

АНОТАЦІЯ

Дорош І.В. Удосконалення діагностики, профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом (клініко-експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса, 2021.

Профілактика та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом (ЮРА) є достатньо складним завданням. ЮРА призводить до уповільненого фізичного розвитку, інвалідності, зменшення тривалості життя та суттєво впливає на стоматологічний статус дітей. Етіологія ювенільного ідіопатичного артриту остаточно невідома. Існують окремі роботи по лікуванню карієсу зубів у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом, обумовленим тривалим прийомом глюкокортикостероїдів при цьому і порушенням обмінних процесів в організмі. У виникненні ЮРА доведена роль генетичних факторів, а також факторів навколишнього середовища.

Для розробки лікувально-профілактичних заходів для дітей з ЮРА, які проживають в Закарпатті, необхідно було провести епідеміологічні дослідження для оцінки стоматологічної ситуації в регіоні, в експерименті на тваринах апробувати лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК) на фоні моделювання кортикостероїдної терапії, провести генетичні дослідження на клітинах букального епітелію у дітей з ЮРА для уточнення складу ЛПК, а також клінічні та клініко-лабораторні дослідження для оцінки його ефективності.

В дослідженнях приймали участь діти від 6 до 14 років з ЮРА (150 дітей), які проживають в Закарпатті та знаходяться на обліку в ендокринологічному центрі м. Мукачево. Для поглиблених досліджень були відібрані діти з ЮРА віком 6-8 років (основна група – 21 осіб, група порівняння

– 17 осіб) та 12-14 років (основна група – 19 осіб, група порівняння – 16 осіб). У дітей груп порівняння проводилася санація порожнини рота та професійна гігієна. Діти основних груп додатково отримували розроблений лікувально-профілактичний комплекс, який включав препарати імуномодулюючої, дезінтоксикаційної, протимікробної, антиоксидантної, мембраностабілізуючої та регулюючої мікробіоценоз дії.

В експерименті було задіяно 30 самок щурів віком 1,5 місяці. 10 самок склали інтактну групу, яка отримувала дієту віварію. Другу групу склали 10 самок, що отримували для відтворення негативного впливу кортикостероїдів, які застосовуються при лікуванні ЮРА, преднізолон в утробі матері з питною водою 5 мг/кг з перших днів їх вагітності, а також в період лактації та два тижні з питною водою після народження. 10 самок отримували преднізолон та профілактичний комплекс. Після виведення тварин з експерименту виділялися щелепи, пульпа зубів, ясна, стегнова кістка, сироватка крові для оцінки на різних етапах експерименту показників карієсу зубів, атрофії альвеолярного відростку, визначення лужної та кислої фосфатази, активності уреаз та лізоциму, еластази, аланінамінотрансферази.

Генетичні дослідження були проведені при виділенні ДНК з клітин букального епітелію у дітей з ЮРА за модифікованою методикою з Chelex. Поліморфізм генів визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з відповідними праймерами. Ампліфікацію проводили на термоциклері «Analytik Jena» (Flex Cycler, Німеччина).

В клінічних дослідженнях у дітей з ЮРА в процесі стоматологічного лікування оцінювали стан твердих тканин зубів за індексами КПВз та КПВп, карієспрофілактичний ефект розраховували за індексом КПВп. Стан тканин пародонту визначали за допомогою індексів РМА %, Шиллера-Писарева (Ш-П), кровоточивості, зубного каменю, пародонтальної кишені. Гігієнічний стан ротової порожнини визначали з використанням індексів Silness-Loe та Stallard.

У ротовій рідині у дітей з ЮРА на всіх етапах лікування і проведення профілактичних заходів оцінювалися біохімічні показники ротової рідини:

активність еластази, уреаз, лізоциму, аланіаміотрансферази та вміст кальцію і фосфору.

У біофізичних дослідженнях на різних етапах лікування спектроколориметричним методом проводилась оцінка запальних процесів в тканинах пародонта і слизової оболонки порожнини рота, а також виникнення і зникнення функціональної гіперемії тканин пародонта при жувальному навантаженні. Крім того, проводилась денситометрична оцінка якості кісток у дітей з ЮРА, при якій оцінювались швидкість поширення ультразвукової хвилі, її широкосмугове затухання та індекс якості кісток. Також у дітей з ЮРА проводилась оцінка стабільності рН ротової рідини в окремих пробах, як одного з показників рівня неспецифічної резистентності в організмі і в порожнині рота.

Проведені епідеміологічні дослідження серед дітей 6-14 років з ЮРА Закарпаття свідчили про те, що у дітей з ЮРА показники КПВз, КПВп, «карієс», «видалення» і «ускладнення», індекс РМА%, показники рівня гігієни Silness-Loe і Stallard, зубного каменю, проби Шиллера-Писарева і кровоточивості значно перевищували їх аналогічні значення у дітей без ЮРА.

Проведені експериментальні дослідження на щурах показали, що препарат «Преднізолон» індукував у тварин функціональне порушення діяльності печінки, про що свідчило підвищення в сироватці крові активності аланіаміотрансферази в 1,33 рази, підвищення лужної фосфатази (ЛФ) в 1,5 рази, а також активності еластази в 1,54 рази, що свідчило про підвищення рівня запалення. В гомогенатах ясен зменшилась активність лізоциму в 1,57 рази та підвищилась активність уреаз – в 2,69 рази. В гомогенатах пульпи зубів тварин спостерігалось зниження активності лужної фосфатази і підвищення активності кислої фосфатази (КФ), що свідчить про посилення процесів демінералізації. Крім того, в стегнових кістках щурів мало місце підвищення активності еластази, КФ і зниження активності ЛФ.

Застосування лікувально-профілактичного комплексу суттєво підвищило в гомогенатах ясен щурів активність лізоциму, що перевищувала показники

щурів інтактною групи. Крім того, під дією ЛПК у експериментальних щурів в гомогенатах ясен знизилась активність уреаз, що свідчить про пригнічення в них розвитку патогенної мікрофлори. Також застосування ЛПК сприяло зниженню в сироватці крові щурів активності еластази до рівня інтактною групи, а покращення стану «печінкових» маркерів (активність ЛФ і АЛТ) свідчило про нормалізацію дезінтоксикаційної функції їх печінки. В той же час застосування ЛПК дозволило підвищити активність ЛФ в пульпі зубів та знизити активність КФ, а також знизити в гомогенатах стегнової кістки щурів активність еластази, КФ та підвищити активність ЛФ, що свідчило про нормалізацію процесів мінералізації.

Генетичні чинники є основними факторами (60 %), які сприяють виникненню ЮРА. Проведені дослідження поліморфізму генів PTNP22 C1858T R620W, GSTM1 (+/0), Amelx T>C rs946252, DSPP g.49C>T, IL10 (-1082G / A), IL1b (C511T), CRB (C3872T), eNOS (4b / 4a) показали, що з наявністю порушень в них збільшується і ризик стоматологічних захворювань. Вивчення поліморфізму C1858T R620W гена PTNP22 встановило, що серед обстежених пацієнтів за поліморфізмом 1858C> T R620W гена PTNP22 переважають гомозиготи за алелем T. Мутантний гомозиготний генотип T/T був присутній у 87,5% дітей, 12,5% мали гетерозиготний генотип C/T. Порушення функції даного гену збільшує ризик розвитку різних аутоімунних захворювань.

Вивчення розподілу делеційного поліморфізму гена глутатіонтрансферази GSTM1 в досліджуваній групі дітей з ЮРА показало, що 37,5% є носіями делеційної форми генів GSTM1, що призводить до інактивації ферменту. За допомогою методу цифрової крапельної ПЛР було виявлено, що делецію (копія «0») GSTM1 мають 54% пацієнтів з ЮРА. Однак, було показано, що нульовий генотип гена GSTM1 впливає не на сприйнятливність до ЮРА, а на його тяжкість, оскільки делеція гена пов'язана із сіркопозитивністю до антитіл проти антициклічного цитрулінування пептиду (ССР) у пацієнтів з ЮРА. На підставі даних досліджень можна припустити, що 37,5% дітей в групі потенційно можуть мати більш важку форму ЮРА.

У 62,5% дітей з ЮРА також було виявлено гетерозиготний поліморфізм T/C rs946252 гена *Amelx*, який відображає зміни в емалі, що мають відношення до механізму захворювання.

Проведене дослідження поліморфізму -1082G / A гена протизапального цитокіну IL10 у дітей з ЮРА встановило, що серед обстежених дітей переважає варіант гена IL-10-G / G (62,5%) і алель G (75%) в положенні -1082. Поліморфізм гена IL-10 може впливати на індивідуальну сприйнятливність до ЮРА. Також була проведена оцінка поліморфізму C511T гена IL-1 β в групі дітей з ЮРА. Функціонально повноцінний алель C було виявлено у 62,5% дітей, генотип C/C – у 12,5%. У досліджуваній групі дітей носії мінорних алелей 511T гена IL-1 β і -1082A гена IL10 потенційно мали гострий характер протікання запальної відповіді. Функціональний алель 4b гена eNOS нами виявлено у 87,5% дітей з ЮРА, мінорний алель 4a був присутній у 25% в гетерозиготному стані. Наявність поліморфізму G894T гена eNOS може стати прогностично важливою ознакою при розвитку патології тканин пародонта.

Отримані дані про генетичний поліморфізм генів дозволяють своєчасно розробляти нові ефективні методи прогнозування і лікування запально-дистрофічних змін в тканинах пародонта при ЮРА.

В основних групах дітей з ЮРА, що отримували комплексну профілактику, карієспрофілактична ефективність (КПЕ) за 2 роки спостережень склала 40,7 % у дітей 6-8 років, а в групі дітей 12-14 років – 45,1 %. В обох вікових групах за рахунок профілактики суттєво покращилися індекси РМА%, Шиллера-Писарева, кровоточивості, Silness-Loe і Stallard.

Біохімічні дослідження ротової рідини у дітей з ЮРА показали суттєвий негативний вплив ревматоїдного артриту на ступінь обсіменіння порожнини рота, рівень неспецифічного антимікробного захисту в порожнині рота і вміст мінеральних компонентів та необхідність проведення спеціальних лікувально-профілактичних заходів для нормалізації. Розроблений лікувально-профілактичний комплекс дозволив в основних групах дітей з ЮРА 6-8 років та 12-14 років в ротовій рідині суттєво зменшити активність уреаз, еластази та

аланіаміотрансферази і підвищити активність лізоциму та вміст кальцію і неорганічного фосфору, що свідчить про достатньо високу ефективність розроблених лікувально-профілактичних заходів.

Запропонований ЛПК також позитивно вплинув і на біофізичні показники твердих тканин зубів, тканин пародонта та якості кісток у дітей 6-8 та 12-14 років з ЮРА. Проведені 2 рази на рік в основних групах дітей комплексні лікувально-профілактичні заходи призвели до збільшення швидкості ультразвукової хвилі в п'ятковій кістці, показника загасання ультразвукової хвилі в п'ятковій кістці на різних частотах і, як наслідок, індексу якості кісток, що свідчить також про певне поліпшення мінералізації та структури кісткових тканин.

Одним з показників рівня неспецифічної резистентності в організмі і в порожнині рота зокрема є стабільність рН ротової рідини. Коливання величини рН (Δ рН) в окремих пробах свідчить про нездатність компенсаторно-захисних реакцій в порожнині рота підтримувати її стабільність і, як наслідок, про зниження карієсрезистентності. Під дією лікувально-профілактичних заходів за 1 рік спостереження ця величина в основних групах дітей з ЮРА зменшилась в декілька разів, що свідчить про покращення захисних функціональних реакцій в організмі дітей.

Результати спектроколориметричних досліджень слизової ясен у дітей з ЮРА, спрямованих на стоматологічне лікування, свідчили про низьку ефективність функціонування захисно-бар'єрної системи гіалуронова кислота - гіалуронідаза і наявності глікогену, що супроводжує запальні процеси в тканинах пародонта. Під дією лікувально-профілактичних заходів через 1 рік у дітей зменшилося фарбування ясен розчином Ш-П в короткохвильовій (460 нм) і в довгохвильовій (660 нм) області видимого діапазону довжин хвиль, що свідчить про підвищення ефективності захисної бар'єрної системи слизової ясен, зменшення концентрації глікогену в них, тобто зменшення ступеня запалення.

Під впливом механічного навантаження при жуванні в тканинах пародонта виникає функціональна гіперемія, що забезпечує ергономіку посиленої роботи клітин. Проведення в вихідному стані спектроколориметричні дослідження показали, що у більшості дітей з ЮРА під дією регламентованого жувального навантаження (ЖН) спостерігалася реакція спазмування капілярів ясен (замість їх розширення), яка змінилась в результаті проведення лікувально-профілактичних заходів в основних групах. При цьому під дією ЖН у дітей практично зникло спазмування капілярів і спостерігалася збільшення кровотоку в них, що представляло собою вже нормальну фізіологічну реакцію.

Таким чином, розроблені для дітей 6-8 та 12-14 років з ЮРА лікувально-профілактичні заходи супроводу стоматологічного лікування, які включали препарати імуномодулюючої, дезінтоксикаційної, протимікробної, антиоксидантної, мембраностабілізуючої та регулюючої мікробіоценоз дії, покращили стоматологічний статус дітей, нормалізували біохімічні показники в ротовій рідині і біофізичні показники твердих тканин зубів, тканин пародонта та якості кісток.

Ключові слова: діти, ювенільний ревматоїдний артрит, генетична схильність, профілактика стоматологічних захворювань.

SUMMARY

Dorosh I.V. Improving the diagnosis, prevention and treatment of major dental diseases in children with juvenile rheumatoid arthritis (clinical and experimental study).

Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.22 "Stomatology" (221 – Stomatology). – State Establishment "Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery, NAMS of Ukraine", Odessa, 2021.

Prevention and treatment of major dental diseases in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA) is quite a challenge. JRA leads to slow physical development, disability, reduced life expectancy and significantly affects the dental status of children. The etiology of juvenile idiopathic arthritis is completely unknown. There are separate works on treatment of dental caries at children with juvenile rheumatoid arthritis caused by long reception of glucocorticosteroids at the same time and disturbance of metabolic processes in an organism. The role of genetic factors as well as environmental factors has been proven in the emergence of JRA.

To develop treatment and prevention measures for children with JRA living in Transcarpathia, it was necessary to conduct epidemiological studies to assess the dental situation in the region. Animal experiments to test the treatment and prevention complex on the background of modeling corticosteroid therapy, to conduct genetic studies on buccal epithelial cells in children with JRA to clarify the composition of treatment and prevention complex, as well as clinical and clinical and laboratory studies to assess its effectiveness.

Study involved children aged 6 to 14 from JRA (150 children) living in Transcarpathia and registered at the endocrinology center in Mukachevo. Children with JRA aged 6-8 years (main group - 21 people, comparison group - 17 people) and 12-14 years old (main group - 19 people, comparison group - 16 people) were selected for in-depth research. Oral rehabilitation and professional hygiene were performed in children of the comparison groups. Children of the main groups additionally received the developed treatment-and-prophylactic complex, which included drugs of immunomodulatory, detoxifying, antimicrobial, antioxidant, membrane stabilizing and regulating microbiocenosis action.

The experiment involved 30 female rats aged 1.5 months. 10 females were an intact group that received a vivarium diet. The second group consisted of 10 females who received to reproduce the adverse effects of corticosteroids used in the treatment of JRA, prednisolone in the womb with drinking water 5mg/kg from the first days of pregnancy, as well as during lactation and two weeks with drinking water after birth . 10 female rats received prednisolone and prophylactic complex. After removal of

animals from the experiment, jaws, pulp of teeth, gums, femur, blood serum were isolated to assess at different stages of the experiment indicators of dental caries, atrophy of the alveolar process, determination of alkaline and acid phosphatases, urease and lysozyme activity, elastase, alanine aminotransferase.

Genetic studies were performed by isolating DNA from buccal epithelial cells in children with JRA by a modified method with Chelex. Gene polymorphism was determined by polymerase chain reaction (PCR) with appropriate primers. Amplification was performed on a thermal cycler "Analytik Jena" (Flex Cycler, Germany).

In clinical studies children with JRA in the process of dental treatment assessed condition of hard tissues of teeth and caries-preventive effect was calculated by the index's of DMF and DMFT. The condition of periodontal tissues was determined using the indices of PMA%, Schiller-Pisarev (SH-P), bleeding, tartar, periodontal pocket. Hygienic condition of the oral cavity was determined using the Silness-Loe and Stallard indices.

In the oral liquid of children with JRA at all stages of treatment and prevention measures were assessed biochemical parameters of oral liquid: activity of elastase, urease, lysozyme, alaniaminotransferase and calcium and phosphorus.

In biophysical studies at different stages of treatment by spectrophotometric method, assessment of inflammatory processes in periodontal tissues and oral mucosa, as well as the occurrence and disappearance of functional hyperemia of periodontal tissues during masticatory load was performed. In addition, densitometric assessment of bone quality in children with JRA was performed, which assessed the speed of propagation of the ultrasonic wave, its broadband attenuation and bone quality index. Also, in children with JRA, stability of pH of oral fluid in individual samples was assessed as indicators of nonspecific resistance level in body and in oral cavity.

Epidemiological studies among children 6-14 years of age from JRA of Transcarpathia showed that in children from JRA indicators of DMF and DMFT, "caries", "removal" and "complications", PMA% index, indicators of hygiene

Silness-Loe and Stallard , tartar, Schiller-Pisarev test and bleeding significantly exceeded their similar values in children without JRA.

Experimental studies in rats showed that drug "Prednisolone" induced in animals a functional disorder of the liver, as evidenced by an increase in serum alanine aminotransferase activity by 1.33 times, an increase in alkaline phosphatase (ALP) by 1.5 times, and the activity elastase 1.54 times, which indicated an increase in inflammation. In gum homogenates, lysozyme activity decreased 1.57 times and urease activity increased 2.69 times. In the homogenates of the pulp of the teeth of animals there was a decrease in the activity of alkaline phosphatase and an increase in the activity of acid phosphatase (ACP), which indicates an increase in demineralization processes. In addition, in the femurs of rats there was an increase in the activity of elastase, alkaline phosphatase and decreased activity of acid phosphatase.

The use of treatment and prophylactic complex significantly increased activity of lysozyme in the homogenates of the gums of rats, which exceeded that of the rats of the intact group. In addition, under the action of treatment and prophylactic complex in experimental rats in the homogenates of the gums decreased urease activity, which indicates inhibition of the development of pathogenic microflora in them. Also, the use of treatment and prophylactic complex helped to reduce the serum activity of rats elastase activity to the level of the intact group, and the improvement of the "liver" markers (activity of alkaline phosphatase and acid phosphatase) indicated the normalization of the detoxification function of their liver. At the same time, the use of treatment and prophylactic complex allowed to increase the activity of alkaline phosphatase in the pulp of the teeth and reduce the activity of acid phosphatase, as well as to reduce the activity of elastase, acid phosphatase and increase the activity of alkaline phosphatase in rat femoral homogenates, which indicated normalization of mineralization processes.

Genetic factors are the main factors (60%) that contribute to the emergence of JRA. Gene polymorphism studies of PTNP22 C1858T R620W, GSTM1 (+ / 0), Amelx T> C rs946252, DSPP g.49C> T, IL10 (-1082G / A), IL1b (C511T), CRB

(C3872T), eNOS 4a) showed that with the presence of disorders in them increases the risk of dental diseases. A study of the C1858T R620W polymorphism of the PTNP22 gene found that homozygotes by the T allele predominated among patients examined for the 1858C> T R620W polymorphism of the PTNP22 gene. The mutant homozygous T / T genotype was present in 87.5% of children, 12.5% had a heterozygous genotype C / T. Dysfunction of this gene increases the risk of developing various autoimmune diseases.

The study of deletion polymorphism distribution of the GSTM1 glutathione transferase gene in the study group of children with JRA showed that 37.5% are carriers of the deletion form of the GSTM1 genes, which leads to inactivation of enzyme. Using digital drip PCR, it was found that 54% of patients with JRA have a deletion (copy "0") of GSTM1. However, it has been shown that the zero genotype of the GSTM1 gene does not affect the susceptibility to JRA, but its severity, because the gene deletion is associated with sulfur-positive antibodies against anticyclic citrullination of the peptide (CCP) in patients with JRA. Based on these studies, it can be assumed that 37.5% of children in the group could potentially have a more severe form of JRA.

Heterozygous T/C rs946252 polymorphism of the Amelx gene, which reflects changes in the enamel related to the mechanism of the disease, was also detected in 62.5% of children with JRA.

A study of the -1082G / A polymorphism of the anti-inflammatory cytokine gene IL10 in children with JRA found that the IL-10-G / G gene variant (62.5%) and the G allele (75%) at the -1082 position predominate among the examined children. Polymorphism of the IL-10 gene may affect individual susceptibility to JRA. The C511T polymorphism of the IL-1 β gene was also evaluated in a group of children with JRA. Functionally complete C allele was found in 62.5% of children, C / C genotype - in 12.5%. In the study group of children, carriers of minor alleles 511T of the IL-1 β gene and -1082A of the IL10 gene potentially had an acute inflammatory response. We found the functional allele 4b of the eNOS gene in 87.5% of children with JRA, the minor allele 4a was present in 25% in the heterozygous state. The

presence of G894T polymorphism of the eNOS gene may be a prognostically important sign in the development of periodontal tissue pathology.

The obtained data on genetic polymorphism of genes allow to develop in time new effective methods of forecasting and treatment of inflammatory-dystrophic changes in periodontal tissues at JRA.

In the main groups of children with JRA who received comprehensive prevention, caries prophylaxis efficacy (CPE) for 2 years of follow-up was 40.7% in children 6-8 years, and in the group of children 12-14 years - 45.1%. In both age groups, due to prevention, the PMA%, Schiller-Pisarev, bleeding, Silness-Loe and Stallard indices significantly improved.

Biochemical studies of oral liquid in children with JRA showed a significant negative impact of rheumatoid arthritis on the degree of contamination of the oral cavity, the level of nonspecific antimicrobial protection in the oral cavity and the content of mineral components and the need for special treatment measures to normalize. The developed treatment and prevention complex allowed in the main groups of children with JRA 6-8 years and 12-14 years in the oral liquid significantly reduce the activity of urease, elastase and alaniaminotransferase and increase the activity of lysozyme, calcium and inorganic phosphorus, which indicates a sufficiently high efficiency treatment and prevention measures.

The proposed complex also had a positive effect on the biophysical parameters of hard tissues of teeth, periodontal tissues and bone quality in children 6-8 and 12-14 years with JRA. Carried out 2 times a year in the main groups of children comprehensive treatment and prevention measures led to an increase in the speed of the ultrasound wave in the heel bone, the attenuation of the ultrasound wave in the heel bone at different frequencies and, consequently, the bone quality index. about some improvement in bone mineralization and bone structure.

One of the indicators of nonspecific resistance level in the body and in oral cavity in particular is the stability of the pH of oral liquid. Fluctuations in the pH value (ΔpH) in some samples indicate the inability of compensatory-protective reactions in the oral cavity to maintain its stability and as a consequence, a decrease

in caries resistance. Under the influence of treatment and prevention measures for 1 year of observation, this value in the main groups of children with JRA decreased several times, which indicates an improvement in protective functional reactions in children.

The results of spectrophotometric studies of the gingival mucosa in children with JRA, aimed at dental treatment, showed low efficiency of the protective barrier system hyaluronic acid - hyaluronidase and the presence of glycogen that accompanies inflammatory processes in periodontal tissues. Under the action of treatment and prevention measures after 1 year in children decreased gum staining with a solution of SH-P in the short-wavelength (460 nm) and long-wavelength (660 nm) region of the visible wavelength range, indicating increased efficiency of the protective barrier system of the gum mucosa, reducing the concentration of glycogen in them, ie reducing the degree of inflammation.

Under the influence of mechanical load during chewing in periodontal tissues there is a functional hyperemia, which provides ergonomics of enhanced cell function. Initial spectrophotometric studies showed that in most children with JRA under the action of regulated masticatory load (RML) there was a reaction of spasm of the capillaries of the gums (instead of their expansion), which changed as a result of treatment and prevention measures in the main groups. At the same time under the influence of regulated masticatory load at children spasm of capillaries practically disappeared and increase in a blood-groove in them was observed that represented already normal physiological reaction.

Thus, developed for children 6-8 and 12-14 years with JRA therapeutic and prophylactic measures to support dental treatment, which included drugs of immunomodulatory, detoxifying, antimicrobial, antioxidant, membrane-stabilizing and regulating microbiocenosis effects, improved dental status in children. oral fluid and biophysical parameters of hard tissues of teeth, periodontal tissues and bone quality.

Key words: children, juvenile rheumatoid arthritis, genetic predisposition, prevention of dental diseases.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дорош І. В. Біофізичні показники тканин пародонта та індексу якості кісток у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом в процесі комплексного стоматологічного лікування / І. В. Дорош, Е. М. Деньга, А. Е. Деньга // *Colloquium-journal*. – 2021. – №26(113). – С. 39-44. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
2. Деньга О. В. Стан твердих тканин зубів, тканин пародонту та рівень гігієни порожнини рота у дітей Закарпаття з ювенільним ревматоїдним артритом / О. В. Деньга, І. В. Дорош, М. І. Балега // *Colloquium-journal*. – 2021. – №18(105). – С. 66-68. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
3. Деньга О. В. Експериментальне обґрунтування лікувально-профілактичних заходів при комплексному стоматологічному лікуванні дітей з ювенільним ревматоїдним артритом / О. В. Деньга, І. В. Дорош, О. А. Макаренко // *Colloquium-journal*. – 2021. – №23(110). – С. 50-53. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
4. Деньга О. В. Стоматологічний статус дітей з ювенільним ревматоїдним артритом в процесі комплексного лікування / О. В. Деньга, І. В. Дорош // *Colloquium-journal*. – 2021. – №24(111). – С. 43-46. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
5. Деньга О. В. Оцінка генетичних маркерів амело- та дентиногенезу, про-та протизапальних цитокінів у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом / О. В. Деньга, І. В. Дорош, О. А., Т. Г. Вербицька // *Spirit time*. – 2021. – №8(44). – С. 62-65. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

6. Дорош І. В. Вплив комплексного стоматологічного лікування на ступінь обсіменіння та запалення в порожнині рота у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом / І. В. Дорош // Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень: міжнародна наук.-практ. конференція., Львів, 24-25 вересня 2021 р.: тези допов. – Львів, 2021. – 49-53.

7. Дорош І. В. Вплив лікувально-профілактичних заходів на біохімічні показники тканин порожнини рота та сироватки крові у експериментальних щурів на фоні кортикостероїдної терапії / І. В. Дорош // Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення: міжнародна наук.-практ. конференція., Дніпро, 8-9 жовтня 2021 р.: тези допов. – Дніпро, 2021. – 27-30.

8. Дорош І. В. Стан тканин пародонту у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом під час комплексного лікування / І. В. Дорош // Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень: міжнародна наук.-практ. конференція., Одеса, 15-16 жовтня 2021 р.: тези допов. – Одеса, 2021. – 22-26.