

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ СТОМАТОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

На правах рукописи

ЕФРЕМОВА ОКСАНА ВАСИЛЬЕВНА

УДК 616.31-084:66.013

**ОБОСНОВАНИЕ ПРОФИЛАКТИКИ
ОСНОВНЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
У РАБОЧИХ ХИМИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА
(клинико-экспериментальное исследование)**

14.01.22-стоматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Шнайдер С.А.
доктор медицинских наук,
профессор

Одесса – 2016

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
РАЗДЕЛ 1. ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ХИМИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС РАБОТАЮЩИХ	12
1.1. Влияния вредных факторов химического производства на стоматологический статус работающих.....	12
1.2. Механизмы влияния экотоксикантов на основные системы организма и защитная роль генетического полиморфизма.....	21
1.3. Методы профилактики и лечения основных стоматологических заболеваний на фоне вредных факторов производства.....	30
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Обоснование цели исследования.....	37
2.2. Дизайн экспериментальных и клинических исследований.....	37
2.3. Методы исследования.....	40
2.3.1. Клинические методы исследования.	40
2.3.2. Экспериментальные методы исследования.....	41
2.3.3. Биохимические методы исследования.....	42
2.3.4. Молекулярно-генетические методы исследования.....	43
2.3.5. Биофизические и оптические методы исследования.....	46
2.3.6. Статистическая обработка результатов.....	47
РАЗДЕЛ 3. РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ И СТРУКТУРА ОСНОВНЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К НИМ У РАБОТНИКОВ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ.....	51
3.1. Основные стоматологические заболевания работников химической промышленности.....	51
3.2. Статистический анализ результатов эпидемиологических обследований	59

3.3. Молекулярно-генетическая оценка предрасположенности работников химической промышленности к стоматологическим заболеваниям.....	72
РАЗДЕЛ 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННОГО ДЛЯ РАБОТНИКОВ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА.....	
	84
РАЗДЕЛ 5. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННОГО ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА ДЛЯ РАБОТНИКОВ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ.....	
	93
5.1. Клиническая оценка эффективности разработанного комплекса...	93
5.2. Биохимические показатели ротовой жидкости в процессе профилактики и лечения стоматологических заболеваний работников химической промышленности	99
5.3.Зарядовое состояние клеток буккального эпителия у работников химического производства в процессе профилактики и лечения	110
5.4. Функциональное состояние микрокапиллярного русла десны и ее барьерной проницаемости у работников химической промышленности в процессе профилактики и лечения	113
РАЗДЕЛ 6. АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	
	120
ВЫВОДЫ	134
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	137
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	138

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АОС	– антиоксидантная система
АПИ	– антиоксидантно-прооксидантный индекс
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
ЖН	– жевательная нагрузка
КБЭ	– клетки буккального эпителия
КФ	– кислая фосфатаза
МДА	– малоновый диальдегид
МНК	– метод наименьших квадратов
ОПА	– общая протеолитическая активность
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
СД	– степень дисбиоза
Ш-П индекс	– Шиллера-Писарева индекс
ЩФ	– щелочная фосфатаза
РМА	– папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс
СРITN	– Community Periodontal Index Treatment of Needs

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Производственная среда химических предприятий представляет собой экстремальные условия для работающих, несмотря на наличие мероприятий по охране труда и технике безопасности. В профессиональных заболеваниях, при этом, часто преобладают стертые, легко выраженные формы [30]. Уровень профессионально обусловленных стоматологических заболеваний у работников химической промышленности достаточно высокий, причем исследования показывают, что на состояние зубочелюстной системы и полости рта отрицательное влияние оказывает стаж работы [30, 37, 225]. Даже у жителей населенных пунктов, расположенных вблизи крупных промышленных предприятий, количество заболеваний, в том числе стоматологических, выше чем среднестатистические показатели [86, 147].

Кислоты, щелочи, едкие вещества, соли тяжелых металлов, органические растворители и др. вызывающих болезни полости рта [92, 138, 178, 224, 226]. Наиболее частым является ингаляционное поступление вредных химических веществ в организм работающих [21, 231]. Обычно, имеет место комплексное воздействие различных химических веществ [167].

Химические вещества оказывают вредное воздействие на твердые ткани зуба, состав слюны, значительно активируются процессы деминерализации, снижение микротвердости слоев дентина и эмали, повышение активности кислой фосфатазы обусловленное дестабилизацией лизосомальных мембран [43, 44].

Обследования рабочих, занятых в производстве минеральных кислот, показали патологическую стираемость и скалывание зубной эмали, ее шероховатость [168]. В работах [174, 192, 219] описана высокая распространенность эрозии зубной эмали у рабочих, имеющих профессиональный контакт с парами серной кислоты. Было показано [119],

что рН ротовой жидкости у рабочих производства минеральных удобрений, работающих в контакте с окислами азота и парами азотной кислоты, к концу рабочего дня смещается в кислую сторону, но к началу следующего рабочего дня – нормализуется. При этом, заболевания пародонта были выявлены у 92,9 % обследованных рабочих, представленных главным образом хроническим катаральным гингивитом [99].

Таким образом, несмотря на наличие применяемых методов защиты работников химического производства от неблагоприятных факторов, включая специальное питание, распространённость и интенсивность основных стоматологических заболеваний у них остаются высокими и требуют разработки специальных эффективных комплексных лечебно-профилактических мероприятий.

Связь с научными программами, планами, темами. Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины» «Удосконалити профілактику та лікування основних стоматологічних захворювань у пацієнтів на тлі зниженої неспецифічної резистентності, обумовленої антропогенними та біогеохімічними макро-та мікроелементами» (Шифр НИР: НАМН 089.13 № ГР 0113U000532).

Соискатель является соисполнителем отдельных фрагментов, указанной темы.

Цель и задачи исследования. Целью работы являлось повышение эффективности лечения основных стоматологических заболеваний у работников химических предприятий за счет разработки профилактического комплекса, включающего детоксиканты, препараты, корректирующие микробиоценоз, остеогенез, коллагенообразование, антиоксидантную систему, нормализующие адаптационно-компенсаторные реакции на фоне постоянной производственной интоксикации организма.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Изучить распространённость и структуру поражения твёрдых тканей зубов и тканей пародонта у работников химического производства.

2. Изучить генетические маркеры предрасположенности к заболеванию тканей пародонта у рабочих химического производства и составить генетическую сеть основных маркеров и маркеров-модификаторов.

3. Провести многофакторный анализ показателей стоматологического статуса работников, связанных с химическим производством.

4. Экспериментально обосновать комплекс препаратов для профилактики стоматологических заболеваний у работников химической промышленности.

5. Провести клиническую и клинико-лабораторную оценку эффективности разработанного лечебно-профилактического комплекса для работников химической промышленности.

Объект исследования – основные стоматологические заболевания у работников химических предприятий.

Предмет исследования – патогенетическое обоснование профилактики основных стоматологических заболеваний и их осложнений у работников химического производства.

Методы исследования:

эпидемиологические — для оценки распространённости и структуры поражения твёрдых тканей зубов и тканей пародонта у работников химического производства;

экспериментальные — для изучения на животных механизмов действия комплекса адаптогенных, противомикробных, противовоспалительных препаратов на модели пародонтита;

клинические — для изучения эффективности действия предложенного лечебно-профилактического комплекса на стоматологический статус работников химического производства;

клинико-лабораторные — для количественной оценки непосредственного и отдаленного действия на биохимические,

биофизические, оптические показатели ротовой жидкости, твердых тканей зубов, тканей пародонта предложенного комплекса профилактики и лечения основных стоматологических заболеваний у работников химической промышленности;

статистические — для определения достоверности полученных результатов.

Научная новизна полученных результатов. Показано, что с увеличением срока работы с экотоксикантами в химическом производстве (с возрастом от 20 до 50 лет) наблюдается более быстрое ухудшение показателей стоматологического статуса по сравнению с работниками сельскохозяйственных регионов с повышенной пестицидной нагрузкой и металлургической промышленности. Наибольший рост показателей КПУз у рабочих завода наблюдается в период 30-40 лет. При этом у женщин интенсивность поражения кариесом зубов по индексам КПУз и КПУп в 1,8 раза превышала этот показатель у мужчин, а средние показатели в 2 раза были выше чем в среднем по Украине.

Впервые показано, что с ростом продолжительности работы в химическом производстве в первую очередь наблюдаются нарушения архитектоники костной ткани, а не ее минерализация. Скорость распространения ультразвуковой волны (SOS), характеризующая общую минерализацию кости, к 50-ти годам уменьшалась на 2 %, в то время как затухание ультразвуковой волны в кости (BUA), характеризующая архитектонику кости, уменьшалась на 28 %, а индекс качества кости – на 21 %.

Впервые молекулярно-генетическими методами показано, что у женщин и мужчин, работающих в химическом производстве, преобладают нарушения в разных генах второй фазы детоксикации (GSTM1 и NAT2 соответственно) и, что в данной группе рабочих имело место 100 % нарушение в генах детоксикации NAT2 (C481T) и в гене CTR (C1377T), входящего в генную сеть метаболизма костной ткани, что необходимо

учитывать при разработке лечебно-профилактических комплексов.

Уточнены механизмы нарушения стоматологического статуса у работников химического производства, связанные с нарушением клеточного метаболизма, адаптационно-компенсаторных реакций, микробиоценоза и разработан соответствующий комплекс препаратов.

Показано, что стоматологический статус учащихся медицинского колледжа в регионе предприятий химического производства (г. Черкассы) хуже, чем в среднем по Украине для данного возраста, что свидетельствует о негативном влиянии химического производства на биоэкосистему в прилегающих к предприятию районах.

Впервые показана высокая лечебно-профилактическая эффективность разработанной схемы коррекции нарушений стоматологического статуса рабочих химического производства в условиях постоянной производственной интоксикации организма, позволившей получить кариеспрофилактическую эффективность за 2 года 28 %, снизить распространенность воспаления тканей пародонта на 69 %, улучшить гигиену полости рта на 55 %, улучшить биохимические параметры ротовой жидкости (в 2 раза активность каталазы, лизоцима, в 3 раза антиоксидантно-прооксидантный индекс, в 2,5-3 раза снизить активность уреазы, содержание МДА, степень дисбиоза) и крови (уменьшилась в 2 раза активность аминотрансфераз АСТ и АЛТ), нормализовать метаболические процессы в клетках буккального эпителия, функциональное состояние микрокапиллярного русла десны и ее барьерную защиту.

Практическое значение полученных результатов. Разработанный и апробированный в клинике лечебно-профилактический комплекс для работников химического производства позволяет существенно повысить эффективность профилактики и лечения основных стоматологических заболеваний. При этом нормализовались адаптационно-компенсаторные реакции в организме, системы детоксикации его, улучшились характеристики твёрдых тканей зубов, тканей пародонта и функциональное

состояние их микрокапиллярного русла.

Разработанный лечебно-профилактический комплекс для работников химического производства внедрен в клиническую практику подразделений ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины». Материалы диссертации включены в учебный процесс Одесского национального медицинского университета МЗ Украины, Львовского медицинского института, медицинского колледжа г. Черкассы.

Личный вклад соискателя. Автором совместно с научным руководителем разработан план исследований, определены цели и задачи, написаны статьи. Автором самостоятельно выбраны методы исследования и написана диссертационная работа. Эпидемиологические, экспериментальные, клинические и лабораторные исследования выполнены автором совместно с сотрудниками отдела эпидемиологии и профилактики стоматологических заболеваний, лаборатории биохимии, сектора биофизики ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины» и лаборатории «Гермедтех» г. Одессы.

Апробация результатов диссертации. Материалы диссертации представлены и обсуждены на международной научно-практической конференции «Медицинские науки: направления и тенденции развития в Украине и мире» (Одесса, 2014), международной научно-практической конференции «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання» (Днепропетровск, 2014), международной научно-практической конференции «Особенности модернизации предмета исследований представителей медицинских наук» (Киев, 2014).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 5 статей (1 – за рубежом и 4 – в научных специализированных журналах Украины, рекомендованных для публикации результатов диссертационных работ), 3 тезиса докладов на научных конференциях

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 165 страницах принтерного текста, иллюстрирована 12 рисунками и 40

таблицами. Состоит из вступления, обзора литературы, 4 разделов собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованных источников (236 источников литературы, из них 67 – латиницей).

РАЗДЕЛ 1

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ХИМИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС РАБОТАЮЩИХ

1.1. Влияния вредных факторов химического производства на стоматологический статус работающих.

Несмотря на наличие разработок по охране труда и технике безопасности, производственная среда химических предприятий представляет собой экстремальные условия для работающих. Сохраняется большое количество промышленных вредностей, приводящих к развитию профессиональных заболеваний. Симптомы последних могут проявляться и в тканях полости рта [1–3, 16, 19, 29, 35, 41, 92, 97, 99, 165, 186].

Научно-технический прогресс, внедрение санитарно-профилактических мероприятий сопровождается изменением структуры профессиональных заболеваний с преобладанием стертых, легко выраженных форм [7, 30]. Уровень стоматологических заболеваний у работников химической промышленности остается высоким [30, 37, 74, 75, 83, 126, 179, 225].

У жителей населенных пунктов, расположенных вблизи крупных промышленных предприятий, также возрастает количество заболеваний, в том числе стоматологических, связанных с воздействием вредных производственных факторов [6, 11, 18, 33, 38, 56, 57, 65, 76, 86, 87, 91, 93, 98, 103, 102, 109, 141, 147, 149, 169, 170, 177, 181].

Среди химических веществ, вызывающих болезни полости рта, могут быть кислоты, щелочи, едкие вещества, соли тяжелых металлов, органические растворители и др. [104, 116, 138, 175, 178, 184, 202–205, 211, 214, 215, 217, 218, 222, 224, 226, 234]. В условиях промышленного

производства наиболее частым является ингаляционное поступление вредных химических веществ в организм работающих, причем распространенность профессионально обусловленных заболеваний зависит от концентрации вредных химических веществ в воздухе рабочей зоны [21, 107, 110, 231]. Как правило, имеет место комплексное воздействие различных веществ. Так, например, в воздухе цехов гальванических и лакокрасочных покрытий обнаруживаются синильная кислота, щелочь, хромовый ангидрид, соединения никеля, сернистый газ, азотистая и соляная кислоты, диоксид азота, ксилол, ацетон, бензол, толуол, стирол и уайт-спирит [167]. У рабочих выявлена высокая поражаемость кариесом, повышение вязкости слюны с одновременным уменьшением ее количества.

Химические вещества оказывают вредное воздействие на твердые ткани зубов [14, 15], а также на состав ротовой жидкости. В работах [43, 44] установлено, что в результате воздействия химических веществ, выделяющихся в процессе синтеза химического волокна, значительно активируются процессы деминерализации зубов, наблюдается достоверное снижение микротвердости слоев дентина и цемента, что приводит к резкому выходу ионов кальция, нарушению процессов реминерализации дентина. При изучении влияния химической промышленности на активность фосфатаз и трансаминаз в слюне установлено, что у лиц, работающих на заводе химического волокна, отмечается повышение активности кислой фосфатазы, по-видимому, обусловленное дестабилизацией лизосомальных мембран и сдвигом рН слюны в кислую сторону.

Обследования рабочих, имеющих контакт с серной, соляной и азотной кислотами, показало, что буферность слюны не дает слабым растворам кислот проявлять свои разрушающие свойства при воздействии на эмаль, дентин зубов и слизистую оболочку полости рта [44]. Показано, что у рабочих производства серной кислоты с увеличением времени пребывания в цехе рН слюны уменьшается от 7,66 до 4,8, а на производстве соляной кислоты – до 5,52 [168].

Обследование рабочих, занятых в производстве минеральных кислот, показало патологическую стираемость и скалывание зубной эмали, ее шероховатость [168], что в последующем ведет, по мнению автора, к ее эрозии. Отмечалось, что кислотный некроз у обследуемых рабочих локализуется не только на верхних, но на нижних фронтальных зубах. При этом могут поражаться также апроксимальные поверхности боковых зубов. Вызывая экспериментальный кислотный некроз у белых крыс, автор обратил внимание на то, что уже через сутки после пребывания животных в условиях цеха их зубы желтеют до коричневого оттенка, эмаль теряет естественный блеск, на ней появляются шероховатости и трещины. При проведении микроскопических исследований зубов подопытных животных, отмечалось следующее: 1) дефекты поверхности эмали в виде эрозии наблюдались в 100 % случаев; 2) полосы Гунтера-Шредера достигали поверхности эмали; 3) линии Ретциуса у края эмали были выражены шире и яснее, чем у эмалево-дентинной границы, более чем в половине случаев (52+4,9%). Высокая распространенность эрозии зубной эмали у рабочих, имеющих профессиональный контакт с парами серной кислоты, установлена также зарубежными исследованиями [174, 192, 219].

В работе [30] было проведено обследование рабочих химической промышленности, занятых в производстве жидкого хлора и соляной кислоты. Возраст обследованных составлял от 25 до 55 лет. Всех обследованных разбили на 4 группы в зависимости от стажа работы: 1–3 года, 3–5 лет, 6–10 лет и 11–20 лет работы на данном производстве. Контрольную группу составили работники тех же цехов, которые по роду своей деятельности находились в цехе не более 2 часов. Анализ данных, полученных при обследовании, показал, что у рабочих цехов, в которых ведущими профессиональными факторами являются хлор и его водородные соединения (пары соляной кислоты), поражения тканей пародонта, кариес и патологическая стираемость зубов могут считаться профессиональными

заболеваниями. С увеличением стажа работы возрастает и процент данной патологии [160].

Исследование изменения водородного показателя ротовой жидкости у рабочих производства минеральных удобрений, работающих в контакте с окислами азота и парами азотной кислоты, показало, что к концу рабочего дня происходит выраженный сдвиг рН (на 1,89) в кислую сторону, что свидетельствует об увеличении концентрации ионов водорода в слюне примерно в 100 раз [22, 119]. К началу следующего рабочего дня показатель обычно нормализуется. Анализ материалов, полученных при обследовании, показал, что у рабочих производства минеральных удобрений, в котором ведущим профессионально вредным фактором являются окислы азота и пары азотной кислоты, часто выявляются заболевания пародонта и некариозные поражения зубов, в частности, патологическая стираемость и кислотный некроз эмали. С увеличением стажа работы на производстве минеральных удобрений растет число случаев заболеваний полости рта. Патологическая стираемость зубов была выявлена у 45,0 % рабочих. Отмечено, что у работающих на вредном производстве патологическая стираемость встречается во всех возрастных группах, начиная с 19 лет. В начальной стадии заболевания рабочие обычно жалоб не предъявляют. Впоследствии, по мере развития патологического процесса, отмечаются изменения формы зубов и нарушения прикуса. В отдельных случаях патологическая стираемость настолько выражена, что имеет место почти полное исчезновение коронок ряда зубов и возникновение открытого прикуса, вследствие чего затрудняется прием пищи и нарушается фонация. Изменяется внешний вид лица — из-за появляющегося укорочения нижнего отдела лица более резко выраженными становятся носогубные складки. Патологическая стираемость затрагивает в первую очередь группу фронтальных зубов: нижней челюсти — в 39,11 % случаев, верхней челюсти — в 32,31 %.

Кислотный некроз был обнаружен у 10,2 % обследованных рабочих, контактирующих с окислами азота и парами азотной кислоты, тогда как в контрольной группе он выявлен не был. При возникновении кислотного некроза эмали рабочие отмечают не только негативные ощущения в полости рта, но и потерю обычного ощущения твердости зубов. Ощущение потери твердости зубов появляется у большинства рабочих после 4-6 часов работы в цехе и сохраняется в течение 30 мин. пребывания на свежем воздухе. Одновременно с этим могут появиться неприятный металлический привкус в полости рта, чувство оскотины. С восстановлением твердости зубов эти ощущения исчезают. Ранние признаки кислотного некроза могут появиться уже через несколько месяцев работы на подобном производстве. К ним относятся: потеря естественного блеска и изменение цвета эмали, появление шероховатости, эрозии эмали. В ряде случаев отмечается естественная убыль эмали, вплоть до ее исчезновения. В первое время пораженные зубы чувствительны к температурным и химическим раздражителям, но по мере прогрессирования заболевания реакция на раздражители уменьшается, а затем исчезает. Кислотный некроз эмали и патологическая стираемость зубов влияют на реактивность пульпы, снижая ее электровозбудимость. У рабочих производства минеральных удобрений со стажем более 20 лет электровозбудимость пульпы фронтальных зубов колеблется от 12,6 до 18,8 мкА. По предположению автора, понижение электровозбудимости пульпы является следствием не только общетоксического действия паров азота и азотной кислоты, но и результатом их непосредственного воздействия на зубы.

При стоматологическом осмотре рабочих, занятых в производстве азотной кислоты, у всех обследованных обнаружены отложения зубного камня [137]. Некариозные поражения зубов представлены в основном патологической стираемостью и в меньшей степени — химическим некрозом твердых тканей зубов. Патологической стираемостью поражены все зубы с

жевательной поверхностью. На ранних стадиях этого процесса рабочие жалоб не предъявляют. В более позднем периоде отмечаются изменение формы зубов и нарушение прикуса. Очаги химического некроза, как правило, локализуются на вестибулярных поверхностях фронтальной группы зубов.

Оксиды азота, соединяясь с ротовой жидкостью, образуют азотную кислоту, увеличивающую кислую буферную емкость слюны и активность кислой фосфатазы, что создает благоприятные условия для взаимодействия с минеральными солями, входящими в состав зубов. По мнению авторов, заслуживает внимания вопрос о комбинированном действии оксидов азота с другими химическими соединениями. Отмечено, что при периодическом воздействии диоксида азота и аммиака как в концентрациях на уровне пороговых, так и на уровне малых концентраций, близких к предельно допустимым, имеет место потенцирование токсических эффектов.

Содержание фтора в зубах рабочих суперфосфатного завода, по данным работы [20], почти в 4 раза превышает уровень его содержания в зубах у лиц, не имеющих непосредственного отношения к производству. Как показало исследование, при повышенном поступлении фтора в организм его концентрация увеличивается также в крови, моче и слюне [9, 171, 172].

В работе [106] описано 4 стадии профессионального флюороза у рабочих, занятых в суперфосфатном производстве. Поражения в ротовой полости характеризуются избыточным отложением фтора в зубах и образованием «пятнистой эмали» с последующим появлением крапчатости эмали, стертости жевательных бугров и разрушением зубов. Наблюдались субъективные жалобы на кровоточивость десен, парестезии в полости рта, трудность сжатия зубов, онемение и припухлость десен. Отмечаются поражения пародонта в виде гингивита и пародонтита. Аналогичные данные приведены в работе [108].

При обследовании работающих в йодном производстве, поражения слизистой оболочки полости рта выявлены у 48,2% обследованных, в то

время как в контрольной группе они имели место лишь в 6,4 % случаев [124, 125]. В основном эти поражения можно квалифицировать как предпатологические нарушения, предрасполагающие к возникновению в дальнейшем выраженной патологии в форме гингивита и стоматита. Наиболее высокая частота заболеваний отмечена у рабочих с производственным стажем более 10 лет. В слюне и твердых тканях зубов у лиц, контактирующих с йодом, последний обнаруживался во всех случаях, более чем у половины обследованных рабочих йодного производства (54,2 %) наблюдался сдвиг рН в кислую сторону, в среднем до 5,65 %. В контрольной группе указанные изменения не были выявлены. Было проведено моделирование в эксперименте на животных токсических поражений слизистой оболочки полости рта, пародонта и твердых тканей зубов йодом при его хроническом воздействии. Отмечены выраженные морфологические изменения: повышенная десквамация эпителия, изъязвления десны, склероз капилляров, рассасывание цемента в области шейки зубов, склероз соединительной ткани, дистрофические нарушения пульпы и склероз ее кровеносных сосудов.

Рабочие фосфорного производства при обследовании предъявляли жалобы на нарушения саливации и вкусовой чувствительности, в редких случаях на самопроизвольные боли в интактных зубах, в здоровых костях челюстей [128, 129, 135]. Наиболее распространенными являлись жалобы на подвижность зубов, кровоточивость, жжение и зуд в деснах. У многих обследованных отмечалось быстрое разрушение зубов. При объективном обследовании отмечено, что у части рабочих к концу рабочего дня появляется катаральный гингивит и реже стоматит, которые исчезают к началу следующей смены. С увеличением стажа работы гингивит становится постоянным, переходит в хроническую форму. В отличие от обычного хронического гингивита, при котором изменения в области межзубных перегородок отсутствуют, у рабочих фосфорных производств отмечается

диффузное разрежение перегородки на всем протяжении, иногда остеопороз распространяется на другие участки альвеолярного отростка. Происходит обильное отложение мягкого налета, зубного камня. Структура зубного камня плотная, он трудно снимается. Цвет желтый или темный. По мере увеличения стажа работы на фосфорном производстве отмечается переход гингивита в локализованную или диффузную форму пародонтита. Характерной особенностью течения пародонтита у рабочих фосфорного производства можно считать быстрое прогрессирование заболевания, результатом которого является выпадение большого количества зубов в молодом возрасте. В твердых тканях пародонта преобладает деструктивный процесс, обнаруживаемый при рентгенологическом исследовании. Отмечается резорбция костной ткани альвеолярных отростков, остеопороз межальвеолярных перегородок, носящий диффузный характер и распространяющийся на всю челюсть. Часто обнаруживались осложнения в виде пародонтального абсцесса. Наряду с патологией тканей пародонта отмечались поражения твердых тканей зубов в виде трещин, отколов, патологической стираемости [136]. У рабочих с большим производственным стажем часто наблюдались такие заболевания слизистой оболочки полости рта, как лейкоплакия и красный плоский лишай. Удаление зубов часто протекало с осложнениями, заключающимися в длительном заживлении операционной раны с гнойным отделяемым. Эти осложнения требовали применения активной антибактериальной терапии. При хронической фосфорной интоксикации в ряде случаев наблюдалось осложнение в челюстных костях — фосфорный некроз.

Нарушения вкусовой чувствительности у рабочих фосфорного производства выявлены в результате исследования С. А. Гаффарова и С. С. Агзамходжаева (2004) [44]. Авторы установили, что нарушение порога вкусовых ощущений имеет место более чем у 50 % обследованных рабочих. Отмечен низкий уровень мобилизации вкусовых рецепторов языка,

извращение ответной реакции рецепторов на прием пищи. При длительном контакте с вредными факторами производства у рабочих отмечено снижение вкусовых ощущений кислого и горького, извращение восприятия кислого и кисло-горького. Кроме того, выявлено снижение порога болевой и дискриминационной чувствительности зубов.

У рабочих вискозного производства, в цехах, где существует риск хронической сероуглеродной интоксикации, отмечается высокая поражаемость болезнями пародонта – до 84,4% [161]. Выявлены клинические особенности патологии пародонта, протекающей на фоне хронической сероуглеродной интоксикации. Они характеризуются наличием периода мнимого благополучия в развитии болезни, ранним возникновением симптоматического катарального гингивита преимущественно хронического течения, появлением субклинических микроциркуляторных расстройств в тканях пародонта.

У рабочих коксохимического производства, подвергающихся воздействию продуктов сухой перегонки каменного угля (пары каменноугольной смолы и пека, а также пыль пека) специфическим заболеванием является стоматит, среди всех форм которого первое место по распространенности занимает лейкоплакия (87,6%). Высок также процент лейкокератоза слизистой оболочки полости рта. Пеккер Р. Я. (1977), основываясь на клинических наблюдениях, считает, что хроническое воздействие паров и пыли пека на слизистую оболочку полости рта вначале вызывает раздражение последней, проявляющееся в виде отека и небольшой гиперемии, а затем, так как воздействие вредных условий труда продолжается, проявляется защитная реакция ткани — она подвергается кератинизации. Связи между стажем работы на данном предприятии и развитием лейкокератоза не выявлено; по предположению автора, развитие указанной патологии зависит главным образом от индивидуальной восприимчивости к воздействию вредных факторов коксохимического производства [24, 27, 31, 32, 143, 142].

1.2. Механизмы влияния экотоксикантов на основные системы организма и защитная роль генетического полиморфизма.

При воздействии на человека неблагоприятных факторов производственной среды могут изменять свое течение и, так называемые, общие, то есть непрофессиональные, заболевания. Однако, профессиональные заболевания при одних и тех же условиях труда и продолжительности стажа возникают не у всех работающих [46, 88]. Разные индивидуумы могут сохранять устойчивость или обнаруживать повышенную чувствительность к поступающим в организм токсичным веществам [6]. Генетические особенности индивидуумов могут быть фактором, предрасполагающим к развитию у чувствительных людей различных патологических изменений [51, 73].

Черкасское ПАО «Азот» — одно из крупнейших предприятий в Украине по производству минеральных удобрений, ионообменных смол, капролактама и другой химической продукции. На предприятии работает около 4,5 тыс. специалистов. В 2012 году предприятие выпустило: 879,927 тыс. тонн аммиачной селитры; 775,739 тыс. тонн карбамида; 699,208 тыс. тонн неконцентрированной азотной кислоты; 866,238 тыс. тонн аммиака жидкого; 57,599 тыс. тонн аммиака водного технического.

По степени воздействия на организм человека вредные вещества подразделены на четыре класса опасности: 1 — вещества чрезвычайно опасные, 2 — вещества высоко опасные, 3 — вещества умеренно опасные, 4 — вещества мало опасные, в соответствии с классификацией ГОСТ 12.1.007-76. Так, по степени воздействия на организм человека карбамид относят к умеренно опасным веществам 3-го класса опасности по ГОСТ 12.1.007. Предельно допустимая массовая концентрация аэрозоля карбамида в воздухе рабочей зоны составляет 10 мг/м³ по ГОСТ 12.1.005.

В организм человека карбамид может проникать через органы дыхания, желудочно-кишечный тракт, не вызывая при этом острого токсического

действия. Длительное вдыхание пыли карбамида в концентрациях, превышающих предельно допустимые, приводит к развитию хронического воспаления слизистой оболочки трахеи и бронхов (трахеобронхиту), изменениям функции печени и почек. При попадании в органы пищеварения может вызвать раздражение желудка, тошноту, рвоту. Длительное вдыхание пыли карбамида в концентрациях, превышающих ПДК, приводит к развитию хронического воспаления трахеи и бронхов, изменениям функции печени и почек, покраснение и воспаление кожи при длительном контакте, раздражает слизистые оболочки при попадании в глаза.

Аммиак по физиологическому действию на организм относится к группе веществ удушающего и нейротропного действия, способных при ингаляционном поражении вызвать токсический отёк лёгких и тяжёлое поражение нервной системы. Аммиак обладает как местным, так и резорбтивным действием. При острых отравлениях аммиаком появляется насморк, першение и боль в горле, слюнотечение, охриплость голоса, гиперемия слизистых оболочек верхних дыхательных путей и глаз. При тяжёлых отравлениях появляется чувство отеснения в груди, сильный приступобразный кашель, удушье, головная боль, боль в желудке, рвота, задержка мочи. Наступает резкое расстройство дыхания и кровообращения. При соприкосновении сжиженного аммиака и его растворов с кожей возникает жжение, возможен химический ожог с пузырями, изъязвлениями. Кроме того, сжиженный аммиак при испарении поглощает тепло, и при соприкосновении с кожей возникает обморожение различной степени. Запах аммиака ощущается при концентрации 37 мг/м^3 . Предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны производственного помещения составляет 20 мг/м^3 . Следовательно, если чувствуется запах аммиака, то работать без средств защиты уже опасно. Раздражение зева проявляется при содержании аммиака в воздухе 280 мг/м^3 , глаз — 490 мг/м^3 . При действии в очень высоких концентрациях аммиак вызывает поражение кожи: $7\text{—}14 \text{ г/м}^3$ — эритематозный, 21 г/м^3 и более — буллёзный дерматит.

Токсический отёк лёгких развивается при воздействии аммиака в течение часа с концентрацией 1,5 г/м³. Кратковременное воздействие аммиака в концентрации 3,5 г/м³ и более быстро приводит к развитию общетоксических эффектов.

Аммиачная селитра относится к малоопасным веществам. Предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны производственных помещений — 10 мг/м³. Её пыль при вдыхании заметного вреда организму не приносит, но попадая на части тела с наиболее сильным выделением пота вызывает раздражение и дерматиты. По степени воздействия на организм человека относится к 4-му классу опасности.

Группа азотных и сложных минеральных удобрений может оказывать вредное влияние на организм в связи с метгемоглибинообразованием. Нитраты под воздействием фермента нитратредуктазы восстанавливаются до нитритов, которые взаимодействуют с гемоглобином крови и окисляют в нём 2-х валентное железо в 3-х валентное. В результате образуется вещество метгемоглобин, который уже не способен переносить кислород. Поэтому нарушается нормальное дыхание клеток и тканей организма (тканевая гипоксия), в результате чего накапливается молочная кислота, холестерин, и резко падает количество белка. Нитраты снижают содержание витаминов в пище, которые входят в состав многих ферментов, стимулируют действие гормонов, а через них влияют на все виды обмена веществ.

При длительном поступлении нитратов в организм человека (пусть даже в незначительных дозах) уменьшается количество йода, что приводит к увеличению щитовидной железы. Установлено, что нитраты сильно влияют на возникновение раковых опухолей в желудочно-кишечном тракте у человека. Нитраты способны вызывать резкое расширение сосудов, в результате чего понижается кровяное давление. Однако, вред наносят организму человека не сами нитраты, а нитриты, в которые они превращаются при определённых условиях. Для взрослого человека

предельно допустимая норма нитратов 5 мг на 1 кг массы тела человека, т.е. 0,25 г на человека весом в 60 кг.

Пары азотной кислоты очень вредны: они оставляют на коже плохо заживающие раны, пары раздражают дыхательные пути. Под действием света или при нагреве кислота разлагается с образованием токсичного диоксида азота NO_2 (газа бурого цвета). Ингаляционный путь поступления паров азотной кислоты и окислов азота в организм человека является основным. При остром воздействии азотной кислоты в производственных условиях наиболее типичными являются следующие симптомо комплексы поражения: химический ожог кожи и глаз, токсический отек легких, токсическое поражение центральной нервной системы. Указанные синдромы, особенно последние два, с той или иной закономерностью регистрируются и при отравлениях окислами азота.

При хроническом воздействии азотной кислоты и окислов азота на человека интоксикация чаще всего характеризуется развитием астено-вегетативных расстройств, возникновением хронических катаров верхних дыхательных путей, наличием функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, печени и ряда изменений других органов и систем.

Симптоматология и течение хронической интоксикации окислами азота и азотной кислотой изучены значительно меньше, чем острые отравления, вызываемые этими ядами. Из местных нарушений описываются изменения в тканях зубов, хроническое воспаление десен, хронические трахеобронхиты и, реже, эмфизема легких. К расстройствам общего характера, возникающим в связи с длительным профессиональным воздействием окислов азота, относят исхудание, анемию, нарушения функций нервной и сердечно-сосудистой системы, а также хронические заболевания системы пищеварения.

Хроническое воздействие малых концентраций окислов азота может быть причиной разрушения зубов, особенно передних. Изменяется их

естественный цвет, появляется изъеденность, стирается эмаль. У подверженных их воздействию работников может наблюдаться эрозия зубов.

За счет хронического воздействия окислов азота повышается число случаев поражения зубов кариесом [90].

Профилактика острых и хронических отравлений азотной кислотой и окислами азота заключается, прежде всего, в строгом соблюдении правил техники безопасности, включающей проведение целого комплекса санитарно-гигиенических мероприятий в процессе работы с данными соединениями. Большое значение имеет гигиенический контроль за чистотой воздуха, поддержание концентраций окислов азота (в пересчете на NO_2), не превышающих предельно допустимую (5 мг/м³).

С целью профилактики главным образом хронических интоксикаций за лицами, привлекаемыми к работе с азотной кислотой и окислами азота, устанавливается медицинское наблюдение, включающее предварительные и периодические медицинские осмотры [26, 45].

Большинство экотоксикантов, попадая в организм, не оказывает прямого биологического эффекта, а вначале подвергается различным превращениям, так называемой биотрансформации, в которой одновременно или поочередно участвуют многие ферменты детоксикации.

Поступление токсических веществ в организм обуславливает нарушение обмена веществ, нарушение физико-химической структуры клеток и тканей, вследствие чего возникают патологические изменения. Результатом этого является рост частоты многих социально значимых заболеваний, таких как онкопатология, сердечно-сосудистые заболевания и т.д. Вместе с тем, специфическое и неспецифическое действие ксенобиотиков зависит не только от их токсикологических характеристик, но и от активности биохимических методов защиты, включающих иммунную систему и систему детоксикации чужеродных химических соединений. Согласно классическому определению, под биотрансформацией ксенобиотиков понимают ферментативное превращение жирорастворимых

экзогенных и эндогенных соединений в полярные водорастворимые метаболиты, легко выводимые из организма. Биотрансформация ксенобиотиков является многоступенчатым процессом, в котором одновременно, или поочередно участвуют многие ферменты детоксикации. Система биотрансформации чужеродных веществ представлена процессом, включающем три фазы: I – фаза активации, II-детоксикации, III- выведение. Основными ферментами I фазы являются: цитохромы P450 и эпоксидгидролазы, и флавин-монооксигеназы. Фаза I обуславливает присоединение к ксенобиотикам новых или модифицирующих функциональных групп (–ОН, –SH, –NH₂). Таким образом, чужеродные для организма вещества активируются посредством цитохромов P450. При этом в первой фазе трансформации также могут принимать участие и некоторые другие ферменты классов оксидаз, редуктаз и дегидрогеназ. Промежуточные метаболиты соединяются с эндогенными лигандами в процессе II фазы биотрансформации, усиливая гидрофильную природу соединения, тем самым способствуя его выведению из организма. Образующиеся короткоживущие электрофильные метаболиты обладают токсическими свойствами. Система второй фазы представлена геном семейством глутатионтрансфераз (GSTT1 и GSTM1) и геном ацетилирования (NAT2). Для генов, кодирующих эти ферменты, обнаружен полиморфизм, который определяет их низкую и высокую активность. Под влиянием этих ферментов ксенобиотики и эндотоксины превращаются в водорастворимые нетоксические продукты, которые выводятся из организма с участием ферментов третьей фазы детоксикации [89, 139].

Генетически запрограммированная система выведения ксенобиотиков делает уникальными адаптационные способности каждого человека, его устойчивость к повреждающим факторам внешней среды. Гены, контролирующие синтез этих ферментов, характеризуются значительным популяционным полиморфизмом. Полиморфизм генов предрасположенности нередко сопровождается появлением функционально неполноценных

аллелей, наличие которых может предрасполагать к мультифакториальным заболеваниям.

Равновесие между ферментами I и II фаз представляется необходимым для осуществления детоксикации и элиминации ксенобиотиков. Тем самым осуществляется защита организма от повреждений, вызываемых внешнесредовыми воздействиями. Эффективность работы системы детоксикации детерминируется индивидуальными генетическими особенностями организма, определяющими дифференциальную чувствительность индивидуумов к средовым факторам в форме адаптационной реакции либо дезадаптации, обуславливающей возникновение различной мультифакториальной, прежде всего онкологической и аллергической патологии [49, 121]. В случае генетически детерминированного сочетания у индивидуума высокой активности первой фазы процесса детоксикации ксенобиотиков с низкой активностью ферментов второй фазы, формируется максимально неблагоприятный вариант, который может послужить пусковым механизмом развития токсического поражения организма, развития профессиональной патологии.

Если по генетическим причинам ферменты биотрансформации ксенобиотиков неспособны инактивировать токсиканты, то последние способны повреждать различные органы и системы организма.

Оценка минеральной и витаминной обеспеченности организма работающих, занятых во вредных условиях производства капролактама и аммиака, с использованием биохимических методов диагностики позволила установить, что неадекватное фактическое питание формирует в организме неблагоприятный метаболический фон, который ослабляет защитные силы организма, направленные на детоксикацию ксенобиотиков, а также свидетельствует о высокой чувствительности энзиматических систем к воздействию различных токсических веществ. Глутатион-S-трансферазы (GSTs) составляют группу ферментов, катализирующих детоксикацию широкого диапазона электрофильных субстратов и играющих существенную

роль в во II фазе биотрансформации ксенобиотиков. Детоксикация достигается соединением ксенобиотиков с глутатионом, который облегчает нейтрализацию их электрофильного центра группой $-SH$. Связанные ксенобиотики легче вывести с мочой или желчью непосредственно, или с последующими промежуточными стадиями процесса превращения, в котором участвуют N-ацетилаза и транспептидаза [197].

Гены суперсемейства глутатион-S-трансфераз (GSTT1, GSTM1, GSTP1) кодируют ферменты системы детоксикации ксенобиотиков. Изменения функций ферментов системы детоксикации ксенобиотиков повышают восприимчивость организма к вредным воздействиям и, как следствие, к увеличению риска некоторых заболеваний [85]. Цитохром 1A1 (CYP1A1) является одним из ферментов системы детоксикации организма от ксенобиотиков. Переводит полициклические ароматические углеводороды в канцерогенные полупродукты. Вариант G полиморфизма I462V (A1506G) приводит к повышению активности CYP1A1 и служит онкологическим маркером. Частота встречаемости варианта G составляет 9-10% в европейских популяциях [185]. Гены GSTT1, GSTM1, GSTP1 характеризуются значительным популяционным полиморфизмом. Частота встречаемости делеции гена GSTT1 в популяции: 16-25%. Преобладающий генотип в популяции: (I/I). Ген GSTM1 кодирует аминокислотную последовательность фермента тета-1 глутатион S-трансферазы, которая играет существенную роль в инактивации электрофильных органических веществ. Наибольшая экспрессия гена GSTM1 наблюдается в печени, почках и желудке. В случае делеции (отсутствия) гена GSTM1 фермент тета-1 глутатион S-трансфераза не образуется, в результате чего способность организма избавляться от некоторых вредных соединений значительно снижается.

Решение проблемы «индивидуального ответа» генотипа на воздействие различных факторов внешней среды возможно путем выбора однонуклеотидных полиморфных вариантов (SNPs) в генах иммунного

ответа, оказывающих влияние на функционирование гена и дальнейшей оценки связи данных вариантов генов с заболеваниями.

При воздействии комплекса неблагоприятных факторов производственной среды происходит мобилизация не только системы биотрансформации ксенобиотиков, направленной на поддержание основных жизненных функций и повышение резистентности к раздражителю, но и к интенсификации свободнорадикальных процессов.

Другим важным участником II фазы детоксикации является ариламин N-ацетилтрансфераза 2 типа. Фермент детоксикации II фазы Ариламин-N-ацетилтрансфераза (NAT) ацетирует многие ксенобиотики: - лекарства, содержащие ароматические аминные или гидразиновые группы (сульфаниламиды, изониазид, клонозепам, кофеин) — нитрозамин сигаретного дыма, оксидантов и пестицидов. Ген NAT 2 представлен несколькими аллелями – "быстрым" и "медленными". "Быстрый" аллель является исходной формой и одинаков во всех расах, тогда как "медленные" аллели европеоидов и монголоидов различны. У "медленных" ацетиляторов – гомозигот по "медленным" аллелям – скорость работы ферментов снижена на 20 %. Среди европеоидов около 50% — "медленные" ацетиляторы. В гетерозиготном состоянии быстрые ацетиляторы являются доминирующими. От активности фермента зависит эффективность очистки организма от многих токсинов и онкогенов, что определяет связь аллельных вариантов с большим или меньшим риском различных заболеваний [111]. В связи с тем, что полиморфные варианты гена NAT2 определяют различную скорость детоксификации и биоактивации лекарств и канцерогенов, данная полиморфная система может иметь большое прикладное значение при выявлении предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям, обусловленным внешнесредовыми факторами. По литературным данным хорошо изучена связь между фенотипом ацетилирования NAT2 и предрасположенностью к различным заболеваниям [48]. В литературных источниках имеются данные о повышении частоты уровня метаболитов

ароматических аминов в моче и крови рабочих с фенотипом медленного ацетилирования, подвергающихся воздействию ароматических аминов, выхлопных газов [201]. Установлено, что аллель NAT2 *4 (ответающий за фенотип быстрого ацетилирования) ассоциируется с повышением ДНК аддуктов в группе рабочих, подвергающихся воздействию высокими концентрациями ПАУ, особенно в сочетании с редкими аллелями гена CYP1A1 [173].

1.3. Методы профилактики и лечения основных стоматологических заболеваний на фоне вредных факторов производства.

Основными профессиональными вредностями химического производства являются высокая запыленность воздуха и загрязнение его различными газами и химическими элементами. Пыль и газы содержат фтор и его соединения, фосфорную кислоту, соли азотной кислоты и другие химические соединения, являющиеся промышленными ядами. Группа азотных и сложных минеральных удобрений при их производстве может оказывать вредное влияние на организм в связи с метгемоглобинообразованием. Работающие в производстве различных химикатов должны не реже двух раз в год проходить медосмотры с участием терапевта, невропатолога, отоларинголога и обязательное рентгенологическое обследование костной системы.

Имеет большое значение лечебно-профилактическое питание как средство защиты здоровья работников, имеющих контакт с химическими вредными производственными факторами. Цель лечебно-профилактического питания — обезвредить и быстро вывести вредные химические соединения, попавшие в организм. Работники должны получать его в виде завтрака, т.е. до начала работы, что лучше, чем в обеденный перерыв, так как противоядие в составе пищи вводится до контакта с вредным веществом. Работающим в

условиях воздействия щелочных металлов, хлора и его неорганических соединений, хрома, цианистых соединений, фтора и др., в лечебно-профилактическое питание включают белки с большим количеством кальция (молоко, сыр), витамины А и С. Те лица, которые контактируют с нитро-и аминсоединениями бензола, его гомологами (ксилолом, толуолом и др.), хлорированными углеводородами, соединениями мышьяка, теллура, фосфора и некоторыми другими веществами, должны получать преимущественно молочные продукты, молоко, гречневую крупу, бобы, растительное масло и витамины С и В₁. Следует ограничить сильно прожаренные мясные и рыбные продукты, подливки. В лечебно-профилактическое питание для работников, имеющих дело с тетраэтилсвинцом, бромированными углеводородами, сероуглеродом, неорганическими и органическими соединениями ртути, соединениями марганца, бария, должны вводить нерафинированное подсолнечное масло, животные белки, яичный желток, витамины А и В₁. При контакте со свинцом нужно ограничить употребление молока и молочных продуктов (кроме кефира) и широко использовать такие продукты, как крупы, мясо, рыба. Овощи и фрукты целесообразно применять ограниченно, хотя полностью исключить их, конечно нельзя. Ежедневно следует принимать 2 г пектина или фруктовые соки и напитки (около 300 г), в которых содержится столько же пектина. Если работник контактирует с химическими аллергенами, например аэрозолями (хрома, никеля, кобальта, ртути, бериллия, платины), урсолом, скипидаром, формальдегидом, антибиотиками, сульфаниламидами, натуральными и синтетическими смолами и лакокрасочными продуктами на их основе и др., для предупреждения аллергических профессиональных заболеваний — дерматита, бронхиальной астмы, астматического бронхита, ринита и др. — в лечебно-профилактическом питании надо использовать мясо, кисломолочные продукты, нерафинированное растительное и сливочное масло, хлеб грубого помола, пшено, картофель, рис, капусту, брюкву, яблоки, сливы, рябину, абрикосы и соки из них, витамины А, С, РР, S-метилметионин.

Группа профессиональных заболеваний, вызванных воздействием химических факторов, включает в себя острые и хронические интоксикации и их последствия с изолированным и сочетанным поражением органов и систем. Эти профессиональные заболевания являются следствием выполнения работ, связанных с процессами получения, переработки, применения химических веществ в различных отраслях промышленности, строительства, сельском хозяйстве, транспорте, сфере обслуживания. Профессиональные заболевания от воздействия химических факторов характеризуются полисиндромностью клинических проявлений, отражающие нарушения в различных системах и органах [127, 146, 150–153, 156, 157, 194, 200, 223, 228, 230, 233, 235].

В связи с высокой распространенностью основных стоматологических заболеваний у работников химической, металлургической и т.п. промышленности вопросы совершенствования их профилактики и лечения по-прежнему остаются актуальными [34, 40, 42, 72, 78, 80, 82, 114, 130, 145, 159, 182, 183, 188, 208]. Одним из важных этапов профилактики и лечения основных стоматологических заболеваний является обоснование целесообразных лечебно-профилактических мероприятий. Это обоснование предусматривает прогнозирование эффективности таких мероприятий. Осиповой М.В. (2007) была предложена математическая модель прогнозирования эффективности лечебно-профилактических мероприятий при воспалительных заболеваниях пародонта, однако в данной модели не учитываются особенности профессионального анамнеза, и, в частности, наличие сопутствующей профессиональной патологии.

Среди разнообразных методов профилактики и комплексного лечения стоматологических заболеваний наиболее распространенными являются фармакотерапевтические методы [36, 52, 113, 120, 132, 166, 187, 191, 198]. Однако, у значительной части больных со стоматологическими заболеваниями оказываются аллергические и другие сопутствующие патологические процессы, которые резко ограничивают возможности

использования отработанных лечебных методик. Поэтому все большую заинтересованность ныне вызывают поиск, разработка и внедрение высокоэффективных и безопасных средств профилактики и терапии [52].

Применение лечебных средств растительного происхождения с лечебно-профилактической целью все больше привлекает внимание специалистов. Это обусловлено тем, что они имеют широкое и комплексное фармакологическое действие, имеют высокую биодоступность, реже служат причиной побочных реакций, чем синтетические средства [36].

Экзогенное назначение разных средств для профилактики стоматологических заболеваний связано с существенным участием местных факторов в развитии болезней твердых тканей зубов и пародонта. К этим факторам относятся: неминерализованные и минерализованные отложения на зубах и характер их микрофлоры; нарушение состава, буферной емкости и количества ротовой жидкости; снижение резистентности эмали зуба к влиянию кислот, обусловленное, как правило, недостаточной минерализацией твердых тканей зуба. Поэтому средства и методы экзогенной профилактики основных стоматологических заболеваний направлены преимущественно на освобождение от зубных отложений, насыщение тканей зуба минеральными компонентами, нормализацию защитных функций слюны [28, 81, 112, 144, 190, 193, 213, 216, 220, 229].

Проведенные исследования фитоадаптогенов показали, что исследуемые препараты имеют выраженное антиоксидантное и противовоспалительное действие на ткани пародонта. Установлено также, что они нормализуют показатели кальций-фосфорного обмена, вызывая снижение уровня кальция в крови за счет перераспределения его в костную ткань [81, 112].

Как и ранее, остается актуальным поиск новых перспективных препаратов-пародонтопротекторов и кариеспротекторов разнопланового действия на разные защитные звенья организма. В этом плане интерес представляют препараты на основе биофлавоноидов с разнообразными

биологическими функциями, среди которых есть выраженные антиоксидантные, противовоспалительные, эстрогеноподобные эффекты и т.п. [28].

На сегодня очевидно, что при сниженной резистентности организма и нарушенных функциональных реакциях на фоне постоянной интоксикации любая специфическая терапия основных стоматологических заболеваний разрешает получить лишь временный эффект, при этом высокой остается вероятность рецидивирования [131].

На наш взгляд, на фоне постоянной интоксикации организма в условиях химического производства и специальной терапии стоматологических заболеваний необходимо обеспечить переход функциональных реакций в организме на нормальный физиологический уровень, что гарантирует снижение или ликвидацию рецидивов. При этом основной задачей является обеспечение стабильности достигнутого эффективного уровня адапционно-компенсаторных реакций [60, 180].

Наиболее перспективным для практической стоматологии способом переключения функциональных адапционно-компенсаторных реакций на нормальный физиологический уровень является повышение надежности их нейрогуморальной регуляции, т.е. функционального резерва и адаптационных возможностей организма [60, 193].

Растительные полифенолы и некоторые алкалоиды являются дублерами нейромедиаторов и ряда гормонов. Постоянное поступление их с пищей, либо в составе пищевых добавок, обеспечивает "экономия" этих биорегуляторов и, в целом, стабильность нервной и гуморальной регуляции гомеостаза [148, 216].

Из анализа данных литературы можно сделать вывод о высокой эффективности растительных полифенолов и созданных на их основе препаратов в нормализации метаболизма в тканях пародонта, обеспечении защитных эффектов пародонта к повреждающим агентам и способность их усиливать репарационную регенерацию структур пародонта, который

указывает на необходимость использования их как средств профилактики и лечения генерализированного пародонтита [28, 81, 112, 144, 190, 193, 213, 216, 229].

Учитывая высокий уровень распространенности патологии твердых тканей зубов и тканей пародонта у рабочих химической промышленности, а также нередкое сочетание их с общесоматическими и хроническими профессиональными заболеваниями, представляет значительный интерес разработка эффективного клинического алгоритма диагностики, лечения и прогнозирования заболеваний твердых тканей зубов и тканей пародонта у данного контингента работающих. В связи со снижением адаптационных резервов организма у таких рабочих и высокий риск дезадаптации при выборе оптимальной терапевтической схемы, как следует из анализа литературы, предпочтение следует отдавать комплексным подходам, с обязательным включением препаратов, обладающих адаптогенным и антиоксидатным действием [60]. Для выбора и разработки теоретического обоснования применения таких средств целесообразно проведение экспериментального исследования, с последующей клинической апробацией разработанного метода.

Выводы к разделу 1:

– Анализ литературных данных свидетельствует о том, что профилактика стоматологических заболеваний должна осуществляться по разным направлениям: улучшению условий труда; проведению профилактических мероприятий и оказание стоматологической помощи работникам химических предприятий с учетом вида профессиональных вредностей, интенсивности и продолжительности их воздействия на организм.

– На наш взгляд, при разработке лечебно-профилактического комплекса необходимо учитывать генетическую предрасположенность работников химических предприятий к той или иной стоматологической патологии, а также что воздействие должно осуществляться на различные защитные звенья организма для пролонгирования эффекта.

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Обоснование цели исследования.

Обоснованием цели исследования является широкая распространённость заболеваний твердых тканей зубов и тканей пародонта у работников химической промышленности. Имеющиеся научные работы, свидетельствуют о недостаточной эффективности проводимых организационных и лечебно-профилактических мероприятий, в которых, на наш взгляд, для достижения результата необходимо учитывать генетическую предрасположенность к различным стоматологическим заболеваниям, а также использовать комплексы адаптогенных, антиоксидантных, противовоспалительных препаратов и детоксикантов, воздействующих на разные защитные системы организма на разных иерархических уровнях.

2.2. Дизайн экспериментальных и клинических исследований.

Было обследовано 120 человек возраста 20-60 лет непосредственно занятых в производстве Черкасского производственного объединения «Азот», выпускающего различную химическую продукцию, а также 60 человек студентов 18–25 лет стоматологического колледжа, расположенного в районе предприятия. При этом оценивались поражения и их структура твердых тканей зубов (КПУз, КПУп), тканей пародонта (РМА, %, кровоточивость, проба Шиллера-Писарева, наличие патологического кармана), гигиена полости рта (индексы Silness-Loe, Stallard), денситометрические показатели пяточной кости (SOS, BUA, BQI), а также биохимические показатели ротовой жидкости (активность уреазы, каталазы, эластазы, лизоцима, содержание МДА).

В экспериментальных исследованиях была проведена оценка эффективности пародонтопротекторного действия, разработанного для работающих в химической промышленности лечебно-профилактического комплекса препаратов и его составляющих, содержащего «Адаптол» (адаптоген, антиоксидант, детоксидант), «Остеовит» (местно и системно набор макро- и микроэлементов), «Альбумин» (белок-гликозаминогликаны). Опыты были проведены на 30 белых крысах-самцах линии Вистар (возраст 1 месяц, живая масса 60-70 г). 10 крыс содержались на диете Вивария (интактная группа), 10 — на перекисной модели пародонтита и 10 — на модели перекисной пародонтит + профилактический комплекс препаратов. Профилактику препаратами в третьей группе начинали с первого дня эксперимента. Ежедневно крысам вводили адаптол, остеовит и альбумин в виде водной суспензии внутрижелудочно утром натощак. После чего на слизистые полости рта крыс наносили гель «Остеовит». Был произведен перерасчёт доз препаратов с учётом веса крыс: Остеовит – 300 мг/кг; Адаптол – 90 мг/кг; Альбумин – 2,5 г/кг; Гель – 0,5 мл/крысу. Эксперимент продолжался в течение 30 дней, по истечении которых у крыс под наркозом и пилокарпиновой стимуляцией собирали ротовую жидкость, а затем их умерщвляли. Выделяли блоки челюстей с зубами, в которых определяли степень атрофии альвеолярного отростка, активности фосфатаз и протеиназ в костной ткани челюсти и в тканях десны [94, 105]. В ротовой жидкости, сыворотке крови крыс, тканях десны и костных тканях определяли активность уреазы, лизоцима, каталазы, эластазы, содержание малонового диальдегида (МДА), щелочной и кислой фосфатаз, общую протеолитическую активность (ОПА).

В клинике, в углублённых исследованиях, принимало участие 44 человека мужчин и женщин возраста 30–40 лет (23 чел. — основная группа, 21 чел. — группа сравнения) непосредственно занятых в химическом производстве предприятия «Азот». Пациенты группы сравнения получали только базовую терапию (санация полости рта и профессиональная гигиена).

Пациенты основной группы, кроме базовой терапии, получали разработанный для работников химической промышленности лечебно-профилактический комплекс препаратов (табл. 2.1).

Таблица 2.1

**Лечебно-профилактический комплекс профилактики
стоматологических осложнений у работников химического производства**

№ п/п	Препарат	Применение, сроки	Механизм действия
1	Адаптол	по инструкции 2 раза в году 1 месяц	детоксикант, адаптоген, антиоксидант
2	Остеовит таблетиров.	по инструкции 2 раза в году 1 месяц	набор макро- и микроэлементов, стимуляция остеогенеза
3	Остеовит-гель	вечером с каппой 2 раза в году 1 месяц	реминерализация (набор макро- и микроэлементов)
4	Альбумин	по инструкции 2 раза в году 1 месяц	нормализация процессов в твёрдых тканях зубов и тканях пародонта
5	Зубные пасты: Лакалут-актив, Лакалут-альпин, Лакалут- фитоформула	10 дней утром 1 месяц вечером 1 месяц 2 раза в году	антимикробное действие набор макро- и микроэлементов противовоспалительный механизм
6	Ополаскиватель «Элюдрил»	2 раза в день 1 месяц после еды 2 раза в году	противовоспалительное, бактерицидное

При этом оценивались в исходном состоянии, через 3, 6 и 12 месяцев показатели твёрдых тканей зубов, тканей пародонта, уровень гигиены полости рта, биохимические параметры ротовой жидкости (активность каталазы, уреазы, лизоцима, степень дисбиоза, индекс АПИ), в исходном

состоянии и через 6 месяцев в сыворотке крови (активность аминотрансфераз АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, каталазы, содержание МДА, индекс АПИ).

У каждого из отобранных из основной группы и группы сравнения 10-ти пациентов брали соскоб буккального эпителия со слизистой полости рта. Эпителий собирали в пробирку Eppendorf со стерильным физиологическим раствором. Все полученные биоматериалы транспортировали в лабораторию в специальных термоконтейнерах при температуре 4 °С [189]. Определяли аллельные варианты генов *CollA1* (белок матрицы костной ткани), *ММП9* (деградация внеклеточного матрикса), *СТР С1377Т* (остеопороз), *ВДР* (рецептор витамина D), *IL-6 G(-174)* (метаболизм остеокостов и остеобластов), *IL1B С3954Т* (резорбция костной ткани), *TNFA* (провоспалительный цитокин) и гены первой и второй фазы детоксикации — *Сур1А1 А1506G*, *Сур3А4*, *GSTM1* и *NAT2*.

Кроме того, у пациентов основной группы и группы сравнения в процессе лечения определялись биофизические и оптические показатели ротовой жидкости, зарядовое состояние клеток буккального эпителия, состояние микрокапиллярного русла десны, денситометрические показатели костного метаболизма.

2.3. Методы исследования.

2.3.1. Клинические методы исследования. Состояние твердых тканей зубов оценивали по индексам КПУз и КПУп [158].

Состояние тканей пародонта определяли с помощью индексов РМА, %, Шиллера-Писарева, Community Periodontal Index Treatment of Needs (СРITN) [158].

Гигиеническое состояние ротовой полости определяли с использованием индексов Sinless Loe и Stallard [158].

2.3.2. Экспериментальные методы исследования.

Степень атрофии альвеолярного отростка у животных определяли методом биометрии для определения линейных размеров обнажения корней моляров по методу Николаевой А.В. [66, 69]. Измерение обнажения каждого корня проводили на мацерированных нижнечелюстных блоках по язычной поверхности моляров с помощью бинокулярного микроскопа, в окуляре которого находилась шкала с ценой деления 0,05 мм. Величину относительного обнажения корней моляров рассчитывали по формуле (в процентах):

$$K = \frac{l \cdot 100}{M}, \quad (2.1)$$

где K – величина относительного обнажения корней в процентах; l – расстояние от края альвеолы до анатомической шейки зуба; M – расстояние от края альвеолы до вершины бугорка зуба.

Ткань десны для биохимических исследований иссекали общепринятым методом, тщательно промывали холодным 0,85 % раствором NaCl, высушивали фильтровальной бумагой и сохраняли до исследования при температуре -10^0 С. Гомогенаты тканей пародонта и костных тканей готовили на физиологическом растворе из расчета 20 мг сырой ткани на 1 мл раствора.

Кроме того, в экспериментальных исследованиях оценивались в тканях десны, сыворотке крови, ротовой жидкости и костных тканях, активность эластазы, каталазы, содержание МДА (маркеры воспаления), показатели характеризующие антиоксидантно-прооксидантную систему (индекс АПИ), активность лизоцима (антимикробный фактор) и уреазы (маркер микробной обсеменённости), кислой и щелочной фосфатаз (маркеры процессов минерализации).

2.3.3. Биохимические методы исследования. Ротовую жидкость собирали утром натощак в центрифужные пробирки в течение 5 минут. Хранили до проведения анализов при -20°C . Перед исследованием размораживали при комнатной температуре, центрифугировали при 3,5 тис. об/мин 15 мин.

Определение активности уреазы в ротовой жидкости проводили методом, основанным на способности этого фермента расщеплять мочевины до аммиака, который с реактивом Несслера даёт жёлтое окрашивание. Интенсивность окраски пробы прямо пропорциональна активности уреазы, которую выражали в микромолях аммиака, образовавшегося за 1 минуту в 1 мл ротовой жидкости [39].

Определение активности лизоцима в ротовой жидкости проводили бактериологическим методом, основанном на способности лизоцима лизировать бактерии. При взаимодействии лизоцима с субстратом *Micrococcus lysodeikticus* наблюдается просветление субстрата, которое регистрируют спектрофотометрически. Степень просветления пропорциональна активности лизоцима, которую выражали в ед/мл ротовой жидкости [95].

Активность каталазы в ротовой жидкости определяли при помощи метода, основанного на способности перекиси водорода, не прореагировавшей с каталазой, соединяться с солями молибдена в стойкий оранжевый комплекс. Интенсивность окраски пропорциональна активности каталазы, которую выражали в милликаталах/л ротовой жидкости [50].

Содержание малонового диальдегида определяли при помощи реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой, в результате которой образуется окрашенный триметиловый комплекс. Концентрация малонового диальдегида пропорциональна экстинкции в реакционной среде исследуемой пробы, выражали в микромолях/л ротовой жидкости [148].

В эксперименте активность щелочной и кислой фосфатаз определяли при помощи субстрата п-нитрофенилфосфата. При воздействии фосфатаз

костной ткани от субстрата отщепляется п-нитрофенол, имеющий в щелочной среде жёлтый цвет. Интенсивность окраски пропорциональна активности фермента. Активность ферментов выражали в милликаталах на 1 л ротовой жидкости (мкат/л). За 1 катал принимали активность фермента, способную образовать 1 моль п-нитрофенола [94].

Активность эластазы оценивали по гидролизу синтетического субстрата N-t-BOC-L-alanin-p-nitrophenyl ester (Германия «Sigma»). Под действием эластазы от субстрата отщепляется п-нитрофенол, дающий желтое окрашивание, интенсивность которого пропорциональна активности фермента [232]. Активность эластазы выражали в нанокаталах на 1 л ротовой жидкости, 1 катал – это активность эластазы, катализирующая отщепление 1 моля п-нитрофенола.

Общую протеолитическую активность (ОПА) определяли по методу Kunitz в модификации Р.Д. Барабаша и А.П. Левицкого, основанного на гидролизе субстрата казеина при рН 7,6. После гидролиза субстрата протеазами костной ткани нерасщепленный казеин отделяется с помощью трихлоруксусной кислоты, а количество продуктов расщепления (свободные аминокислоты, олигопептиды) определяют колориметрически при помощи реакции с реактивом Фолина [17]. ОПА выражали в микрокаталах на 1 л ротовой жидкости (мккат/л). За 1 катал принимали активность ферментов, способную к образованию 1 моля тирозина.

Индекс АПИ рассчитывали как отношение активности каталазы к содержанию МДА.

2.3.4. Молекулярно-генетические методы исследования. У каждого из отобранных из основной группы и группы сравнения 10-ти работников химического производства предприятия «Азот» г. Черкассы брали соскоб буккального эпителия со слизистой полости рта. Эпителий собирали в пробирку Eppendorf со стерильным физиологическим раствором. Все полученные биоматериалы

транспортировали в лабораторию в специальных термоконтейнерах при температуре 4 °С. Выделение и очистку ДНК из буккальных клеток проводили по методу Деллапорта [189].

Определяли содержание ДНК на спектрофотометре (Nanophotometr, Implen), отобрав аликвоту 5 мкл непосредственно из пробирки с раствором ДНК. Аллельные варианты генов Col1A1 (белок матрицы костной ткани), ММП9 (деградация внеклеточного матрикса), ВДР (рецептор витамина D), IL-6 G(-174) (метаболизм остеокостов и остеобластов), IL1B C3954T (резорбция костной ткани), TNFA (провоспалительный цитокин) и гены первой и второй фазы детоксикации — Cyp1A1 A1506G, Cyp3A4, GSTM1 и NAT2 оценивали методом аллель специфической полимеразной цепной реакцией (ПЦР). Амплификацию исследуемых участков генов проводили параллельно в двух эппендорфах для нормального и мутантного варианта гена в 20 мкл буферного раствора (фирма «Fermentas») и 100 нм каждого олигонуклеотидного праймера, 100-150нг ДНК. Аллельные варианты генов CTR C1377T (остеопороз) выявляли методом ПЦР-ПДРФ, обрабатывая амплификаты соответствующим ферментом рестрикции. В ходе выполнения работы исследовали полиморфные варианты генов глутатион-S-трансферазы M1 (ген GSTM1) и глутатион-S-трансферазы T1 (ген GSTT1)- наличие или отсутствие делеции. ПЦР проводили на амплификаторе BIO-RAD (США) и экспериментально подбирали необходимую программу смены температур и длительности каждого шага реакции для определения полиморфизма исследуемых генов. Всего в исследовании было проведено 10 ПЦР-реакций (табл. 2.2).

Таблица 2.2

Последовательность праймеров и условия проведения ПЦР- анализа

Название	Ген	Полиморфизм	Последовательность Олигонуклеотидов	T отжига	Фермент рестрикции	Фрагменты (п.о.)
1	2	3	4	5	6	7
Мутация цитохрома P450	CYP1A1	A1506G Ile462Val	f-TAGGAGTCTTGTCTCATGCC r-GCACTTAAGCAGTCTGTTTGA	55	MspI	AA-389, AG- 89,208,110 GG-208,110
глутатион-S-Трансфераза	GSTM1	делеция	TGCTTCACGTGTTATGGAGGTTT GTTGGGCTCAAATATACGGTGG	60		219, делеция
ариламин-М-ацетилтрансфераза 2	NAT2	C481T	-	-	-	-
ариламин-М-ацетилтрансфераза 2	NAT2	-	-	-	-	-
Коллаген костной ткани	Col1A1	Sp1,G2046T, Rs1800012	f-GTTGTCTAGGTGCTGGAGGTT r-GGCGAGGGAGGAGAGAAGG f1-CCCGCCACATTCCTGG r1-CCCGCCCCCATTCCTGG	63		180 N/M
Метаболизм кальция. Рецептор кальцитонина	CTR (CALCR)	C1377T Pro/Leu	f-CTCAGTGATCACGATACTGTG r-ATTCAGTGGAACCAGCGTTGG	59	AluI	CC-228 TT-120, 108 CT- 228,120,108
Рецептор витамина D	VDR	T352C Rs 731236	f-CAG AGG ATG GAC AGG GAG CAA r-GCA ACT CCT CAT GGC TGA GGTCTC	63	TaqI	TT-493, 247 Tt- 493,291,247, 202 tt- 291,247,202
	Интерлейкин1B	IL1B C3954T rs1143634	Cf-GCT TTT TTG CTG TGA GTC CCG Tf-CTC AGG TGT CCT CGA AGA AAT CAA R-GAATTAGCAAG CTGCCAGGAG		60	
Мутация интерлейкина IL-6	IL-6	G(-174)C rs1800795	Gf-TCCCCCTAGTTGTGTCTCGCG Cf-CTGCACTTTATCCCCTAGTTGTGT R- TGAGGGTGGGGCCAGAGCCATGCC	60		Интерлейкин 1B

Продолжение табл. 2.2

1	2	3	4	5	6	7
Мутация фактора некроза опухоли альфа	TNF	G(-308)A Rs1800629	G-ATAGGTTTTGAGGGGCATGG' A-AATAGGTTTTGAGGGGCATGA R-TCTCGGTTTCTTCTCCATCG	55	-	184

2.3.5. Биофизические и оптические методы исследования. Денситометрический метод исследования. Исследование проводилось с помощью денситометра "Sonost 2000" (Корея) определяя:

- SOS - скорость распространения ультразвука, через пяточную кость, выражается в м/с и зависит от плотности и минерализации кости;

- BUA - широкополосное ослабление ультразвука — характеризует ослабление интенсивности ультразвука в среде его распространения, выражается в дБ/мГц и отображает не только плотность кости, но и количество, размеры и пространственную ориентацию трабекулярной костной ткани, т.е. ее архитектуру.

- BQI - индекс качества кости вычисляется по показателям SOS и BUA и отображает интегрально состояние костной ткани пациента относительно категории взрослых людей в возрасте 20 лет.

Оценка зарядового состояния клеток буккального эпителия. Метод предложен в работе [62]. Оценивается процент электрофоретически подвижных ядер клеток буккального эпителия (КБЭ), процент подвижных плазмолемм КБЭ, амплитуды смещения ядер и плазмолемм и их отношения. Все эти величины связаны с уровнем неспецифической резистентности в полости рта и зависят от степени воспалительного процесса в тканях пародонта и интенсивности кариозного процесса. Этот метод обследования позволяет судить об уровне адаптационных и функциональных реакций в полости рта и переходных процессах в результате проводимых профилактики и лечения.

Клетки буккального эпителия брались натошак после полоскания полости рта, легким соскобом. Препараты готовились по методике [163]. Процент подвижных ядер и плазмолемм КБЭ оценивался с помощью биологического микроскопа при увеличении $480\times$ для 100 неповрежденных клеток в каждом препарате. Амплитуды смещения ядер и плазмолемм оценивались с помощью окулярной линейки.

Спектроколориметрические методы исследования тканей пародонта позволяют оценить состояние микрокапиллярного русла десны десны, возникновение и вид функциональной гиперемии под действием регламентированной жевательной нагрузки (ЖН), которая определяется состоянием клеток организма и их способностью реагировать на факторы воздействия, состоянием капилляров, тонусом сосудов, адекватной вазомоторной реакцией. Метод основан на том, что кровоток в десне составляет 70 % от общего кровообмена тканей пародонта. В случае интактного пародонта ЖН всегда вызывает положительную гиперемию, которая заключается в увеличении на определенное время кровенаполнения в артериальной и венозной части микрокапиллярного русла. При этом наблюдается, как правило, незначительная барьерная проницаемость слизистой десны для раствора Шиллера-Писарева (Ш-П), высокая концентрация оксигемоглобина и отсутствие метгемоглобина в крови. При наличии воспалительных процессов, в том числе и скрытых, в тканях пародонта кровообмен в капиллярном русле под действием жевательной нагрузки уменьшается и зависит от степени воспаления. При этом отмечается повышенная барьерная проницаемость для красителей, наличие реакций на гликоген, сниженная концентрация оксигемоглобина. Все оптические и цветовые параметры при этом фиксируются в координатах цвета и в виде спектрального распределения коэффициента отражения света [117, 118].

2.3.6. Статистическая обработка результатов. Все результаты исследований обрабатывались статистически с помощью

программы STATISTICA 6.1 для оценки погрешностей и достоверности результатов.

Для определения степени различия тех или иных выборок по результатам эпидемиологическим обследованиям был использован t-критерий Стьюдента [84].

t-критерий Стьюдента является статистическим тестом, в котором статистика критерия имеет распределение Стьюдента. Наиболее часто t-критерий применяется для проверки равенства средних значений в двух выборках. Нулевая гипотеза предполагает, что средние значения равны.

Все разновидности критерия Стьюдента являются параметрическими и основаны на дополнительном предположении о нормальности выборки данных. Поэтому перед применением критерия Стьюдента рекомендуется выполнить проверку нормальности. Также при анализе были использованы инструменты регрессионного анализа [155]. Различают однофакторные (парные) и многофакторные регрессионные зависимости. Парная регрессия при парной зависимости может быть аппроксимирована прямой линией, параболой, гиперболой, логарифмической, степенной или показательной функцией, полиномом и др. Двухфакторное поле можно аппроксимировать плоскостью, параболоидом второго порядка, гиперболоидом. При построении теоретической регрессионной зависимости используется метод наименьших квадратов (МНК). Суть МНК заключается в следующем: из всего множества линий, которые можно провести через экспериментальные точки на корреляционном поле, линия регрессии $y = b_1 + b_0x$ выбирается так, чтобы сумма квадратов расстояний по вертикали между экспериментальными точками и этой линией была наименьшей. Расстояния между экспериментальными точками и линией регрессии есть отклонения e_i . Следовательно, при использовании МНК минимизируется следующая функция:

$$\sum_{i=1}^n e_i^2 = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y}_i)^2 = \sum_{i=1}^n (y_i - b_0 - b_1 x_i)^2, \quad (2.2)$$

Для определения степени взаимозависимости выборок данных был использован линейный коэффициент корреляции (коэффициент корреляции Пирсона) [81], который можно определить по следующей формуле:

$$r_{XY} = \frac{\text{cov } XY}{\sigma_X \sigma_Y} = \frac{\sum (X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{\sqrt{\sum (X - \bar{X})^2 \sum (Y - \bar{Y})^2}}, \quad (2.3)$$

Для графического представления подобной связи можно использовать прямоугольную систему координат с осями, которые соответствуют обеим переменным. Каждая пара значений маркируется при помощи определенного символа. Такой график называется «диаграммой рассеяния»

В анализе использовался принцип спектрального разложения матрицы и расчет собственных значений [53] для решения задачи поиска количества значимых факторов среди представленных компонент. Критерием использовалось правило Кайзера, согласно которому значимы те главные компоненты, для которых λ_i (собственное значение) превосходит среднее значение λ . Правило Кайзера хорошо работает в простых случаях, когда есть несколько главных компонент с λ_i , намного превосходящими среднее значение, а остальные собственные числа меньше него. В более сложных случаях оно может давать слишком много значимых главных компонент. Если данные нормированы на единичную выборочную дисперсию по осям, то правило Кайзера приобретает особо простой вид: значимы только те главные компоненты, для которых $\lambda_i > 1$.

Для группировки параметров и выявления латентных факторов использовался иерархический кластерный анализ [236], графическим результатом которого является дендрограмма. Под дендрограммой обычно понимается дерево, то есть граф без циклов, построенный по матрице мер близости. Дендрограмма позволяет изобразить взаимные связи между объектами из заданного множества. Для создания дендрограммы требуется матрица сходства (или различия), которая определяет уровень сходства между парами объектов.

В настоящем исследовании в качестве компьютерной среды

статистической обработки данных и моделирования был использован язык R программирования для статистической обработки данных и работы с графикой, а также свободная программная среда вычислений с открытым исходным кодом в рамках проекта GNU.

Выводы к разделу 2:

- Приведено обоснование цели работы.
- Дана краткая характеристика объектов экспериментальных и клинических исследований.
- Дана характеристика использованных препаратов и методов воздействия, обоснование и методика их использования.
- Выбраны и описаны методы контроля и статистического анализа результатов исследований, использованные в работе.

Результаты раздела опубликованы в работах [61, 63, 64, 67, 68, 69, 70, 71].

РАЗДЕЛ 3

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ И СТРУКТУРА ОСНОВНЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К НИМ У РАБОТНИКОВ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

3.1. Основные стоматологические заболевания работников химической промышленности.

Проведенное в рамках мониторинга стоматологической заболеваемости изучение основных индексов, характеризующих состояние твердых тканей зубов, тканей пародонта, состояние полости рта у рабочих завода «Азот» (г. Черкассы) свидетельствует о высокой частоте возникновения основных стоматологических заболеваний (табл. 3.1–3.6).

Интенсивность поражения зубов кариесом, оцениваемая по индексам КПУз и КПУп, с возрастом увеличивалась – от 12,4 в группе 20-40 лет до 15,3 в группе меньше 40 лет. В структуре индекса КПУп кариозные зубы составляют по группе 20-40-летних 14,9 %, запломбированные зубы – 70,2 %, а удаленные – 14,9 %. В структуре кариозных полостей осложнённые формы кариеса составляли 17,1 %. Подобная структура в индексе КПУп отмечена и у возрастной группы > 40 лет. Так, кариозные зубы составляли 10 %, запломбированные – 74 % и удалённые – 16 %. При этом в структуре кариозных зубов осложнённые формы кариеса составили 19,5 %.

В среднем по заводу у обследованных 20-60 летних мужчин и женщин интенсивность поражения кариесом зубов составила 14,3 зуба в среднем по группе, что коррелирует с данными Гавришук А.В., (2014) и др. по заводам металлургического и химического производства Украины. Индекс КПУп составил 15,12 зуба на одного обследованного. Очевидно, что уровень оказания стоматологической помощи на предприятии удовлетворительный,

т.к. запломбированные зубы в структуре КПУп составили 72,88 %, удалённые зубы – 15,5 %, а кариозные – лишь 11,6 %. Однако 18,4 % кариозных зубов нуждаются в эндодонтическом лечении.

При осмотре 18-20-летних студентов медицинского колледжа в г. Черкассы установлено, что индексы КПУз и КПУп составили соответственно 6,52 и 6,88 зуба по группе. Структура поражения была иной – 41 % составляли незапломбированные кариозные зубы, 55,5 % было запломбированных зубов и удалённые зубы составляли 3,5 %. В структуре поражения кариозных зубов 2,1 % нуждались в эндодонтическом лечении.

Эти данные свидетельствуют о низкой мотивации студентов на профилактику, гигиену и лечение кариозных зубов, плохой первичной профилактики и обучении медицинских работников среднего звена, участвующих в дальнейшем в профилактических программах у населения.

Обращает на себя внимание то, что заболеваемость кариесом зубов у студентов медицинского колледжа вдвое ниже, чем у возрастной группы рабочих завода 20-40 лет, что свидетельствует о необходимости назначения профилактических комплексов уже в первый период работы на вредных производствах и, в первую очередь, на химических производствах.

Состояние гигиены полости рта у рабочих завода «Азот» от возраста не изменялось. Уровень гигиены полости рта в 59,5 % случаев был удовлетворительным, в 9,5 % случаев – плохим; у 28,6 % рабочих уровень гигиены был удовлетворительным и у одной женщины из группы 20-40 лет – хороший. В то же время в группе 18-20 летних студентов медицинского колледжа у 72 % студентов был неудовлетворительный уровень гигиены и лишь 28 % был удовлетворительный.

Индексы Silness-Loe и Stallard'a не отличались в медицинском училище и у рабочих завода «Азот», что связано, безусловно, с уровнем гигиены и мотивированностью как рабочих, так и студентов-медиков.

Состояние тканей пародонта у рабочих завода «Азот» в возрастной группе 20-40 лет имело гендерные особенности – индекс Parma был выше в 2

раза у мужчин. Эта же тенденция отмечена и в индексах «зубной камень» и «кровоточивость», что связано, видимо, с более четкой мотивацией женщин к лечению и уходу за полостью рта.

У студентов медицинского колледжа распространённость индекса РМА была вдвое ниже, чем у рабочих завода возраста 20-40 лет. Индекс кровоточивости был в 2,34 раза ниже, показатель пробы Шиллера-Писарева – ниже в 1,3 раза, индекс «зубной камень» – в 1,89 раза, а наличие патологического кармана – в 19,3 раза меньше.

Таблица 3.1

**Структура и интенсивность поражения кариесом зубов
у рабочих завода «Азот» г. Черкассы, $M \pm m$**

Группы	КПУз	КПУп	К	П	У	Осложнение
20-30 лет женщины	13,3±1,1	13,7±1,0	1,9±0,2	9,4±1,0	2,4±0,1	0,2±0,03
20-40 лет мужчины	10,6±1,0	11,6±1,1	2,0±0,2	8,6±1,0	1,0±0,1	0,3±0,03
20-40 лет среднее	12,4±1,1	13,0±1,2	1,93±0,2	9,13±1,0	1,93±0,1	0,25±0,03
старше 41 лет женщины	16,9±1,3	18,0±1,2	1,41±0,2	13,8±1,0	2,82±0,1	0,27±0,03
старше 41 лет мужчины	9,5±1,0	9,7±1,0	2,5±0,2	5,5±0,6	1,67±0,1	0,5±0,03
старше 41 лет среднее	15,3±1,2	16,2±1,3	1,64±0,2	12,0±1,0	2,6±0,1	0,38±0,03

Таблица 3.2

**Структура поражения кариесом зубов у студентов
Черкасского медицинского колледжа, М ± m**

Группы	КПУз	КПУп	К	П	У	Осложнение
Девушки	7,12±0,6	7,47±0,5	2,73±0,2	4,5±0,2	0,23±0,2	0,09
Юноши	5,25±0,6	5,62±0,5	3,0±0,2	2,37±0,2	0,25±0,2	0
Среднее по обследованной группе	6,52±0,6	6,88±0,5	2,82±0,2	3,82±0,2	0,24±0,2	0,045

Таблица 3.3

**Структура поражения тканей пародонта у рабочих
завода «Азот» г. Черкассы, М ± m**

Группы	РМА, %	Индекс кровоото- чивости, баллы	Проба Шиллера- Писарева, баллы	Зубной камень, баллы	Патол. карман, мм
Женщины 20-40 лет	33,3	0,97±0,1	1,74±0,2	1,67±0,2	0,95±0,1
Мужчины 20-40 лет	56,2	1,58±0,1	2,13±0,2	2,57±0,2	0,61±0,1
Среднее 20-40 лет	40,9	1,18±0,1	1,87±0,2	1,97±0,2	0,78±0,1
Женщины старше 41 года	38,5	1,13±0,1	1,93±0,2	2,11±0,2	2,11±0,1
Мужчины старше 41 года	36,4	1,33±0,1	1,93±0,2	2,6±0,2	2,81±0,1
Среднее старше 41 года	38,1	1,16±0,1	1,93±0,2	2,2±0,2	2,46±0,1

Таблица 3.4

**Состояние тканей пародонта у студентов
Черкасского медицинского колледжа, $M \pm m$**

Группы	РМА, %	Индекс кровоото- чивости, баллы	Проба Шиллера- Писарева, баллы	Зубной камень, баллы	Патологический карман, мм
Девушки	19,8	0,44±0,05	1,48±0,1	1,05±0,1	0,03±0,005
Юноши	23,8	0,63±0,05	1,52±0,1	1,28±0,1	0,03±0,005
Среднее по обследованной группе	21,08	0,50±0,05	1,49±0,1	1,12±0,1	0,03±0,005

Таблица 3.5

**Состояние гигиены полости рта у рабочих
завода «Азот» г. Черкассы, $M \pm m$**

Группы	Silness- Loe	Stallard	Уровень гигиены			
			плохой	неудовлетво- рительный	удовлетвори- тельный	хороший
Женщины 20-40 лет	1,43±0,1	1,37±0,1	–	50 %	40 %	10 %
Мужчины 20-40 лет	1,96±0,1	2,15±0,1	–	100 %	–	–
Среднее 20-40 лет	1,61±0,1	1,63±0,1	–	66,6 %	26,7 %	6,7 %
Женщины старше 41 года	1,46±0,1	1,76±0,1	13,6 %	50 %	36,4 %	–
Мужчины Старше 41 года	1,97±0,1	2,17±0,1	20 %	80 %	–	–
Среднее старше 41 года	1,55±0,1	1,83±0,1	14,8 %	55,6 %	29,6 %	–

Таблица 3.6

**Состояние гигиены полости рта у студентов
Черкасского медицинского колледжа, $M \pm m$**

Группы	Silness-Loe	Stallard	Уровень гигиены	
			неудовлетво- рительный	удовлетвори- тельный
Девушки	1,45±0,1	1,63±0,1	61,8 %	38,2 %
Юноши	1,59±0,1	1,82±0,1	93,75 %	6,25 %
Среднее по обследованной группе	1,5±0,1	1,69±0,1	72 %	28 %

Анкетирование по гигиене полости рта и питанию было проведено с учётом гендерных особенностей. Так, 100 % осмотренных женщин проводили регулярную гигиену полости рта, в 87,8 % случаев чистили зубы 2 раза в день, а 12,2 % – 1 раз в сутки. У мужчин лишь 44,4 % регулярно чистили зубы, 22,2 % это делали нерегулярно, а 33,4 % – не чистили зубы вообще.

Оценивая ряд вопросов по питанию из анкет, мы пришли к выводу, что рабочие предприятия в 83,6 % случаев питаются регулярно дома, в 32,2 % случаев обедают в столовой. У женщин в 92 % превалируют овощи, фрукты и мясо, несколько ниже – 87,8 % отдают предпочтение рыбе, хлебобулочным изделиям предпочитают 52,3 % женщин, а сладкое – 67,9 %. Среди мужчин 84,5 % любят мясо и фрукты, меньше – 73,3 % – овощи, около 79 % – рыбу. Хлебобулочные изделия употребляют 69 % мужчин. Сладкое любят 52,8 %.

Результаты анкетирования свидетельствуют о необходимости первичной профилактики у рабочих завода, привлечения гигиениста зубного для проведения профессиональной гигиены, контролируемой чистки зубов и бесед о рациональном питании.

Проведенные денситометрические исследования состояния костного метаболизма у рабочих химического производства «Азот» свидетельствуют

об ухудшении с возрастом (с продолжительностью работы) основных показателей состояния у них костных тканей (табл. 3.7). Скорость распространения ультразвуковой волны (SOS), характеризующая общую минерализацию кости, к 50 годам уменьшается в среднем на 29 м/с, т.е. всего на 2 %. В то же время, индекс BUA, характеризующая архитектуру кости, уменьшился на 28 %, а индекс качества кости — на 21 %. Полученные данные свидетельствуют об ухудшении с ростом продолжительности работы в химическом производстве (с возрастом) в первую очередь структуры костной ткани, обычно наблюдающейся при остеопении и остеопорозе. Подобные изменения денситометрических показателей костной ткани для соответствующего возраста в среднем по Украине значительно меньше.

Таблица 3.7

Денситометрические показатели пяточной кости рабочих завода «Азот» г. Черкассы, М ± m

	Возраст, лет	SOS, м/с	BUA, дБ/МГц	BQI, от/ед	TScore,	TRatio	ZScore	ZRatio
Завод «Азот»	20	–	–	–	–	–	–	–
	30	1537,31±11	57,43±2,3	91,79±3,5	-0,70	87,41	-0,47	91,04
	40	1538,20±12	53,80±4,1	89,67±4,1	-0,82	85,40	-0,35	93,21
	50	1508,38±15	41,40±3,1	72,58±3,2	-1,73	69,33	-0,93	80,08
Среднее по Украине	20	1559,61±14	49,59±3,2	92,74±5,1	-0,67	88,09	-0,64	88,09
	30	1539,29±15	48,19±2,7	85,57±5,2	-0,91	81,33	0,78	83,45
	40	1546,89±16	50,03±3,7	88,76±4,7	-0,81	84,67	-0,43	93,54
	50	1537,70±17	45,84±3,1	83,35±3,6	-1,08	79,10	-0,40	92,13

3.2. Статистический анализ результатов обследования рабочих завода «Азот»

Для исследований были использованы данные эпидемиологических обследований в г. Черкассы (завод “Азот”). Рассматривалось несколько возрастных групп: «30-40 лет», «40-50 лет», «50-60 лет». В расчетах использовались средние значения показателей среди населения Украины, эти значения получены на основе усреднения значений соответствующего показателя в разных регионах Украины, не учитывая области с принципиальными отличиями (связанные со специфическими отклонениями, которые могут неверным образом повлиять на среднее). Были рассмотрены данные по показателям твердых тканей зубов (КПУз), тканей пародонта (РМА, кровоточивость, проба Шиллера-Писарева, зубной камень), результаты биохимического обследования ротовой жидкости пациентов (уреаза, лизоцим, МДА, каталаза, эластаза), а также денситометрические показатели (SOS, BUA, BQI).

Поскольку в статистическом анализе используется t-критерий Стьюдента, то необходимо убедиться, что распределение вероятностей используемых выборок является нормальным. Был использован визуальный метод оценки нормальности распределений. На рис. 3.1 приведены диаграммы квантиль-квантильных разбросов. Как видно из диаграммы, значения, соответствующие конкретному параметру, во всех случаях достаточно близко прилегают к линии, соответствующей нормальному распределению. Поэтому можно сделать вывод, что используемые выборки имеют нормальное распределение показателей и могут использоваться при необходимых статистических методах.

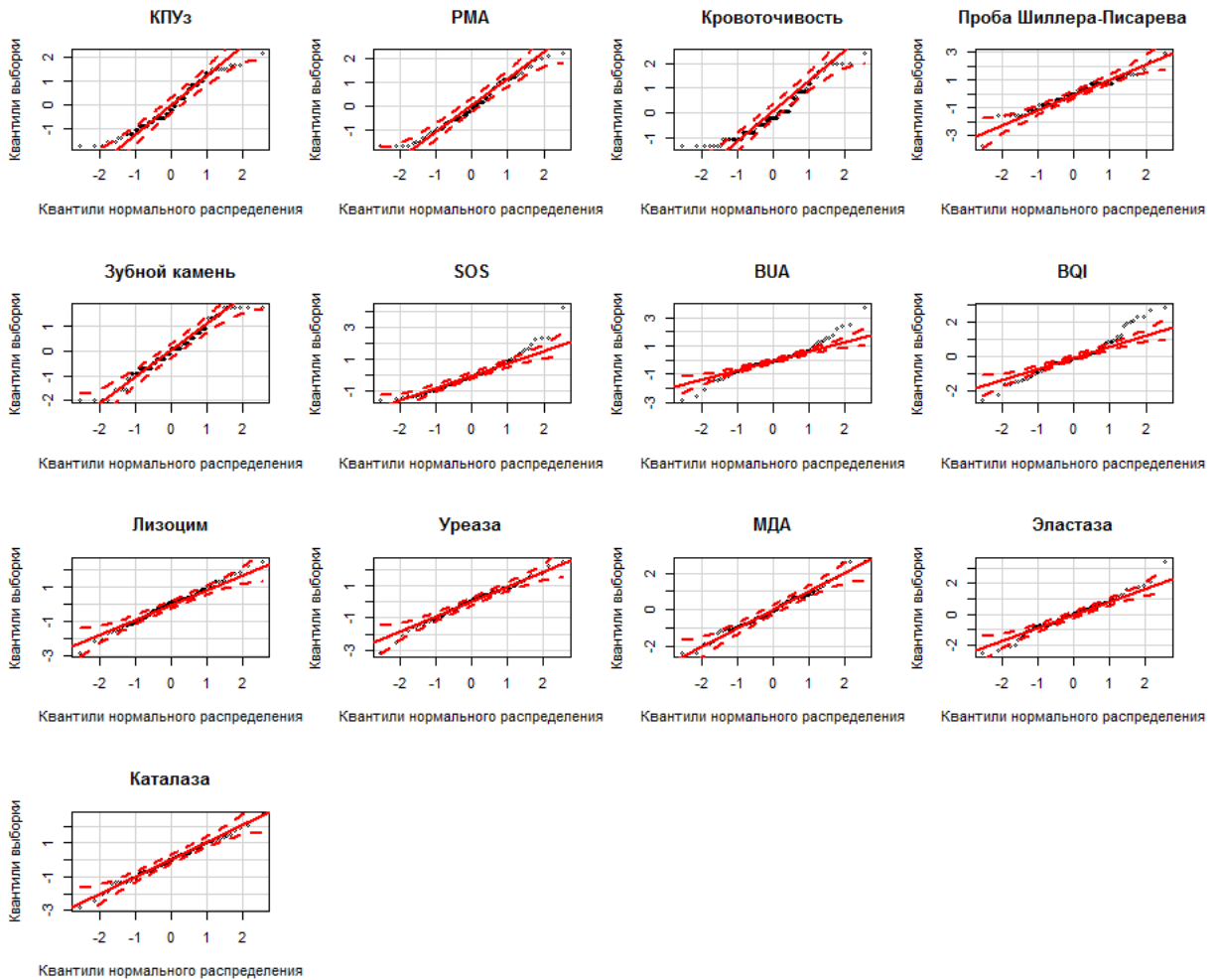


Рис. 3.1 – Диаграммы квантиль-квантильных разбросов для проверки нормальности распределений используемых показателей рабочих завода «Азот»

В табл. 3.8 приведены значения различных показателей стоматологического статуса рабочих завода «Азот». В таблице выделены возрастные группы «30-40 лет», «40-50 лет», «50-60 лет». Отдельно выделены группы «мужчины» и «женщины». Приведено сравнение со средними значениями по Украине.

Таблица 3.8

Сравнение показателей стоматологического статуса рабочих завода г. Черкассы со средними значениями по Украине

Нас. пункт	Возр. гр.	Пол	КПУз	РМА, %	Кровото- чивость, баллы	Проба Шиллера- Писарева, баллы	Зубной камень, баллы	SOS, м/с	ВUA, дБ/МГц	BQI	Лизоцим, ед/мл	Уреаза, мккат/л	МДА, мкмоль/л	Эластаза, мкат/л	Каталаза, мкат/л
Черкассы (завод)	30	м	10,60	56,20	1,58	2,13	2,57	1551,58	59,64	97,22	0,065	0,080	0,210	0,720	0,180
		ж	12,67	32,17	0,86	1,71	1,63	1529,39	56,20	88,77	0,030	0,000	0,780	0,435	0,185
		мж	11,93	40,75	1,12	1,86	1,97	1537,31	57,43	91,79	0,087	0,040	0,400	0,578	0,183
	40	м	9,60	36,65	1,46	1,96	2,54	1552,73	53,50	93,58	0,160	0,020	0,400	1,550	0,230
		ж	16,63	37,31	1,07	1,84	1,94	1535,14	53,87	88,85	0,050	0,220	0,410	0,750	0,213
		мж	15,17	37,20	1,13	1,86	2,04	1538,20	53,80	89,67	0,048	0,153	0,405	0,950	0,218
	50	м	9,00	35,40	0,83	1,83	2,83	1506,90	50,80	79,00	–	–	–	–	–
		ж	18,33	44,33	1,51	2,17	2,89	1508,87	38,27	70,43	–	–	–	–	–
		мж	16,00	42,10	1,34	2,08	2,88	1508,38	41,40	72,58	–	–	–	–	–
Среднее по Украине	30	м	10,88	35,01	0,87	1,76	1,58	1545,34	52,52	90,18	0,119	0,288	0,314	0,737	0,174
		ж	12,74	35,02	0,91	1,78	1,71	1534,92	45,07	82,24	0,139	0,267	0,301	0,467	0,175
		мж	11,96	35,02	0,90	1,77	1,65	1539,29	48,19	85,57	0,131	0,275	0,307	0,602	0,174
	40	м	14,24	46,88	1,19	2,03	2,23	1556,57	51,71	91,98	0,107	0,402	0,363	1,550	0,111
		ж	15,74	30,18	0,91	1,74	1,66	1534,39	47,87	84,61	0,179	0,203	0,231	0,750	0,135
		мж	14,90	39,85	1,07	1,91	1,99	1546,89	50,03	88,76	0,118	0,372	0,343	0,950	0,115
	50	м	16,32	39,90	1,27	1,93	2,34	1539,11	46,26	84,02	0,068	0,515	0,532	–	0,351
		ж	17,43	35,21	1,04	1,92	1,90	1535,79	45,27	82,44	0,118	0,398	0,407	–	0,160
		мж	16,79	38,07	1,18	1,93	2,17	1537,70	45,84	83,35	0,080	0,487	0,502	–	0,304

П р и м е ч а н и е : погрешность для всех показателей (m) не превышало 20 %.

Анализ табл. 3.8 показал, что показатель КПУз у работников завода в г. Черкассах мало отличается от среднего по Украине по всем рассматриваемым группам. Однако стоит отметить различие этого показателя у мужчин и женщин. Кариес у мужчин во всех возрастных группах ниже, чем у женщин и практически одинаковый во всех возрастных группах (около 10). В то время как у женщин этот показатель выше и увеличивается с возрастом (12.67, 16.63, 18.33 соответственно).

Показатель тканей пародонта РМА, % у работников завода несколько выше, чем в среднем по Украине и увеличивается от 40,75 % у 30-летних до 42,10 % у 50-летних (среднее по Украине – от 35,02 % до 38,07 % соответственно). Индекс кровоточивости у работников завода выше, чем в среднем по Украине и увеличивается от 1,12 у 30-летних до 1,34 у 50-летних (среднее по Украине – от 0,90 до 1,18 соответственно). Показатель пробы Шиллера-Писарева у работников завода выше, чем в среднем по Украине и увеличивается от 1,86 у 30-летних до 2,08 у 50-летних (среднее по Украине – от 1,77 до 1,93 соответственно). Зубной камень у работников завода выше, чем в среднем по Украине и увеличивается от 1,97 у 30-летних до 2,88 у 50-летних (среднее по Украине – от 1,65 до 2,17 соответственно). Показатель денситометрии SOS у работников завода ниже, чем в среднем по Украине и уменьшается от 1537,31 м/с у 30-летних до 1508,38 м/с у 50-летних (среднее по Украине – от 1539,29 м/с до 1537,70 м/с соответственно).

Показатель денситометрии ВUA у работников завода возрастной группы «30-40 лет» выше, чем в среднем по Украине, а в возрастной группе «50-60 лет» ниже и уменьшается от 57,43дБ/МГц у 30-летних до 41,40 дБ/МГц у 50-летних (среднее по Украине – от 48,19 дБ/МГц до 45,84 дБ/МГц соответственно). Показатель качества кости ВQI у работников завода возрастной группы «30-40 лет» выше, чем в среднем по Украине, а в возрастной группе «50-60 лет» ниже и уменьшается от 91,79 у 30-летних до 72,58 у 50-летних (среднее по Украине – от 85,57 до 83,35 соответственно).

В табл. 3.9 и на рис. 3.2–3.9 приведено сравнение показателей стоматологического статуса для групп «норма», «остеопения», «остеопороз».

Таблица 3.9

Показатели стоматологического статуса рабочих завода «Азот» при различных нарушениях костного метаболизма,

M ± m

Заболевание	Возр. группа	Пол	КПУз	PMA, %	Кровото- чивость, баллы	Проба Шиллера- Писарева, баллы	Зубной камень, баллы	SOS, м/с	ВUA, дБ/МГц	BQI
Норма	30	м	8,67±1,0	54,67	1,66±0,2	2,28±0,4	2,56±0,3	1574±8	69±4	109±10
		ж	15,00±2,0	43,75	1,15±0,1	1,94±0,3	1,96±0,3	1563±8	74±4	110±11
		ср.	11,83	48,43	1,40	2,08	2,26	1568	71	110
	40	м	–	–	–	–	–	–	–	–
		ж	15,75±2,0	30,99	0,99±0,1	1,62±0,2	1,75±0,2	1550±9	65±5	100±8
		ср.	15,75	30,99	0,99	1,62	1,75	1550	65	100
Остеопения	30	м	13,50±1,2	58,50	1,45±0,12	1,92±0,2	2,60±0,3	1517±9	45±4	78±8
		ж	10,80±1,2	22,90	0,63±0,1	1,53±0,2	1,37±0,2	1502±7	41±5	71±8
		ср.	12,15	40,70	1,04	1,72	1,98	1509	43	74
	40	м	–	–	–	–	–	–	–	–
		ж	17,40±2,0	39,50	1,03±0,1	1,97±0,3	2,01±0,2	1523±8	45±5	80±9
		ср.	17,40	39,50	1,03	1,97	2,01	1523	45	80
	50	м	–	–	–	–	–	–	–	–
		ж	19,50±2,2	41,00	1,67±0,15	2,25±0,3	2,84±0,3	1515±7	47±4	77±10
		ср.	19,50	41,00	1,67	2,25	2,84	1515	47	77
Остеопороз	50	м	–	–	–	–	–	–	–	–
		ж	16,00±2,0	51,00	1,20±0,1	2,00±0,3	3,00±0,3	1495±7	20±3	56±8
		ср.	16,00	51,00	1,20	2,00	3,00	1495	20	56

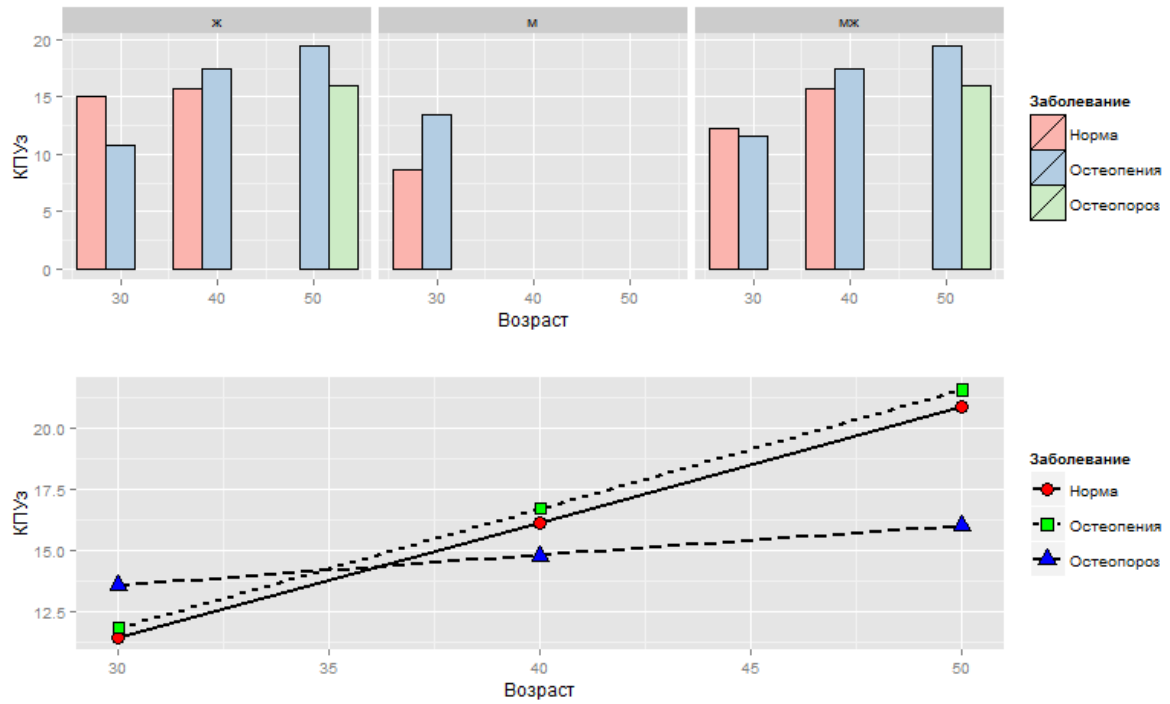


Рис. 3.2 – Зависимость показателя КПУз от возраста и различных нарушений костного метаболизма

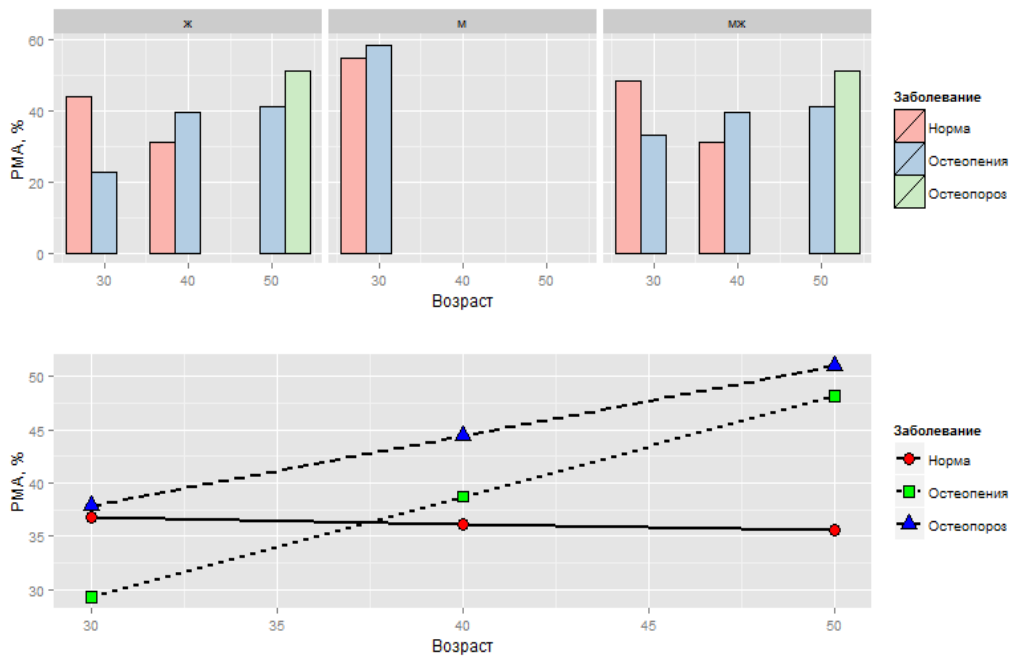


Рис. 3.3 – Зависимость состояния тканей пародонта (РМА) от возраста и различных нарушений костного метаболизма

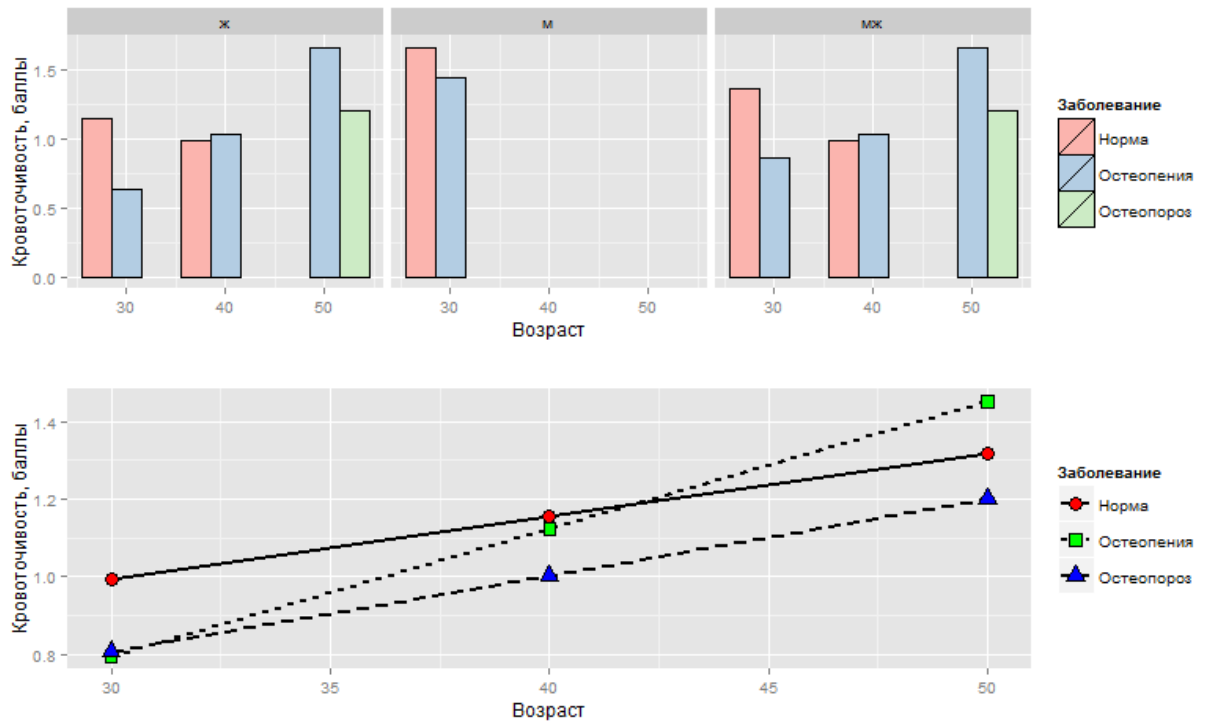


Рис. 3.4 – Зависимость показателя кровоточивости от возраста и различных нарушений костного метаболизма

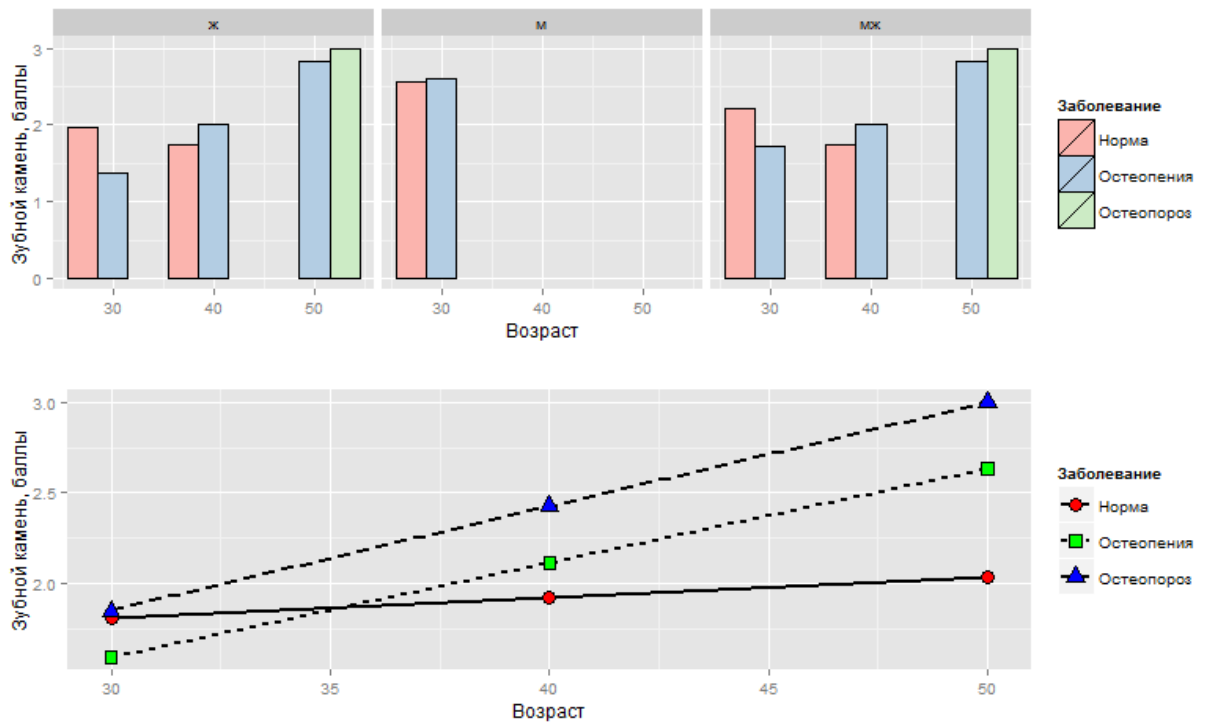


Рис. 3.5 – Зависимость показателя зубной камень от возраста и различных нарушений костного метаболизма

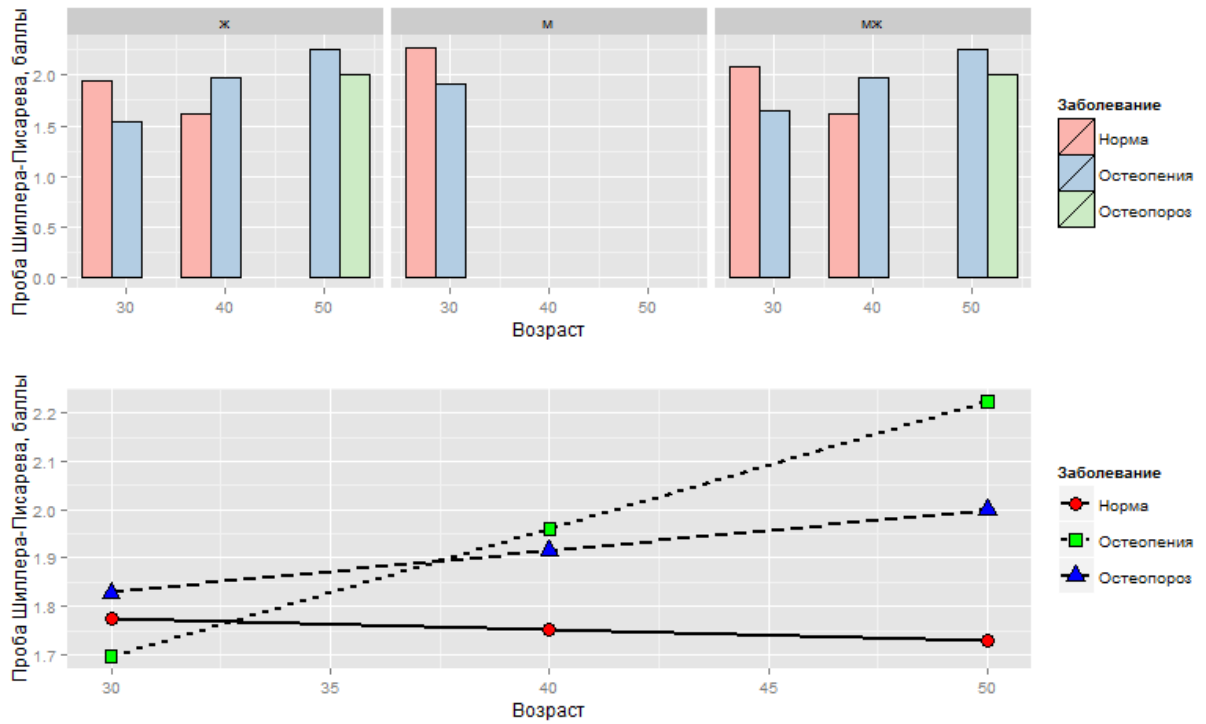


Рис. 3.6 – Зависимость показателя пробы Шиллера-Писарева от возраста и различных нарушений костного метаболизма

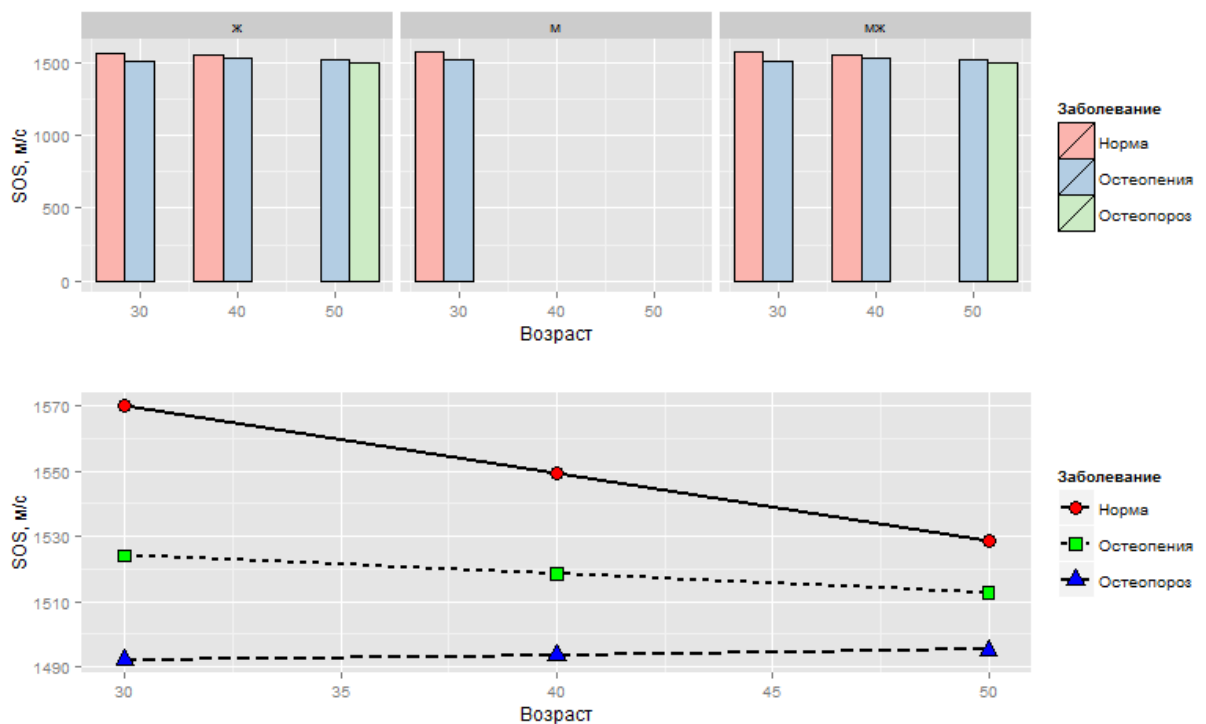


Рис. 3.7 – Зависимость показателя скорости распространения ультразвука (SOS) от возраста и различных нарушений костного метаболизма

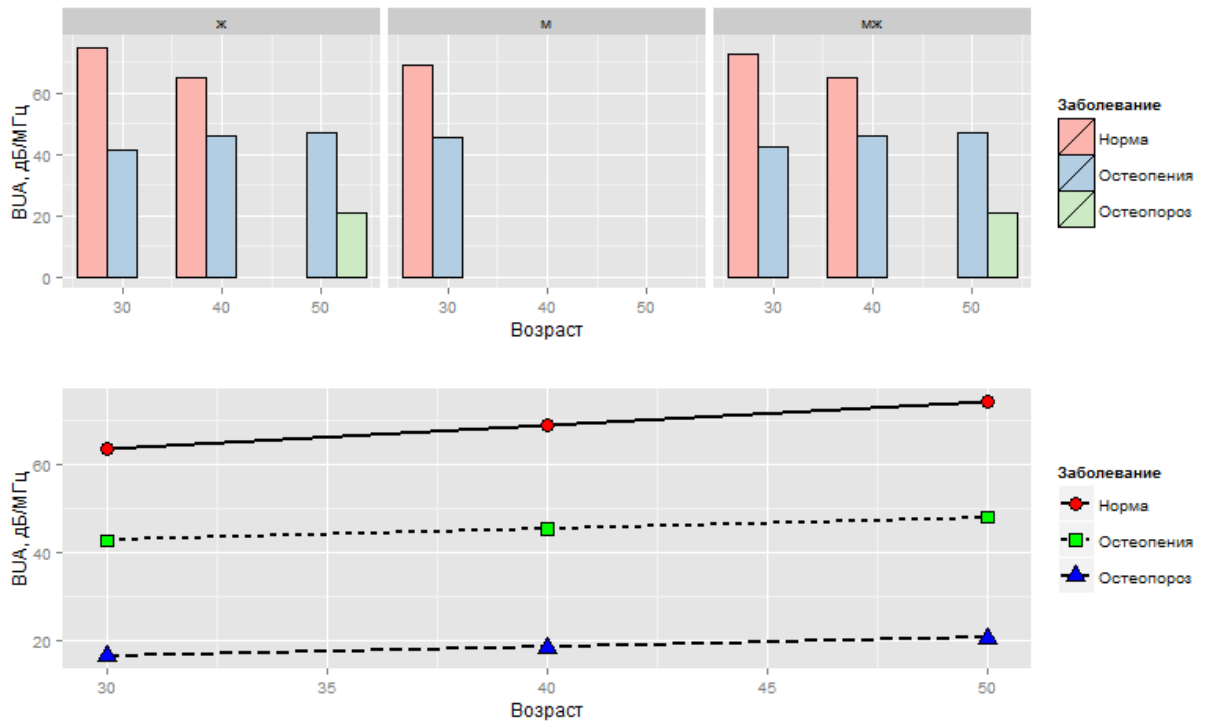


Рис. 3.8 – Зависимость показателя широкополосного затухания ультразвука (BUA) от возраста и различных нарушений костного метаболизма

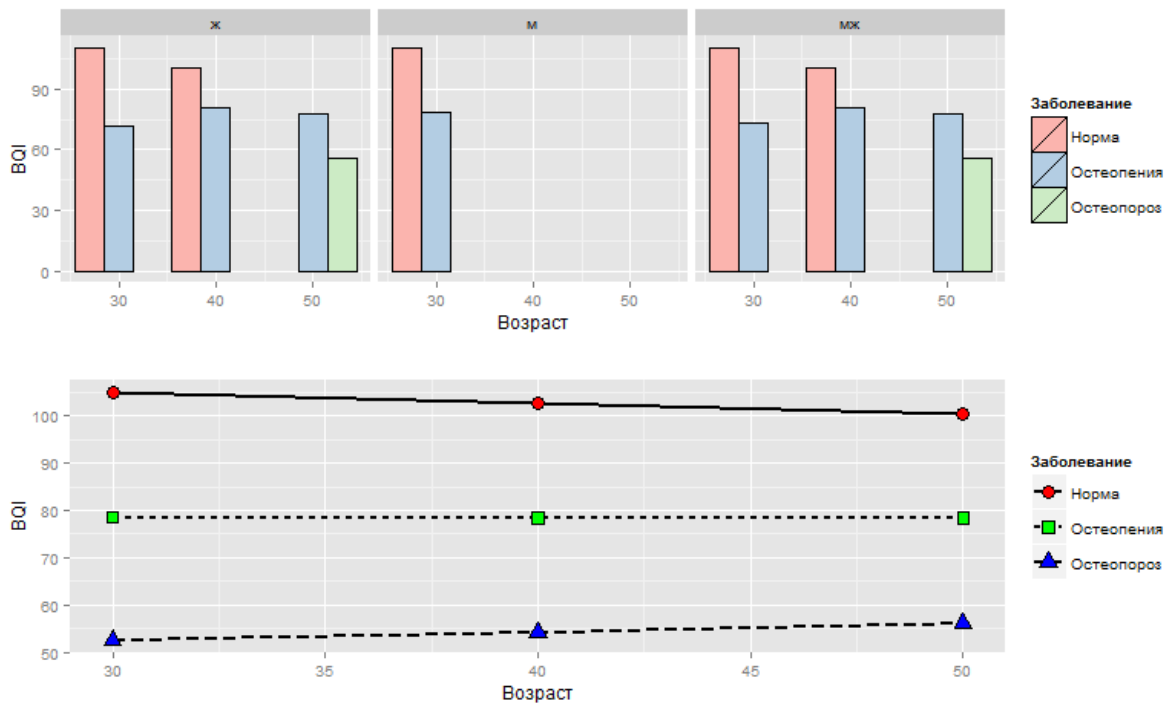


Рис. 3.9 – Зависимость показателя индекса качества кости (BQI) от возраста и различных нарушений костного метаболизма

На рис. 3.2–3.9 показаны гистограммы значений соответствующих показателей и линейные возрастные модели, целью которых является выявления тенденции изменения показателя с возрастом и одновременное сравнение его для различных заболеваний. Стоит отметить, что поскольку для возрастных групп «30-40 лет» и «40-50 лет» нет данных по остеопорозу, то для построения модели в данном случае использовались данные по студентам медицинского колледжа возраста 20-30 лет того же региона (г. Черкассы).

Анализируя приведенные графики можно выделить две группы показателей, которые имеют ярко выраженные тенденции и закономерности: показатели состояния здоровья тканей пародонта (РМА, зубной камень, проба Шиллера-Писарева) и денситометрические показатели (SOS, BUA, BQI). В группе показателей тканей пародонта наблюдается сходство значений конкретного показателя в возрастной группе «30-40 лет» для различных заболеваний и нормы, а в дальнейшем наблюдается увеличение его значения с возрастом для групп «остеопения» и «остеопороз»; при этом максимальное отличие значений показателя для этих групп от «нормы» наблюдается в возрастной группе «50-60 лет».

Во второй группе денситометрических показателей наблюдается следующая закономерность: для всех возрастных групп показатель SOS, BUA и BQI является наивысшим в группе «норма» и самым низким в группе «остеопороз». Перечисленные показатели для группы «остеопения» принимают промежуточные значения. Следует также отметить, что показатель SOS в группе «норма» имеет нисходящую возрастную тенденцию, в то время как значения SOS для «остеопения» и «остеопороз» практически неизменны с возрастом.

На рис. 3.10 показана корреляционная матрица, рассчитанная для всех рассматриваемых ранее показателей стоматологического статуса с биохимическими показателями для всех возрастных групп, объединенных в одну выборку (отрицательная корреляция – отклонение большой оси эллипса

от вертикали влево; положительная корреляция – отклонение большой оси эллипса от вертикали вправо).

Первым выводом анализа рис. 3.10 является то, что все биохимические показатели мало коррелированы с параметром КПУз, а также с денситометрическими параметрами. Однако наблюдаются значительные корреляции с показателями тканей пародонта. Поэтому КПУз, SOS, BUA и BQI в дальнейших исследованиях в выводах рассматривать не будем.

Наблюдается отрицательная корреляция лизоцима с РМА и зубным камнем на уровне 0.5, отрицательная корреляция лизоцима с пробой Шиллера-Писарева на уровне 0.8. Зубной камень имеет сильную положительную связь с уреазой на уровне 0.9. Эластаза имеет положительную связь с пробой Шиллера-Писарева и зубным камнем на уровне 0.8 и 0.6 соответственно. Каталаза имеет отрицательную корреляцию с показателями РМА и пробой Шиллера-Писарева на уровне 0.7 и 0.8 соответственно.

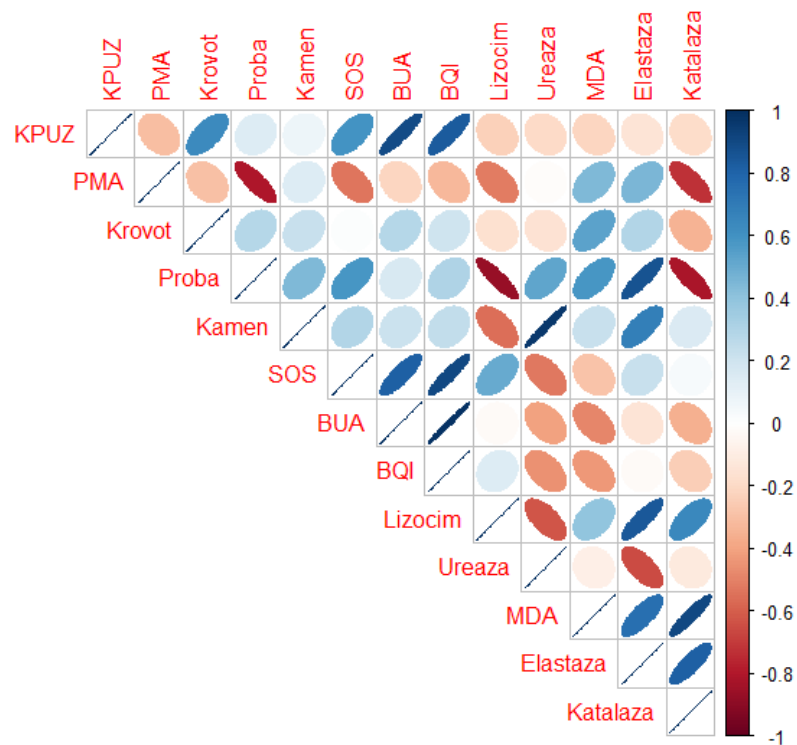


Рис. 3.10 – Диаграмма корреляций между исследуемыми показателями состояния здоровья полости рта

Ниже представлен проведенный дополнительно кластерный анализ для выявления факторов (кластеров), группирующих исследуемые показатели стоматологического статуса. Результатом подобной группировки может быть выделение каких-либо особенностей в связях между сгруппированными показателями.

На рис. 3.11 показана нормированная диаграмма собственных значений (ковариационной матрицы исходных данных) компонент для поиска количества факторов, на которые наиболее целесообразно разбить (уменьшить размерность) данные. Согласно правилу Кайзера для нормированных собственных значений количество факторов равно сумме компонент, которые лежат выше значения 1. Следовательно количество факторов равно 4.

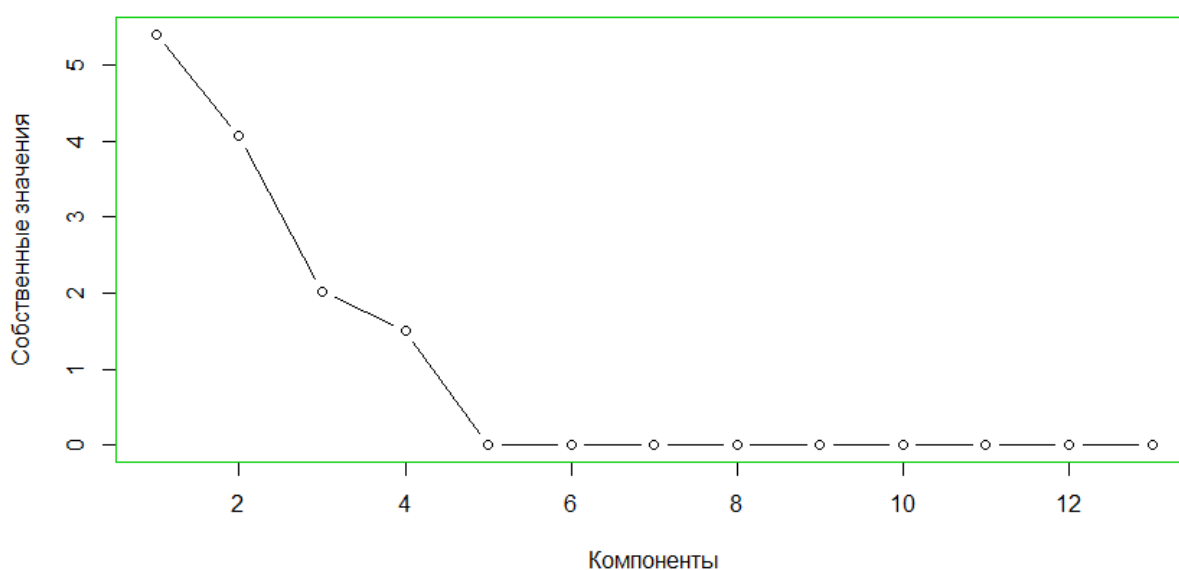


Рис. 3.11 – Нормированная диаграмма собственных значений компонент для поиска количества факторов

На рис. 3.12 и в табл. 3.10 показан результат кластерного анализа. Коэффициенты α и β отображают значимость того или иного кластера. Во всех случаях они близки к единице и $\alpha \geq \beta$, что указывает на верность выбранной модели в четыре фактора. Значения связей играют роль весовых

коэффициентов. Однако, поскольку мы рассмотрели связи между параметрами в корреляционном анализе, то рассмотрим только особенности группировки показателей.

Выделены четыре кластера C9, C7, C4, V3. Как видно из рисунка показатель кровоточивости сам же и является фактором, что означает его низкую связь со всеми остальными показателями. Это подтверждает предыдущие исследования корреляций. Кластер C9 наибольший и содержит в себе наибольшую связь между эластазой и пробой Шиллера-Писарева. Также в этот кластер входят лизоцим, РМА, каталаза и МДА.

Кластер C7 содержит в себе показатели КПУз, SOS, ВUA и ВQI. Этот факт также подтверждает корреляционные исследования и вывод о том, что эти показатели не имеют значительных связей с биохимическими параметрами.

Кластер C4 содержит в себе только связь уреазы и зубного камня.

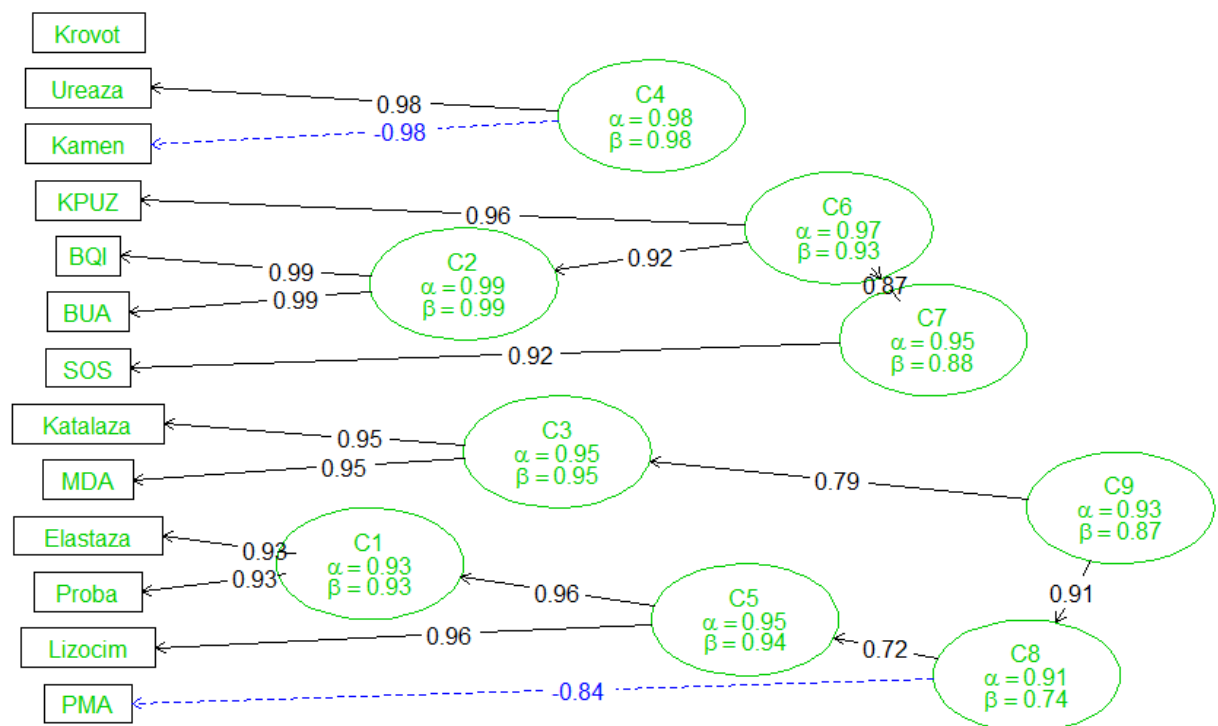


Рис. 3.12 – Результат кластерного анализа

Таблица 3.10

Значения структурной матрицы кластерного анализа

Показатель	Кластер	C9	C7	C4	V3
КПУз	C7	-0.06	0.89	-0.14	0.63
PMA	C9	-0.76	-0.37	-0.08	-0.29
Кровоточивость	V3	0.31	0.30	-0.19	1.00
Проба Шиллера-Писарева	C9	0.95	0.32	-0.49	0.29
Зубной камень	C4	0.37	0.22	-0.99	0.23
SOS	C7	0.31	0.89	-0.41	0.01
BUA	C7	-0.12	0.99	-0.31	0.29
BQI	C7	0.01	0.99	-0.36	0.21
Лизоцим	C9	0.82	0.11	-0.60	-0.17
Уреаза	C4	-0.39	-0.42	0.99	-0.15
МДА	C9	0.79	-0.38	-0.16	0.54
Эластаза	C9	0.92	-0.02	-0.68	0.29
Каталаза	C9	0.95	-0.20	-0.14	0.35

3.3. Молекулярно-генетическая оценка предрасположенности работников химической промышленности к стоматологическим заболеваниям.

Учитывая возможную роль генетических факторов в развитии патологии у рабочих в процессе производственной деятельности, нами проведено изучение полиморфизма генов, которые контролируют активность ферментов, ответственных за выведение из организма токсических метаболитов. В настоящее время известно существование генетического полиморфизма ферментов, ответственных за биотрансформацию в организме чужеродных химических соединений. Оценка индивидуальной чувствительности рабочих, подвергающихся воздействию токсичных веществ, на основе анализа полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков представляется актуальным [133].

С целью создания детоксикационного блока генетического паспорта были изучены функционально-значимые полиморфизмы генов первой фазы детоксикации CYP1A1 локус A1506G и полиморфизмы генов второй фазы детоксикации: ариламин-М- ацетилтрансферазы 2 (NAT2) 590A, C481T, гена глутатион-S-трансферазы. Суперсемейство генов цитохромов С-450 (CYP) (фаза I) и глутатион-S-трансфераз (GST), а также ариламин-М-ацетилтрансферазы 2 (NAT2) (фаза II), которые играют ключевую роль в процессах биотрансформации (табл. 3.11).

Таблица 3.11

**Полиморфизм генов детоксикации у рабочих химического
предприятия «Азот» г. Черкассы**

№	Гингивит	Пародонтит	Кариес	CYP1A1 A1506G	GSTM1 N/del	NAT2 G590A	NAT2 C 481T
1	1+флюороз	0	хронический	A/A	0	G/A	C/T
2	0	0	1	A/A	1	G/G	T/T
3	хронический	0	1	A/G	1	G/A	C/T
4	1	пародонтит	1	A/A	1	G/A	C/T
5	0	пародонтит		A/A	1	G/A	C/T
6	0	2-3	1	A/G	1	G/A	T/T
7	1	пародонтит	1	A/A	1	G/A	C/T
8	генерализо- ванный	1-2	1	A/G	1	G/G	C/T
9	0	0	множестве- нный кариес	A/G	0	G/A	C/T
10	0	пародонтит		A/G	0	G/A	C/T

Ферменты первой фазы CYP1A1 связывают ксенобиотики с образованием мутагенных промежуточных метаболитов, таких как супероксид-анион-радикал и ароматические углеводороды, которые под действием ферментов второй фазы превращаются в нетоксичные продукты и выводятся из организма. Анализ распределения генотипов полиморфного

локуса A1506G гена CYP1A1 показал наличие нормального генотипа у половины рабочих в исследуемой выборке. У другой половины рабочих исследуемый локус представлен гетерозиготной формой AG. Вариант G полиморфизма I462V (A1506G) приводит к повышению активности CYP1A1. Преобладание мутантного аллеля G часто связывают с проявлениями адентии [5].

Различия в составе изоэнзимов приводят к различной способности метаболизма чужеродных веществ у разных индивидов, что может обуславливать неодинаковую степень предрасположенности к заболеваниям в условиях влияния генотоксических факторов. По данным [123] наличие гетерозиготного варианта (A/G) гена CYP1A1 является критерием предрасположенности к развитию профессиональных заболеваний кожи от воздействия веществ раздражающего и сенсибилизирующего действия. Причем формирование заболевания происходит при небольшом (до 5 лет) стаже работы в условиях воздействия вредных производственных факторов. В литературных данных существует указание, что лица, имеющие контакт с ПАУ и являющиеся носителями гетерозиготного генотипа гена CYP1A1, имеют повышенную частоту хромосомных aberrаций [209]. Так, у рабочих алюминиевого производства и производства кокса было обнаружено достоверное повышение уровня метаболитов ПАУ в моче среди индивидов с генотипом Ile/Val, особенно в сочетании с делецией по гену GSTM1 [210].

Процесс биотрансформации ксенобиотиков включает в себя две последовательные фазы. Ключевую роль во второй фазе биотрансформации ксенобиотиков играют глутатион-S-трансферазы (GST), которые широко экспрессируются в тканях.

Эти ферменты катализируют присоединение глутатиона к электрофильному центру разнообразных химических соединений, что приводит к потере токсичности и образованию более гидрофильных продуктов, которые в дальнейшем могут быть метаболизированы и выведены из клетки. GST обладают также некоторой пероксидазной активностью,

благодаря чему играют важную роль во внутриклеточном связывании и транспорте большого числа как эндогенных, так и экзогенных соединений [196].

Было изучено распределение делеционного полиморфизма гена глутатионтрансферазы GSTM1 в исследуемой группе рабочих. Исследование показало, что в 70 % преобладает функционально полноценный аллель гена глутатион S-трансферазы M1, а 30 % рабочих в исследуемой группе являются носителями делеционной формы гена GSTM1, приводящей к инактивации фермента. Исследования по изучению полиморфизма по делеции гена GSTM1 проводятся достаточно широко при различных нозологиях [122, 162].

В случае делеции (отсутствия) гена GSTM1 фермент мю-1 глутатион S-трансфераза не образуется, в результате чего способность организма избавляться от некоторых вредных соединений значительно снижается. Это приводит к повышению риска развития различных форм рака, а также ишемической болезни сердца. Во всех случаях риск развития заболеваний многократно увеличивается при курении, а также воздействии некоторых химических канцерогенов. Также может повышаться уровень продукции иммуноглобулина E и гистамина под влиянием выхлопных газов и аллергенов. Частота «нулевого» аллеля гена GSTM1 варьирует от 40 до 60 % в различных популяциях и этнических группах.

Мета-анализ 14 исследований типа 'пациент-контроль' показал, что риск развития рака легких повышается в 4.7 раза при одновременном наличии в геноме пациента делеции GSTM1 и варианта CYP1A1 462V [8, 185].

Изучение генетического полиморфизма гена N-ацетил-трансферазы (NAT-2) показало наличие мутантных генотипов C/T, T/T локуса 481C > T и G/A локуса G590A в изучаемой группе рабочих, т.е. они являются преимущественно промежуточными ацетиляторами по исследуемым полиморфизмам. Ген NAT-2 кодирует аминокислотную последовательность цитозольного фермента N-ацетил-трансферазы II типа, который

вырабатывается в печени, кишечнике и некоторых других органах и участвует во второй фазе метаболизма ксенобиотиков – детоксикации посредством ацелирования – присоединения ацетил-группы. Аллельные варианты, 341T > C, 481C >T, 590G>A, 803A>G, 857G>A, характеризуются различной активностью фермента. В зависимости от этого носителей соответствующих аллельных вариантов подразделяют на «быстрых» и «медленных» ацелираторов. От активности фермента зависит эффективность и скорость элиминации продуктов метаболизма, что определяет связь аллельных вариантов с большим или меньшим риском различных заболеваний. В популяции европеоидов Юго-Восточного региона в среднем соотношение медленных и быстрых ацелираторов составляет 60 % и 40 % соответственно [140]. Быстрый тип ацелирования характерен для больных витилиго [59] ангиной [115], аллергическим дерматитом [212].

Медленный тип N-ацелирования характерен также для ревматоидного артрита [199], бронхиальной астмы [12], обструктивного бронхита [79].

Определение типа ацелирования важно для оптимизации терапии, так как у медленных ацелираторов могут развиваться осложнения, а у быстрых ацелираторов фармакотерапия может оказаться неэффективной.

Низкая активность генов ферментов второй фазы биотрансформации ксенобиотиков (нулевой генотип GSTM1, промежуточные ацелираторы NAT-2) не в должной степени обеспечивает защиту клеток организма от негативных воздействий окружающей среды, от свободных радикалов. Активные метаболиты ксенобиотиков, полученные в первой фазе биотрансформации, в не полной мере претерпевают обезвреживание в клетке во второй фазе биотрансформации, вследствие чего развиваются процессы перекисного окисления липидов клеточной стенки, токсические повреждения клеточных структур. В результате хронической интоксикации окислами азота и азотной кислотой изменения зубов, хроническое воспаление десен, хронические трахеобронхиты у рабочих с низкой активностью ферментов

детоксикации будут характеризоваться ранним развитием и неблагоприятным прогнозом.

В этой связи варианты генетического полиморфизма ферментов биотрансформации ксенобиотиков в группе работающих лиц, обладающих повышенной чувствительностью к воздействию производственных химических факторов, представляют определенный интерес.

Дистрофически деструктивные процессы в тканях пародонта, обменные процессы в костной ткани альвеолярного гребня тесно взаимосвязаны со структурно-функциональным состоянием костной системы, а также с активностью метаболических процессов и интенсивностью внутренней перестройки (ремоделирования) костей скелета. В данном исследовании изучали функционально-значимые полиморфизмы генов Col1A1 Sp1 G >T, VDR T352C, CTR(CALCR) C1377T, входящие в генную сеть метаболизма костной ткани и колагенообразования MMP1. Результаты анализа данных генов представлены в табл. 3.12.

Таблица 3.12

Полиморфизм генов метаболизма костной ткани у рабочих химического предприятия «Азот» г. Черкассы

№	Год рождения	Гингивит	Пародон-тит	Кариес	COL1A1 Sp1, G2046T	VDR T352C	CTR C1377T	MMP116 0insG/G Grs 1799750
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	1992	1+флюороз	0	хронический	G/T	T/C	C/T	-
2		0	0	1	G/G	T/C	T/T	2G/2G
3	1989	хронический	0	1	G/T	C/C	T/T	2G/2G
4	1994	1	пародон-тит	1	G/T	T/T	C/T	1G/2G
5	1994	0	пародон-тит		G/G	T/T	T/T	-
6	1969	0	2-3	1	G/G	T/C	T/T	1G/2G

Продолжение табл. 3.12

1	2	3	4	5	6	7	8	9
7	1985	1	пародон-тит	1	G/T	C/C	C/T	-
8	1972	генерализованный	1-2	1	G/G	T/T	T/T	1G/2G
9	1969	0	0	множественный кариес	G/G	T/T	T/T	1G/2G
10	1990	0	пародон-тит		G/G	T/T	T/T	-

В исследуемой выборке 66 % рабочих имели нормальные аллели GG (или SS) гена коллагена Col1A1, остальная часть представлена гетерозиготами GT (или Ss). Частота встречаемости вариантов полиморфизма в популяции: T/T 5-8 %; G/T 45-50 %.

COL1A1 Sp1 G2046T G > T (rs1800012) - один из основных генов, связанных с остеопорозом. Величина костной массы, или минеральная плотность кости и скорость ее потерь тесно ассоциированы с наследственными вариантами (полиморфизм) генов, кодирующих белки костного метаболизма, т.е. генов "предрасположенности" [8].

Полиморфизм в регуляторной области гена Col1a1 в сайте узнавания фактора транскрипции Sp1 приводит к увеличению экспрессии гена и последующему изменению соотношения $\alpha 1$ и $\alpha 2$ белковых цепей в структуре молекулы коллагена кости. У носителей варианта T(s) данного полиморфизма наблюдается нарушение нормального соотношения субъединиц в молекуле коллагена, что приводит к ухудшению его механических свойств. Дефекты строения костной ткани при нарушенном соотношении вариантов цепей коллагена могут способствовать более интенсивному разрушению кости и потере зуба [77].

Неспособность остеобластов полностью восстанавливать кость в процессе ее ремоделирования лежит в основе патогенеза остеопороза II типа. Одним из факторов, способствующим прогрессированию остеопороза II

типа, является сниженная продукция 1,25-дигидроксивитамина D3 (D-гормон). Во многих исследованиях была установлена связь полиморфизма гена VDR с такими заболеваниями, как сахарный диабет, остеопороз, уролитиаз, гиперпаратиреоз, псориаз, почечная остеодистрофия, новообразования, заболевания пародонта [176], а также различные сердечно-сосудистые заболевания [187].

Аллельные варианты полиморфизма гена VDR в данном исследовании представлены в 50% ТТ(норма), в 25% СС(мутантные) и 25% – ТС (гетерозиготы). Генотип Тt распространен в группе с пародонтитами [187]. Аллельные варианты функционального полиморфизма гена CTR (CALCR) представлены в 30 % мутантными и в 70 %-гетерозиготами. CTR (CALCR) - Кальцитонин – гормон щитовидной железы, регулирующий обмен кальция. Рецептор кальцитонина обеспечивает устойчивость соединительной ткани к внешним воздействиям. Активизация кальцитониновых рецепторов остеокластов приводит к ингибированию их активности и снижению скорости костной резорбции. Нарушение функции кальцитониновых рецепторов может приводить к увеличению костной резорбции и развитию остеопороза.

Полиморфизм Р447L Т-> С гена кальцитонина (CALCR) представляет собой точковую нуклеотидную замену, приводящую к аминокислотной замене в пептидной цепи молекулы фермента. Изменение структуры рецепторов отражается на их функциональной активности, с чем связана большая степень костной резорбции у носителей варианта С полиморфизма Р447L Т-> С [134]. В исследуемой группе рабочих выявлен гетерозиготный полиморфизм гена MMP1, что приводит к повышенному расщеплению белков межклеточного матрикса и как следствие к деструкции тканей поддерживающего аппарата зуба.

У больных с различными формами профессиональной бронхолегочной патологии выявлено наличие мутаций гена матриксной металлопротеиназы 1 (MMP-1). Сочетание полиморфных вариантов генов MMP-1 и ингибитора

протеиназ у отдельных лиц характеризуется наличием клинических осложнений и сочетанием бронхолегочной и кожной патологии. При наличии мутации гена *GSTM1* отмечены более раннее развитие (до 5 лет), тяжелое течение и неблагоприятный прогноз профессиональных аллергодерматозов. [100].

Высокая распространенность хронического генерализованного пародонтита с агрессивным течением ведет к ранней потере зубов и значительно ухудшает качество жизни. Важную роль в этиопатогенезе этого заболевания играют генетические факторы, определяющие фенотипические проявления патологии пародонта. В основе механизма резорбции костной ткани альвеолярного отростка у пациентов молодого и среднего возраста с хроническим генерализованным пародонтитом лежит нарушение цикла костного ремоделирования на фоне дисбаланса кальцийрегулирующих гормонов. Снижение скорости костеобразования на фоне нормального уровня костной резорбции является причиной развития пародонтальной патологии. На основании результатов анализа генов *VDR* и *CALCR*, *Colla1*, участвующих в метаболизме костной ткани был определен генетический риск возникновения соответствующей патологии.

Ведущая роль в развитии остеопенического синдрома принадлежит разнородной по составу группе цитокинов, включающая в настоящее время около 200 веществ [206]. Среди всех известных в настоящее время цитокинов наибольшее значение в развитии патологического процесса имеют интерлейкин-1, -4, -6, фактор некроза опухоли и родственные ему молекулы [207]. В данном исследовании изучали функционально-значимые полиморфизмы генов *IL1B*C3954T, *TNF G*(-308) A (rs1800629), *IL-6 G*(-174)C. Результаты анализа генов *IL1B*, *TNF*, *IL-6* представлен в табл. 3.13.

Таблица 3.13

**Полиморфизм генов цитокинов у рабочих химического
предприятия «Азот» г. Черкассы**

№	Год рождения	Гингивит	Пародонтит	Кариес	IL1B C3954T	IL-6 G(-174)C	TNF G(-308) A
1	1992	1+флюороз	0	хронический	T/T	G/G	G/G
2		0	0	1	T/T	G/C	G/G
3	1989	хронический	0	1	T/T	G/G	G/G
4	1994	1	пародонтит	1	C/T	G/C	G/G
5	1994	0	пародонтит		T/T	G/C	G/G
6	1969	0	2-3	1	T/T	G/C	G/G
7	1985	1	пародонтит		C/T	G/G	G/G
8	1972	генерализованный	1-2	1	T/T	G/C	G/G
9	1969	0	0	множественный кариес	T/T	G/C	G/G
10	1990	0	пародонтит		T/T	G/C	G/G

Результаты исследования показали, что цитокин фактор некроза опухолей-альфа (TNF- α) -308G/A в данной выборке рабочих не выявил полиморфизма. В то время, как интерлейкин-1(IL-1B) обладает значительным полиморфизмом – 86% составляют мутантные гомозиготы, гетерозиготы - 14%. Гомозиготность для гена IL-1b-3954 T аллеля связана с четырехкратным увеличением вырабатываемого ИЛ-1b по сравнению с гомозиготностью по аллелю С [227].

Наиболее важными медиаторами являются интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и фактор некроза опухолей-альфа (TNF- α), хорошо известные в качестве цитокинов «раннего ответа» [23]. Они же, наряду с IL-6 и IL-11, являются мощными стимуляторами остеокластогенеза [101] статус пациентов со сниженной минеральной плотностью костной ткани осевого скелета

характеризуется высокой интенсивностью кариозного процесса и доминированием изменений дистрофического характера без выраженного воспаления в тканях пародонта [13]. Заболевания пародонта и кариес, как мультифакториальные заболевания, являются результатом взаимодействия многих наследственных (генетических) факторов и неблагоприятных факторов внешней среды [4, 47].

Выводы к разделу 3:

- Интенсивность поражения кариесом зубов у женщин вдвое выше, чем у мужчин обследованной возрастной группы.

- Кариозных полостей у женщин в 1,86 раза меньше, чем у мужчин, и осложнений кариеса в 3 раза меньше, что связано с более мотивированным отношением к лечению зубов у женщин.

- Соответственно у женщин в 2,9 раза больше запломбированных зубов, чем у мужчин.

- В структуре индекса КПУп кариозные полости составляют 17,4 %, запломбированные зубы – 66,6 % и удалённые – 16 %.

- Интенсивность кариеса зубов у рабочих завода 20-40 лет была в 2 раза выше чем у 20-летних в среднем по Украине, осложнение — в 5,5 раз выше, а патологический карман — в 26 раз выше.

- С ростом продолжительности работы в химическом производстве (с возрастом) в первую очередь наблюдается нарушения структуры костной ткани, а не ее минерализация, обычно наблюдающейся при остеопении и остеопорозе.

- Наибольший рост показателей КПУз у рабочих завода наблюдается в период 30-40 лет.

- Наблюдается значительная корреляция биохимических параметров ротовой жидкости рабочих завода с пародонтологическими показателями.

- Проведенные молекулярно-генетические исследования показали наличие 100 % нарушений в генах второй фазы детоксикации NAT2 (С481Т) и гена СТР (С1377Т), входящего в генную сеть метаболизма костной ткани.

Результаты раздела опубликованы в работах [63, 64, 68].

РАЗДЕЛ 4

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННОГО ДЛЯ РАБОТНИКОВ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА

Для определения выраженности патологического процесса и эффективности проведенной профилактики в выделенной ткани десны (20 мг/мл 0,05 М трис-НСl буфера рН 7,5) после выведения крыс из эксперимента проводили определение маркеров воспаления – содержание МДА, активность эластазы [25] и каталазы [50]. Результаты этого исследования обобщены в табл. 4.1.

Регулярное потребление крысами избытка перекисей липидов в течение месяца привело к увеличению активности лейкоцитарной эластазы в десне в 1,38 раза ($p < 0,001$), что свидетельствует об интенсификации процессов воспаления и деструкции белковых молекул в тканях десны. Введение профилактических препаратов и нанесение на ткани полости рта геля «Остеовит» предупреждало повышение активности эластазы в десне крыс, которым моделировали пародонтит. Активность эластазы занимала промежуточные значения между показателями у интактных животных и у крыс, получавших перекисное масло ($p > 0,1$ и $p_1 < 0,05$).

Проведенные исследования показали снижение активности одного из основных антиоксидантных ферментов каталазы в десне крыс, получавших избыток перекисного масла. Этот показатель уменьшился на 26,1 % ($p < 0,01$), что свидетельствует об истощении антиоксидантной защиты в тканях десны в этих условиях. Внутрижелудочное введение адаптола, остеовита и альбумина в сочетании с нанесением мукозального геля «Остеовит» на фоне потребления крысами перекисей липидов эффективно предупреждало снижение активности каталазы в десне животных ($p > 0,1$ и $p_1 < 0,005$, табл. 4.1).

Таблица 4.1

Влияние перекисной модели пародонтита и профилактического комплекса на показатели воспаления в тканях десны крыс, $M \pm m$

Показатели	Интактная, n=10	«Перекисный» пародонтит, n=10	«Перекисный» пародонтит + комплекс препаратов, n=10
Активность эластазы, мк-кат/г	$0,029 \pm 0,004$	$0,053 \pm 0,006$ $p < 0,001$	$0,040 \pm 0,005$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,05$
Активность каталазы, мкат/кг	$7,09 \pm 0,51$	$5,24 \pm 0,43$ $p < 0,01$	$6,48 \pm 0,27$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,005$
Содержание МДА, ммоль/кг	$13,26 \pm 0,97$	$17,54 \pm 1,35$ $p < 0,01$	$13,85 \pm 1,07$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,02$

Примечания: p – показатель достоверности отличий от интактной группы;
p₁ – показатель достоверности отличий от группы «Перекисный пародонтит».

Алиментарное воздействие перекисей липидов привело к интенсификации ПОЛ в десне крыс, о чём заключили по достоверному увеличению содержания МДА ($p < 0,01$). Под влиянием проведенных профилактических мероприятий у крыс 3-ей группы изучаемый показатель снизился ($p_1 < 0,02$) до уровня, соответствующему у интактных животных ($p > 0,1$, табл. 3.1).

Подводя итог результатам проведенных биохимических исследований десны экспериментальных животных, можно заключить о негативном влиянии длительного поступления с пищей перекисей липидов на состояние антиоксидантно-прооксидантной системы с выраженной интенсификацией процессов ПОЛ и ослаблением антиоксидантной защиты в тканях десны. На фоне этого алиментарные перекиси инициировали воспалительные процессы

в тканях десны, о чём судили по достоверному увеличению активности эластазы. Профилактическое введение крысам комплекса адаптол, остеовит, альбумин и нанесения на ткани полости рта геля «Остеовит» оказало выраженное протекторное действие, предотвращая метаболические сдвиги в десне.

В табл. 4.2 приведены результаты исследования показателей, характеризующих состояние антиоксидантно-прооксидантной системы в сыворотке крови крыс. Анализ полученных данных показывает, что при длительном получении перекисленного масла у крыс нарушаются основные параметры антиоксидантно-прооксидантной системы организма. Наблюдался рост содержания малонового диальдегида (МДА) с $1,27 \pm 0,10$ до $2,03 \pm 0,14$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют об интенсификации перекисного окисления липидов (ПОЛ) в организме животных после длительного воздействия неблагоприятных факторов в виде перекисей липидов.

Таблица 4. 2

Влияние профилактики на показатели антиоксидантно-прооксидантной в сыворотке крови крыс на фоне алиментарного поступления перекисленного масла, $M \pm m$

Показатели	Интактная, n=10	«Перекисный» пародонтит, n=10	«Перекисный» пародонтит + комплекс препаратов, N=10
Содержание МДА мкмоль/л	$1,27 \pm 0,10$	$2,03 \pm 0,14$ $p < 0,001$	$1,46 \pm 0,12$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,004$
Активность каталазы, мкат/л	$0,28 \pm 0,02$	$0,19 \pm 0,02$ $p < 0,005$	$0,25 \pm 0,02$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,05$
Индекс АПИ	2,20	0,93	1,71

Примечания: p – показатель достоверности отличий от интактной группы;
p₁ – показатель достоверности отличий от группы «Перекисный пародонтит».

Одновременно с интенсификацией ПОЛ в организме крыс выявлено истощение антиоксидантной защиты, о чём заключили по достоверному снижению активности каталазы в сыворотке крови животных, получавших перекисленное масло. Как показано в табл. 2, активность этого основного антиоксидантного фермента уменьшилась во 2 группе крыс с 0,28 до 0,19 мкат/л, табл. 4.2).

Применение лечебно-профилактического комплекса оказало выраженное влияние на состояние показателей антиоксидантно-прооксидантной системы животных. Так, содержание МДА в сыворотке крови крыс после применения лечебного комплекса в 3 группе снизилось до нормального уровня ($p > 0,1$ и $p_1 < 0,004$). При этом активность каталазы, несмотря на незначительное повышение под влиянием профилактики ($p_1 < 0,05$), также соответствовала значениям у интактных животных ($p > 0,1$, табл. 4.2).

Наглядно восстановление параметров антиоксидантно-прооксидантной системы отражает индекс АПИ [10]. Как видно из расчётов этого индекса, представленных в табл. 2, моделирование пародонтита при помощи перекисленного масла приводит более чем к двукратному снижению этого показателя. А в сыворотке крыс, которым на фоне неблагоприятных воздействий провели курс профилактики комплексом препаратов, индекс АПИ повысился, хотя и не достиг значений у интактных животных (табл. 4.2).

Моделирование перекисного пародонтита оказало негативное влияние и на состояние ротовой жидкости крыс. Как видно из представленных данных в табл. 4.3, активность уреазы [39], а значит и микробная обсемененность в полости рта, достоверно увеличились в ротовой жидкости крыс, получавших перекисленное масло ($p < 0,001$).

Проведение лечебно-профилактических мероприятий комплексом препаратов «Адаптол», «Остеовит» и альбумин на фоне обработки полости рта гелем «Остеовит», существенно снизили этот показатель в опытной

группе крыс ($p_1 < 0,01$), хотя его уровень и не уменьшился до нормальных значений ($p < 0,001$).

Активность лизоцима [95], одного из основных антимикробных факторов полости рта, достоверно снизилась в ротовой жидкости крыс с пародонтитом ($p < 0,01$). Введение профилактического комплекса крысам, получавшим перекисленное масло, привело к некоторому увеличению активности лизоцима в ротовой жидкости ($p_1 > 0,1$), при этом её уровень приближался к значениям у интактных животных ($p = 0,05$, табл. 4.3).

Таблица 4.3

**Влияние профилактики на активность уреазы и лизоцима в ротовой
жидкости крыс на фоне алиментарного поступления
перекисленного масла, $M \pm m$**

Показатели	Интактная, n=10	«Перекисный» пародонтит, n=10	«Перекисный» пародонтит + комплекс препаратов, n=10
Активность уреазы, мк-кат/л	0,038 ± 0,004	0,082 ± 0,006 $p < 0,001$	0,056 ± 0,007 $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$
Активность лизоцима, ед/л	18 ± 2	12 ± 1 $p < 0,01$	14 ± 1 $p = 0,05$ $p_1 > 0,01$

Примечания: p – показатель достоверности отличий от интактной группы;
 p_1 – показатель достоверности отличий от группы «Перекисный пародонтит».

В табл. 4.4 приведены результаты подсчёта степени атрофии альвеолярного отростка крыс [66], которым воспроизводили перекисленный пародонтит. Ежедневное потребление крысами избытка перекисей липидов способствовало достоверному увеличению степени атрофии альвеолярного отростка ($p < 0,01$). Полученные данные позволяют заключить, что

длительное потребление перекисей с пищей приводит к усилению резорбционных процессов в костной ткани.

Таблица 4.4

Влияние профилактики на степень атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти крыс на фоне алиментарного поступления перекисленного масла, $M \pm m$

Группы крыс, n = 10	Степень атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти, %	Показатель достоверности p
Интактная	30,8 ± 1,3	–
«Перекисный» пародонтит	36,9 ± 1,7	p < 0,01
«Перекисный» пародонтит + комплекс препаратов	31,8 ± 1,5	p > 0,1 p ₁ < 0,05

Примечания: p – показатель достоверности отличий от интактной группы; p₁ – показатель достоверности отличий от группы «Перекисный пародонтит».

Введение крысам 3 группы комплекса адаптол, остеовит, альбумин в сочетании с местным применением мукозoadгезивного геля «Остеовит» эффективно предупреждало усиленную резорбцию костной ткани челюстей крыс, потреблявших перекисленное масло. Об этом заключили по степени атрофии альвеолярного отростка, значения которой не имели достоверных различий с соответствующим показателем в интактной группе (p > 0,1 и p₁ > 0,05, табл. 4.4).

Биохимический анализ костной ткани челюстей экспериментальных животных [164] установил достоверное снижение во второй группе животных активности щелочной фосфатазы (ЩФ) на 25,5 % (p < 0,05) с одновременным повышением активности кислой фосфатазы (КФ) на (p < 0,005, табл. 4.5). Эти результаты говорят об метаболических нарушениях, характеризующихся угнетением образования и активацией процессов резорбции минерального компонента костной ткани челюстей.

Таблица 4.5

Влияние профилактики на активность фосфатаз и протеиназ в костной ткани челюсти крыс на фоне алиментарного поступления перекисленного масла, $M \pm m$

Показатели	Интактная, n = 10	«Перекисный» пародонтит, n = 10	«Перекисный» пародонтит + комплекс препаратов, n = 10
Активность щелочной фосфатазы, мк-кат/г	42,7 ± 4,2	31,8 ± 2,7 p < 0,05	39,8 ± 2,6 p > 0,1 p ₁ < 0,05
Активность кислой фосфатазы, мк-кат/г	3,85 ± 0,24	5,06 ± 0,36 p < 0,005	4,13 ± 0,32 p > 0,1 p ₁ < 0,05
Общая протеолитическая активность, нкат/кг	32,8 ± 2,7	49,7 ± 4,2 p < 0,001	40,3 ± 3,6 p > 0,1 p ₁ = 0,1
Активность эластазы, мк-кат/г	3,5 ± 0,4	5,4 ± 0,6 p < 0,01	4,3 ± 0,5 p > 0,1 p ₁ > 0,1

Примечания: p – показатель достоверности отличий от интактной группы; p₁ – показатель достоверности отличий от группы «Перекисный пародонтит».

Наряду с нарушениями минерального обмена в костной ткани челюстей крыс, потреблявших длительное время перекиси липидов, обнаружены также негативные изменения, связанные с усиленной деградацией белковой матрицы костной ткани. Об этом заключили по результатам исследования активности протеолитических ферментов в костной ткани челюстей, которые установили увеличение на 51,5 % общей протеолитической активности (ОПА) (p < 0,001) и повышение на 54,3 % активности наиболее деструктивного протеолитического фермента эластазы (p < 0,01 табл. 4.5).

Введение комплекса адаптогенов и минералов в сочетании с нанесением на ткани полости рта животных с перекисным пародонтитом геля «Остеовит» оказало выраженный лечебно-профилактический эффект. Так, применение исследуемой композиции полностью предотвратило снижение активности ЩФ в костной ткани челюстей ($p > 0,1$ и $p_1 < 0,05$). Позитивное влияние оказал комплекс препаратов и на КФ, активность которой существенно понизилась и не отличалась достоверно от показателей у интактных крыс ($p > 0,1$ и $p_1 < 0,05$, табл. 4.5).

ОПА костной ткани челюстей крыс в группе животных 3 группы несколько, но недостоверно, понизилась, но при этом соответствовала уровню у интактных животных ($p > 0,1$ и $p_1 = 0,1$). Активность эластазы в костной ткани челюстей крыс, на фоне пародонтита получавших комплекс препаратов, занимала промежуточное положение между показателем в интактной группе и значениями в группе животных с пародонтитом без профилактики ($p > 0,1$ и $p_1 > 0,1$, табл. 4. 5). Таким образом, биохимическое исследование костной ткани установило, что регулярный прием адаптола, остеовита и альбумина в сочетании с нанесением на ткани полости рта геля «Остеовит» эффективно предупреждает деградацию как минерального, так и белкового компонента костной ткани челюстей крыс с перекисным пародонтитом. Установленными результатами можно объяснить торможение атрофии альвеолярного отростка у крыс с пародонтитом, получавших предлагаемый комплекс препаратов.

В результате проведенного эксперимента на животных установлено, что алиментарные перекиси липидов вызывают интенсификацию ПОЛ и воспаления на фоне снижения антиоксидантной защиты в тканях десны, нарушение функционирования антиоксидантно-прооксидантной системы всего организма, снижение антимикробной защиты полости рта и рост условно-патогенной микрофлоры, нарушение минерального обмена и повышение активности деструктивных протеолитических ферментов костной

ткани челюсти, что в конечном итоге приводит к усиленной резорбции альвеолярного отростка нижней челюсти.

Выводы к разделу 4:

– Показана высокая эффективность лечебно-профилактического комплекса, состоящего из транквилизатора «Адаптол», комплекса витаминов и минералов «Остеовит», высококачественного белка альбумин и мукозoadгезивного геля «Остеовит» в условиях избыточного поступления перекисей липидов с пищей животных.

– Регулярное применение предлагаемого лечебно-профилактического комплекса способствовало нормализации биохимических показателей в ткани десны крыс, характеризующих уровень воспаления и состояние антиоксидантно-прооксидантной системы и параметров, отражающих состояние прооксидантно-антиоксидантной системы всего организма, предотвращало установленное снижение антимикробной защиты и рост патогенной микрофлоры в полости рта.

– Назначение животным лечебно-профилактического комплекса способно также эффективно тормозить деструктивные процессы в костной ткани челюстей.

Результаты раздела опубликованы в работах [69].

РАЗДЕЛ 5
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
РАЗРАБОТАННОГО ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО
КОМПЛЕКСА ДЛЯ РАБОТНИКОВ ХИМИЧЕСКОЙ
ПРОМЫШЛЕННОСТИ

5.1. Клиническая оценка эффективности разработанного комплекса.

В табл. 5.1 приведена структура и интенсивность поражения кариесом зубов у женщин и мужчин и в среднем по группам – основной и группы сравнения. Достоверных отличий в исходных показателях по группам нет.

В табл. 5.2–5.3 указано состояние гигиены полости рта и тканей пародонта у рабочих исследуемых групп в исходном состоянии. Достоверных отличий не отмечено.

В табл. 5.4 приведены данные по денситометрии исследуемых групп.

Таблица 5.1

Интенсивность и структура поражения кариесом зубов у рабочих химического производства**г. Черкассы «Азот», М ± m**

Группы	КПУз			КПУп			К			П			У			Осложнение		
	ж	м	ср.	ж	м	ср.	ж	м	ср.	ж	м	ср.	ж	м	ср.	ж	м	ср.
Группа сравнения (n=21)	15,9 ±2,0	7,9 ±1,0	12,5 ±1,0	16,8 ±1,9	8,8 ±1,0	13,4± 1,0	1,75 ±0,1	4,11 ±0,3	2,76 ±0,3	12,42 ±1,0	4,44 ±0,5	9,0 ±1,0	2,67 ±0,3	0,22 ±0,3	1,62 ±0,2	0,18 ±0,01	0,25 ±0,02	0,22 ±0,02
Основная группа (n=23)	15,5 ±2,0	8,3 ±1,0	12,3 ±1,0	16,1 ±1,8	8,4 ±1,0	12,8 ±1,0	1,61 ±0,1	3,0 ±0,3	2,22 ±0,3	11,9 ±1,0	4,1 ±0,5	8,5 ±1,0	2,61 ±0,3	1,3 ±0,1	2,04 ±0,2	0,23 ±0,02	0,30 ±0,03	0,26 ±0,02

Таблица 5.2

Состояние гигиены полости рта и тканей пародонта у рабочих**химического производства «Азот» г. Черкассы, М ± m**

Группы	Гигиенические индексы						Пародонтальные индексы						Зубной камень, баллы					
	Silness-Loe, баллы			Stallard, баллы			РМА, %			Индекс кровоточивости, баллы						Проба Ш-П, баллы		
	ж=12	м	ср.	ж	м	ср.	ж	м	ср.	ж	м	ср.	ж	м	ср.	ж	м	ср.
Группа сравнения (n=21)	1,67 ±0,1	1,63 ±0,1	1,68 ±0,1	1,97 ±0,1	1,89 ±0,1	1,93 ±0,1	39,02	24,11	32,63	1,09 ±0,1	0,72 ±0,1	0,93 ±0,1	1,97 ±0,2	1,55 ±0,2	1,79 ±0,2	1,91 ±0,2	1,48 ±0,2	1,73 ±0,2
Основная группа (n=23)	1,4 ±0,1	1,77 ±0,1	1,56 ±0,1	1,38 ±0,1	2,01 ±0,1	1,64 ±0,1	33,62	37,61	35,25	1,0 ±0,1	0,99 ±0,1	1,0 ±0,1	1,75 ±0,2	1,72 ±0,2	1,74 ±0,2	1,95 ±0,2	1,69 ±0,2	1,84 ±0,2

Таблица 5.3

**Состояние гигиены полости рта и тканей пародонта у рабочих химического
производства «Азот» г. Черкассы**

Группы	Уровень гигиены								
	Удовлетворительный			Неудовлетворительный			Плохой		
	ж	м	ср.	ж	м	ср.	ж	м	ср.
Группа сравнения (n=21)	25 %	11,1 %	19,05 %	58,3 %	88,9%	71,43%	16,7%	-	9,52 %
Основная группа (n=23)	46,15 %	10 %	30,43 %	53,85 %	80%	65,22%	-	10 %	4,35 %

Таблица 5.4

**Состояние костной системы у рабочих химического производства «Азот»
г. Черкассы по данным денситометрии, $M \pm m$**

Группы	SOS, м/с			BUA, дБ/Мгц			BQI			Норма			Остеопения			Остеопороз		
	ж	м	ср	ж	м	ср	ж	м	ср	ж	м	всего	ж	м	всего	ж	м	всего
Группа сравнения (n=21)	1539,5 ±12	1541,7 ±10	1540,4 ±10	48,9 ±2,7	43,1 ±2,5	46,4 ±2,7	86,8 ±4,1	83,7 ±4,0	85,5 ±4,0	4	2	6	8	7	15	-	-	1
Основная группа (n=23)	1530,2 ±12	1554,7 ±10	1540,2 ±10	52,9 ±2,9	49,5 ±2,6	51,5 ±2,9	86,9 ±4,0	91,5 ±4,0	88,8 ±4,0	5	3	8	7	7	14	1	-	1

В табл. 5.5–5.8 приведена динамика изменения показателей стоматологического статуса у пациентов обеих групп.

Кариеспрофилактическая эффективность предложенного комплекса за 2 года наблюдений составила 28,05 % (табл.5.5).

В динамике наблюдения индекс Mulleman в основной группе уменьшился на 63 % в отличие от группы сравнения (16,1 %), т.е. в 4 раза (табл. 5.6). Распространённость симптома воспаления (РМА, %) в основной группе в динамике наблюдения уменьшилась на 69,4 % в отличие от группы сравнения (15,1 %), т.е. в 4,6 раза (табл. 5.7). Несмотря на то, что в обеих группах регулярно проводилась профессиональная гигиена полости рта, в основной группе индекс Silness-Loe уменьшился на 55,6 %, что в 2 раза больше, чем в группе сравнения (22,4 %).

Таким образом, высокая пародонтопротекторная эффективность разработанного комплекса очевидна. Редукция кариеса достаточно значительна.

Таблица 5.5

Динамика прироста кариеса зубов (полостей) за 2 года наблюдения, М ± m

Группа	Исходное состояние	Через 6 месяцев		Через 1 год		Через 1,5 года		Через 2 года		Прирост за 2 года
		КПУп	прирост	КПУп	прирост	КПУп	прирост	КПУп	прирост	
Группа сравнения	12,5 ±1,1	13,25 ±1,2	0,75	13,94 ±1,2	0,69	14,65 ±1,2	0,71	15,28 ±1,4	0,63	2,78
Основная группа	12,3 ±1,1	12,9 ±1,2	0,6	13,4 ±1,2	0,5	13,9 ±1,2	0,5	14,3 ±1,4	0,4	2,0

$$\text{КПЭ} = 100 - \frac{2,0 \times 100}{2,78} = 71,94 = 28,05 \%$$

Таблица 5.6

Изменение индекса кровоточивости в процессе проведения лечебно-профилактических мероприятий, баллы**М ± m**

Группа	Исходное состояние	Через 3 месяца		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев		Изменение за 1 год наблюдения
		показатель	изменение	показатель	изменение	показатель	изменение	
Группа сравнения	0,93 ±0,1	0,61 ±0,1	0,32	0,72 ±0,05	0,11	0,78 ±0,05	0,06	15,1 %
Основная группа	1,0 ±0,1	0,53 ±0,1	0,47	0,42 ±0,05	0,11	0,37 ±0,05	0,05	63 %

Таблица 5.7

Изменение индекса РМА в процессе проведения лечебно-профилактических мероприятий, %

Группа	Исходное состояние	Через 3 месяца		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев		Изменение за 1 год наблюдения
		показатель	изменение	показатель	изменение	показатель	изменение	
Группа сравнения	32,63	29,1	3,53	30,15	1,05	27,7	2,45	15,1
Основная группа	35,25	21,3	13,95	15,6	5,7	10,8	4,8	69,4

Таблица 5.8

Изменение индекса Silness-Loe в процессе лечебно-профилактических мероприятий, баллы**M ± m**

Группа	Исходное состояние	Через 3 месяца		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев		Изменение за 1 год наблюдения
		показатель	изменение	показатель	изменение	показатель	изменение	
Группа сравнения	1,65 ±0,13	1,55 ±0,13	0,10	1,39 ±0,13	0,16	1,28 ±0,10	0,11	22,4 %
Основная группа	1,50 ±0,13	1,25 ±0,13	0,25	1,0 ±0,11	0,25	0,83 ±0,10	0,17	55,6 %

5.2. Биохимические показатели ротовой жидкости в процессе профилактики и лечения стоматологических заболеваний работников химической промышленности.

В табл. 5.9 приведены результаты исследования важнейших показателей антиоксидантной системы (АОС) и перекисного окисления липидов (ПОЛ) в полости рта наблюдаемых пациентов, работающих в условиях вредного производства. Из представленных данных видно, что у этих пациентов снижена активность антиоксидантной защиты в ротовой полости, о чём судили по низкому уровню активности одного из основных ферментов этой системы каталазы [50] в ротовой жидкости на исходном этапе исследования.

Таблица 5.9

Влияние лечебно-профилактических мероприятий на состояние антиоксидантно-прооксидантной системы в ротовой жидкости у рабочих завода «Азот», $M \pm m$

Показатели	Группы	Исходный	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
1	2	3	4	5	6
Активность каталазы, мкат/л	сравнения	0,09±0,01	0,11±0,01 $p_1 > 0,1$	0,10±0,01 $p_1 > 0,1$	0,07±0,01 $p_1 > 0,1$
	основная	0,08±0,01 $p > 0,1$	0,16±0,02 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,18±0,03 $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$	0,15±0,02 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
Содержание МДА, мкмоль/л	сравнения	0,45±0,07	0,32±0,04 $p_1 < 0,05$	0,37±0,05 $p_1 > 0,1$	0,48±0,06 $p_1 > 0,1$
	основная	0,53±0,06 $p > 0,1$	0,21±0,02 $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$	0,28±0,04 $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$	0,25±0,03 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Индекс АПИ	сравнения	2,04±0,28	3,48±0,51 $p_1 < 0,01$	2,70±0,31 $p_1 > 0,1$	1,50±0,23 $p_1 > 0,1$

Продолжение табл. 5.9

1	2	3	4	5	6
Индекс АПИ	основная	1,50±0,19 p > 0,1	7,62±0,87 p < 0,001 p ₁ < 0,001	6,42±0,73 p < 0,001 p ₁ < 0,001	6,00±0,65 p < 0,001 p ₁ < 0,001

Примечания: p – показатель достоверности отличий от группы сравнения;
p₁ – показатель достоверности отличий от исходного состояния.

Наряду со снижением активности каталазы в ротовой жидкости пациентов группы сравнения установлена интенсификация процессов ПОЛ, о чём заключили по высокому содержанию МДА [25].

Проведение анализа ротовой жидкости через два месяца, т.е. после окончания первого курса лечебно-профилактических мероприятий, показало, что базовое лечение в группе сравнения не повлияло на активность каталазы (p₁ > 0,1), а дополнительная профилактика привела к достоверному увеличению этого показателя (p₁ < 0,05). Низкие значения активности каталазы в ротовой жидкости пациентов группы сравнения зарегистрированы и на последующих сроках проведения биохимического анализа. При этом на фоне базового лечения дополнительное назначение профилактических мероприятий поддерживали активность каталазы в ротовой жидкости пациентов основной группы на высоком уровне. Так, через 6 месяцев этот показатель в 2,3 раза превышал исходные значения и через 12 месяцев – почти в 2 раза был выше исходного уровня. Важно также подчеркнуть, что активность каталазы в ротовой жидкости основной группы достоверно превышала и соответствующие значения в группе сравнения (табл. 5.9).

Более наглядно состояние системы АОС-ПОЛ в полости рта отражает индекс АПИ [10]. Из представленных в табл. 5.9 данных видно, что этот показатель снижен на исходном сроке исследования, как в группе сравнения, так и основной. Полученные данные свидетельствуют о выраженной интенсивности процессов ПОЛ на фоне низкой антиоксидантной защиты в полости рта пациентов, работающих в неблагоприятных условиях. После проведения первого курса лечения индекс АПИ достоверно увеличился в

ротовой жидкости обеих групп: в группе сравнения в 1,7 раза, а в основной в 5,0 раз. На последующих сроках исследования этот показатель вновь уменьшился в ротовой жидкости группы сравнения до исходного уровня, а после дополнительного назначения лечебно-профилактического комплекса сохранялся высоким, как по отношению к значениям в группе сравнения ($p < 0,001$), так и по отношению к исходным данным ($p_1 < 0,001$). Наряду с изменениями содержания МДА и активности каталазы, высокий показатель АПИ в ротовой жидкости основной группы свидетельствует о выраженном антиоксидантном действии предлагаемого лечебно-профилактического комплекса.

В табл. 5.10 представлены результаты исследования активности уреазы [39], фермента вырабатываемого условно-патогенной микрофлорой, и лизоцима – одного из основных антимикробных факторов полости рта. В ротовой жидкости наблюдаемых пациентов обеих групп активность уреазы значительно повышена примерно в 3 раза (норма $0,200 \pm 0,073$ мк-кат/л). Анализ ротовой жидкости через 3 месяца показал, что назначение базового лечения в группе сравнения привело к снижению этого показателя в 1,55 раза ($p_1 < 0,05$), а дополнительное проведение комплекса лечебно-профилактических мероприятий в основной группе – в 2,74 раза ($p < 0,02$ и $p_1 < 0,001$).

Таблица 5.10

**Влияние лечебно-профилактических мероприятий
на активность уреазы и лизоцима в ротовой жидкости
у рабочих завода «Азот», $M \pm m$**

Показатели	группы	Исходный	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
1	2	3	4	5	6
Активность уреазы, мк- кат/л	сравнения	$0,573 \pm 0,082$	$0,369 \pm 0,047$ $p_1 < 0,05$	$0,518 \pm 0,039$ $p_1 > 0,1$	$0,456 \pm 0,032$ $p_1 > 0,1$

Продолжение табл. 5.10

1	2	3	4	5	6
	основная	0,641±0,087 p > 0,1	0,234±0,035 p < 0,02 p ₁ < 0,001	0,321±0,029 p < 0,001 p ₁ < 0,004	0,287±0,036 p < 0,001 p ₁ < 0,001
Активность лизцима, ед/мл	сравнения	0,065 ± 0,008	0,092±0,013 p ₁ < 0,1	0,074±0,009 p ₁ > 0,1	0,082±0,007 p ₁ = 0,1
	основная	0,074 ± 0,009 p > 0,1	0,125±0,011 p < 0,1 p ₁ < 0,001	0,163±0,008 p < 0,001 p ₁ < 0,001	0,140±0,012 p < 0,001 p ₁ < 0,001
Степень дисбиоза	сравнения	4,14 ± 0,62	2,09 ± 0,37 p ₁ < 0,01	3,50 ± 0,46 p ₁ > 0,1	2,78 ± 0,39 p ₁ < 0,1
	основная	4,34 ± 0,58 p > 0,1	1,27 ± 0,19 p < 0,05 p ₁ < 0,001	1,45 ± 0,22 p < 0,001 p ₁ < 0,001	1,08 ± 0,13 p < 0,001 p ₁ < 0,001

Примечания: p – показатель достоверности отличий от группы сравнения;
p₁ – показатель достоверности отличий от исходного состояния.

Последующие биохимические исследования ротовой жидкости через 6 и 12 месяцев выявили увеличение активности уреазы в ротовой жидкости группы сравнения до исходного уровня, что указывает на недостаточность проведения базового лечения стоматологических заболеваний в отношении условно-патогенной микрофлоры полости рта пациентов, чья работа связана с вредными условиями. При этом назначение регулярных курсов лечебно-профилактический комплекс способствовало устойчивому снижению активности уреазы в ротовой жидкости основной группы. Так, через 6 и 12 месяцев исследуемый показатель существенно отличался от исходных и от соответствующих значений в группе сравнения (p < 0,001 и p₁ < 0,001–0,004, табл. 5.10).

Неблагоприятные условия труда наблюдаемых пациентов негативно сказываются и на антимикробной защите полости рта, о чём свидетельствует низкий исходный уровень активности лизцима [95] в ротовой жидкости. Обнаруженным фактом можно объяснить высокую активность уреазы,

которую выделяет усиленно размножающаяся условно-патогенная микрофлора. Проведение лечения привело к повышению активности лизоцима в ротовой жидкости группы сравнения на 41,5 % ($p_1 > 0,1$), а в основной группе – на 120 % ($p_1 < 0,001$).

Как указано в табл. 5.10, базовое стоматологическое лечение существенно не повлияло на лизоцим, активность которого в ротовой жидкости группы сравнения сохранялась низкой на всех этапах исследования. А в ротовой жидкости основной группы, пациентам которой дополнительно назначали лечебно-профилактический комплекс, активность лизоцима в среднем в 2 раза превышала уровень этого показателя в группе сравнения и исходные значения. Полученные данные свидетельствуют о способности предлагаемого лечебно-профилактического комплекса стимулировать собственную антимикробную систему полости рта пациентов на фоне вредных условий труда.

Индекс СД (степень дисбиоза) [154] более наглядно отражает негативные изменения в системе «антимикробная защита и условно-патогенная микрофлора» ротовой полости (табл.5.10). Принимая значения СД за 1 при отсутствии стоматологической патологии, нужно отметить, что у наблюдаемых пациентов, чьи условия труда связаны с вредными факторами, этот показатель превышал нормальные значения более чем в 4 раза. Проведение базовой терапии снизило СД в полости рта группы сравнения в 2 раза, а после первого курса комплекса в основной группе – в 3,4 раза. Через 6 месяцев исследуемый индекс в полости рта группы сравнения увеличился ($p_1 > 0,1$), через 12 месяцев несколько снизился ($p_1 < 0,1$), но так и не приблизился к нормальному уровню. В полости рта основной группы, пациентам которой регулярно назначали комплекс лечебно-профилактических мероприятий, СД на всех этапах наблюдения была близка к 1, т.е. на уровне нормальных значений (табл. 5.10).

В табл. 5.11 приведены результаты исследования маркеров воспаления в полости рта [10] пациентов, условия труда которых связаны с воздействием

экотоксикантов. Важнейшим показателем степени воспаления принято считать активность эластазы – фермента, основным источником которой в ротовой полости являются сегментоядерные нейтрофилы. Проведение санации ротовой полости в группе сравнения способствовало снижению активности эластазы на 41,4 % ($p_1 < 0,001$). А в ротовой жидкости основной группы после дополнительного проведения курса лечебно-профилактических мероприятий активность эластазы уменьшилась более значительно – на 66,5% ($p_1 < 0,001$).

Базовое стоматологическое лечение оказало кратковременное противовоспалительное действие, поскольку через 6 месяцев активность эластазы вновь увеличилась до исходного уровня ($p_1 > 0,1$), на котором сохранилась и через 12 месяцев ($p_1 > 0,1$). В отличие от этого курсы лечебно-профилактических мероприятий привели к стабильному снижению активности эластазы в ротовой жидкости пациентов основной группы, значит и купированию воспалительных явлений в полости рта. Через 6 и 12 месяцев этот маркер воспаления был достоверно снижен, как по отношению к исходным значениям, так и по отношению к соответствующим показателям в группе сравнения ($p < 0,001$ и $p_1 < 0,001$, табл. 5.11). Полученные данные говорят о выраженном пролонгированном противовоспалительном эффекте предлагаемого лечебно-профилактического комплекса.

Таблица 5.11

Влияние лечебно-профилактических мероприятий на уровень маркеров воспаления в ротовой жидкости рабочих завода «Азот», $M \pm m$

Показатели	группы	Исходный	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
1	2	3	4	5	6
Активность эластазы, мк-кат/л	сравнения	$1,40 \pm 0,12$	$0,82 \pm 0,10$ $p_1 < 0,001$	$0,117 \pm 0,15$ $p_1 > 0,1$	$0,109 \pm 0,18$ $p_1 > 0,1$

Продолжение табл. 5.11

1	2	3	4	5	6
	основная	1,58 ± 0,17 p > 0,1	0,53 ± 0,07 p < 0,05 p ₁ < 0,001	0,61 ± 0,08 p < 0,001 p ₁ < 0,001	0,45 ± 0,06 p < 0,001 p ₁ < 0,001
Активность кислой фосфатазы, мк-кат/л	сравнения	0,65 ± 0,05	0,44 ± 0,05 p ₁ < 0,01	0,52 ± 0,07 p ₁ > 0,1	0,71 ± 0,06 p ₁ > 0,1
	основная	0,74 ± 0,09 p > 0,1	0,31 ± 0,02 p < 0,05 p ₁ < 0,001	0,50 ± 0,04 p > 0,1 p ₁ < 0,05	0,43 ± 0,05 p < 0,005 p ₁ < 0,01

Примечания: p – показатель достоверности отличий от группы сравнения;
p₁ – показатель достоверности отличий от исходного состояния.

Подтверждением противовоспалительного характера действия разработанной схемы лечения и профилактики стоматзаболеваний на фоне вредных условий труда явились исследования активности кислой фосфатазы (КФ) в ротовой жидкости наблюдаемых пациентов. Развитие воспаления в полости рта, как правило, сопровождается резким увеличением активности этого лизосомального фермента в ротовой жидкости за счёт нарушения целостности мембран клеток тканей.

При анализе через 3 месяца установлено, что активность КФ в ротовой жидкости группы сравнения снизилась в 1,5 раза (p₁ < 0,01), а в основной более значительно – в 2,4 раза (p₁ < 0,001). Через 6 месяцев активность КФ в ротовой жидкости группы сравнения была такой же высокой, как и до лечения (p₁ > 0,1). Исследования, проведенные через 12 месяцев, также показали высокую активность КФ в ротовой жидкости пациентов, которым провели только базовую терапию стоматологических патологий (p₁ > 0,1, табл. 5.11).

Дополнительное назначение комплекса лечебно-профилактических мероприятий оказало мембранотропный эффект не только более

выраженный, но и пролонгированный. Так, при анализе ротовой жидкости через 6 и 12 месяцев активность КФ в основной группе сохранялась на таком же низком уровне, как и после лечебно-профилактического первого курса.

Проведенные биохимические исследования ротовой жидкости наблюдаемых пациентов позволяют заключить, что условия труда, связанные с постоянным воздействием неблагоприятных производственных факторов, приводят к истощению антиоксидатной и антимикробной защиты наряду с развитием воспаления, нарушением целостности мембран тканей ротовой полости, интенсификацией перекисного окисления липидов и размножения условно-патогенной и патогенной микрофлоры в полости рта. Полученные результаты свидетельствуют об изменении физиологических параметров системы неспецифической резистентности полости рта под влиянием неблагоприятных условий производства. Кроме того, проведенный анализ показал кратковременность действия базового стоматологического лечения на все исследуемые показатели. При этом разработанный комплекс, включающий лечебно-профилактические мероприятия, позволяет на достаточно длительный срок стабилизировать основные параметры неспецифической резистентности полости рта пациентов, чья трудовая деятельность связана с вредными факторами.

В табл. 5.12 представлены результаты определения печеночных маркеров – активности щелочной фосфатазы (ЩФ) [54], аминотрансфераз аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) [55] в сыворотке крови, характеризующих функциональное состояние печени обследованных пациентов. Приведенные данные показывают повышенный уровень всех исследуемых параметров, что говорит о функциональных нарушениях печени пациентов, работающих во вредных производственных условиях.

Таблица 5.12

**Влияние лечебно-профилактических мероприятий на активность
аминотрансфераз в сыворотке крови рабочих завода «Азот», $M \pm m$**

Показатели	группы	Исходный	Через 6 месяцев
Активность АСТ, мк-кат/л	сравнения	$0,489 \pm 0,092$	$0,369 \pm 0,047$ $p_1 > 0,1$
	основная	$0,428 \pm 0,076$ $p > 0,1$	$0,219 \pm 0,045$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,02$
Активность АЛТ, мк-кат/л	сравнения	$0,935 \pm 0,107$	$0,791 \pm 0,087$ $p_1 > 0,1$
	основная	$0,864 \pm 0,093$ $p > 0,1$	$0,421 \pm 0,075$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,0001$
Активность щелочной фосфатазы, мк-кат/л	сравнения	$3,51 \pm 0,64$	$2,69 \pm 0,54$ $p_1 > 0,1$
	основная	$4,37 \pm 0,72$ $p > 0,1$	$1,25 \pm 0,29$ $p < 0,02$ $p_1 < 0,001$

Примечания: p – показатель достоверности отличий от группы сравнения; p_1 – показатель достоверности отличий от исходного состояния.

Следующее биохимическое исследование сыворотки крови, проведенное через 6 месяцев, показало снижение активности ЩФ, АЛТ и АСТ в группе сравнения на 15,4 – 24,5 %, но все изменения были статистически незначимы ($p_1 > 0,1$). В основной группе, пациентам которой дополнительно к базовому лечению назначали лечебно-профилактический комплекс, активность АСТ уменьшилась на 48,8 % ($p_1 < 0,02$), АЛТ – на 51,3 % ($p_1 < 0,001$), ЩФ – на 71,4 % ($p_1 < 0,001$, табл. 5.12). В результате этого анализа можно заключить о выраженном гепатопротекторном действии

исследуемого лечебно-профилактического комплекса на фоне воздействия неблагоприятных производственных факторов.

Данные биохимического анализа показателей антиоксидантно-прооксидантной системы организма представлены в табл. 5.13. Необходимо отметить, что на исходном этапе исследования активность каталазы в сыворотке крови наблюдаемых пациентов снижена на фоне высокого уровня МДА. Это свидетельствует о высокой интенсивности ПОЛ и снижении антиоксидантной защиты организма вследствие длительного воздействия вредных факторов производства. Подтверждением этому выводу являются низкие значения антиоксидантно-прооксидантного индекса АПИ (табл. 5.13).

Таблица 5.13

**Влияние лечебно-профилактических мероприятий на состояние
антиоксидантно-прооксидантной системы
в сыворотке крови рабочих завода «Азот», $M \pm m$**

Показатели	Группы	Исходный	Через 6 месяцев
Активность каталазы, мкат/л	сравнения	$0,11 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,01$ $p_1 > 0,1$
	основная	$0,13 \pm 0,02$ $p > 0,1$	$0,24 \pm 0,065$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$
Содержание малонового диальдегида, мкмоль/л	сравнения	$0,53 \pm 0,06$	$0,44 \pm 0,07$ $p_1 > 0,1$
	основная	$0,46 \pm 0,07$ $p > 0,1$	$0,23 \pm 0,04$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$
Индекс АПИ	сравнения	$2,08 \pm 0,34$	$2,04 \pm 0,31$ $p_1 > 0,1$
	основная	$2,83 \pm 0,41$ $p > 0,1$	$10,43 \pm 1,17$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$

Примечания: p – показатель достоверности отличий от группы сравнения;
 p_1 – показатель достоверности отличий от исходного состояния

Анализ сыворотки крови через 6 месяцев не выявил существенного изменения исследуемых показателей в группе сравнения. При этом в сыворотке крови пациентов основной группы, которым провели 1 курс предлагаемых лечебно-профилактических мероприятий, отмечено достоверное повышение активности каталазы ($p_1 < 0,01$), снижение уровня МДА ($p_1 < 0,01$) и резкое увеличение индекса АПИ ($p_1 < 0,001$, табл. 5.13). Полученные данные свидетельствуют о выраженном антиоксидантном эффекте разработанного лечебно-профилактического комплекса.

Подводя итог результатам проведённого биохимического исследования, необходимо отметить, что длительное воздействие вредных факторов производства приводит к интенсификации ПОЛ на фоне истощения антиоксидантной системы как в полости рта, так на уровне всего организма. В ротовой полости также отмечено снижение антимикробной защиты, развитие воспаления, нарушение целостности мембран тканей, усиленный рост условно-патогенной и патогенной микрофлоры. Исследование печеночных маркеров пациентов выявило наличие у них функциональных нарушений печени. Полученные данные свидетельствуют о значительном снижении общей и местной неспецифической резистентности, и функциональных нарушениях печени обследованных, что диктует необходимость применения адекватных лечебно-профилактических мероприятий.

Применение предложенной и обоснованной нами схемы профилактики и лечения установленных нарушений способствует повышению неспецифической антимикробной защиты, тормозит интенсивность воспаления и рост условно-патогенной микрофлоры, улучшает показатели антиоксидантно-прооксидантного статуса и стабилизирует мембраны тканей в полости рта. Под влиянием лечебно-профилактического комплекса, применяемого пациентами на фоне неблагоприятных воздействий производства, установлено существенное повышение неспецифической резистентности и улучшение функциональных показателей печени.

Полученные результаты дают основание для широкого внедрения предлагаемого комплекса с целью профилактики стоматологической патологии и улучшения общего состояния работников вредного производства.

5.3. Зарядовое состояние клеток буккального эпителия у работников химического производства в процессе профилактики и лечения основных стоматологических заболеваний.

Оценка влияния разработанного кариес- и пародонтопротекторного комплекса на зарядовое состояние клеток буккального эпителия в процессе профилактики и лечения рабочих химического предприятия «Азот» позволяет оценить косвенно уровень неспецифической резистентности. Зарядовое состояние ядер и плазмолемм КБЭ и их соотношение является репрезентивным показателем состояния клеточного метаболизма не только в буккальном эпителии, но и для организма в целом, который определяет уровень адаптационно-компенсаторных реакций. Постоянное попадание в организм различных химикатов, производственной пыли и т.п. приводит к нарушению ферментативной активности и клеточного метаболизма, которые сопровождаются изменением заряда ядер и плазмолемм клеток в том числе в полости рта.

Результаты оценки комплексного зарядового состояния КБЭ [62] в динамике профилактики и лечения стоматологических заболеваний приведены в табл. 5.14.

Таблица 5.14

Процент электрофоретически подвижных ядер КБЭ, амплитуды смещения ядер (Ая) и плазмолемм (Апл) и их отношения (Апл/Ая) в динамике профилактики и лечения основных стоматологических заболеваний у работников химического производства завода «Азот», $M \pm m$

Сроки наблюдения	Показатели	Группа сравнения n = 20	Основная группа n = 22
1	2	3	4
Начальное состояние	Подвижность ядер, %	32	31
	Ая, мкм	1,6±0,2	1,5±0,2 p > 0,1
	Апл, мкм	2,1±0,2	2,0±0,2 p > 0,1
	Апл/Ая	1,31±0,15	1,33±0,15 p > 0,1
Через 3 месяца	Подвижность ядер, %	35	43
	Ая, мкм	1,6±0,2	2,3±0,2 p < 0,01
	Апл, мкм	2,2±0,2	3,7±0,3 p < 0,001
	Апл/Ая	1,7±0,11	1,6±0,15 p < 0,05
Через 6 месяцев	Подвижность ядер, %	34	47
	Ая, мкм	1,8±0,2	2,20±0,2 p > 0,1
	Апл, мкм	2,3±0,3	4,0±0,3 p < 0,001
	Апл/Ая	1,27±0,1	1,81±0,15 p < 0,001

Продолжение табл. 5.14

1	2	3	4
Через 12 месяцев	Подвижность ядер, %	36	46
	Ая, мкм	1,7 \pm 0,2	2,30 \pm 0,2 p > 0,1
	Апл, мкм	2,0 \pm 0,2	4,0 \pm 0,2 p < 0,001
	Апл/Ая	1,12 \pm 0,15	1,74 \pm 0,14 p < 0,001
Через 24 месяца	Подвижность ядер, %	34	47
	Ая, мкм	1,8 \pm 0,12	2,0 \pm 0,2 p > 0,1
	Апл, мкм	2,30 \pm 0,2	3,5 \pm 0,3 p < 0,002
	Апл/Ая	1,27 \pm 0,10	1,75 \pm 0,10 p < 0,001

Примечание: p – показатель достоверности отличия от группы сравнения.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что базовая терапия в группе сравнения рабочих к достоверным изменениям зарядовых параметров КБЭ не привела. В то же время, поэтапный прием в основной группе в течение 1 месяца препаратов разработанного профилактического комплекса привел к заметному увеличению числа подвижных ядер КБЭ (на 12 %), амплитуды их электрофоретического смещения 1,57 раза, амплитуды смещения плазмолемм в 1,85 раз, а отношение амплитуд смещения плазмолемм и ядер Апл/Ая, которое характеризует состояние клеточного метаболизма и уровень клеточных адаптационно-компенсаторных реакций, увеличилось в 1,2 раза, заметно приближаясь к норме.

В случае нормального уровня неспецифической резистентности и соответственно нормального уровня адаптационно-компенсаторных реакций

в организме реакция клеток на любой стресс начинается с выхода из ядра в цитоплазму молекул РНК и при необходимости ДНК, в результате чего, ядро клетки приобретает негативный электрический заряд и может смещаться во внешнем электрическом поле. Причем, чем выше уровень неспецифической резистентности, тем более быстрый ход этой стрессовой реакции реализуется на клеточном уровне. При нарушенных функциональных реакциях в организме такая реакция на стресс может быть меньше.

Под действием комплексной терапии растет заряд ядер КБЭ и усиливается метаболизм в клетках, что приводит к улучшению функционального состояния их фосфолипидного слоя. В результате этого отношения амплитуд смещения плазмолемм и ядер (соответствующих их зарядам) увеличивается и приближается к физиологичной норме ($A_{пл}/A_{я} = 1,75$), при которой клетки работают с малыми потерями энергии и находятся в состоянии с низкой энтропией, что характерно для состояния высокой неспецифической резистентности. Как видно из полученных данных состояние КБЭ, близкое к нормальному физиологичному, в основной группе пациентов сохраняется на всех этапах наблюдения и достоверно отличается от соответствующих показателей группы сравнения ($A_{пл}/A_{я} = 1,27 \pm 0,10$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что комплексная терапия профилактики и лечение основных стоматологических заболеваний, на фоне постоянной интоксикации, связанной с химическим производством, эффективно нормализует функциональные реакции в организме, повышает неспецифическую резистентность.

5.4. Функциональное состояние микрокапиллярного русла десны и ее барьерной проницаемости у работников химической промышленности в процессе профилактики и лечения основных стоматологических заболеваний.

Проведенные в начальном состоянии исследования состояния

микрокапиллярного русла десен, их барьерной проницаемости, степени воспаления тканей пародонта у работников химического производства завода «Азот» основной группы и группы сравнения показали, что в большинстве случаев у них наблюдается спазмирование капиллярного русла на регламентированную жевательную нагрузку (ЖН) [58], что свидетельствовало о нарушениях в данном случае в его функциональных реакциях. Кроме того, наблюдалась достаточно высокая барьерная проницаемость десны для раствора Ш-П (ее окрашиваемость) (табл. 5.15–5.16).

Таблица 5.15

Усредненные по группе цветовые координаты слизистой десны до и после жевательной нагрузки у работников химической промышленности в начальном состоянии, $M \pm m$

Группы	Группа сравнения n=20	Основная группа n=22
До ЖН	17,0±0,9	17,2±0,9
	15,0±0,8	15,1±0,9
	16,0±0,9	16,0±0,9
После ЖН	10,1±0,8	11,0±0,9
	9,3±0,7	9,2±0,7
	9,4±0,6	9,5±0,8

Примечание: показатель достоверности отличия изменений цветных координат после ЖН от группы сравнения $p > 0,1$.

Таблица 5.16

Относительные изменения коэффициента отражения света слизистой десны у работников химической промышленности под действием раствора Шилера-Писарёва в начальном состоянии, %

Группы	Группа сравнения n=20	Основная группа n=22
Длина волны		
460 нм	55 %	56 %
660 нм	60 %	62 %

Примечание: отсутствие прокрашиваемости 100 %.

Проведенные лечебно-профилактические мероприятия с использованием адаптогенных, антиоксидантных и противовоспалительных препаратов привело в основной группе пациентов к заметной нормализации функционального состояния микрокапиллярного русла слизистой десен. Наблюдавшееся спазмирование микрокапиллярного русла слизистой десен на жевательную нагрузку, которая была у них в начальном состоянии, практически исчезла. Кроме того, в спектре отражения света десной у большинства пациентов исчез минимум на 500 нм, связанный с наличием метгемоглобина в крови и более четким стал минимум на 575 нм, связанный с увеличением в крови концентрации оксигемоглобина. Также уменьшилось прокрашивание десны йодным раствором Ш-П и в коротковолновом, и длинноволновом участке видимого спектра длин волн, которое свидетельствует о повышении эффективности функционирования барьерной защиты десны, связанной с системой гиалуроновая кислота – гиалуронидаза.

В табл. 5.17 и 5.18 приведены усредненные по группам результаты влияния лечебно-профилактической терапии на спектроколориметрические характеристики десен и их изменения соответственно под действием жевательной нагрузки (ЖН) и раствора Ш-П.

Таблица 5.17

**Усредненные по группе цветовые координаты десны (x, y, z)
у работников химической промышленности до и после ЖН
через 3 месяца после профилактики, $M \pm m$**

Показатели \ Группы	Группа сравнения n=20	Основная группа n=22
До ЖН	17,1±0,7	15,4±0,7
	15,2±0,7	13,2±0,7
	15,2±0,8	13,5±0,8
После ЖН	11,3±0,6	15,4±0,7
	9,3±0,7	13,0±0,6
	7,2±, 06	13,3±0,6

Примечание: показатель достоверности отличия изменений цветных координат десен после ЖН от групп сравнения $p < 0,006-0,001$

Таблица 5.18

**Относительные изменения коэффициента отражения света
слизистой десны у работников химической промышленности под
действием раствора Шилера-Писарёва
через 3 месяца после профилактики, %**

Длина волны \ Группы	Группа сравнения n=20	Основная группа n=22
460 нм	54 %	73 %
660 нм	61 %	85 %

Примечание: отсутствие прокрашиваемости 100 %.

Из приведенных данных видно, что в основной группе рабочих благодаря комплексной терапии через 3 месяца в среднем спазмирование капилляров исчезло. В то же время оно сохранилось полностью в группе сравнения (табл. 5.17-5.18). При этом в основной группе по сравнению с группой сравнения уменьшилось окрашивание десен раствором Ш-П в среднем на 21,5 % (табл. 5.18).

Через 6 месяцев профилактики и лечения (после повторного курса комплексной терапии) у рабочих основной группы спазмирование капилляров десен на регламентированную жевательную нагрузку практически полностью перешло в гиперемию, что сопровождалось увеличением кровотока в деснах, то есть перешло в нормальную физиологичную реакцию тканей пародонта на жевательную нагрузку (табл. 5.19). Кроме того, усилилась барьерная защита десен и, как следствие, дальнейшее уменьшение прокрашивания десен раствором Ш-П (табл. 5.20).

Таблица 5.19

Усредненные по группам цветовые координаты слизистой десны у работников химической промышленности до и после жевательной нагрузки через 6 месяцев после профилактики, $M \pm m$

Группа / Показатели	Группа сравнения n=20	Основная группа n=22
До ЖН	17,4±0,6	15,2±0,8
	15,8±0,7	13,5±0,7
	18,0±0,8	13,6±0,7
После ЖН	11,5±0,7	16,4±0,7
	9,4±0,7	14,6±0,8
	8,7±0,6	14,8±0,7

Примечание: показатель достоверности отличия изменений цветных координат десны после ЖН от групп сравнения $p < 0,006-0,001$.

Таблица 5.20

Относительные изменения коэффициента отражения света слизистой десны у работников химической промышленности под действием раствора Шилера-Писарева через 6 месяцев после профилактики, %

Длина волны	Группы / Группа сравнения n=20	Основная группа n=22
460 нм	57 %	80 %
660 нм	62 %	90 %

Примечание: отсутствие прокрашиваемости 100 %.

Полученные методом спектроколориметрии результаты свидетельствуют о том, что разработанный комплекс профилактики и лечения твердых тканей зубов и тканей пародонта у рабочих связанных с химическим производством завода «Азот» на фоне постоянной

экотоксикантной нагрузки позволяет возобновить и поддерживать нарушенное функциональное состояние микрокапиллярного русла десен и кровотока в ней, уменьшить барьерную проницаемость слизистой десны для красителя раствора Ш-П, и, следовательно, для разных микроорганизмов, концентрацию метгемоглобина и увеличить концентрацию оксигемоглобина в крови, циркулирующей в тканях пародонта.

Выводы к разделу 5:

– Кариеспрофилактическая эффективность предложенного комплекса за 2 года наблюдений составила 28,05 %, индекс Mulleman в основной группе, при этом, уменьшился на 63 % в отличие от 16,1 % группы сравнения.

– Распространённость симптома воспаления (РМА, %) в основной группе в динамике наблюдения уменьшилась на 69,4 %, а в группе сравнения на — 15,1 %. Индекс Silness-Loe уменьшился на 55,6 %, что в 2 раза больше, чем в группе сравнения (22,4 %).

– Применение разработанного лечебно-профилактического комплекса для рабочих химической промышленности достоверно через 3 месяца в ротовой жидкости приводило к увеличению в 2 раза активность каталазы, почти в 2 раза — активность лизоцима, антиоксидантно-прооксидантного индекса (более чем в 3 раза) и уменьшение содержания МДА (в 2,5 раза), активности уреазы (в 2,5 раза), степени дисбиоза (в 3 раза), активности эластазы (в 3 раза) и кислой фосфатазы (в 2,5 раза), что свидетельствует о выраженном антиоксидантном, антимикробном и противовоспалительном эффекте.

– В сыворотке крови основной группы рабочих завода «Азот» через 6 месяцев уменьшалась в 2 раза активность аминотрансфераз (АЦТ, АЛТ) и более чем в 3 раза — активность щелочной фосфатазы, что свидетельствует о повышении неспецифической резистентности и улучшении функциональных показателей печени.

– За 2 года наблюдений в основной группе пациентов нормализовались метаболические процессы в клетках буккального эпителия и уровень клеточных адаптационно-компенсаторных реакций, о чем свидетельствует увеличение не только процента подвижных ядер КБЭ, но и отношение амплитуд смещения плазмолем и ядер, приближающееся к физиологической норме.

– Применение разработанного лечебно-профилактического комплекса позволило нормализовать функциональное состояние микрокапиллярного русла десны и барьерную защиту ее от микробного фактора.

Результаты раздела опубликованы в работах [61, 67, 70, 71].

РАЗДЕЛ 6

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Обоснованием цели исследования являлась широкая распространённость заболеваний твердых тканей зубов и тканей пародонта у работников химической промышленности. Имеющиеся научные работы, свидетельствуют о недостаточной эффективности проводимых организационных и лечебно-профилактических мероприятий, в которых, на наш взгляд, для достижения результата необходимо учитывать генетическую предрасположенность к различным стоматологическим заболеваниям, а также использовать комплексы адаптогенных, антиоксидантных, противовоспалительных препаратов и детоксикантов, воздействующих на разные защитные системы организма на разных иерархических уровнях на фоне постоянно воздействующих негативных факторов производства.

Было обследовано 120 человек возраста 20-60 лет непосредственно занятых в производстве Черкасского производственного объединения «Азот», выпускающего различную химическую продукцию, а также 60 человек студентов 18–25 лет медицинского колледжа, расположенного в этом населенном пункте. При этом оценивались поражения и их структура твердых тканей зубов (КПУз, КПУп), тканей пародонта (РМА, %, кровоточивость, проба Шиллера-Писарева, наличие патологического кармана), гигиена полости рта (индексы Silness-Loe, Stallard), денситометрические показатели пяточной кости (SOS, BUA, BQI), а также биохимические показатели ротовой жидкости (активность уреазы, каталазы, эластазы, лизоцима, содержание малонового диальдегида), на клетках буккального эпителия методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) генетическая предрасположенность к стоматологическим заболеваниям, проведен многофакторный анализ показателей стоматологического статуса.

В экспериментальных исследованиях была проведена оценка эффективности пародонтопротекторного действия, разработанного для

работающих в химической промышленности лечебно-профилактического комплекса препаратов и его составляющих, содержащего «Адаптол» (адаптоген, антиоксидант, детоксидант), «Остеовит» (местно и системно набор макро- и микроэлементов) и «Альбумин» (белок-гликозаминогликаны). Опыты были проведены на 30 белых крысах-самцах линии Вистар (возраст 1 месяц, живая масса 60-70 г). 10 крыс содержались на диете Вивария (интактная группа), 10 — на перекисной модели пародонтита и 10 — на перекисной модели пародонтита + профилактический комплекс препаратов. Профилактику препаратами в третьей группе начинали с первого дня эксперимента. Ежедневно крысам вводили адаптол, остеовит и альбумин в виде водной суспензии внутрижелудочно утром натощак. После чего, на слизистые полости рта крыс наносили гель «Остеовит». Был произведен перерасчёт доз препаратов с учётом веса крыс: Остеовит – 300 мг/кг; Адаптол – 90 мг/кг; Альбумин – 2,5 г/кг; Гель – 0,5 мл/крысу. Эксперимент продолжался в течение 30 дней, по истечении которых у крыс под наркозом и пилокарпиновой стимуляцией собирали ротовую жидкость, а затем их умерщвляли. Выделяли блоки челюстей с зубами, в которых определяли степень атрофии альвеолярного отростка, активность фосфатаз и протеиназ в костной ткани челюсти и в тканях десны. В ротовой жидкости, сыворотке крови крыс, тканях десны и костных тканях определяли активность уреазы, лизоцима, каталазы, эластазы, щелочной и кислой фосфатаз, содержание малонового диальдегида (МДА) и общую протеолитическую активность (ОПА).

В клинике, в углублённых исследованиях, принимало участие 44 человека мужчин и женщин возраста 30–40 лет (23 чел. — основная группа, 21 чел. — группа сравнения) непосредственно занятых в химическом производстве предприятия «Азот». Пациенты группы сравнения получали только базовую терапию (санация полости рта и профессиональная гигиена). Пациенты основной группы, кроме базовой терапии, получали

разработанный для работников химической промышленности лечебно-профилактический комплекс препаратов (табл. 2.1).

При этом оценивались в исходном состоянии, через 3, 6 и 12 месяцев показатели твёрдых тканей зубов, тканей пародонта, уровень гигиены полости рта, биохимические параметры ротовой жидкости (активность каталазы, уреазы, лизоцима, степень дисбиоза, индекс АПИ), в исходном состоянии и через 6 месяцев в сыворотке крови активность аминотрансфераз АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, каталазы, содержание МДА, индекс АПИ.

Кроме того, у пациентов основной группы и группы сравнения в процессе лечения определялись биофизические и оптические показатели ротовой жидкости, зарядовое состояние клеток буккального эпителия, состояние микрокапиллярного русла десны, денситометрические показатели костного метаболизма.

Состояние твердых тканей зубов оценивали по индексам КПУз и КПУп. Состояние тканей пародонта определяли с помощью индексов РМА, %, Шиллера-Писарева, СРITN. Гигиеническое состояние ротовой полости определяли с использованием индексов Sinless Loe и Stallard.

Степень атрофии альвеолярного отростка у животных определяли по методу Николаевой А. В. (Терешина с соавт., 2003).

Гомогенаты тканей пародонта и костных тканей готовили на физиологическом растворе из расчета 20 мг сырой ткани на 1 мл раствора.

В тканях десны животных определяли активность эластазы, каталазы, содержание МДА (маркеры воспаления). В сыворотке крови определяли содержание МДА, активность каталазы, антиоксидантно-прооксидантный индекс (АПИ), характеризующий антиоксидантно-прооксидантную систему. В ротовой жидкости определяли активность уреазы (маркер микробной обсеменённости) и лизоцима (основной антимикробный фактор полости рта). В костных тканях альвеолярного отростка крыс определяли активность щелочной и кислой фосфатаз, общую протеолитическую активность и активность эластазы.

У 10-ти рабочих химического производства предприятия «Азот» г. Черкассы брали соскоб буккального эпителия со слизистой щеки, в котором определяли на спектрофотометре Nanophotometr, Implen содержание ДНК. Аллельные варианты генов Col1A1 (белок матрицы костной ткани), ММП9 (деградация внеклеточного матрикса), ВДР (рецептор витамина D), IL-6 G(-174) (метаболизм остеокластов и остеобластов), IL1B C3954T (резорбция костной ткани), TNFA (провоспалительный цитокин) и генов первой и второй фаз детоксикации — Cyp1A1 A1506G, Cyp3A4, GSTM1 и NAT2 оценивали методом аллель специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР). Аллельные варианты генов CTR C1377T (остеопороз) выявляли методом ПЦР-ПДРФ. ПЦР проводили на амплификаторе BIO-RAD (США).

Денситометрические исследования проводились с помощью денситометра "Sonost 2000" (Корея).

Кроме того, проводилась оценка комплексного зарядового состояния клеток буккального эпителия. Клетки буккального эпителия (КБЭ) брались натошак после полоскания полости рта, легким соскобом. Препараты готовились по методике. Процент подвижных ядер и плазмолемм КБЭ оценивался с помощью биологического микроскопа при увеличении 480^{\times} для 100 неповрежденных клеток в каждом препарате. Амплитуды смещения в электрическом поле ядер и плазмолемм клеток оценивались с помощью окулярной линейки микроскопа.

Были проведены спектроколориметрические исследования состояния микрокапиллярного русла и барьерной проницаемости десны.

Все результаты исследований обрабатывались статистически с помощью компьютерной программы STATISTICA 6.1 для оценки погрешностей и достоверности результатов. При оценке статистических закономерностей тех или иных выборок по результатам эпидемиологических обследований были использованы t-критерий Стьюдента, инструменты регрессионного анализа и коэффициенты корреляции Пирсона.

Состояние полости рта у рабочих завода «Азот» (г. Черкассы) свидетельствовало о высокой частоте возникновения у них основных стоматологических заболеваний. Интенсивность поражения зубов кариесом, оцениваемая по индексам КПУз и КПУп, с возрастом увеличивалась – от 12,4 в группе 20-40 лет до 15,3 в группе старше 40 лет. В структуре индекса КПУп кариозные зубы составляли по группе 20-40-летних 14,9 %, запломбированные зубы – 70,2 %, а удаленные – 14,9 %. В структуре кариозных полостей осложнённые формы кариеса составляли 17,1 %. Подобная структура в индексе КПУп отмечена и у возрастной группы старше 40 лет. Так, кариозные зубы составляли 10 %, запломбированные – 74 % и удалённые – 16 %. При этом в структуре кариозных зубов осложнённые формы кариеса составили 19,5 %.

В среднем по заводу у обследованных 20-60 летних мужчин и женщин интенсивность поражения кариесом зубов составила 14,3 зуба в среднем по группе, что коррелирует с данными по заводам металлургического и химического производства Украины. Индекс КПУп составил 15,12 зуба на одного обследованного. Очевидно, что уровень оказания стоматологической помощи на предприятии удовлетворительный, т.к. запломбированные зубы в структуре КПУп составили 72,88 %, удалённые зубы – 15,5 %, а кариозные – лишь 11,6 %. Однако 18,4 % кариозных зубов нуждались в эндодонтическом лечении.

Состояние гигиены полости рта у работников химического производства с возрастом достоверно не изменялось. Уровень гигиены полости рта в 59,5 % случаев был удовлетворительным и в 9,5 % случаев – плохим.

Состояние тканей пародонта у рабочих завода «Азот» в возрастной группе 20-40 лет имело гендерные особенности – индекс Parma был выше в 2 раза у мужчин. Эта же тенденция отмечена и в индексах «зубной камень» и «кровоточивость», что связано, видимо, с более четкой мотивацией женщин к лечению и уходу за полостью рта.

Анкетирование по гигиене полости рта и питанию было проведено с учётом гендерных особенностей. Так, 100 % осмотренных женщин проводили регулярную гигиену полости рта, в 87,8 % случаев чистили зубы 2 раза в день, а 12,2 % – 1 раз в сутки. У мужчин лишь 44,4 % регулярно чистили зубы, 22,2 % это делали нерегулярно, а 33,4 % – не чистили зубы вообще.

Оценивая ряд вопросов по питанию из анкет, мы пришли к выводу, что рабочие предприятия в 83,6 % случаев питаются регулярно дома, в 32,2 % случаев обедают в столовой. У женщин в 92 % преобладают овощи, фрукты и мясо, несколько ниже – 87,8 % они отдают предпочтение рыбе, хлебобулочные изделия предпочитают 52,3 % женщин, а сладкое – 7,9 %. Среди мужчин 84,5 % любят мясо и фрукты, меньше (73,3 %) – овощи, около 79 % – рыбу. Хлебобулочные изделия употребляют 69 % мужчин. Сладкое любят 52,8 %.

Результаты анкетирования свидетельствуют о необходимости первичной профилактики у рабочих завода, привлечения гигиениста зубного для проведения профессиональной гигиены, контролируемой чистки зубов и бесед о рациональном питании.

Проведенные денситометрические исследования состояния костного метаболизма у рабочих химического производства «Азот» свидетельствуют об ухудшении с возрастом (с продолжительностью работы) основных показателей состояния у них костных тканей. Скорость распространения ультразвуковой волны (SOS), характеризующая общую минерализацию кости, к 50 годам уменьшается в среднем на 29 м/с, т.е. всего на 2 %. В то же время, индекс ВUА, характеризующая архитектуру кости, уменьшился на 28 %, а индекс качества кости — на 21 %. Полученные данные свидетельствуют об ухудшении с ростом продолжительности работы в химическом производстве (с возрастом) в первую очередь структуры костной ткани, обычно наблюдающейся при остеопении и остеопорозе. Подобные

изменения денситометрических показателей костной ткани для соответствующего возраста в среднем по Украине значительно меньше.

Для сравнения была проведена оценка стоматологического статуса студентов 18-20-лет медицинского колледжа г. Черкассы, показавшая что индексы КПУз и КПУп составили соответственно 6,52 и 6,88 зуба по группе. Структура поражения была иной, чем у рабочих завода – 41 % составляли незапломбированные кариозные зубы, 55,5 % было запломбированных зубов и удалённые зубы составляли 3,5 %. В структуре поражения кариозных зубов 2,1 % нуждались в эндодонтическом лечении. У 72 % студентов был неудовлетворительный уровень гигиены. Индекс РМА, % у них был вдвое ниже, чем у рабочих завода возраста 20-40 лет, индекс кровоточивости был в 2,34 раза ниже, показатель пробы Шиллера-Писарева – в 1,3 раза, индекс «зубной камень» – в 1,89 раза, а наличие патологического кармана – в 19,3 раз меньше. Приведенные показатели хуже, чем в среднем по Украине для данного возраста, что свидетельствует о влиянии химического производства на экосистему данного района.

Был проведен статистический анализ состояния тканей пародонта и денситометрических показателей в случае наличия остеопении, остеопороза и нормы для рабочих возрастных групп «30-40 лет», «40-50 лет», «50-60 лет». Состояние тканей пародонта, при наличии остеопении и остеопороза с возрастом ухудшается быстрее, чем в случае нормы. Для всех возрастных групп показатель SOS, BUA и BQI являлся наивысшим в группе «норма» и самым низким в группе «остеопороз». Следует также отметить, что показатель SOS в группе «норма» имеет нисходящую возрастную тенденцию, в то время как значения SOS для групп «остеопения» и «остеопороз» практически неизменны с возрастом.

Проведенный корреляционный анализ стоматологического статуса и биохимических показателей ротовой жидкости показал наличие высокой корреляции биохимических и пародонтологических параметров (рис. 3.10). Так наблюдалась отрицательная корреляция (отклонение большой оси

эллипса от вертикали влево) активности лизоцима с индексами РМА и зубного камня (на уровне 0,5), а также активности лизоцима с показателями пробы Шиллера-Писарева (на уровне 0,8). Зубной камень имел сильную положительную связь (отклонение большой оси эллипса от вертикали вправо) с уреазой (на уровне 0,9), а эластаза — с пробой Шиллера-Писарева и зубным камнем (на уровне 0,8 и 0,6 соответственно). Каталаза имела отрицательную корреляцию с показателями РМА и пробы Шиллера-Писарева (на уровне 0,7 и 0,8 соответственно).

Учитывая возможную роль генетических факторов в развитии стоматологической патологии у рабочих в процессе производственной деятельности было проведено изучение полиморфизма генов, контролирующей активность различных ферментов. С целью создания детоксикационного блока генетического паспорта у рабочих химического производства были изучены функционально-значимые полиморфизмы гена первой фазы детоксикации (CYP1A1) и полиморфизмы генов второй фазы детоксикации (ариламин-М- ацетилтрансферазы 2 NAT2, гена глутатион-S-Трансферазы), суперсемейство генов цитохромов С-450 (CYP) (фаза I) и глутатион-8-трансфераз (GST), играющие ключевую роль в процессах биотрансформации.

Анализ распределения генотипов полиморфного локуса A1506G гена CYP1A1 в исследуемой выборке показал наличие нормального генотипа у половины рабочих. У другой половины рабочих исследуемый локус был представлен гетерозиготной формой AG. Вариант G полиморфизма I462V (A1506G) приводит к повышению активности CYP1A1.

Процесс биотрансформации ксенобиотиков включает в себя две последовательные фазы. Ключевую роль во второй фазе биотрансформации ксенобиотиков играют глутатион-S-трансферазы (GST). В исследуемой группе рабочих было изучено распределение делеционного полиморфизма гена глутатионтрансферазы GSTM1. Исследование показало, что в 70 % случаев преобладает функционально полноценный аллель гена глутатион S-

трансферазы M1, а 30 % рабочих являлись носителями делеционной формы гена GSTM1, приводящей к инактивации фермента.

Кроме того, были изучены функционально-значимые полиморфизмы генов Col1A1 Sp1 G > T, VDR T352C, CTR (CALCR) C1377T, входящие в генную сеть метаболизма костной ткани. 60 % рабочих в исследуемой выборке имели нормальные аллели GG (или SS) гена коллагена Col1A1 и 40 % —гетерозиготы GT (или Ss). Частота встречаемости вариантов полиморфизма в популяции: T/T 5-8 %; G/T 45-50 %.

Аллельные варианты полиморфизма гена VDR в данном исследовании были представлены в 50 % TT (норма), в 25% CC (мутантные) и в 25 % – TC (гетерозиготы).

Аллельные варианты функционального полиморфизма гена CTR (кальцитонин – гормон щитовидной железы, регулирующий обмен кальция) были представлены в 30 % мутантными и в 70 % – гетерозиготами.

В исследуемой группе рабочих был выявлен также гетерозиготный полиморфизм гена MMP1, что приводит к повышенному расщеплению белков межклеточного матрикса и как следствие к деструкции тканей поддерживающего аппарата зуба.

Изучение функционально-значимых полиморфизмов генов IL1BC3954T, TNF G (-308) A (rs1800629), IL-6 G(-174)C показало, что цитокин фактор некроза опухолей-альфа (TNF- α) -308G/A в данной выборке рабочих не проявил полиморфизма. В то время, как интерлейкин-1(IL-1B) обладал значительным полиморфизмом (86 %) составляли мутантные гомозиготы, а гетерозиготы –14%.

В эксперименте на животных было показано, что регулярное потребление крысами избытка перекисей липидов в течение месяца привело в десне: к увеличению активности лейкоцитарной эластазы в 1,38 раза ($p < 0,001$), что свидетельствует об интенсификации процессов воспаления и деструкции белковых молекул в тканях; снижению на 26,1 % ($p < 0,01$) активности одного из основных антиоксидантных ферментов каталазы, что

свидетельствует об истощении антиоксидантной защиты; интенсификации ПОЛ, о чём свидетельствовало достоверное увеличение содержания МДА ($p < 0,01$).

В сыворотке крови животных при этом наблюдались: рост содержания МДА с $1,27 \pm 0,10$ до $2,03 \pm 0,14$ мкмоль/л ($p < 0,001$); достоверное снижение активности каталазы с 0,28 до 0,19 мкат/л; двукратное снижение индекса АПИ.

В ротовой жидкости животных при моделировании пародонтита наблюдалось: увеличение активности уреазы, а значит и микробной обсемененности в полости рта ($p < 0,001$); снижение активности лизоцима, одного из основных антимикробных факторов полости рта ($p < 0,01$).

Кроме того ежедневное потребление крысами избытка перекисей липидов способствовало достоверному увеличению степени атрофии альвеолярного отростка ($p < 0,01$). Биохимический анализ костной ткани челюстей экспериментальных животных установил при этом достоверное снижение активности ЩФ на 25,5 % ($p < 0,05$) с одновременным повышением активности КФ на ($p < 0,005$). Также наблюдалось увеличение на 51,5 % ОПА ($p < 0,001$) и повышение на 54,3 % активности наиболее деструктивного протеолитического фермента эластазы ($p < 0,01$), что свидетельствует о усиленной деградации белковой матрицы костной ткани.

Введение профилактических препаратов и нанесение на ткани полости рта гелей у крыс 3-й группы приводило в десне: к предупреждению повышения активности эластазы ($p > 0,1$ и $p_1 < 0,05$), снижению активности каталазы ($p > 0,1$ и $p_1 < 0,005$), что свидетельствует о предотвращении метаболических сдвигов в десне.

Применение лечебно-профилактического комплекса привело в 3 группе крыс в сыворотке крови: к снижению содержания МДА до нормального уровня ($p > 0,1$ и $p_1 < 0,004$); повышению активности каталазы ($p_1 < 0,05$); повышению индекса АПИ ($p_1 < 0,01$).

В ротовой жидкости у животных основной группы введение

профилактического комплекса привело также к увеличению активности лизоцима, приближавшегося к значениям у интактных животных ($p = 0,05$).

Комплексная профилактика привела к нормализации метаболических процессов и в костных тканях крыс: к снижению степени атрофии альвеолярного отростка, значения которой не имели достоверных различий с соответствующим показателем в интактной группе ($p > 0,05$ и $p_1 > 0,05$); предотвращению в костной ткани челюстей снижения активности ЩФ и КФ ($p > 0,1$ и $p_1 < 0,05$), ОПА, активности эластазы.

Таким образом, регулярное применение предлагаемого лечебно-профилактического комплекса способствовало нормализации биохимических показателей в тканях десны крыс, характеризующих уровень воспаления и состояние антиоксидантно-прооксидантной системы, предотвращало снижение антимикробной защиты и рост патогенной микрофлоры в полости рта.

В клинических исследованиях в основной группе рабочих химического производства показана высокая кариеспрофилактическая эффективность предложенного комплекса за 2 года наблюдений (28,05 %). В динамике наблюдения индекс Mulleman в основной группе уменьшился на 63 % в отличие от группы сравнения (16,1 %). Распространённость симптома воспаления (РМА, %) в основной группе в динамике наблюдения уменьшилась на 69,4 % в отличие от группы сравнения (15,1 %). Несмотря на то, что в обеих группах регулярно проводилась профессиональная гигиена полости рта, в основной группе индекс Silness-Loe уменьшился на 55,6 %, что в 2 раза больше, чем в группе сравнения (22,4 %).

Биохимические показатели ротовой жидкости и крови рабочих химического производства показали, что системное применение комплексной лечебно-профилактической терапии позволило: достоверно увеличить активность каталазы ($p_1 < 0,05$), через 6 месяцев этот показатель в 2,3 раза превышал исходные значения и через 12 месяцев – почти в 2 раза был выше исходного уровня и значения группе сравнения; повысить почти в 5 раз

индекс АПИ и снизить содержание МДА, что свидетельствует о выраженном антиоксидантном действии предлагаемого лечебно-профилактического комплекса; снизить активность уреазы в 2,74 раза ($p < 0,02$ и $p_1 < 0,001$), а через 6 и 12 месяцев исследуемый показатель существенно отличался от исходных и от соответствующих значений в группе сравнения ($p < 0,001$ и $p_1 < 0,001-0,004$); повысить активность лизоцима в ротовой жидкости в основной группе рабочих на 120 % ($p_1 < 0,001$), в то время как в группе сравнения она увеличилась на 41,5 %.

Индекс СД более наглядно отражает негативные изменения в системе «антимикробная защита и условно-патогенная микрофлора» ротовой полости. У наблюдаемых пациентов этот показатель превышал более чем в 4 раза нормальные значения (1 при отсутствии стоматологической патологии). После первого курса профилактики в основной группе индекс СД уменьшился в 3,4 раза, а через 6 и 12 месяцев был близок к норме.

Важнейшим показателем степени воспаления принято считать активность эластазы – фермента, основным источником которой в ротовой полости являются сегментоядерные нейтрофилы. Проведение курса лечебно-профилактических мероприятий снизило активность эластазы на 66,5 % ($p_1 < 0,001$), которая оставалась достоверно более низкой по сравнению с группой сравнения и исходным состоянием ($p < 0,001$ и $p_1 < 0,001$).

Развитие воспаления в полости рта, как правило, сопровождается резким увеличением активности в ротовой жидкости КФ (лизосомального фермента) за счёт нарушения целостности мембран клеток тканей, которую в основной группе удалось снизить в 2,4 раза ($p_1 < 0,001$) и которая сохранялась на этом уровне через 6, 12 месяцев.

Биохимические исследования в сыворотке крови печеночных маркеров — ЩФ, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) также показали снижение в основной группе АСТ на 48,8 % ($p_1 < 0,02$), АЛТ – на 51,3 % ($p_1 < 0,001$), ЩФ – на 71,4 % ($p_1 < 0,001$), что свидетельствует о выраженном гепатопротекторном

действии исследуемого лечебно-профилактического комплекса на фоне воздействия неблагоприятных производственных факторов. При этом наблюдалось повышение активности каталазы ($p_1 < 0,01$), снижение уровня МДА ($p_1 < 0,01$) и резкое увеличение индекса АПИ ($p_1 < 0,001$), что свидетельствует также о выраженном антиоксидантном эффекте.

Поэтапный прием в основной группе в течение 1 месяца препаратов разработанного профилактического комплекса привел к заметному увеличению числа подвижных ядер КБЭ (на 12 %), амплитуды их электрофоретического смещения (в 1,57 раза), амплитуды смещения плазмолемм (в 1,85 раз), а отношение амплитуд смещения плазмолемм и ядер Апл/Ая, которое характеризует состояние клеточного метаболизма и уровень клеточных адаптационно-компенсаторных реакций, увеличилось в 1,2 раза, что приближалось к физиологичной норме (Апл/Ая = 1,75) и приводило к улучшению функционального состояния клеток и их фосфолипидного слоя, при котором клетки работают с малыми потерями энергии и находятся в состоянии с низкой энтропией, что характерно для состояния высокой неспецифической резистентности. Как видно из полученных данных состояние КБЭ, близкое к нормальному физиологическому, в основной группе пациентов сохранялось на всех этапах наблюдения и достоверно отличалось от соответствующих показателей группы сравнения (Апл/Ая = $1,27 \pm 0,10$).

Проведенные в начальном состоянии спектроколориметрические исследования реакции микрокапиллярного русла десен на жевательную нагрузку (ЖН) и их барьерной проницаемости показали, что в большинстве случаев у них наблюдалось спазмирование капиллярного русла на регламентированную ЖН, что свидетельствовало о нарушениях в данном случае в его функциональных реакциях. Кроме того, наблюдалась достаточно высокая барьерная проницаемость десны для раствора Ш-П (ее окрашиваемость). В основной группе рабочих благодаря комплексной терапии через 3 месяца спазмирование капилляров при жевательной нагрузке

практически исчезло (в группе сравнения сохранилось), что свидетельствует о нормализации функционального состояния микрокапиллярного русла десен и кровотока в них. При этом в основной группе по сравнению с группой сравнения уменьшилось окрашивание десен раствором Ш-П в среднем на 21,5 %, что свидетельствует также о снижении барьерной проницаемости слизистой десны для красителя раствора Ш-П, и, следовательно, для различных микроорганизмов.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе представлено решение актуальной задачи стоматологии – повышение эффективности профилактики и лечения основных стоматологических заболеваний у работников химической промышленности за счет патогенетически, экспериментально и клинически обоснованного комплекса препаратов, включающего детоксиканты, препараты, корректирующие микробиоценоз, остеогенез, коллагенообразование, антиоксидантную систему, нормализующие адаптационно-компенсаторные реакции, применяемого на фоне постоянной производственной интоксикации организма.

1. Обследование рабочих химического производства показало наличие у них в структуре индекса КПУп 17,4 % кариозных полостей, запломбированных зубов – 66,6 % и удалённых – 16 %. Интенсивность кариеса зубов у рабочих 20-40 лет была в 2 раза выше, осложнение — в 5,5 раз выше, а показатели патологического кармана — в 26 раз выше, чем в среднем по Украине. При этом с ростом продолжительности работы в химическом производстве (с возрастом) в первую очередь наблюдалось нарушение структуры костной ткани, а не ее минерализация, имеющая место при остеопении и остеопорозе.

2. Проведенные молекулярно-генетические исследования на клетках буккального эпителия рабочих показали наличие 100 % нарушений в генах второй фазы детоксикации NAT2 (C481T) и гена STR (C1377T), входящего в генную сеть метаболизма костной ткани, что необходимо учитывать при разработке для них лечебно-профилактических мероприятий.

3. В эксперименте на крысах в условиях избыточного поступления перекисей липидов с пищей показана высокая эффективность лечебно-профилактического комплекса, состоящего из адаптогена «Адаптол», комплекса витаминов и минералов Остеовит, высококачественного белка

альбумин и мукозoadгезивного геля «Остеовит», нормализовавшего биохимические показатели в тканях десны крыс, характеризующие уровень воспаления и состояния антиоксидантно-прооксидантной системы (активность эластазы $0,040 \pm 0,005$ мк-кат/г, активность каталазы $6,48 \pm 0,27$ мкат/кг, содержание МДА $13,85 \pm 1,07$ ммоль/кг) и в сыворотке крови (содержание МДА $1,46 \pm 0,12$ мкмоль/л, активность каталазы $0,25 \pm 0,02$ мкат/л, индекс АПИ 1,71), предотвращавшего снижение антимикробной защиты и рост патогенной микрофлоры в ротовой жидкости (активность уреазы $0,056 \pm 0,007$ мк-кат/л, активность лизоцима 14 ± 1 ед/л), эффективно тормозившего деструктивные процессы в костной ткани челюстей (степень атрофии альвеолярного отростка 31,8 %).

4. Кариеспрофилактическая эффективность предложенного лечебно-профилактического комплекса за 2 года наблюдений в основной группе рабочих составила 28,05 %, индекс Mulleman при этом уменьшился на 63 % (16,1 % в группе сравнения), распространённость симптома воспаления (РМА, %) уменьшилась на 69,4 % (в группе сравнения на 15,1 %), а индекс Silness-Loe уменьшился на 55,6 %, что в 2 раза больше, чем в группе сравнения (22,4 %).

5. Применение разработанного лечебно-профилактического комплекса приводило достоверно через 3 месяца (сохранившиеся и через 12 месяцев) в ротовой жидкости к увеличению в 2 раза активности каталазы ($0,16 \pm 0,02$ мкат/л), лизоцима ($0,125 \pm 0,011$ ед/мл), более чем в 3 раза антиоксидантно-прооксидантного индекса (7,62) и уменьшению в 2,5 раза содержания МДА ($0,21 \pm 0,02$ мкмоль/л), активности уреазы ($0,234 \pm 0,035$ мк-кат/л), в 3 раза степени дисбиоза ($1,27 \pm 0,19$), активности эластазы ($0,53 \pm 0,07$ мк-кат/л) и в 2,5 раза кислой фосфатазы ($0,31 \pm 0,02$ мк-кат/л), что свидетельствует о выраженном антиоксидантном, антимикробном и противовоспалительном эффекте. В группе сравнения достоверных изменений не наблюдалось.

6. В сыворотке крови основной группы рабочих завода «Азот» через 6 месяцев уменьшалась в 2 раза активность аминотрансфераз АСТ и АЛТ

($0,0369 \pm 0,047$ мк-кат/л, $0,791 \pm 0,087$ мк-кат/л соответственно) и более чем в 3 раза — активность щелочной фосфатазы ($1,25 \pm 0,29$ мк-кат/л), что свидетельствует о повышении неспецифической резистентности и улучшении функциональных показателей печени. В группе сравнения соответствующие показатели изменялись недостоверно.

7. За 2 года наблюдений в основной группе пациентов нормализовались метаболические процессы в клетках буккального эпителия и уровень клеточных адаптационно-компенсаторных реакций, о чем свидетельствует увеличение в 1,5 раза не только процента подвижных ядер клеток буккального эпителия (47 %), но и отношения амплитуд смещения плазмолем и ядер ($1,75 \pm 0,10$), приближающееся к физиологической норме. Кроме того, улучшалось функциональное состояние микрокапиллярного русла десен и их барьерная защита от микробного фактора.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При лечебно-профилактических мероприятиях у рабочих заводов химической промышленности рекомендуется в диагностику стоматологического статуса включать по клеткам буккального эпителия молекулярно-генетическую оценку предрасположенности у них к основным стоматологическим заболеваниям (в первую очередь гены NAT2 (C481T) и CTR (C1377T)).

2. Рекомендовать включать в терапевтический лечебно-профилактический комплекс для рабочих заводов химической промышленности адаптогенные, антиоксидантные, детоксикантные и противовоспалительные препараты, а также наборы макро- и микроэлементов для компенсации факторов риска, связанных с постоянной производственной интоксикацией.

3. Рекомендовать рабочим химического производства для использования в домашних условиях зубные пасты серии Лакалут-актив, Лакалут-альпин, Лакалут-фитоформула, оказывающие антимикробное и противовоспалительное действие.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Абдазимов А. Д. Иммунологические аспекты болезней пародонта у работающих на производстве цветных металлов / А. Д. Абдазимов // Мед. журн. Узбекистана. – 1989. – № 9. – С. 64–67.

2. Абдазимов А. Д. К механизму формирования и развития заболеваний органов полости рта рабочих производства меди, цинка и свинца / А. Д. Абдазимов // Гигиена и заболеваемость в металлургии меди и никеля : сб. науч. тр. – Екатеринбург, 1992. – С. 49–56.

3. Абдуазимова Л. А. Влияние неблагоприятных факторов медеплавильного производства на состав и свойства ротовой жидкости / Л. А. Абдуазимова, С. А. Зуфаров, У. К. Ибрагимов // Стоматология. – 2001. – № 4. – С. 17–20.

4. Аверьянов С. В. Взаимосвязь стоматологической и соматической заболеваемости с неблагоприятными экологическими факторами / С. В. Аверьянов, С. В. Чуйкин // Ортодонтия. – 2009. – № 1. – С. 38.

5. Аверьянов С. В. Обоснование применения молекулярно-генетического анализа для определения экологических факторов риска возникновения истинной адентии в регионе с неблагоприятными экологическими факторами / С. В. Аверьянов, С. В. Чуйкин // Ортодонтия. – 2009. – № 1. – С. 76.

6. Агаджанян Н. А. Проблемы адаптации и учение о здоровье : учеб. пособие / И. А. Агаджанян, Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. – М. : Изд-во РУДН, 2006. – 284 с.

7. Акимов А. А. Влияние неблагоприятных производственно-климатических условий на психоэмоциональную сферу работников никелевой промышленности Кольского Заполярья : автореф. дис. на соискание канд. мед. наук : специальность 03.00.13 «Физиология» / А. А. Акимов. – Ленинград, 1990. – 13 с.

8. Анализ ассоциации минеральной плотности костной ткани и остеопоротических переломов с COLIA1 Sp1 полиморфизмом у больных остеопорозом и их родственников в Санкт-Петербурге / Е. Б. Мищенко, С. М. Котова, Т. П. Санькова [и др.] // Медицинская генетика. – 2006. – № 12. – С. 40–44.

9. Андреев И. М. Роль фтора в возникновении и развитии зубочелюстных аномалий и его влияние на некоторые физиологические показатели организма : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / И. М. Андреев. – Казань, 1981. — 27 с.

10. Антиоксидантно-прооксидантный индекс сыворотки крови щурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами / А. П. Левицький, В. М. Почтар, О. А. Макаренко, Л. І. Гридiна // Одеськ. медич. журн. – 2006. – № 1 (93). – С. 22–25.

11. Артамонова В. Г. Актуальные проблемы диагностики и профилактики профессиональных заболеваний / В. Г. Артамонова // Медицина труда и промышл. экология. – 1996. – № 5. – С. 4–6.

12. Ассоциация полиморфных генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с предрасположенностью к бронхиальной астме у детей с наследственной отягощенностью и без таковой / В. А. Вавилин, С. И. Макарова, В. В. Ляхович [и др.] // Генетика. – 2002. – Т. 38, № 4. – С. 539–545.

13. Атрушкевич В. Г. Диагностика и лечение заболеваний пародонта при нарушении минерального обмена : автореф. дис. на соискание науч. степени д. мед. н. : спец. 14.01.14 «Стоматология» / Атрушкевич Виктория Геннадьевна. – М., 2010. – 36 с.

14. Бабенков Д. Н. Повышение уровня стоматологической помощи работников с опасными условиями труда Смоленской атомной электростанции на основе анализа стоматологической заболеваемости : дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : специальность 14.00.21 «Стоматология» / Бабенков Дмитрий Николаевич. – Москва, 2006. – 147 с.

15. Баганова Л. Н. Состояние и пути совершенствования стоматологического обслуживания работников с радиационно-вредными условиями труда (на примере Объединенного института ядерных исследований г. Дубны) : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : специальность 14.00.21 «Стоматология» / Баганова Людмила Николаевна. – Москва, 2002. — 22 с.

16. Байбулова К. К. Особенности проявлений патологии в пародонте в условиях воздействия профессиональных вредностей. Актуальные вопросы клинической стоматологии / К. К. Байбулова, И. А. Кульманбетов // 3-й съезд стоматологов Казахстана. – Алма-Ата, 1986. – С. 47–50.

17. Барабаш Р. Д. Казеиноподобная и БАЭЭ-эстеразная активность слюны и слюнных желез у крыс в постнатальном онтогенезе / Р. Д. Барабаш, А. П. Левицкий // Бюлл. Экспер. Биол. – 1973. – № 8. – С. 65–67.

18. Баркан В. Щ. Проблемы загрязнения среды / В. Щ. Баркан // Наука и бизнес на Мурмане. Сер. «Экология и человек». – Мурманск, 2000. – С. 31–34.

19. Бежина Л. Н. Совершенствование стоматологической помощи работникам отдельных отраслей промышленности с опасными условиями труда : дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук : специальность 14.00.33 «Общественное здоровье и здравоохранение» / Бежина Людмила Николаевна. – Москва, 2007. – 202 с.

20. Бекметов М. В. Экспериментальное обоснование профилактики заболеваний органов полости рта, обусловленных химическими факторами / М. В. Бекметов // Клиническая стоматология : сб. науч. трудов. – Ташкент, 1988. – С. 23–27.

21. Бекметов М. В. Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта у рабочих химических предприятий / М. В. Бекметов // Стоматология. – 1983. – Т. 62, № 5. – С. 35–37.

22. Бекметов М. В. Профилактика и лечение поражений органов полости рта рабочих производства минеральных удобрений и мероприятия по

улучшению диспансеризации и стоматологической помощи : дис. на соискание ученой степени д-ра. мед. наук / Бекметов М. В. – Москва, 1983. – 136 с.

23. Беневоленская Л. И. Патогенез остеопороза / Л. И. Беневоленская // материалы Российского конгресса по остеопорозу, 20-22 окт. 2003 г. – М., 2003. – С. 26.

24. Билык Л. И. Влияние нагревающего микроклимата горячих цехов современного металлургического производства на состояние липидного обмена и систему гемостаза в организме рабочих : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. биол. наук / Л. И. Билык. – Киев, 1990. – 20 с.

25. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости [методические рекомендации] / Левицкий А. П., Деньга О. В., Макаренко О. А. [и др.]. – Одесса: КП «Одеська міська друкарня», 2010. – 15 с.

26. Богоявленский В. Ф. Клиническая диагностика и неотложная терапия острых отравлений / В. Ф. Богоявленский, И. Ф. Богоявленский. – М., 2002. – 128 с.

27. Борневассер М. Стресс в условиях труда / М. Борневассер // Психические состояния : хрестоматия. – СПб., 2000. – С. 195–214.

28. Бородулина И. И. О возможностях повышения жизнеспособности тканей маргинальной десны при заболеваниях пародонтита / И. И. Бородулина, С. Н. Ермольев // Пародонтология. – 2005. – № 2. – С. 41–45.

29. Васильева Т. В. Поражение твердых тканей зубов у работников Сормовской кондитерской фабрики / Т. В. Васильева // Dental Forum (Форум стоматологии). – Москва. – 2004. – № 1. – С. 48–51.

30. Вейсгейм Л. Д. Состояние полости рта у работников химического производства / Л. Д. Вейсгейм, Е. В. Люмкис // Новое в стоматологии. – 2004. – № 5. – С. 74–76.

31. Величковский Б. Т. Каталитические свойства пыли как критерии ее профессиональной опасности / Б. Т. Величковский, Б. Б. Фишман // Гигиена и санитария. – 2000. – № 3. – С. 25–28.

32. Величковский Б. Т. Производственные аэрозоли в металлургии цветных металлов / Б. Т. Величковский, Б. А. Петров, Н. К. Вознесенский. – Киров, 2003. – 132 с.

33. Величковский Б. Т. Социальный стресс, трудовая мотивация и здоровье / Б. Т. Величковский. – М. : Изд-во ЦНИИОИЗ, 2005. – 33 с.

34. Виноградов А. В. Анализ эффективности алгоритмизированных профилактических мероприятий, проводимых пациентам с соматической патологией перед дентальной имплантацией : автореф. на соискание ученой степени к. м. н. : специальность 14.00.21 «Стоматология» / Виноградов Алексей Владимирович – Москва, 2007. – 26 с.

35. Влияние вредных производственных факторов на показатели стоматологической заболеваемости у работников промышленных предприятий / [Гарус Я. Н., Олесова В. Н., Сорокоумов Г. Л. и др.]. – Москва. : Изд. СтГМА, 2006. – 115 с.

36. Влияние периапикальных очагов инфекции на микроциркуляцию пародонта у больных с воспалительными заболеваниями пародонта / Л. Ю. Орехова, Т. В. Кудрявцева, Е. Д. Кучумова, В. А. Осипова // Пародонтология. – 2005. – № 1. – С. 10–16.

37. Влияние стажа работы на производстве с вредными условиями труда на состояние зубочелюстной системы / Я. Н. Гарус, Г. Л. Сорокоумов, А. Я. Лернер [и др.] // Рос. стоматол. журн. – 2005. – №4. – С. 25–28.

38. Володарова Е. И. Медосмотры по «вредным» профессиям : теория и практика / Е. И. Володарова // Экономика здравоохранения. – 2008. – № 5. – С. 43–51.

39. Гаврикова Л. М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // Стоматология. – 1996. – Спец. вып. – С. 49–50.

40. Гайнутдинова Б. Г. Проведение и эффективность санитарного стоматологического просвещения при внедрении стоматологической профилактической программы в крупном промышленном центре : автореф.

дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук : специальность 14.00.21 «Стоматология» / Гайнутдинова Бронислава Георгиевна. – Воронеж, 2006. – 26 с.

41. Гарус Я. Н. Состояние зубочелюстной системы у лиц, подвергавшихся воздействию вредных производственных факторов : дисс. на соискание научной степени доктора мед. наук / Гарус Я. Н. – Москва, 2006. – 238 с.

42. Гафаров Р. Г. Организация стоматологической профилактической работы в индустриальном районе г. Перми / Р. Г. Гафаров, П. З. Дудина // Стоматология XXI века : вопросы профилактики : I общероссийский конгресс стоматологов, 2001 г. : материалы конференции. – Пермь, 2001. – С. 12–14.

43. Гаффаров С. А. Особенности минерального состава твердых тканей зубов у рабочих Ферганского завода химического волокна / С. А. Гаффаров // Рос. стоматол. журн. – 2004. – № 6. – С. 47–48.

44. Гаффаров С. А. Состояние функциональных показателей тканей полости рта у рабочих химической промышленности Ферганы / С. А. Гаффаров, С. С. Агзамходжаев // Рос. стоматол. журн. – 2004. – № 1. – С. 39–41.

45. Гембицкий Е. В. Острые и хронические профессиональные отравления азотной кислотой и окислами азота / Е. В. Гембицкий, Н. А. Богданов, В. А. Сафронов – М., 1974. – 158 с.

46. Генетические маркеры бронхолегочных заболеваний профессионального генеза на примере полиморфных генов глутатион_S_трансферзы M1 и цитохрома P₄₅₀1A1 / Г. В. Пай, Л. П. Кузьмина, О. В. Ковчан [и др.] // Мед. генет. – 2003. – Т. 2, № 5. – С. 223–226.

47. Генетические параллели в мультифакторных моделях пародонтита с агрессивным течением и остеопороза / А. И. Зиновьева, В. Г. Атрушкевич, А. В. Поляков [и др.] // Российская Стоматология. – 2011. – № 6. – С. 34–40.

48. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / [под ред. В. С. Баранова]. – С-П, 2009. – 527 с.

49. Геном человека и гены «предрасположенности» (Введение в предиктивную медицину) / Баранов В. С., Баранова Е. В., Иващенко Т. В. [и др.]. – СПб. : Интермедика, 2000. – 271 с.

50. Гири́н С. В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С. В. Гири́н // Лабор. диагностика. – 1999. – № 4. – С. 45–46.

51. Гичев Ю. П. Экологическая обусловленность основных заболеваний и сокращения продолжительности жизни / Ю. П. Гичев ; РАМН. СО, Ин-т регион. патологии и патоморфологии НЦ КЭМ, Рос. экол. акад. – Новосибирск, 2000. – 90 с.

52. Глазунов О. А. Статистические методы в оценке влияния общесоматической патологии на клинические показатели состояния полости рта у работников горнорудной промышленности / О. А. Глазунов, А. В. Галкин // Вісник стоматології. – 2010. – № 2. – С. 81–85.

53. Гмурман В. Е. Теория вероятностей и математическая статистика : [учебное пособие для вузов / 10-е издание, стереотипное]. — Москва : Высшая школа, 2004. — 479 с.

54. Горячковский А. М. Определение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови / А. М. Горячковський // Клиническая биохимия в лабораторной диагностике : справочное пособие [изд. 3-е]. – Одеса: Екологія, 2005. – С. 284–286.

55. Горячковский А. М. Оптимизированный микрометод определения активности аспаратаминотрансферазы (АсАТ) в сыворотке крови / А. М. Горячковський // Клиническая биохимия в лабораторной диагностике : справочное пособие [изд. 3-е]. – Одеса: Екологія, 2005. – С. 263–267.

56. Гребня Н. П. Атмосферные загрязнения как фактор риска здоровья детского и подросткового населения / Н. П. Гребняк, А. Ф. Федоренко, К. А. Якимова // Гигиена и санитария. – 2002. – № 2. – С. 21–23.

57. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины / Т. Гринхальх, [пер. с англ.]. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 240 с.

58. Данилевский Н. Ф. Влияние жевательной нагрузки, осуществляемой жевательной резинкой "Orbit" без сахара на кровоснабжение тканей пародонта у детей / Н. Ф. Данилевский, О. В. Деньга, Э. М. Деньга // Вісник стоматології. – 1997. – № 1. – С. 91–98.

59. Дворянкова Е. В. Терапевтическая эффективность применения отечественного иммуномодулятора "Полиоксидоний" у больных витилиго : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : 14.00.11 / Е. В. Дворянкова ; РосМаПО. – М., 2002. – 18 с.

60. Деньга О. В. Адаптогенные профилактика и лечение основных стоматологических заболеваний у детей: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец.14.01.22 «Стоматологія» / О. В. Деньга. – Одесса, 2000. – 434 с.

61. Деньга О. В. Биохимические показатели ротовой жидкости и сыворотки крови рабочих химического производства при профилактике основных стоматологических заболеваний / О. В. Деньга, О. В. Ефремова, О.А. Макаренко // Journal of Health Sciences. – 2014. – № 12 (4). – С. 115–120.

62. Деньга О. В. Метод оценки поверхностного заряда плазматических мембран клеток буккального эпителия у детей / О. В. Деньга // Вісник стоматології. – 1997. – № 3. – С. 450–452.

63. Деньга О. В. Молекулярно-генетическая оценка предрасположенности работников химической промышленности к стоматологическим заболеваниям / О. В. Деньга, О. В. Ефремова, Т.Г. Вербицкая // Інновації в стоматології. – 2014. – № 4. – С. 56–61.

64. Деньга О. В. Распространенность и структура основных стоматологических заболеваний у рабочих химической промышленности / О. В. Деньга, О. В. Ефремова // Інновації в стоматології – 2014. – № 2. – С. 89–92.

65. Дмитриев Д. А. Современные методы изучения влияния загрязнения окружающей среды на иммунную систему / Д. А. Дмитриев, Е. Г. Румянцева // Гигиена и санитария. – 2002. – № 4. – С. 68–70.

66. Експериментальне вивчення токсичної дії та специфічної ефективності засобів для догляду за порожниною рота : [метод. рекомендації] / Т. П. Терешина, К. М. Косенко, А. П. Левицький [та ін.]. – Київ, ДФЦ МОЗ України. – 2003. – С. 22 – 23.

67. Ефремова О. В. Комплексная профилактика и лечение основных стоматологических заболеваний у работников химического производства / О. В. Ефремова, Э. М. Деньга // Вісник стоматології. – 2014. – № 4. – С. 14–17.

68. Ефремова О. В. Молекулярно-генетическая оценка предрасположенности работников химической промышленности к основным стоматологическим заболеваниям / О. В. Ефремова // Особенности модернизации предмета исследований представителей медицинских наук : международная научно-практическая конференция, 6-7 июня 2014 г. : тезисы докл. – Киев, 2014. – С. 75–78 (збірник матеріалів).

69. Ефремова О. В. Оценка эффективности комплекса профилактики основных стоматологических заболеваний для работников химического производства на животных / О.В. Ефремова, О.А. Макаренко // Клінічна стоматологія. – 2014. – № 4. – С. 29–33.

70. Ефремова О. В. Профилактика основных стоматологических заболеваний у работников химической промышленности / О. В. Ефремова // Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі : международная научно-практическая конференция, 23-24 мая 2014 г. : тезисы докл. – Одесса, 2014. – С. 67–71.

71. Ефремова О. В. Эффективность профилактики основных стоматологических заболеваний в условиях современного химического производства / О. В. Ефремова // Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання : международная научно-практическая конференция, 16–17 мая 2014 г. : тезисы докл. – Днепропетровск, 2014. – С. 110–113.

72. Заблоцкая Н. В. Совершенствование лечебного процесса на основе изучения структуры заболеваемости и выработки алгоритма объемов терапевтической стоматологической помощи : автореф. дис. на соискание

ученой степени канд. мед. наук : специальность 14.00.21 «Стоматология» / Заблоцкая Наталья Витальевна. – Москва, 2004. – 29с.

73. Загрязнение окружающей среды и экологическая обусловленность патологии человека [в России] : Аналит. обзор / Ю. П. Гичев ; ред. А. В. Яблоков ; ГПНТБ СО РАН, РАМН. СО. Науч. центр клин. и эксперим. медицины. – Новосибирск : 2003. – 137 с. – (Сер. Экология; Вып. 68).

74. Захаров П. А. Состояние зубочелюстной системы работников с радиационно-вредными условиями труда и меры по совершенствованию их стоматологического обслуживания (на примере горно-химического комбината города Железногорска) : дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Захаров Павел Анастасович. – Москва, 2006. –132 с.

75. Зверяев А. Г. Факторы риска и стоматологическая заболеваемость в Норильском промышленном регионе : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : специальность 14.00.21 «Стоматология» / Зверяев Алексей Георгиевич. – М., 2004. – 25 с.

76. Зислин Д. М. Клиника острых и хронических профессиональных интоксикаций сернистым газом / Д. М. Зислин, И. П. Стерехова. – М. : Медицина, 1977. – 136 с.

77. Зорина О. А. Взаимосвязь полиморфизма генов некоторых коллагенов с развитием заболеваний пародонта / О. А. Зорина, О. А. Борискина // The Scientific & Educational Bulletin "Health & Educational Millennium". – 2012. – Т. 14, № 5. – С. 1–3.

78. Зубов С. В. Организация и развитие стоматологической службы газовой промышленности / С. В. Зубов. – Москва : «Знание», 2005. – 175 с.

79. Ивчик Т. В. Прогнозирование развития обструктивного синдрома у больных хроническим бронхитом с учетом наследственных факторов / Т. В. Ивчик, А. Н. Кокосов // Тер. архив. – 2001. – № 3. – С. 33–37.

80. Измеров Н. Ф. Охрана здоровья рабочих и профилактика профессиональных заболеваний на современном этапе / И. Ф. Измеров // Медицина труда и промышл. экология. – 2002. – № 1 – С. 1–7.

81. Ильющенко С. М. Индивидуальные средства гигиены – основа успешной профилактики / С. М. Ильющенко, В. Р. Обуханич // Пародонтология. – 2005. – № 1. – С. 74–77.

82. Иорданишвили А. К. Заболевания полости рта у людей, работающих с вибрирующими устройствами / А. К. Иорданишвили, А. В. Дергунов, К. Радгударзи // Институт стоматологии : науч.-практ. журнал. – 2009. – № 2. – С. 66–67.

83. Иорданишвили А. К. Стоматологическая заболеваемость людей, работающих на производстве синтетических моющих средств / А. К. Иорданишвили, А. П. Щербо, В. В. Пирожинский // Институт стоматологии. – 2008. – № 1(38). – С. 18–21.

84. Кобзарь А. И. Прикладная математическая статистика / А. И. Кобзарь. – М. : Физматлит, 2006. – 816 с.

85. Кочетова (Макарова) О. В. Роль генов биотрансформации ксенобиотиков в формировании предрасположенности к токсическому гепатиту у рабочих производств гептила и этилбензола–стирола / О. В. Кочетова (Макарова), Т. В. Викторова, Л. К. Каримова // Экологическая генетика. – 2005. – Т. 3, № 1. – С. 3–10.

86. Кражан И. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика, лечение и профилактика заболеваний пародонта у жителей химической промышленной зоны : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 / Кражан Ирина Анатольевна; Кубан. гос. мед. акад. – Краснодар, 1998. – 18 с.

87. Кривошеев Ю. К. Экологические аспекты накопления минеральных элементов в организме детей, проживающих в районах интенсивной промышленной деятельности на Крайнем Севере : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : 03.00.16 «Экология» / Кривошеев Юрий Константинович. – Архангельск, 2004. – 18 с.

88. Кузьмина Л. П. Генетико-биохимические исследования в медицине труда / Л. П. Кузьмина // Вестн. РАМН. – 2001. – № 10. – С. 89–91.

89. Кулинский В. И. Обезвреживание ксенобиотиков / В. И. Кулинский // Соросовский образовательный журнал. – 1999. – № 1. – С. 8–12.
90. Кустов В. В. Комбинированное действие промышленных ядов / В. В. Кустов, Л. А. Тиунов, Г. А. Васильев. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
91. Кучма В. Р. Оценка риска влияния факторов окружающей среды на здоровье детей и подростков / В. Р. Кучма // Гигиена и санитария. – 2002. – № 6. – С. 51–53.
92. Лахтін Ю. В. Патогенетична роль солей важких металів у розвитку основних стоматологічних захворювань та корекція наслідків їх негативного впливу : авторефер. дис. ... докт. мед. наук : 14.01.22 - стоматологія / Ю. В. Лахтін. - Одеса, 2013. - 40 с.
93. Лебедев А. В. Состояние гигиены полости рта у рабочих производства антибиотиков комбината ОАО «Синтез» г. Кургана при различных способах первичной профилактики кариеса зубов / А. В. Лебедев, Б. Н. Зырянов // Маэстро стоматолога. – 2007. – №1(25). – С. 31–33.
94. Левицкий А. П. Сравнительная оценка трех методов определения активности фосфатаз слюны / А. П. Левицкий, А. И. Марченко, Т. Л. Рыбак // Лабор. дело. – 1973. – № 10. – С. 624–625.
95. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса : КП ОГТ, 2005. – 74 с.
96. Леонтьев В. К. Профилактика стоматологических заболеваний / В. К. Леонтьев, Г. Н. Пахомов. – Москва, 2006. – 416 с.
97. Лернер А. Я. Комплексное исследование состояния зубочелюстной системы у работников Норильского горнометаллургического комбината с вредными условиями труда : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : специальность 14.00.21 «Стоматология» / Лернер Александр Яковлевич. – М, 2005. – 29 с.
98. Маймулов В. Г. Методологические проблемы изучения причинно-следственных связей в системе «окружающая среда – здоровье человека» / В.

Г. Маймулов, С. В. Нагорный // Вести. СПбГМА им. И. И. Мечникова. – 2000. – № 1. – С. 22–25.

99. Михайленко І. О. Обґрунтування методу профілактики захворювань пародонта у працівників аміачного виробництва : авторефер. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 – стоматологія / І.О. Михайленко. – Одеса, 2008. – 20 с.

100. Молекулярно-генетические исследования в медицине труда / Н. Ф. Измеров, Л. П. Кузьмина, М. М. Коляскина [и др.] // Гигиена и санитария. – 2011. – № 5. – С. 10–14.

101. Насонов Е. Л. Роль цитокинов и гормонов в формировании костной ткани / Е. Л. Насонов, С. Н. Храмцова, Л. А. Щеплягина // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 5. – С. 25–29.

102. Научно-практические исследования по проблеме «Научные основы комплексной оценки риска воздействия факторов окружающей среды на здоровье человека» в 2001 г. / С. М. Новиков, Т. А. Шашина Е. А., Шашина [и др.] // Гигиена и санитария. – 2002. – № 6. – С. 87–89.

103. Небредовский В. Н. Влияние химических загрязнений воздушной среды на заболеваемость допризывной молодежи Северо-Западного региона РФ : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : специальность 14.00.07, 14.00.20 // Небредовский Валерий Николаевич. – М., 1997. – 23 с.

104. Никанова А. В. Влияние сульфата никеля на гипофизарно-тиреоидную систему рабочих гидromеталлургического производства никеля и на гипоталамо-тиреоидную систему белых беспородных крыс: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. биол. наук : специальность 03.00.13 / А. В. Никанона. – Архангельск, 1999. – 19 с.

105. Николаева А. В. Влияние некоторых нейротропных средств на состояние тканей пародонта при раздражении верхнего шейного симпатического узла : автореф. дисс. на соиск. уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 / А. В. Николаева. – Харьков, 1967. – 28 с.

106. Нурмагамбетов Е. К. Профессиональная патология в суперфосфатном производстве / Е. К. Нурмагамбетов // Гигиена труда и проф. заболевания. – 1974. – № 3. – С. 38–39.

107. О связи содержания и условий труда нефтяников с психофизиологическими характеристиками их функционального состояния / О. В. Федоткин, Г. И. Белорусова, О. А. Орехов [и др.] // Медицина катастроф. – 2004. – № 2. – С. 47–48.

108. Овруцкий Г. Д. Профилактика поражений полости рта, вызываемых плавиковой кислотой / Г. Д. Овруцкий, Т. А. Карагезян, Э. А. Гулунян. – Ереван : Айастан, 1990. – 138 с.

109. Огулов А. С. Гигиеническая оценка состояния окружающей среды и здоровья детского населения в районах размещения предприятий по добыче и обогащению полиметаллических руд : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.07 «Гигиена» / А. С. Огулов. – М. – 1991. – 24 с.

110. Ольхов О. Г. Психогигиена труда рабочих горячих цехов : автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук : специальность 19.00.04 «Медицинская психология» / Ольхов Олег Георгиевич. – Л., 1991. – 23 с.

111. Определение точечных мутаций гена с помощью биологических микрочипов / Ж. М. Кожекбаева, А. С. Глотов, О. А. Гра [и др.] // Молекул. биол. – 2007. – Т. 41, № 4. – С. 725–733.

112. Орехова Л. Ю. Изучение влияния различных воздушно-абразивных средств на структуру эмали зуба / Л. Ю. Орехова, Н. С. Оксас, Н. М. Парамонова // Пародонтология. – 2005. – № 1. – С. 30–34.

113. Орехова Л. Ю. Роль противовоспалительного ополаскивателя в лечении заболеваний пародонта / Л. Ю. Орехова, А. А. Леонтьев, С. Б. Улитовский // Пародонтология. – 2007. – № 4. – С. 63–66.

114. Оценка состояния здоровья, разработка и внедрение комплекса оздоровительных мероприятий для рабочих и служащих ПО «Апатит» // Отчет о НИР. – Кировск, 1989. – 58 с.

115. Оценка фенотипа ацетилирования у больных ангиной на фоне базисной терапии и лечения ксимедоном / И. Э. Кравченко, С. Ю. Гармонов, Р. Г. Зарипова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2006. – № 4. – С. 22–25.

116. Павлов Н. Б. Изучение стоматологической заболеваемости и нуждаемости в специализированной помощи работников нефтегазодобывающей промышленности : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : специальность 14.00.21 «Стоматология» / Павлов Николай Борисович. – Москва, 2004. – 26 с.

117. Пат. 46671 Україна, МПК А61N 5/00, А61К 8/00, u2009 09531. Спосіб кількісної оцінки запалення у тканинах пародонту / Деньга О.В., Деньга Е.М., Деньга А.Е.; опубл. 25.12.09, Бюл. № 24.

118. Пат. 47096 Україна, МПК А61N 5/00, А61К 8/00, u2009 09529. Спосіб оцінки функціонального стану мікрокапілярного русла слизової ясен / Деньга О.В., Деньга Е.М., Деньга А.Е. ; опубл. 11.01.10, Бюл. № 1.

119. Пеккер Р. Я. Профессиональные поражения тканей полости рта / Пеккер Р. Я. – М. : Медицина, 1977. – 127 с.

120. Подойникова М. Н. Комплексная диагностика и терапия хронического генерализованного пародонтита : автореф. дисс. на соискание ученой степени д. м. н. : специальность «Стоматология» / Подойникова Мария Николаевна. — Москва, 2007. – 42 с.

121. Полиморфизм в генах человека, ассоциирующийся с биотрансформацией ксенобиотиков / В. А. Спицын, С. В. Макаров, Г. В. Пай [и др.] // Вестник ВОГиС. – 2006. – Т. 10, №1. – С. 97–105.

122. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков *Gstm1*, *Gstt1*, *Cyp2d6*, вероятных маркеров риска онкологических заболеваний, в популяциях коренных этносов и русских Северной Сибири / Р. П. Корчагина, Л. П. Осипова, Н. А. Вавилова [и др.] Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2011. – Том 15, № 3. – С. 448–461.

123. Полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков у больных профессиональными аллергическими дерматозами / Н. Ф. Измеров, Л. П. Кузьмина, М. М. Коляскина [и др.] // Вестник РАМН. – 2012. – № 7. – 39–43.

124. Поляк А. Л. Влияние комплекса профессионально-производственных факторов на слизистую полости рта, пародонт и твердые ткани зубов у работающих в йодном производстве (к обоснованию лечебно-профилактических и оздоровительных мероприятий): автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : специальность 14.00.21 / Поляк Анатолий Леонидович ; Киев. мед. ин-т им. А. А. Богомольца. – К., 1989. – 20 с.

125. Поляк А. Л. Влияние паров йода на слизистую оболочку полости рта работающих в йодном производстве / А. Л. Поляк // Гигиена труда и проф. заболевания. – 1988. – № 7. – С. 26–28.

126. Потребность в ортопедическом стоматологическом лечении работников предприятия с вредными условиями труда / Я. Н. Гарус, В. Н. Олесова, В. В. Уйба [и др.] / Экономика и менеджмент в стоматологии. – 2005. – № 2. – С. 97–103.

127. Прохончуков А. А. Стоматология: факторы риска взаимосвязаны / А. А. Прохончуков // Медицинский вестник. – 2006. – № 23/24. – 23 с.

128. Рабинович И. М. Изучение заболеваний слизистой оболочки рта и разработка мероприятий по их предупреждению у работников фосфорного производства / И. М. Рабинович, И. Д. Сулейманова, А. В. Алимский // Новое в стоматологии. – 2001. – № 9. – С. 79–80.

129. Рабинович И. М. Распространенность заболеваний слизистой оболочки полости рта у работников хлопко-перерабатывающей промышленности / И. М. Рабинович, А. В. Алимский, Д. Д. Тойджанова // Стоматология. – 1998. – № 4. – С. 61–62.

130. Равинская А. А. Программа профилактики основных стоматологических заболеваний у рабочих химического производства

автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : специальность 14.00.21 «Стоматология» / Равинская Алла Алимпиевна. – М., 1998. – 29 с.

131. Радгударзи К. Ф. Патология органов ротовой полости у людей, работающих с источниками хронической вибрации / К. Ф. Радгударзи, А. К. Иорданишвили // Пародонтология. – 2010. – Т. 54, № 2. – С. 25–29.

132. Рахманин Ю. А. Методологические проблемы диагностики и профилактики заболеваний, связанных с воздействием факторов окружающей среды / Ю. А. Рахманин // Гигиена и санитария. – 2001. — № 5. – С. 3–7.

133. Ревазова Ю. А. Методологические проблемы генетического мониторинга качества окружающей среды и генетического здоровья населения / Ю. А. Ревазова, В. С. Журков, И. Е. Сидорова // Влияние загрязнения окружающей среды на здоровье человека : материалы 1 Всерос. науч. конф. с междунар. участием, 9–11 дек. 2002 г. : материалы конференции. – Новосибирск, 2002. – С. 28–29.

134. Роль полиморфизмов гена рецептора кальцитонина (calcr) и альфа1-цепи коллагена А типа (COL1A1) в патогенезе хронического генерализованного пародонтита с агрессивным течением / В. Полякова, В. Г. Тактаров, Г. Атрушкевич [и др.] // Пародонтология. – 2009. – № 2. – С. 14–20.

135. Рузуддинов С. Р. Влияние фосфора на ткани полости рта / С. Р. Рузуддинов. – Алма-Ата : Казахстан, 1985. – 119 с.

136. Рузуддинов С. Р. Профилактика поражений слизистой оболочки полости рта в условиях фосфорного производства : (Эксперим.- морфол. исслед.) / С. Р. Рузуддинов, М. Р. Рыс-Улы // Стоматология. – 1988. – Т. 67, № 1. – С. 13–17.

137. Румянцев Г. И. Вопросы гигиены труда в производстве азотной кислоты / Г. И. Румянцев, Т. А. Козлова, И. К. Атякина // Гигиена и санитария. – 1994. – № 2. – С. 23–25.

138. Рябошапко А. А. Воздействие вредных химических веществ на полость рта лиц, работающих во вредных условиях / А. А. Рябошапко // Вестн. стоматологии. – 1997. – № 4. – С. 660–661.

139. Саприн А. Н. Ферменты метаболизма детоксикации ксенобиотиков / А. Н. Саприн // Успехи биологической химии. – 1991. – Т. 32. – № 1. – С. 146–172.

140. Сатырова Т. В. Полиморфизм гена NAT2 у пациентов с язвенным колитом и здоровых добровольцев юго-восточной популяции европеоидов Республики Беларусь / Т. В. Сатырова // Проблемы здоровья и экологии. – 2010. – № 4. – С. 48–53.

141. Скальный А. В. Дисбаланс микроэлементов у детей как показатель экологического неблагополучия территории Кировского промышленного района г. Новосибирска / А. В. Скальный, А. Я. Поляков // Актуал. вопр. соврем. медицины : 8 научно-практическая конф. врачей., 1998 г. : материалы конференции. – Новосибирск, 1998. – С. 250–251.

142. Слюсарь Т. А. Вегетативные нарушения у работающих в контакте с металлами-сенсбилизаторами (эпидемиология, клинко- патогенетические особенности, лечение и профилактика) : автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук : специальность 14.00.13 «Нервные болезни» / Слюсарь Татьяна Александровна. – М., 1994. – 34 с.

143. Смирнов С. В. Стоматологическая заболеваемость на гальваническом производстве при воздействии приоритетных токсикантов и охрана здоровья работающих : дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : специальность 14.00.07 «Гигиена труда и профессиональная патология» / Смирнов Сергей Вячеславович. – М., 2003. – 158 с.

144. Современные аспекты проблемы галитоза / Н. Г. Дмитриева, Н. А. Райнов, Т. В. Зюзина, Л. В. Боричевская // Пародонтология. – 2006. – № 1. – С. 55–59.

145. Солодова Л. В. Профилактика заболеваний пародонта у рабочих сварочного производства на Урале : автореф. дис. на соискание канд. мед. наук : специальность 14.00.21 «Стоматология» / Солодова Лидия Валерьевна. – Омск, 1994. – 20 с.

146. Сорокоумов Г. Л. Особенности стоматологического статуса работников при воздействии радиационного профессионального фактора и меры по совершенствованию их диспансерного обслуживания : дисс. на соискание д. мед. н. : специальность 14.00.21 «Стоматология» / Сорокоумов Геннадий Львович. – Москва, 2009. – 216 с.

147. Состояние полости рта у детей, проживающих в регионе с развитой нефтехимической промышленностью / С. В. Чуйкин, Е. Ш. Мухаметова, Г. Г. Акатьева [и др.] // Стоматология дет. возраста и профилактика. – 2001. – № 2. – С. 12–14.

148. Стальная И. Д. Современные методы в биохимии / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.

149. Суржиков В. Д. Здоровье человека и факторы окружающей среды в индустриальных городах / В. Д. Суржиков, А. М. Олещенко, Д. В. Суржиков // Гигиена и санитария. – 2003. – № 6. – С. 85–86.

150. Талыкова Л. В. Анализ причин смертности лиц, работающих в производстве цветных металлов на Крайнем Севере / Л. В. Талыкова, Г. П. Артюнина // Медицина труда и промышл. экология. – 1997. – № 3. – С. 18–20.

151. Тамазян В. Р. Изучение стоматологического статуса у работников НРШ атомной промышленности и особенности организации им стоматологической помощи : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / В. Р. Тамазян – Москва. — 2003. – 24с.

152. Тумшевиц О. Н. Состояние стоматологического здоровья у работников металлургического производства Норильска / О. Н. Тумшевиц, Н. Г. Федорова // Российский стоматологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 28–31.

153. Ушаков И. Б. Экология человека опасных профессий / Ушаков И. Б. – М. : Изд-во ВГУ, 2000. – 128 с.

154. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков [метод. рекомендации] / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – Киев, 2007. – 22 с.

155. Фёрстер Э. Методы корреляционного и регрессионного анализа / Э. Фёрстер, Б. Рёнц. – 1983. – 304 с.

156. Хавкина Е. Ю. Организационные и медико-экономические аспекты стоматологической диспансеризации работников с опасными условиями труда : автореф. дисс. на соискание ученой степени к. мед. н. : спец. 14.00.33 «Общественное здоровье и здравоохранение» / Хавкина Елена Юрьевна. – Казань, 2008. – 22 с.

157. Хасанов Р. А. Оценка комплексного влияния производственной и окружающей среды на состояние полости рта работающих в контакте с ртутью / Р. А. Хасанов, Г. А. Саяхова // Российский стоматологический журнал. – 2002. – №2. – С. 13–15.

158. Хоменко Л. А. Стоматологія дитячого віку / Л. А. Хоменко. – Київ, 2000. – 320 с.

159. Чащин В. П. Гигиена труда в производстве цветных металлов на Крайнем Севере : автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук / В. П. Чащин. – М., 1988. – 38 с.

160. Чемикосова Т. С. Стоматологический статус рабочих производства хлорорганических гербицидов / Т. С. Чемикосова, О. А. Камалова // Институт стоматологии. — 2003. – № 1. – С. 42–43.

161. Чепига А. Н. Особенности клинического течения и лечения заболеваний пародонта у работников вискозного производства : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : 14.00.21 / Алексей Николаевич Чепига ; Киев. мед. ин-т им. А. А. Богомольца. – К., 1984. – 21 с.

162. Чуйкин О. С. Прогнозирование первичной адентии с применением молекулярно–генетического анализа : автореф. дис. на соискание к. м. н. : спец. 14.00.21 «Стоматология» / Чуйкин Олег Сергеевич. – М., 2009. –12 с.

163. Шахбазов В. Г. Новый метод определения биологического возраста человека / В. Г. Шахбазов, Т. В. Колупаева, А. Л. Набоков // Лабораторное дело. – 1986. – № 7. – С. 404–406.

164. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза : [методические рекомендации] / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.]. – Киев: ГФЦ, 2005. – 36 с.

165. Яблокова Н. А. Оценка состояния органов полости рта у населения, проживающего в районах, подвергшихся радиационному загрязнению : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология» / Яблокова Надежда Александровна. – Москва, 2003. – 18с.

166. Япеев А. С. Разработка и совершенствование методов диагностики и профилактики поражений твердых тканей зубов рабочих промышленных предприятий : автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук : специальность 14.00.21 «Стоматология» / А. С. Япеев. – М., 1993. – 51 с.

167. Япеев А. С. Состояние полости рта работающих цеха гальванических и лакокрасочных покрытий / А. С. Япеев, Р. Н. Тукаева, И. А. Кулаев // Профилактика и лечение основных стоматологических заболеваний : регион. науч.-практ. конф., 1992 г. : тезисы докл. – Ижевск, 1992. – С. 11–12.

168. Япеев А.С. Клиника и профилактика поражения зубов парами серной кислоты : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / Япеев А. С. ; Казан, гос. мед. ин-т им. С.В. Курашова. – Казань, 1967. – 11 с.

169. A comparative analysis of occupational risk in industry employees based on concentrations of some elements in teeth and body fluids / M. Poczatek, Z. Machoy, I. Gutowska, D. Chlubek // Ann Acad Med Stetin. – 2004. – № 50(1). – P. 107–114.

170. Adams J. R. Oral mucosal response to exposure to diquat: a rare occupational injury / J. R. Adams, M. Nusrath, D. G. Bryant // Br J Oral Maxillofac Surg. – 2008. – Oct; 46(7). – P. 601–602.

171. Agaeva D. F. The complex risk appraisal for pathology of periodontium at workers of superphosphate plant / D. F. Agaeva // Azerbaijan Medical Journal. – 2008. – Vol. 3. – P. 18–20.

172. Amin W. M. Oral health status of workers exposed to acid fumes in phosphate and battery industries in Jordan / W.M. Amin, S.A. Al-Omoush, F.N. Hattab // *Int Dent J.* – 2001. – Jun, 51(3). – S. 169–174.

173. Aromatic DNA adducts in cokeoven workers, in relation to exposure, lifestyle and genetic polymorphism of metabolic enzymes / J. Zhang, M. Ichiba, Y. Feng [et al.] // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* – 2000. – Vol. 73, № 2. – P. 127–35.

174. Association between acid fumes in the work environment and dental erosion / M. Tuominen, R. Tuominen, K. Ranta [et al.] // *Scand. J. Work Environ. Health.* – 1989. – Vol. 15, № 5. – P. 335–338.

175. Association between dental erosion and exposure to acids in a chemical factory / H. Goto, M. Kosaka, T. Ueda [et al.] // *Sangyo Eiseigaku Zasshi.* – 1996. – Jul; 38(4). – P. 165–171.

176. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and severe chronic periodontitis in a Chinese population / C. Wang, H. Zhao, L. Xiao [et al.] // *J. Periodontol.* – 2009. – Apr. 80 (4). – P. 603–60.

177. Asthma Mortality in Male Workers of the Dye Industry in Korea / Dong-Hee Kon [et al.] // *J. Occup. Health.* – 2008. – Vol. 50. – P. 130–135.

178. Badania kliniczne i cytologiczne blony sluzowej jamy ustnej u pracownikow zatrudnionych w przemyśle petrochemicznym / K. Swiderska, M. Wierzbicka, E. Musur [et al.] // *Med. Pr.* – 1983. – T. 34, № 4. – P. 351–354.

179. Bennet T. K. Oral diseases: prevalence and social factors / T. K. Bennet, A. S. Lensen, A. Kimball // *J. Am. Med. Assoc.* – 2003. – № 293. – P. 280–302.

180. Betteridge D. Y. What is oxidative stress? / D. Y. Betteridge // *Metabolism.* – 2000. – Vol. 49 (Suppl.1). – P. 3–8.

181. Bruun C. Fluoride in whole saliva and dental caries experience in areas with high or low concentrations of fluoride in the drinking water / C. Bruun, A. Thylstrup // *Caries Res.* – 1984. – Vol. 1/8, № 5. – P. 450–456.

182. Bujak-Pietrek S. Dust concentration analysis in non-coal mining. Exposure evaluation based on measurements performed by occupational hygiene

laboratories in the years 2001–2005 in Poland / S. Bujak-Pietrek, U. Mikołajczyk, I. Szadkowska-Stańczyk // *Med Pr.* – 2011. – Vol. 62, № 2. – P. 113–125.

183. Changes of local resistance of oral cavity and humoral immunity among workers of metallurgical and chemical production during parodontitis / M. V. Kobakhidze, L. M. Dzhashi, L. N. Chelidze, N. V. Gogebashvili // *Georgian Med News.* – 2005. – Jul-Aug (124-125). – P. 83–87.

184. Chromium, nickel and welding. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. – Lyon, 1990. – 675 p.

185. CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms and lung cancer risk in Caucasian non-smokers: a pooled analysis / R. J. Hung, P. Boffetta, J. Brockmuller [et al.] // *Carcinogenesis.* – 2003. – № 24(5). – P. 875–882.

186. Date J. Qat chewing and pesticides: A study of adverse health effects in people of the mountainous areas of Yemen / J. Date, N. Tanida, T. Hobara // *Int. J. Environ Health Res.* – 2004. – Vol. 14. – P. 405–414.

187. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity / J. Wortsman, L. Y. Matsuoka, T.C. Chen [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2000. – № 72. – P. 690–693.

188. Dental caries: Etiology, pathology and prevention / L. M Silverstone, N. W. Johnson, J. M. Hardie [et al.]. – London, 1981. – 25 p.

189. Dellaporta S.L. A Plant DNA Mini Preparation: Version II / J. Wood, J.B. Hicks // *Plant Mol. Biol. Rep.* – 1983. – V. 1. – P. 19–21.

190. Effect of initial periodontal therapy on oral health-related quality of life in patients with periodontitis in Japan / A. Saito, Y. Hosaka, M. Kikuchi [et al.] // *J. Periodontol.* – 2010. – Vol. 81, № 7. – P. 1001–1009.

191. Emilson C. G. Potential efficacy of chlorhexidine against mutans streptococci and dental caries / C. G. Emilson // *J. Dent. Res.* – 1994. – № 73. – P. 682–693.

192. Epidemiological- environmental study of lead acid battery workers. Chronic effects of sulfuric acid on the respiratory system and teeth / J. Gamble, W. Jones, J. Hancock [et al.] // *Environ. Res.* – 1984. – Vol. 35, № 1. – P. 30–52.

193. Gehshan S. Doing more with less: the challenge facing state oral health efforts / S. Gehshan // *J. Public Health Dent.* – 2012. – Vol. 72, Suppl 1. – P. 46–47.

194. Gental malformations in newborns of female nickel-refinery workers // A. Vaktskjold, L. V. Talykova, V. P. Chashchin [et al.] // *Scand. J. Work. Environ. Health.* – 2006. – Vol. 32, № 1. – P. 41–50.

195. Gilles Raïche. Non Graphical Solutions for the Cattell's Scree Test / Gilles Raïche, Martin Riopel, Jean-Guy Blais / *International Meeting of the Psychometric Society.* – Montréal, 2006.

196. Glutathione Stransferase T1 status and gastric cancer risk: a meta-analysis of the literature / S. Boccia, G. La Torre, F. Gianfagna [et al.] // *Mutagenesis.* – 2006. – Vol. 21. – P. 115–123.

197. Gresner P. Polymorphism of selected enzymes involved in detoxification and biotransformation in relation to lung cancer / P. Gresner, J. Gromadinskaa, W. Wasowicza // *Lung Cancer.* – 2007. – V. 57(1), № 1. – P. 1–25.

198. Houde V. Protective effects of grape seed proanthocyanidins against oxidative stress induced by lipopolysaccharides of periodontopathogens / V. Houde, D. Grenier, F. Chandad // *J. Periodontal.* – 2006. – № 8, Vol. 77. – P. 1371–1379.

199. Increased genotype frequency of N-acetyltransferase 2 slow acetylation in patients with rheumatoid arthritis / A. Pawlik [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 72, № 3. – P. 319–325.

200. Individual nickel exposure in Sor-Varanger municipality elucidated by measurements of nickel in urine / T. Smith-Sivertsen, E. Lund, Y. Thomassen [et al.] // *Environmental in the Barents region: 3-rd International Barents Symposium.* – Kirkenes, Norway. – 1996. – P. 173.

201. Indulski J. A. Metabolic genotype in relation to individual susceptibility to environmental carcinogens / J. A. Indulski, W. Lutz // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* – 2000. – Vol. 73, № 2. – P. 71–85.

202. Kazantzis G. Mercury exposure and early effects: an overview / G. Kazantzis // *Med Lav.* – 2002. – May-Jun, 93(3). – P. 139–147.

203. Kim H. D. Associations between occupational health behaviors and occupational dental erosion / H. D. Kim, C. W. Douglass // *J Public Health Dent.* – 2003. – Fall, 63(4). – P. 244–249.

204. Kirchgessner M. Interactions of essential metals in human physiology / M. Kirchgessner, F. Schwartz, A. Schnegg // *Current topics in nutrition a disease.* – New York, 1982. – P. 477–512.

205. Lee S.-B. Exposure assessment of carbon nanotube manufacturing workplaces / S.-B. Lee, G. N. Bae, K. S. Jeon [et all.] // *Inhalation Toxicology.* – 2010. – Vol. 22 (5). – P. 369–381.

206. Leonard M. B. Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease / M. B. Leonard // *Pediatrics.* – 2007. – Vol. 119. – P. 166–174.

207. Lerner U. H. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis / U. H. Lerner // *J. Dental Res.* – 2006. – Vol. 85. – P. 596–607.

208. Manifestazioni vascolari periferiche e alterazioni osteoarticolari in perforatori di miniera e operai forestali / C. Lo Monaco, P. Cocco, P. Bario [et al.] // *G. Ital. Med. Lav.* – 1984. – Vol. 6, №5–6. – P. 251–257.

209. Markers of genetic susceptibility in human environmental hygiene and toxicology: the role of selected CYP, NAT and GST genes / R. Thier, T. Bruning, P. H. Roos [et al.] // *Int. J. Hyg. Environ. Health.* – 2003. – Vol. 206, № 3. – P. 149–71.

210. Merlo F. Urinary excretion of 1-hydroxypyrene as a marker for exposure urban air levels of polycyclic aromatic hydrocarbons / F. Merlo, A. Andreassen, A. Westen // *Cancer Epidem. Biomarkers. Prev.* – 1998. – Vol. 7, № 2. – P. 147–155.

211. Mullenix P. J. Fluoride poisoning: a puzzle with hidden pieces / P.J. Mullenix // *Int J Occup Environ Health.* – 2005. – Oct-Dec, 11(4). – P. 404–414.

212. Nacak M. Human arylamine N-acetyltransferase 2 polymorphism and susceptibility to allergic contact dermatitis / M. [Nacak](#), Z. [Erbagci](#), A. S. [Aynacioglu](#) // *Int. J. Dermatol.* – 2006. – 45(3). – P. 323–326.

213. Non-surgical periodontal therapy improves oral health-related quality of life / R. M. Wong, S. K. Ng, E. F. Corbet, W. Keung Leung // *J. Clin. Periodontol.* – 2012. – Vol. 39, №1. – P. 53–61.

214. Odland J. O. Biological concentrations of toxic and essential elements in blood, serum and urine / J. O. Odland, I. Perminova, V. Klopov // *Barents newsletter on occupational health and safety.* – 1999. – Vol. 2, № 3. – P. 71–73.

215. Oller A. R. Carcinogenicity assessment of selected nickel compounds / A. R. Oller, M. Costa, G. Oberdorster // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 143, № 1. – P. 152–166.

216. Oral health behavior and metabolic syndrome and its components in adults / Y. Kobayashi, K. Niu, L. Guan [et al.] // *J. Dent. Res.* 2012. – Vol. 91, № 5. – P. 479–484.

217. Pandey J. Fluoride contamination and fluorosis in rural community in the vicinity of a phosphate fertilizer factory in India / J. Pandey, U. Pandey // *Bull Environ Contam Toxicol.* – 2011. – Sep, 87(3). – P. 245–249.

218. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans via mother's milk may cause developmental defects in the child's teeth / S. Alaluusua, P. L. Lukinmaa, T. Vartiainen [et al.] // *Environ Toxicol. Pharmacol.* – 1996. – № 1. – P. 193–197.

219. Prevalence of dental erosion caused by sulfuric acid fumes in a smelter in Japan / S. Fukayo, K. Nonaka, T. Shinozaki [et al.] // *Sangyo Eiseigaku Zasshi.* – 1999. – Vol. 41, № 4. – P. 88–94.

220. Protective effect of salivary nitrate and microbial nitrate reductase activity against caries / J. J. Doel, M. P. Hector, C. V. Amirtham [et al.] // *European Journal of Oral Sciences.* – 2004. – P. 424–428.

221. Ramachandran G. Assesment of particle size distributioans in worker's aerosol exposures / G. Ramachandran, M. A. Werner, J. H. Vincent // *Analyst.* – 1996. – Vol. 121. – P. 1225–1232.

222. Rates of regression and progression of dysplastic lesions in the nasal mucosa in nickel workers: a Marcow model approach / M. Boysen, A. M. Downs, J.

P. Rigaut [et al.] // *The Science of Total Environment*. – 1994. – Vol. 148. – P. 311–318.

223. Renal insufficiency associated with excessive lead exposure / Campbell B. C., Beattie A. D., M. R. Moore [et al.] // *Br. Med.* – 1997. – Vol. 1. – P. 19.

224. Ruppe K. Einflüsse chemischer Arbeitsumweltfaktoren auf die Prävalenz von Schaden im Zahn-, Mund- und Kieferbereich von exponierten Werktdtigen / K. Ruppe, J. Werckmeister // *Z. Gesamte Hyg.* – 1989. – Bd. 35, № 12. – P. 702–704.

225. Schneider H. G. Untersuchungen des oralen Zustandes saurexponierter Arbeiter / H. G. Schneider, H. Stoll // *Z. Arztl. Fortbild.* – 1983. – Bd. 77, № 21. – S. 887–889.

226. Stan prochnicy, chorob przyzebia i blony sluzowej jamy ustnej u pracownikow przemyslu petrochemicznego / M. Wierzbicka, B. Marchlewska, E. Musur [et al.] // *Med. Pr.* – 1983. – T. 34, № 3. – P. 275–281.

227. The genetic correlation between IL-1 with periodontitis in clinical practice / M. McDevitt, H. Y. Wang, C. Knobelmann [et al.] // *J Periodontol.* – 2000. – № 71. – P. 156–163.

228. The heterogeneous composition of working place aerosols in a nickel refinery: a transmission and scanning electron microscope study / S. Weinbruch, P. Van Aken, M. Eberl [et al.] // *J. of Environmental Monitoring*. – 2002. – № 4. – P. 344–350.

229. The UN High-level Meeting on Prevention and Control of Non-communicable Diseases and its significance for oral health worldwide / H. Benzi, M. Bergman, L. K. Cohen [et al.] // *J. Public Health Dent.* – 2012. – Vol. 72, №2. – P. 91–93.

230. Tompa A. Risk management among benzene-exposed oil refinery workers / A. Tompa, M. G. Jakab, J. Major // *Int J Hyg Environ Health*. – 2005. – 208(6). – P. 509–516.

231. Vianna M. I. Occupational exposures to acid mists and gases and ulcerative lesions of the oral mucosa / M. I. Vianna, V. S. Santana, D. Loomis // *Am. J. Ind. Med.* – 2004. – Vol. 45, № 3. – P. 238–245.

232. Visser L. The use of p-nitrophenyl-N-test-butyl-oxycarbonyl-l-alaninate as substrate for elastase / L. Visser, E. R. Blout // *Biochem. Of biophys. Acta.* – 1972. – V. 268, №1. – P. 275–280.

233. Warner J. S. Occupational exposure to air borne nickel in producing and using primary nickel products / J. S. Warner // *IARS Sci. Publ.* – 1984. – № 53. – P. 419–437.

234. Werckmeister J. Zur Pravalenz berufsbedingter Schaden im Zahn-, Mund- und Kieferbereich bei exponierten Werktdtigen in einem Chemiekombinat / J. Werckmeister, K. Ruppe // *Stomatol. DDR.* – 1990. – Bd. 40, № 4. – P. 172–174.

235. Wiegand A. Occupational dental erosion from exposure to acids: a review / A. Wiegand, T. Attin // *Occup Med (Lond).* – 2007. – May, 57(3). – P. 169–176.

236. William Revelle. Hierarchical cluster analysis and the internal structure of tests / William Revelle. – Northwestern University, 1979. – 57–74 pp.