкості захворювання мали середню концентрацію загального кальцію в ротовій рідині  $1,42 \pm 0,049$  ммоль/л, тоді як у пацієнтів із середнім ступенем тяжкості ця концентрація дорівнювала  $1,23 \pm 0,044$  ммоль/л, а при тяжкому ступені відбувалося зниження до  $1,08 \pm 0,034$  ммоль/л. Порівняно з цими групами умовно здорові особи мали вищий рівень загального кальцію в ротовій рідині, а саме  $1,88 \pm 0,054$  ммоль/л,  $p < 0,001$ .

При проведенні моніторингу вмісту неорганічного фосфору в ротовій рідині було зафіксовано, що вміст фосфору у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 був в 1,88 рази нижчим, ніж в умовно здорових пацієнтів ( $2,09 \pm 0,074$  ммоль/л та  $3,95 \pm 0,212$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ), а результати пацієнтів з легким та середнім ступенями тяжкості були поза межами норми ( $2,63 \pm 0,109$  ммоль/л та  $2,24 \pm 0,057$  ммоль/л відповідно  $p < 0,001$ ).

Серед показників лужної фосфатази було виявлено вірогідне зниження вмісту цього ферменту у ротовій рідині пацієнтів основної групи зі зростанням тяжкості COVID-19. Найбільш вагома різниця спостерігалася порівнюючи осіб з тяжкою та легкою формами захворювання ( $28,26 \pm 4,70$  Од/л,  $p < 0,001$  проти  $63,25 \pm 1,32$  Од/л,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, отримані дані свідчили про порушення кальцієвого та фосфорного обміну у пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу, що вказувало на вплив самого захворювання та ступеня його тяжкості не тільки на метаболічні процеси в організмі в цілому, а також на гомеостаз у ротовій порожнині.

Мікроорганізми, які знаходяться в ротовій порожнині, відіграють важливу роль у розвитку карієсу зубів, сприяючи його появі завдяки наявності сприятливого середовища та субстратів – вуглеводів, які можуть бути ферментовані. Саме тому при проведенні дослідження ми вважали доцільним дослідити не тільки показники активності уреаз та лізоциму у ротовій рідині з виявленням ступеня дисбіозу на основі їхнього співвідношення, а й проаналізувати її амілолітичну активність як показник сталості гідролізу крохмалю та полісахаридів.

Отримані результати дозволили зробити висновок щодо підвищення середнього значення активності уреаз у пацієнтів, які перехворіли на коронавірусну хворобу, аніж у групі умовно здорових пацієнтів, що вказувало на збільшення мікробного обсіменіння ротової порожнини. Для пацієнтів з легким перебігом захворювання збільшення цього показнику порівняно з контрольною групою становило у 1,7 раза, із середнім – 2,38 раза, із тяжким – 2,69 раза. Крім того, варто відзначити, що активність лізоциму була знижена серед пацієнтів, які мали в минулому випадок COVID-19:  $110 \pm 10$  од/мл ( $p < 0,05$ ) для першої підгрупи,  $89 \pm 12$  од/мл ( $p < 0,01$ ) – для другої,  $77 \pm 11$  од/мл ( $p < 0,001$ ) – для третьої, що було в рази нижче, аніж для осіб контрольної групи –  $137 \pm 8$  од/мл. Як наслідок підвищеної активності уреаз та зниженої активності лізоциму, відбулося збільшення рівня дисбіозу, що вказувало на порушення балансу нормальної мікробіоти в організмі та дефіцит місцевого неспецифічного імунітету.

При вивченні карієсу важливим аспектом є оцінка активності  $\alpha$ -амілази, яка є органоспецифічним ферментом. За результатами дослідження встановлено, що у здорових осіб контрольної групи активність  $\alpha$ -амілази становила  $251 \pm 7,90$

одиниць Вольгемута, що було вище, ніж у пацієнтів основної групи: у пацієнтів з легким перебігом захворювання показник становив  $201 \pm 8,26$ , з середнім –  $161 \pm 7,36$ , з тяжким –  $122 \pm 7,94$ ,  $p < 0,001$ . Це засвідчувало лінійне зниження активності альфа-амілази у пацієнтів залежно від тяжкості захворювання.

Нашим наступним кроком у дослідженні було оцінити стан місцевого імунітету ротової порожнини у пацієнтів обох груп. Виявлено, що рівень sIgA у ротовій рідині проявляв тенденцію до зниження залежно від ступеня тяжкості перенесеного захворювання, а його найнижчий показник належав пацієнтам третьої підгрупи ( $88,02 \pm 1,93$  мкг/мл проти  $123,55 \pm 2,16$  мкг/мл для умовно здорових пацієнтів,  $p < 0,001$ ), що свідчило про створення сприятливої ситуації для прикріплення та росту бактерій на поверхні зубів і слизової оболонки ротової порожнини. Другий важливий показник, що було досліджено, це вміст альфа-дефензинів. Він також змінювався від третьої підгрупи до першої ( $19,83 \pm 1$  нг/мл,  $p < 0,001$ , як найнижчий показник та  $25,69 \pm 0,9$  нг/мл,  $p < 0,05$ , як найвищий). Результати дослідження засвідчили зниження концентрації секреторного імуноглобуліну (sIgA) ротової рідини, як специфічного представника гуморальної ланки місцевого імунітету ротової порожнини та альфа-дефензинів, які відповідають за антимікробний захист та запобігають патогенній колонізації провокуючих карієс стрептококів, що в майбутньому може призвести до ускладнень з боку твердих тканин зубів внаслідок зниження контролю щодо активності бактеріальних токсинів.

Також не варто залишати без уваги концентрацію глюкози у ротовій рідині. Як відомо, підвищений рівень глюкози в ротовій рідині здатен сприяти розмноженню бактерій та утворенню кислого середовища, що сприяє демінералізації зубів і розвитку карієсу. Виявлено, що рівень глюкози у ротовій рідині певною мірою залежав від тяжкості перебігу коронавірусної хвороби та зростав від підгрупи пацієнтів з легкою формою ( $0,81 \pm 0,02$  ммоль/л) та середньою ( $1,07 \pm 0,05$  ммоль/л) до тяжкої ( $1,41 \pm 0,07$  ммоль/л) форми захворювання при значенні контрольної групи ( $0,29 \pm 0,03$  ммоль/л),  $p < 0,001$ .

Починаючи з 2019 року, пандемія COVID-19 спричинила значну нестабільність у світовому суспільстві та породила низку фізичних і психологічних проблем для світової спільноти. Тестування пацієнтів за опитувальником Спілбергера-Ханіна виявило достовірно вищий рівень тривожності (як ситуативної, так і особистісної) у пацієнтів, які перехворіли на коронавірусну хворобу, порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

При легкому ступеню тяжкості захворювання показник ситуативної тривожності становив  $29,4 \pm 0,56$  бала ( $p < 0,01$ ), що вказувало на низький рівень тривожності у цій групі. У випадку середньої тяжкості хвороби цей показник зростав до  $37,5 \pm 1,01$  бала ( $p < 0,001$ ), а при тяжкій формі досягав значення  $58,35 \pm 0,26$  бала ( $p < 0,001$ ), що свідчило про виражену ситуативну тривожність. У порівнянні з контрольною групою, де середній показник становив  $26,5 \pm 0,63$  бала, пацієнти з легкою, середньою і тяжкою формами захворювання виявили вищу реакцію на ситуаційний стрес порівняно з умовно здоровими пацієнтами.

Різниця між показниками особистісної тривожності серед обстежених пацієнтів також була значущою. Пацієнти з легким перебігом COVID-19 мали низький рівень особистісної тривожності, середня величина складала  $30,86 \pm 0,63$  бала, трохи вище, ніж у здорових осіб –  $28,55 \pm 0,94$  бала,  $p < 0,05$ . У пацієнтів з середнім і тяжким перебігом захворювання тривожність значно зростала до  $35,43 \pm 1,43$  бала і  $47,42 \pm 0,32$  бала відповідно ( $p < 0,001$ ), свідчачи про високий рівень особистісної тривожності.

У сучасних умовах одним з основних аспектів у клінічній практиці є аналіз якості життя пацієнтів з різними захворюваннями, адже власна оцінка пацієнтом якості життя є достовірним показником його стану, а в сукупності з медичним обстеженням допомагає створити цілісну та об'єктивну картину захворювання. Результати анкетування за загальним опитувальником SF-36 показують, що як фізичний, так і психологічний стан здоров'я не дозволяв пацієнтам, які перехворіли на коронавірусну хворобу, сприймати своє життя повноцінним.

Підбиваючи підсумки результатів, нами було виявлено, що всі показники фізичного та психологічного компонентів добробуту перебували в прямій залежності від ступеня тяжкості перенесеного захворювання. Найнижчі результати спостерігалися серед пацієнтів третьої підгрупи, включаючи фізичне функціонування, вплив фізичного стану на рольове функціонування, соціальне функціонування та вплив емоційного стану на рольове функціонування, що доводило здатність COVID-19 викликати довгострокові проблеми з потенційним впливом не тільки на характеристики якості життя, а й на розвиток та прогноз стоматологічних захворювань.

Отже, спираючись на результати проведених клінічних та лабораторних досліджень, ми довели, що пацієнти, які в анамнезі мали випадок ураження коронавірусною хворобою, мали значно більшу схильність до карієсу через зміни біофізичних та біохімічних властивостей ротової рідини (зниження швидкості слиновиділення, підвищення в'язкості, зниження рН ротової рідини, зміни показників місцевого імунітету), погіршення гігієни ротової порожнини, послаблення структурно-функціональної резистентності емалі та тенденцію гостріше реагувати на стрес в різних життєвих ситуаціях.

Неперервне вдосконалення різноманітних схем ремінералізуючого лікування має на меті покращення процесу транспорту мінералів у структуру емалі для підвищення рівня її резистентності до дії карієсогенних факторів.

Зважаючи на це, нами було модифіковано спосіб профілактики карієсу зубів за допомогою водорозчинного ремінералізуючого гелю «Tooth Mousse» з вмістом 10% казеїнфосфопептид–аморфний фосфат кальцію. Беручи до уваги індивідуальність анатомічної будови зубних рядів та кожного зуба зокрема, було запропоноване використання персоналізованих кап задля досягнення оптимальнішого результату у ремінералізації зубів.

Під час нашого дослідження ми використовували рекомендації, викладені в роботі Олійника Р.П. [371] щодо застосування GC «Tooth Mousse», що, за його даними, ґрунтуються на дослідженнях, проведених на стоматологічному

факультеті у Мельбурнському університеті (Melbourne Dental School). Зокрема, виділено наступні терміни використання ремінералізуючого гелю: двічі на день (при неактивній формі початкового каріозного ураження), більше разів протягом доби (при активній формі початкового каріозного ураження) протягом 8–10 тижнів після попереднього лікування у лікаря-стоматолога; 12 тижнів для запобігання розвитку карієсу у стадії плями з перервою у 2 тижні. Враховуючи надані рекомендації, ми проводили два курси ремінералізуючої терапії з тривалістю, що відповідала потребам кожного окремого пацієнта, дотримуючись необхідного проміжку перерви.

Для досягнення поставленої мети під наглядом перебували 84 пацієнти, які перехворіли на COVID-19, і були розподілені на дві співставні за статтю, віком та формою перенесеного захворювання групи. Основна група включала 42 особи, які користувалися запропонованим нами профілактичним методом (з них: 13 осіб після легкої форми COVID-19 належали до першої підгрупи, 21 – після середньої форми до другої, 8 – після тяжкої форми до третьої). Група порівняння також складалася з 42 осіб, яким призначали загальноприйняті профілактичні заходи. Структура підгруп у групі порівняння відповідала розподілу за формою перенесеного COVID-19 в основній групі.

Як відомо, ефективність ремінералізуючої терапії безпосередньо впливає на рівень гігієни ротової порожнини, оскільки стабілізація гігієнічного рівня сприяє нормалізації кислотно-лужного балансу, активності слиновиділення та елімінації впливу зубної бляшки.

Перед початком профілактичних заходів пацієнтам проводили гігієнічне навчання та надання рекомендацій щодо догляду за ротовою порожниною, а також санацію, яка полягала в пломбуванні усіх наявних каріозних уражень.

Клінічну оцінку ефективності проведених профілактичних заходів у групах дослідження об'єктивізували за допомогою стоматологічного обстеження та динаміки індексних показників через 6 та 12 місяців за наступними показниками: приріст інтенсивності карієсу зубів, редукція приросту інтенсивності карієсу

зубів, рівень гігієни ротової порожнини (за індексом гігієни ОНІ-S), карієсрезистентність емалі (ТЕР).

При аналізі отриманих результатів встановлено, що через 6 місяців приріст інтенсивності карієсу у пацієнтів основної групи становив, у середньому,  $0,39 \pm 0,06$  зуба, у пацієнтів контрольної групи значення приросту індексу КПВ виявилось значно вищим ( $0,58 \pm 0,07$  зуба,  $p < 0,05$ ). Редукція приросту інтенсивності карієсу у пацієнтів першої підгрупи складала – 34,48%, другої підгрупи – 27,59%, а у пацієнтів третьої підгрупи – 15,52%.

У пацієнтів основної групи на початок спостереження показник ОНІ-S становив, у середньому,  $1,63 \pm 0,46$  бала, у пацієнтів групи порівняння його значення було дещо вищим ( $1,66 \pm 0,19$  бала,  $p > 0,05$ ). Через 6 місяців використання профілактичних заходів у пацієнтів основної групи рівень гігієни ротової порожнини дещо покращувався, значення індексу гігієни при цьому знижувалось, в середньому, до  $1,31 \pm 0,31$  бала у порівнянні з початковими даними ( $p > 0,05$ ).

Через 6 місяців після завершення профілактичної реманералізуючої терапії відмічали перші зміни в показниках резистентності емалі. У пацієнтів основної групи середнє значення знижувалося з  $6,12 \pm 1,32$  бала на початок спостереження до  $5,53 \pm 1,09$  бала ( $p < 0,05$ ), в той час, як зниження відповідного показника групи порівняння було не таким суттєвим (зі  $6,32 \pm 0,18$  бала до  $6,17 \pm 0,21$  бала).

Протягом 12 місяців спостережень серед пацієнтів основної групи середній приріст інтенсивності карієсу становив  $0,44 \pm 0,08$  зуба, що менше ніж у пацієнтів групи порівняння, де він склав  $0,78 \pm 0,05$  зуба, в 1,77 рази,  $p < 0,05$ . Редукція приросту інтенсивності карієсу складала 37,18% у другій підгрупі та 28,21% у третій. Пацієнти першої підгрупи показали найбільш вагомi зміни, з позитивною динамікою  $0,26 \pm 0,05$  зуба та 66,67%.

Протягом 12 місяців спостереження, стан гігієни ротової порожнини у всіх обстежених змінювався. Найбільше покращення спостерігалось у пацієнтів з середньою тяжкістю захворювання. Індекс гігієни в цій групі становив  $0,69 \pm 0,06$  бала, що нижче, ніж на початку спостереження вказуючи на хороший

стан гігієни ротової порожнини, як і у пацієнтів з легкою формою ( $0,67 \pm 0,05$  бала). Пацієнти з тяжкою формою показника ОНІ-S підвищилися з незадовільної гігієни до задовільної ( $1,17 \pm 0,09$  бала,  $p < 0,05$ ).

Через 12 місяців після проведення профілактичних заходів були виявлені більш значні зміни в показниках резистентності емалі за результатами ТЕР тесту. Пацієнти основної групи відзначили суттєве зниження значення ТЕР порівняно з початковими показниками ( $4,56 \pm 1,14$  бала,  $p < 0,05$ ).

Отже, після аналізу результатів обстеження пацієнтів протягом року встановлено, що впровадження удосконаленого алгоритму використання ремінералізуючого гелю «Tooth Mousse» для профілактики карієсу зубів було ефективним серед пацієнтів, які перехворіли на COVID-19. Це підтверджується зменшенням приросту інтенсивності карієсу, покращенням гігієнічних показників та збільшенням рівня резистентності емалі у пацієнтів основної групи протягом різних періодів спостереження. Отримані результати профілактичних заходів були детально висвітлені в наукових статтях фахових журналів та тезах конференцій [385, 386].

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання сучасної стоматології, що полягає у доведенні факту впливу коронавірусної хвороби (COVID-19) на створення карієсогенної ситуації ротової порожнини на підґрунті дослідження змін властивостей ротової рідини як об'єктивного критерію прогнозування карієсу зубів у осіб, які перехворіли на COVID-19.

1. Встановлено що пацієнти, які перенесли тяжку форму COVID-19, мали найвищий рівень поширеності карієсу, що становив 95,45%, порівняно з пацієнтами з середнім (90,48%) та легким (84,62%) перебігом хвороби. Порівняно з пацієнтами основної групи, у пацієнтів контрольної групи був значно нижчий рівень поширеності карієсу, що становив 65%. Детальний аналіз ураженості карієсом зубів залежно від ступеня тяжкості COVID-19 показав, що пацієнти з легким перебігом мали найнижчі результати ( $4,3 \pm 0,38$  зуба,  $p < 0,01$ ), тоді як середній і тяжкий ступінь хвороби асоціювався з вищими показниками інтенсивності карієсу (відповідно  $7,8 \pm 0,29$  зуба та  $9,8 \pm 0,32$  зуба,  $p < 0,001$ ). Виявлено, що пацієнти з легким перебігом COVID-19 демонстрували найнижчий рівень порушень гігієни ротової порожнини, що відображалося у показнику індексу ОНІ-S на рівні  $0,84 \pm 0,05$  бала,  $p < 0,001$ . Натомість пацієнти із середнім та тяжким перебігом хвороби мали вищі показники на рівні «задовільно» та «незадовільно», що свідчило про серйозніші порушення гігієни ( $1,52 \pm 0,18$  та  $2,42 \pm 0,17$  бала відповідно,  $p < 0,001$ ). Аналіз ТЕР підтвердив значне порушення структурно-функціональної резистентності емалі та зниження стійкості зубів до каріозного ураження залежно від тяжкості перебігу COVID-19. Пацієнти з легким перебігом хвороби мали найнижчі показники ТЕР ( $4,06 \pm 0,17$  бала,  $p < 0,001$ ), у той час, як у пацієнтів із середнім та тяжким перебігом вони були вищими ( $6,23 \pm 0,26$  та  $8,46 \pm 0,21$  бала відповідно,  $p < 0,001$ ). Контрольна група умовно здорових пацієнтів відзначилася хорошими результатами ( $1,75 \pm 0,19$  бала), що свідчило про

значну структурно-функціональну резистентність емалі та високу стійкість зубів до карієсу.

2. Встановлено, що у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, виявлені значні відхилення у параметрах гомеостазу ротової рідини, включаючи зниження рівня рН у напрямку ацидозу, зменшення буферної ємності, значне зниження швидкості виділення слини та збільшення в'язкості. У ротовій рідині обстежених пацієнтів основної групи виявлено нижчий вміст загального кальцію, ніж у пацієнтів контрольної з помітним зменшенням концентрації залежно від ступеня тяжкості перенесеного захворювання: перша підгрупа –  $1,42 \pm 0,049$  ммоль/л, друга –  $1,23 \pm 0,044$  ммоль/л, третя –  $1,08 \pm 0,034$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Під час моніторингу вмісту неорганічного фосфору в ротовій рідині виявлено, що у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 цей показник був у 1,88 раза нижчим порівняно з умовно здоровими особами ( $2,09 \pm 0,074$  ммоль/л та  $3,95 \pm 0,212$  ммоль/л відповідно,  $p < 0,001$ ), а результати тих, хто мав легкий або середній ступінь тяжкості, виходили за межі норми ( $2,63 \pm 0,109$  ммоль/л та  $2,24 \pm 0,057$  ммоль/л, відповідно,  $p < 0,001$ ). Зниження активності лужної фосфатази додатково підтверджувало послаблення мінералізуючого потенціалу ротової рідини. У результаті проведеного дослідження виявлено, що в здорових осіб контрольної групи активність  $\alpha$ -амілази складала  $251 \pm 7,90$  одиниць Вольгемута, що перевищує відповідні показники у пацієнтів після перенесеного COVID-19:  $201 \pm 8,26$  для легкого перебігу,  $161 \pm 7,36$  для середнього та  $122 \pm 7,94$  для тяжкого ( $p < 0,001$ ). Встановлено, що рівень глюкози в ротовій рідині змінювався залежно від тяжкості перебігу коронавірусної хвороби, збільшуючись від групи пацієнтів з легкою формою ( $0,81 \pm 0,02$  ммоль/л) та середньою ( $1,07 \pm 0,05$  ммоль/л) до тяжкої ( $1,41 \pm 0,07$  ммоль/л), що особливо помітно у порівнянні з контрольною групою ( $0,29 \pm 0,03$  ммоль/л),  $p < 0,001$ .

3. На тлі перенесеного коронавірусного захворювання виявлено збільшення активності уреаз: для пацієнтів з легким перебігом захворювання збільшення цього показнику порівняно з контрольною групою становило в 1,7 раза, із

середнім – 2,38 раз, із тяжким – 2,69 раз. Щобільше, дослідження засвідчило зменшення активності лізоциму, як чинника антимікробного захисту ротової порожнини, що у поєднанні призвело до порушення балансу нормальної мікробіоти та дефіциту місцевого неспецифічного імунітету:  $110 \pm 10$  од/мл ( $p < 0,05$ ) для першої підгрупи,  $89 \pm 12$  од/мл ( $p < 0,01$ ) – для другої,  $77 \pm 11$  од/мл ( $p < 0,001$ ) – для третьої, що було в рази нижче, аніж для осіб контрольної групи –  $137 \pm 8$  од/мл. Також виявлено зниження місцевих імунологічних механізмів захисту ротової рідини: найнижчий показник sIgA належав пацієнтам третьої підгрупи ( $88,02 \pm 1,93$  мкг/мл проти  $123,55 \pm 2,16$  мкг/мл для умовно здорових пацієнтів,  $p < 0,001$ ), що свідчило про створення сприятливої ситуації для прикріплення та росту бактерій на поверхні зубів і слизовій оболонці ротової порожнини. Зміни не оминули й показники альфа-дефензинів (найнижчий результат мали пацієнти третьої підгрупи –  $19,83 \pm 1$  нг/мл,  $p < 0,001$ , а найвищі – першої –  $25,69 \pm 0,9$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). Отже, проведене дослідження виявило зменшення вмісту sIgA у ротовій рідині, який є важливим елементом гуморального імунітету ротової порожнини, а також зниження рівня альфа-дефензинів, що забезпечують антимікробний захист і перешкоджають розвитку колоній стрептококів, здатних викликати карієс.

4. Встановлено наявність значної психоемоційної напруги серед пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, зі схильністю до підвищення особистісної та ситуативної тривожності, що відповідали «помірним» та «високим» показникам. Також виявлено, що обстежені пацієнти основної групи сприймали своє перенесене захворювання як суттєвий обмежувальний фактор для виконання задач повсякденної діяльності: COVID-19 сприяв песимістичній оцінці свого фізичного стану (за шкалою PF), що своєю чергою негативно відобразалось на емоційно-мотиваційній сфері (RE) та соціальному функціонуванні (SF).

5. У результаті проведеного дослідження встановлено, що біофізичні (швидкість саливації, в'язкість, рН, буферна ємність), біохімічні (мінеральний склад, ферментна активність), антимікробні (лізоцим, альфа-дефензини) та

імунологічні (секреторний імуноглобулін А) показники ротової рідини у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, зазнають суттєвих змін, що призводить до створення умов, сприятливих для розвитку карієсу зубів. Виявлено, що перенесена інфекція COVID-19 суттєво впливає на всі досліджувані параметри ротової рідини, зумовлюючи зниження її захисних властивостей. Психофізіологічний стан пацієнтів, змінений після COVID-19, посилює ці зміни, що ще більше підвищує ризик карієсу. Аналіз прогностичних значень біофізичних, біохімічних, антимікробних та імунологічних особливостей ротової рідини дозволив обґрунтовано оцінити ризик розвитку карієсу у пацієнтів після перенесеної інфекції COVID-19, що в подальшому відкриває нові можливості для розробки індивідуалізованих профілактичних і терапевтичних стратегій у стоматології, спрямованих на збереження здоров'я ротової порожнини.

6. Після проведення аналізу результатів спостереження протягом року встановлено, що застосування удосконаленого способу використання ремінералізуючого гелю «Tooth Mousse» для профілактики карієсу зубів виявилось ефективним у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, що підтвердилося на підставі позитивної динаміки показників: приросту інтенсивності карієсу, редукції приросту інтенсивності карієсу, гігієнічного індексу ОНІ-S та ТЕР в різні терміни спостереження.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для профілактики захворювань карієсу зубів рекомендовано пацієнтів, які перенесли COVID-19, виокремлювати в групу ризику зі збільшенням частоти оглядів у лікаря-стоматолога до одного разу на 3–4 місяці.

2. Для підвищення ефективності профілактичних заходів щодо запобігання карієсу зубів у осіб, які перехворіли на COVID-19, дані об'єктивного обстеження пацієнтів необхідно поєднувати з суб'єктивними даними пацієнтів про рівень саливації та особливостями психологічного фону.

3. Під час відвідування лікаря-стоматолога для виявлення та усунення карієсогенної ситуації в ротовій порожнині у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, слід проводити клінічні тести, що визначають стан гігієни ротової порожнини, кислотостійкість емалі, рН ротової рідини.

4. У схему профілактичних заходів щодо запобігання карієсу зубів додати оптимізований спосіб ремінералізуючої терапії водорозчинним гелем «Tooth Mousse» із запровадженням виготовлення індивідуальних кап задля покращення ефективності профілактики карієсу.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Мазур, П. В., Савичук, Н. О., & Мазур, І. П. (2024). Вплив цукрового діабету 1-го типу на тверді тканини зубів і розвиток карієсу (огляд літератури). *Міжнародний ендокринологічний журнал*, 19(8), 617–624. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.8.2023.1345>.
2. Гевкалюк, Н. О., & Крупей, В. Я. (2022). Теоретичні основи та сучасні концепції лікування гострого початкового карієсу зубів у дітей (огляд літератури). *Одеський медичний журнал*, (1-2), 74–79. <https://doi.org/10.54229/2226-2008-2022-1-2-13>.
3. Біденко, Н. В. (2015). Грудне вигодовування і ранній карієс тимчасових зубів. *Вісник проблем біології і медицини*, 2(2), 29–32. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm\\_2015\\_2\(2\)\\_8](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2015_2(2)_8).
4. Годованець, О. І., Котельбан, А. В., & Гринкевич, Л. Г. (2021). Поширеність та інтенсивність раннього дитячого карієсу в дітей буковини. *Вісник стоматології*, 115(2), 59–62. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2021-40-2.11>.
5. Лещук, С. Є. (2020). *Обґрунтування і особливості профілактики карієсу зубів у дітей з бронхіальною астмою* (Публікація № 616.31–002: 616.248]–053.2-084) [Автореф. дис. канд. мед. наук, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького]. репозиторій Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. <https://nauka.meduniv.lviv.ua/wp-content/uploads/2020/10/avtorefer-at-leshhuk-s.ye.pdf>.
6. Годованець, О. І., Котельбан, А. В., Гринкевич, Л. Г., & Романюк, Д. Г. (2019). Чинники ризику розвитку захворювань твердих тканин зубів у дітей. Сучасний стан питання. *Медицина сьогодні і завтра*, 85(4), 111–120. <https://doi.org/10.35339/msz.2019.85.04.16>.
7. Хоменко, Л. О., Леус, П. А., Остапко, О. І., & Сороченко, Г. В. (2016). Визначення значущості індикаторів ризику при різних рівнях інтенсивності карієсу зубів у дітей шкільного віку. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*, (2), 39–45. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSG\\_2016\\_2\\_8](http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSG_2016_2_8).

8. Каськова, Л. Ф., Мандзюк, Т. Б., & Уласевич, Л. П. (2018). Порівняльна характеристика швидкості слиновиділення у дітей із різним стоматологічним статусом. *Вісник проблем біології і медицини*, (2), 363–366.

9. Кулигіна, В. М., & Пипилюк, О. Ю. (2015). Показники дослідження швидкості слиновиділення, рН-ротової рідини і стану кислотно-лужної рівноваги у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом. *Клінічна та експериментальна патологія*, 14(1), 84–88. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/kep\\_2015\\_14\\_1\\_21](http://nbuv.gov.ua/UJRN/kep_2015_14_1_21).

10. Reckelkamm, S. L., Alayash, Z., Holtfreter, B., Nolde, M., & Baumeister, S. E. (2024). Sjögren's disease and oral health: A genetic instrumental variable analysis. *Journal of Dental Research*. <https://doi.org/10.1177/00220345231218903>.

11. Лайош, Н. В. (2023). *Клініко-статистичне обґрунтування ефективності місцевої анестезії в амбулаторному стоматологічному лікуванні підлітків* (Публікація № 0423U100135) [Дис. канд. мед. наук, Ужгородський національний університет]. репозиторій Ужгородського національного університету. <https://www.uzhnu.edu.ua/en/infocentre/get/62371>.

12. Попик, К. М. (2020). *Особливості клінічного перебігу і профілактики карієсу постійних зубів у дітей із різними психоемоційними станами* (Публікація № УДК 616.314-002-053.2:616.89) [Українська медична стоматологічна академія]. репозиторій Полтавського державного медичного університету. [https://www.pdmu.edu.ua/storage/spetsrada\\_stom\\_dysertacii/files/JbWCJjl7Wh3sOlwSsqWhD80HN6FCFBrB85VBfOn8.pdf](https://www.pdmu.edu.ua/storage/spetsrada_stom_dysertacii/files/JbWCJjl7Wh3sOlwSsqWhD80HN6FCFBrB85VBfOn8.pdf).

13. Мунтян, О. В., Гаджула, Н. Г., Мунтян, В. Л., Курдиш, Л. Ф., & Горай, М. А. (2023). Психоемоційний стан пацієнтів із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота та ефективність його корекції. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 27(2), 248–252. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(2\)-11](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-11).

14. Кулигіна, В. М., & Мунтян, О. В. (2015). Результати дослідження психологічних особливостей пацієнтів, що потребують анестезіологічного забезпечення лікування карієсу зубів та пульпіту. *Вісник проблем біології і медицини*, (1), 293–298. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm\\_2015\\_1\\_60](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2015_1_60).

15. Прокопова, М. В. (2016). *Профілактика та лікування карієсу зубів та захворювань тканин пародонта у дітей з вродженою глухотою* (Публікація № 0416U004112) [Дисертація на здобуття ступеня кандидата наук, Харківський національний медичний університет]. репозиторій Харківського національного медичного університету.

16. Хоменко, Л. О., & Биденко, Н. В. (2014). *Терапевтична стоматологія дитячого віку: Т. 1. Карієс зубів та його ускладнення* (Л. О. Хоменко, Ред.). Книга-плюс.

17. Дутко, Г. З. (2020). *Особливості клінічного перебігу, профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей, хворих на олігофренію* [Дис. канд. мед. наук, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького]. репозиторій Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

18. Лісецька, І. С., & Рожко, М. М. (2021). Результати дослідження властивостей ротової рідини в осіб підліткового та юнацького віку, які палять. *Сучасна педіатрія. Україна*, (6(118)), 32–37. <https://doi.org/10.15574/sp.2021.118.32>.

19. Черепюк, О. М. (2019). Корекція порушень мінерального обміну у ротовій рідині дітей хворих на карієс тимчасових зубів. *Вісник проблем біології і медицини*, (2(1)), 341–345.

20. Лісецька, І. С., & Рожко, М. М. (2015). Вивчення мікрокристалізації ротової рідини у підлітків з катаральним гінгівітом та хронічним гастродуоденітом. *Галицький лікарський вісник*, 22(3), 12–13. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv\\_2015\\_22\\_3\(2\)\\_5](http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv_2015_22_3(2)_5).

21. Безвушко, Е. В. (2014). Вміст мінеральних компонентів у ротовій рідині дітей, які проживають у різних екологічних умовах. *Новини стоматології*, 1, 96–98.

22. Каськова, Л. Ф., Батіг, В. М., & Абрамчук, І. І. (2017). Стан ротової порожнини та профілактика стоматологічних захворювань у підлітків, які навчаються у різних закладах освіти за різними формами навчання (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*, 21(2(2)), 137–143. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXI.2.82.2.2017.77>.

23. Герасімчук, Т. С., Стрижко, М. В., & Сліпко, В. О. (2022). Вплив SARS-COV-2 на психічне здоров'я та неврологічний стан населення. У *Збірник матеріалів III Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини (немедичні проблеми в медицині)»* (с. 248). Запорізький державний медико-фармацевтичний університет.

24. Стасишена, О. В. (2024). *Фібриляція передсердь у пацієнтів після перенесеної коронарвірусної хвороби (COVID-19): Особливості перебігу та прогноз* (Публікація № 616.12-008.313-071.1:616.988-036.8-037) [Дис. д-ра філософії в галузі медицини, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика]. репозиторій Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. [https://www.nuozu.edu.ua/zagruzka3/Dr\\_Stasi\\_chena-2.pdf](https://www.nuozu.edu.ua/zagruzka3/Dr_Stasi_chena-2.pdf).

25. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N.-H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.

26. Линник, М. І., Гуменюк, М. І., Яковенко, О. К., Ігнат'єва, В. І., Гуменюк, Г. Л., & Святненко, В. А. (2023). Віддалені варіанти перебігу синдрому

зникаючих легень як ускладнення COVID-19-пневмонії. *Infusion & Chemotherapy*, (4), 17–26. <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2023-4-17-26>.

27. Соломенчук, Т. М., Галькевич, М. П., Лабінська, О. Є., & Хамуляк, Х. М. (2022). Long-COVID-19: практичні аспекти та етапи реабілітації. *Практикуючий лікар*, 11(4), 5–11. <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/728>.

28. Постковідний синдром: мультидисциплінарний підхід до ведення хворих. (2024, 17 квітня). Здоров'я України | Інформація для спеціалістів охорони здоров'я - Health-ua. [https://health-ua.com/inf\\_zabolevaniya/covid-19/64961-postkovd-nij-sindrom-multidisciplinarnij-pdhd-dovedennya-hvorih](https://health-ua.com/inf_zabolevaniya/covid-19/64961-postkovd-nij-sindrom-multidisciplinarnij-pdhd-dovedennya-hvorih).

29. Малий, В. П., Делікатна, Т. О., & Асоян, І. М. (2022). Подібний до Кавасакі мультисистемний запальний синдром, пов'язаний з COVID-19, у дітей та дорослих. *Інфекційні хвороби*, (2), 46–57. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.2.13189>.

30. Sudre, C. H., Murray, B., Varsavsky, T., Graham, M. S., Penfold, R. S., Bowyer, R. C., Pujol, J. C., Klaser, K., Antonelli, M., Canas, L. S., Molteni, E., Modat, M., Jorge Cardoso, M., May, A., Ganesh, S., Davies, R., Nguyen, L. H., Drew, D. A., Astley, C. M., ... Steves, C. J. (2021). Attributes and predictors of long COVID. *Nature Medicine*, 27(4), 626–631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>.

31. Al-Aly, Z., Xie, Y., & Bowe, B. (2021). High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*, 594(7862), 259–264. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>.

32. About MIS. (2022). Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS). <https://www.cdc.gov/mis/about/index.html>.

33. Гевкалюк, Н. О., & Пальчевський, Т. В. (2024). Пост-COVID-19-синдром: діагностичні критерії, механізми патогенезу та імунна відповідь слизових оболонок. *CLINICAL DENTISTRY*, (4), 93–104. <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2023.4.14502>.

34. Міщенко, Т. С., & Міщенко, В. М. (2021). Неврологічні ускладнення у пацієнтів з COVID-19. *Психіатрія, неврологія та медична психологія*, (16). <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2021-16-03>.

35. von Oertzen, T. J., Macerollo, A., Leone, M. A., Beghi, E., Crean, M., Oztuk, S., Bassetti, C., Twardzik, A., Bereczki, D., Di Liberto, G., Helbok, R., Oreja-Guevara, C., Pisani, A., Sauerbier, A., Sellner, J., Soffietti, R., Zedde, M., Bianchi, E., Bodini, B., ... Jenkins, T. M. (2020). EAN consensus statement for management of patients with neurological diseases during the COVID-19 pandemic. *European Journal of Neurology*, 28(1), 7–14. <https://doi.org/10.1111/ene.14521>.

36. Fotuhi, M., Mian, A., Meysami, S., & Raji, C. A. (2020). Neurobiology of COVID-19. *Journal of Alzheimer's Disease*, 76(1), 3–19. <https://doi.org/10.3233/jad-200581>.

37. Дембіцький, С. С., Злобіна, О. Г., Сидоров, М. В.-С., & Мамонова, Г. А. (2020). Стан психологічного дистресу серед різних соціальних груп в Україні під час пандемії COVID-19. *Український соціум*, 2020(2), 74–92. <https://doi.org/10.15407/socium2020.02.074>.

38. Чабан, О. С. (2020). COVID-19 та соматизована депресія: Що змінилося? *Психотерапія: Погляд фахівця*, (2), 2. [https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/ZU\\_23\\_2020/ZU\\_23\\_2020\\_sr3.pdf](https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/ZU_23_2020/ZU_23_2020_sr3.pdf).

39. Dincer, B., & Inangil, D. (2020). The effect of Emotional Freedom Techniques on nurses' stress, anxiety, and burnout levels during the COVID-19 pandemic: A randomized controlled trial. *Explore*. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2020.11.012>.

40. Мартиновський, І. А., & Мартиновська, І. І. (2020, 18 травня). *Проблеми охорони психічного здоров'я, зумовлені пандемією COVID-19*. Здоров'я України | Інформація для спеціалістів охорони здоров'я - Health-ua. <https://health-ua.com/article/60141-problemi-ohoroni-psihchnogo-zdorovyua--zumovlen-pandemyu-COVID19>.

41. Фадєєнко, Г. Д. (2021). *COVID-19 та постковідний синдром в фокусі ускладнень: керівництво для лікарів*. Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України, 390 [https://therapy.org.ua/files/COVID%2019%20та%20постковідний%20синдром\\_2021.pdf](https://therapy.org.ua/files/COVID%2019%20та%20постковідний%20синдром_2021.pdf).

42. Матвійків, Т. І., Рожко, М. М., & Катеринюк, В. Ю. (2021). Ефективність застосування гелібо-терапії при лікуванні захворювань тканин пародонта після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19. *Сучасна стоматологія*, 108(5), 40. <https://doi.org/10.33295/1992-576x-2021-5-40>.

43. Кот, М. І. (2023). Оцінка ефективності комплексу лікувально-профілактичних заходів, сприяючих зниженню інтенсивності поразки зубів карієсом у осіб, що перехворіли на covid-19. *Вісник стоматології*, 123(2), 24–28. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2023-48-2.6>.

44. Задорожна, І. В., & Порозознюк, В. В. (2014). Поширеність та інтенсивність карієсу зубів у дітей України: результати клініко-епідеміологічного обстеження. *БІЛЬ. СУГЛОБИ. ХРЕБЕТ*, 13-14(1-2), 26–29.

45. Lemos, J. A., Palmer, S. R., Zeng, L., Wen, Z. T., Kajfasz, J. K., Freires, I. A., Abranches, J., & Brady, L. J. (2019). The Biology of *Streptococcus mutans*. *Microbiology Spectrum*, 7(1). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.gpp3-0051-2018>.

46. Lin, Y., Chen, J., Zhou, X., & Li, Y. (2021). Inhibition of *Streptococcus mutans* biofilm formation by strategies targeting the metabolism of exopolysaccharides. *Critical Reviews in Microbiology*, 47(5), 667–677. <https://doi.org/10.1080/1040841x.2021.1915959>.

47. Кононова, О. (2014). Сучасний стан лікування карієсу та його ускладнень у населення України. *Гігієна населених місць*, 64, 336–342.

48. Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus Director-General. (2022). *Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030* (Звіт ВООЗ ліцензія № CC BY-NC-SA 3.0 IGO.). World Health Organization.

49. Мандзюк, Т. Б. (2019). *Особливості клінічного перебігу та профілактики карієсу зубів у дітей з урахуванням соціально-гігієнічних факторів* (Публікація № УДК: 616.314-002-036-08-084-053.2-058) [Дис. канд. мед. наук, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»]. Репозиторій Полтавського державного медичного університету.

50. Пилипюк, О. Ю. (2019). *Обґрунтування комплексної профілактики і лікування карієсу зубів у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом* (Публікація № УДК: 616.314-002+616.72-002.772-084-08-053) [Дис. канд. мед. наук, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова]. репозиторій Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

51. Новицька, І., & Біліщук, Л. М. (2014). Особливості профілактики карієсу зубів у дітей зі зніженою мінералізуючою функцією слини. *Одеський медичний журнал*, (2), 63–65.

52. Animireddy, D., Reddy Bekkem, V., Vallala, P., Kotha, S., Ankireddy, S., & Mohammad, N. (2014). Evaluation of pH, buffering capacity, viscosity and flow rate levels of saliva in caries-free, minimal caries and nursing caries children: An in vivo study. *Contemporary Clinical Dentistry*, 5(3), 324. <https://doi.org/10.4103/0976-237x.137931>.

53. Liu, J., Zheng, X., Tong, Q., Li, W., Wang, B., Sutter, K., Trilling, M., Lu, M., Dittmer, U., & Yang, D. (2020). Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*, 92(5), 491–494. <https://doi.org/10.1002/jmv.25709>.

54. Paules, C. I., Marston, H. D., & Fauci, A. S. (2020). Coronavirus Infections - More Than Just the Common Cold. *JAMA*, 323(8), 707. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757>.

55. Jin, H., Liu, J., Cui, M., & Lu, L. (2020). Novel coronavirus pneumonia emergency in Zhuhai: impact and challenges. *Journal of Hospital Infection*, 104(4), 452–453. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.02.005>.

56. Xu, J., Li, Y., Gan, F., Du, Y., & Yao, Y. (2020). Salivary Glands: Potential Reservoirs for COVID-19 Asymptomatic Infection. *Journal of Dental Research*, 99(8), 989. <https://doi.org/10.1177/0022034520918518>.

57. Devlin, H., & Soltani, P. (2021). COVID-19 and Dentistry. *Encyclopedia*, 1(2), 496–504. <https://doi.org/10.3390/encyclopedia1020041>.

58. Sabino-Silva, R., Jardim, A. C. G., & Siqueira, W. L. (2020). Coronavirus COVID-19 impacts to dentistry and potential salivary diagnosis. *Clinical Oral Investigations*, 24(4), 1619–1621. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03248-x>.

59. Kusiak, A., Cichońska, D., Tubaja, M., Skorek, A., Jereczek-Fossa, B. A., Corrao, G., Marvaso, G., & Alterio, D. (2021). COVID-19 manifestation in the oral cavity – a narrative literature review. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 41(5), 395–400. <https://doi.org/10.14639/0392-100x-n1584>.

60. Jani, S. S., Jada, P. K., Gohil, M., & Mishra, M. N. (2022). Oral Manifestation of COVID – 19 Patients: Online Survey. *International Journal of Medical Science and Diagnosis Research*, 6(7). <https://doi.org/10.32553/ijmsdr.v6i7.946>

61. Александрова, О. В., Сінченко, Д. М., Макоєд, О. Б., & Левич, С. В. (2017). Біохімічний склад і функції біологічних рідин ротової порожнини в нормі та за різних патологічних станів: навчально-методичний посібник з дисципліни «Біологічна хімія» для студентів 2 курсу спеціальності «Стоматологія». Запорізький державний медико-фармацевтичний університет.

62. Лісецька, І. С. (2022). Вплив паління на біохімічні показники ротової рідини в осіб підліткового та юнацького віку. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*, 4(92), 37–41. <https://doi.org/10.15574/PP.2022.92.37>.

63. Білецький, Д. П. (2019). Морфофункціональні зміни привушної слинної залози в умовах загальної дегідратації у віковому аспекті (анатомо-

експериментальне дослідження) [Дис. канд. мед. наук, Сумський державний університет]. репозиторій Сумського державного медичного університету. <http://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/72834>.

64. Brown, J. L., Johnston, W., Delaney, C., Short, B., Butcher, M. C., Young, T., Butcher, J., Riggio, M., Culshaw, S., & Ramage, G. (2019). Polymicrobial oral biofilm models: simplifying the complex. *Journal of Medical Microbiology*, 68(11), 1573–1584. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001063>.

65. Сидоренко, О. О., Павлов, С. В., & Возний, О. В. (2020). Використання молекулярно-біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини при скринінгу стоматологічного здоров'я в населення. *Український стоматологічний альманах*, (2), 24–28. <https://doi.org/10.31718/2409-0255.2.2020.03>.

66. Tanaka, N., Kimura, T., Fujimori, N., Nagaya, T., Komatsu, M., & Tanaka, E. (2019). Current status, problems, and perspectives of non-alcoholic fatty liver disease research. *World Journal of Gastroenterology*, 25(2), 163–177. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i2.163>.

67. Mandel, L. (2014). Salivary Gland Disorders. *Medical Clinics of North America*, 98(6), 1407–1449. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.08.008>.

68. Качинська, Т. В., & Козачук, Н. О. (2021). Фізіологія травлення методичні рекомендації до лабораторних робіт з курсу "Фізіологія людини". Волинського національного університету імені Лесі Українки. <https://evnuir.vnu.edu.ua/handle/123456789/19535>.

69. Петрунів, В. Б. (2018). Діагностична інформативність саліварних показників гомеостазу ротової порожнини при стоматологічній та супутній патологіях у дітей (огляд літератури). *Вісник наукових досліджень*, (2). <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.2.9087>.

70. Bostanci, N., Mitsakakis, K., Afacan, B., Bao, K., Johannsen, B., Baumgartner, D., Müller, L., Kotolová, H., Emingil, G., & Karpíšek, M. (2021). Validation and verification of predictive salivary biomarkers for oral health. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85120-w>.

71. Fernandes Matuck, B., Dolhnikoff, M., Maia, G. V. A., Isaac Sendyk, D., Zarpellon, A., Costa Gomes, S., Duarte-Neto, A. N., Rebello Pinho, J. R., Gomes-Gouvêa, M. S., Sousa, S. C. O. M., Mauad, T., Saldiva, P. H. d. N., Braz-Silva, P. H., & Silva, L. F. F. d. (2020). Periodontal tissues are targets for Sars-Cov-2: a post-mortem study. *Journal of Oral Microbiology*, 13(1), 1848135. <https://doi.org/10.1080/20002297.2020.1848135>.

72. Рябушко, Н. О. (2020). Зміни кількісних і якісних властивостей ротової рідини при заміщенні дефектів зубних рядів у хворих на ішемічну хворобу серця. *Український стоматологічний альманах*, (4), 64–69. <https://doi.org/10.31718/2409-0255.4.2020.12>.

73. Ткаченко, П., Білоконь, С., Лохматова, Н., Доленко, О., Коротич, Н., Попело, Ю., Резвіна, К., & Труфанова, В. (2022). Зміни кількості та якісних властивостей ротової рідини у дітей при хронічному еритематозному гастриті зі збереженою кислотоутворювальною функцією в період загострення. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (4), 161–165. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i4.12814>.

73. Назарян, Р. С., & Ткаченко, М. В. (2020). Властивості ротової рідини у дітей, хворих на муковісцидоз. *Медицина сьогодні і завтра*, 70(1), 91–95. вилучено із <https://msz.knmu.edu.ua/article/view/422>.

75. Martina, E., Campanati, A., Diotallevi, F., & Offidani, A. (2020). Saliva and Oral Diseases. *Journal of clinical medicine*, 9(2), 466. <https://doi.org/10.3390/jcm9020466>.

76. Гармаш, О. В. (2020). Біохімічні показники ротової рідини як маркери особливостей структурно-функціонального стану стоматогнатичної системи в осіб, які народилися макросомами. *Український стоматологічний альманах*, (2), 6–17. <https://doi.org/10.31718/2409-0255.2.2020.01>.

77. Марковська, І. В., Соколова, І. І., & Марковська, О. В. (2019). Вміст загального білка та активність деяких ферментів у ротовій рідині щурів за умов

впливу електромагнітного випромінювання. *Вісник проблем біології і медицини*, 148(1), 340–342.

78. Хілініч, Є. С. (2018). Роль малих слинних залоз у забезпеченні гомеостазу порожнини рота та їх зміни під дією різних чинників. *Актуальні проблеми сучасної медицини*, 18(2), 288–293.

79. Удод, О. А., & Вороніна, Г. С. (2019). Сучасні тенденції та підходи до прогнозування карієсу зубів. *Новини стоматології*, (1), 75–79.

80. Gupta, M., Jaidka, S., Java, D., Deep Gupta, B., A, S., & B, A. (2024). Salivary biomarkers of dental caries - a review article. *International Journal of Advanced Research*, 12(06), 1214–1224. <https://doi.org/10.21474/ijar01/18986>.

81. Havsed, K., Carda-Diéguez, M., Isaksson, H., Stensson, M., Carlsson, E., Jansson, H., Malmödin, D., Bay Nord, A., Wickström, C., & Mira, A. (2024). Salivary proteins and metabolites as Caries Biomarkers in adolescents. *Caries Research*. <https://doi.org/10.1159/000540090>.

82. Alamoudi, A., Alamoudi, R., Gazzaz, Y., & Alqahtani, A. M. (2022). Role of Salivary Biomarkers in Diagnosis and Detection of Dental Caries: A Systematic Review. *Diagnostics*, 12(12), 3080. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12123080>.

83. Уласевич, Л. П. (2017). *Особливості клініки, лікування та профілактики карієсу тимчасових зубів у дітей з гіпертрофією аденоїдів* [Дис. канд. мед. наук, Українська медична стоматологічна академія]. репозиторій Української медичної стоматологічної академія.

84. Данильців, Л. О., Рожко, М. М., & Назарук, Р. М. (2022). Особливості мікрокристалізації ротової рідини в 15-річних підлітків із різним психоемоційним станом. *Терапевтика*, 3(1), 30–34. [https://doi.org/10.31793/270\\_9-7404.2022.3-1.30](https://doi.org/10.31793/270_9-7404.2022.3-1.30).

85. Побережна, Г. М., Кулигіна, В. М., Гаджула, Н. Г., Повшенюк, А. В., Горай, М. А., & Кудриш, Л. Ф. (2023). Стоматологічні захворювання у хворих з

патологією шлунково кишкового тракту: огляд літератури. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 27(2), 323–330.

86. Смоляр, Н. І., Лесіцький, М. Ю., & Лисак, Т. Ю. (2023). Фізичні властивості ротової рідини в дітей із зубощелепними аномаліями при різній резистентності емалі. *Український стоматологічний альманах*, (1), 78–82. <https://doi.org/10.31718/2409-0255.1.2023.15>.

87. Салех, А. Ю. (2021). *Клініко-лабораторне обґрунтування профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою* [Дис. канд. мед. наук, Одеський національний медичний університет «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії національної академії медичних наук України»]. репозиторій Одеського національного медичного університету.

88. Чухрай, Н. Л., Безвужко, Е. В., Колесніченко, О. В., Лисак, Т. Ю., & Дубецька-Грабоус, І. С. (2023). Особливості мінералізувальної функції ротової рідини у дітей із різним рівнем резистентності емалі. *Вісник стоматології*, 121(4), 92–98. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2022-46-4.16>.

89. Гордієнко, Л. П. (2015). *Механізми розвитку патологічних змін у слинних залозах щурів за умов експериментального ожиріння* [Дис. канд. мед. наук, Запорізький державний медичний університет]. репозиторій Запорізького державного медичного університету.

90. Мельник, В. С., Горзов, Л. Ф., & Білищук, Л. М. (2019). *Профілактика стоматологічних захворювань*. ФОП Данило С. І. <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/25967>.

91. Зомбор, К. В. (2017). *Патогенетичне обґрунтування диференційної профілактики карієсу зубів у дітей при різному мінеральному складі питної води* [Автореф. дис. канд. мед. наук, Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії]. Національна бібліотека України імені В. І. Вернадського.

92. Каськова, Л. Ф., & Уласевич, Л. П. (2017). Динаміка вмісту кальцію і фосфору в ротовій рідині дітей дошкільного віку з гіпертрофією аденоїдів з

урахуванням проведення профілактичних протикаріозних заходів. *Український стоматологічний альманах*, (1), 70–74.

93. Santander Ballestín, S., Giménez Campos, M. I., Ballestín Ballestín, J., & Luesma Bartolomé, M. J. (2021). Is Supplementation with Micronutrients Still Necessary during Pregnancy? A Review. *Nutrients*, 13(9), 3134. <https://doi.org/10.3390/nu13093134>.

94. Клітинська, О. В., Шетеля, В. В., & Зорівчак, Т. І. (2021). Карієсрезистентність – критерій стоматологічного статусу дітей та підлітків. *Український журнал медицини, біології та спорту*, (6), 13–19. <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/57985>.

95. Клітинська, О. В. (2015). *Комплексне обґрунтування ранньої діагностики, профілактики та поетапного лікування карієсу у дітей, які постійно проживають в умовах біогеохімічного дефіциту фтору та йоду*. [Дис. канд. мед. наук, Українська медична стоматологічна академія]. репозиторій Української медичної стоматологічної академії.

96. Масна, З. З., & Якимович, Д. В. (2023). Особливості будови пришийкової ділянки постійних зубів різних груп. *Буковинський медичний вісник*, 27(1 (105)), 15–19. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.1.105.2023.3>.

97. Ткаченко, І. М., & Коваленко, В. В. (2017). Дослідження мікроелементного складу емалі і дентину зубів при карієсі та підвищеній стертості. *Вісник проблем біології і медицини*, 2(4), 248–252.

98. Турянська, Н. І. (2023). *Визначення генних поліморфізмів в діагностиці та прогнозуванні хвороб твердих тканин зубів на тлі захворювань тканин пародонту в осіб молодого віку* [Дис. канд. мед. наук, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика]. репозиторій Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

99. Безвушко, Е. В., & Боднарчук, Н. І. (2015). Чинники ризику виникнення карієсу зубів у дітей з патологією опорно-рухового апарату. *Новини стоматології*, (3), 82–86.

100. Каськова, Л. Ф., & Павленкова, О. С. (2018). Показники ураженості карієсом тимчасових і постійних зубів різних груп та локалізація каріозних порожнин у дітей 6-7 років, які часто хворіють на гострі респіраторно-вірусні інфекції. *Український стоматологічний альманах*, (2), 69–72.

101. Xin, X., Junzhi, H., & Xuedong, Z. (2015). *Hua xi kou qiang yi xue za zhi = Huaxi kouqiang yixue zazhi = West China journal of stomatology*, 33(6), 555–560. <https://doi.org/10.7518/hxkq.2015.06.001>.

102. Гевкалюк, Н. О., Пинда, М. Я., Дєньга, О. В., Карнківський, А. Я., Сидлярук, Н. І., & Залізняк, М. С. (2024). Геохімічні та антропогенні предиктори карієсу зубів у популяції дітей 6-річного віку. *Одеський медичний журнал*, (3), 39–44. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-3-7>.

103. Лєсіцький, М. Ю. (2023). *Обґрунтування підвищення резистентності емалі зубів у дітей при лікуванні зубощелепних аномалій незнімною ортодонтичною апаратурою* (Публікація № 0823U100397) [Дис. д-ра філософії в галузі медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького]. Академічні тексти України.

104. Петрушанко, В. М., Лобач, Л. М., Ляшенко, Л. І., Браїлко, Н. М., & Ткаченко, І. М. (2021). Особливості будови твердих тканинах зуба в регіоні з підвищеним рівнем фтору в питній воді. *Вісник проблем біології і медицини*, 2(1), 315. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-2-160-315-319>.

105. Северин, Л. В. (2020). *Профілактика та лікування множинного карієсу тимчасових зубів у дітей раннього віку з захворюваннями дихальної системи* (Публікація № 0420U101398) [Дис. канд. мед. наук, Державна установа "Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України"]. Академічні тексти України.

106. Коваленко, В. В. (2018). *Обґрунтування вибору пломбувального матеріалу в залежності від морфологічних особливостей твердих тканин зубів і складу ротової рідини* [Дис. канд. мед. наук, Українська медична стоматологічна академія]. репозиторій Української медичної стоматологічної академії.

107. de Carvalho, F. K., de Queiroz, A. M., Bezerra da Silva, R. A., Sawamura, R., Bachmann, L., Bezerra da Silva, L. A., & Nelson-Filho, P. (2015). Oral aspects in celiac disease children: clinical and dental enamel chemical evaluation. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 119(6), 636–643. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2015.02.483>.

108. Годованець, О. І., & Гончаренко, В. А. (2015). Особливості мінералізації емалі зубів у дітей, хворих на дифузний нетоксичний зоб. *Профілактична та дитяча стоматологія*, (2), 14–17.

109. Tolkachjov, S. N., & Bruce, A. J. (2017). Oral manifestations of nutritional disorders. *Clinics in dermatology*, 35(5), 441–452. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.06.009>.

110. Куліш, А. С. (2020). *Клініко-лабораторне обґрунтування оптимізації профілактики карієсу зубів у хворих на цукровий діабет* (Публікація № 0420U101880) [Дис. канд. мед. наук, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика]. Академічні тексти України. <https://uacademic.info/ua/document/0420U101880>.

111. Лещук, С. Є. (2020). *Обґрунтування і особливості профілактики карієсу зубів у дітей з бронхіальною астмою* (Публікація № 0420U102106) [Дис. канд. мед. наук, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького]. Академічні тексти України. <https://uacademic.info/ua/document/0420U102106>.

112. Годованець, О. І., & Романюк, Д. Г. (2022). Зміна мінералізуючої та захисної функцій слини у жінок під час вагітності. *Scientific and practical journal "Stomatological Bulletin"*, 120(3), 113–116. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2022-45-3.19>.

113. Александрова, К. В., Крісанова, Н. В., & Рудько, Н. П. (2018). *Навчально-методичний посібник для студентів II курсу медичних факультетів спеціальностей «Медицина» та «Стоматологія»: Особливості обміну речовин у кістковій тканині та тканинах зубів здорової людини*.

Запорізький державний медичний університет. <http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/8916/1/Особливості%20обміну%20речовин.pdf>.

114. Романюк, Д. Г. (2021). Рівень активності лужної фосфатази та вміст іонів кальцію і фосфору в крові вагітних жінок у різні триместри вагітності. *Медицина сьогодні і завтра*, 90(3), 75–81. <https://doi.org/10.35339/msz.2021.90.3.rom>.

115. AlMoharib, H. S., AlMubarak, A., AlRowis, R., Geevarghese, A., Preethanath, R. S., & Anil, S. (2014). Oral fluid based biomarkers in periodontal disease: part 1. Saliva. *Journal of international oral health : JIOH*, 6(4), 95–103.

116. Tóthová, L., Kamodyová, N., Červenka, T., & Celec, P. (2015). Salivary markers of oxidative stress in oral diseases. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 5, 73. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2015.00073>.

117. Пясецька, Л. В., Лучинський, М. А., & Вадзюк, С. Н. (2018). Динаміка показників окремих ферментів ротової рідини при захворюваннях тканин пародонту у осіб з різними клінічними варіантами реакцій психофізіологічної дезадаптації. *Вісник проблем біології і медицини*, 145(3), 378–381. <https://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/16754>.

118. Гармаш, О. В. (2021). *Патогенез, діагностика та прогнозування стоматологічних порушень в осіб, які народилися з макросомією* (Публікація № 0521U101224) [Дис. д-ра мед. наук, Харківський національний медичний університет]. Академічні тексти України. <https://uacademic.info/ua/document/0521U101224>.

119. Приймак, Х. В. (2021). *Клінічна характеристика, профілактика та лікування карієсу зубів у дітей з дитячим церебральним паралічем* (Публікація № 0821U100160) [Дис. д-ра філософії в галузі медицини, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця]. Академічні тексти України. <https://uacademic.info/ua/document/0821U100160>.

120. Якимчук, Ю. Б., Коптюх, В. І., & Якимчук, О. М. (2017). Корекція метаболічних порушень при консервативному лікуванні позаматкової

вагітності. *Вісник наукових досліджень*, (3), 88–91. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2017.3.8085>.

121. Лепський, В. В. (2018). *Профілактика карієсу зубів у дітей молодшого шкільного віку з використанням «онієвих» гексафторосилікатів English version* (Публікація № 0418U001485) [Дис. канд. мед. наук, Державна установа "Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України"]. Академічні тексти України. <https://uacademic.info/ua/document/0418U001485>.

122. Harper, R. A., Shelton, R. M., James, J. D., Salvati, E., Besnard, C., Korsunsky, A. M., & Landini, G. (2020). Acid-induced demineralisation of human enamel as a function of time and pH observed using X-ray and polarised light imaging. *Acta Biomaterialia*, 240–248. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.04.045>.

123. Березняков, В. І. (2022). Кислотно-основний стан крові та змішаної слини порожнини рота у хворих на негоспітальну пневмонію та його значення в діагностиці та прогнозуванні захворювання v. i. bereznyakov. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 22(1), 8–12. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.1.8>.

124. Заболотна, І. І. (2023). Сучасні уявлення про роль біоплівки у виникненні патології твердих тканин зубів. *Інновації в стоматології*, (1), 84–90. <https://doi.org/10.35220/2523-420x/2023.1.14>.

125. Каськова, Л. Ф., Павленкова, О. С., & Уласевич, Л. П. (2023). *Карієс тимчасових зубів: навчальний посібник для здобувачів освітньо-професійної програми «Стоматологія» за другим (магістерським) рівнем вищої освіти за спеціальністю 221 «Стоматологія» галузі знань 22 «Охорона здоров'я»*. <https://repository.pdmu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/7699c259-c308-45b8-97ff-9649c39cad7/content>.

126. Мачоган, В. Р. (2014). Мікрофлора порожнини рота та їх роль у патогенезі генералізованого пародонтиту. *Вісник проблем біології і медицини*, 4(4), 25–29.

127. Шилов, М. В., Костюк, О. В., & Дюжикова, О. М. (2022). Сучасні погляди на викладання теми «Мікрофлора ротової порожнини» на стоматологічному факультеті. У *Освітній процес підготовки лікарів в умовах сучасного світу: виклики та перспективи*. (с. 180–184). Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. <http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/6872>.

128. Sriramulu, B., Sundar, D. B., & Imran, M. R. (2016). A study on salivary pH changes in diabetes mellitus of varied origin and control levels. *MedPulse – International Medical Journal*, 3(8), 793–797.

129. An, J.-S., Lim, B.-S., & Ahn, S.-J. (2023). Managing oral biofilms to avoid enamel demineralization during fixed orthodontic treatment. *Korean Journal of Orthodontics*, 53(6), 345–357. <https://doi.org/10.4041/kjod23.184>.

130. Rosier, B. T., Marsh, P. D., & Mira, A. (2017). Resilience of the Oral Microbiota in Health: Mechanisms That Prevent Dysbiosis. *Journal of Dental Research*, 97(4), 371–380. <https://doi.org/10.1177/0022034517742139>.

131. Chęcińska-Maciejewska, Z., Schönknecht, K., Peterseil, M., Stanisławska-Fraçkowiak, D., & Krauss, H. (2022). Role of oral microbiome in preventing caries, stomatitis and periodontitis. *Orthodontic Forum*, 18(3), 152–166. <https://doi.org/10.5114/for.2022.122044>.

132. Горбатовська, Н. В. (2023). *Клініко-експериментальне обґрунтування профілактики та лікування генералізованого пародонтиту у вагітних жінок на тлі хронічного гастриту та анемії* [Дис. д-ра філософії в галузі медицини, Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України]. репозиторій Інституту стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України. <https://www.instom.od.ua/images/SpetsVchenRad/Horbatovska/Дисертація%20Горбатовська%20НВ.pdf>.

133. Карнаух, О. В. (2016). Карієс постійних зубів у дітей з кислотозалежними хворобами: прогностичні моделі розвитку та алгоритм оцінки

ризикі прогресування. *Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник української медичної стоматологічної академії*, 55(3), 12–15.

134. Seethalakshmi, C. (2016). Correlation of salivary pH, incidence of dental caries and periodontal status in diabetes mellitus patients: A cross-sectional study. *Journal of Clinical Diagnostic Research*. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2016/16310.7351>.

135. Чухрай, Н. Л., Машкаринець, О. О., Чемерис, О. М., & Мусій-Семенців, Х. І. (2019). Взаємозв'язок рН ротової рідини з карієсом зубів та резистентністю емалі у дітей. *Світ медицини та біології*, 15(67), 107. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-1-67-107>.

136. Федун, І. Р., Фурдичко, А. І., Ільчишин, М. П., Баріляк, А. Я., Ган, І. В., & Возний, О. В. (2020). Вплив наркозалежності на патологію порожнини рота та особливості надання стоматологічної допомоги наркозалежним хворим (огляд літератури). *Запорізький медичний журнал*, 123(6), 858–865.

137. Дац, В. В., & Міщенко, О. М. (2020). Показники ротової рідини у дітей з різним рівнем психічного здоров'я. *Сучасна стоматологія*, (1), 74. <https://doi.org/10.33295/1992-576x-2020-1-74>.

138. Шмідт, П. А. (2021). *Клініко-лабораторні особливості перебігу хронічного апікального періодонтиту у військовослужбовців* [Дис. канд. мед. наук, Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України]. репозиторій Інституту стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України. <https://www.instom.od.ua/images/dissertations/pdf/Дисертація%20Шмідт%20ПА.pdf>.

139. Southward, K. (2015). A hypothetical role for vitamin K2 in the endocrine and exocrine aspects of dental caries. *Medical Hypotheses*, 84(3), 276–280. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.01.011>.

140. Villa, A., Wolff, A., Narayana, N., Dawes, C., Aframian, D., Lyng Pedersen, A., Vissink, A., Aliko, A., Sia, Y., Joshi, R., McGowan, R., Jensen, S., Kerr, A., Ekström, J., & Proctor, G. (2016). World Workshop on Oral Medicine VI: a

systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction. *Oral Diseases*, 22(5), 365–382. <https://doi.org/10.1111/odi.12402>.

141. Bechir, F., Pacurar, M., Tohati, A., & Bataga, S. M. (2021). Comparative Study of Salivary pH, Buffer Capacity, and Flow in Patients with and without Gastroesophageal Reflux Disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(1), 201. <https://doi.org/10.3390/ijerph19010201>.

142. Dawes, C., & Wong, D. T. W. (2019). Role of Saliva and Salivary Diagnostics in the Advancement of Oral Health. *Journal of Dental Research*, 98(2), 133–141. <https://doi.org/10.1177/0022034518816961>.

143. Makawi, Y., El-Masry, E., & El-Din, H. M. (2017). Salivary carbonic anhydrase, pH and phosphate buffer concentrations as potential biomarkers of caries risk in children. *Journal of Unexplored Medical Data*, 2(1). <https://doi.org/10.20517/2572-8180.2016.07>.

144. Alkhateeb, A. A., Mancl, L. A., Presland, R. B., Rothen, M. L., & Chi, D. L. (2016). Unstimulated Saliva-Related Caries Risk Factors in Individuals with Cystic Fibrosis: A Cross-Sectional Analysis of Unstimulated Salivary Flow, pH, and Buffering Capacity. *Caries Research*, 51(1), 1–6. <https://doi.org/10.1159/000450658>.

145. Казакова, Р. В., Матейко, Г. Б., Гевкалюк, Н. О., Мельник, В. С., Горзов, Л. Ф., Костенко, С. Б., Білищук, М. В., Дячук, Е. Й., & Дмитрієва, Д. О. (2019). *Ураження слизової оболонки порожнини рота у дітей при гострих респіраторних захворюваннях: навчальний посібник* (Р. В. Казакова & Г. Б. Матейко, Ред.). ФОП Сабов А. М. <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/24698>.

146. Гевкалюк, Н. О. (2016). Оцінка функціональної активності слинних залоз у дітей при грипі та інших респіраторних вірусних інфекціях. *Інфекційні хвороби*, (2). <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2016.2.6514>.

147. Богдан, О. М., & Богдан, І. М. (2024). *Терапевтична стоматологія: Захворювання слизової оболонки порожнини рота та червоної кайми губ: навчально методичний посібник до практичних занять з терапевтичної*

стоматології для студентів 5-го курсу стоматологічного факультету. «Ужгородський національний університет». Стоматологічний факультет. <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/60450>.

148. Ніконов, А. Ю., Ярошенко, О. Г., Герман, С. І., Бобровська, Н. П., Криничко, В. В., & Геранін, С. І. (2024). *Профілактика в стоматології: навчальний посібник*. Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна. <https://ekhnur.karazin.ua/server/api/core/bitstreams/72a13884-0545-46d2-8e97-742d5f9052bc/content>.

149. Терешина, Т. П., Кот, М. І., & Пахлеванзаде, В. А. (2021). Стан твердих тканин зуба в осіб, які перехворіли на COVID-19. *Сучасна стоматологія*, 108(5), 30. <https://doi.org/10.33295/1992-576x-2021-5-30>.

150. Новицька, І. К. (2014). Розповсюдженість стоматологічної патології на фоні гіпосалівації у осіб, що тривалий час знаходяться в стані хронічного стресу. *Одеський медичний журнал*, (1), 66–68. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Omj\\_2014\\_1\\_16](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Omj_2014_1_16).

151. Різаєв, Ж. А., Асадуллаєв, Н. С., & Абдувакілов, Ж. У. (2018). Динаміка вікових показників фізико-хімічного складу ротової рідини в осіб похилого та старечого віку. *Вісник проблем біології і медицини*, (3), 382–385. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm\\_2018\\_3\\_89](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2018_3_89).

152. Каськова, Л. Ф., Мандзюк, Т. Б., & Уласевич, Л. П. (2021). Порівняння показників швидкості слиновиділення і в'язкості ротової рідини підлітків 15-18 років із карієсом, які навчаються в різних закладах освіти. *Український стоматологічний альманах*, 3(3), 67–71. <https://doi.org/10.31718/2409-0255.3.2021.09>.

153. Гончарук-Хомин, М. Ю., & Пішковці, А.-М. М. (2024). *Терапевтична стоматологія», «Методи обстеження стоматологічного хворого», «Карієс та некарієзні ураження зубів»: навчально-методичний посібник до практичних занять з терапевтичної стоматології для студентів 3-го курсу стоматологічного факультету. Ужгородський національний*

університет. [https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/60456/1/Посібник%203%20курс%201%20семестр%20\(2\).pdf](https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/60456/1/Посібник%203%20курс%201%20семестр%20(2).pdf).

154. Левицький, А. П., Борис, Г. З., & Фурдичко, А. І. (2017). Клініко-лабораторне обґрунтування впливу слинних залоз на стоматологічний статус у хворих із гепатобіліарною патологією. *Вісник наукових досліджень*, (1). <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2017.1.7593>.

155. Галагдина, А. А. (2015). Порухення функціонального та морфологічного стану слинних залоз при цукровому діабеті та їх роль в ушкодженні слизової оболонки ротової порожнини. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (2-3), 7–11.

156. Антонюк, О. Я. (2023). Аналіз особливостей перебігу COVID-19 у пацієнтів із метаболічними порушеннями. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*, (1), 99–106. <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2023.1.13539>.

157. Коваленко, Н. І., Назарян, Р. С., & Ткаченко, М. В. (2024). *Порожнина рота: мікробіота, місцевий імунітет, захворювання: навчальний посібник*. Харківський національний медичний університет. <https://repo.knmu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/96e92409-a415-4411-9f95-93a4a18cc06d/content>.

158. Клітинська, О. В., & Шетеля, В. В. (2018). Аналіз методів дослідження карієсрезистентності емалі зубів у дітей. *Intermedical journal*, 11(1), 13–15.

159. Шкляр, Х. В., & Авдєєв, О. В. (2023). Ранній дитячий карієс зубів. сучасний погляд на проблему. *Одеський медичний журнал*, (1-2), 80–87. <https://doi.org/10.54229/2226-2008-2022-1-2-14>.

160. Хабчук, В. С. (2020). *Обґрунтування комплексного підходу до діагностики, лікування та профілактики передеруптивного карієсу дентину у дітей* [Автореф. дис. канд. мед. наук, Івано-Франківський національний медичний університет]. репозиторій Івано-Франківського національного медичного університету. [https://ifnmu.net.ua/images/zagalna\\_informacia/spec\\_vcheni\\_radi/2020-2021/D20.601.01/habchuk/Autoreferat.pdf](https://ifnmu.net.ua/images/zagalna_informacia/spec_vcheni_radi/2020-2021/D20.601.01/habchuk/Autoreferat.pdf).

161. Ahmad, P., Hussain, A., Carrasco-Labra, A., & Siqueira, W. (2022). Salivary Proteins as Dental Caries Biomarkers: A Systematic Review. *Caries Research*, 56(4), 385–398. <https://doi.org/10.1159/000526942>.

162. Umashankar, K., & Ramani, P. (2021). Detection of Dental Caries Using Salivary Biomarkers – A Systematic Review. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33(44A), 125-134. <https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i44a32598>.

163. Martins, C., Buczynski, A. K., Maia, L. C., Siqueira, W. L., & Castro, G. F. B. d. A. (2013). Salivary proteins as a biomarker for dental caries—A systematic review. *Journal of Dentistry*, 41(1), 2 -8. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2012.10.015>.

164. Продан, О. В. (2016). Синтез, будова, фізико-хімічні властивості і біологічна активність «Онівих» гексафторосилікатів [Дис. канд. фармацевт. наук, Одеський національний медичний університет]. репозиторій Одеського національного медичного університету. [https://nauka.meduniv.lviv.ua/wp-content/uploads/2017/04/Dys\\_Prodan\\_O\\_V.pdf](https://nauka.meduniv.lviv.ua/wp-content/uploads/2017/04/Dys_Prodan_O_V.pdf).

165. Гладка, О. М. (2014). Вплив магнійвмісного комплексу на біофізичні показники ротової рідини у пацієнтів з низьким рівнем карієсрезистентності. *Вісник проблем біології і медицини*, 1(2), 100–103.

166. Golkari, A., Hosseini-Yekani, A., Nadjarzadeh, A., Vossoughi, M., & Reza, J. (2018). Relationship between physicochemical properties of saliva and dental caries and periodontal status among female teachers living in Central Iran. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*, 8(1), 48. [https://doi.org/10.4103/jispcd.jispcd\\_391\\_17](https://doi.org/10.4103/jispcd.jispcd_391_17).

167. Haydar, M. (2017). A review on saliva implication in caries development and consequences on primary canines and molars. *International Dental & Medical Journal of Advanced Research - VOLUME 2015*, 3(1), 1–6. <https://doi.org/10.15713/ins.idmjar.77>.

168. Fahim Obaid, S., & F. Ibraheem, A. (2024). Salivary Biophysical Properties in Relation to Dental Caries Severity Among Type 1 Diabetic Children. *Tikrit Journal for Dental Sciences*, 12(1), 188–195. <https://doi.org/10.25130/tjds.12.1.21>.
169. Каськова, Л. Ф., Мандзюк, Т. Б., & Уласевич, Л. П. (2018). В'язкість ротової рідини у дітей із різним ступенем активності карієсу. *Буковинський медичний вісник*, 22(3), 25–30. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/bumv\\_2018\\_22\\_3\\_7](http://nbuv.gov.ua/UJRN/bumv_2018_22_3_7).
170. Каськова, Л. Ф., & Садовські, М. О. (2022). Стан гігієни порожнини рота, швидкості слиновиділення і в'язкості ротової рідини в дітей 3-6 років з урахуванням ступеня активності карієсу. *Український стоматологічний альманах*, (3), 52–56. <https://doi.org/10.31718/2409-0255.3.2022.11>.
171. Цуканов, Д. В. (2014). Структурне забезпечення слиноутворення в нормі. *Актуальні проблеми сучасної медицини*, 14(2), 200–204. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsm\\_2014\\_14\\_2\\_53](http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsm_2014_14_2_53).
172. Гринцова, Н. Б., Васько, Л. В., Кіптенко, Л. І., & Гортинська, О. М. (2017). *Гістологічна будова органів ротової порожнини. Загальні принципи структурної організації слизової оболонки порожнини рота: навчальний посібник*. Сумський державний університет. [https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream/download/123456789/51004/1/Hryntsova\\_histohichna.pdf;jsessionid=FEb9A8681B1D1463C2B63958AB16830C](https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream/download/123456789/51004/1/Hryntsova_histohichna.pdf;jsessionid=FEb9A8681B1D1463C2B63958AB16830C).
173. Стецик, М. О., & Стецик, А. О. (2020). Вплив мікробної біоплівки та місцевого імунітету на розвиток запальних захворювань пародонту в осіб, які постійно проживають на радіаційно-забрудненій території. У *Гуманітарний і інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих вчених* (с. 13–21). <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/37452>.
174. Видойник, О. Я. (2014). Індексна оцінка гігієнічного стану порожнини рота у дітей, хворих на бронхіальну астму. *Український стоматологічний альманах*, 17(3), 7-8. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uma\\_2014\\_17\\_3\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uma_2014_17_3_4).
175. Бойко, В. О. (2017). *Морфологічні перетворення слинних залоз в умовах впливу техногенних мікроелементозів організму* [Дис. канд. мед. наук, Сумський

державний університет]. репозиторій Сумського державного медичного університету.

176. Іленко, Н. М., Шешукова, О. В., Поліщук, Т. В., Іленко-Лобач, Н. В., & Марченко, А. В. (2023). *Основні питання кандидозної інфекції слизової оболонки порожнини рота в дитячому та дорослому віці: навчальний посібник*. Полтавський державний медичний університет.

177. Moslemi, M., Sattari, M., Kooshki, F., Fotuhi, F., Modarresi, N., Khalili Sadrabad, Z., & Shadkar, M. S. (2015). Relationship of Salivary Lactoferrin and Lysozyme Concentrations with Early Childhood Caries. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, 9(2), 109–114. <https://doi.org/10.15171/joddd.2015.022>.

178. Kirstilä, V., Häkkinen, P., Jentsch, H., Vilja, P., & Tenovuori, J. (1998). Longitudinal Analysis of the Association of Human Salivary Antimicrobial Agents with Caries Increment and Cariogenic Micro-organisms: A Two-year Cohort Study. *Journal of Dental Research*, 77(1), 73–80. <https://doi.org/10.1177/00220345980770011101>.

179. Khorshidian, N., Khanniri, E., Koushki, M. R., Sohrabvandi, S., & Yousefi, M. (2022). An Overview of Antimicrobial Activity of Lysozyme and Its Functionality in Cheese. *Frontiers in Nutrition*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.833618>.

180. Соколова, І. І., Герман, С. І., Томіліна, Т. В., Савельєва, Н. М., Слинько, Ю. О., & Скидан, К. В. (2018). *Імунологія в сучасній стоматології: методичний посібник для студентів стоматологічного факультету, лікарів-інтернів-стоматологів та лікарів стоматологічного профілю*. Харківський національний медичний університет. <https://repo.knmu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/2525f0e0-8f35-4edb-8676-c4b62f3f483a/content>.

181. Любченко, О. В., & Северин, Л. С. (2019). Біохімічні показники ротової рідини дітей раннього віку з захворюваннями дихальної системи (ЗДС). *ScienceRise: Medical Science*, (2 (29)), 41–44. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2019.161854>.

182. Левицький, О. П., Макаренко, О. А., & Майкова, А. В. (2017). Активність лізоциму в печінці та дисбіоз товстої кишки після експериментальної антибіотикотерапії. *Science Rise: Biological Science*, 8(5), 7–11.

183. Левицький, А. П., Шнайдер, С. А., & Скиба, В. Я. (2015). *Експериментальні методи відтворення стоматиту: методичні рекомендації*. КП ОГТ.

184. Каськова, Л. Ф., Дрозда, І. І., & Уласевич, Л. П. (2021). Швидкість салівації і вязкість ротової рідини у підлітків 15-18 років з різним ступенем активності карієсу. *Буковинський медичний вісник*, 2(1), 303. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-2-160-303-306>.

185. Окисюк, Ю. В. (2016). Дослідження імунологічних показників ротової рідини дітей, хворих на карієс зубів, що проживають у різних клімато-географічних зонах Івано-Франківської області. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 16(4), 31–34.

186. Смоляр, Н. І., Лещук, С. Є., & Панас, М. А. (2015). Визначення рівня лізоциму та секреторного імуноглобуліну (sIgA) у ротовій рідині дітей з бронхіальною астмою. *Актуальні проблеми сучасної медицини*, 15(3), 48–51. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsm\\_2015\\_15\\_3\(1\)\\_12](http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsm_2015_15_3(1)_12).

187. Ковач, І. В., & Крупей, В. Я. (2014). Мікробіоценоз порожнини рота в динаміці лікування карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту в дітей із захворюваннями шлунково-кишкового тракту. *Сучасна стоматологія*, (3), 50–53.

188. Губергріц, Н. Б., Беляєва, Н. В., Лукашевич, Г. М., & Можина, Т. Л. (2020). Таємниці, загадки та містерії макроамілаземії. *Клуб панкреатологів*, 46(1), 12–22. <https://doi.org/10.33149/vkp.2020.01.02>.

189. Рябушко, Н. О., Дворник, В. М., Баранова, А. Ф., & Баля, Г. М. (2016). Зміни активності а-амілази ротової рідини в процесі комплексного лікування хворих на ішемічну хворобу серця з дефектами зубних рядів. *Український*

стоматологічний альманах, (2), 48–50. <https://dental-almanac.org/index.php/journal/article/view/158>.

190. Цубер, В. Ю., & Тарасенко, Л. М. (2011). Слинна альфа-амілаза як маркер стресорної реакції організму (огляд літератури). *Медична хімія*, 13(3), 121–125. <https://doi.org/10.11603/1681-2557.2011.v13.i3.295>.

191. Mojarad, F., Fazlollahifar, S., Poorolajal, J., & Hajilooi, M. (2013). Effect of alpha amylase on early childhood caries: a matched case-control study. *Brazilian Dental Science*, 16(1). <https://doi.org/10.14295/bds.203.v16i1.873>.

192. Гармаш, О. В. (2020). Динаміка біохімічних показників ротової рідини як маркер ризику розвитку каріозних уражень у осіб різного віку, які народились макросомами. *Art of Medicine*, 60–69. <https://doi.org/10.21802/artm.2020.1.13.60>.

193. Subramaniam, P., Sharma, A., & Moiden, S. (2017). Analysis of salivary IgA, amylase, lactoferrin, and lysozyme before and after comprehensive dental treatment in children: A prospective study. *Contemporary Clinical Dentistry*, 8(4), 526. [https://doi.org/10.4103/ccd.ccd\\_103\\_17](https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_103_17).

194. Singh, S., Sharma, A., Sood, P. B., Sood, A., Zaidi, I., & Sinha, A. (2015). Saliva as a prediction tool for dental caries: An in vivo study. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 5(2), 59–64. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.05.001>.

195. Mosaddad, S. A., Tahmasebi, E., Yazdanian, A., Rezvani, M. B., Seifalian, A., Yazdanian, M., & Tebyanian, H. (2019). Oral microbial biofilms: an update. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 38(11), 2005–2019. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03641-9>.

196. Назарян, Р. С., Ткаченко, М. В., & Коваленко, Н. І. (2017). Порушення місцевого імунітету ротової порожнини у дітей, хворих на муковісцидоз. *Журнал клінічних та експериментальних досліджень*, 5(1), 614–623. <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/16942>.

197. Шульженко, А. Д. (2017). Зміна показників місцевого імунітету ротової порожнини у жінок із бактеріальним вагінозом. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 17(4), 291–295.

198. Hemadi, A. S., Huang, R., Zhou, Y., & Zou, J. (2017). Salivary proteins and microbiota as biomarkers for early childhood caries risk assessment. *International Journal of Oral Science*, 9(11), Стаття e1-e1. <https://doi.org/10.1038/ijos.2017.35>.

199. Primasari, A., Octiara, E., & Yanti, N. (2019). Risk factor of secretory immunoglobulin A and salivary lysozyme level in children aged under 3 years to severe early childhood caries. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 305, 012001. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/305/1/012001>.

200. Lynge Pedersen, A. M., & Belstrøm, D. (2019). The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. *Journal of Dentistry*, 80, S3—S12. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2018.08.010>.

201. Стасенко, А. А. (2021). *Місцевий імунітет: навчальний посібник*. «Інститут біології та медицини». [https://biomed.knu.ua/images/stories/Kafedry/Microbiologiya/Library/Stasenko\\_Mistseviy\\_imunitet.pdf](https://biomed.knu.ua/images/stories/Kafedry/Microbiologiya/Library/Stasenko_Mistseviy_imunitet.pdf).

202. Bielawski, K. (2014). The assessment of sIgA, histatin-5, and lactoperoxidase levels in saliva of adolescents with dental caries. *Medical Science Monitor*, 20, 1095–1100. <https://doi.org/10.12659/msm.890468>.

203. Borges, M. C. L., Sesso, M. L. T., Roberti, L. R., de Menezes Oliveira, M. A. H., Nogueira, R. D., Geraldo-Martins, V. R., & Ferriani, V. P. L. (2015). Salivary antibody response to streptococci in preterm and fullterm children: A prospective study. *Archives of Oral Biology*, 60(1), 116 -125. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.08.003>.

204. Безвушко, Е. В., & Лисак, Т. Ю. (2014). Імунний статус порожнини рота в дітей, які проживають на територіях із різними рівнями забруднення. *Український стоматологічний альманах*, (4), 115–117.

205. Sunkara, L. T. (2015). Biology, Expression, and Regulation of Host Defense Peptides: A Minireview. *Advances in Animal and Veterinary Sciences*, 3(3s), 9–20. <https://doi.org/10.14737/journal.aavs/2015/3.3s.9.20>.

206. Hiemstra, P. S., Amatngalim, G. D., van der Does, A. M., & Taube, C. (2016). Antimicrobial Peptides and Innate Lung Defenses: Role in Infectious and

Noninfectious Lung Diseases and Therapeutic Applications. *Chest*, 149(2), 545–551. <https://doi.org/10.1378/chest.15-1353>.

207. Bevins, C. L. (2017). The Immune System in IBD: Antimicrobial Peptides. *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis*, 75–86. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-33703-6\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-319-33703-6_5).

208. Wang, G. (2014). Human Antimicrobial Peptides and Proteins. *Pharmaceuticals*, 7(5), 545–594. <https://doi.org/10.3390/ph7050545>.

209. Rycyk-Bojarzyńska, A., Kasztelan-Szczerbińska, B., Cichoż-Lach, H., Surdacka, A., & Roliński, J. (2024). Human Neutrophil Alpha-Defensins Promote NETosis and Liver Injury in Alcohol-Related Liver Cirrhosis: Potential Therapeutic Agents. *Journal of Clinical Medicine*, 13(5), 1237. <https://doi.org/10.3390/jcm13051237>.

210. Andrés, M. T., Fierro, P., Antuña, V., & Fierro, J. F. (2024). The Antimicrobial Activity of Human Defensins at Physiological Non-Permeabilizing Concentrations Is Caused by the Inhibition of the Plasma Membrane H<sup>+</sup>-ATPases. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13), 7335. <https://doi.org/10.3390/ijms25137335>.

211. Іонов, І. А., Комісова, Т. Є., Сукач, О. М., & Катеринич, О. О. (2017). *Сучасна імунологія: курс лекцій*. Харківський національний педагогічний університет імені Г.С.Сковороди. <https://dspace.hnpu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/d83c7215-7e4e-4d25-ba69-d653fa9aed69/content>.

212. Mathie, R. T., Frye, J., & Fisher, P. (2015). Homeopathic Oscilloccinum® for preventing and treating influenza and influenza-like illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001957.pub6>.

213. Штомпель, О. В. (2018). Роль дефензинів у патогенезі основних стоматологічних захворювань у дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту. *Сучасна стоматологія*, 90(1), 50–53. <http://repo.dma.dp.ua/id/eprint/3336>.

214. Chen, Y. -, Hsieh, P. -, Ho, H. -, Hsieh, S. -, Kuo, Y. -, Yang, S. -, & Lin, C. -. (2020). Antibacterial activity of viable and heat-killed probiotic strains against oral pathogens. *Letters in Applied Microbiology*, 70(4), 310–317. <https://doi.org/10.1111/lam.13275>.
215. Tufail, M. A., & Schmitz, R. A. (2024). Exploring the Probiotic Potential of *Bacteroides* spp. Within One Health Paradigm. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. <https://doi.org/10.1007/s12602-024-10370-9>.
216. Fu, J., Zong, X., Jin, M., Min, J., Wang, F., & Wang, Y. (2023). Mechanisms and regulation of defensins in host defense. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01553-x>.
217. Idris, M., Banu, S., & Nagaraj, R. (2022). Defensins: Therapeutic molecules with potential to treat SARS-CoV-2 infection. *Indian Journal of Medical Research*, 155(1), 83. [https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr\\_2798\\_21](https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_2798_21).
218. Jee, Y. (2020). WHO international health regulations emergency committee for the COVID-19 outbreak. *Epidemiology and Health*, 42, Стаття e2020013. <https://doi.org/10.4178/epih.e2020013>
219. Андрейчин, М. А., Ничик, Н. А., Завіднюк, Н. Г., Йосик, Я. І., Іщук, І. С., & Івахів, О. Л. (2020). COVID-19: Епідеміологія, клініка, діагностика, лікування та профілактика. *Інфекційні хвороби*, (2), 41–55. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.2.11285>.
220. Ширококов, В. П., & Понятовський, В. А. (2020). Коронавірусні інфекції у людини. *Інфекційні хвороби*, (2), 31–40. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.2.11284>.
221. Фадієнко, Г. Д., & Нікіфорова, Я. В. (2020). Тропізм COVID-19 до органів травлення. Особливості ураження та підходи до лікування. *Сучасна гастроентерологія*, (4), 65–72. <https://doi.org/10.30978/mg-2020-4-65>.
222. Гомелюк, Т. М., Попович, Д. В., & Марущак, М. І. (2022). Особливості постковідного синдрому в пацієнтів, які перенесли COVID-19: Вплив на серцево-

судинну систему. *Вісник медичних і біологічних досліджень*, (4), 110–118. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12615>.

223. Ren, L.-L., Wang, Y.-M., Wu, Z.-Q., Xiang, Z.-C., Guo, L., Xu, T., Jiang, Y.-Z., Xiong, Y., Li, Y.-J., Li, X.-W., Li, H., Fan, G.-H., Gu, X.-Y., Xiao, Y., Gao, H., Xu, J.-Y., Yang, F., Wang, X.-M., Wu, C., ... Wang, J.-W. (2020). Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human. *Chinese Medical Journal*, 133(9), 1015–1024. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000722>.

224. Проданчук, М. Г., Балан, Г. М., Курділь, Н. В., Жмінько, П. Г., & Бубало, Н. М. (2020). Погляд токсикологів на механізми формування вірусіндукованих гемоглобінопатій і токсичного пневмоніту зі системною гіпоксемією при COVID-19 та обґрунтування раціональних методів детоксикації. *Український журнал сучасних проблем токсикології*, 88(1), 23–41. <https://doi.org/10.33273/2663-4570-2020-88-1-23-41>.

225. Iba, T., Connors, J. M., & Levy, J. H. (2020). The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflammation Research*, 69(12), 1181–1189. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01401-6>.

226. Zhou, L., Ayeh, S. K., Chidambaram, V., & Karakousis, P. C. (2021). Modes of transmission of SARS-CoV-2 and evidence for preventive behavioral interventions. *BMC Infectious Diseases*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06222-4>.

227. Mohammad, M., Emin, M., Bhutta, A., Gul, E. H., Voorhees, E., & Afzal, M. R. (2021). Cardiac arrhythmias associated with COVID-19 infection: State of the art review. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 19(10), 881–889. <https://doi.org/10.1080/14779072.2021.1997589>.

228. Трихліб, В. І., & Осьодло, Г. В. (2020). COVID-19. найактуальніша проблема сучасності. *Український журнал військової медицини*, 1(1), 5–24. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1\(1\)-005](https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1(1)-005).

229. Томин, І. В. (2024). *Особливості перебігу хронічних коронарних синдромів у пацієнтів із коронавірусною хворобою COVID-19: Оптимізація*

терапії залежно від чинників несприятливого прогнозу (Публікація № 616.127-005.8+ 616.92/.93 : 616-002.2+ 616-08-039.) [Дис. д-ра філософії в галузі медицини, Івано-Франківський національний медичний університет]. репозиторій Івано-Франківського національного медичного університету. [https://www.ifnmu.edu.ua/wp-content/uploads/2024/12/Дисертація\\_Томин\\_1.0.pdf](https://www.ifnmu.edu.ua/wp-content/uploads/2024/12/Дисертація_Томин_1.0.pdf).

230. Нікольський, І. С. (2022). Імунопатогенез та імунотерапія COVID-19. *Український ревматологічний журнал*, 89. <https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.89.17366>.

231. Harrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-Cov-2 transmission and pathogenesis. *Trends in Immunology*, 41(12), 1100–1115. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>.

232. Циганков, К. В., Шостакович-Корецька, Л. Р., Павленко, В. М., Кужевський, І. В., & Логвиненко, В. О. (2022). Патогенетична роль ендотоксикозу в розвитку тяжких форм COVID-19: клініко-патоморфологічне дослідження. *Інфекційні хвороби*, (1), 24–39. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.1.13016>.

233. Ковальова, О. М. (2021). Клінічні детермінанти маніфестації коронавірусної хвороби (COVID-19). *Артеріальна гіпертензія*, 14(5), 49–55. <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/29976>.

234. Ширококов, В. П. (2020). Коронавірус та інші емерджентні інфекції. *Український медичний часопис*, 1(2), 1–3. <https://api.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2020/04/Shirobokova.pdf>.

235. Кіндрат, Г. В., Катеринюк, В. Ю., Репецька, О. М., Рожко, М. М., & Кіндрат, І. П. (2023). Прояви постковідного синдрому в ротовій порожнині. *Art of Medicine*, 29–32. <https://doi.org/10.21802/artm.2023.1.25.29>.

236. Єрмоленко, А., Лісова, Є., & Шарун, С. (2020). Аналіз впливу коронавірусної інфекції на серце. У *Wissenschaftliche ergebnisse und errungenschaften: 2020* (Т. Бочарова, Chair). European Scientific Platform. <https://doi.org/10.36074/25.12.2020.v2.11>.

237. Khazaal, S., Harb, J., Rima, M., Annweiler, C., Wu, Y., Cao, Z., Abi Khattar, Z. A., Legros, C., Kovacic, H., Fajloun, Z., & Sabatier, J.-M. (2022). The Pathophysiology of Long COVID throughout the Renin-Angiotensin System. *Molecules*, 27(9), 2903. <https://doi.org/10.3390/molecules27092903>.

238. Матвієнко, І. М., & Ігнатова, Т. Б. (2023). Тривалі наслідки після перенесеної коронавірусної хвороби: Огляд сучасних джерел. *Український журнал перинатологія і педіатрія*, 1(93), 118–122.

239. Wright, F. L., Vogler, T. O., Moore, E. E., Moore, H. B., Wohlauer, M. V., Urban, S., Nydam, T. L., Moore, P. K., & McIntyre, R. C. (2020). Fibrinolysis shutdown correlation with thromboembolic events in severe COVID-19 infection. *Journal of the American College of Surgeons*, 231(2), 193–203.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007>.

240. McGonagle, D., Sharif, K., O'Regan, A., & Bridgewood, C. (2020). The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmunity Reviews*, 19(6), 102537. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>.

241. Матвієнко, Ю. О., & Панасюкова, О. Р. (2024). Імунологічні аспекти постковідного синдрому у хворих на туберкульоз легень. *Infusion & Chemotherapy*, (1), 58–62. <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2024-1-58-62>.

242. Channappanavar, R., & Perlman, S. (2017). Pathogenic human coronavirus infections: Causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in Immunopathology*, 39(5), 529–539. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>.

243. Лабівка, О. В., & Павлишин, Г. А. (2024). Особливості прозапальних цитокінів (IL-6 і TNF- $\alpha$ ) у дітей із COVID-19. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (1), 87–92. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2024.1.14755>.

244. Henderson, L. A., Canna, S. W., Schulert, G. S., Volpi, S., Lee, P. Y., Kernan, K. F., Caricchio, R., Mahmud, S., Hazen, M. M., Halyabar, O., Hoyt, K. J.,

Han, J., Grom, A. A., Gattorno, M., Ravelli, A., Benedetti, F., Behrens, E. M., Cron, R. Q., & Nigrovic, P. A. (2020). On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID -19. *Arthritis & Rheumatology*, 72(7), 1059–1063. <https://doi.org/10.1002/art.41285>.

245. Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, 395(10229), 1033–1034. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30628-0).

246. Панченко, О. А., & Заварзіна, А. Р. (2020). Діагностика коронавірусної інфекції як актуальна проблема державного рівня. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 5(5), 278–284. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/u\\_jmbs\\_2020\\_5\\_5\\_38](http://nbuv.gov.ua/UJRN/u_jmbs_2020_5_5_38).

247. Лисенко, Д. А., Андрушко, І. І., & Гунько, І. П. (2021). Гематологічні показники периферичної крові як фактори прогнозу у пацієнтів з covid-19 (огляд літератури). *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 25(1), 175–180. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(1\)-31](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(1)-31).

248. Ніколаєнко-Камишова, Т. П., Височина, І. Л., & Беседін, О. М. (2021). Постковідний синдром: Щодо ризиків розвитку тромботичних ускладнень у хворих з ішемічними ураженнями кінцівок (клінічні випадки). *Медичні перспективи*, (3), 205–210.

249. Куявович, Б. М., Горяїнова, Н. В., & Кубарова, В. О. (2022). Гематологічні порушення як прояв постковідного синдрому: Тромбоцитопенія. *Український медичний часопис*, 151(5), 1–4. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.151.234222>.

250. Bhattacharjee, S., & Banerjee, M. (2020). Immune thrombocytopenia secondary to COVID-19: A systematic review. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2(11), 2048–2058. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00521-8>.

251. Яковенко, О. К., Джуманюк, Л. М., & Ханін, О. Г. (2023). Тяжкий COVID-19 в розрізі перших двох років пандемії. *Український пульмонологічний журнал*, 31(1), 57–65. <https://doi.org/10.31215/2306-4927-2023-31-1-57-65>.

252. Яковенко, О. К., Грифф, С. Л., Дудар, О. В., Біднюк, Р. М., Бобрик, Н. В., Галькевич, Т. М., & Гащицин, П. А. (2021). Тяжкий перебіг COVID-19: Досвід 2020 року. *Здоров'я України*, (2), 14–19.

253. Пилипенко, В. М. (2021). Нейроендокринні порушення при COVID-19 і постковідному синдромі й особливості їх лікування препаратами гамма-аміномасляної кислоти (огляд літератури і власні дані). *Міжнародний неврологічний журнал*, 17(1), 6–16. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.1.2021.226913>.

254. Petrie, J. R., Guzik, T. J., & Touyz, R. M. (2018). Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: Clinical insights and vascular mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology*, 34(5), 575–584. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>.

255. Дуда, О. К., Манжелеєва, І. В., & Вега, А. Р. (2020). Постковідний синдром – нова актуальна проблема сучасної медицини. *Інфекційні хвороби*, 105(4), 5–11. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.4.11890>.

256. *COVID-19 rapid guideline: Managing the long-term effects of COVID-19*. (2024, 25 січня). Homepage | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-66142028400325>.

257. Elneima, O., Mcauley, H. J. C., Leavy, O. C., Chalmers, J. D., Ho, L.-P., Horsley, A., Marks, M., Raman, B., Poinasamy, K., Singapuri, A., Evans, R. A., Brightling, C. E., & Wain, L. V. (2023). Post-Hospitalisation COVID-19 (PHOSP-COVID): A prospective multi-centre UK cohort study. *У ERS international congress 2023 abstracts*. European Respiratory Society. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.oa2491>.

258. Huang, C., Huang, L., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Gu, X., Kang, L., Guo, L., Liu, M., Zhou, X., Luo, J., Huang, Z., Tu, S., Zhao, Y., Chen, L., Xu, D., Li, Y., Li, C., Peng, L., ... Cao, B. (2021). 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *The Lancet*, 397(10270), 220–232. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32656-8).

259. Vieira Machado Ferreira<sup>1</sup>, E., & K. F. Oliveira<sup>1</sup>, R. (2021). Mechanisms of exercise intolerance after COVID-19: New perspectives beyond physical deconditioning. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, Стаття e20210406. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210406>.

260. Morello, R., Martino, L., & Buonsenso, D. (2023). Diagnosis and management of post-COVID (Long COVID) in children: A moving target. *Current Opinion in Pediatrics, Publish Ahead of Print*. <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000001221>.

261. Greenhalgh, T., Knight, M., A'Court, C., Buxton, M., & Husain, L. (2020). Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*, m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>.

262. Фещенко, Ю. І., Яшина, Л. О., Опімах, С. Г., Гуменюк, Г. Л., Ігнат'єва, В. І., Полянська, М. О., Зволь, І. В., & Москаленко, С. М. (2022). Особливості уражень легень внаслідок COVID-19 у хворих першої хвилі пандемії (огляд літератури). *Медичні перспективи*, 27(4), 20–26. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.4.271118>.

263. Волошина, О. Б., Ковальчук, Л. І., Балашова, І. В., Бугерук, В. В., & Збітнєва, В. О. (2023). Вплив коронавірусної хвороби на ризик розвитку та клінічний перебіг захворювань серцево-судинної системи. *Одеський медичний журнал*, (2), 98–103. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-2-18>.

264. Клімова, О. М., Дроздова, Л. А., Лавінська, О. В., Бойко, В. В., Бучнева, О. В., & Погуляйло, О. І. (2024). Особливості порушення імунорезистентності при формуванні постковідного синдрому і розвитку невідкладної серцево-судинної патології. *Emergency Medicine*, 20(5), 338–350. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.5.2024.1733>.

265. Дорофєєв, А. Е., Харченко, Н. В., Ткач, С. М., & Звягінцева, Т. Д. (2022). До питання класифікації постковідних уражень кишечника. Огляд літератури. *Сучасна гастроентерологія*, 123-124(1-2), 57–62. <https://doi.org/10.30978/MG-2022-1-57>.

266. Гріднєв, О. Є., & Фадєєнко, Г. Д. (2022). COVID-19 та постковідний синдром у фокусі ускладнень: Рекомендації для лікарів. *Сучасна гастроентерологія*, (1-2), 20–29. <https://doi.org/10.30978/MG-2022-1-20>.

267. Соломенцева, Т. А. (2021, 27 березня). *Захворювання шлунково-кишкового тракту та інфекція SARS-CoV-2: Що про неї відомо*. Здоров'я України | Інформація для спеціалістів охорони здоров'я - Health-ua. <https://health-ua.com/gastroenterology/mizdisciplinari-problemi/64494-zahvoryuvannya-shlunkovo-kishkovogo-traktu-tanfektcyu-SARSCoV2-sho-prone-vdo>.

268. Лемко, О. І., Вантюх, Н. В., & Решетар, Д. В. (2024). Деякі особливості ендокринного статусу у реконвалесцентів після COVID-19 та його зміни під впливом відновлювального лікування. *Asthma and Allergy*, 2024(1), 52–58. <https://doi.org/10.31655/2307-3373-2024-1-52-58>.

269. Дзяк, Л. А., Цуркаленко, О. С., Чеха, К. В., & Сук, В. М. (2021). Сучасні аспекти нейропатогенезу й неврологічних проявів COVID-19. *Міжнародний неврологічний журнал*, 17(2), 6–15. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.2.2021.229887>.

270. Kumari, P., Rothan, H. A., Natekar, J. P., Stone, S., Pathak, H., Strate, P. G., Arora, K., Brinton, M. A., & Kumar, M. (2021). Neuroinvasion and encephalitis following intranasal inoculation of sars-cov-2 in k18-hace2 mice. *Viruses*, 13(1), 132. <https://doi.org/10.3390/v13010132>.

271. Малий, В. П., Асоян, І. М., Сай, І. В., & Андрусович, І. В. (2020). Патогенез коронавірусної інфекції COVID-19. *Інфекційні хвороби*, (3), 73–83. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.3.11555>.

272. Komaroff, A. L. (2021, 1 березня). *The tragedy of long COVID - Harvard Health*. Harvard Health. <https://www.health.harvard.edu/blog/the-tragedy-of-the-post-covid-long-haulers-202010152479>.

273. Єгоркіна, Д. М., & Кравченко, В. М. (2021). Негативний вплив коронавірусної інфекції на психічне здоров'я та наслідки сучасного LONG(POST)-COVID синдрому на організм людини. У *Актуальні питання*

експериментальної та клінічної біохімії : матеріали наук.-практ. on-line конф. з міжнар. участю (с. 264–266). Національний фармацевтичний університет. <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/27613>.

274. Бочелюк, В. Й., & Панов, М. С. (2021). Психологічні наслідки пандемії для сучасного українського суспільства як соціально-психологічна проблема. *Габітус*, (21), 109–113. <http://habitus.od.ua/journals/2021/21-2021/20.pdf>.

275. Каменщук, Т. Д. (2024). Зміни емоційної сфери в постковідний період як психологічна проблема. У *Actual problems of personality psychology in the modern world proceedings of the XIV International scientific and practical conference* (с. 237–239). International Science Group. <https://doi.org/10.46299/ISG.2024.1.14>.

276. Асанова, А., Хаустова, О., Чабан, О., Прохорова, О., Кузьмицький, М., Тимощук, Є., & Авраменко, О. (2021). Психічні порушення у госпітальних пацієнтів в гострій фазі COVID-19. *Психосоматична медицина та загальна практика*, 6(2). <https://doi.org/10.26766/pmpgp.v6i2.304>.

277. Becker, R. C. (2021). COVID-19 and its sequelae: A platform for optimal patient care, discovery and training. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 51(3), 587–594. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02375-w>.

278. Wang, C., Wu, H., Ding, X., Ji, H., Jiao, P., Song, H., Li, S., & Du, H. (2020). Does infection of 2019 novel coronavirus cause acute and/or chronic sialadenitis? *Medical Hypotheses*, 140, 109789. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109789>.

279. Мазур, І. П., Гасюк, Н. В., Попович, І. Ю., & Радчук, В. Б. (2022). Що необхідно знати стоматологу в умовах пандемії COVID-19? *Oral and General Health*, 2(4), 6–13. <https://doi.org/10.22141/ogh.2.4.2021.251145>.

280. Zhang, W., Du, R.-H., Li, B., Zheng, X.-S., Yang, X.-L., Hu, B., Wang, Y.-Y., Xiao, G.-F., Yan, B., Shi, Z.-L., & Zhou, P. (2020). Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: Implication of multiple shedding

routes. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 386–389. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>.

281. Чернявський, В. В. (2021). Вплив стану ротової порожнини на перебіг інфекції sars-cov-2. *Вісник стоматології*, 117(4), 74–79. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2021-42-4.13>.

282. Matsuyama, Y., Isumi, A., Doi, S., & Fujiwara, T. (2022). Impacts of the COVID-19 pandemic exposure on child dental caries: Difference-in-differences analysis. *Caries Research*. <https://doi.org/10.1159/000528006>.

283. Guerreiro, E., Botelho, J., Machado, V., Proença, L., Mendes, J. J., & Manso, A. C. (2024). Caries experience before and after COVID-19 restrictions: An observational study. *Journal of Clinical Medicine*, 13(4), 1164. <https://doi.org/10.3390/jcm13041164>.

284. Guerreiro, E., Botelho, J., Machado, V., Proença, L., Mendes, J. J., & Manso, A. C. (2023). Caries experience and risk indicators in a portuguese population: A cross-sectional study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(3), 2511. <https://doi.org/10.3390/ijerph20032511>.

285. Domingues, C. P. F., Rebelo, J. S., Dionisio, F., Botelho, A., & Nogueira, T. (2020). The social distancing imposed to contain COVID-19 can affect our microbiome: A double-edged sword in human health. *MSphere*, 5(5). <https://doi.org/10.1128/msphere.00716-20>.

286. Chan, A. K. Y., Tamrakar, M., Jiang, C. M., Lo, E. C. M., Leung, K. C. M., & Chu, C. H. (2021). A systematic review on caries status of older adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(20), 10662. <https://doi.org/10.3390/ijerph182010662>.

287. Tsuchiya, H. (2022). Gustatory and saliva secretory dysfunctions in COVID-19 patients with zinc deficiency. *Life*, 12(3), 353. <https://doi.org/10.3390/12030353>.

288. Котельбан, А. В. (2018). *Клініко-імунологічна характеристика хронічного катарального гінгівіту в дітей, хворих на цукровий діабет, та шляхи його корекції* (Публікація № 0418U002829) [Дис. канд. мед. наук, Івано-

Франківський національний медичний університет]. Академічні тексти України. <https://uacademic.info/ua/document/0418U002829>.

289. Удод, О. А., & Куліш, А. С. (2017). Аналіз біофізичних властивостей ротової рідини у хворих на цукровий діабет 1 типу. *Український стоматологічний альманах*, (4), 45–49. <https://dental-almanac.org/index.php/journal/article/view/295>.

290. Остапко, О. І. (2015). Стан тканин пародонту у дітей та підлітків, які проживають у різних регіонах України. *Новини стоматології*, 82(1), 78–83.

291. Hasiuk, P. A., Gevkaliuk, N. O., Pynda, M. Y., Vorobets, A. B., Dzetsiukh, T. I., Pudiak, V. Y., & Smiiianov, Y. V. (2021). Epidemiological indicators of dental morbidity of children as an indicator of adverse environmental influence. *Wiadomości Lekarskie*, 74(5), 1069–1073. <https://doi.org/10.36740/wlek202105104>.

292. Кононова, О. В., & Борисенко, А. В. (2022). Роль психоемоційного стресу в розвитку стоматологічних захворювань. *Терапевтика*, 2(4), 33–40. <https://doi.org/10.31793/2709-7404.2021.2-4.33>.

293. Melguizo-Rodríguez, L., Costela-Ruiz, V. J., Manzano-Moreno, F. J., Ruiz, C., & Illescas-Montes, R. (2020). Salivary Biomarkers and Their Application in the Diagnosis and Monitoring of the Most Common Oral Pathologies. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), 5173. <https://doi.org/10.3390/ijms21145173>.

294. Proctor, G. B., & Shaalan, A. M. (2021). Disease-Induced Changes in Salivary Gland Function and the Composition of Saliva. *Journal of Dental Research*, 002203452110048. <https://doi.org/10.1177/00220345211004842>.

295. Бевзо, В. В. (2022). Оцінка змін біохімічного складу ротової рідини при фізичних навантаженнях високої інтенсивності. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 7(5), 263–266. <https://doi.org/10.26693/jmbs07.05.263>.

296. Весна, О. А., & Гулюк, А. Г. (2018). Біохімічний аналіз ротової рідини, сироватки крові та патологічно зміненої периапікальної тканини за показниками активності запального процесу у пацієнтів з хронічним апікальним періодонтитом. *Вісник стоматології*, 29(3), 14–20.

297. Гевкалюк, Н. О. (2022). Стан бар'єрної функції слизової порожнини рота пацієнтів, у анамнезі яких гостра респіраторна хвороба COVID-19. *Актуальні проблеми сучасної медицини*, (11), 3–13. <https://doi.org/10.26565/2617-409x-2023-11-01>.

298. Рожко, М. М., & Керзюк, О. П. (2019). Патологічні прояви гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у ротовій порожнині. *Art of Medicine*, 122–129. <https://doi.org/10.21802/artm.2019.1.9.122>.

299. Керзюк, О. П. (2024). *Лікування та профілактика уражень органів ротової порожнини у хворих із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою* (Публікація № 616.314-085+616.314084+616.31+616.364) [Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії, Івано-Франківський національний медичний університет]. репозиторій Івано-Франківського національного медичного університету. [https://www.ifnmu.edu.ua/wp-content/uploads/2024/10/Дисертація\\_Керзюк.pdf](https://www.ifnmu.edu.ua/wp-content/uploads/2024/10/Дисертація_Керзюк.pdf).

300. Лучинський, М. А., & , В. І. Рожко (2016). Особливості перебігу карієсу зубів у дітей із захворюваннями шлунково-кишкового тракту. *Клінічна стоматологія*, (4), 66–69. <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2016.4.7239>.

301. Popelo, Y. V., Tkachenko, P. I., & Lokhmatova, N. M. (2021). Periodontal response to cytostatic drugs in children. *Wiadomości Lekarskie*, 74(6), 1322–1325. <https://doi.org/10.36740/wlek202106106>.

302. Ткаченко, П. І., Попело, Ю. В., & Білоконь, С. О. (2017). Реакція привушних залоз і букального епітелію у дітей зі злякисними пухлинами черевної порожнини на тлі отримання хіміотерапії. *Світ медицини та біології*, (1), 83–86. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/S\\_med\\_2017\\_1\\_21](http://nbuv.gov.ua/UJRN/S_med_2017_1_21).

303. Сорокман, Т. В., Попелюк, Н. О., Колеснік, Д. І., & Сокольник, І. С. (2022). Показники вітаміну D у дітей, хворих на целиакію. *Клінічна педіатрія*, 16(8), 515–519. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.8.2021.248706>.

304. Степанов, Ю. М., & Саленко, А. В. (2018). Целиакія: сучасний погляд на діагностику та лікування. *Гастроентерологія*, 52(4), 249–253.

305. Клітинська, О. В., Зорівчак, Т. І., & Гасюк, Н. В. (2020). Аналіз чинників виникнення та прогресування пульпітів тимчасових зубів. *Проблеми клінічної педіатрії*, 4(50), 82–86. <https://doi.org/10.24144/1998-6475.2020.50.82-86>.

306. Gröschl, M. (2017). Saliva: a reliable sample matrix in bioanalytics. *Bioanalysis*, 9(8), 655–668. <https://doi.org/10.4155/bio-2017-0010>.

307. Чорній, А. В., & Шманько, В. В. (2016). Вплив захворювань щитоподібної залози на стоматологічний статус людини (огляд літератури). *Клінічна стоматологія*, (1), 22–26. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/klet\\_2016\\_1\\_6](http://nbuv.gov.ua/UJRN/klet_2016_1_6).

308. Рожко, М. М., & Годованець, О. І. (2016). Аналіз чинників ризику розвитку карієсу зубів у дітей, хворих на дифузний нетоксичний зоб. *Галицький лікарський вісник*, 23(1), 78–81. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv\\_2016\\_23\\_1\\_25](http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv_2016_23_1_25).

309. Рожко, М. М., Ерстенюк, Г. М., & Годованець, О. І. (2015). Роль мікроелементного забезпечення організму дитини у розвитку карієсу зубів при дифузному нетоксичному зобі. *Галицький лікарський вісник*, 22(4), 153–156. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv\\_2015\\_22\\_4%](http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv_2015_22_4%).

310. Лещук, С. Є., Чухрай, Н. Л., Безвушко, Е. В., & Стадник, У. О. (2021). Дослідження фізичних властивостей ротової рідини у дітей з бронхіальною астмою. *Вісник стоматології*, 110(1), 67–74. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2020-35-1-67-74>.

311. Каськова, Л. Ф., & Павленкова, О. С. (2016). Клінічні показники ротової рідини дітей, які часто хворіють на ГРВІ. *Український стоматологічний альманах*, 1(1), 84–86. <https://dental-almanac.org/index.php/journal/article/view/119>.

312. Гевкалюк, Н. О. (2015). Стан твердих тканин зубів у дітей, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції. *Вісник наукових досліджень*, (4). <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2015.4.5656>.

313. Павленкова, О. С. (2016). *Особливості клінічного перебігу і профілактики карієсу зубів у дітей, які часто хворіють на гострі респіраторно-вірусні інфекції* [Автореф. дис. канд. мед. наук, Українська

медична стоматологічна академія»]. <https://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/1004>.

314. Pataka, A., Kotoulas, S., Chatzopoulos, E., Grigoriou, I., Sapalidis, K., Kosmidis, C., Vagionas, A., Perdikouri, E.-I., Drevelegas, K., Zarogoulidis, P., & Argyropoulou, P. (2020). Acute Effects of a Heat-Not-Burn Tobacco Product on Pulmonary Function. *Medicina*, 56(6), 292. <https://doi.org/10.3390/medicina56060292>.

315. Ніколішин, А. К (2012). *Терапевтична стоматологія: підручник для студентів стоматологічного факультету вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації*. Нова книга.

316. Каськова, Л. Ф., & Уласевич, Л. П. (2017). Показники мікробного обмінення та антимікробного захисту ротової порожнини у дітей віком 3-5 років з гіпертрофією аденоїдів в період проведення лікувально-профілактичних заходів. *Актуальні проблеми сучасної медицини*, 17(3), 215–218.

317. Іваницький, І. О., Іваницька, О. С., & Петрушанко, Т. О. (2019). *Гіперчутливість зубів: Навчальний посібник для студентів стоматологічних факультетів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації*. Дивосвіт.

318. Войтович, О. В. (2015). *Взаємодія мікроорганізмів з навколишнім середовищем. Мікробіота ротової порожнини людини : навч. посібник з мікробіології для студентів-стоматологів II-III курсу мед ф-ту*. Запорізький державний медико-фармацевтичний університет.

319. Клітинська, О. В., Мочалов, Ю. О., & Пупена, Н. В. (2014). Сучасні погляди на вплив окремих представників мікрофлори на розвиток стоматологічних захворювань та уражень шлунково-кишкового тракту. *Молодий вчений*, (11), 217–220.

320. Paes Batista da Silva, A., Barros, S. P., Moss, K., Preisser, J., Marchesan, J. T., Ward, M., & Offenbacher, S. (2016). Microbial profiling in experimentally induced biofilm overgrowth among patients with various periodontal

states. *Journal of Periodontology*, 87(1), 27–35. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150328>.

321. Palm, E., Khalaf, H., & Bengtsson, T. (2015). Suppression of inflammatory responses of human gingival fibroblasts by gingipains from *Porphyromonas gingivalis*. *Molecular oral microbiology*, 30(1), 74–85. <https://doi.org/10.1111/omi.12073>.

322. Proctor, D. M., & Relman, D. A. (2017). The Landscape Ecology and Microbiota of the Human Nose, Mouth, and Throat. *Cell host & microbe*, 21(4), 421–432. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.03.011>.

323. Said, H. S., Suda, W., Nakagome, S., Chinen, H., Oshima, K., Kim, S., Kimura, R., Iraha, A., Ishida, H., Fujita, J., Mano, S., Morita, H., Dohi, T., Oota, H., & Hattori, M. (2014). Dysbiosis of salivary microbiota in inflammatory bowel disease and its association with oral immunological biomarkers. *DNA research : an international journal for rapid publication of reports on genes and genomes*, 21(1), 15–25. <https://doi.org/10.1093/dnares/dst037>.

324. Долинчук, Л. В. (2022). *Клініко-лабораторне обґрунтування профілактики та лікування ускладнень після операції видалення зуба за ортодонтичними показаннями в дітей* [Дис. д-ра філософії в галузі медицини, Буковинський державний медичний університет]. репозиторій Буковинського державного медичного університету.

325. Борис, Г. З. (2020). *Клініко-експериментальне обґрунтування профілактики і лікування захворювань слинних залоз у хворих з гепатобіліарною патологією* (Публікація № 0420U100654) [Дис. канд. мед. наук, Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України]. репозиторій Інституту стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України. <https://instom.od.ua/images/dissertations/pdf/Дисертація%20Борис%20ГЗ.pdf>.

326. Джурык, В. С., Міхеєв, А. О., Сидорчук, Л. І., & Паньків, І. В. (2023). Стан мікробіому товстої кишки в жінок при гестаційному діабеті. *Міжнародний*

ендокринологічний журнал, 19(4), 284–289. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1287>.

327. Chukhray, N. L., Savchyn, S. V., Bezvushko, E. V., Sementsiv, H. G., & Shpotyuk, O. O. (2020a). Features of the course of temporary dental caries in children with Epstein-Barr viral infection. *Bukovinian Medical Herald*, 24(3 (95)), 157–164. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.xxiv.3.95.020.87>.

328. Бандрівський, Ю. Л., Бандрівська, О. О., & Бандрівська, Н. Н. (2014). Стан органів порожнини рота при деструктивно-запальних захворюваннях гастродуоденальної зони (огляд літератури). *Clinical Dentistry*, (2). <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2014.2.3204>.

329. Малиновський, В. А., & Грущенко, Є. І. (2020). Наукові записки Міжнародного гуманітарного університету. збірник: Праці VI всеукр. мулیدисципл. конференції: Роль мікроорганізмів у розвитку карієсу. У «Чорноморські наукові студії» (с. 127–130). Міжнародний гуманітарний університет.

330. Lim, Y., Totsika, M., Morrison, M., & Punyadeera, C. (2017). Oral Microbiome: A New Biomarker Reservoir for Oral and Oropharyngeal Cancers. *Theranostics*, 7(17), 4313–4321. <https://doi.org/10.7150/thno.21804>.

331. He, J., Li, Y., Cao, Y., Xue, J., & Zhou, X. (2015). The oral microbiome diversity and its relation to human diseases. *Folia microbiologica*, 60(1), 69–80. <https://doi.org/10.1007/s12223-014-0342-2>.

332. Shi, B., Chang, M., Martin, J., Mitreva, M., Lux, R., Klokkevold, P., Sodergren, E., Weinstock, G. M., Haake, S. K., & Li, H. (2015). Dynamic changes in the subgingival microbiome and their potential for diagnosis and prognosis of periodontitis. *mBio*, 6(1), e01926-14. <https://doi.org/10.1128/mBio.01926-14>.

333. Gilbert, J. A., Blaser, M. J., Caporaso, J. G., Jansson, J. K., Lynch, S. V., & Knight, R. (2018). Current understanding of the human microbiome. *Nature medicine*, 24(4), 392–400. <https://doi.org/10.1038/nm.4517>.

334. Череда, В. В. (2015). Біофізичні характеристики ротової рідини та мікробне навантаження ясенної борозни в умовах психоемоційного стресу. *Актуальні проблеми сучасної медицини*, 15(4), 28–31. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsm\\_2015\\_15\\_4\\_7](http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsm_2015_15_4_7).

335. Смоляр, Н. І., Стадник, У. О., Дмишко, Х. А., & Лисак, Т. Ю. (2014). Ураженість карієсом зубів у школярів з різним рівнем тривожності. *Вісник проблем біології і медицини*, 3(3), 316–319. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm\\_2014\\_3\(3\)\\_71](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2014_3(3)_71).

336. Білинський, Й. Й., Добровольська, М. К., & Білинський, О. Я. (2017). Зміна біохімічних властивостей слини та їх вплив на стоматологічний статус студентів під дією стресу. *Наукові праці Вінницького національного технічного університету*, (1), 1-6. <https://praci.vntu.edu.ua/index.php/praci/article/view/492>.

337. Chojnowska, S., Ptaszyńska-Sarosiak, I., Kępczka, A., Knaś, M., & Waszkiewicz, N. (2021). Salivary biomarkers of stress, anxiety and depression. *Journal of Clinical Medicine*, 10(3), 517. <https://doi.org/10.3390/jcm10030517>.

338. Tikhonova, S., Booij, L., D'Souza, V., Crosara, K. T. B., Siqueira, W. L., & Emami, E. (2018). Investigating the association between stress, saliva and dental caries: A scoping review. *BMC Oral Health*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-018-0500-z>.

339. Kenny, A., Dickson-Swift, V., Gussy, M., Kidd, S., Cox, D., Masood, M., Azul, D., Chan, C., Christian, B., Theobald, J., Hodge, B., Knevel, R., McKinstry, C., Couch, D., Hyett, N., Veginadu, P., & Doroud, N. (2020). Oral health interventions for people living with mental disorders: Protocol for a realist systematic review. *International Journal of Mental Health Systems*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s13033-020-00357-8>.

340. Lambrecht, J., Surber, C., & Greuter, C. (2013). Antidepressants relevant to oral and maxillofacial surgical practice. *Annals of Maxillofacial Surgery*, 3(2), 160. <https://doi.org/10.4103/2231-0746.119233>.

341. Кузьміна, В. А., Якубова, І. І., & Ципан, С. Б. (2016). Навчання дітей відвідуванню стоматолога з використанням фотоілюстративного матеріалу послідовності дій. *Новини стоматології*, (2), 54–58. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ns\\_2016\\_2\\_11](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ns_2016_2_11).

342. Чухрай, Н. Л. (2016). Зв'язок між психоемоційним станом дітей та їх сприйнятливостю до карієсу зубів. *Вісник стоматології*, (2), 61–66. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSL\\_2016\\_2\\_15](http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSL_2016_2_15).

343. Потьомкін, О. О., & Марценюк, М. О. (2019). Дослідження ступеню опірності стресу студентської молоді. У В. В. Гоблик (Ред.), *Наука майбутнього : Збірник наукових праць студентів, аспірантів та молодих вчених* (с. 132–139). Мукачівський державний університет. <http://dspace.msu.edu.ua:8080/jspui/handle/123456789/3379>.

344. Лісовенко, А. Ф., & Крюкова, М. А. (2021). Біолого-психофізіологічні та психологічні прояви стресу в умовах пандемії. *Габітус*, (23), 133–138. <http://habitus.od.ua/journals/2021/23-2021/24.pdf>.

345. Радько, О., & Приходько, Д. (2024). Керування стресами у сучасному суспільстві. *Наукові перспективи (Naukovi perspektivi)*, (5(47)). [https://doi.org/10.52058/2708-7530-2024-5\(47\)-1664-1675](https://doi.org/10.52058/2708-7530-2024-5(47)-1664-1675).

346. Пашковський, С. М., Сергета, І. В., Кальниш, В. В., Коваль, Н. В., Богущ, Г. Л., Тимчишин, Т. П., & Іськів, Л. Л. (2024). Вплив асоційованих зі стресом захворювань органів травлення на психофізіологічний стан операторів безпілотних літальних апаратів. *Клінічна та профілактична медицина*, (3), 27–35. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.3.2024.04>.

347. Савчин, С. В. (2023). *Обґрунтування профілактики стоматологічних захворювань у дітей з інфекційним мононуклеозом* (Публікація № 616.314-053.2-06:[616.98:578.825.13]-084) [Дис. д-ра філософії в галузі медицини, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького]. репозиторій Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. <https://nauka.meduniv.lviv.ua/wp-content/uploads/dysertatsiya-sofiya-savchyn.pdf>.

348. Ткаченко, П. І., Білоконь, С. О., Лохматова, Н. М., Доленко, О. Б., Попенко, Ю. В., Коротич, Н. М., & Колісник, І. А. (2022). Характер змін якісних властивостей ротової рідини в дітей із вродженими незрощеннями піднебіння. *Український стоматологічний альманах*, (1), 33–37.

349. Klitinska, O. V., Kostenko, Y. Y., & Gurando, V. R. (2016). Determination of the criteria of early caries diagnostics in children of different ethnic groups domiciled in areas biogeochemically deficient in fluorine and iodine. *Journal of Stomatology*, 70(1), 51–56. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.1778>.

350. Побережна, Г. М. (2016). Вивчення структури стоматологічної захворюваності у хворих на синдром мальабсорбції. У *Сучасні принципи планування стоматологічного лікування, Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції* (с. 53–54).

351. Jajam, M., Bozzolo, P., & Niklander, S. (2017). Oral manifestations of gastrointestinal disorders. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 9(10), e1242–e1248. <https://doi.org/10.4317/jced.54008>.

352. Watanabe, M., Nakatani, E., Yoshikawa, H., Kanno, T., Nariai, Y., Yoshino, A., Vieth, M., Kinoshita, Y., & Sekine, J. (2017). Oral soft tissue disorders are associated with gastroesophageal reflux disease: retrospective study. *BMC gastroenterology*, 17(1), 92. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0650-5>.

353. Видойник, О. Я., & Авдєєв, О. В. (2014). Частота ускладнених форм та ступінь каріозного процесу у дітей, хворих на бронхіальну астму. *Вісник проблем біології і медицини*, (4), 321–323.

354. Возний, О. В., Шумна, Т. Є., & Лепетченко, Є. С. (2018). Епідеміологічні аспекти захворюваності на карієс та особливості розвитку карієсогенної ситуації в дітей із бронхіальною астмою (огляд літератури). *Український стоматологічний альманах*, (2), 41–44.

355. Лещук, С. Є. (2014). Ураженість карієсом постійних зубів у дітей із бронхіальною астмою. *Український стоматологічний альманах*, (4), 51–53.

356. Чухрай, Н. Л., Безвушко, Е. В., Савчин, С. В., Семенців, Х. Г., & Шпотюк, О. О. (2020). Особливості перебігу карієсу тимчасових зубів у дітей з Епштейн-Барр вірусною інфекцією. *Буковинський медичний вісник*, 95(3), 157–164. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.3.95.2020.87>.

357. Karlsson, E. A., Mook, P. A., Vandemaële, K., Fitzner, J., Hammond, A., Cozza, V., et al. (2021). *Review of global influenza circulation, late 2019 to 2020, and the impact of the COVID-19 pandemic on influenza circulation*. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer-9625-241-26>.

358. Шарікадзе, О. В. (2021). Лікування та профілактика вірусних інфекцій: Нові можливості відомих препаратів. *Ukrainian Medical Journal*, 146. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.146.223906>.

359. Годованець, О. І., & Мороз, А. В. (2015). Стоматологічна патологія в дітей із ендокринними захворюваннями. *Клінічна та експериментальна патологія*, 14(4), 209–213. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/kep\\_20\\_15\\_14\\_4\\_49](http://nbuv.gov.ua/UJRN/kep_20_15_14_4_49).

360. Левицкий, А. П., Деньга, О. В., Макаренко, О. А., Демьяненко, С. А., & Россаханова, Л. Н. (2010). *Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости*. Одеська міська типографія.

361. Каськова, Л. Ф., & Марченко, К. В. (2012). Зміна рівня активності лізоциму та уреазі ротової рідини в дітей у процесі профілактичних заходів. *Український стоматологічний альманах*, (2), 97–99.

362. Левицкий, А. П., Деньга, О. В., & Селіванська, І. О. (2009). *Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин*. опубл.10.08.2009. бюл. № 15. (Патент України № 43140). Державний департамент інтелектуальної власності.

363. Янішен, І. В. (2016). Клінічно-орієнтовані технології забезпечення якості лікування пацієнтів пластмасовими коронками. *Клінічна стоматологія*, (1), 51–58.

364. Kakodkar, P., Kaka, N., & Baig, M. N. (2020). A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus*, 12(4), e7560. <https://doi.org/10.7797/cureus.7560>.

365. Tenforde, M. W., Kim, S. S., Lindsell, C. J., Billig Rose, E., Shapiro, N. I., Files, D. C., Gibbs, K. W., Erickson, H. L., Steingrub, J. S., Smithline, H. A., Gong, M. N., Aboodi, M. S., Exline, M. C., Henning, D. J., Wilson, J. G., Khan, A., Qadir, N., Brown, S. M., Peltan, I. D., Rice, T. W., IVY Network Investigators (2020). Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69(30), 993–998. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6930.e1>.

366. Bryson W. J. (2021). Long-term health-related quality of life concerns related to the COVID-19 pandemic: a call to action. *Quality of life research: an international journal of quality-of-life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 30(3), 643–645. <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02677-1>.

367. Kirby, T. (2021). COVID-19 survivor experiencing long-term symptoms. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(6), 570–572. [https://doi.org/10.1016/S2139-0163\(21\)00092-8](https://doi.org/10.1016/S2139-0163(21)00092-8).

368. Guo, L., Lin, J., Ying, W., Zheng, C., Tao, L., Ying, B., Cheng, B., Jin, S., & Hu, B. (2020). Correlation Study of Short-Term Mental Health in Patients Discharged After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection without Comorbidities: A Prospective Study. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 16, 2661–2667. <https://doi.org/10.2147/NDT.S278245>.

369. Pequeno, N. P. F., Cabral, N. L. A., Marchioni, D. M., Lima, S. C. V. C., & Lyra, C. O. (2020). Quality of life assessment instruments for adults: a systematic review of population-based studies. *Health and quality of life outcomes*, 18(1), 208. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01347-7>.

370. Poudel, A. N., Zhu, S., Cooper, N., Roderick, P., Alwan, N., Tarrant, C., Ziauddeen, N., & Yao, G. L. (2021). Impact of Covid-19 on health-related quality of

life of patients: A structured review. *PloS one*, 16(10), e0259164. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259164>.

371. Олійник, Р. П. (2020). *Обґрунтування застосування методу озонотерапії у комплексному лікуванні початкового карієсу постійних зубів у дітей різних вікових груп* (Публікація № 616.31-085+616.314-002-08+616.314-07+616.314-08-03) [Дис. канд. мед. наук, Івано-Франківський національний медичний університет]. репозиторій Івано-Франківського національного медичного університету. [https://ifnmu.net.ua/images/zagalna\\_informacia/spec\\_vcheni\\_radi/2020-2021/D20.601.01/oliinik/dissertation.pdf](https://ifnmu.net.ua/images/zagalna_informacia/spec_vcheni_radi/2020-2021/D20.601.01/oliinik/dissertation.pdf).

372. Philip, N., & Walsh, L. (2018). The potential ecological effects of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate in dental caries prevention. *Australian Dental Journal*, 64(1), 66–71. <https://doi.org/10.1111/adj.12661>.

373. *Oral Health and Quality of Life | FDI*. (2015). FDI. <https://www.fdiworlddental.org/oral-health-and-quality-life>.

374. Dickson-Swift, V., Kangutkar, T., Knevel, R., & Down, S. (2022). The impact of COVID-19 on individual oral health: a scoping review. *BMC Oral Health*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02463-0>.

375. Діасамідзе, М. Е., & Савельєва, Н. М. (2023). Кореляційні зв'язки між карієсом зубів і клінічними показниками ротової порожнини в осіб, які перехворіли на COVID-19, із урахуванням психоемоційного стану. *Український стоматологічний альманах*, (2), 10–14. <https://doi.org/10.31718/2409-0255.2.2023.02>.

376. Діасамідзе, М. Е., & Діасамідзе, Е. Д. (2023). Вплив COVID-19 на якість життя пацієнтів у стоматологічній практиці: аналіз стану здоров'я та психосоціального добробуту. *Український стоматологічний альманах*, (4), 80–84. <https://doi.org/10.31718/2409-0255.4.2023.13>.

377. Діасамідзе, М. Е. (2022). Діагностична цінність та прогностична значимість показників ротової рідини щодо ризику розвитку карієсу зубів у осіб,

які перехворіли на COVID-19. *Теорія та практика сучасної стоматології: матеріали Всеукр. дистанц. науково-практ. конф.*, м. Харків, 9 лют., 18–19.

378. Діасамідзе, М. Е., & Савельєва, Н. М. (2022). Вплив пандемії COVID-19 на здоров'я та соціальний стан пацієнтів у стоматологічній практиці: аналіз якості життя та психосоціального благополуччя. *Modern Approaches to Problem Solving in Science and Technology: II International scientific and practical conference*, Warsaw, 15–17 November, 227–230.

379. Diasamidze, M. E. (2023). Doctor-patient interaction in dental care during the coronavirus pandemic. *Collective thinking: unifying scientific approaches in multifaceted research: III International scientific and practical conference*, Amsterdam, 29 November – 1 December, 229–231.

380. Діасамідзе, М.Е. (2024). Вплив COVID-19 на гомеостаз слини: роль  $\alpha$ -амілази, глюкози та sIgA у виникненні карієсу зубів. *Інновації в стоматології*, (4), 6-10. <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2024.4.2>.

381. Diasamidze, M., & Diasamidze, E. (2025). The impact of COVID-19 on oral fluid properties: mineral potential and antimicrobial activity in the context of dental caries risk. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, (1), 267-273. [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(1\):267-273](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):267-273).

382. Діасамідзе, М.Е., & Савельєва, Н.М. (2022). Зміна деяких реологічних показників ротової рідини в осіб, які перехворіли на коронавірусну хворобу. *Актуальні питання клінічної медицини: матеріали XVI Всеукр. науково-практ. конф. молодих вчен.*, м. Запоріжжя, 24–25 листоп., 170–172.

383. Diasamidze, M.E. (2024). Antimicrobial research: the role of lysozyme and urease in the oral system of patients recovered from COVID-19 and their impact on caries. *Science of XXI century: development, main theories and achievements: proceedings of the V International Scientific and Theoretical Conference*, Helsinki, 26 January, 394–395.

384. Diasamidze, M.E., & Savielieva, N.M. (2024). Evaluation of the mineral potential of the oral fluid of patients recovered from COVID-19 and its impact on the

development of caries. *Theoretical and empirical scientific research: concept and trends: proceedings of the VI International Scientific and Practical Conference, Oxford, 2 February, 398–400.*

385. Діасамідзе, М. Е., & Савельєва Н. М. (2024). Ефективність оптимізованого методу ремінералізуючої терапії у пацієнтів після COVID-19: оцінка результатів. *Український стоматологічний альманах*, (2), 27–31. <https://doi.org/10.31718/2409-0255.2.2024.05>.

386. Діасамідзе, М. Е. (2024). Оцінка ефективності оптимізованого методу ремінералізуючої терапії серед пацієнтів, які перехворіли на COVID-19 *Оптимізація мультидисциплінарного підходу до діагностики та лікування стоматологічних захворювань: матеріали Всеукраїнської дистанційної науково-практичної конференції, м. Харків, 18 кві., 24–26.*

387. Kassebaum, N. J., Bernabé, E., Dahiya, M., Bhandari, V., Murray, C. J. L., & Marcenes, W. (2015). Global Burden of Untreated Caries. *Journal of Dental Research*, 94(5), 650–658. <https://doi.org/10.1177/0022034515573272>.

388. Сороченко, Г. В., Ішутко, І. Ф., & Карасевська, К. О. (2016). Стан твердих тканин постійних зубів у дітей м. Києва. *Вісник проблем біології і медицини*, 2 (127) (1), 267–269.

389. Кулигіна, В. М., & Аршинніков, Р. С. (2014). Динаміка показників кислотостійкості, вогнищевої демінералізації та швидкості ремінералізації емалі зубів у пацієнтів з різними видами зубних відкладень. *Biomedical and biosocial anthropology*, 23, 203.

390. Vieira A. R. (2021). Oral manifestations in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Oral diseases*, 27 Suppl 3(Suppl 3), 770. <https://doi.org/10.1111/odi.13463>.

391. Sinadinos, A., & Shelswell, J. (2020). Oral ulceration and blistering in patients with COVID-19. *Evidence-based dentistry*, 21(2), 49. <https://doi.org/10.1038/s41432-020-0100-z>.

## ДОДАТКИ

### Додаток А

#### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

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

1. Діасамідзе, М. Е., & Савельєва, Н. М. (2023). Кореляційні зв'язки між карієсом зубів і клінічними показниками ротової порожнини в осіб, які перехворіли на COVID-19, із урахуванням психоемоційного стану. *Український стоматологічний альманах*, (2), 10–14. <https://doi.org/10.31718/2409-0255.2.2023.02> (Дисертантом особисто проведено обстеження пацієнтів, які відповідають тематиці дослідження, зібрано клінічний матеріал, здійснено статистичний аналіз отриманих даних і підготовлено матеріали до друку).

2. Діасамідзе, М. Е., & Діасамідзе, Е. Д. (2023). Вплив COVID-19 на якість життя пацієнтів у стоматологічній практиці: аналіз стану здоров'я та психосоціального добробуту. *Український стоматологічний альманах*, (4), 80–84. <https://doi.org/10.31718/2409-0255.4.2023.13> (Дисертантом особисто виконано обстеження та опитування пацієнтів, які відповідають тематиці дослідження, здійснено статистичний аналіз отриманих даних і підготовлено матеріали до друку).

3. Діасамідзе, М. Е., & Савельєва, Н. М. (2024). Ефективність оптимізованого методу ремінералізуючої терапії у пацієнтів після COVID-19: оцінка результатів. *Український стоматологічний альманах*, (2), 27-31. <https://doi.org/10.31718/2409-0255.2.2024.05> (Дисертантом особисто виконано повторне обстеження тематичних пацієнтів, проведені клінічні дослідження, виконано статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено матеріали до друку).

4. Діасамідзе, М.Е. (2024). Вплив COVID-19 на гомеостаз слини: роль  $\alpha$ -амілази, глюкози та sIgA у виникненні карієсу зубів. *Інновації в стоматології*, (4), 6-10. <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2024.4.2>.

5. Diasamidze, M., & Diasamidze, E. (2025). The impact of COVID-19 on oral fluid properties: mineral potential and antimicrobial activity in the context of dental caries risk. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, (1), 267-273. [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(1\):267-273](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):267-273) (Дисертантом особисто розроблено концепцію та дизайн, проведено інтерпретацію результатів дослідження, підготовлено матеріали до друку).

#### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

6. Діасамідзе, М. Е. (2022). Діагностична цінність та прогностична значимість показників ротової рідини щодо ризику розвитку карієсу зубів у осіб, які перехворіли на COVID-19. *Теорія та практика сучасної стоматології*: матеріали Всеукр. дистанц. науково-практ. конф., м. Харків, 9 лют., 18–19.

7. Діасамідзе, М. Е., & Савельєва, Н. М. (2022). Зміна деяких реологічних показників ротової рідини в осіб, які перехворіли на коронавірусну хворобу. *Актуальні питання клінічної медицини*: матеріали XVI Всеукр. науково-практ. конф. молодих вчен., м. Запоріжжя, 24–25 листоп., 170–172. (Дисертантом особисто виконано обстеження пацієнтів, що відповідають тематиці дослідження, зібрано клінічний матеріал, проведено статистичну обробку результатів, підготовлено матеріали до друку).

8. Діасамідзе, М. Е., & Савельєва, Н. М. (2023). Вплив пандемії COVID-19 на здоров'я та соціальний стан пацієнтів у стоматологічній практиці: аналіз якості життя та психосоціального благополуччя. *Modern Approaches to Problem Solving in Science and Technology*: II International scientific and practical conference, Warsaw, 15–17 November, 227–230 (Дисертантом особисто виконано обстеження та опитування тематичних пацієнтів, здійснено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено матеріали до друку).

9. Diasamidze, M. E. (2023). Doctor-patient interaction in dental care during the coronavirus pandemic. *Collective thinking: unifying scientific approaches in multifaceted research*: III International scientific and practical conference, Amsterdam, 29 November – 1 December, 229–231.

10. Diasamidze, M.E. (2024). Antimicrobial research: the role of lysozyme and urease in the oral system of patients recovered from COVID-19 and their impact on caries. *Science of XXI century: development, main theories and achievements*: proceedings of the V International Scientific and Theoretical Conference, Helsinki, 26 January, 394–395.

11. Diasamidze, M. E., & Savielieva, N. M. (2024) Evaluation of the mineral potential of the oral fluid of patients recovered from COVID-19 and its impact on the development of caries. *Theoretical and empirical scientific research: concept and trends*: proceedings of the VI International Scientific and Practical Conference, Oxford, 2 February, 398–400 (Дисертантом особисто здійснено аналіз отриманих результатів, проведено статистичну обробку даних, підготовлено матеріали до друку).

12. Діасамідзе, М. Е. (2024). Оцінка ефективності оптимізованого методу ремінералізуючої терапії серед пацієнтів, які перехворіли на COVID-19 *Оптимізація мультидисциплінарного підходу до діагностики та лікування стоматологічних захворювань*: матеріали Всеукраїнської дистанційної науково-практичної конференції, м. Харків, 18 кві., 24–26.

## ДОДАТОК Б

Тест «Шкала тривоги Спілбергера-Ханіна», або «State-Trait Anxiety Inventory – STAI»

Протокол № \_\_\_\_\_

ПІБ: \_\_\_\_\_

Вік: \_\_\_\_\_

Стать: \_\_\_\_\_

Дата: \_\_\_\_\_

Група, підгрупа: \_\_\_\_\_

### Шкала самооцінки реактивної тривожності

1. Прочитайте уважно кожне з приведених нижче тверджень і закресліть відповідну цифру праворуч від кожного з тверджень залежно від того, як Ви себе почуваєте в даний момент. Над твердженнями довго не замислюйтесь, оскільки правильних чи неправильних варіантів відповідей немає.

№ з/п	Твердження	Варіанти відповідей			
		Ні, це не так	Мабуть, так	Вірно	Цілком вірно
1.	Я спокійний	1	2	3	4
2.	Мені ніщо не загрожує	1	2	3	4
3.	Я знаходжуся в стані напруги	1	2	3	4
4.	Я відчуваю жаль	1	2	3	4
5.	Я почуваю себе вільно	1	2	3	4
6.	Я засмучений	1	2	3	4
7.	Мене хвилюють можливі невдачі	1	2	3	4
8.	Я відчуваю себе відпочилим	1	2	3	4
9.	Я собою не вдоволений	1	2	3	4

10.	Я відчуваю внутрішнє задоволення	1	2	3	4
11.	Я впевнений у собі	1	2	3	4
12.	Я нервую	1	2	3	4
13.	Я не знаходжу собі місця	1	2	3	4
14.	Я напружений	1	2	3	4
15.	Я не почуваю скутості, напруженості	1	2	3	4
16.	Я задоволений	1	2	3	4
17.	Я занепокоєний	1	2	3	4
18.	Я занадто збуджений і мені не по собі	1	2	3	4
19.	Мені радісно	1	2	3	4
20.	Мені приємно	1	2	3	4

### Шкала самооцінки особистісної тривожності

2. Прочитайте уважно кожне з приведених нижче тверджень і закресліть відповідну цифру праворуч від кожного з тверджень залежно від того, як Ви себе відчуваєте в даний момент. Над твердженнями довго не замислюйтесь, оскільки правильних чи неправильних варіантів відповідей немає.

№ з/п	Твердження	Варіанти відповідей			
		Ні, це не так	Мабуть, так	Вірно	Цілком вірно
21.	Я відчуваю задоволення	1	2	3	4
22.	Я дуже швидко втомлююся	1	2	3	4
23.	Я легко можу заплакати	1	2	3	4
24.	Я хотів би бути таким же щасливим, як і інші	1	2	3	4

25.	Я програю від того, що недостатньо швидко приймаю рішення	1	2	3	4
26.	Звичайно я почуваю себе бадьорим	1	2	3	4
27.	Я спокійний, холонокровний і зібраний	1	2	3	4
28.	Очікувані труднощі звичайно дуже тривожать мене	1	2	3	4
29.	Я занадто переживаю через дрібниці	1	2	3	4
30.	Я цілком щасливий	1	2	3	4
31.	Я приймаю все занадто близько до серця	1	2	3	4
32.	Мені не вистачає впевненості в собі	1	2	3	4
33.	Звичайно я почуваю себе в безпеці	1	2	3	4
34.	Я намагаюся уникати критичних ситуацій і труднощів	1	2	3	4
35.	У мене буває хандра	1	2	3	4
36.	Я задоволений	1	2	3	4
37.	Усякі дрібниці відволікають і хвилюють мене	1	2	3	4
38.	Я так сильно переживаю свої чарування, що потім довго не можу про них забути	1	2	3	4
39.	Я врівноважена людина	1	2	3	4
40.	Мене охоплює сильне занепокоєння, коли я думаю про свої справи і турботи	1	2	3	4

### Обробка результатів

Показники реактивної тривожності (РТ) та особистісної тривожності (ОТ) підраховуються окремо за формулами:

$$1. \text{РТ} = \Sigma 1 - \Sigma 2 + 50,$$

Де  $\Sigma 1$  – сума закреслених на бланку цифр за пунктами шкали 3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18;

$\Sigma 2$  – сума інших закреслених цифр (пункти 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20).

$$2. OT = \Sigma 1 - \Sigma 2 + 35,$$

де  $\Sigma 1$  – сума закреслених цифр на бланку за пунктами шкали 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40;

$\Sigma 2$  – сума інших цифр за пунктами 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39.

**Для інтерпретації результатів використовуються такі орієнтовані оцінки:**

0–30 балів – низький рівень тривожності;

31–45 балів – помірний рівень тривожності;

вище 45 балів – високий рівень тривожності.

## ДОДАТОК В

Анкета «SF-36» - Анкета оцінки якості життя

Протокол № \_\_\_\_\_

ПІБ: \_\_\_\_\_

Вік: \_\_\_\_\_

Стать: \_\_\_\_\_

Дата: \_\_\_\_\_

Група, підгрупа: \_\_\_\_\_

Цей опитувальник містить запитання, що стосуються Ваших поглядів на своє здоров'я. Надана Вами інформація допоможе стежити за тим, як Ви почуваетесь, і наскільки добре справляється зі своїми звичайними навантаженнями. Дайте відповідь на кожне запитання, позначаючи обрану вами відповідь, як це зазначено. Якщо Ви не впевнені в тому, як відповісти на запитання, будь ласка, виберіть таку відповідь, яка найточніше відображає Вашу думку.

1. Загалом ви б оцінили стан Вашого здоров'я як (обведіть одну цифру):

Відмінний.....1

Дуже хороший.....2

Хороший.....3

Посередній..... 4

Поганий.....5

2. Як би ви оцінили своє здоров'я зараз порівняно з тим, що було рік тому?  
(обведіть одну цифру)

Значно краще, ніж рік тому..... 1

Деяко краще, ніж рік тому..... 2

Приблизно так само, як рік тому.....3

Деяко гірше, ніж рік тому..... 4

Набагато гірше, ніж рік тому.....5

3. Наступні запитання стосуються фізичних навантажень, з якими Ви, можливо, стикаєтеся протягом свого звичайного дня. Чи обмежує Вас стан Вашого здоров'я в даний час у виконанні перерахованих нижче фізичних навантажень? Якщо так, то якою мірою? (обведіть одну цифру в кожному рядку):

	<b>Вид фізичної активності</b>	<b>Так, значно обмежує</b>	<b>Так, трохи обмежує</b>	<b>Ні, зовсім не обмежує</b>
А	Важкі фізичні навантаження, такі як біг, підняття важких предметів, заняття силовими видами спорту, важких предметів, заняття силовими видами спорту	1	2	3
Б	Помірні фізичні навантаження, такі як пересунути стіл, попрацювати з пилосмоком, збирати гриби або ягоди	1	2	3
В	Підняти або нести сумку з продуктами	1	2	3
Г	Піднятися пішки сходами на кілька прольотів	1	2	3
Ґ	Піднятися пішки сходами на один проліт	1	2	3
Д	Нахилитися, стати на коліна, присісти навпочіпки	1	2	3
Е	Пройти відстань понад один кілометр	1	2	3
Є	Пройти відстань у кілька кварталів	1	2	3
Ж	Пройти відстань в один квартал	1	2	3
З	Самостійно вимитися, одягнутися	1	2	3

4. Чи бувало за останні 4 тижні, що Ваш фізичний стан спричиняв труднощі у Вашій роботі або іншій звичайній повсякденній діяльності, внаслідок чого (обведіть одну цифру в кожному рядку):

		Так	Ні
А	Довелося скоротити кількість часу, що витрачається на роботу або інші справи	1	2
Б	Виконали менше, ніж хотіли	1	2
В	Ви були обмежені у виконанні будь-якого певного виду роботи або іншої	1	2
Г	Були труднощі при виконанні своєї роботи або інших справ (наприклад, вони потребували додаткових зусиль)	1	2

5. Чи бувало за останні 4 тижні, що Ваш емоційний стан спричиняв труднощі у Вашій роботі або іншій звичайній повсякденній діяльності, внаслідок чого (обведіть одну цифру в кожному рядку):

		Так	Ні
А	Довелося скоротити кількість часу, що витрачається на роботу або інші справи	1	2
Б	Виконали менше, ніж хотіли	1	2
В	Виконували свою роботу або інші справи не так ретельно, як зазвичай	1	2

6. Наскільки Ваш фізичний або емоційний стан протягом останніх 4 тижнів заважав Вам проводити час із родиною, друзями, сусідами або в колективі? (обведіть одну цифру):

Зовсім не заважало.....1

Трохи..... 2

- Помірно..... 3  
 Сильно..... 4  
 Дуже сильно..... 5

7. Наскільки сильний фізичний біль Ви відчували за останні 4 тижні?  
 (обведіть одну цифру):

- Зовсім не відчував(ла) .....1  
 Дуже слабкий..... 2  
 Слабкий..... 3  
 Помірний..... 4  
 Сильний..... 5  
 Дуже сильний..... 6

8. Якою мірою біль протягом останніх 4 тижнів заважав Вам займатися  
 Вашою нормальною роботою, включно з роботою поза домом і по дому?  
 (обведіть одну цифру):

- Зовсім не заважав.....1  
 Трохи..... 2  
 Помірно..... 3  
 Сильно..... 4  
 Дуже сильно..... 5

9. Наступні запитання стосуються того, як Ви почувалися і яким був Ваш  
 настрій протягом останніх 4 тижнів. Будь ласка, на кожне запитання дайте одну  
 відповідь, яка найбільше відповідає Вашим відчуттям. Як часто протягом  
 останніх 4 тижнів (обведіть одну цифру в кожному рядку):

	Весь час	Більшу частину	Часто	Іноді	Рідко	Ніколи

			часу				
А	Ви почувалися бадьорим(ою)	1	2	3	4	5	6
Б	Ви сильно нервували?	1	2	3	4	5	6
В	Ви почувалися таким(ою) пригніченим(ою), що ніщо не могло Вас підбадьорити?	1	2	3	4	5	6
Г	Ви відчували себе спокійним(ою) і умиротвореним(ою)?	1	2	3	4	5	6
Ґ	Ви почувалися повним(ою) сил та енергії?	1	2	3	4	5	6
Д	Ви відчували себе занепалим(ей) духом і сумним(ою)?	1	2	3	4	5	6
Е	Ви почувалися змученим(ою)?	1	2	3	4	5	6
Є	Ви відчували себе щасливим(ою)?	1	2	3	4	5	6
Ж	Ви почувалися втомленим(ою)?	1	2	3	4	5	6

10. Як часто впродовж останніх 4 тижнів Ваш фізичний або емоційний стан заважав Вам активно спілкуватися з людьми? Наприклад, відвідувати родичів, друзів тощо (обведіть одну цифру):

- Весь час..... 1
- Більшу частину часу.....2
- Іноді..... 3
- Рідко..... 4

Жодного разу.....5

11. Наскільки ВІРНИМ або НЕВІРНИМ видається стосовно Вас кожне з наведених нижче перелічених тверджень? (обведіть одну цифру в кожному рядку):

		Безумовно вірно	Здебільшого вірно	Не знаю	Здебільшого не вірно	Безумовно невірно
А	Мені здається, що я більш схильний(на) до хвороб, ніж інші	1	2	3	4	5
Б	Моє здоров'я не гірше, ніж у більшості моїх знайомих	1	2	3	4	5
В	Я очікую, що моє здоров'я погіршиться	1	2	3	4	5
Г	У мене відмінне здоров'я	1	2	3	4	5

## ДОДАТОК Г

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Директор КНП «МСЦ № 3» ХМР  
 Харків  
 Іщенко В.В.  
 «26» липня 2024 року



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції до впровадження: оптимізований метод профілактики карієсу зубів в осіб, які перехворіли на COVID-19.

2. Установа, що розробила, її поштова адреса, автори: кафедра стоматології Харківського національного медичного університету, 61022, Україна, м. Харків, проспект Науки, 4; автор: Діасамідзе Мар'яна Елгуджівна

3. Джерело інформації:

Савельєва Н.М., Діасамідзе М.Е. Ефективність оптимізованого методу ремінералізуючої терапії у пацієнтів після COVID-19: оцінка результатів / Н.М. Савельєва, М.Е. Діасамідзе // Український стоматологічний альманах. – 2024. - № 2 – С. 27-31.

4. Впроваджено за планом впровадження 2023 – 2024 рр.

Місце впровадження: КНП «Міська стоматологічна поліклініка № 3» Харківської міської ради, м. Харків, 61082, проспект Петра Григоренка, 9/1.

5. Строки впровадження: з 2023 року по теперішній час.

6. Загальна кількість спостережень - 31

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організація, що впровадила
Ефективність оптимізованого методу профілактики карієсу зубів в осіб, які перехворіли на COVID-19	Підвищення ефективності профілактики карієсу зубів в осіб, які перехворіли на COVID-19	Запропонована методика сприяла покращенню показників стану ротової порожнини, зниженню інтенсивності карієсу зубів, його приросту та редукації приросту, поліпшенню резистентності емалі у 28 осіб (90.32%).

8. Зауваження та пропозиції: рекомендовано для впровадження в практику стоматологічних відділень закладів охорони здоров'я та стоматологічних поліклінік.

26 липня 2024 року

Відповідальний за впровадження:

Завідувач терапевтичного відділення

/Максимовська Л.В./

## ДОДАТОК І



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції до впровадження: оптимізований метод профілактики карієсу зубів в осіб, які перехворіли на COVID-19.
2. Установа, що розробила, її поштова адреса, автори: кафедра стоматології Харківського національного медичного університету, 61022, Україна, м. Харків, проспект Науки, 4; автор: Діасамідзе Мар'яна Елгуджівна
3. Джерело інформації:  
Савельєва Н.М., Діасамідзе М.Е. Ефективність оптимізованого методу ремінералізуючої терапії у пацієнтів після COVID-19: оцінка результатів / Н.М. Савельєва, М.Е. Діасамідзе // Український стоматологічний альманах. – 2024. - № 2 – С. 27-31.
4. Впроваджено за планом впровадження 2023 – 2024 рр.  
Місце впровадження: КНП «Міська стоматологічна поліклініка № 7» Харківської міської ради, м. Харків, 61001, проспект Перемоги, 53 - А.
5. Строки впровадження: з 2023 року по теперішній час.
6. Загальна кількість спостережень – 19.
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організація, що впровадила
Ефективність оптимізованого методу профілактики карієсу зубів в осіб, які перехворіли на COVID-19	Підвищення ефективності профілактики карієсу зубів в осіб, які перехворіли на COVID-19	Запропонована методика сприяла покращенню показників стану ротової порожнини, зниженню інтенсивності карієсу зубів, його приросту та редукції приросту, поліпшенню резистентності емалі у 16 осіб (84,21%).

8. Зауваження та пропозиції: рекомендовано для впровадження в практику стоматологічних відділень закладів охорони здоров'я та стоматологічних поліклінік.

26 червня 2024 року



Лікар-співвідальний за впровадження:  
 Вач стомат. відділенням  
 /Курочка С.В./

## ДОДАТОК Д



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції до впровадження: оптимізований метод профілактики карієсу зубів в осіб, які перехворіли на COVID-19.

2. Установа, що розробила, її поштова адреса, автори: кафедра стоматології Харківського національного медичного університету, 61022, Україна, м. Харків, проспект Науки, 4; автор: Діасамідзе Мар'яна Елгуджівна

3. Джерело інформації:

Савельєва Н.М., Діасамідзе М.Е. Ефективність оптимізованого методу ремінералізуючої терапії у пацієнтів після COVID-19: оцінка результатів / Н.М. Савельєва, М.Е. Діасамідзе // Український стоматологічний альманах. – 2024. - №2 – С. 27-31.

4. Впроваджено за планом впровадження 2023 – 2024 рр.

Місце впровадження: КНП «Міська стоматологічна поліклініка № 8» Харківської міської ради, м. Харків, 61093, вулиця Петра Болбочана, 59.

5. Строки впровадження: з 2023 року по теперішній час.

6. Загальна кількість спостережень – 29.

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організація, що впровадила
Ефективність оптимізованого методу профілактики карієсу зубів в осіб, які перехворіли на COVID-19	Підвищення ефективності профілактики карієсу зубів в осіб, які перехворіли на COVID-19	Запропонована методика сприяла покращенню показників стану ротової порожнини, зниженню інтенсивності карієсу зубів, його приросту та редукції приросту, поліпшенню резистентності емалі у 25 осіб (86,2%).

8. Зауваження та пропозиції: рекомендовано для впровадження в практику стоматологічних відділень закладів охорони здоров'я та стоматологічних поліклінік.

26. Листопада 2024 року

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач терапевтичного відділення  
/Воронкова І.І./

## ДОДАТОК Е

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Директор КНП «МСП № 1» ХМР  
 м. Харків  
 Красовська Н.В.  
 2024 року

«23» Бересня



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції до впровадження: оптимізований метод профілактики карієсу зубів в осіб, які перехворіли на COVID-19.

2. Установа, що розробила, її поштова адреса, автори: кафедра стоматології Харківського національного медичного університету, 61022, Україна, м. Харків, проспект Науки, 4; автор: Діасамідзе Мар'яна Елгуджівна.

3. Джерело інформації:

Савельєва Н.М., Діасамідзе М.Е. Ефективність оптимізованого методу ремінералізуючої терапії у пацієнтів після COVID-19: оцінка результатів / Н.М. Савельєва, М.Е. Діасамідзе // Український стоматологічний альманах. – 2024. - №2 – С. 27-31

4. Впроваджено за планом впровадження 2023 – 2024 рр.

Місце впровадження: КНП «Міська стоматологічна поліклініка № 1» Харківської міської ради, м. Харків, 61057, вулиця Григорія Сковороди, 11/13.

5. Строки впровадження: з 2023 року по теперішній час.

6. Загальна кількість спостережень - 27

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених в джерелі інформації:

Показники	За даними	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організація, що впровадила
Ефективність оптимізованого методу профілактики карієсу зубів в осіб, які перехворіли на COVID-19	Підвищення ефективності профілактики карієсу зубів в осіб, які перехворіли на COVID-19	Запропонована методика сприяла покращенню показників стану ротової порожнини, зниженню інтенсивності карієсу зубів, його приросту та редукції приросту, поліпшенню резистентності емалі у 23 осіб (85.2%).

8. Зауваження та пропозиції: рекомендовано для впровадження в практику стоматологічних відділень закладів охорони здоров'я та стоматологічних поліклінік.

**Відповідальний за впровадження:**

в.о. завідувач стоматологічного відділення

Красовська Н.В.

«23» Бересня 2024 року



## ДОДАТОК Є

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 з наукової роботи  
 Харківського національного медичного університету  
 проф. В.В. Гясоєдов

« 07 » жовтня 2024 року

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального та наукового процесу

1. Найменування пропозиції до впровадження: оптимізований метод профілактики карієсу зубів в осіб, які перехворіли на COVID-19.
2. Установа, що розробила, її поштова адреса, автори: кафедра стоматології Харківського національного медичного університету, 61022, Україна, м. Харків, проспект Науки, 4; автор: Діасамідзе Мар'яна Елгуджівна
3. Джерело інформації:  
Савельєва Н.М., Діасамідзе М.Е. Ефективність оптимізованого методу ремінералізуючої терапії у пацієнтів після COVID-19: оцінка результатів / Н.М. Савельєва, М.Е. Діасамідзе // Український стоматологічний альманах. – 2024. - №2 – С. 27-31.
4. Впроваджено: на кафедрі стоматології Харківського національного медичного університету.
5. Включено в **практичні заняття з теми**: «Профілактика карієсу».
6. Результати впровадження: залучення результатів дослідження в навчальний та науковий процес дозволяє поглибити знання студентів про вплив COVID-19 на інтенсивність розвитку карієсу твердих тканин зубів через вплив на біофізичні та біохімічні параметри слини.
7. Термін впровадження: 2023-2024, 2024-2025 навчальні роки.
8. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:  
 в.о. завідувача кафедри стоматології  
 Харківського національного  
 медичного університету  
 Томіліна Т.В.

«07» жовтня 2024 року

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ  
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 17:35:49 13.04.2025

Назва файлу з підписом: Дисертація Діасамідзе М.pdf  
Розмір файлу з підписом: 6.2 МБ

Перевірені файли:  
Назва файлу без підпису: Дисертація Діасамідзе М.pdf  
Розмір файлу без підпису: 6.1 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ДІАСАМІДЗЕ МАР'ЯНА ЕЛГУДЖІВНА  
П.І.Б.: ДІАСАМІДЗЕ МАР'ЯНА ЕЛГУДЖІВНА  
Країна: Україна  
РНОКПП: 3563211882  
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА  
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 17:35:48  
13.04.2025  
Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"  
Серійний номер: 5E984D526F82F38F04000000C15AC301DAEB3806  
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145  
Тип підпису: Удосконалений  
Тип контейнера: Підписаний PDF-файл (PAdES)  
Формат підпису: З повними даними для перевірки (PAdES-B-LT)  
Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.02.05 13:00