

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

Кваліфікована наукова
праця на правах рукопису

ДЕНЬГА АНАСТАСІЯ ЕДУАРДІВНА

УДК 616.314-089.23:[577.121+616.31-002]

**ДИСЕРТАЦІЯ
ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО
ЛІКУВАННЯ ЗУБОЩЕЛЕПНИХ АНОМАЛІЙ У ДОРΟΣЛИХ
ПАЦІЄНТІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ
(клініко-експериментальне дослідження)**

14.01.22-стоматологія

Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Науковий консультант: Мірчук Б.М., доктор медичних наук, професор

Одеса – 2020

АНОТАЦІЯ

Деньга А.Е. Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування зубощелепних аномалій у дорослих пацієнтів з метаболічним синдромом та хронічним генералізованим пародонтитом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса, 2020.

Метою роботи було підвищення ефективності профілактики ускладнень при лікуванні зубощелепних аномалій у пацієнтів із метаболічним синдромом та хронічним генералізованим пародонтитом за рахунок корекції в порожнині рота мікробіоценозу, обмінних процесів, підвищення рівня неспецифічної резистентності в порожнині рота завдяки використанню адаптогенних та мінеральних препаратів, комплексу вітамінів, про- та пребіотиків та фізичних факторів впливу.

У дослідженнях брало участь 92 пацієнта віком 20-60 років із метаболічним синдромом. В середньому, інтенсивність карієсу зубів за індексом КПВз у них становила 14,1 зуба. Найбільша кількість каріозних зубів зазначена у віці 20-30 років (2,6 зуба), а найменша, за рахунок санації – у віці 31-40 років (0,4 зуба). Необхідно звернути увагу на те, що з віком спостерігається постійна тенденція до зростання кількості пломбувальних зубів в порівнянні з каріозними, і, в той же час, збільшується кількість видалених зубів. З віком у осіб з МС гігієнічний стан порожнини рота за індексами Silness-Loe і Stallard погіршується, збільшується кровоточивість і наявність зубного каменю. Спостерігаються запальні процеси в тканинах пародонта, які також посилюються з віком за показниками РМА і проби Ш-П.

Аналіз результатів проходження ультразвуку через п'яткову кістку у осіб з МС свідчить, що кращі показники функціонального стану кісткової тканини мали 20-30-річні пацієнти. З віком денситометричні показники погіршуються,

що, на нашу думку, можна пояснити погіршенням обмінних процесів в організмі при МС. Слід підкреслити, що найбільш негативні зміни в кісткових тканинах при МС пов'язані, в першу чергу, з порушеннями їх структури, а не зі ступенем їх мінералізації.

Середні показники частоти ЗЩА у дорослих різних міст України в порівнянні з аналогічними показниками у осіб з МС свідчать, що, за винятком глибокого і відкритого прикусу у пацієнтів з МС частота різних ЗЩА значно перевищує аналогічні середні показники по Україні, що, на наш погляд, необхідно враховувати при розробці лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування ЗЩА при наявності такої соматичної патології, як МС.

Серед обстежуваних було відібрано для поглиблених досліджень 56 пацієнтів віком 25-50 років із зубощелепними аномаліями на фоні метаболічного синдрому та хронічного генералізованого пародонтиту (31 особа – основна група, 25 осіб – група порівняння). Для патогенетичного обґрунтування та розробки лікувально-профілактичних заходів супроводу лікування ЗЩА у таких пацієнтів нами були проведені багатоетапні експериментальні дослідження на щурах.

На першому експериментальному етапі було проведено дослідження впливу на стан тканин ротової порожнини щурів вітамінно-мінеральних комплексів «Мідь активна», «Магній активний», «Кремній активний» та «Хром активний» в умовах моделювання МС (нутрянний свинячий жир з розрахунку 40% від середньої маси щурів в групі, замість питної води – 10% розчин фруктози *ad libitum*), яке показало позитивну роль мікроелементів в більшості біохімічних процесів у тварин. Під дією комплексу «Мідь активна» маса вісцеральних органів (нирки і яєчка з жиром) знижувалася на 36% і на 23% відповідно. Маса печінки, навпаки, мала тенденцію до збільшення (на 16%) у порівнянні з групою «Модель МС». Комплекс «Мідь активна» істотно знижував основні показники сироватки крові щурів, що характеризують прояви експериментального МС – вміст триглицеридів і загального

холестерину. Рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) при цьому збільшувався в 1,5 рази, не досягаючи, однак, рівня інтактної групи. Під впливом комплексу рівень глюкози в сироватці крові щурів знижувався в 2 рази, сечової кислоти – в 1,8 рази. Вміст цих найважливіших для характеристики МС показників наближався до даних інтактних груп. Комплекс поліпшував функціональний стан печінки щурів – активність АЛТ знижувалася в 2,2 рази, АсАТ – в 1,4 рази в порівнянні з групою «Модель МС». При вивченні резорбції кісткової тканини пародонту виявлені тенденції її зниження під дією комплексу «Мідь активна» на 11% на нижній і на верхній щелепах щурів у порівнянні з групою «Модель МС». При цьому знижувалися число та глибина ураження карієсом зубів. В кісткових тканинах щурів під дією комплексу достовірно збільшувалася активність ЛФ – маркерного ферменту остеобластів, а також вміст кальцію і фосфору, а активність КФ та еластази в кістках альвеолярного відростка при цьому знижувалася (відповідно в 2 рази та 1,4 рази). Результати впливу комплексу «Мідь активна» на стан міжклітинного матриксу сполучної тканини пародонту щурів свідчать про збільшення в слизовій оболонці вмісту пов'язаного оксипроліну на 23% та зниження вмісту сіалових кислот на 24%, що говорить про протизапальні властивості комплексу та відновлення під його впливом вмісту глікопротеїнів міжклітинного матриксу сполучної тканини. У кістках альвеолярного відростка щурів вміст ГАГ під дією комплексу збільшувався вдвічі, рівень вільного оксипроліну при цьому збільшувався на 14%, пов'язаного – на 27%, загального – на 15%, вміст магнію – в 2,5 рази, що підтверджує поліпшення при цьому стану міжклітинного матриксу кісткової тканини, тому що відомо, що магній необхідний для його нормального метаболізму. Комплекс в сироватці крові щурів знижував в порівнянні із групою «Модель МС» вміст МДА (антиоксидантні властивості). В кісткових тканинах комплекс істотно знижував рівень перекисних продуктів і активував каталазу і глутатіонпероксидазу.

Вітамінно-мінеральний комплекс «Магній активний» в сироватці крові щурів знижував в порівнянні із групою «Модель МС» рівень тригліцеридів в 1,36 рази, холестерину – в 1,14 раз, глюкози – 2,4 рази, сечової кислоти – в 1,7 рази, активність АЛТ – в 2 рази і АсАТ – в 2 рази, а резорбцію кісткових тканин пародонту – на 15 %, і збільшував вміст ЛПВЩ в 1,6 рази. При цьому в кісткових тканинах пародонта щурів достовірно збільшувалася активність ЛФ, вміст кальцію і фосфору та зниження вдвічі активності КФ, еластази – на 26%, що свідчить про значне поліпшення при цьому в них мінерального обміну. Комплекс збільшував вміст ГАГ в слизовій оболонці порожнини рота і кістках альвеолярного відростка щурів в 2,2 рази і в 2,1 рази відповідно та позитивно впливав на стан колагену тканин пародонта тварин, про що свідчить збільшення рівня пов'язаного оксипроліну. Вміст сіалових кислот в сироватці крові при цьому знижувався в 1,4 рази, що говорить про відновлення глікопротеїнів міжклітинного матриксу сполучної тканини під дією комплексу, а рівень МДА – на 24 % (вміст перекисних продуктів). В кісткових тканинах комплекс збільшував активність каталази на 36% та ГПО – в 2 рази.

Під впливом комплексу «Кремній активний» в сироватці крові щурів значно знижувався рівень тригліцеридів і холестерину, а також активність трансаміназ (АЛТ і АСТ), активність еластази (в 1,35 рази) в порівнянні з групою «Модель МС». При цьому рівень ЛПВЩ збільшувався в 1,4 рази, а вміст глюкози знижувався вдвічі і практично відповідав даним інтактної групи. В умовах дії комплексу рівень сечової кислоти в сироватці крові також знижувався в 2 рази в порівнянні з контрольною групою і був достовірно нижче, ніж в інтактній групі. Під впливом комплексу в кістковій тканині пародонту також знижувалася інтенсивність резорбтивних процесів: на нижній щелепі – на 19%, на верхній – на 18%, майже в 2 рази знижувалася активність кислій фосфатази, як маркерного ферменту остеокластів, а лужної фосфатази – збільшилась на 17 %. Комплекс «Кремній активний» позитивно впливав на стан міжклітинного матриксу сполучної тканини пародонту щурів (в 2,3 рази збільшувався вміст ГАГ в слизовій оболонці порожнини рота),

поліпшував процеси колагеноутворення, відновлював глікопротеїни. Крім того, в кістковій тканині пародонта комплекс збільшував в 2,2 рази активність ГПО (ферменту обміну глутатіону), а активність каталази – в 1,7 рази.

Під дією дієтичної добавки «Хром активний» в сироватці крові експериментальних тварин також достовірно знижувався вміст тригліцеридів, рівень ЛПВЩ збільшувався в 1,5 рази відносно показників групи «Модель МС». Рівень глюкози знижувався в 1,8 рази, а сечової кислоти – в 1,6 рази. Активність трансаміназ (АЛТ і АСТ) також знижувалася в порівнянні з даними групи «Модель МС» в 1,4 рази і в 1,3 рази відповідно. Дієтична добавка також значно знижувала резорбцію кісткової тканини щурів (на нижній щелепі – на 15%, а на верхній – на 19%), дещо знижувала число і глибину каріозних уражень зубів щурів, а в кістці альвеолярного відростка збільшувала вміст кальцію в порівнянні з групою «Модель МС». Дієтична добавка «Хром активний» збільшувала в кістці альвеолярного відростка рівень оксипроліну і гелю, що утворює основу міжклітинного матриксу (МКМ) сполучної тканини. Так, вміст вільного оксипроліну збільшувалася на 15%, загального оксипроліну – на 11%. Рівень ГАГ під впливом дієтичної добавки збільшувався в кістковій тканині пародонту вдвічі. При цьому було виявлено достовірне збільшення іонів магнію, що також свідчить про поліпшення стану МКМ кісткової тканини пародонту щурів. Вивчення вмісту продуктів ПОЛ виявило достовірне зниження під дією дієтичної добавки «Хром активний» рівня МДА в печінці в 1,5 рази і в 1,3 рази в кістки альвеолярного відростка тварин. Відповідно, в печінці щурів активність ГПО збільшувалася на 28%, а активність каталази мала лише тенденцію до збільшення, а в кісткових тканинах пародонту збільшувалася в 1,7 рази і 1,6 рази відповідно.

Результати дослідження сироватки крові щурів при моделюванні МС (високожировий раціон, дисбіоз та імунодефіцит) і ортодонтичного переміщення зубів (переміщення мезіально молярів верхньої щелепи за допомогою закриваючої пружини, встановленої при підшкірному наркозі) показали, що тривалий аліментарний надлишок жиру в поєднанні з дисбіозом

та імуносупресією призводить до розвитку гіперглікемії, зниження неспецифічного антимікробного і антиоксидантного захисту організму і, як наслідок, підвищення мікробного обсіменіння, інтенсифікації її системного запалення та активації ПОЛ. Фіксація ортодонтичних пружин не вплинула на ступінь гіперглікемії, мікробну контамінацію, але призвела до подальшого зниження неспецифічної резистентності і одночасного збільшення інтенсивності системного запалення. Проведення запропонованої схеми профілактичних заходів у щурів («Чистосорбін», «Капіляропротект», «Перфект» та ополіскувач «ЕксДент А») при моделюванні МС і ортодонтичного лікування ефективно запобігало встановленню в сироватці крові тварин підвищення рівня глюкози, МДА, активності еластази та уреаз, СД, а також зберігали на високому рівні показники неспецифічного захисту – активність каталази, індекс АПІ і активність лізоциму.

Проведений біохімічний аналіз також показав, що моделювання МС викликає такі серйозні порушення в яснах щурів, як збільшення контамінації умовно-патогенної мікробіоти, проникності мукозального бар'єру, активацію ПОЛ і запалення на фоні зниження неспецифічного антимікробного і антиоксидантного захисту тканин ясен. Моделювання ортодонтичного втручання додатково призвело в яснах щурів до інтенсифікації запалення і ПОЛ, до підвищення ступеня дисбіозу за рахунок збільшення умовно-патогенної мікробіоти, але практично не вплинуло на показники неспецифічної резистентності (активність лізоциму і каталази) і рівень гіалуронової кислоти. Введення профілактичного комплексу ефективно попереджало встановлені порушення, індуковані моделюванням МС і ортодонтичного переміщення зубів.

Дослідження кісткової тканини щелеп щурів при моделюванні МС і ортодонтичного лікування дозволили зробити висновок про пригнічення при цьому процесів мінералізації та одночасної активації резорбційних процесів, індукованих розвитком МС. Ортодонтичне втручання на фоні МС не вплинуло на інтенсивність мінералізації, але істотно посилило деструктивні процеси в

кістковій тканині щелеп експериментальних тварин. Запропонований профілактичний комплекс ефективно попереджав метаболічні порушення в кістковій тканині щурів, викликані МС і фіксацією ортодонтичних пружин.

Експериментально на щурах було також встановлено позитивну дію ЛПК в поєднанні з курсом фізіотерапії (ФП №1 – посилення резорбції кісткових тканин), який починали проводити до моделювання ортодонтичного лікування. Більш виражений позитивний вплив на досліджувані показники в сироватці крові щурів при моделюванні МС і ортодонтичного переміщення зубів надало пероральне застосування ЛПК і фізіотерапевтичного курсу ФП №2 (формування кісткових тканин, зниження їх деформації), який призначали щурам в кінці експерименту. При цьому показники неспецифічної резистентності (активність каталази, лізоциму і АПІ) були навіть вище, ніж у інтактних тварин. Стимуляція неспецифічного антимікробного і антиоксидантного захисту організму, пригнобленого МС і МОЛ, безумовно повинна надати виражений позитивний ефект на перебіг ортодонтичного лікування.

Морфологічна оцінка стану тканин пародонта щурів, в першу чергу, в кісткових тканинах, при моделюванні МС і ортодонтичного переміщення зубів на фоні проведення лікувально-профілактичних заходів виявила при цьому формування комплексних патологічних змін в тканинах пародонта (дистрофічні і запальні зміни епітелію і власної пластинки слизової були поєднані з активацією проліферативних процесів базального шару, акантотичні тяжі, неоднорідна щільність судин в мікрокапілярному руслі, неоднорідний кістковий матрикс із щілинами і розшаруваннями, досить велика кількість остеокластів). Застосування запропонованої схеми комплексної лікувально-профілактичної терапії призводить до відновлення мережі судин мікроциркуляторного русла, зменшення запальних процесів в м'яких і твердих тканинах ротової порожнини, зникнення запальної інфільтрації. Проведене дослідження дозволяє уточнити стадії розвитку регенераторного процесу тканин пародонта при ортодонтичному лікуванні на

фоні МС і оцінити наслідки проведених лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на їх корекцію.

Генетичні та епігенетичні дослідження на клітинах букального епітелію та в ротовій рідині показали, що у пацієнтів з ЗЩА, МС і ХГП порушення в гені PON1 (кодує білок) становили 96,4% випадків (57,1% - гетерозиготи, 39,3% - мутації), в гені APOE (метаболізм ліпопротеїнів і первинна регенерація кісткових тканин) гетерозиготи становили 57,1%. У ендотеліальному гені NOS3 (регулює реакцію кісток на навантаження) ми відзначали в 42,9% випадків мутації і гетерозиготи, а в гені VEGF (фактор росту судин) гетерозиготи і мутації склали 96,5%. У гені TGF (модулятор клітинного росту) відхилення від норми відзначалися в 50% випадків, а в генах Col1A1 і VDR (визначають масу і швидкість зміни щільності кісткових тканин) порушення склали відповідно 32% і 75%.

Дослідження вмісту в ротовій рідині генів, що моделюють кістковий метаболізм, показало, що при ХГП 2-3 ступеня в порівнянні з ХГП початкового-1 ступеня спостерігалось достовірне зростання вмісту гена RANK на 30% і зменшення при цьому вмісту генів GPNMB і TGFB1 в 2,2 рази і 3,4 рази відповідно. Крім того, при цьому спостерігалось зростання вмісту цитокінів IL1 β (біомаркерів захворювань пародонту), IL2 (прозапальний інтерлейкін), TNF α (регуляція імунних клітин), MMP9 (позаклітинний матрикс і колагеноутворення), INF γ (сприяє руйнуванню міжклітинного матриксу) і зменшення вмісту остеопротегерину (уповільнює процес зниження мінеральної щільності кістки).

У тканинах ясен у пацієнтів, спрямованих на ортодонтичне лікування, з різним ступенем пародонтиту на фоні МС спостерігалось збільшення рівня метилювання промотору гена RANKL при ХГП 2-3 ступеня в порівнянні з ХГП початкового-1 ступеня, що свідчить про посилення резорбтивної функції гена RANKL при цьому. У разі відсутності патології МС результати метилювання промотору гена LEP (регулює кісткову масу) в зразках тканин ясен з ХГП різного ступеня тяжкості достовірно не відрізнялися.

Отримані генетичні та епігенетичні результати необхідно, на наш погляд, враховувати при розробці лікувально-профілактичного комплексу супроводу ортодонтичного лікування.

Основна група пацієнтів в процесі ортодонтичного лікування отримувала поетапно розроблену на підставі експериментальних і генетичних досліджень наступну лікувально-профілактичну терапію. На підготовчому етапі (10 днів до фіксації брекетів) пацієнти основної групи отримували за інструкцією препарати: «Чистосорбін», «Капіляропротект», «Перфектил» та місцево «ЕксДент», що мали детоксикаційну, антиоксидантну, пригнічуючу патогенну мікрофлору, протизапальну, регенераційну та регулюючу мікробіоценоз дію, а також комплекс мінералів. Для посилення резорбції кісткових тканин і розпушення колагену, тобто прискорення інерційного періоду (від моменту прикладання сили до початку переміщення зуба), перед фіксацією брекетів проводилися фізіопроцедури ФП №1, що включали електрофорез 1% розчину «Трилон В» (5 сеансів) і чергувалися через день з електрофорезом розчину «Лідаза». При цьому для потенціювання електрофорезу проводився ультразвуковий супровід процедури.

На другому етапі через два місяці після фіксації брекетів для оптимізації всіх процесів в організмі при переміщенні зубів пацієнти основної групи отримували за інструкцією препарати «Чистосорбін» і «Капіляропротект» (10 днів), «Перфектил» та місцево «ЕксДент».

На останньому заключному етапі через 1 рік і 2 місяці після фіксації брекетів (ретенційний період) пацієнти основної групи для скорочення термінів ретенційного періоду та оптимізації метаболічних процесів отримували фізіопроцедури ФП №2, які представляли собою електрофорез з використанням препарату «Дона» (5 сеансів) із чергуванням через день з електрофорезом 5% розчину глюконату кальцію (5 сеансів). Фізіопроцедури ФП №2 супроводжувалися лазеротерапією, при якій використовувався комбінований апарат серії BTL-5000, з метою активації клітинного

метаболізму, підвищення їх функціональної активності, підвищення трофічного забезпечення тканин.

Перед початком ортодонтичного лікування і кожні три місяці в обох групах проводилась санація порожнини рота пацієнтів і професійна гігієна.

Клініко-лабораторна оцінка ефективності розробленої комплексної терапії супроводу ортодонтичного лікування пацієнтів з метаболічним синдромом та хронічним генералізованим пародонтитом показала, що в основній групі пацієнтів за 2 роки спостереження зменшився приріст карієсу зубів у 1,27 рази (карієспрофілактична ефективність – 21,5%). Крім того, в основній групі за 2 роки спостережень індекс РМА% зменшився на 11,1%, в той час як в групі порівняння цей індекс збільшився на 5,2%. Індекс кровоточивості в основній групі при цьому зменшився на 0,17, а в групі порівняння збільшився за 2 роки на 0,32. Індокси гігієни Silness-Loe і Stallard в групі порівняння за 2 роки збільшилися відповідно на 0,11 і 0,76, в той час як в основній групі вони зменшилися на 0,6 і 0,4.

Проведена у пацієнтів основної групи і групи порівняння оцінка в початковому стані біохімічних показників ротової рідини свідчить про суттєві порушення у них жирового і вуглеводного обміну, активності ферментів, що характеризують ступінь дисбіозу, мікробне обсіменіння, неспецифічну резистентність і ступінь запалення в ротовій порожнини рота. Дослідження, проведені через 6 місяців, 1 рік, 1,5 року ортодонтичного лікування свідчать про високу терапевтичної ефективності розроблених патогенетично обґрунтованих лікувально-профілактичних заходів супроводу лікування пацієнтів з МС та ХГП, про що свідчить значне зниження в ротовій рідині пацієнтів основної групи показників рівня тригліцеридів, холестерину, глюкози, ступеня дисбіозу, активності уреаз, еластази і підвищення активності лізоциму.

Результати проведених біофізичних досліджень свідчать про те, що у пацієнтів, спрямованих на ортодонтичне лікування, з МС і ХГП спостерігалася знижений бар'єрний захист ясен, що супроводжувалася підвищеною

проникністю ясен для барвника розчину Ш-П і, отже, мікроорганізмів. Крім того, у них спостерігалось порушення функціонального стану мікрокапілярного русла ясен, при якому під дією ЖН замість збільшення кровотоку в капілярах відбувалося їх спазмування, а також значне відсоткове перевищення норми показників жирового обміну, що приводить до ряду негативних процесів в організмі, що ускладнюють профілактику і лікування патології тканин пародонта, включаючи кісткові тканини. Застосування розробленого ЛПК, що включає препарати, які нормалізують жировий обмін і засвоєння жирів і білків, що знижують холестерин і зменшують проникність судин, нормалізують обмін речовин і посилюють резистентність організму призвело у пацієнтів до нормалізації функціонального стану мікрокапілярного русла ясен, до зниження ступеня запальних процесів в ній, показників жирової маси, що корелювало і з поліпшенням їх стоматологічного статусу.

У пацієнтів обох груп спостереження до початку лікування ступеня тяжкості деформацій зубних рядів були порівняльними і найчастіше визначали II ступінь (у 50,0% пацієнтів основної групи і у 53,12% пацієнтів групи порівняння). Після закінчення активного періоду ортодонтичного лікування в обох групах не було випадків з III ступенем тяжкості деформації зубних рядів. При цьому значно зменшилася кількість деформацій II ступеня тяжкості – в основній групі в 4,33 рази, а в групі порівняння – в 2,43 рази, що свідчить про ефективність проведеного лікування. Разом з тим, через 1 рік після зняття ортодонтичних апаратів і використання ретенційних апаратів, в обох групах спостерігалася тенденція до рецидиву патології. Так через 1 рік в основній групі пацієнтів I ступінь тяжкості деформацій збільшився на 3,85%, а II ступінь – на 5,75%, в той час, як в групі порівняння подібне збільшення відбулося на 12,5% і 15,63% відповідно. Тобто рецидиви I ступеня тяжкості деформацій зубних рядів в основній групі пацієнтів були в 3,24 рази менше, ніж в групі порівняння, а рецидиви II ступеня – в 2,7 рази менше.

Ключові слова: зубощелепні аномалії, ортодонтичне лікування, метаболічний синдром, хронічний генералізований пародонтит.

SUMMARY

Dienga A.E. Pathogenetic substantiation of dentoalveolar anomalies complex treatment in adult patients with metabolic syndrome and chronic generalized periodontitis. –

Qualifying scientific work on the rights of manuscripts. Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.22 – Stomatology. – State institution "Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery, NAMS of Ukraine", Odessa, 2020.

Aim of this work was to increase effectiveness of complications prevention in the treatment of dentofacial anomalies patients with metabolic syndrome and chronic generalized periodontitis due to correction of oral cavity microbiocenosis, metabolic processes, increase in the level of oral cavity nonspecific resistance through the use of adaptogens and mineral supplements, a complex of vitamins, pro- and prebiotics and physical factors of influence.

The study involved 92 patients aged 20-60 with metabolic syndrome. Intensity of dental caries according to DMF index was 14.1 teeth. The greatest number of teeth with lesion was noted at the age of 20-30 years (2.6 teeth), and less due to sanation- at the age of 31-40 years (0.4 teeth). It is necessary to pay attention to the fact that with age there is a constant tendency to an increase in the number of filling teeth compared to carious, and, at the same time, the number of extracted teeth increases. With age in people with MS, the hygienic condition of the oral cavity according to the Silness-Loe and Stallard indices worsens, bleeding and the presence of tartar increase. Inflammatory processes in periodontal tissues are observed, which also increase with age in terms of PMA and S-P tests. Analysis of ultrasound passage through the calcaneus in individuals results with MS indicates that 20-30-year-old patients had bone tissue functional state best indicators. With age, densitometric indicators deteriorate, which, in our opinion, can be explained by the deterioration of metabolic processes in the body with MS. Should be emphasized that MS most negative changes in bone tissue are associated with violations of structure, and not

with degree of mineralization. The average rates in adults dentoalveolar anomalies of Ukraine different cities compared with similar indicators in people with MS shows that, with exception of a deep and open bite in patients with MS, frequency of different dentoalveolar anomalies is significantly higher than average values in Ukraine, which in our opinion, is necessary to take into account in developing treatment and prophylactic measures to accompany orthodontic treatment of dentoalveolar anomalies in the presence of such somatic pathology as MS.

Among the subjects, 56 patients aged 25-50 years with dentoalveolar anomalies on the background of metabolic syndrome and chronic generalized periodontitis were selected for in-depth studies (31 people - the main group, 25 people - the comparison group).

For pathogenetic substantiation and development of treatment and prophylactic measures to support treatment of dentoalveolar anomalies in such patients, multi-stage experimental studies on rats were conducted.

At the first stage, experimental studies were carried out on how the mineral complexes “Copper active”, “Magnesium active”, “Silicon active”, and “Active chromium” affect the tissue of the oral cavity of rats under the conditions of modeling MS (internal pork fat at the rate of 40% of the average rat weight in the group, instead of drinking water - a 10% ad libitum fructose solution) showed a positive role of trace elements in most biochemical processes in animals. Under the influence of the Copper Active complex, the mass of visceral organs (kidneys and testicles with fat) decreased by 36% and 23%, respectively. Liver mass, on the contrary, tended to increase (by 16%) compared with the Model MS group. The «Copper Active» complex significantly reduced the main rat blood serum indices characterizing the manifestations of experimental MS — triglycerides and total cholesterol. The level of cholesterol high density lipoprotein (HDL) at the same time increased by 1.5 times, without reaching, however, the level of the intact group. Under the influence of the complex, the level of glucose in the blood serum of rats decreased by 2 times, uric acid - by 1.8 times. The content of these indicators, which are most important for characterizing MS, was close to the data of intact groups. The

complex improved the functional state of the rat liver - alanine aminotransferase (ALT) activity decreased 2.2 times, aspartate aminotransferase (AST) - 1.4 times compared with the Model MS group. When studying the resorption of periodontal bone tissue, tendencies of its decrease under the influence of the «Copper Active» complex by 11% on the lower and upper jaws of rats were revealed in comparison with the Model MS group. At the same time, the number and depth of tooth decay decreased. The activity of alkaline phosphatase (ALP) - a marker enzyme of osteoblasts, as well as the content of calcium and phosphorus, significantly increased in the bone tissues of rats under the action of the complex, while the activity of acid phosphatase (AP) and elastase in the bones of the alveolar process decreased (2 times and 1.4 times, respectively). Results of Copper Active complex effect on the state of rat periodontal connective tissue intercellular matrix indicate an increase in the content of bound hydroxyproline in the mucosa by 23% and decrease in the content of sialic acids by 24%, which indicates the anti-inflammatory properties of the complex and content of intercellular glycoproteins under its influence matrix of connective tissue restoration. In the bones of rats alveolar process, glycosaminoglycan content doubled under the action of complex, while the level of free hydroxyproline increased by 14%, bound - by 27%, total - by 15%, magnesium content - by 2.5 times, which confirms the improvement of intercellular matrix of bone tissue condition, since it is known that magnesium is necessary for its normal metabolism. The complex in the blood serum of rats reduced the content of malondialdehyde (antioxidant properties) in comparison with the Model MS group. In bone tissues, complex significantly reduced the level of peroxide products and activated catalase and glutathione peroxidase.

The vitamin-mineral complex "Active Magnesium" in the blood serum of rats reduced the level of triglycerides by 1.36 times, cholesterol - by 1.14 times, glucose - by 2.4 times, uric acid - by 1, in comparison with the Model MS group 7 times, ALT activity - 2 times and AST - 2 times, and periodontal bone resorption - 15%, and increased HDL content 1.6 times, while ALP activity, calcium content significantly increased in rat bone periodontal tissues phosphorus and a halving of

the activity of AP, elastase - by 26%, which indicates a significant improvement in reception in n x mineral metabolism. The complex increased the content of glycosaminoglycan in the oral mucosa and in the bones of the alveolar ridge of the rat 2.2 times and 2.1 times, respectively, and positively affected the collagen state of periodontal tissues of animals, as evidenced by an increase in the level of bound oxyproline. The content of sialic acids in the blood serum decreased by 1.4 times, which indicates the restoration of the intercellular matrix glycoproteins of the connective tissue under the action of the complex, and the MDA level is 24% (the content of peroxide products). In bone tissues, the complex increased catalase activity by 36% and glutathione peroxidase by 2 times.

Under the influence of «Silicon Active» complex, rat serum triglycerides and cholesterol levels significantly decreased, as well as transaminase activity (ALT and AST), elastase activity (1.35 times) compared with the Model MS group. At the same time, the HDL level increased by 1.4 times, and the glucose content decreased by half and almost corresponded to the data of the intact group. Under complex conditions, level of uric acid in serum also decreased by 2 times compared with control group and was significantly lower than in intact group. The intensity of resorptive processes also decreased under the influence of complex in periodontal bone tissue: in the lower jaw - by 19%, in the upper - by 18%, the activity of acid phosphatase, as a marker enzyme of osteoclasts, decreased almost 2 times, and alkaline phosphatase increased by 17% . The «Silicon Active» complex positively influenced the state of the rat periodontal connective tissue intercellular matrix (the glycosaminoglycan content in the oral mucosa increased 2.3 times), improved collagen formation, and restored glycoproteins. In addition, in the periodontal bone tissue, the complex increased the activity of glutathione peroxidase (glutathione exchange enzyme) 2.2 times, and the activity of catalase - 1.7 times.

Under the action of dietary supplement "Active Chromium" in experimental animals blood serum, content of triglycerides decreased, HDL level increased 1.5 times relative to the parameters of "Model MS" group. The glucose level decreased by 1.8 times, and uric acid - by 1.6 times. The activity of transaminases (ALT and

AST) also decreased compared to the data of the Model MS group by 1.4 times and 1.3 times, respectively. The dietary supplement also significantly reduced the bone resorption of rats (in the lower jaw - by 15%, and in the upper - by 19%), slightly reduced the number and depth of carious lesions of rats teeth, and increased calcium content in the bone of alveolar process compared to group " MS model. " The dietary supplement "Active Chromium" increased the level of oxyproline and gel in the bones of alveolar bone, and forms the basis of connective tissue intercellular matrix (ECM). Content of free oxyproline increased by 15%, total oxyproline - by 11%. Level of glycosaminoglycans, under the influence of a dietary supplement, doubled in periodontal bone tissue. At the same time, a significant increase in magnesium ions was revealed, which also indicates an improvement in the state of periodontal rats bone tissue ECM. Study of lipid peroxidation revealed products content showed significant decrease in liver by 1.5 times and 1.3 times in animal alveolar process bones under the action of dietary supplement "Active Chromium". Activity of glutathione peroxidase increased by 28%, and activity of catalase had only a tendency to increase, and in the bone tissues of periodontium increased 1.7 times and 1.6 times, respectively.

Rat blood serum study results in modeling MS (high-fat diet, dysbiosis and immunodeficiency) and orthodontic tooth movements (moving mesially molars of the upper jaw using a closing spring installed during subcutaneous anesthesia) showed a prolonged alimentary excess of fat in combination with dysbiosis and immunosuppression in development of hyperglycemia, reduction of nonspecific antimicrobial and antioxidant defense and, as a result, increased microbial contamination, intensification and systemic inflammation and activation of lipid peroxidation. Fixation of orthodontic springs did not affect the degree of hyperglycemia, microbial contamination, but led to a further decrease in nonspecific resistance and a simultaneous increase in the intensity of systemic inflammation. Carrying out the proposed scheme of preventive measures in rats (Chistosorbin, Capillaroprotect, Perfect and rinsing agent ExDent A) during the modeling of MS and orthodontic treatment effectively prevented the increase in blood serum levels

of animals, MDA, elastase and urease activity, Diabetes mellitus, as well as kept at a high level, indicators of nonspecific protection - catalase activity, oxidative-prooxidant index and lysozyme activity.

Conducted biochemical analysis also showed that modeling of MS causes the following serious abnormalities in the gums of rats: increased contamination of opportunistic microbiota, permeability of mucosal barrier, activation of lipid peroxidation and inflammation on the background of decrease in non-specific antimicrobial and antioxidant protection of gum tissue. Modeling of orthodontic intervention additionally led to the intensification of inflammation and lipid peroxidation in the gum of rats, to an increase in the degree of dysbiosis due to an increase in conditionally pathogenic microbiota, but practically did not affect the indicators of nonspecific resistance (lysozyme and catalase activity) and the level of hyaluronic acid. Administration of prophylactic complex effectively prevented established violations induced by modeling MS and orthodontic tooth movements.

Studies of the bone tissue of rat jaws during modeling of MS and orthodontic treatment led to conclusion about the inhibition of mineralization processes and simultaneous activation of resorption processes induced by development of MS. Orthodontic intervention on the background of MS did not affect the intensity of mineralization, but significantly aggravated the destructive processes in the bone tissue of experimental animals jaws. The proposed preventive complex effectively prevented metabolic disorders in the bone tissue of rats caused by MS and orthodontic springs fixation.

Experimentally, positive effect of complex in combination with a course of physiotherapy (physiotherapy No. 1 — enhancing bone resorption), which was started before orthodontic treatment modeling, was established *шт кфел*. Pronounced positive effect on studied parameters in rat blood serum when modeling MS and orthodontic tooth movements was after complex and physiotherapy course No. 2 (bone formation, reduction of destruction), which was prescribed to rats in the end of experiment. Indicators of nonspecific resistance (activity of catalase, lysozyme and anti-prooxidant index) were higher than in intact animals. Stimulation

of nonspecific antimicrobial and antioxidant defense of the body, inhibited by MS and modeling of orthodontic treatment, certainly should have a pronounced positive effect on the course of orthodontic treatment.

Morphological evaluation of rats periodontal tissues condition, first of all, in bone tissues of MS and orthodontic movement on the background of therapeutic and prophylactic measures revealed the formation of complex pathological changes in periodontal tissues (dystrophic and inflammatory changes of the epithelium and its own plate combined with activation of basal layer proliferative processes, the acantotic strands, inhomogeneous density of vessels in the microcapillary bed, the inhomogeneous bone matrix with cracks and stratified holes, a fairly large number of osteoclasts). Application of proposed therapeutic and prophylactic complex scheme leads to vasculature microcirculatory bed restoration, reduction of inflammatory processes in the oral cavity soft and hard tissues, disappearance of inflammatory infiltration. The conducted research allows to specify periodontal tissues regenerative process stages of development during orthodontic treatment on the background of MS and to evaluate the consequences of conducted therapeutic and prophylactic measures aimed at their correction.

Genetic and epigenetic studies of buccal epithelial cells and oral liquid showed that patients with malocclusion, MS and chronic generalized periodontitis had violations in PON1 gene (encodes a protein) accounted for 96.4% of cases (57.1% heterozygotes, 39.3 % - mutations), in APOE gene (lipoprotein metabolism and primary bone tissue regeneration) heterozygotes accounted for 57.1%. In the endothelial gene NOS3 (regulates response of bones to load), we noted mutations and heterozygotes in 42.9% of cases, heterozygotes and mutations in VEGF gene (vascular growth factor) was 96.5%. In TGF gene (cell growth modulator) abnormalities were observed in 50% of cases, and CollA1 and VDR genes (determining the mass and rate of change in bone density), abnormalities were 32% and 75%, respectively.

Content of genes modeling bone metabolism in the oral liquid showed that with CGP of 2nd to 3rd degree compared with the CGP of initial-1st degree was a

significant increase in content of RANK gene by 30% and decrease in content of GPNMB and TGFB1 genes by 2.2 times and 3 , 4 times, respectively. Was an increase in content of cytokines IL1 β (biomarker of periodontal disease), IL2 (pro-inflammatory interleukin), TNF α (regulation of immune cells), MMP9 (extracellular matrix and collagen formation), INF γ (helps to destroy extracellular matrix) and decrease in content of osteoprotegerin (slows down process of reducing bone mineral density).

Methylation increase of RANKL gene promoter with CGP 2-3 degree compared with chronic generalized periodontitis of the initial-1 degree was observed in gum tissues of patients referred for orthodontic treatment with various degrees of periodontitis on the background of MS, which indicates an increase in resorption function of RANKL gene wherein. In absence of MS pathology, the results of methylation of LEP gene promoter (regulates bone mass) in gum tissue samples with CGP of varying severity did not differ significantly.

In our opinion, obtained genetic and epigenetic results must be taken into account developing a treatment-and-prophylactic complex for supporting orthodontic treatment.

Main group of patients in process of orthodontic treatment received the following therapeutic and prophylactic therapy, which was gradually developed based

on experimental and genetic studies. On initial stage (10 days before fixing the braces), patients of main group received the following drugs according to instructions: Chistosorbin, Capillaroprotect, Perfectil and locally ExDent, which had a detoxification, antioxidant, suppressing pathogenic microflora, anti-inflammatory, regenerative and microbiocenosis regulatory action, as well as a complex of minerals. To enhance bone resorption and collagen loosening, that is, an acceleration of the inertial period (from the moment the force was applied until the tooth was moved), physiotherapy procerude №1 was performed before fixing the braces, including electrophoresis of 1% Trilon B solution (5 sessions) and alternated every

other day with electrophoresis of the Lidaza solution. To potentiate electrophoresis, an ultrasound procedure was performed.

At the second stage, two months after braces fixation to optimize all processes in the body, patients of the main group received according to indications Chistosorbin and Capillaroprotect (10 days), Perfectil and locally ExDent.

At the last final stage, 1 year and 2 months after braces fixation (retention period), the patients of the main group received physiotherapy procedure №2, which includes electrophoresis using «Dona» (5 sessions), to shorten the periods of the retention period and optimize metabolic processes alternating every other day with electrophoresis of 5% calcium gluconate solution (5 sessions). Physiotherapy №2 was accompanied by laser therapy, BTL-5000 series combined apparatus was used to activate cellular metabolism, increase their functional activity and increase trophic support of tissues.

Before orthodontic treatment and every three months, sanitation and professional hygiene of patients oral cavity were performed in both groups.

Clinical and laboratory assessment of developed complex therapy effectiveness to support orthodontic treatment of patients with metabolic syndrome and chronic generalized periodontitis showed that in main group of patients, increase in dental caries decreased by 1.27 times over 2 years of observation (carioprophylactic efficiency - 21.5%). In addition, in main group over 2 years of observation, the PMA% index decreased by 11.1%, while in comparison group this index increased by 5.2%. At the same time, bleeding index in the main group decreased by 0.17, and in the comparison group it increased by 0.32 in 2 years. Hygiene indices Silness-Loe and Stallard in the comparison group for 2 years increased by 0.11 and 0.76, respectively, while in the main group they decreased by 0.6 and 0.4. After end of orthodontic treatment active period, 1 year post retention period in the main group of patients, the degree of severity of deformations increased by 3.85%, and degree II - by 5.77%, while in the comparison group a similar increase occurred by 12, 5% and 15.63%, respectively. Relapses of the first degree of severity

of dentition deformations in the main group of patients were 3.24 times less than in the comparison group, and relapses of the second degree were 2.77 times less.

Initial assessment of oral liquid biochemical parameters in patients with MS and chronic generalized periodontitis aimed at orthodontic treatment of dentofacial anomalies indicates significant violations of their fat and carbohydrate metabolism, the activity of enzymes that characterize the degree of dysbiosis, microbial contamination, non-specific resistance and degree inflammation in the oral cavity. Studies conducted after 6 months, 1 year, 1.5 years of orthodontic treatment indicate a high therapeutic efficacy of the developed pathogenetically substantiated therapeutic and preventive measures to support treatment of patients with MS and chronic generalized periodontitis, as evidenced by a significant decrease in oral liquid of the main group patients of triglyceride levels, cholesterol, glucose, degree of dysbiosis, activity of urease, elastase and increased activity of lysozyme.

Results of biophysical studies indicate that patients referred to orthodontic treatment with MS and chronic generalized periodontitis, had a reduced gum barrier protection, accompanied by increased gum permeability for the dye of the Shillera-Pisareva solution and microorganisms. Was observed functional state violation microcapillary bed of the gum under influence of chewing load, where instead of increasing blood flow in capillaries spasmodic was observed as well as a significant percentage excess of indicators norm of fat metabolism, leading to a number of negative processes in organism that complicate prevention and treatment of periodontal tissues pathology, including bone tissue. The use of developed therapeutic and prophylactic complex, including drugs that normalize fat metabolism and absorption of fats and proteins, reduce cholesterol and vascular permeability, normalize metabolism and enhance the body's resistance, regulate lipid metabolism and remove toxins from the organism, led patients to a certain normalization of gums microcapillary bed functional state, reduce degree of inflammatory processes in it, indicators of fat mass, which correlated with improving their dental status.

Patients from both groups were comparative before treatment, and grade II was most commonly determined. (in 50.0% of patients in the main group and in 53.12% of patients in the comparison group). After the period of active orthodontic treatment in both groups had no cases of III degree of dentition deformation. This significantly reduced the number of II degree deformities severity - in the main group 4.33 times, and in the comparison group - 2.43 times, which indicates the effectiveness of treatment. However, at 1 year after removal of orthodontic appliances and the use of retention aids in both groups tended to relapse of disease. Patients of the main group in percentage ratio increased by 1.16 times the number of cases with I degree of severity of deformation of the dentition and 1.5 times with II degree, compared with the results of measurement immediately after removal of the braces. In the comparison group of patients a year using retainer Grade I strain dentition increased 1.35 times and II degree - a 1.76 times higher than that of main group, respectively, 1.17 times and 2.20 times.

Key words: dentoalveolar anomalies, orthodontic treatment, metabolic syndrome, chronic generalized periodontitis.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА:

1. Деньга А.Э. Стоматологический статус пациентов с метаболическим синдромом и хроническим генерализованным пародонтитом в процессе комплексного ортодонтического лечения / А.Э. Деньга // Вісник морської медицини. – 2020. – №1(86). – С. 108-114.
2. Деньга А.Э. Комплексное лечение зубочелюстных аномалий у пациентов с метаболическим синдромом и хроническим генерализованным пародонтитом / А.Э. Деньга // Colloquium-journal. – 2020. – № 5(57). – С.52-54.
3. Деньга А.Э. Биофизические показатели тканей пародонта и жировой массы тела пациентов с метаболическим синдромом в процессе комплексного ортодонтического лечения / А.Э. Деньга // Вісник стоматології. – 2020. – Т.35. – №1(110). – С. 35-40.
4. Деньга А.Э. Биохимические показатели ротовой жидкости пациентов с метаболическим синдромом и хроническим генерализованным пародонтитом в процессе комплексного ортодонтического лечения / А.Э. Деньга // East European Science Journal. – 2020.– №2(54). – Ч.3. – С. 26-30.
5. Цушко И.А. Стоматологический статус и эффективность лечебно-профилактических мероприятий у детей с избыточной массой тела / И.А. Цушко, А.Э. Деньга, С.А. Шнайдер, О.В. Ефремова // Вісник стоматології. – 2017. – № 1. – С. 50-53. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
6. Пиндус Т. А. Состояние тканей ротовой полости крыс в условиях моделирования метаболического синдрома / Т. А. Пиндус, А. Э. Деньга, Е. К. Ткаченко // Буковинський медичний вісник. – 2017. – Том 21. – №4(84). – С. 89-97. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
7. Пиндус Т. А. Влияние на состояние тканей пародонта крыс хронической недостаточности в рационе питания биоантиоксидантов при дополнительном патогенном локальном воздействии / Т. А. Пиндус, А. Э.

Деньга, Е. К. Ткаченко // Інновації в стоматології. – 2017. – №4. – С. 2-5. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

8. Пиндус Т. А. Морфофункціональні особливості тканин пародонта крыс при моделюванні метаболічного синдрому / Т. А. Пиндус, А. Э. Деньга, В. В. Гаргин // Modern Science. – 2017. – №6. – С. 136-142. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

9. Деньга А.Э. Морфофункціональне стан тканин ротової порожнини крыс при моделюванні метаболічного синдрому і ортодонтічного переміщення зубів / А.Э.Деньга, В.В. Гаргин // Інновації в стоматології. – 2018. – №.1(17). – С. 61-67. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

10. Пиндус Т. А. Корекція порушень в сироватці крові і тканинах порожнини рота крыс при моделюванні метаболічного синдрому / Т. А. Пиндус, А. Э. Деньга, Е. К. Ткаченко // East European Science Journal. – 2018. – №1(29). – Vol. 1. – С. 21-24. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

11. Деньга А. Э. Денситометричні показники якості кістки при хронічному генералізованому пародонтиті на фоні метаболічного синдрому / А. Э. Деньга, Т. А. Пиндус, Э. М. Деньга // East European Science Journal. – 2018. – №3(31). – С. 30-32. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

12. Деньга А.Э. Біохімічні показники сироватки крові крыс при моделюванні метаболічного синдрому і ортодонтічного переміщення зубів / А.Э. Деньга, М.И. Балєга, О.А. Макаренко // Інновації в стоматології. – 2019. – №1. – С. 2-6. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

13. Деньга А.Э. Метаболические нарушения в тканях десны крыс при экспериментальном моделировании метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов / А.Э. Деньга, Т.А. Пиндус, О.А. Макаренко // East European Science Journal. – 2019. – №2(42). – С. 13-16. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

14. Деньга А.Э. Минерализационные процессы в костной ткани крыс при экспериментальном моделировании метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов / А.Э. Деньга, П.Д. Рожко, О.А. Макаренко // Вісник стоматології. – 2019. – Т.31. – №1. – С. 11-14. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

15. Denga A.E. Mineral-vitamin complex «Cuprum Active» effect research on rat's oral cavity tissues in metabolic syndrome modeling / A.E. Denga, S.A. Shneider, M.I. Balega // Modern Science. – 2019. – No. 1. – P. 130-138. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

16. Деньга А.Э. Влияние витаминно-минерального комплекса «магний активный» на состояние крови и тканей пародонта крыс в условиях моделирования метаболического синдрома / А.Э. Деньга, П.Д. Рожко, С.А. Шнайдер // Вісник морської медицини. – 2019. – №1. – С. 57-64. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

17. Denga A.E. Influence of vitamin and mineral complex "Silicon Active" on biochemical parameters of rat periodont on background modeling the metabolic syndrome / A.E. Denga, E.K. Tkachenko // Modern Science. – 2019. – No. 3. – P. 130-136. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

18. Деньга А.Э. Влияние диетической добавки «Хром Активный» на биохимические показатели крови, печени и тканей пародонта крыс в условиях

моделирования метаболического синдрома / А.Э. Деньга, Е.К. Ткаченко // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2019. – №2. – С. 93-98. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

19. Деньга А.Э. Влияние комплексных лечебно-профилактических мероприятий на биохимические показатели сыворотки крови крыс при моделировании метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов / А.Э. Деньга, Д.Д. Жук, О.А. Макаренко // Вісник стоматології. – 2019. – №2. – С. 2-6. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

20. Деньга А.Э. Биохимические показатели тканей десны крыс при моделировании метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов на фоне лечебно-профилактических мероприятий / А.Э. Деньга, Д.Д. Жук, О.А. Макаренко // East European Science Journal. – 2019. – № 5. – С. 4-7. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

21. Деньга А.Э. Процессы минерализации костных тканей крыс при моделировании метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов / А.Э. Деньга, Д.Д. Жук О.А., Макаренко // Вісник морської медицини. – 2019. – №2. – С. 104-107. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

22. Деньга А.Э. Стоматологический статус и зубочелюстные аномалии у взрослых пациентов на фоне метаболического синдрома / А.Э. Деньга, Б.Н. Мирчук // Інновації в стоматології. – 2019. – №2(19). – С. 23-26. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

23. Деньга А.Э. Экспрессия генов остеогенеза у пациентов с зубочелюстными аномалиями на фоне хронического пародонтита и метаболического синдрома / А.Э. Деньга, В.В. Бубнов // Актуальні проблеми

транспортної медицини. – 2019. – № 4. – С. 86-89. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

24. Деньга А.Э. Содержание провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости у пациентов с зубочелюстными аномалиями на фоне хронического пародонтита и метаболического синдрома / А.Э. Деньга, В.В. Бубнов // Вісник морської медицини. – 2019. – №4. – С. 43-47. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

25. Деньга А.Э. Метилирование промоторов генов, участвующих в костном метаболизме у пациентов с зубочелюстными аномалиями на фоне хронического пародонтита и метаболического синдрома / А.Э. Деньга, В.В. Бубнов, С.А. Шнайдер // Вісник стоматології. – 2019. – №4. – С. 25-29. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

26. Деньга А.Э. Оценка нарушений в генетических маркерах, связанных с костным метаболизмом у пациентов с зубочелюстными аномалиями на фоне метаболического синдрома / А. Э. Деньга, Т.Г. Вербицкая, П.Д. Рожко // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2020. – №1(59). – С. 59-64. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

27. Деньга А.Э. Влияние моделирования метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов на биохимические показатели крови крыс / А.Э. Деньга // Приоритетні напрями вирішення актуальних проблем медицини : міжнародна наук.-практ. конференція., Дніпро, 13-14 вересня 2019 р.: тези допов. – Дніпро, 2019. – С. 71-75.

28. Деньга А.Э. Влияние лечебно-профилактического комплекса «кремний активный» на ткани пародонта животных при моделировании метаболического синдрома / А.Э. Деньга // Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень : міжнародна наук.-практ. конференція., Львів, 27-28 вересня 2019 р.: тези допов. – Львів, 2019. – С. 56-60.

29. Деньга А.Э. Эффективность лечебно-профилактических мероприятий при моделировании метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов у крыс / А.Э. Деньга // Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя : міжнародна наук.-практ. конференція., Київ, 4-5 жовтня 2019 р.: тези допов. – Київ, 2019. – 65-68.

30. Деньга А.Э. Влияние моделирования метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов на костные ткани крыс / А.Э. Деньга // Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень : міжнародна наук.-практ. конференція., Одеса, 18-19 жовтня 2019 р.: тези допов. – Одеса, 2019. – 103-107.

31. Деньга А.Э. Состояние минерального обмена в костных тканях челюстей крыс при моделировании метаболического синдрома и использовании микроэлементного комплекса «Медь Активная» / А.Э. Деньга // Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики : міжнародна наук.-практ. конференція., Львів, 27-28 грудня 2019 р.: тези допов. – Львів, 2019. – С. 77-81.

32. Деньга А.Е. Частота та структура зубощелепних аномалій у дорослих пацієнтів з метаболічним синдромом / А. Е. Деньга // Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності : міжнародна наук.-практ. конференція., Дніпро, 10-11 січня 2020 р.: тези допов. – Дніпро, 2020. – 30-33.

33. Деньга А.Е. Поліморфізм генів кісткового метаболізму при зубощелепних аномаліях на фоні метаболічного синдрому / А.Е. Деньга // Медична наука та практика ХХІ століття : міжнародна наук.-практ. конференція., Київ, 31 січня – 1 лютого 2020 р. : тези допов. – Київ, 2020. – 45-49.

34. Деньга А.Э. Состояние костных тканей крыс при моделировании метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов / А. Э. Деньга // Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та

фармацевтичних наук : міжнародна наук.-практ. конференція., Дніпро, 7-8 лютого 2020 р. : тези допов. – Дніпро, 2020. – 78-82.

ЗМІСТ

| | |
|--|-----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ..... | 35 |
| ВСТУП | 37 |
| РОЗДІЛ 1 МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ І ПАТОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ В ОРГАНІЗМІ (огляд літератури)..... | 48 |
| 1.1 Вплив метаболічних порушень на стоматологічний статус і кістковий метаболізм..... | 48 |
| 1.2 Вплив генетичних факторів на кістковий метаболізм і процеси в порожнині рота при ортодонтичному переміщенні зубів..... | 61 |
| 1.3 Профілактика ускладнень при лікуванні стоматологічної патології у пацієнтів з ендокринними порушеннями | 78 |
| РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ | 87 |
| 2.1 Обґрунтування мети дослідження..... | 87 |
| 2.2 Дизайн клінічних та експериментальних досліджень..... | 88 |
| 2.3 Методи дослідження..... | 93 |
| 2.3.1 Клінічні методи дослідження | 93 |
| 2.3.2 Експериментальні методи дослідження. | 94 |
| 2.3.3 Морфологічні методи дослідження..... | 94 |
| 2.3.4 Біохімічні методи дослідження. | 95 |
| 2.3.5 Молекулярно-генетичні та епігенетичні методи дослідження..... | 96 |
| 2.3.6 Біофізичні методи дослідження..... | 100 |
| 2.3.7 Статистична обробка даних | 101 |
| РОЗДІЛ 3 СТОМАТОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ТА ЗУБОЩЕЛЕПНІ АНОМАЛІЇ У ДОРΟΣЛИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ..... | 102 |
| 3.1 Стан твердих тканин зубів, тканин пародонту та рівня гігієни у пацієнтів із метаболічним синдромом | 102 |

| | |
|--|-----|
| 3.2 Стан кісткового метаболізму у пацієнтів із метаболічним синдромом | |
| 104 | |
| 3.3 Частота зубощелепних аномалій у пацієнтів із метаболічним синдромом в порівнянні із середніми даними по Україні | 105 |
| РОЗДІЛ 4 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ НА ТВАРИНАХ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ СУПРОВОДУ ОРТОДОНТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ | |
| 107 | |
| 4.1 Мікротвердість кісткових тканин щурів при моделюванні метаболічного синдрому | 107 |
| 4.2 Вплив на стан тканин ротової порожнини щурів вітамінно-мінеральних комплексів «Мідь активна», «Магній активний», «Кремній активний» та «Хром активний» в умовах моделювання метаболічного синдрому та хронічного генералізованого пародонтиту..... | 108 |
| 4.3 Стан твердих тканин зубів, тканин пародонту, кісткових тканин та крові у щурів при моделюванні ортодонтичного переміщення зубів, метаболічного синдрому та хронічного генералізованого пародонтиту на фоні лікувально-профілактичних заходів..... | 130 |
| 4.4 Вплив розроблених фізіотерапевтичних процедур на біохімічні показники крові, тканин ясен, кісткових тканин у щурів при моделюванні ортодонтичного переміщення зубів та метаболічного синдрому на фоні лікувально-профілактичних заходів..... | 141 |
| РОЗДІЛ 5 МОРФОЛОГІЧНА ОЦІНКА СТАНУ ТКАНИН РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ОРТОДОНТИЧНОГО ПЕРЕМІЩЕННЯ ЗУБІВ, МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА ЗАСТОСУВАННІ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ | |
| 156 | |
| 5.1 Морфологічна оцінка стану тканин ротової порожнини щурів інтактної групи | 156 |

| | |
|---|-----|
| 5.2 Морфологічна оцінка моделювання у тварин метаболічного синдрому | |
| 162 | |
| 5.3 Гістологічна оцінка моделювання метаболічного синдрому і ортодонтичного переміщення зубів у щурів | 171 |
| 5.4 Морфологічна оцінка моделювання метаболічного синдрому і ортодонтичного переміщення зубів на фоні проведення лікувально-профілактичних заходів з фізіопроцедурою ФП №1 | 183 |
| 5.5 Морфологічна оцінка моделювання метаболічного синдрому і ортодонтичного переміщення зубів на фоні проведення лікувально-профілактичних заходів з фізіопроцедурою ФП №2 | 191 |
| РОЗДІЛ 6 ОЦІНКА СТАНУ ГЕНІВ, ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ ОСТЕОГЕНЕЗОМ, ПРИ ОРТОДОНТИЧНОМУ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ | 198 |
| 6.1 Оцінка порушень в генетичних маркерах, пов'язаних із кістковим метаболізмом, у пацієнтів із зубощелепними аномаліями на фоні метаболічного синдрому | 198 |
| 6.2 Експресія генів остеогенезу у пацієнтів із зубощелепними аномаліями на фоні хронічного пародонтиту та метаболічного синдрому | 202 |
| 6.3 Вміст прозапальних цитокінів в ротовій рідині у пацієнтів із зубощелепними аномаліями на фоні хронічного пародонтиту та метаболічного синдрому | 205 |
| 6.4 Метилування промоторів генів кісткового метаболізму у пацієнтів із зубощелепними аномаліями на фоні хронічного пародонтиту та метаболічного синдрому | 209 |
| РОЗДІЛ 7 КЛІНІЧНА ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ОРТОДОНТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ | 214 |

| | |
|--|-----|
| 7.1 Стоматологічний статус пацієнтів з метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом в процесі комплексного ортодонтичного лікування | 214 |
| 7.2 Біохімічні показники ротової рідини пацієнтів із метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом в процесі комплексного ортодонтичного лікування | 221 |
| 7.3 Біофізичні показники тканин пародонта і жирової маси тіла пацієнтів з метаболічним синдромом в процесі комплексного ортодонтичного лікування | 226 |
| 7.4 Комплексне лікування зубощелепних аномалій у пацієнтів з метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом... | 231 |
| РОЗДІЛ 8 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ. | 240 |
| ВИСНОВКИ..... | 265 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... | 269 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... | 270 |
| ДОДАТОК А..... | 314 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

| | |
|-------|---|
| АГ | – артеріальна гіпертензія |
| АЛТ | – аланінтрансаміназа |
| АПІ | – антиоксидантно-прооксидантний індекс |
| АСТ | – аспартатамінотрансфераза |
| ВЕП | – втрата епітеліального прикріплення |
| ВЖР | – високо жировий раціон |
| ГАГ | – глюкозаміноглікани |
| ГПО | – глутатіон-пероксидаза |
| ГР | – глутатіон-редуктаза |
| ЖН | – жувальне навантаження |
| ЗЩА | – зубощелепні аномалії |
| ІМТ | – індекс маси тіла |
| ІР | – інсулінорезистентність |
| ІХС | – ішемічна хвороба серця |
| КПВз | – індекс карієс, пломба, видалення зубів |
| КПВп | – індекс карієс, пломба, видалення порожнин |
| КФ | – кисла фосфатаза |
| ЛПВЩ | – ліпопротеїди високої щільності |
| ЛПДНЩ | – ліпопротеїди дуже низької щільності |
| ЛПНЩ | – ліпопротеїди низької щільності |
| ЛПК | – лікувально-профілактичний комплекс |
| ЛПЛ | – ліпопротеїнліпаза |
| ЛФ | – лужна фосфатаза |
| МЦК | – мінеральна щільність кісток |
| МЦКТ | – мінеральна щільність кісткових тканин |
| МС | – метаболічний синдром |
| МДА | – малоновий диальдегід |

| | |
|------------------|--|
| ОПЗ | – ортодонтичне переміщення зубів |
| ПК | – пародонтальна кишеня |
| ПЛР | – полімеразна ланцюгова реакція |
| ПОЛ | – перекисне окислення ліпідів |
| ПТГ | – паратиреоїдний гормон |
| СД | – ступінь дисбіозу |
| СНС | – симпатична нервова система |
| СОПР | – слизова оболонка порожнини рота |
| ССЗ | – серцево-судинні захворювання |
| СТ | – сполучна тканина |
| ТГ | – тригліцериди |
| ФАС | – фізіологічна антиоксидантна система |
| ХГП | – хронічний генералізований пародонтит |
| ХС | – холестерин |
| ЦД | – цукровий діабет |
| Ш-П індекс | – Шиллера-Писарєва індекс |
| BUA | – широкополосне загасання ультразвуку |
| BQI | – індекс якості кістки |
| MSCs | – мезенхімальні стовбурові клітини |
| PMA % (Parma) | – розповсюдженість позитивного папілярно-маргінально-альвеолярного індексу |
| SOS | – швидкість розповсюдження ультразвуку |

ВСТУП

Актуальність роботи.

Лікування зубощелепних аномалій (ЗЩА) у дорослих пацієнтів з такою патологією як метаболічний синдром (МС) і хронічний генералізований пародонтит (ХГП) є досить складним завданням, у зв'язку з численними порушеннями при цьому біохімічних і біофізичних процесів в організмі, включаючи кістковий метаболізм [104, 169].

Поширеність зубощелепних аномалій (ЗЩА) серед населення досягає 80%. За останні роки спостерігається зростання кількості зубощелепних аномалій I класу і зменшення аномалій III класу, що може бути пов'язано зі значним зниженням жувального навантаження сучасної людини [82]. Разом з тим, на розвиток ЗЩА, особливо у дорослих, істотно впливають соматичні захворювання і, зокрема, МС.

В останні роки метаболічний синдром (МС) привертає увагу вчених усього світу через його зростаючу поширеність (до 30% дорослого населення майже в усіх країнах) [6, 169, 268]. За останні десятиліття в економічно розвинених країнах надмірна вага і ожиріння, що сприяють виникненню МС, стали однією з основних проблем. Особливу тривогу викликає зростаюче число дітей і підлітків з надмірною масою тіла [87, 335]. Епідеміологічні дослідження, проведені в Україні, показали, що у кожного третього підлітка з ожирінням виявляються ознаки МС [87, 122].

Найбільш поширеними змінами в організмі при МС, включаючи цукровий діабет, є ангіопатії, порушення обміну речовин, перекисного окислення ліпідів, трофіки, остеопороз і остеоліз, порушення колонізаційної резистентності, вторинний імунодефіцит і аутоагресія [148].

Проведені дослідження показали, що ендокринно-метаболічний синдром може істотно впливати на процес ремоделювання кісткової тканини при проведенні ортодонтичного лікування із застосуванням механічних або функціональних сил до черепно-лицьового комплексу і зубів [325]. В

літературі повідомлялося про декілька механізмів, що пояснюють погіршення ремоделювання кістки при діабеті, який часто супроводжує МС, внаслідок зменшення остеобластичної активності або посиленого апоптозу остеобластичних клітин [213].

Пародонтит також ускладнює ортодонтичне лікування, представляючи собою хронічне запальне захворювання, пов'язане зі складними взаємодіями між мікробними біоплівками, різними популяціями клітин і запальними медіаторами, що призводить до руйнування пародонтальної зв'язки і альвеолярної кістки. Тривалий перебіг хронічного пародонтиту збільшує ризик розвитку діабету, атеросклерозу, ревматоїдного артриту, що, в свою чергу, негативно впливає на процеси кісткового метаболізму. МС і ХГП взаємопов'язані і можуть підсилювати один одного [205, 244, 267].

Результатів досліджень ортодонтичного лікування ЗЩА у пацієнтів з МС та ХГП ми не знайшли. Тому для розробки ефективних лікувально-профілактичних заходів супроводу такого складного лікування необхідно було провести експериментальні біохімічні та морфологічні дослідження впливу різних препаратів і фізіотерапевтичних процедур на кров, тканини пародонту і кістковий метаболізм тварин при моделюванні ортодонтичного переміщення зубів, МС і ХГП. Крім того, в клініко-лабораторних дослідженнях необхідно було у дорослих пацієнтів з ЗЩА, МС і ХГП оцінити стан експресії, вміст і метилювання генів, пов'язаних з кістковим метаболізмом, вплив розробленого ЛПК на біохімічні та біофізичні показники ротової рідини, тканин пародонта, мікрокапілярного русла ясен, функціональних реакцій в порожнині рота, а також оцінити клінічні результати комплексного ортодонтичного лікування.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до планів НДР ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»: «Удосконалити профілактику та лікування основних стоматологічних захворювань у пацієнтів на фоні зниженої неспецифічної резистентності, обумовленої антропогенними та

біогеохімічними макро-та мікроелементами» (Шифр НДР: НАМН 089.13 № ДР 0113U000532); «Дослідити порушення процесів мінералізації та колагеноутворення в порожнині рота при стоматологічній патології та удосконалити методи ранньої діагностики та корекції цих порушень» Шифр НАМН 098.16, ДР №0116 U004300; «Корекція патогенетичних механізмів порушень вуглеводного та ліпідного метаболізму в організмі та тканинах ротової порожнини у пацієнтів в залежності від екологічних та аліментарних факторів, що впливають на вуглеводний обмін» (Шифр НАМН 104.19, ДР №0118 U006965).

Здобувач є співвиконавцем окремих фрагментів зазначених тем.

Мета та завдання дослідження. Метою роботи було експериментальне та клініко-лабораторне патогенетичне обґрунтування концепції комплексного лікування зубощелепних аномалій у дорослих пацієнтів з метаболічним синдромом та хронічним генералізованим пародонтитом.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні завдання:

1. Провести епідеміологічне вивчення стану твердих тканин зубів, тканин пародонту, гігієни порожнини рота, кісткових тканин і ЗЩА у дорослих пацієнтів з метаболічним синдромом.
2. В експерименті на щурах розробити модель ортодонтичного переміщення зубів і метаболічного синдрому та схему профілактики ускладнень при цьому.
3. Провести біохімічну оцінку показників крові, тканин пародонта і кісткових тканин щурів при моделюванні МС.
4. Оцінити в експерименті вплив мікроелементів (вітамінно-мінеральні комплекси) на стан тканин пародонта, показники крові та кісткових тканин альвеолярного відростка щурів при моделюванні метаболічного синдрому.

5. Оцінити в експерименті на щурах ефективність розробленого лікувально-профілактичного комплексу супроводу ортодонтичного лікування при моделюванні МС, включаючи фізіотерапевтичні процедури.

6. Провести на щурах морфологічні дослідження порушень кісткового метаболізму і впливу на них лікувально-профілактичного комплексу при моделюванні метаболічного синдрому та ортодонтичного лікування.

7. Оцінити порушення в генетичних маркерах, пов'язаних з кістковим метаболізмом, у пацієнтів, направлених на ортодонтичне лікування, на фоні метаболічного синдрому та ХГП.

8. Провести оцінку експресії генів остеогенезу, вмісту прозапальних цитокінів та метилювання промоторів генів в ротовій рідині, що беруть участь в кістковому метаболізмі, у пацієнтів із зубощелепними аномаліями на фоні метаболічного синдрому і хронічного пародонтиту.

9. Вивчити біохімічні показники ротової рідини пацієнтів з метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом в процесі комплексного ортодонтичного лікування.

10. Провести оцінку біофізичних показників стану тканин пародонта, його мірокапілярного русла і жирової маси тіла пацієнтів з метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом в процесі комплексного ортодонтичного лікування.

11. Оцінити стоматологічний статус пацієнтів з метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом в процесі комплексного ортодонтичного лікування.

12. Оцінити в клініці результати комплексного лікування зубощелепних аномалій у пацієнтів з метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом

Об'єкт дослідження – зубощелепні аномалії у дорослих пацієнтів з метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом.

Предмет дослідження – патогенетичне обґрунтування комплексного лікування зубощелепних аномалій у дорослих пацієнтів з метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом.

Методи дослідження: епідеміологічні – для оцінки стоматологічного статусу та зубощелепних аномалій у пацієнтів з метаболічним синдромом; експериментальні на тваринах – для вивчення механізмів дії розробленого лікувально-профілактичного комплексу супроводу ортодонтичного лікування на моделі метаболічного синдрому; клінічні – для вивчення ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу; клініко-лабораторні – для кількісної оцінки безпосередніх та віддалених результатів дії запропонованих лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування пацієнтів з МС та ХГП; статистичні – для обробки отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше на основі багатопланових експериментальних та клініко-лабораторних досліджень обґрунтована концепція супроводу лікування зубощелепних аномалій у дорослих пацієнтів з МС та ХГП.

Проведена вперше комплексна оцінка стоматологічного статусу пацієнтів віком 20-60 років із зубощелепними аномаліями на фоні МС показала, в середньому, істотні відмінності у них тяжкості та структури уражень порожнини рота (індекси КПВз – $14,1 \pm 1,6$, КПВп – $14,6 \pm 1,5$, карієс – $1,4 \pm 0,2$, пломба – $10,9 \pm 1,0$, видалений – $2,4 \pm 0,3$, ускладнення – $0,3 \pm 0,04$; РМА% – 38,77, Silness-Loe – $1,50 \pm 0,14$, Stallard – $1,75 \pm 0,18$, зубний камінь – $1,36 \pm 0,14$, проба Шиллера-Писарева – $2,10 \pm 0,26$, кровоточивість – $1,39 \pm 0,30$), частоти ЗЩА (треми, діастеми – 24,36%, аномальні положення – 17,84 %, скупченість – 30,37 %, дистальний прикус – 15,99%) в порівнянні із середніми показниками по Україні, та необхідність вивчення в експерименті та клініці механізмів каскаду порушень при цьому для розробки ефективних лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування при цьому.

Вперше розроблена експериментальна поєднана модель ортодонтичного переміщення зубів і метаболічного синдрому у щурів.

В експерименті на щурах вперше показана негативна дія моделювання метаболічного синдрому та переміщення зубів на показники крові тварин та позитивна дія при цьому застосування розроблених лікувально-профілактичних заходів (зменшення в сироватці крові вмісту глюкози – з $6,95 \pm 0,32$ ммоль/л до $6,03 \pm 0,24$ ммоль/л, МДА – з $1,36 \pm 0,15$ ммоль/л до $0,73 \pm 0,03$ ммоль/л, активності еластази – з $168,1 \pm 7,6$ мк-кат/л до $124,5 \pm 6,0$ мк-кат/л, уреазі – з $0,082 \pm 0,007$ мк-кат/л до $0,049 \pm 0,006$ мк-кат/л, ступеню дисбіозу – з $3,75 \pm 0,28$ до $1,81 \pm 0,14$ та збільшення активності лізоциму – з 61 ± 4 од/л до 80 ± 7 од/л, каталази – з $0,19 \pm 0,2$ мкат/л до $0,43 \pm 0,5$ мкат/л, індексу АПІ – з $1,4 \pm 0,2$ до $6,0 \pm 0,8$).

Вперше на щурах показана негативна дія моделювання метаболічного синдрому та переміщення зубів на біохімічні показники в тканинах пародонту тварин та позитивна дія при цьому розробленого ЛПК (позитивні зміни в тканинах пародонту: активності уреазі – з $1,91 \pm 0,13$ мк-кат/кг до $1,61 \pm 0,12$ мк-кат/кг, лізоциму – з 147 ± 16 од/кг до 179 ± 11 од/кг, каталази – з $8,29 \pm 0,15$ мкат/кг до $9,11 \pm 0,29$ мкат/кг, еластази – з $43,6 \pm 1,1$ мк-кат/кг до $35,9 \pm 1,8$ мк-кат/кг, вмісту МДА – з $12,3 \pm 0,3$ ммоль/кг до $7,2 \pm 0,5$ ммоль/кг, гіалуронової кислоти – з 1206 ± 128 мг/кг до 1372 ± 143 мг/кг, ступеню дисбіозу – з $2,52 \pm 0,23$ до $1,74 \pm 0,15$, індексу АПІ – з $6,7 \pm 0,5$ до $12,7 \pm 1,4$).

Вперше показано негативний вплив на біохімічні показники кісткових тканин щурів моделювання метаболічного синдрому та переміщення зубів, а також позитивна дія при цьому розробленого ЛПК (позитивні зміни в кісткових тканинах вмісту кальцію – з $2,11 \pm 0,06$ моль/кг до $2,34 \pm 0,08$ моль/кг, білка – з $18,12 \pm 1,77$ г/кг до $14,80 \pm 1,74$ г/кг, активності лужної фосфатази – з $114,3 \pm 12,0$ мк-кат/кг до $161,9 \pm 11,8$ мк-кат/кг, еластази – з $10,07 \pm 1,81$ мк-кат/кг до $7,56 \pm 0,95$ мк-кат/кг, кислій фосфатази – з $9,25 \pm 1,48$ мк-кат/кг до $4,81 \pm 0,36$ мк-кат/кг, індексу мінералізації – з $12,3 \pm 0,9$ до $33,7 \pm 2,8$).

Вперше у щурів на фоні лікувально-профілактичних заходів і моделювання МС та ортодонтичного переміщення зубів були застосовані фізіотерапевтичні процедури для підсилення резорбції кісткових тканин на початку ортодонтичного лікування та оптимізації метаболічних процесів наприкінці лікування.

Вперше проведена морфофункціональна оцінка порушень в тканинах порожнини рота у щурів при моделюванні ортодонтичного переміщення зубів, метаболічного синдрому показала ефективність розробленого лікувально-профілактичного комплексу супроводу ортодонтичного лікування, завдяки якому питома щільність судин мікроциркуляторного русла зросла з $12,76 \pm 1,70\%$ до $25,97 \pm 3,72\%$, що наблизилось до показників інтактних тварин, а питома щільність грубої сполучної тканини зменшилася з $40,79 \pm 4,44\%$ до $27,97 \pm 3,21\%$.

Вперше проведена оцінка порушень генетичних маркерів, пов'язаних з кістковим метаболізмом, у пацієнтів з ЗЩА, МС і ХГП показала: в гені PON, що кодує білок, гетерозиготи та мутації склали 96,4 %, в гені VEGF (фактор росту судин) гетерозиготи та мутації склали 96,5 %, в гені TGF (здатність утворення кістки) – 50 %, в гені Col1A1 (остеогенез) гетерозиготи склали 32 %, а в гені VDR (метаболізм мінералів) гетерозиготи та мутації склали 75 %, що необхідно враховувати при лікуванні ЗЩА в даному випадку.

Дослідження в ротовій рідині пацієнтів з ЗЩА генів, що приймають участь у кістковому метаболізмі, вперше показали, що при ХГП 2-3 ступеню тяжкості в порівнянні з ХГП поч.-1 ступеня на фоні МС мало місце достовірне зростання вмісту гену RANK (на 30 %), цитокінів IL1 β (в 2,15 рази), IL2 (в 3,94 рази), TNF α (в 2,1 рази), MMP9 (в 4,46 рази), та зменшення при цьому вмісту генів GPNMB і TGFB1 (в 2,2 рази та 3,4 рази відповідно), INF γ (в 3,57 рази) та OPG (в 1,69 рази). При цьому в тканинах ясен мало місце збільшення рівня метилювання промотору гену RANKL, а також вмісту метильованої ДНК гена LEP при поєднанні ХГП з МС.

Оцінка біохімічних показників ротової рідини пацієнтів з ЗЩА, МС та ХГП в процесі ортодонтичного лікування вперше показала, що в основній групі завдяки лікувально-профілактичним заходам мало місце зниження рівня триглицеридів (в 2,07 рази), холестерину (в 1,56 рази), глюкози (в 1,71 рази), ступеня дисбіозу (в 3,23 рази), активності уреаз (в 2,08 рази), еластази (в 8,09 рази) і підвищення активності лізоциму (в 1,57 рази), в той час як в групі порівняння ці показники змінювалися, в основному, недостовірно.

Вперше показано, що у пацієнтів з МС, ХГП та ЗЩА в процесі ортодонтичного лікування розроблений лікувально-профілактичний комплекс дозволив знизити у пацієнтів основної групи бар'єрну проникність слизової ясен, в середньому, на 15,5 %, збільшити кровоток в мікрокапілярному руслі тканин пародонту та зменшити спазмування капілярів під дією жувального навантаження. Крім того, через 1 рік в основній групі знизилась індекс маси тіла пацієнтів на 6 % (в групі порівняння він збільшився на 5 %), жирова маса тіла на 18,3 % (в групі порівняння вона збільшилась на 40 %), індекс жирової маси тіла на 15,4 % (в групі порівняння він збільшився на 14,1 %), рівень вісцерального жиру – на 2,3 ум.од. (в групі порівняння збільшився на 1,5 ум.од.).

Встановлено, що в основній групі пацієнтів з ЗЩА, ХГП та МС, що отримувала ЛПК, в процесі ортодонтичного лікування за 2 роки спостереження карієпрофілактична ефективність становила 21,5 %, індекс РМА % зменшився на 11,1 %, покращилися індекси гігієни. В той же час в групі порівняння показники стану тканин пародонта погіршилися.

Показано вперше, що в основній групі пацієнтів після активного ортодонтичного лікування перший ступінь деформації збільшився на 1,92 %, а через рік ретенції – на 3,85 %, в той час як в групі порівняння цей показник збільшився відповідно на 3,12 % та 12,50 %. Другий ступінь деформації в основній групі після активного лікування зменшився в 4,33 рази, а в групі порівняння – в 2,42 рази, а через рік складав 17,3 % та 37,5 % відповідно.

Практичне значення отриманих результатів. Запропонована патогенетично обґрунтована схема супроводження ортодонтичного лікування дорослих пацієнтів з МС та ХГП дозволяє істотно підвищити ефективність лікування ЗЩА та знизити рівень ускладнень в порожнині рота при цьому.

Результати проведених експериментальних, морфофункціональних досліджень на тваринах, генетичних, біохімічних, біофізичних та клінічних досліджень в клініці показали, що вони можуть бути використані в якості інформативних біомаркерів для діагностики, підвищення ефективності лікування ЗЩА, а також для прогнозу ускладнень на період після лікування у пацієнтів з поєднаною патологією МС та ХГП.

Результати дослідження впроваджені в клінічну практику відділення стоматології дитячого віку та ортодонції ДУ «ІСЦЛХ НАМН» м. Одеса, стоматологічної клініки ОНМедУ м. Одеса, стоматологічного відділення №2 багатoproфільного медичного центру ОНМедУ м. Одеса, приватного підприємства «Ортодонт» м. Полтава, кафедри дитячої стоматології ДЗ «Дніпропетровська медична академія» м. Дніпро, стоматологічної поліклініки №1 м. Львів, стоматологічного медичного центру Львівського національного медичного університету ім. Д.Галицького м. Львів.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійним науковим дослідженням. Автором самостійно визначено напрямки роботи, сформульовано мету та завдання досліджень, проведено інформаційно-патентний пошук, відібрана і проаналізована наукова література за темою дисертації, самостійно проведені всі клінічні дослідження, а також лікування всіх ЗЩА, узагальнені та проаналізовані отримані результати, проведена їх статистична обробка, написана та оформлена дисертація, сформульовані основні висновки і положення наукової новизни.

Експериментальні, молекулярно-генетичні та епігенетичні, морфологічні, біохімічні та біофізичні дослідження виконані автором спільно зі співробітниками лабораторії біохімії, сектору експериментальної патології, сектору біофізики та функціональної діагностики ДУ «ІСЦЛХ НАМН

України», лабораторії морфології Харківського національного медичного університету, лабораторії «Гермедтех» м. Одеси, лабораторії молекулярної патології університету Erlangen-Nuremberg, Німеччина.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і результати дисертаційної роботи представлені на міжнародній науково-практичній конференції «Пріоритетні напрями вирішення актуальних проблем медицини» (Дніпро, 2019), міжнародній науково-практичній конференції Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень (Львів, 2019), міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя» (Київ, 2019), міжнародній науково-практичній конференції «Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень» (Одеса, 2019) міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики» (Львів, 2019), міжнародній науково-практичній конференції «Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності» (Дніпро, 2020), міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика ХХІ століття» (Київ, 2020), міжнародній науково-практичній конференції «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук» (Дніпро, 2020).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 34 наукові роботи, з них 26 статей (16 статей – у наукових фахових виданнях України, 10 статей – у наукових виданнях інших країн), 8 публікацій в матеріалах науково-практичних конференціях.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 320 сторінках друкованого тексту, містить 67 таблиць, 47 рисунків і складається із анотації, списку публікацій здобувача, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (406 джерел, із них 210 – латиницею).

РОЗДІЛ 1 МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ І ПАТОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ В ОРГАНІЗМІ (огляд літератури)

1.1 Вплив метаболічних порушень на стоматологічний статус і кістковий метаболізм

Результати епідеміологічних досліджень вказують на значне поширення метаболічного синдрому (МС) як у США, так і в Європі, у т.ч. в Україні [105, 159]. Проведені епідеміологічні дослідження поширеності компонентів МС за критеріями ВООЗ показали, що серед чоловіків та жінок 25-64 років 39,5% мають 2 або більше критеріїв МС, а 3 і більше критеріїв відзначені у 10,7% [153]. За даними National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), поширеність МС в світі зросла з 32,9 % у 2003-2004 рр. до 34,7 % у 2011-2012 рр. [174].

Під терміном «метаболічний синдром» розуміють комплекс взаємопов'язаних порушень вуглеводного і жирового обміну, а також механізмів регуляції артеріального тиску і функцій ендотелію, в основі розвитку яких лежить зниження чутливості тканин до інсуліну (інсулінорезистентність). Поширеність МС, за даними одних авторів, досягає 5-20% в популяції, за даними інших, становить 30-40%. У віці старше 60 років відсоток осіб з МС становить 42,0-43,5%. Близько 80% хворих з артеріальною гіпертонією мають одночасно ті чи інші характеристики МС. Вперше критерії МС були сформульовані ВООЗ. У число компонентів МС були включені артеріальна гіпертензія (АГ) (систоличний артеріальний тиск вище 160 мм рт. ст., а діастолічний – вище 90 мм рт. ст.), дисліпідемія (підвищення рівня тригліцеридів плазми крові $\geq 1,7$ ммоль/л), і низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності ($<0,9$ ммоль/л для чоловіків і $<1,0$ ммоль/л у жінок), ожиріння (індекс маси тіла > 30 кг/м²), відношення об'єму тулуба до об'єму стегон ($> 0,90$ для чоловіків, $>0,85$ для жінок), мікроальбумінурія (швидкість екскреції альбумінів з сечею 20 мкг/хв). Якщо пацієнт страждає від

цукрового діабету (ЦД) II типу або має порушення толерантності до глюкози, то для постановки діагнозу МС досить наявності тільки двох з перелічених критеріїв. За відсутністю порушень вуглеводного обміну слід оцінювати резистентність тканин до інсуліну. У квітні 2005 р. Міжнародна діабетична федерація представила нові діагностичні критерії метаболічного синдрому, що в даний момент найчастіше використовуються. Згідно з цими критеріями, центральне ожиріння при МС характеризується обсягом талії ≥ 94 см у чоловіків і ≥ 80 см у жінок в поєднанні як мінімум з двома наступними порушеннями – підвищенням рівня тригліцеридів $> 1,7$ ммоль/л та зниженням рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності $< 1,04$ ммоль/л – у чоловіків і $< 1,29$ ммоль/л – у жінок, підвищений артеріальний тиск $> 130/85$ мм рт. ст., гіперглікемія натще $\geq 5,6$ ммоль/л, встановлений раніше цукровий діабет або порушення толерантності до глюкози.

Зацікавленість лікарів-стоматологів проблемою МС обумовлена тим, що у даної категорії пацієнтів має місце підвищений ризик розвитку хронічного генералізованого пародонтиту. Встановлено, що поширеність і ступінь тяжкості запальних захворювань пародонту у хворих з МС вище, ніж у пацієнтів без супутнього МС. Виявлено кореляційну залежність між наявністю у хворого МС і розвитком важкого ураження тканин пародонта. Крім того, у хворого, що має всі перераховані вище компоненти МС, більше ступінь втрати зубоясенного з'єднання і глибше пародонтальні кишені, ніж у пацієнта, що страждає тільки двома або трьома захворюваннями, що входять до поняття МС. Результати проведених досліджень показали, що підвищення концентрації глюкози в крові супроводжується функціональними порушеннями роботи судин мікроциркуляторного русла пародонту [125, 200, 234, 271, 282, 287, 332, 365, 380].

Розрахунки показують, що в 2025 році ожирінням у світі будуть страждати 40 % чоловіків і 50 % жінок. В Україні 20,4 % жінок та 11 % чоловіків мають надлишкову масу тіла. Зайва вага та ожиріння призводять до розвитку метаболічного синдрому, наслідками якого є цукровий діабет II типу,

серцево-судинні захворювання, що можуть привести до ранньої інвалідизації та значного зменшення тривалості життя. Нині частота метаболічного синдрому в економічно розвинутих країнах становить 20 – 30 % серед осіб середнього віку та близько 70 % серед хворих на ЦД II типу.

Важливе значення у розвитку патологічних змін при метаболічному синдромі має надмірна активація вільно-радикальних процесів і, як наслідок, порушення балансу між про- та антиоксидантною системою. Активні форми кисню ініціюють розвиток перекисного окиснення фосфоліпідів мембран та білків клітин, порушуючи їх цілісність, інактивують клітинні та мембранні ферменти. Активація вільнорадикальних процесів призводить до ендогенної інтоксикації, що супроводжується підвищенням вмісту молекул середньої маси. Існує тісний взаємозв'язок між метаболічним синдромом і станом слинних залоз, які є чутливими до метаболічних та функціональних змін в організмі [8, 9, 11, 37, 75, 77, 78, 166, 206].

В основі метаболічного синдрому лежать, в першу чергу, порушення вуглеводного обміну (інсулінорезистентність), порушення жирового обміну і порушення мікроциркуляції в судинах. У крові підвищується рівень глюкози та інсуліну (гіперінсулінемія), проте надходження глюкози в клітини в потрібній кількості не відбувається. Метаболічний синдром супроводжують і його ускладнення цукрового діабету 2 типу, надмірна вага, особливо абдомінальний тип ожиріння, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних судин, еректильна дисфункція, жировий гепатоз печінки.

Терміном «метаболічний синдром» також позначають комплекс клінічних і метаболічних порушень, асоційованих з підвищеним кардіоваскулярним ризиком і збільшенням рівня загальної смертності, що зберігається навіть після нормалізації (усунення) окремих компонентів. Експерти ВООЗ характеризують МС як пандемію XXI ст. Він уперше був описаний у 1988 р. Порушення, які властиві МС, тривалий час мають безсимптомний перебіг і нерідко розпочинають формуватися в підлітковому

та юнацькому віці. До його розвитку більш схильні особи жіночої статі. Формування МС генетично детерміноване. Існуючі дані дають підставу розглядати його як міждисциплінарну проблему, в основі якої лежить порушення метаболізму в організмі.

Згідно з рішенням кардіометаболічної комісії США (2015 р.) виділяють за домінуючими проявами такі патофізіологічні підтипи МС:

- ліпідний (атерогенна дисліпідемія);
- судинний (протромботичні, протизапальні чинники, артеріальна гіпертензія);
- ожиріння (синдром обструктивного **апноє уві сні**, неалкогольний гепатоз);
- інсулінорезистентність, цукровий діабет 2-го типу, гестаційний діабет, синдром полікістозу яєчників;
- інші чинники ризику (гормональна дисфункція, хронічна ниркова недостатність, гіперурикемія).

Для практичних лікарів найбільш раціональними є критерії діагностики МС, рекомендовані Adult Treatment Panel III:

- абдомінальне (вісцеральне) ожиріння (окружність талії понад 102 см у чоловіків та понад 88 см у жінок);
- підвищений артеріальний тиск (більше ніж 130/85 мм рт.ст.);
- рівень глюкози в плазмі крові натще (понад 6,1 ммоль/л);
- підвищення рівня тригліцеридів (понад 1,7 ммоль/л);
- зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (менше від 1,0 ммоль/л у чоловіків і менше від 1,3 ммоль/л у жінок).

Про наявність метаболічного синдрому можна говорити, якщо у людини є не менше трьох з наступних симптомів: надмірна вага, абдомінальне ожиріння, артеріальна гіпертонія, підвищення рівня цукру в крові, дисліпідемія (зміна співвідношень ліпідів у крові), ранній атеросклероз, ішемічна хвороба серця, подагра, підвищення рівня чоловічих статевих

гормонів у жінок. Розвиток метаболічного синдрому багато в чому залежить від маси тіла і корелює з індексом маси тіла (ІМТ) як у чоловіків, так і у жінок. Серед осіб з надлишковою масою тіла поширеність метаболічного синдрому варіює в межах 22-28%, серед осіб з ожирінням – 50-60%. Найближчим часом вчені прогнозують збільшення кількості хворих з метаболічним синдромом, перш за все за рахунок осіб з ожирінням. Поширеність цього синдрому має чітку вікову залежність: серед осіб від 20 до 29 років вона становить 7%, а серед людей старших за 60 років досягає 40% [72, 93, 100, 130].

Практично всі складові метаболічного синдрому є встановленими факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, а їх поєднання багаторазово прискорює їх розвиток. Причому поєднання окремих компонентів синдрому можуть розглядатися в рамках метаболічного синдрому тільки при наявності інсулінорезистентності. Як було сказано вище, порушення, об'єднані рамками метаболічного синдрому, тривалий час мають безсимптомний перебіг, однак, нерідко починають формуватися задовго до клінічної маніфестації ЦД 2 типу, або АГ і атеросклеротичних уражень судин. Тому дуже важливим є диспансерний нагляд за родинами, у яких є хворі з переліченими патологіями серцево-судинної та ендокринної систем. Найбільш ранніми проявами метаболічного синдрому є дисліпідемія і артеріальна гіпертензія. Зрозуміло, не всі компоненти метаболічного синдрому зустрічаються одночасно. Яким фенотипом вперше проявиться метаболічний синдром, залежить від взаємодії генетичних факторів і зовнішнього середовища. Порушення метаболізму ліпопротеїнів в постпрандіальний період, що супроводжують абдомінальне ожиріння, також сприяють ранньому розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) [12, 13, 17, 50, 74, 107, 108, 127, 197, 221, 233, 251, 257, 292, 355, 381].

Для дітей з надлишковою масою тіла або ожирінням в поєднанні зі стабільною і лабільною артеріальною гіпертензією характерна наявність інсулінорезистентності, що може сприяти розвитку і прогресуванню серцево-судинної патології. Підвищений вміст гомоцистеїну в плазмі крові, висока

активність перекисного окислення ліпідів і порушення в процесах антиоксидантного захисту можна розглядати в якості додаткових ранніх ознак метаболічного синдрому і атеросклерозу у дітей [15, 16, 156, 157, 181, 204, 232, 235, 257, 316, 340].

Як встановлено, вісцеральна жирова тканина в порівнянні з підшкірною жировою клітковиною має унікальні молекулярні властивості і високу ліполітичну активність. Численними дослідженнями показано, що вже на ранній стадії появи надлишкової маси тіла в вісцеральних адипоцитах запускаються патологічні процеси, що призводять до надмірного вступу в порталну венозну систему і периферичний кровоток великої кількості токсичних вільних жирних кислот, що, в свою чергу, сприяє розвитку гіпертригліцеридемії і атерогенної дисліпідемії, інсулінорезистентності і гіперінсулінемії. По мірі збільшення ступеня накопичення жирових ресурсів всі перераховані вище патогенетичні механізми призводять до формування нозологічних компонентів метаболічного синдрому, як правило, в тісній сукупності у одного конкретного пацієнта – цукрового діабету типу 2, системного атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, ІХС, неалкогольного стеатогепатозу, тромбофлебиту і ін. На даний час доведено, що жирова тканина відіграє роль не тільки енергетичного депо, але є ендокринним органом, функціональна активність якого тісно пов'язана зі станом імунної системи. Субклінічне хронічне запалення в жировій тканині, індуковане адипоцитами, слід розглядати як одну з патогенетичних ланок розвитку ожиріння і його хронізації. Відмінною особливістю процесу запалення є підвищення в крові концентрації прозапальних цитокінів, що розглядаються в якості маркерів запалення. Цитокіни, який є ендогенними біологічно активними медіаторами, регулюють міжклітинні і міжсистемні взаємодії, визначають виживання клітин, стимуляцію або пригнічення їх росту, диференціацію, функціональну активність клітин і процеси їх апоптозу. Вони забезпечують узгодженість дії імунної, ендокринної та нервової систем в нормальних умовах і у відповідь на патологічні впливи [41, 112].

З 90-х років XX століття пильну увагу вчених привернули чинники зростання – регулятори проліферації і диференціації клітин. Одне з ключових місць серед чинників зростання займає фактор росту ендотелію судин (VEGF – Vasoendothelial Growth Factor). Загальновизнано, що він бере участь в індукції і регуляції як нормального, так і патологічного ангіогенезу, стимулює проліферацію ендотеліоцитів. Вважається, що основним фізіологічним ефектом цього білка є мітогенна дія на клітини ендотелію судин. При цьому він практично не впливає на проліферацію інших клітин. У фізіологічних концентраціях VEGF діє як фактор виживання ендотелію. Проведені дослідження показують, що фактор росту ендотелію судин впливає на процес колагеноутворення в зоні постінфарктного кардіосклерозу, значно посилюючи його при введенні високих концентрацій VEGF. У той же час надмірно високі концентрації VEGF призводять до розвитку осередкового кардіосклерозу в інтактному міокарді, що є побічним ефектом дії даного чинника зростання [194].

До важливих супутніх метаболічному синдрому захворювань відноситься патологія пародонта [140]. Збудники пародонтиту запускають аутоімунні реакції, і один із збудників пародонтиту, бактерія *Porphyromonas gingivalis*, виробляє фермент *peptidylarginine deiminase* (PAD), який, в свою чергу, перетворює залишки білків в α -амінокислоту цитрулін. Саме ця амінокислота ідентифікується організмом людини як чужорідна речовина, і запускається аутоімунна реакція. Згідно з результатами багатьох досліджень пародонтит, пов'язаний з розвитком хвороб серця і діабету, відноситься до основних неінфекційних захворювань. Пародонтит пошкоджує тканини, які оточують зуби, що може призводити до втрати зубів, кровоточивості ясен і утворення патологічних пародонтальних кишень, в області яких можуть накопичуватися бактерії. При чищенні зубів, стоматологічних процедурах, які супроводжуються кровотечею, патогенні мікроорганізми потрапляють в кровоносне русло і током крові заносяться в різні органи і тканини організму

людини [36]. В даний час доведено взаємозв'язок між періодонтитом і остеопорозом.

У роботах [123, 168] показана важлива роль в розвитку метаболічних порушень при МС гормонів білої жирової тканини – адипокінів. Сироваткова концентрація адипонектину антикорелює з щільністю кісткових тканин і вісцерального жиру. Зроблено припущення, що адипонектин грає певну роль в захисній дії вісцерального жиру на щільність кісткової тканини, що відкриває шляхи для розробки нових методів профілактики ускладнень при ортодонтичному лікуванні на фоні ендокринних порушень. В огляді [50] показано, що порушення в ендокринних органах збільшує тривалість всіх фаз ремоделювання кісткових тканин, зменшує здатність остеобластів до формування кістки і її мінералізації.

В роботі [163] показано негативний вплив компонентів МС на кістковий метаболізм і що своєчасне виявлення метаболічних порушень необхідно для корекції механізмів прогресування порушень в кісткових тканинах.

В роботі [124] зроблено висновок, що ступінь деформації тканин пародонта корелює з кількістю компонентів МС, що для пацієнтів з МС характерні виражені порушення в судинах мікроциркуляторного русла пародонту і, що при цьому необхідне проведення комплексного стоматологічного обстеження і лікування пацієнтів. В роботі [158] показано, що поширеність ЗЩА у дітей з різною соматичною патологією, включаючи ендокринну, значно вище в порівнянні зі здоровими дітьми.

Локальні фактори регуляції, зазвичай, опосередковують вплив системних чинників (гормонів) та безпосередньо впливають на процеси диференціювання остеокластів та остеобластів. Внаслідок дії продуктів життєдіяльності мікроорганізмів мікробної бляшки посилюються запальні (неспецифічна реакція організму) та імунні (специфічна реакція організму) процеси в тканинах пародонта [68]. Взаємоузгодженість дій клітин, що беруть участь у відповіді макроорганізму (запальних та імунних реакціях), забезпечується молекулярними компонентами запалення, а саме локальними

чинниками. Кожен локальний чинник може мати синергічну активність з іншими цитокинами, або навпаки, сповільнювати дію інших чинників або бути антагоністом [29, 95, 103, 128, 142, 155, 223, 238, 286, 374]. Кісткова тканина є активною метаболічною системою, яка постійно самооновлюється за рахунок процесів її резорбції і формування. Їх дисбаланс зі збільшенням процесу резорбції зумовлює втрату кісткової маси, яка призводить до розвитку остеопорозу і його ускладнень. Функція клітин кісткової тканини регулюється системними і локальними факторами, що впливають на метаболізм кісткової тканини. Системні фактори, які включають паратиреоїдні гормони, кальцитонін, кальцитріол, глюкокортикоїди, статеві гормони, беруть безпосередню участь в гомеостазі кальцію. Локальні фактори, такі як цитокини і простагландини, фактори росту і диференціювання, опосередковують вплив системних факторів. Деякі з них продукуються клітинами кісткової тканини при активації їх паракрінним або аутокрінним способом. У розвитку захворювань пародонту особлива роль відводиться інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6 та ФНО- α [143].

Зазвичай, виділяють такі основні форми патологічного метаболізму кісткової тканини, як недостатність утворення кісткової тканини, підвищене її руйнування, поєднання зменшеного утворення зі збільшеним руйнуванням і одночасне, але неоднакове підвищене утворення і руйнування кісткової тканини.

У патогенезі остеопорозу при такій складовій МС, як цукровий діабет, виділяють кілька основних ланок:

- 1) абсолютний дефіцит інсуліну знижує вироблення остеобластами колагену і лужної фосфатази, які необхідні для утворення кісткового матриксу та його мінералізації;
- 2) зменшується стимуляція остеобластів, опосередкована через інсуліноподібний та інші фактори росту;
- 3) посилюється резорбція кістки остеокластами, опосередкована кінцевими продуктами глікозування;

4) знижена секреція інсуліну і, як наслідок, брак активних метаболітів вітаміну D призводять до зниження всмоктування кальцію в кишечнику і посилення секреції і активності парадтероїдних гормонів (ПТГ). Це створює негативний баланс кальцію в організмі і підсилює резорбцію кісткової тканини.

У ряді робіт [89] відзначається, що взаємозв'язок патологічних змін в пародонті при хронічному генералізованому пародонтиті і метаболічному синдромі вивчено недостатньо і вимагає подальшого розгляду.

У роботах [137, 138] показано, що МС погіршує патологічні зміни в тканинах пародонта при хронічному генералізованому пародонтиті (ХГП), погіршує біохімічні показники крові, ротової рідини і стан кісткових тканин.

В роботі [55] показано існування прямого зв'язку ступеня тяжкості генералізованого пародонтиту з розвитком у хворих МС.

В роботі [3] показано, що у хворих з МС і ХГП встановлені виражені зміни в показниках клітинного і гуморального імунітету, відзначено збільшення імуноглобуліну IgA. При цьому існує синергічний вплив імунологічних ушкоджень і гіперхолестеринемії. Атерогенні ліпопротеїди мають виражені аутоантигенні властивості з подальшим утворенням специфічних антитіл, а потім аутоімунних комплексів і прозапальних цитокінів, що посилюють перебіг атеросклерозу [59, 81, 117, 163, 228]. Серед хворих з метаболічними порушеннями (метаболічний синдром, цукровий діабет, системний червоний вовчак та ін.) велике поширення мають запально-деструктивні захворювання пародонтального комплексу [2, 21, 23, 35, 40, 42, 53, 59, 71, 91, 97, 102, 144, 183, 185, 188, 195, 196, 342].

Погіршення стоматологічного статусу пацієнтів внаслідок МС (в першу чергу, стан тканин пародонта), безумовно, негативно позначається на ортодотичному лікуванні дорослих пацієнтів і має враховуватися при розробці лікувально-профілактичних заходів супроводу лікування ЗЩА. Пародонтоз, який часто пов'язують з такими системними захворюваннями, як цукровий діабет, атеросклероз, порушення гормонального обміну, хронічними

захворюваннями внутрішніх органів, є дистрофічним захворюванням тканин, які оточують зуб. Пародонтоз може виникнути як важке ускладнення інших хвороб пародонту (гінгівіту і пародонтиту), особливо якщо дані захворювання запущені. Хвороба виникає внаслідок недостатнього кровопостачання навколозубних тканин, що призводить до їх атрофії.

Епідеміологічні дослідження показали, що близько 50% населення страждають від гінгівіту і приблизно 47% від пародонтиту. В 2010 р. у 47,2% дорослих старше 30 років в США був діагностований пародонтит. Поширеність пародонтиту збільшується з віком до 70%. Найгірший статус тканин пародонта спостерігається у чоловіків, ніж у жінок (56,4% проти 38,4%). Згідно з даними ВОЗ (2000), пародонтит важкого ступеня зустрічається в 5-20% випадків, пародонтит середнього ступеня тяжкості – в 25-45% випадків, а інтактний пародонт зустрічається лише в 2-10% випадків.

В роботі [70] показано, що у дітей з ендокринними захворюваннями спостерігається більш високий рівень зубощелепних аномалій та деформацій та констатується, що дана ситуація вимагає поглибленого вивчення.

В роботі [175] показано, що при розвитку пародонтиту у пацієнтів з інсулінорезистентністю спостерігається підвищений вміст прозапальних цитокінів, а також цитокінів остеокластогенезу як в крові, так і в ясенній рідині, і що в цьому випадку потрібна комплексна динамічна оцінка цитокінового статусу в організмі.

В експериментальній роботі [189] показано, що розвиток таких захворювань, як гінгівіт і пародонтит, запускає процеси резорбції тканин пародонту і що подальший розвиток патологічних процесів залежить від первинних порушень. Якщо сила впливу виходить за межі можливої адаптації організму, то можливий зрив, в результаті якого порушується зворотний зв'язок в патологічному процесі.

В роботі [19] представлені результати дослідження в процесі ортодонтичного лікування клініко-імунологічного статусу пацієнтів з різними видами патології. При цьому показано, що поряд з клінічними методами

доцільно визначати в ротовій рідині концентрацію цитокінів та їх функціональне значення для копіювання ускладнень ортодонтичного лікування.

В роботі [6] встановлено, що у хворих з МС спостерігалось порушення функціонального стану великих і особливо малих слинних залоз, що є, на думку авторів, наслідком інсулінорезистентності.

У дослідженні [184] показано, що системні метаболічні зміни (порушення ліпідного і мінерального обміну, гормонального статусу, дефіцит вітамінів) є факторами ризику розвитку остеопенії і остеопорозу в осіб дорослого та похилого віку, що диктує необхідність регуляції кісткового обміну при цьому.

Основні патогенетичні складові розвитку МС тісно пов'язані з дисфункцією гормонів, харчовою поведінкою, функціональним станом печінки, як основного органу метаболізму, підшлункової залози, мікробною екологією кишечника. Для них характерні гіперфагічна реакція на стрес, аномальні типи харчової поведінки і переїдання, що призводять до ожиріння (абдомінальне вісцеральне ожиріння), активації нейропептидів і симпатичної нервової системи (СНС), дисфункції гормонів харчової поведінки (лептіно- і грелінорезистентність) і ендоканабіноїдної системи, атерогенної дисліпідемії, надмірного надходження вільних жирних кислот в печінку. Цей процес впливає на активність СНС, артеріальну гіпертензію, інсулінорезистентність з відносною гіперінсулінемією, порушення вивільнення інсуліну з β -клітин підшлункової залози, зниження фібринолітичної активності крові, порушення мікробної асоціації товстої кишки і ендотоксінопорядкування ініціації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), зниження продукції оксиду азоту (NO), мікропротеїнурия та ін.

Одна з домінантних складових МС – абдомінальне ожиріння, при якому вісцеральна жирова тканина має ряд агресивних чинників. Зокрема, це пов'язано з ендокринною та паракринною функціями жирової тканини, секрецією протеїну Нд 1-2, нейронально-апоптозингібуючого протеїну,

секрецією лептину, медіатора інсулінорезистентності, фактором некрозу пухлини альфа (ФНП- α), який стимулює синтез інтерлейкінів ІІІ і ІІб, а також секрецією лептину – регулятора харчової поведінки [32, 52, 62, 83, 172, 257, 334].

В ряді робіт отримані дані про пряму кореляцію ступеня тяжкості хронічного генералізованого пародонтиту та адомінального ожиріння, а також що метаболічний синдром впливає на стан кісткової тканини щелепних кісток в результаті розвитку діабетичної остеопатії [55, 54, 88, 167, 203, 229, 240, 246, 269, 312, 345, 347, 372].

В огляді літератури [94] проаналізовані дані щодо поєднання МС та його складових (артеріальна гіпертензія, ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемія) із низкою захворювань, у патогенезі яких суттєву роль відіграють порушення метаболізму і, що МС слід розглядати як міждисциплінарну проблему, яка ускладнюється з віком.

У науковій літературі представлені переконливі докази того, що морфофункціональні зрушення, які відбуваються при ЗЩА, супроводжуються не тільки порушенням гомеостатичної рівноваги, що є важливим патогенетичним механізмом, а й зміною біофізичних показників слини зі збільшенням карієсогенної мікрофлори [24, 30, 43, 46-49], мікрофлори порожнини рота [216, 294, 296, 300, 368], загостренням хронічних форм пародонтиту [149, 262, 348, 379, 391] що, на наш погляд, особливо важливо враховувати при наявності такої соматичної патології як МС.

Таким чином, можна говорити про те, що захворювання тканин пародонта в поєднанні із високою поширеністю МС є зростаючим ускладненням для ортодонтичного лікування ЗЩА у дорослих пацієнтів і вимагає проведення певних досліджень.

1.2 Вплив генетичних факторів на кістковий метаболізм і процеси в порожнині рота при ортодонтичному переміщенні зубів

Епідеміологічні дослідження, проведені в Україні, показали, що більше 22% підлітків у віці від 12 до 17 років мають надлишкову вагу, з них 12,3% – ожиріння, при цьому у кожного третього підлітка з ожирінням виявляються ознаки метаболічного синдрому [20].

Порушення в організмі, пов'язані з ожирінням у дитячому віці, поглиблюються у пацієнтів в більш зрілому віці, в результаті чого часто розвиваються системні захворювання, що є складовими МС.

При цьому роль генетичних факторів, пов'язаних з кістковим метаболізмом, в процесах в порожнині рота при ортодонтичному переміщенні зубів у дорослих пацієнтів на тлі метаболічних порушень практично не вивчена.

Мінеральна щільність кісток (МЩК) знаходиться під генетичним контролем. Гени мають неабиякий функціональний вплив на кістковий метаболізм і зростання кісткових тканин. Генетичні чинники грають важливу роль в патогенезі остеопорозу складними механізмами, що включають варіації в декількох генах, які регулюють мінеральну щільність кістки, геометрію та якість кістки [370]. Одним з найбільш важливих генів-кандидатів для схильності до остеопорозу є ген COL1A1, який кодує білковий ланцюг $\alpha 1$ (I) колагену типу I, основного білка кістки. Колаген пародонтальної зв'язки в значній мірі представлений I типом і в меншій мірі – типами колагену III, IV, V, VI і XII [222]. Молекула колагену I типу побудована з трьох пептидних ланцюгів, двох альфа 1 (I) ланцюгів і одного альфа 2 (I) ланцюга. Кожен ланцюг містить домен з 338 повторів, утворених з амінокислотних кодонів Gly-X-Y, де X і Y можуть бути будь-якою амінокислотою, але в більшості випадків X представлений проліном, а Y - гідроксипроліном. Конформація кожного з пептидних ланцюгів колагену – спіраль, що відрізняється від альфа-спіралі. У молекулі колагену всі три спіралі перевиті одна з одною, формуючи

щільний джгут. Всі три ланцюги спрямовані паралельно, утворюючи мікрофібрили, які формують більш товсті фібрили, а з них утворюються волокна і пучки волокон [373].

Поліморфізм генів колагену впливає на рівень транскрипції і структуру кодованого білка. Поліморфізм у регуляторній області гена Col1A1 в сайті впізнавання фактора транскрипції Sp1 призводить до збільшення експресії гена і подальшої зміни співвідношення $\alpha 1$ і $\alpha 2$ білкових ланцюгів в структурі молекули колагену. У носіїв варіанту T даного поліморфізму спостерігається порушення нормального співвідношення субодиниць в молекулі колагену, що призводить до погіршення його механічних властивостей. Поліморфізм G-T в першому інтрон-сайті COL1A1 Sp1 викликає підвищену афінність зв'язування для Sp1 і підвищені рівні транскрипту COL1A1 [311]. Аналіз алель специфічної транскрипції показав, що дане збільшення ступеня афінності призводить більш ніж до двократного посилення транскрипції $\alpha 1$ ланцюгів колагену в порівнянні з $\alpha 2$ і, мабуть, до заміни $\alpha 2$ ланцюгу в спіральному гетеротрімері колагену на $\alpha 1$ [311]. На думку авторів, такий перерозподіл ланцюгів проколагену веде до утворення гомотрімер молекули колагену і впливає на порушення процесів мінералізації в матриксі кістки. Нуклеотидний поліморфізм $G \rightarrow T$, що впливає на сайт зв'язування транскрипційного фактору Sp1 в гені COL1A1, пов'язаний з низькою мінеральною щільністю кісткових тканин (МЩКТ) і підвищеним ризиком остеопоротичних переломів [265, 321, 390].

МЩКТ у гетерозигот G/T (названими Ss генотипами) виявилася нижче, ніж у гомозигот G/G (тобто SS), а у гомозигот TT (тобто ss) щільність кісток була значно нижче, ніж у індивідуумів Ss і SS в двох популяціях Великобританії. Генотип (Ss) зустрічається достовірно частіше у хворих з важким остеопорозом (в 54%) в порівнянні з контрольною групою (27%) [265]. Ці результати знайшли підтвердження в подальших роботах, проведених на вибірці з тисячі сімсот семдесяти восьми жінок, які мали важкий постменопаузальний остеопороз. МЩКТ у представників генотипу Ss

виявилася на 2% нижче в хребті і в стегновій кістці, ніж у жінок з генотипом SS, а у представників генотипу ss – нижче на 4% і 6% відповідно [110]. Гомозиготний поліморфізм T/T в гені колагену COL1A1 Sp1 (G / T) призводить у жінок до значного зменшення щільності кісткової тканини шийки стегна і хребта і в 1,4 рази збільшує ризик перелому хребта.

Дефекти будови кісткової тканини при порушеному співвідношенні варіантів ланцюгів колагену можуть сприяти більш інтенсивному руйнуванню кістки і втраті зуба [63] і грати певну роль в розвитку захворювань пародонту [387].

Встановлено достовірну зворотню кореляцію мінеральної щільності кістки і пародонтального індексу. Важкий хронічний пародонтит при остеопорозі спостерігається частіше, ніж при остеопенії і нормальній щільності кісткової тканини. Ризик його у пацієнтів з остеопорозом збільшується в 5 разів [117]. При ЦД 1-го типу дослідники відзначають зниження обсягу і якості кісткової тканини (мінеральної кісткової щільності і порушення структури неорганічного матриксу). Дослідження, проведені з використанням двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії, показують зниження мінеральної щільності кістки практично у всіх зонах (хребет, стегно, променева кістка і ін.) У пацієнтів з ЦД 1-го типу в порівнянні з даними осіб, які не страждають на діабет [284, 295, 384].

Оскільки вітамін D є одним з найбільш важливих факторів впливу на метаболізм кісткової тканини інтерес викликає його молекулярні механізми дії, зокрема, в рецепторі вітаміну D (VDR). Протягом багатьох років він був найбільш широко дослідженим геном при остеопорозі. Класичний VDR є членом сімейства ядерних рецепторів. Ген VDR розташований у 12-й хромосомі (сегмент q13 14) і утворений 60 тисячами пар нуклеотидів. В його структуру входять 11 екзонів, включаючи екзони 1A, 1B і 1C, в той час як його транскрибований продукт закодований 8 додатковими екзонами [404]. Після зв'язування $1\alpha, 25D_3$ VDR гетеродимезується з рецептором регіона X і зв'язується у вигляді димеру з елементом відповіді вітаміну D в ДНК для

регуляції експресії гена [273]. VDR присутній у вигляді остеобластів і його експресія може регулюватися $1\alpha, 25D_3$ (гомологічна регуляція) і іншими факторами, такими як паратиреоїдний гормон (ПТГ), глюкокортикоїди, трансформуючий фактор росту- β і епідермальний фактор росту [314]. Вітамін D здатний впливати на патогенез пародонтиту через дію на кальцієвий обмін, з одного боку, і імунну систему з іншого [214]. Вітамін D, який синтезується в шкірі або отримується з їжі, збільшує концентрацію кальцію сироватки крові через його дію на кишечник, нирки і кісткову тканину. Основна тканина-мішень для вітаміну D кишечник, де він стимулює експресію кальційзв'язуючого білка, що пропорційно збільшує абсорбцію кальцію. У нирках він збільшує реабсорбцію кальцію. У кістковій тканині вітамін D виконує подвійну функцію, впливаючи на диференціювання остеокластів і остеобластів через збільшення синтезу RANKL і M-KCF і зниження синтезу OPG. Кальцитриол, таким чином, бере участь як в процесі резорбції, так і в процесі кісткоутворення [18]. У багатьох дослідженнях було встановлено зв'язок поліморфізму гена VDR з такими захворюваннями, як остеопороз, цукровий діабет, уролітіаз, псоріаз, ниркова остеодистрофія, різні новоутворення, серцево-судинні захворювання, а також із захворюваннями пародонта [65]. Ідентифіковано кілька поліморфізмів довжини рестрикції гена VDR, що виявляються за допомогою рестриктаз Tru9I, TaqI, BsmI, EcoRV, ApaI і FokI. Всі вони, крім FokI, розташованого в екзоні 2, знаходяться між екзонами 8 і 9. Сайти рестриктаз ApaI і BsmI розташовуються в інтроні 8 (некодуючі ділянки) поряд екзонів 9, отже, не впливають на структуру рецептора вітаміну D [65, 278].

Ген VDR tt генотип корелює з більш низькими рівнями в сироватці крові вітаміну D3 [326] і з більш низьким значенням мінеральної щільності кісткової тканини в постменопаузі, що є серйозним ризиком розвитку остеопорозу [361]. $1,25(OH)_2D_3$ грає певну роль в підтримці здоров'я порожнини рота через його вплив на мінеральний обмін кісток і його протизапальні та імуномодулюючі властивості [385].

Отримані до теперішнього часу дані про вплив поліморфізмів гена рецептора вітаміну D на ризик розвитку остеопорозу мають певні протиріччя. Більшість статей зосереджено на аналізі поліморфізму VDR TaqI, при виявленні потенційного зв'язку поліморфізму гена VDR з підвищеною індивідуальною чутливістю розвитку пародонтиту, пов'язаного з втратою кісткової тканини альвеолярного відростка [402]. Зокрема, tt генотип і наявність алелі t пов'язані з хронічним захворюванням пародонту в японській, китайській і кавказькій популяціях [219, 315, 330, 375].

Вітамін D₃ також привернув увагу дослідників до його ролі в прискоренні руху зубів. В експерименті, в якому протягом кількох тижнів вводили метаболіт вітаміну D, було виявлено, що він прискорював рух зубів на 60% більше, ніж контрольна група, через збільшення кількості остеокластів на місці тиску [231]. Було також досліджено порівняння місцевої ін'єкції вітаміну D і PGE на двох різних групах щурів. Виявлено, що немає суттєвої різниці в прискоренні між двома групами. Однак кількість остеобластів на стороні тиску, де був введений вітамін D, було більше, ніж на стороні PGE. Це вказує на те, що вітамін D ефективно впливає на кістковий обмін [281].

Участь гена VDR в виникненні захворювань пародонту вказує на доцільність використання показників його стану в прогнозуванні ризику розвитку захворювань пародонту у ортодонтичних пацієнтів.

Ген VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) є ендотеліальним фактором росту судин. VEGF грає центральну роль в процесі ангиогенезу, будучи основним фактором росту ендотелію судин. Судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) є цитокіном, який бере участь в тканинній неоформації, оскільки він збільшує проникність судин і опосередковує ангиогенез [241]. Рівень експресії VEGF прогресивно зменшується після народження і мінімальний в більшості тканин дорослих, за винятком місць активного ангиогенезу, таких як яєчники, матка і шкіра (ріст волосся) [241]. VEGF впливає на розвиток нових кровоносних судин (ангиогенез) і виживання незрілих кровоносних судин (судинна підтримка), зв'язуючись з двома

близькими за будовою мембранними тирозинкіназними рецепторами (рецептором-1 VEGF і рецептором-2 VEGF) і активуючи їх. Ці рецептори експресуються клітинами ендотелію стінки кровоносних судин. Зв'язування VEGF з цими рецепторами запускає сигнальний каскад, який в кінцевому підсумку стимулює зростання ендотеліальних клітин судини. Ендотеліальні клітини беруть участь в таких різноманітних процесах, як вазоконстрикція і вазодилатація, презентація антигенів, а також є дуже важливими елементами всіх кровоносних судин. VEGF стимулює також проникність дрібних кровоносних судин. Підвищена проникність веде до «підтікання» білків плазми через стінку судини і формування екстрабазального фибринового гелю. Цей гель являє собою сприятливе середовище для росту клітин ендотелію.

Під час ортодонтичного руху зуба стискуючі сили викликають утворення нових кровоносних судин в періодонті з активацією VEGF [323]. Локалізацію VEGF проводили *in vivo* під час експериментального переміщення зубів в тканинах періодонта щурів з імуногістохімічним аналізом. Імунореактивність VEGF була виявлена в судинних ендотеліальних клітин, в фібробластах, суміжних з гіалінізованою тканиною, місцевою некротичною областю в стислій зоні, в остеобластах, в остеокластах і в мононуклеарних клітинах. Було виявлено VEGF мРНК в фібробластах і остеобластах в області розтягування м'язових тканин пародонтальної зв'язки під час експериментального ортодонтичного руху зубів [306, 307]. Ці дослідження демонструють роль VEGF в ремоделюванні періодонтальної зв'язки і в розробці та формуванні кістки [249].

У зв'язку з важливістю проблеми ангіогенезу останнім часом проводяться численні дослідження з вивчення факторів, що впливають на цей процес, факторів ангіогенезу. Виділяються фактори, що стимулюють ангіогенез і фактори, які гальмують ангіогенез. До факторів, що регулює ангіогенез, відноситься велика кількість біологічно активних субстанцій: фактори росту, цитокіни, справжні гормони і гормоноподібні субстанції,

тканинні медіатори та ін. [270, 366, 406]. Експресія VEGF стимулюється чисельними проангіогенними факторами, включаючи епідермальний ростовий фактор, основний фібробластний ростовий фактор, тромбоцитарний ростовий фактор і інтерлейкін-1. Крім того, рівні VEGF безпосередньо регулюються такими чинниками, як рН, тиск і концентрація кисню. На рівень VEGF впливають вміст глюкози натще, ліпопротеїдів та інші метаболічні фактори [31, 254].

Під час ортодонтичного руху зуба стискаючі сили викликають утворення нових кровоносних судин в періодонті з активацією VEGF [323]. Судинний ендотеліальний фактор росту є основним медіатором ангіогенезу і підвищує проникність судин. Цей цитокін бере участь в тканинній неоформації, яка строго корелює з наявністю кровоносних судин. Під час ортодонтичного руху зуба стискаючі сили викликають ангіогенез періодонтальної зв'язки разом з VEGF [293]. У експериментальних тварин імунореактивність VEGF виявлено в ендотеліальних клітинах судин, остеобластах, остеокластах в резорбційних лакунах, фібробластах, прилеглих до гіалінізованої тканини, місцевої некротичної області в стислій зоні і мононуклеарних клітинах тканин пародонта [323].

Статистично значуще збільшення концентрації VEGF і M-CSF виявлено при ортодонтичному русі зуба в хрящовій кривіруючій рідині. Ці результати свідчать про те, що ортодонтичний рух зуба викликає збільшення рівнів VEGF і M-CSF. Тобто ці фактори можуть викликати ремоделювання кістки через остеокластичну кісткову резорбцію [306].

Таким чином, VEGF грає фундаментальну роль в ремоделюванні періодонтальної зв'язки і також бере участь в розробці та формуванні кістки [305].

Оскільки ортодонтичні сили прикладені до зубів, то в області стиснення спостерігається підвищення остеокластичної активності. Тим часом, в області розтягування остеобласти починають проліферувати і мінералізувати позаклітинний матрикс. Це призводить до ремоделювання альвеолярної кістки

[369]. На ділянках кісткової резорбції зрілі остеокласти прикріплюються до мінералізованої матриці, вивільняючи іони водню з цитоплазматичних везикул. Це опосередковує розчинення неорганічного кристалічного апатиту. За цим процесом слідує деградація неорганічної кісткової матриці [252, 357].

BMP (кістковий морфогенетичний білок), ліганди сигнального шляху Wnt, FGF, IGF і трансформуючий фактор росту ген (TGF-) β є біологічними агентами, які опосередковують проліферацію і диференціацію попередників остеобластів, в кінці кінців сприяючи утворенню кістки [252, 339]. Прикладені ортодонтичні сили передаються через матрицю напруженої тканини в локальні клітини періодонтальної зв'язки і альвеолярної кістки, стимулюючи клітини до вивільнення прозапальних, ангіогенних і остеогенних агентів. Це викликає процес ремоделювання періодонтальної зв'язки і прилеглої альвеолярної кістки.

У кістках штами з механічним навантаженням можуть опосередковувати зміни в експресії генів клітин. Це завершується початком остеокластогенезу і диференціацією остеогенних клітин з наступним утворенням оксиду азоту, простагландинів, остеокальцину, остеопонтіна, лужної фосфатази і колагену 1-го типу, що сприяє розвитку і ремоделюванню кістки [253].

Внесок в диференціальне ремоделювання кістки у відповідь на ортодонтичні сили можуть вносити хемокіни за рахунок створення мікросередовища в місцях стиснення і розтягування [261].

Остеобласти, які мають мезенхімальне походження, в першу чергу, є кістковоутворюючими клітинами. Остеобласти синтезують і секретують позаклітинний органічний матрикс кістки, включаючи колаген I типу, остеокальцин, остеопонтин, остеоонектін, лужну фосфатазу, протеоглікани і фактори росту. Показано, що кілька факторів впливають на розвиток остеобластів з мезенхімальних плюрипотентних попередників або мезенхімальних стовбурових клітин (MSCs) в PDL і альвеолярної кістки, наприклад, певні фактори росту, такі як кісткові морфогенетичні білки (BMP),

трансформуючий фактор росту (TGF β -I і II), інсуліноподібний фактор росту (IGF-I і II), тромбоцитарний фактор росту (PDGF) і фактор росту фібробластів (FGF) і т.д. [272]. Ці фактори росту сприяють проліферації попередників остеобластів, мінералізації нової кістки зрілими остеобластами. Багаточисленні дослідження показують, що диференціювання і проліферація остеобластів є окремими процесами, контрольованими різними генами.

Фактори росту також виділяються при запаленні і відновленні клітинами PDL і кісток. Фактори росту можуть секретуватися кістковими клітинами і зберігатися (прив'язані до матриці). Вони, ймовірно, будуть вивільнятися і активуватися під час резорбції кістки [236]. Вони включають FGF, IGF-I, IGF-II, TGF- β , PDGF і BMP. FGF стимулює реплікацію як остеобластів, так і популяції попередників. PDGF грає роль в загоєнні ран. IGF збільшує синтез колагену типу 1 і матричного синтезу остеобластами. TGF пригнічує остеокласти, а також сприяє виробництву PG.

Крім того, кісткові морфогенетичні білки (BMP) трансформують пов'язані з фактором росту бета (TGF- β) білки і внутрішні сигнальні молекули. Вони пов'язані з іншими кісткоутворюючими генами, які кодують білки для GFs [317, 405]. BMPs, які зв'язуються з поверхневими рецепторами на попередниках і зрілих остеобластах, можуть ініціювати сигнальний шлях, який сприяє диференціюванню клітин остеопрогенітору і підвищенню активності остеобластів. Активність остеобластів може також стимулюватися взаємодією чинників зростання зі специфічними поверхневими рецепторами на остеобластах. Секретуємий TGFB1 є важливим регулятором проліферації і диференціювання остеобластів, і який безпосередньо впливає на формування кісток *in vivo* [230, 351].

Суперсімейство TGF- β цитокінів складається з TGF- β , BMP, активінів і споріднених білків. Передача сигналів TGF- β грає важливу роль в біології розвитку хвороби і регенерації [318]. Канонічний сигнальний шлях TGF- β включає зв'язування TGF- β з рецепторами типу II і типу I. Активованій рецепторний комплекс фосфолує білки Smad (R-Smads), які утворюють

комплекс із загальним Smad (Smad4). Потім комплекс Smad транлюється в ядро, щоб регулювати експресію матриці генів-мішеней [239]. TGF- β є димерний поліпептид 2500Да, який включає два ланцюги амінокислот, пов'язаних разом дисульфідними зв'язками. Трансформуючий фактор росту β є регуляторним цитокіном, який індукує зростання і диференціювання в багатьох типах клітин. Він потенційно має імунодепресивну функцію і понижуваючу регуляторну роль в транскрипції деяких цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини альфа, металопротеїнази і інтерлейкін-1 [208, 247]. Цей фактор бере участь в синтезі компонентів сполучної тканини, включаючи колаген, глікозаміноглікани, протеоглікани, фібронектин і остеоонектин, в клітинах періодонтальної зв'язки і багатьох інших типах клітин [212]. На сьогоднішній день дослідження показали, що всі нормальні клітини, такі як запальні клітини, судинні ендотеліальні клітини, фібробласти ясен і епітеліальні клітини, можуть синтезувати TGF- β . Трансформуючий фактор росту пригнічує ріст епітеліальних клітин, фібробластів, ендотеліальних клітин, гепатоцитів, нейронних клітин і лімфоцитів [321]. Він діє як стимулюючий фактор диференціювання мезенхімальних клітин [321]. Крім того, TGF- β є відомим інгібітором деградації матричних білків, оскільки він може збільшувати продукцію інгібіторів протеїнази і запобігати синтезу деградуючих матрицю ферментів, таких як колагеназа. Таким чином, він знижує деградацію колагену [274, 324]

Трансформуючий фактор росту TGF- β є найбільш потужним інгібітором росту епітеліальних клітин, ендотеліальних клітин, фібробластів, нейронних клітин, лімфоцитів і гепатоцитів [212, 341, 403].

Передача сигналів TGF- β 1 як в стоматологічному епітелії, так і в мезенхімі також грає істотну роль у формуванні кореня дентину і розвитку кореня [277, 298, 397].

Трансформуючий фактор росту TGF- β є також потужним стимулятором вироблення колагену. Цей медіатор регулює ремоделювання кістки шляхом модуляції остеобластів і остеокластів. TGF- β 1 викликає різні ефекти на

клітинну активність. Наприклад, він стимулює і пригнічує дію остеокластів. Однак при відсутності в середовищі кісткового мозку моноцити не диференціюються в остеокласти. Після ініціювання резорбції кістки, TGF- β 1, що вивільняється з кісткової матриці, може перешкоджати отриманню факторів диференціювання остеокластів клітинами остеобластів [258, 350].

TGF- β 1 може збільшувати утворення остеокластів за допомогою впливу на попередники остеокластів. В роботі [258] було проведено дослідження оцінки ролі TGF- β 1 в переміщенні зубів. Автори прийшли до висновку, що TGF- β 1 індукується під час руху зубів і що цей запальний фактор може регулювати адаптивне моделювання альвеолярних кісток. Враховуючи, що експресія TGF- β 1 не пов'язана з резорбцією коренів, то її наявність буде відноситися тільки до кісткової тканини. Існує прямий зв'язок між ортодонтичною силою і ортодонтичною індукованою запальною резорбцією коренів. Однак, зв'язку між резорбцією кореня і експресією TGF в резорбтивних лакунах не було виявлено [318].

Первинний стимул, такий як ефект ортодонтичної сили, може викликати відповідну реакцію на клітини PDL і кістки в формі біоелектричних сигналів, отриманих в результаті згинання кістки, запально-хімічних медіаторів, таких як PGE₂s, цитокінів, оксиду азоту (NO) і вивільнення нейротрансмітерів [60]. Одночасно відбувається порушення однієї з основних функцій ендотелію – синтезу оксиду азоту, потужного ендогенного вазодилататору, що підтверджується зниженням активності імуногістохімічної реакції з eNOs. Як відомо, пригнічення конституальних NO-синтаз веде до активації індукбельних фракцій, що супроводжується їх ушкоджувальною дією [121].

Оксид азоту (NO) є важливим регулятором кісткової реакції на механічний стрес і виробляється завдяки активності конституальної синтази оксиду азоту (eNOS) або індукбельної синтази оксиду азоту (iNOS). NO опосередковує адаптивне формування кісток, захищає остецити від апоптозу і опосередковує остеокластичну активність. Високі рівні NO зменшують остеокластичну активність, тоді як інгібування утворення NO збільшує

остеокластогенез і активність остеокластів [378]. В експерименті на щурах [378] було показано, що кількість позитивних остеоцитів ендотеліально-азотно-оксид-синтази (eNOS-) було достовірно вище як через 24, так і через 48 годин, ніж початкове значення під час руху зубів. Однак через 48 годин це число зменшилося до базового рівня. Таким чином, iNOS опосередковує викликану запаленням резорбцію кістки в областях стиснення [378].

Ендотеліальна дисфункція характеризується формуванням тенденції до зниження здатності до вазодилатації в результаті зниження біодоступності NO, прозапальним станом, підвищенням протромботичної активності [392]. При інгібуванні дії NO функція ендотелію порушується. Оксид азоту (NO), що утворюється в ендотелії за участю ферменту ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS), являє собою потужний судинорозширюючий агент, який має величезне значення у виникненні такого феномену, як потікзалежна вазодилатація. Крім цього, NO зменшує агрегацію тромбоцитів, уповільнює адгезію моноцитів і лейкоцитів до ендотелію, гальмує проліферацію клітин гладких м'язів, а також запобігає окисленню холестерину ліпопротеїдів низької щільності [302]. Асоціація ендотеліальної дисфункції зі станами, що характеризуються розвитком інсулінорезистентності (ожирінням, метаболічним синдромом і цукровим діабетом 2-го типу) приведена в мета-аналізі [67, 327]. Мікросудинна дисфункція, порушуючи своєчасний доступ глюкози і інсуліну до їх цільових тканин, є додатковою причиною резистентності до інсуліну. Крім того, мікросудинна дисфункція може функціонувати як проміжна стадія, що зв'язує центральне ожиріння, знижену фізичну активність і хронічне запалення. Наприклад, було продемонстровано, що інсулін може перенаправляти кровоток в скелетні м'язи з неживлячих капілярів в живлячі капіляри і тим самим збільшуючи опосередковане інсуліном поглинання глюкози без збільшення загального кровотоку. Цей процес, так званий капілярний рекрутинг, порушений у пацієнтів, стійких до інсуліну [327].

Механізми ендотеліальної дисфункції при ЦД пов'язані зі зменшенням синтезу і посиленням розпаду універсального біологічного ангіопротективного фактора – монооксиду азоту (NO) внаслідок оксидативного стресу. Оксид азоту викликає розслаблення гладких м'язів судин за рахунок зниження концентрації кальцію в цитоплазмі, що призводить до вазодилатації, ендотеліальна дисфункція визначається як втрата ендотелієм бар'єрних властивостей, що супроводжується посиленням проникності судинної стінки для багатих холестерином ліпопротеїдів і макрофагів, і служить основою для розвитку атеросклеротичних змін в судинах, здатності регулювати товщину судини і управляти процесами коагуляції і фібринолізу [67].

Загальні поліморфізми в гені, що кодує ендотеліальну синтазу оксиду азоту (eNOS), впливають на продукцію і функціональну активність ферменту. Заміщення гуаніну на тиамін пов'язане зі зменшенням базальної генерації NO.

Інший поліморфізм, що виникає в результаті заміни тиаміну цитозинном, відповідальний за зниження активності промотора гена eNOS, був пов'язаний з атеросклеротичним захворюванням. З описаних поліморфних варіантів гена eNOS до теперішнього часу найбільш вивченим є VNTR поліморфізм (variable number of tandem repeats), який представляє собою мінісателітний повтор в інтроні 4. Даний мінісателіт налічує 2 алелі, що складаються з 4 (алель 4a) або 5 тандемних повторів (алель 4b) розміром 27 пар нуклеотидів. Представлений поліморфізм асоційований з підвищенням рівня циркулюючих нітратів і нітритів і відповідає за зміни в генетичному контролі концентрацій нітритів і нітратів в плазмі [147, 401].

При різних формах хронічного пародонтиту виявляються високі концентрації метаболітів NO в ротовій рідині, що вказує на глибокі порушення імунологічної реактивності у цієї категорії пацієнтів. При оперативному втручанні посилюється дисбаланс в системі NO. Підвищується нітрит-аніон в ротовій рідині, що вказує на формування вторинного імунодефіцитного стану,

що веде до пригнічення обміну речовин в кістковій тканині і позначається на процесі репаративної регенерації кісткової тканини щелепи [57].

Метаболічний синдром характеризується сукупністю розладів, які сприяють розвитку атеросклерозу і підвищенню ризику серцево-судинних захворювань, цукрового діабету і інших захворювань [198, 237, 283, 299, 301, 394].

З точки зору рівня тригліцеридів і рівня холестерину, які є головними ускладненнями МС, ген АРОЕ може впливати на сприйнятливість людини до метаболічного синдрому [255].

Ген аполіпопротеїна (АРОЕ) є багатofункціональним білком, виявленим у всіх ліпопротеїнів, за винятком холестерину ліпопротеїнів низької щільності (LDL-C), який відіграє важливу роль в метаболізмі ліпопротеїнів [21, 228, 344, 383].

Одна з функцій АРОЕ – направляти залишки хіломікронів в печінку через E-рецептори, тобто він є лігандом для рецепторів ЛПНЩ клітин печінки. Білок АРОЕ також бере участь в процесі відкачування надлишків холестерину з клітин печінки, макрофагів і клітин нервової системи. При «аварійному» відкачуванні печінка синтезує особливі ЛПДНЩ, збагачені АРОЕ і ефірами холестерину, а також частки ЛПВЩ, основним білком яких при цьому є АРОЕ.

Ген АРОЕ, що містить чотири екзона і три інтрони, знаходиться на довгому плечі хромосоми 19 (19q13.2) разом з генами АРОС-I, С-II, і недалеко від гена рецептора ЛНП [275, 310], та входить до складу всіх класів ліпопротеїнів і є лігандом для ряду рецепторів [212].

АРОЕ має кілька поліморфних сайтів як в промоторній частині, так і в екзонах. Найбільш вивчений з них – поліморфізм в позиціях 3937С/Т і 4075С/Т. Заміна нуклеотидів призводить до заміни амінокислот в положеннях 112 і 158 амінокислотної послідовності білка, що, в свою чергу, сприяє зміні спорідненості АРОЕ до рецепторів. Остання обставина впливає на рівень холестерину та інших показників ліпідного обміну в плазмі крові. Поліморфізм гена аполіпопротеїну E, обумовлений парною комбінацією

алелей E2, E3 або E4. Алель E3 є найбільш поширеною і може бути виявлена більш ніж в 80% від загальної популяції, за нею йдуть E4 і E2 [362].

Поліморфізм гена APOE один з найбільш вивчених у пацієнтів з судинно-серцевими захворюваннями (ССЗ) [28, 145]. Алель E4, за результатами ряду досліджень, пов'язана з високим рівнем холестерину в плазмі крові і високим ризиком розвитку ССЗ, зокрема ІХС, інфаркту міокарда та дилатаційної кардіоміопатії [150, 190]. Наявність алелів E2 і E3 гена APOE, навпаки асоційована з низьким ризиком розвитку ССЗ, зокрема атеросклерозу і ІХС [344, 382]. У носіїв цієї алелі знижений рівень загального холестерину крові [273].

APOE як ліганд ЛПНЩ-рецептора бере участь у перетворенні ліпопротеїнів проміжної щільності (ЛППЩ) в ЛПНЩ [274]. Ізоформи білка APOE представлені різними генотипами та мають різну ефективність зв'язування з рецептором ЛПНЩ. Виведення частинок, що містять E2 APOE, відбувається дуже повільно за рахунок неефективного зв'язування з рецепторами ЛПНЩ. Таким чином, перетворення ЛППЩ в ЛПНЩ загальмовано, а зниження в силу цього доставки холестерину в печінку призводить до синтезу нових ЛПНЩ-рецепторів і зменшення концентрації холестерину в плазмі крові. Виведення часток, що несуть APOE E4, навпаки, відбувається швидше, ніж нормальних, що, в свою чергу, призводить до уповільнення синтезу ЛПНЩ-рецепторів і збільшення концентрації ЛПНЩ в плазмі [66].

Крім того, APOE бере участь в процесах нервової регенерації. Він необхідний для доставки холестерину від гліальних клітин мозку до нейронів. Саме з цією властивістю APOE пов'язують підвищений ризик розвитку когнітивних порушень і хвороби Альцгеймера у пацієнтів-носіїв алелі ризику E4 гена APOE [245, 382]. Цей взаємозв'язок імовірно обумовлений більш високим рівнем загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та аполіпопротеїну В у пацієнтів, гомозиготних за алелем E4 APOE, ніж у носіїв алелей E2 або E3 [243].

Генетичний поліморфізм АРОЕ розглядається як фактор ризику для МС [250, 401].

Хворі на цукровий діабет характеризуються підвищеними рівнями АРОЕ в ЛПДНЩ і ЛПВЩ. Резистентність до інсуліну може призводити до збільшення продукції апонектаміну VLDL і фракційної катаболічної активності. Діабет і глікемічний контроль можуть також специфічно впливати на кінетику як VLDL, так і HDL АРОЕ. У сукупності ці порушення повинні пояснити збільшення VLDL і HDL АРОЕ, які спостерігаються при діабеті [210].

Після відкриття антиоксидантного ефекту ліпопротеїнів високої щільності (HDL) [338] значний інтерес був виявлений до білка PON1 (параоксоназа 1), який відповідає за більшість антиоксидантних властивостей ЛПВЩ. Очищений PON1 захищає ЛПВЩ і ЛПНЩ від окислення, що каталізується іонами міді. PON1 пригнічує індуковане міддю окислення ліпопротеїдів шляхом продовження фази окислення і знижує вміст пероксиду і альдегіду в окисленому ЛПВЩ [244]. Сімейство генів параоксонази у людей включає в себе три члена: PON1, PON2 і PON3. Ген PON1 кодує однойменний фермент, що відноситься до класу арілдіалкілфосфатаз (арілестераз), які здійснюють деструкцію (гідроліз) фосфорорганічних сполук (нейротоксинів). PON1 має активність орґанофосфатази, арілестерази і лактонази, і гідролізує безліч різних субстратів [80, 352].

PON має чисельні атерозахисні властивості, які включають антиоксидантну активність, протизапальну дію, збереження функції ЛПВЩ, стимуляцію відтоку холестерину, антиапоптоз і антитромбоз. Також відомо, що PON1 може мати антиатерогенну функцію. Дієтичні поліфеноли, такі як ресвератрол, аспірин та його саліцилат гідролізного продукту і штучні ліганди арильного вуглеводного рецептора (AhR), активують AhR і стимулюють активацію транскрипції PON1 [242].

PON1 існує в двох формах – вільній і мембранозв'язаній. Вміст вільної параоксонази в плазмі крові в кілька разів перевершує кількість ферменту в

органах і тканинах. В організмі параоксоназа 1 тісно пов'язана з комплексом ліпопротеїдів високої щільності [363].

Крім того, показано, що параоксоназа 1 перешкоджає окисленню ліпідів в ЛПНЩ, диференціюванню моноцитів в макрофаги, захопленню макрофагами ЛПНЩ і перетворенню їх в пінисті клітини [309, 349].

Точкова мутація в гені параоксонази 1, призводить до заміни глютаміну на аргінін у 192 положенні, порушує функцію цього ферменту. На рівні генома це проявляється в двох можливих варіантах генів параоксонази: Q-аллель і R-аллель. Q-аллель відповідає за нормальну ферментативну активність параоксонази, а R -аллель знижує її активність. Поліморфізм Q192R A> G гена PON1 не пов'язаний з утриманням ферменту параоксонази в крові, однак може впливати на його каталітичну активність [297]. Активність PON1 негативно пов'язана з більш високим ступенем метаболічних змін, характерних для метаболічного синдрому. Зниження активності PON1 при метаболічних порушеннях призводить до інактивації PON1, як ймовірного наслідку окислювального стресу, що перевищує антиоксидантну здатність ферменту [280, 308, 313].

З усіх поліморфних варіантів гена PON1 найбільше клінічне значення мають поліморфізм L54M (rs854560) і Q192R rs662) [81, 263].

Параоксоназа Ca_2^+ є залежним ферментом та має два метал-зв'язуючих центра. Один з них при зв'язуванні з іонами кальцію сприяє стабілізації ферменту. Інший необхідний для прояву антиатерогенних властивостей, перешкоджаючи окисленню ліпідів в ЛПНЩ [256, 337, 352].

Підвищений рівень тригліцеридів був виявлений у пацієнтів з МС які мали генотипи поліморфізма Q192R [349]. Частота алеля R поліморфізму Q192R була значно вище у жінок з ожирінням ($P < 0,05$) [303, 331]. Крім того, всі PON мають сильну антиоксидантну дію. PON відіграють важливу роль в серцево-судинних і інших захворюваннях, пов'язаних з окислювальним стресом, модулюють сприйнятливості до інфекції. За даними літератури наявність алелі 192R г на PON1 асоційована з підвищеним серцево-судинним

ризиком, зокрема з розвитком ІХС та ішемічного інсульту. У дослідженні, проведеному японськими вченими, встановлено дев'ятикратне збільшення ризику розвитку ІХС у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, що мають в генотипі PON1 алель 192R в порівнянні з носіями алелі 192Q цього гена [333].

Яскрава антиатерогенна активність кластера PON робить його багатообіцяючою мішенню для розробки нових терапевтичних стратегій [226].

Таким чином, очевидно, що генетичний фактор буде істотно впливати на процеси ортодонтичного переміщення зубів у пацієнтів з поєднаною патологією МС і ХГП, що необхідно враховувати в данному випадку при розробці лікувально-профілактичних заходів супроводу лікування ЗЩА.

1.3 Профілактика ускладнень при лікуванні стоматологічної патології у пацієнтів з ендокринними порушеннями

При ортодонтичному лікуванні порушується пародонтальна мікроциркуляція, тому ендотелій є мішенню для профілактики і лікування порушень, що призводять до патологічних процесів в тканинах пародонта. Наявність у пацієнтів з ЗЩА додатково ендокринних порушень ускладнює профілактичні дії при ортодонтичному лікуванні, які дозволили б знизити ризик розвитку заворювань [5, 7, 25, 26, 27, 33, 45, 99, 106, 111, 122, 126, 129, 152, 154, 157, 164, 165 176, 264, 395].

З огляду на те, що основною ланкою патогенезу МС і його ускладнень є ожиріння, інсулінорезистентність, судинні порушення, порушення вуглеводного обміну, дисліпідемія і артеріальна гіпертензія, лікування повинно бути спрямоване на ці патогенетичні ланки [44, 61, 101, 114, 115, 146, 225, 393].

Склад кістки становить приблизно 10% клітин, 60% мінеральних кристалів (кристалічний гідроксиапатит) і 30% органічної матриці. Органічна матриця включає, перш за все, колаген типу 1 (88%). Інші білки складають 10%, а ліпіди і глікозаміноглікани складають 1-2% [354]. При нормальному

ремоделюванні кістки баланс між резорбцією кістки (опосередкованим остеокластами) і формуванням кістки (опосередкованим остеобластами) суворо регулюється і підтримується для забезпечення того, щоб в зрілій здоровій кістці не було ніяких істотних змін в кістковій масі або механічній міцності після кожного циклу ремоделювання. Правильна рівновага контролюється поєднанням утворення кістки з резорбцією кістки, яке включає в себе ряд координованих сигнальних механізмів. Проте, дисбаланс між резорбцією кістки і утворенням кістки може виникати при певних патологічних станах, у тому числі, при ендокринних порушеннях, що призводить до аномального ремоделювання кістки і розвитку кісткових порушень.

Останні розробки методів профілактики і лікування тканин пародонту, твердих тканин зубів на фоні ендокринних порушень, включаючи МС, а також ускладнень при ортодонтичному лікуванні припускають комплексне використання препаратів антибактеріальної, протизапальної дії, що знижують холестерин, зменшують проникність судин, нормалізуючих обмін речовин, регулюють мікробіоценоз, підсилюють імунітет і резистентність організму.

В останні роки в пародонтології значно підвищився інтерес до питання про роль порушення мінерального обміну в патогенезі пародонтиту. Результати наукових досліджень в цій області свідчать про порушення процесів кісткового ремоделювання у пацієнтів з пародонтитом. Зміни в системі кальційрегулюючих гормонів характеризуються підвищенням рівня паратгормону, зниженням концентрацій кальцитоніну і остеокальцину. Однією з найбільш ймовірних причин подібного дисбалансу мінерального обміну може служити порушення метаболізму вітаміну D, одного з головних регуляторів кісткового ремоделювання. Оскільки щелепні кістки є невід'ємною частиною скелета людини, порушення мінерального обміну можуть відігравати значну роль в посиленні остеокластичної резорбції при пародонтиті. Вітамін D, що відноситься до групи жиророзчинних вітамінів, по суті є прогормоном, який бере участь у мінеральному обміні і кістковому

ремоделюванні. Активний метаболіт вітаміну D має широкий діапазон фундаментальних біологічних функцій: бере участь в підтримці кальцієвого гомеостазу, модуляції запальних реакцій і імунної відповіді зростанні і диференціювання клітин. Рецептори вітаміну D (VDR) виявлені, по крайній мірі, в 36 тканинах і органах (від таких традиційних тканин-мішеней, як кишечник, кісткова тканина, нирки, паращитовидна залоза, до мозку, T-і B-лімфоцитів, серця, ендотелію судин і ін.). Метаболіти вітаміну D здійснюють аутокринну і паракринну функції в контролі проліферації і диференціювання клітин. Активно вивчається його роль у розвитку таких захворювань, як цукровий діабет, розсіяний склероз, рак різних локалізацій. Найважливішою функцією вітаміну D є регулювання кальцієвого гомеостазу. Він збільшує концентрацію кальцію в сироватці крові через дію на кишечник, нирки і кісткову тканину. За сучасними уявленнями, кальцитріол має стимулюючий вплив на процеси кісткоутворення і кісткової резорбції. VDR знайдено в остеобластах і клітинах-попередниках остеобластів, хондробластах і хондроцитах, але не виявлено в остекластах. Вплив кальцитріолу на остеобласти пов'язаний з тим, що він збільшує синтез місцевих факторів, що стимулюють проліферацію і диференціювання остеобластів. Кальцитріол регулює в остеобластах експресію ряду генів, посилюючи синтез лужної фосфатази, остеопонтину і остеокальцину і знижує синтез колагену I типу. В цілому, вітамін D стимулює обидва процеси кісткового ремоделювання (і резорбцію, і остеогенез). Але існують дані, що говорять про здатність кальцитріолу пригнічувати підвищену резорбцію кісткової тканини, в тому числі викликану гіперсекрецією паратгормону, позитивно впливаючи, таким чином, на мінеральну щільність кісткової тканини. Крім того, вітамін D бере участь в регуляції запальних реакцій і імунної відповіді організму. VDR широко представлений серед імунних клітин, таких як N-кілери, T-клітини, B-клітини, має важливі антипроліферативні продиференціюючі та імуномодулюючі функції. Ліганди VDR активують діяльність природних клітин-кілерів і збільшують фагоцитарну активність макрофагів.

Втрата кісткової тканини внаслідок резорбції є одною з основних ланок патогенезу пародонтиту, порушення системної регуляції кісткового ремоделювання, що має виражений вплив на стан тканин пародонта. Велика роль у розвитку пародонтиту на сьогодні відводиться порушенням місцевого імунітету, а також дисбалансу в системі про- і протизапальних цитокінів. У зв'язку з такими біологічними функціями вітаміну D, як участь у кальцієвому обміні, імуномодулюючими та протизапальними властивостями, представляє інтерес до його впливу на розвиток захворювань пародонту і можливість використання препаратів вітаміну D в їх лікуванні.

Дослідження взаємозв'язку сироваткової концентрації вітаміну D, а також локальних його концентрацій в ротовій рідині і клінічних проявів захворювань пародонту проводилися останнім часом в різних країнах світу. Їх результати суперечливі, проте в усіх роботах автори говорять про достовірний взаємозв'язок між вмістом вітаміну D і станом пародонтального комплексу. Проведений аналіз показав, що порушення метаболізму вітаміну D може відігравати значну роль у розвитку патології пародонту, а введення його препаратів в комплексну терапію стоматологічних захворювань здатне підвищити ефективність різних лікувальних заходів [64, 96, 109, 179, 191, 201, 260, 288, 364].

У дослідженнях [201] показано позитивний ефект призначення препаратів кальцію і вітаміну D для запобігання втрати мінеральної щільності кістки у пацієнтів з субклінічним тиреотоксикозом.

В роботі [34] відмічається провідна роль основних компонентів міжклітинного матриксу глікозаміногліканів в процесі репарації тканин пародонта і наводяться результати про виражений позитивний лікувальний ефект застосування гелю на основі хлоргексидину в поєднанні з глікозаміногліканами при лікуванні пацієнтів із захворюваннями тканин пародонта.

В роботі [151] показано, що курсове застосування магнітотерапії в комплексному пародонтологічному лікуванні дозволяє ліквідувати осередки

запалення, досягти тривалої стабілізації стану тканин пародонта, відновлення структурних і функціональних властивостей елементів пародонтального комплексу, що, на наш погляд, особливо важливо при ортодонтчному переміщенні зубів. Крім того, в роботі [113] показано, що застосування низькоінтенсивного інфрачервоного лазерного випромінювання при ХГП зменшує деформації альвеолярних відростків щелеп [90, 187].

В роботі [69] було показано, що моделювання ортодонтчного переміщення зубів і ендокринних порушень у щурів призводить до:

- резорбції альвеолярного відростка через активацію гідролітичних ферментів,
- розвитку карієсу зубів за рахунок зниження активності лужної фосфатази до $1,36 \pm 0,05$ нкат / г і зростання активності кислої фосфатази до $0,079 \pm 0,005$ нкат/г в пульпі,
- інтенсифікації запалення в тканинах пародонта (підвищення активності еластази до $5,76 \pm 0,35$ мк / л),
- посилення процесів ліпопероксидації на фоні зниження антиоксидантного захисту, як в тканинах ясен (малоновий діальдегід – $23,67 \pm 2,1$ мкмоль/г, активність каталази – $5,48 \pm 0,26$ мк-кат/г), так і в цілому організмі (малоновий діальдегід – $1,67 \pm 0,06$ мкмоль/г, активність каталази – $0,282 \pm 0,016$ мк-кат/г).

Поетапне застосування при моделюванні ортодонтчного переміщення зубів йодиду калія, «ехінацеї композитум С», препаратів «Терафлекс», «Остеобіос» і «Кальцікор» у експериментальних тварин з ендокринними порушеннями призводило до швидкого зменшення реактивного запалення в періодонті, гальмування негативних резорбційних процесів в альвеолярній кістці, сприяло запобіганню розвитку карієсу, попередженню розвитку запальних реакцій в тканинах ясен, підвищенню антиоксидантного захисту і неспецифічної резистентності. При цьому мали місце адекватні процеси репарації і диференціювання періодонтальної зв'язки і кісткової тканини

альвеолярного відростка з відновленням анатомічної структури навколорізних тканин [69].

Використання комплексу адаптогенних, остеотропних, пребіотичних препаратів при ортодонтичному лікуванні дітей з ендокринними порушеннями дозволило ефективно підтримувати і покращувати функціональні реакції в організмі і в порожнині рота, компенсуючи стресову дію ортодонтичних незнімних апаратів, нормалізувало функціональний стан мікрокапілярного русла в тканинах пародонта, сприяло підвищенню заряду ядер клітин буккального епітелію на 25% і збільшенню амплітуди їх зміщення в 1,64 рази, посиленню клітинного метаболізму, забезпечувало збереження прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в порожнині рота. При цьому спостерігалася позитивна динаміка кальцій-регулюючих гормонів, а також біохімічних маркерів остеогенезу [69].

В роботі [139] у пацієнтів з генералізованим пародонтитом на фоні МС було запропоновано для профілактики і лікування тканин пародонту використовувати такі препарати, як «Хлорофілін», «Лактусан», «Оксифіт мап», «Сірка активна», «Квертулідон», «Цикорій». При цьому в клініці спостерігалася поліпшення через рік спостережень пародонтальних індексів (РМА% – в 7,38 рази, кровоточивості – в 2,47 рази, проби Ш-П – в 8,4 рази), індексів гігієни порожнини рота (Silness-Loe – в 2,6 рази, Stallard – в 2,65 рази, редукцію карієсу зубів – 18,1%). В ротовій рідині пацієнтів мало місце зниження вмісту тригліцеридів в 2 рази, холестерину – в 1,47 рази, глюкози – в 2,29 рази, активності уреаз – в 4 рази, еластази – в 4,69 рази, ступеня дисбіозу – в 6,2 рази і збільшення активності лізоциму – в 1,58 рази. В тканинах пародонту після лікувально-профілактичних заходів вміст IFN γ збільшився в 1,63 рази, а IL-6 – в 1,12 рази, що призводило до зниження експресії цих цитокінів в осередку запалення і зниження тканинної деформації і сприяло зменшенню запальних реакцій. Запропонований ЛПК дозволив за рік спостережень знизити перевищення норми у них індексу маси тіла (з $39\pm 2\%$ до $34\pm 2\%$), жирової маси тіла (з $148,6\pm 5\%$ до $136\pm 5\%$), індексу жирової

маси тіла (з $133\pm 5\%$ до $126\pm 3\%$), відсотку жирової маси (з $68,8\pm 2\%$ до $63\pm 2\%$) і рівня вісцерального жиру (з $13,5\pm 1,0$ ум.од. до $11,1\pm 0,9$ ум.од.). При цьому поліпшився функціональний стан мікрокапілярного русла пацієнтів, практично було ліквідовано спазмування капілярів під дією фізіологічного жувального навантаження і посилено бар'єрний захист ясен, знизивши їх проникність для барвника і, отже, для мікроорганізмів (зниження коефіцієнта відбиття світла яснами під дією розчину Ш-П – з 32% до 9%).

В даний час розглядаються різні лікувальні підходи, за допомогою яких можна управляти запаленням і контролювати пошкодження в тканинах пародонта. В роботі [193] показана роль факторів вродженого імунітету в патогенезі пародонтиту. Блокування активності факторів вродженого імунітету (прозапальних цитокінів) пропонується застосовувати в якості перспективного профілактичного і лікувального впливу на тканини пародонту.

В роботі [79] показано, що при застосуванні у хворих з МС і генералізованим пародонтитом препаратів, що підвищують чутливість тканин пародонту до інсуліну, спостерігалось ефективне зменшення дисбалансу між про- і протизапальними цитокінами.

При проведенні медикаментозної терапії при МС слід враховувати багатогранність даного стану. В огляді [137] з метою усунення інсулінорезистентності при МС та профілактики розвитку цукрового діабету пропонується призначати метформін (діоформін), основна дія якого полягає у зниженні резистентності периферичних тканин до власного інсуліну. Механізм дії препарату пов'язаний з екстрапанкреатичною дією та не впливає на секрецію інсуліну β -клітинами підшлункової залози. Крім того, він зменшує всмоктування вуглеводів у кишечнику, підвищує перетворення глюкози на лактат у шлунково-кишковому тракті, підсилює зв'язування інсуліну з рецепторами та збільшує транспорт глюкози через мембрану в м'язи. Метформін має низький ризик гіпоглікемії, здатний сприяти нормалізації маси тіла, здійснює кардіопротекторний ефект. Доведено, що метформін в дозі 850

мг 2 рази на добу впродовж 3-х років знижує ризик розвитку цукрового діabetу на 31 % порівняно з групою плацебо.

В роботі [177] розглянуто медичні наслідки такої складової МС, як ожиріння, та основні методи його лікування: дієтотерапія, підвищення фізичної активності, фармакотерапія (орлістат, сибутрамін, римонабант).

В роботі [184] встановлено, що комплексне лікування ХГП, засноване на одномоментній елюмінації пародонтальної мікрофлори, сприяє переходу захворювання в стадію стійкої ремісії і перевершує за ефективністю комплексну терапію пародонтиту, в основі якої лежить традиційна антибактеріальна обробка пародонтальних кишень.

В роботі [4] підкреслюється, що особливої уваги заслуговують пацієнти, у яких захворювання пародонту має місце на фоні соматичної патології. З науково-технічним прогресом наростає проблема гіподинамії, що є фактором ризику в розвитку патології серцево-судинної системи, а також захворювань опорно-рухового апарату. Необхідно враховувати той факт, що в міру старіння людини збільшується кількість хвороб одночасно, які відносяться як до запальних, так і до метаболічних, що безумовно позначається на перебігу основної патології. Так, цукровий діабет, ожиріння, МС, артеріальна гіпертонія і інші захворювання беруть участь не тільки у формуванні ішемічної хвороби серця, а й створюють умови для її більшої агресивності і ураження органів-мішеней, зокрема, пародонту. Захворювання серцево-судинної системи за даними багатьох дослідників супроводжується судинними розладами, які сприяють виникненню ХГП. При цьому необхідна розробка певного алгоритму надання допомоги таким пацієнтам, особливо при ортодонтичному і ортопедичному лікуванні.

Висновки до розділу 1:

– Робіт по лікуванню зубощелепних аномалій у дорослих пацієнтів з метаболічним синдромом в поєднанні з хронічним генералізованим пародонтитом ми не зустрічали.

– У ряді робіт було показано суттєвий негативний вплив як метаболічного синдрому, так і хронічного генералізованого пародонтиту на стан організму пацієнтів, включаючи тканини пародонту,

– Порушення кісткового метаболізму при метаболічному синдромі призводить до підвищення швидкості руху зубів і рецидивів пов'язаних з остеопенією та остеопорозом [207, 353, 398].

– На наш погляд, необхідно провести експериментальні дослідження на щурах при одночасному моделюванні ортодонтичного переміщення зубів, метаболічного синдрому і хронічного генералізованого пародонтиту для розробки лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування і оцінки їх ефективності.

– У клініці у пацієнтів з МС та ХГП, спрямованих на ортодонтичне лікування, слід оцінити генетичну схильність до порушень кісткового метаболізму, що необхідно враховувати при розробці терапевтичного супроводу лікування ЗЩА в цьому випадку.

– З появою методів діагностики в галузі молекулярної генетики ортодонтичне лікування може перейти в абсолютно новий напрямок. Розуміння змін, що відбуваються на молекулярному і генетичному рівнях від механічного стимулу, такого як ортодонтична сила, безумовно відкриє нові шляхи для розробки кращих стратегій діагностики, профілактики та лікування ЗЩА.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Обґрунтування мети дослідження

Обґрунтуванням мети роботи була наявність високої поширеності у дорослих пацієнтів зубощелепних аномалій на фоні такої соматичної патології як метаболічний синдром та хронічний генералізований пародонтит.

Для розробки ефективних лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування таких пацієнтів необхідно було провести експериментальні дослідження про вплив моделювання ортодонтичного переміщення зубів (ОПЗ) у щурів на фоні МС та ХГП на біохімічні показники крові, тканин пародонту, кісткових тканин при застосуванні вітамінних та мікроелементних комплексів, детоксикантів, антиоксидантів, препаратів, що регулюють мікробіоценоз, кістковий метаболізм, а також фізіотерапевтичних процедур, які підсилюють резорбцію кісткових тканин на початковому стані ортодонтичного лікування та зупиняють процеси деструкції в кісткових тканинах в ретенційному періоді. Крім того, необхідно було провести морфологічні дослідження кісткових порушень у щурів при моделюванні ОПЗ, МС та ХГП та зміни в них при застосуванні лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК).

На підставі проведених експериментальних досліджень на щурах, клінічних та клініко-лабораторних (генетичних, епігенетичних, біохімічних, біофізичних) досліджень у пацієнтів з МС та ХГП, направлених на ортодонтичне лікування, була розроблена та апробована в клініці ефективна, патогенетично обґрунтована схема профілактики ускладнень при лікуванні ЗЩА у пацієнтів на фоні МС та ХГП.

2.2 Дизайн клінічних та експериментальних досліджень.

Було проведено обстеження 92-х пацієнтів з МС віком 20-60 років. При клінічному обстеженні заповнювали медичну карту стоматологічного пацієнта. За індексами КПВ оцінювали інтенсивність карієсу зубів, за індексами Silness-Loe і Stallard – стан гігієни порожнини рота. Стан тканин пародонта визначали за показниками кровоточивості, наявності зубного каменю, проби Шиллера-Писарева (проба Ш-П) та індексу РМА% [170]. Клінічно діагностували аномалії положення окремих зубів, аномалії форми зубних рядів і прикусу за класифікаціями Енгля та Калвеліса [180]. Оцінка функціонального стану кісткової тканини була проведена з використанням денситометра Sonost 2000 [367]. Поширеність ЗЩА у осіб з МС порівнювали з результатами раніше проведених епідеміологічних обстежень пацієнтів віком 20-60 років в містах України – Одеса, Кривий Ріг, смт Машівка, смт Арциз [51].

Для поглиблених досліджень було відібрано 56 пацієнтів з ЗЩА та з МС і ХГП віком 25-50 років (31 осіб – основна група, 25 осіб – група порівняння). При цьому оцінювалися інтенсивність карієсу зубів, стан тканин пародонта, стан гігієни порожнини рота.

У пацієнтів з ХГП на фоні МС, спрямованих на ортодонтичне лікування ЗЩА, було проведено вивчення поліморфізму генів, безпосередньо або опосередковано пов'язаних з кістковим метаболізмом (28 осіб).

У пацієнтів основної групи і групи порівняння в процесі комплексного ортодонтичного лікування в початковому стані, через 6 місяців, 1 рік, 1,5 роки і 2 роки оцінювалися стоматологічний статус, біохімічні показники ротової рідини, спектроколориметрично ступінь запалення тканин пародонту і функціональний стан мікрокапілярного русла, а за допомогою біоімпедансних вимірювань – індекс маси тіла, жирова маса тіла, індекс жирової маси тіла і рівень вісцерального жиру в організмі пацієнтів.

Ступінь тяжкості деформації зубних рядів у пацієнтів основної групи і групи порівняння оцінювалися до фіксації брекетів, після періоду активного лікування і через 1 рік ретенційного періоду.

Ортодонтичне лікування пацієнтів основної групи супроводжувалося використанням розробленого лікувально-профілактичного комплексу, а також спеціальних фізіотерапевтичних процедур (ФП№1 і ФП№2) (табл.2.1). Перед початком ортодонтичного лікування і кожні три місяці в обох групах проводилась санація порожнини рота пацієнтів і професійна гігієна.

Таблиця 2.1

Лікувально-профілактичний комплекс супроводу ортодонтичного лікування пацієнтів із метаболічним синдромом та хронічним генералізованим пародонтитом

| Препарати | Дозування | Терміни | Механізм дії |
|--|--|---------|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1 етап – до фіксації брекетів (підготовчий) | | | |
| «Чистосорбін» | 2 табл. по 0,35г 2 рази на день | 10 днів | Детоксикант, регулятор мікробіоценозу, пригнічує патогенну мікрофлору |
| «Капіляропротект» | 1 капсула 1 раз на день | 10 днів | Антиоксидант, біофлавоноїд, вітамінний комплекс |
| «Перфектил» | За інструкцією | 10 днів | Мінеральний комплекс |
| «ЕксДент» (місцево) | Аплікації на ніч 1 раз на день | 10 днів | 11 висококонцентрованих екстрактів антисептичної, протизапальної, регенераційного механізму дії |
| Фізіопроцедури ФП №1 (ультразвук +електрофорез) | 1% розчин «Трилон В» | 5 днів | Підсилює резорбцію кісткової тканини, розпушує колаген |
| | «Лідаза» (чергуючи через день с препаратом «Трилон В») | 5 днів | |
| 2 етап – через 2 місяці після фіксації брекетів (активація процесу) | | | |
| «Чистосорбін» | 2 табл. по 0,35г 2 рази на день | 10 днів | Оптимізація всіх процесів в організмі при переміщенні зубів |
| «Капіляропротект» | 1 капсула 1 раз на день | 10 днів | |
| «Перфектил» | За інструкцією | 10 днів | |
| «ЕксДент» (місцево) | Аплікації на ніч 1 раз на день | 10 днів | |

Продовження табл. 2.1

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|---|--------|--|
| 3 етап – через 1 рік і 2 місяці після фіксації брекетів (ретенційний) | | | |
| Фізіопроцедури ФП №2 (електрофорез + лазер) | Електрофорез препаратом «Дона» + червоний лазер BTL-5000 | 5 днів | Скорочення термінів ретенційного періоду і оптимізація метаболічних процесів |
| | Електрофорез 5 % розчином глюконата кальцію + червоний лазер BTL-5000 (чергуючи через день з препаратом «Дона») | 5 днів | |

Було проведено три серії еспериментів на щурах. На першому етапі експерименту на фоні моделювання МС була проведена оцінка впливу на тканини пародонту і кров щурів мінерально-вітамінних комплексів «Мідь активна», «Магній активний», «Хром активний» і «Кремній активний». В експериментальні дослідження були взяті білі щури віком 1,5-2-х міс. лінії Вістар в віварії ДУ «ІСЦЛІХ НАМН» з дотриманням вимог Закону України «Про захист тварин» та «Порядку проведення наукових дослідів на тваринах». Інтактні групи для кожного препарату склали по 6 особин (група №1), які отримували стандартний раціон віварію. У контрольних групах №2 для всіх препаратів використовували по 7 щурів, моделювали МС за допомогою щоденного перорального додаткового введення в їжу нутряного свинячого жиру з розрахунку 40% від середньої маси щурів в групі, а замість питної води – 10% розчин фруктози *ad libitum*. У групах №3 (по 7 щурів) на фоні моделювання МС щурам перорально вводили водні розчини вітамінно-мінеральних добавок. «Мідь активна» виробництва ТОВ «Еліт-фарм», Україна – 1 табл. на 7 щурів 5 раз в тиждень в ранковий час, 1 табл. масою 250 г комплексу містить: мідь у вигляді L-аспарагіату - 1,5 мг; залізо у вигляді заліза фурмарату – 1,5 мг; вітаміну С – 10,0 мг; фолієвої кислоти – вітамін В9

– 100,0 мкг; допоміжні речовини в складі комплексу – лактоза, сухе молоко, крохмаль, стеарат кальцію). «Магній активний» виробництва ТОВ «Еліт-фарм», Україна – 1 таблетка на 7 щурів 5 раз в тиждень в ранковий час. 1 таблетка масою 500 мг містить: магнію (у вигляді лактату магнію) – 50,0 мг, фосфору (у вигляді кальцію гідрофосфату) – 30,0 мг, вітаміни С - 5,0 мг і В6 - 1666 мкг, а також допоміжні речовини - лактозу, сухе молоко, крохмаль, стеарат кальцію. «Хром активний» виробництва ТОВ «Еліт-фарм», Україна – 1 табл. на 6 щурів 5 раз в тиждень в ранковий час). 1 табл. масою 250 г містить хром (у вигляді пиколінату хрому) – 100 мкг, вітамін С – 30 мг, допоміжні речовини – лактоза, сухе молоко, крохмаль, стеарат кальцію. «Кремній активний» ПП «Євро плюс», Україна - 1 табл. на 7 щурів 5 раз в тиждень в ранковий час. 1 табл. масою 0,25 г містить: оксид кремнію – 0,004 г; вітамін D3 – 1,0 мкг; вітамін В1 – 0,6 мг; вітамін В2 – 0,6 мг; вітамін В6 – 0,8 мг; кальцій – 50 мг; цинк – 3 мг; магній – 30 мг, допоміжні речовини в складі комплексу: лактоза, сорбіт, крохмаль, стеарат кальцію. Тривалість експерименту першого етапу склала 70 днів. Після виведення щурів з експерименту під тіопенталовим наркозом визначали масу вісцеральних органів (печінка, нирки, яєчка) з абдомінальною жировою клітковиною. Об'єктами біохімічних досліджень служили сироватка крові, надосадова рідина гомогенатів печінки, кістки альвеолярного відростка (50 мг/мл), СОПР (25 мг/мл).

На другому етапі експерименту (49 днів) оцінювалися біохімічні показники сироватки крові, тканин пародонта і кісткових тканин щурів при моделюванні метаболічного синдрому і ортодонтичного переміщення зубів на фоні проведення лікувально-профілактичних заходів. В експерименті використовували 28 самців білих лабораторних щурів віком 16 місяців, масою 380-458 г. Тварини були розподілені на 4 групи по 7 щурів в кожній: 1 – інтактна (1-7 тижні), 2 – модель МС (1-7 тижні), 3 – МС + модель ортодонтичного переміщення зубів (МОП) (4-7 тижні), 4 – МС + ортодонтичне переміщення + лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК) (4-7 тижні).

Моделювання метаболічного синдрому у щурів здійснювали в цьому експерименті за допомогою аліментарного жирowego навантаження – високожирого раціону (ВЖР), а також додаткового моделювання дисбіозу і імунодефіциту, які зазвичай супроводжують МС. ВЖР складався з стандартного раціону з додаванням 15% пальмової олії, попередньо розплавленої і гомогенно перемішаної з кормом. Дисбіоз відтворювали шляхом введення в питну воду щурів лінкоміцину 60 мг/кг перші 5 днів. Імунодефіцит моделювали за допомогою внутрішньочеревного введення цитостатика циклофосфану 20 мг/кг 1 раз на 7 днів. Загальна тривалість моделювання МС склала 49 днів.

Лікувально-профілактичний комплекс, що вводився тваринам через тиждень після початку моделювання МС (2-7 тижні), включав: per os «Чистосорбін» – 180 мг/кг (детоксикант, регулятор мікробіоценозу), «Капіляропротект» – 135 мг/кг (антиоксидант, біофлавоноїд, вітамінний комплекс), «Перфектил» – 55 мг/кг (полівітамінний мінеральний комплекс) і ополіскувач «ЕксДент А» – 1/10 з водою (антисептичні, протизапальні і регенераційні екстракти). Моделювання ортодонтичного переміщення зубів у щурів 3-ї і 4-ї групи проводили з 4-го по 7-й тиждень переміщенням мезіально молярів верхньої щелепи за допомогою закриваючої пружини, встановленої при підшкірному наркозі [388]. Через 7 тижнів всіх тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг).

На третьому етапі експерименту також оцінювалися біохімічні показники сироватки крові щурів, тканин пародонта і кісткових тканин при моделюванні метаболічного синдрому, ортодонтичного переміщення зубів на фоні проведення лікувально-профілактичних заходів, що включали, крім терапевтичного ЛПК, фізіопроцедури ФП №1 і ФП №2 (табл. 2.1).

Крім того, була проведена морфофункціональна оцінка стану тканин пародонта щурів, в першу чергу кісткових тканин, при моделюванні МС і ортодонтичного переміщення зубів на фоні проведення відповідних лікувально-профілактичних заходів.

2.3 Методи дослідження

2.3.1 Клінічні методи дослідження

У обстежених пацієнтів клінічно діагностували аномалії положення окремих зубів, аномалії форми зубних рядів і прикусу за класифікаціями Енгля та Калвеліса [180].

Для оцінки стану твердих тканин зубів використовували індекси КПВз, КПВп і їх структуру (карієс, пломба, видалення, ускладнений карієс).

Для оцінки стану пародонта і слизової оболонки порожнини рота застосовували [182]:

- папілярно-маргінально-альвеолярний індекс РМА% для оцінки вираженості запальних змін пародонта. Індекс РМА % розраховують за формулою: $РМА = (\text{сума балів} / 3 \times \text{число зубів}) \times 100 \%$; (0% – норма, до 30% – легкий ступінь тяжкості, 31-60 % – середній ступінь тяжкості, 61% і вище – важкий ступінь тяжкості);

- пробу Шиллера-Писарева (Ш-П) – прижиттєве забарвлення глікогену ясен, кількість якого збільшується при запаленні. За інтенсивністю забарвлення розрізняють негативну пробу (солом'яно-жовте забарвлення), слабо позитивну (світло-коричневе), позитивну (темно-буре);

- кількісна оцінка ступеня фарбування ясен розчином Ш-П і її зміна в процесі лікувально-профілактичних заходів визначалася також спектроколориметрично. Динаміка змін до і після лікування дозволяє судити про ефективність протизапальної терапії.

- кровоточивість ясен (індекс Mulleman) визначали за допомогою пародонтального зонда [286];

- рівень гігієни порожнини рота оцінювали за допомогою індексів гігієни порожнини рота Silness-Loe і Stallard.

Потреба в лікувально-профілактичних заходах при захворюваннях пародонта визначали, керуючись принципами ВООЗ.

У групах поглибленого дослідження оцінка ефективності комплексної профілактики і лікування пародонта проводилася в початковому стані, через 6 місяців, 12 місяців і 24 місяці.

2.3.2 Експериментальні методи дослідження.

Надосадову рідину гомогенатів отримували шляхом центрифугування в центрифугі РС-6 протягом 15 хвилин при 3000 об/хв при температурі + 4° С. Стан сполучної тканини щурів оцінювали за вмістом оксипроліну (пов'язаного, вільного і загального) [84], глікозаміногліканів (ГАГ) [84] в тканинах пародонта. У сироватці крові і тканинах щурів визначали біохімічні показники: вміст тригліцеридів, загального холестерину, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), глюкози, сечової кислоти, кальцію, фосфору, магнію, сіалових кислот, активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної і кислої фосфатази (ЛФ і КФ) уніфікованими методами, використовуючи комерційні набори реактивів виробництва DAC-SpectroMed (Молдова), Felicit (Україна), Biolatest (Чехія).

Рівень процесів перекисного окислення ліпідів визначали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) тіобарбітуровим методом [84]. Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю глутатіон-пероксидази (ГПО) [160] і каталази [73]. Активність еластази визначали методом [86].

2.3.3 Морфологічні методи дослідження

При морфологічних дослідженнях оцінювалися структурні зміни в кістковій тканині альвеолярного відростка, пародонті і його мікрокапілярному руслі щурів.

Після виводу тварин з експерименту тканини пародонту і тверді тканини зуба фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну на 72 години, після чого протягом 24 годин зразки промивали в проточній воді. Після проведення вирізки матеріал піддавався декальцинації (при наявності твердих тканин) або в рутинну провідку. Потім виготовляли зрізи товщиною 5×10^{-6} м, які

фарбували гематоксиліном і еозином, за ван Гизоном, за Маллорі, за Рего [22]. Отримані мікропрепарати вивчали на мікроскопі "Olympus BX-41" з об'єктивами x4, x100, x200, x400 і з подальшою обробкою в програмі "Olympus DP-soft version 3.2", за допомогою якої виконували морфометричне дослідження. Отримані дані оброблялися статистично.

2.3.4 Біохімічні методи дослідження.

На першому етапі експерименту при біохімічній оцінці впливу вітамінно-мінеральних комплексів «Мідь активна», «Магній активний», «Кремній активний», «Хром активний» стан сполучної тканини щурів оцінювали за вмістом оксипроліну (пов'язаного, вільного і загального) [141], глікозаміногліканів (ГАГ) [56] в тканинах пародонта. У сироватці крові і тканинах пародонта щурів уніфікованими методами, використовуючи комерційні набори реактивів виробництва DAC-SpectroMed (Молдова), Felicit (Україна), Biolatest (Чехія), визначали такі біохімічні показники, як вміст тригліцеридів, загального холестерину (ХС), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), глюкози, сечової кислоти, кальцію, фосфору, магнію, сіалових кислот, активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ), лужної і кислої фосфатази (ЛФ і КФ). Рівень процесів перекисного окислення ліпідів визначали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) тіобарбітуровим методом [84]. Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю глутатіон-пероксидази (ГПО) [1] і каталази [73]. Активність еластази визначали методом [86].

По закінченню 2-го та 3-го етапів експерименту (49 днів) та евтаназії тварин в сироватцікрові оцінювалися рівень глюкози, малонового діальдегіду (МДА), активність еластази, лізоциму, каталази, уреазі, антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) і ступінь дисбіозу (СД) [85]. В гомогенатах тканин ясен тварин визначалися активність уреазі, лізоциму, ступінь дисбіозу, активність каталази, еластази, рівень МДА, індекс АПІ, вміст гіалуронової

кислоти [84]. У кісткових тканинах щелеп щурів визначалися вміст кальцію, білка, активність кислої і лужної фосфатази, еластази [86].

При оцінці біохімічних показників ротової рідини у пацієнтів з ЗЩА, МС і ХГП нами були обрані найбільш значущі біохімічні маркери ротової рідини, що характеризують жировий і вуглеводний обмін – тригліцериди, холестерин, глюкоза, а також активність ряду ферментів, що характеризують мікробне обсіменіння, неспецифічну резистентність і ступінь запалення в ротовій порожнині рота – ступінь дисбіозу, активність лізоциму, еластази і уреаз [39, 84, 85].

2.3.5 Молекулярно-генетичні та епігенетичні методи дослідження.

Виділення ДНК з клітин букального епітелію проводили за модифікованою методикою з Chelex [336]. В епендорф до аплікатору із зішкрібком епітеліальних клітин вносили 200 мкл 5% розчину Chelex 100 в стерильній дистильованій воді (Chelex в натрієвій формі, 100-200 меш, Bio-Rad). Інкубували при 56 °С 30 хв з постійним перемішуванням на термошейкері. Потім інкубацію проводили при 96°С протягом 8 хв, періодично струшуючи. Після інкубації центрифугували (на центрифугу Eppendorf Centrifuge 5424) при 12 000 g 3 хв. Концентрацію і чистоту препарату ДНК визначали на спектрофотометрі (Nanophotometr, Implen), відібравши аліквоту 5 мкл безпосередньо з пробірки з розчином ДНК. Для ПЛР відбирали 5 мкл супернатанту.

Алельні варіанти генів PON1 Gln192Arg, ApoE Leu2Pro, VEGF A, C634G, TGF T869 C. оцінювали методом алель специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Ампліфікацію досліджуваної ділянки гена проводили паралельно в двох епендорфах для нормального і мутантного варіанта гена в 20 мкл буферного розчину і 100 нм кожного олігонуклеотидного праймера (набори «SNP-експрес-ЕФ» НПФ «Літех»,

Росія), 100-150нг ДНК. В якості негативного контрольного зразка вносили розчинник в обсязі 5 мкл в обидва типи реакційної суміші (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Послідовність праймерів та умови проведення ПЛР- аналізу

| Назва | Ген | Поліморфізм | Тест-система, праймери | Т °С відпалу |
|--|--------|-------------|---|--------------|
| Параоксаназа, кальцій-залежна естераза | PON1 | Gln192Arg | «SNP-експрес-ЭФ» НПФ «Літех» | 64 |
| Ендотеліальна синтаза | eNOS3 | 4B/4A | F-CTA TGG TAG TGG CTT GGC TGG AGG R- ACC GCC CAG GGA ACT CCG CT | 60 |
| 4Аполіпропротеїне | ApoE | Leu28Pro | «SNP-експрес - ЭФ» НПФ «Літех» | 64 |
| Ендотеліальний фактор росту судин | VEGF A | C634G | «SNP-експрес - ЭФ» НПФ «Літех» | 64 |
| Трансформуючий фактор росту | TGF | T869C | «SNP-експрес - ЭФ» НПФ «Літех» | 64 |
| Рецептор вітаміну D | VDR | | «SNP-Скрин» НПК «Синтол» | 68 |
| Колаген 1 типу альфа | COL1A1 | | «SNP-Скрин» НПК «Синтол» | 68 |

Визначення олігонуклеотидних поліморфізмів генів VDR T352C rs10735810 і COL1A G1997Trs1107946 проводили методом ПЛР в реальному часі наборами «SNP-Скрін» (НПК «Сінтрол», Росія) (табл. 2.2).

Поліморфізм гена eNos3 4A/4B (делеція 27 пар нуклеотидів) визначали методом ПЛР з відповідними праймерами (4b-210, 4a-183, 4b / a-210, 183).

Ампліфікацію проводили на термоциклері CFX96 (Bio-Rad). Умови були наступними: початкова денатурація протягом 5 хв при 94°C, (20 сек 94°C, 30 сек 64°C, 40 сек 72°C) 35 циклів.

Фракціонування продуктів ампліфікації проводили в горизонтальному 2% агарозному гелі, приготованому на одноразовому трис-боратному буфері (1xTBE), при напрузі 100В протягом 45 хвилин. Маркер молекулярної ваги-ДНК рUC19: Msp1. Агарозний гель забарвлювали бромистим етидієм і візуалізували у прохідному ультрафіолетовому світлі.

При визначенні олігонуклеотидних поліморфізмів методом ПЛР в реальному часі окремо детектували продукти ПЛР-РВ на двох каналах флуоресценції FAM і Hex. Результати реакції на двох каналах дозволяють одночасно визначити присутність кожного з алелів досліджуваного поліморфізму.

Епігенетичні дослідження включали оцінку в ротовій рідині експресії генів остеогенеза, вміст прозапальних цитокінів та метилювання промоторів генів в тканинах ясен, що беруть участь в кістковому метаболізмі [304]. Ротову рідину у 15 пацієнтів 25-50 років з МС і ХГП (8 осіб – з початковим-І ступенем ХГП і 7 чоловік – з II-III ступенем ХГП) збирали натщесерце і заморожували при температурі -20°C. Для оцінки вмісту RANK, GPNMB і TGFB1, цитокінів IL1 β , IL2, TNF α , INF γ , OPG, MMP9 і RANK використовували набір Human Periodontal Diseases array C1 (Cat N AAN-PPD-1, RayBiotech).

Перед проведенням аналізу слина була розморожена і розведена в два рази стерильним фізіологічним розчином. Аналіз проводили відповідно протоколу до набору. Облік реакції здійснювали на системі відеодокументації

VersaDoc 4000 MP (Bio-Rad, USA) з високочутливою камерою для детектування люмінесценції.

Обробку даних проводили за допомогою прикладеної до набору програми Ray Bio analysis tool software (S02-ААН-PDD-1). Розрахунок умовної концентрації здійснювали за формулою:

$$X(Ny) = X(y) \cdot P1/P(y),$$

де: $X(y) = X(Ny)$ – нормалізована інтенсивність сигналу для точки «X» на осі «у», P1 – середня сигнальна щільність позитивних контрольних точок на контрольній матриці; P (y) – середня сигнальна щільність позитивних контрольних точок на осі «у».

Концентрацію ДНК в генах визначали спектрофотометрично на спектрофотометрі Emplen і доводили до концентрації 1 мкг/мл у всіх пробах. Бісульфітну обробку виділеної ДНК проводили за допомогою набору EpiTest Plus Bisulfite Kits (Qiagen). Ампліфікацію ДНК проводили за допомогою набору QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen) за програмою: 950 C – 15 хв .; 95⁰ C - 30 сек., віджиг праймерів – 30 сек., елонгація – 72⁰ C - 30 сек. (39 циклів); 72⁰ C - 10 хв. (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

| | Праймер | T ⁰ C |
|--------------|---|------------------|
| <i>Rankl</i> | F-5' – [Biotin] TTTTGGATTTGATTAGTTTGATATAAGAA-3 | 52 |
| <i>Rankl</i> | R-5'-CATTTTCAACCACAACAATACTATTTAA-3 | |
| <i>Rankl</i> | Seq-AGTTAGGTGTGGGATATAGT | |
| <i>IFNg</i> | F-5'-[Biotin] TTTGTAAAGGTTTGAGAGGTTTTAGAAT-3' | 49 |
| <i>IFNg</i> | R-5'-CAAACCCATTATACCCACCTATACCA-3' | |
| <i>IFNg</i> | Seq- 5'-TTTTATACCTCCCCACTT-3' | |
| <i>LEP</i> | F-[Biotin]GAGTGTGAGGGGTATTTTGGATG | 52 |
| <i>LEP</i> | R-GCAACCATAATAAACCTACACCTTC | |
| <i>LEP</i> | Seq-AAACCCTACACCTTCTATCT | |

Піросеквенірування проводили на приладі PyroMark Q24, вміст метильованої ДНК в пробі оцінювали за допомогою програми PyroMark CpG software 2.01.

2.3.6 Біофізичні методи дослідження

Спектроколориметричний метод оцінки ступеня запалення ясен у пацієнтів з ХГП і МС заснований на зміні показників проникності і профарбування ясен розчином Ш-П, що фіксуються кількісно в оптичних і колірних показниках за допомогою спектроколориметра типу «Пульсар», адаптованого для стоматологічних цілей [133].

Спектроколориметрична оцінка функціонального стану мікрокапілярного русла ясен пацієнтів з ХГП і МС базується на зміні кровонаповнення капілярів і, як наслідок, спектра відбиття яснами світла видимого діапазону після 10-хвилинного нефізіологічного жувального навантаження з використанням жувальної гумки «Orbit без цукру». Спектри відбиття світла яснами і їх колірні параметри фіксувалися також за допомогою автоматичного спектроколориметра «Пульсар» [134]. Зміни в спектрах відбиття і пов'язаних з ними колірних параметрах ясен усереднювалися по групі.

Для визначення структурно-функціонального стану кісткової тканини у пацієнтів з ХГП і МС застосовували ультразвукову денситометрію на п'ятковій кістці за допомогою ультразвукового денситометра Osteo Syst SONOST 2000 (Корея) [367]. При цьому визначали такі показники:

- SOS (speed of sound) – швидкість поширення ультразвуку через кістку (м/с), показник, який детермінується еластичністю і щільністю кістки;
- BUA (broadband ultrasound attenuation) широкосмугове загасання (декремент) ультразвуку через кістку (дБ/МГц) – показник, який характеризує втрату інтенсивності ультразвуку в середовищі його поширення, і є відображенням не тільки щільності кістки, але і кількості, розмірів і просторової орієнтації трабекул кісткової тканини, тобто архітектоніки кістки;
- BQI (bone quality index) – індекс якості кістки (%), показник, який розраховується програмно на основі показників SOS і BUA.

Денситометричні дослідження проводили при первинному обстеженні пацієнтів.

Оцінка показників жирового обміну у пацієнтів з ХГП і МС проводилося за допомогою біоімпедансних аналізаторів компонент складу тіла ABC-01 «Медасс» (Росія) [118] і OMRON BF511 (Японія) [215]. При цьому оцінювалися індекс маси тіла, жирова маса тіла, індекс жирової маси тіла і рівень вісцерального жиру в організмі.

Для оцінки впливу МС на механічні властивості кісткових тканин, що важливо при ортодонтичному переміщенні зубів, були проведені експериментальні дослідження на щурах по вимірюванню мікротвердості кісток щурів, у яких моделювали МС за допомогою дієти, наближеної до раціону сучасної людини (2-й етап експерименту). Вимірювання мікротвердості проводилось методом проникнення в кісткові тканини індентора – алмазної чотириохгранної пірамідки з реєстрацією одночасно сили (F), діючої на індентор, та глибини його проникнення (h). Мікротвердість (H, кг/мм²) розраховувалась, як відношення прикладеної сили до площі відбитку в кістковій тканині від пірамідки.

2.3.7 Статистична обробка даних

Всі результати досліджень оброблялися статистично за допомогою програми STATISTICA 6.1 для оцінки похибок і їх достовірності.

Статистична обробка даних епігенетичних досліджень проводилася за допомогою програми STATISTICA 10.0.

Висновки до розділу 2:

- у розділі детально описані дизайн і методи дослідження;
- у роботі використані сучасні клінічні, клініко-лабораторні, експериментальні і математичні методи дослідження;
- використані в роботі препарати та прилади зареєстровані в Україні і мають дозвільні документи для застосування.

Матеріали розділу опубліковані в працях [1-34], наведених у додатку А.

РОЗДІЛ 3 СТОМАТОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ТА ЗУБОЩЕЛЕПНІ АНОМАЛІЇ У ДОРΟΣЛИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Метаболічний синдром в значній мірі впливає на стан організму, в тому числі і на виникнення та перебіг захворювань тканин порожнини рота та стан кісткового метаболізму. Тому необхідно було провести в наших дослідженнях аналіз стоматологічного статусу, функціонального стану кісткових тканин та поширеність зубощелепних аномалій у пацієнтів з метаболічним синдромом.

3.1 Стан твердих тканин зубів, тканин пародонту та рівня гігієни у пацієнтів із метаболічним синдромом

Результати стану твердих тканин зубів у пацієнтів з МС віком 20-60 років наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Інтенсивність карієсу зубів у пацієнтів з метаболічним синдромом

| Вік | КПВз | КПВп | Карієс | Пломба | Видалений | Ускладнення |
|-------------------------------------|----------|----------|----------|----------|-----------|-------------|
| 20-30 років (n = 16) | 10,1±1,3 | 10,3±1,2 | 2,6±0,4 | 6,4±0,7 | 1,3±0,15 | 0,7±0,1 |
| 31-40 років (n = 22) | 10,8±1,5 | 11,9±1,7 | 0,4±0,06 | 10,1±0,9 | 1,4±0,15 | 0 |
| 41-50 років (n = 34) | 15,5±1,8 | 16,2±1,5 | 1,0±0,14 | 13,1±1,2 | 2,1±0,23 | 0 |
| 51-60 років (n = 20) | 19,8±1,8 | 19,9±2,0 | 1,4±0,17 | 13,8±1,3 | 4,9±0,6 | 0,4±0,07 |
| Сер.знач. показників (n = 92) | 14,1±1,6 | 14,6±1,5 | 1,4±0,2 | 10,9±1,0 | 2,4±0,3 | 0,3±0,04 |

В середньому, у віці 20-60 років, інтенсивність карієсу зубів за індексом КПВз становила 14,1 зуба. Найбільша кількість каріозних зубів відмічено у віці 20-30 років (2,6 зуба), а найменше (за рахунок санації) – у віці 31-40 років (0,4 зуба). Необхідно звернути увагу на те, що з віком спостерігалась постійна тенденція до зростання кількості пломбувальних зубів в порівнянні з каріозними, і, в той же час, збільшувалась кількість видалених зубів.

Показники стану гігієни порожнини рота і тканин пародонту в осіб з МС наведені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2.

Показники стану гігієни порожнини рота і тканин пародонту у осіб з метаболічним синдромом

| Вік | РМА % | Silness-Loe | Stallard | Зубний камінь | Проба Ш-П | Кровоточивість |
|-------------------------------------|-------|-------------|-----------|---------------|-----------|----------------|
| 20-30 років (n = 16) | 32,60 | 1,12±0,10 | 1,52±0,16 | 1,21±0,13 | 2,50±0,30 | 1,19±0,10 |
| 31-40 років (n = 22) | 35,40 | 1,29±0,11 | 1,73±0,16 | 1,34±0,15 | 2,30±0,30 | 1,26±0,13 |
| 41-50 років (n = 34) | 39,50 | 1,75±0,18 | 1,82±0,19 | 1,39±0,14 | 1,90±0,22 | 1,43±0,16 |
| 51-60 років (n = 20) | 47,60 | 1,84±0,17 | 1,93±0,21 | 1,50±0,16 | 1,70±0,20 | 1,68±0,18 |
| Сер.знач. показників (n = 92) | 38,77 | 1,50±0,14 | 1,75±0,18 | 1,36±0,14 | 2,10±0,26 | 1,39±0,30 |

З віком у осіб з МС гігієнічний стан порожнини рота за індексами Silness-Loe і Stallard погіршувався, збільшувалась кровоточивість і наявність зубного каменю. Спостерігалися запальні процеси в тканинах пародонта, які також посилювались з віком за показниками РМА і проби Ш-П.

3.2 Стан кісткового метаболізму у пацієнтів із метаболічним синдромом

Функціональний стан кісткової тканини оцінювалося за результатами ультразвукового денситометричного дослідження (Sonost 2000) (табл.3.3).

Таблиця 3.3

Показники денситометрії у осіб з метаболічним синдромом

| Вік / Показники | SOS, м/с | BUA, дБ/МГц | BQI, ум.од. |
|-------------------------------------|---|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | Сер.статист.норма 1563,4±10,3 | Сер.статист.норма 55,2±4,1 | Сер.статист.норма 97,7±5,9 |
| 20-30 років (n = 16) | 1592,2±15,1 | 42,5±5,1 | 81,9±7,2 |
| 31-40 років (n = 22) | 1577,8±13,2 | 38,3±4,3 | 70,7±7,3 |
| 41-50 років (n = 34) | 1570,5±15,7 | 37,7±4,5 | 68,5±7,8 |
| 51-60 років (n = 20) | 1563,2±16,2 | 33,1±3,9 | 67,2±6,2 |
| Сер.знач. показників (n = 92) | 1575,92±15,05 | 37,9±4,45 | 72,1±7,125 |

Аналіз результатів проходження ультразвуку через п'яткову кістку у осіб з МС свідчить, що кращі показники функціонального стану кісткової тканини мали 20-30-річні пацієнти. З віком денситометричні показники погіршуються, що, на нашу думку, можна пояснити погіршенням обмінних процесів в організмі при МС. Слід підкреслити, що найбільш негативні зміни в кісткових тканинах при МС були пов'язані, в першу чергу, з порушеннями їх структури (BUA), а не зі ступенем їх мінералізації (SOS).

3.3 Частота зубощелепних аномалій у пацієнтів із метаболічним синдромом в порівнянні із середніми даними по Україні

Поширеність ЗЩА у осіб з МС порівнювали з результатами раніше проведених епідеміологічних обстежень пацієнтів у віці 20-60 років в містах України: Одеса, Кривий Ріг, смт Машівка, смт Арциз [51].

На рисунку 1 наведені середні показники частоти ЗЩА у дорослих різних міст України [51] в порівнянні з аналогічними показниками у осіб з МС. З наведеної діаграми видно, що, за винятком глибокого і відкритого прикусу, у пацієнтів з МС частота різних ЗЩА значно перевищує аналогічні середні показники по Україні, що, на наш погляд, необхідно враховувати при розробці лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування ЗЩА при наявності такої соматичної патології, як МС.

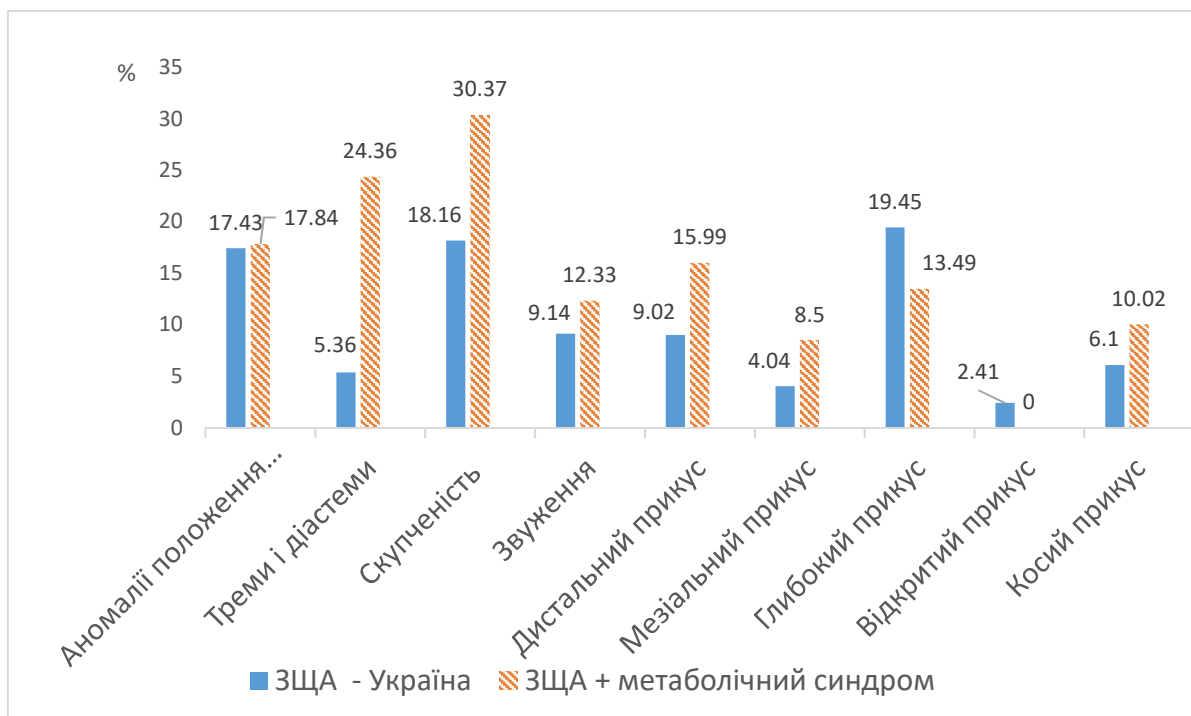


Рис. 3.1. Частота зубощелепних аномалій у дорослих України та у осіб з метаболічним синдромом

Висновки до розділу 3:

- інтенсивність карієсу зубів за індексом КПВз у дорослих пацієнтів з метаболічним синдромом була досить високою (14,1 зуба);
- з віком у осіб з МС гігієнічний стан порожнини рота погіршувався, збільшилися показники кровоточивості та зубного каменю, показники запальних процесів;
- найбільш негативні зміни в кісткових тканинах при МС пов'язані, в першу чергу, з порушеннями структури кісткової тканини, а не із ступенем її мінералізації, про що свідчать показники BUA та SOS відповідно;
- у пацієнтів з МС частота більшості показників ЗЩА значно перевищувала аналогічні середні показники по Україні.

Матеріали розділу опубліковані в працях [16, 26, 32], наведених у додатку А.

**РОЗДІЛ 4 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ НА ТВАРИНАХ
ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ СУПРОВОДУ
ОРТОДОНТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ
СИНДРОМОМ ТА ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ
ПАРОДОНТИТОМ**

4.1 Мікротвердість кісткових тканин щурів при моделюванні метаболічного синдрому

Моделювання метаболічного синдрому у щурів здійснювали в цьому експерименті за допомогою аліментарного жирового навантаження – високожирового раціону (ВЖР), а також додаткового моделювання дисбіозу і імунодефіциту, які зазвичай супроводжують МС (розділ 2.2). Результати вимірювання мікротвердості кісток щурів, які проводились для оцінки впливу МС на механічні властивості кісткових тканин, приведені на рисунках 4.1-4.2.

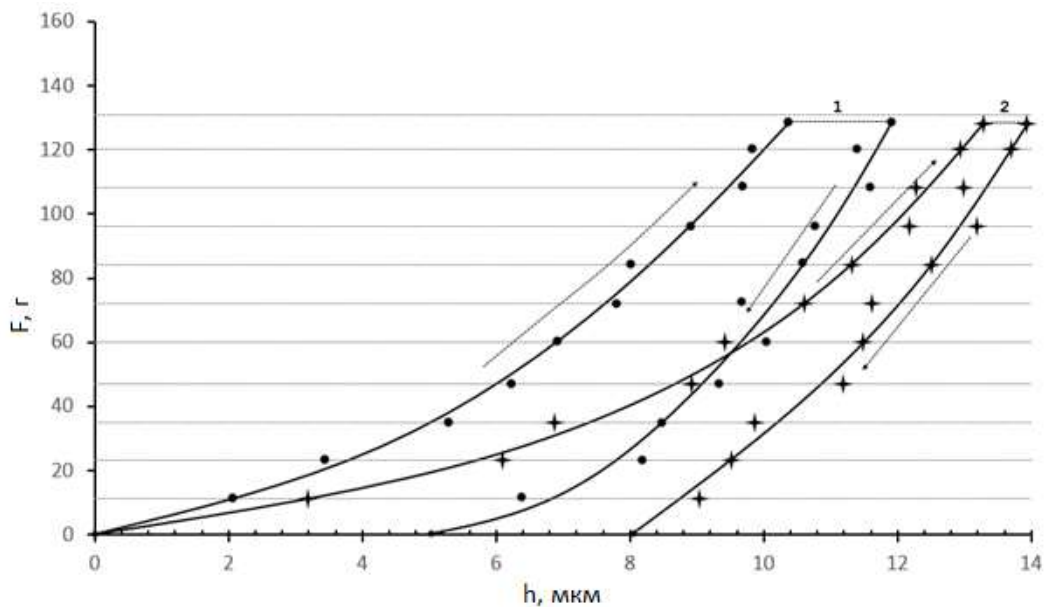


Рис. 4.1 Навантажно-розвантажувальний цикл вимірювання мікротвердості кісткових тканин щурів. 1 – інтактні щури, 2 – модель МС (витримка в кінці навантаження – 30 сек; кожна точка на кривих представляє собою середнє значення 5 вимірів; h – глибина проникнення індентора; F – сила, прикладена до індентеру)

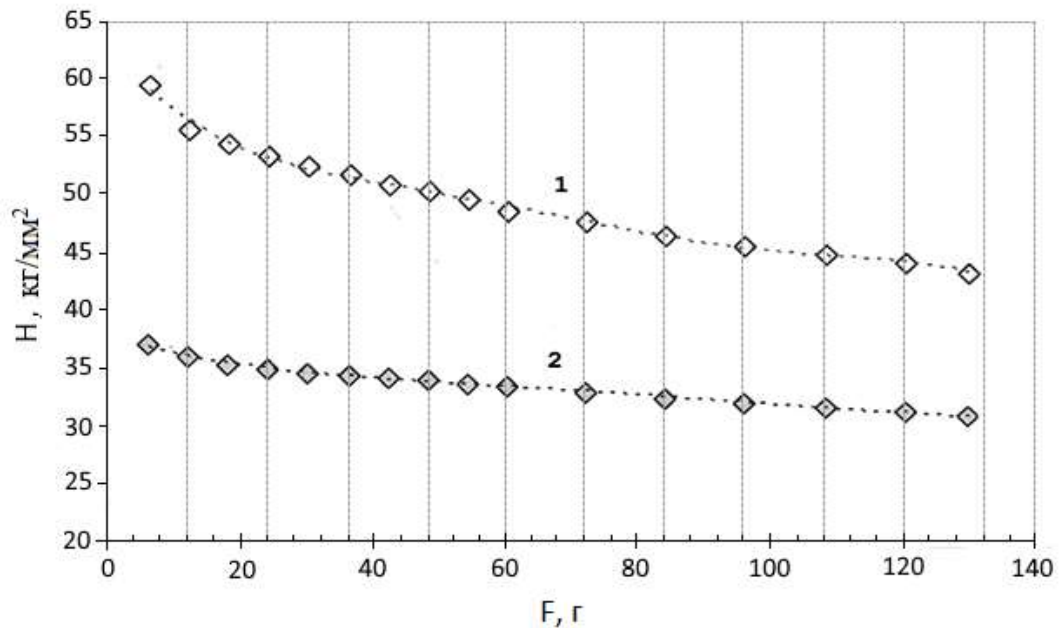


Рис. 4.2 Залежність мікротвердості кісткових тканин щурів від прикладеного до індентера навантаження. 1 – інтактні щури, 2 – модель МС (кожна точка на кривих представляє собою середнє значення 5 вимірів; Н – мікротвердість; F – сила, прикладена до індентера)

Отримані результати свідчать про те, що моделювання МС суттєво впливало на механічні властивості кісткових тканин щурів (мікротвердість), величина якої була майже в 2 рази менше ніж у щурів інтактної групи.

4.2 Вплив на стан тканин ротової порожнини щурів вітамінно-мінеральних комплексів «Мідь активна», «Магній активний», «Кремній активний» та «Хром активний» в умовах моделювання метаболічного синдрому та хронічного генералізованого пародонтиту

Значну роль в регуляції більшості біохімічних процесів, що протікають в живому організмі, відіграють мікроелементи. Особливо важлива їх роль при різних патологіях, таких як метаболічний синдром, і зовнішніх стоматологічних втручаннях, таких як, ортодонтичне переміщення зубів та імплантологія. Тому, на першому етапі експерименту на фоні моделювання метаболічного синдрому була проведена оцінка впливу на тканини пародонту

і кров щурів мінерально-вітамінних комплексів «Мідь активна», «Магній активний», «Хром активний» і «Кремній активний».

У дослід були взяті білі щури-самці 1,5-2-х міс. віку.

Комплекс «Мідь активна» протягом 70 днів експерименту щури переносили нормально. Приріст маси тіла значно збільшувався, після дослід збільшувалася також окружність середньої частини тулуба щурів (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Вплив комплексу «Мідь активна» на морфометричні показники щурів
($M \pm m$; p)**

| Показники | Групи тварин | | | |
|--|--------------|--------------|--------------------|---------------------|
| | модель МС | | МС+ «Мідь активна» | |
| | до дослід | після дослід | до дослід | після дослід |
| Маса щурів (г) | 105±7,4 | 290±31,9 | 93±9,7 | 258±20,1 p<0,001 |
| Окружність живота щурів (середня частина тулуба, см) | 13,9±0,4 | 17,8±1,0 | 12,5±0,5 | 17,9±0,3 p<0,001 |
| Маса вісцеральних органів (г): -печінка | - | 10,9±0,4 | - | 12,6±0,8 p |
| -нирки (з жиром) | - | 10,8±2,9 | - | 6,9±0,5 p |
| -яєчка (з жиром) | - | 10,3±1,6 | - | 7,9±0,7 p |

Примітка: p – показник достовірності у порівнянні з групою «модель МС».

Під дією комплексу «Мідь активна» маса вісцеральних органів (нирки і яєчка з жиром) недостовірно знижувалася на 36% і на 23% відповідно. Маса печінки, навпаки, мала тенденцію до збільшення (на 16%) у порівнянні з групою «Модель МС».

Комплекс «Мідь активна» істотно знижував основні показники сироватки крові щурів, що характеризують прояви експериментального МС – вміст триглицеридів і загального холестерину. Рівень холестерину ЛПВЩ при

цьому збільшувався в 1,5 рази, не досягаючи, однак, рівня інтактної групи (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Вплив комплексу «Мідь активна» на біохімічні показники сироватки крові щурів ($M \pm m$; p)

| Показники | Групи тварин | | |
|---------------------------------------|--------------|---------------------------|---|
| | інтактна | модель МС | МС+ «Мідь активна» |
| Вміст: -тригліцеридів (ммоль/л) | 1,53±0,03 | 2,22±0,02 $p < 0,001$ | 1,70±0,02 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ |
| -холестерину (ммоль/л) | 5,31±0,09 | 6,31±0,03 $p < 0,001$ | 5,80±0,04 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ |
| -ЛПВП (ммоль/л) | 4,04±0,18 | 1,69±0,05 | 2,52±0,03 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ |
| -глюкози (ммоль/л) | 2,32±0,07 | 5,20±0,07 $p < 0,001$ | 2,53±0,10 $p_1 < 0,001$ |
| -сечової кислоти (мкмоль/л) | 258±4,13 | 467±6,90 $p < 0,001$ | 253±2,88 $p_1 < 0,001$ |
| Активність: -АЛТ (ммоль/л) | 1,42±0,16 | 3,09±0,13 $p < 0,001$ | 1,38±0,03 $p_1 < 0,001$ |
| -АсАТ (мкмоль/л) | 0,53±0,010 | 0,81±0,011 $p < 0,001$ | 0,59±0,03 $p_1 < 0,001$ |

Примітка: p – показник достовірності розраховано у порівнянні з інтактною групою;
 p_1 – з групою «Модель МС».

Під впливом запропонованого нами комплексу рівень глюкози в сироватці крові щурів знижувався в 2 рази, сечової кислоти – в 1,8 рази. Вміст цих найважливіших для характеристики МС показників наближався до даних інтактних груп.

Комплекс поліпшував функціональний стан печінки щурів – активність АЛТ знижувалася в 2,2 рази, АсАТ – в 1,4 рази в порівнянні з групою «Модель МС» (табл. 4.2).

При вивченні резорбції кісткової тканини пародонту виявлені тенденції її зниження під дією комплексу на 11% на нижній і на верхній щелепах щурів у порівнянні з групою «Модель МС» (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Вплив комплексу «Мідь активна» на стан зубощелепної системи щурів
($M \pm m$; p)**

| Показники | Групи тварин | |
|--|--------------|---------------------|
| | модель МС | МС + «Мідь активна» |
| Резорбція кістки альвеолярного відростка (%): | | |
| нижня щелепа | 36,2±1,3 | 32,1±1,8 p=0,10 |
| верхня щелепа | 27,4±1,7 | 24,2±1,3 |
| Число каріозних уражень (в середньому на 1 щура) | 2,7±0,2 | 2,0±0,2 p=0,03 |
| Глибина уражень зубів карієсом (в балах) | 3,0±0,3 | 2,1±0,3 p=0,06 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей у порівнянні з групою «модель МС».

На верхній щелепі щурів достовірного зниження резорбції виявлено не було. При цьому у них знижувалися число і глибина уражень зубів карієсом.

Отримані дані узгоджуються з результатами вивчення мінерального обміну в кісткових тканинах пародонта. Під дією комплексу в них достовірно збільшувалася активність ЛФ – маркерного ферменту остеобластів, а також вміст кальцію і фосфору (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Вплив комплексу «Мідь активна» на стан мінерального обміну в
кісткових тканинах щелеп щурів ($M \pm m$; p)**

| Групи тварин | Активність ЩФ (нмоль/с·г) | Вміст | |
|--------------------|------------------------------|------------------------|----------------------|
| | | кальцію (ммоль/г) | фосфору (ммоль/г) |
| Модель МС | 330±2,90 | 0,32±0,0015 | 1,10±0,080 |
| МС+ «Мідь активна» | 348±7,26 p=0,05 | 0,35±0,0055 p<0,001 | 1,66±0,07 p<0,001 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей у порівнянні з групою «модель МС».

Активність КФ в кістці альвеолярного відростка при цьому знижувалася вдвічі, результатом чого і стало зниження резорбційних процесів.

У м'яких тканинах пародонта під впливом комплексу знижувалися запальні процеси, про що свідчило зниження в 1,2 рази в слизовій оболонці порожнини рота активності КФ (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Вплив комплексу «Мідь активна» на активність кислій фосфатази та еластази в сироватці крові та тканинах пародонта щурів ($M \pm m$; p)

| Показники | Групи тварин | |
|--|---------------------------------|-----------------------|
| | модель МС | МС+ «Мідь активна» |
| | слизова оболонка порожнини рота | |
| Активність: КФ (нкат/г) | 22,3±0,81 | 18,0±0,49 p=0,004 |
| | кістка альвеолярного відростка | |
| | 24,4±1,82 | 12,5±2,30 p=0,004 |
| | сироватка крові | |
| Активність еластази (мкат/л; мкат/кг) | 157±9,65 | 130±6,77 p=0,04 |
| | кістка альвеолярного відростка | |
| | 0,270±0,036 | 0,187±0,014 p=0,07 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей у порівнянні з групою «модель МС».

Активність еластази в кісткових тканинах знижувалася при цьому в 1,4 рази, в сироватці крові – на 17%.

Результати впливу комплексу «Мідь активна» на стан міжклітинного матриксу сполучної тканини пародонту представлені в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

**Вплив комплексу «Мідь активна» на стан міжклітинного матриксу
сполучної тканини пародонта та сироватки крові щурів ($M \pm m$; p)**

| Показники | Групи тварин | |
|---|---------------------------------|-----------------------------|
| | модель МС | МС+«Мідь активна» |
| | сироватка крові | |
| Вміст: -сіалових кислот (ммоль/л) | 2,50±0,05 | 1,89±0,05 $p < 0,001$ |
| | слизова оболонка порожнини рота | |
| Вміст: -ГАГ (мг/г) | 0,95±0,010 | 0,94±0,01 |
| -оксипроліну (мкмоль/г) | | |
| - вільного | 346±14,2 | 340±10,0 |
| - зв'язаного | 60,0±3,50 | 74,0±2,80 $p = 0,012$ |
| - загального | 406±10,6 | 414±10,5 |
| -магнію (ммоль/г) | 0,77±0,020 | 0,80±0,017 |
| | кістка альвеолярного відростка | |
| Вміст: -ГАГ (мг/г) | 0,38±0,096 | 0,76±0,035 $p = 0,007$ |
| оксипроліну (мкмоль/г) | | |
| - вільного | 265±3,50 | 302±19,0 $p = 0,08$ |
| - зв'язаного | 32,3±3,00 | 41,0±0,16 $p = 0,016$ |
| - загального | 297±14,0 | 343±15,0 $p = 0,05$ |
| -магнію (ммоль/г) | 0,011±0,0017 | 0,027±0,0015 $p < 0,001$ |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей у порівнянні з групою «модель МС».

Як видно з даних таблиці 4.6, рівень ГАГ в слизовій оболонці порожнини рота щурів під дією комплексу практично не змінювався. Комплекс «Мідь активна» збільшував в слизовій оболонці вміст пов'язаного оксипроліну на 23% і істотно не впливав на рівень загального оксипроліну.

Зниження вмісту сіалових кислот на 24% говорить, з одного боку, про протизапальні властивості комплексу, а з іншого – про відновлення під його впливом глікопротеїнів міжклітинного матриксу сполучної тканини.

У кістках альвеолярного відростка щурів, на відміну від слизової оболонки порожнини рота, вміст ГАГ під дією комплексу збільшувався вдвічі. Рівень вільного оксипроліну при цьому збільшувався на 14%, пов'язаного – на 27%, загального – на 15%. Виявлене збільшення вмісту магнію в кістці альвеолярного відростка в 2,5 рази підтверджує поліпшення при цьому стану міжклітинного матриксу кісткової тканини, тому що відомо, що магній необхідний для його нормального метаболізму (табл. 4.6).

Комплекс «Мідь активна» достовірно знижував вміст МДА в сироватці крові щурів, що говорить про його антиоксидантні властивості. У кістці альвеолярного відростка, на відміну від слизової оболонки порожнини рота, комплекс істотно знижував рівень перекисних продуктів і активував каталазу і глутатіон-пероксидазу (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Вплив комплексу «Мідь активна» на вміст МДА і активність антиоксидантних ферментів в сироватці крові і тканинах пародонта щурів ($M \pm m$; p)

| Групи тварин | Показники | | |
|-------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| | Вміст МДА (нмоль/мл; нмоль/г) | Активність | |
| | | каталази (мкат/мл; мкат/г) | ГПО (мкмоль/с·мл; мкмоль/с·г) |
| | сироватка крові | | |
| Модель МС | 5,80±0,30 | 4,47±1,23 | 1,21±0,70 |
| МС+«Мідь активна» | 4,87±0,09 p=0,011 | 3,78±0,45 | 2,29±0,16 |
| | слизова оболонка порожнини рота | | |
| Модель МС | 54,7±5,81 | 65,5±7,23 | 74,0±12,6 |
| МС+«Мідь активна» | 60,6±1,05 | 58,6±4,36 | 60,7±8,58 |
| | кістка альвеолярного відростка | | |
| Модель МС | 4,64±0,37 | 9,96±1,23 | 30,7±5,52 |
| МС+«Мідь активна» | 3,20±0,23 p=0,013 | 12,4±0,64 p=0,08 | 52,2±6,68 p=0,05 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей у порівнянні з групою «модель МС».

Вітамінно-мінеральний комплекс «Магній активний» в сироватці крові щурів знижував в порівнянні з групою «модель МС» рівень тригліцеридів в 1,36 рази, холестерину – в 1,14 раз, глюкози – 2,4 рази, сечової кислоти – в 1,7 рази, активність АЛТ – в 2 рази і АсАТ – в 2 рази і збільшував вміст ЛПВЩ в 1,6 рази (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Вплив комплексу «Магній активний» на біохімічні показники сироватки крові щурів ($M \pm m$; p ; p_1)

| Показники | Групи тварин | | |
|---------------------------------------|--------------|--------------------------|--|
| | інтактна | модель МС | МС+«Магній активний» |
| Вміст: -тригліцеридів (ммоль/л) | 1,53±0,03 | 2,22±0,02 $p < 0,001$ | 1,63±0,02 $p = 0,016$ $p_1 < 0,001$ |
| -холестерину (ммоль/л) | 5,31±0,09 | 6,31±0,03 $p < 0,001$ | 5,51±0,03 $p_1 < 0,001$ |
| -ЛПВП (ммоль/л) | 4,04±0,18 | 1,69±0,05 $p < 0,001$ | 2,65±0,08 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ |
| -глюкози (ммоль/л) | 2,32±0,07 | 5,20±0,07 $p < 0,001$ | 2,40±0,02 $p_1 < 0,001$ |
| -сечової кислоти (мкмоль/л) | 258±4,13 | 467±6,90 $p < 0,001$ | 275±3,51 $p = 0,011$ $p_1 < 0,001$ |
| Активність: -АЛТ (ммоль/г·л) | 1,42±0,16 | 3,09±0,13 $p < 0,001$ | 1,55±0,022 $p_1 < 0,001$ |
| -АсАТ (мкмоль/г·л) | 0,53±0,010 | 0,81±0,011 | 0,61±0,014 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи;

p_1 – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС».

Крім того, комплекс «Магній активний» в процесі експерименту знижував в порівнянні з групою «Модель МС» на 15% резорбцію кісткової тканини пародонту (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Вплив комплексу «Магній активний» на стан зубощелепної системи щурів ($M \pm m$; p)

| Показники | Групи тварин | |
|--|--------------|----------------------|
| | модель МС | МС+«Магній активний» |
| Резорбція кістки альвеолярного відростка (%): | | |
| нижня щелепа | 36,2±1,3 | 31,4±0,9 p=0,013 |
| верхня щелепа | 27,4±1,7 | 22,8±1,7 p=0,09 |
| середні значення | 31,8±1,5 | 27,1±1,3 p=0,04 |
| Число каріозних уражень (в середньому на 1 щура) | 2,7±0,2 | 2,5±0,5 p>0,05 |
| Глибина уражень зубів карієсом (в балах) | 3,0±0,3 | 2,6±0,6 p>0,05 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС».

Під впливом комплексу «Магній активний» в кісткових тканинах пародонта щурів достовірно збільшувалася активність ЛФ, вміст кальцію і фосфору, що свідчить про значне поліпшення при цьому в них мінерального обміну (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Вплив комплексу «Магній активний» на стан мінерального обміну в кістковій тканині пародонта щурів ($M \pm m$; p)

| Групи тварин | Активність ЩФ (нмоль/с·г) | Вміст | |
|----------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | кальцію (ммоль/г) | фосфору (ммоль/г) |
| Модель МС | 330±2,90 | 0,32±0,0015 | 1,10±0,080 |
| МС+«Магній активний» | 380±15,4 p=0,012 | 0,49±0,015 p<0,001 | 2,04±0,090 p<0,001 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС».

У кісткових тканинах альвеолярного відростка щурів під дією комплексу також знижувалася вдвічі активність КФ, що узгоджується зі зменшенням у них процесів резорбції. Зменшувалася на 26% і активність еластази (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Вплив комплексу «Магній активний» на маркери остеогенезу в кісткових тканинах пародонта щурів ($M \pm m$; p)

| Показники | Групи тварин | |
|-------------------------------|------------------|-------------------------------|
| | модель МС | МС+ «Магній активний» |
| Активність КФ (нкат/г) | 24,4 \pm 1,82 | 11,8 \pm 4,00 $p=0,03$ |
| Активність еластази (мкат/кг) | 0,27 \pm 0,036 | 0,20 \pm 0,0075 $p=0,08$ |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС».

В таблиці 4.12 представлені результати впливу комплексу на стан сполучної тканини пародонта щурів.

Таблиця 4.12

Вплив комплексу «Магній активний» на стан міжклітинного матриксу сполучної тканини пародонту і сироватки крові щурів ($M \pm m$; p)

| Показники | Групи тварин | |
|--------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | модель МС | МС+«Магній активний» |
| 1 | 2 | 3 |
| | сироватка крові | |
| Вміст: -сіалових кислот (ммоль/л) | 2,50 \pm 0,05 | 1,73 \pm 0,04 $p<0,001$ |
| | слизова оболонка порожнини рота | |
| Вміст: -ГАГ (мг/г) | 0,35 \pm 0,010 | 0,77 \pm 0,008 $p<0,001$ |
| -оксипроліну (мкмоль/г) | | |
| -вільного | 346 \pm 14,2 | 340 \pm 6,80 |
| -зв'язаного | 60,0 \pm 3,50 | 82,0 \pm 11,4 $p=0,10$ |
| -загального | 406 \pm 10,6 | 422 \pm 4,50 |

Продовження табл. 4.12

| 1 | 2 | 3 |
|------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| -магнію (ммоль/г) | 0,74±0,020 | 0,72±0,017 |
| | кістка альвеолярного відростка | |
| Вміст: -ГАГ (мг/г) | 0,38±0,096 | 0,79±0,008 p=0,006 |
| оксипроліна (мкмоль/г) | | |
| - вільного | 265±3,50 | 267±31,0 |
| - зв'язаного | 32,3±6,00 | 56,0±4,00 p=0,01 |
| - загального | 297±14,0 | 323±6,00 p=0,11 |
| -магнію (ммоль/г) | 0,011±0,0017 | 0,028±0,0006 p<0,001 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС».

Отримані результати свідчать про те, що комплекс за 70 днів досліджу збільшував вміст ГАГ в слизовій оболонці порожнини рота і кістках альвеолярного відростка щурів в 2,2 рази і в 2,1 рази відповідно (табл. 4.12). Комплекс позитивно вплинув на стан колагену тканин пародонта тварин. Так, в слизовій оболонці порожнини рота і в кістковій тканині пародонта збільшувався рівень пов'язаного оксипроліну. Рівень загального оксипроліну також мав тенденцію до збільшення. Вміст іонів магнію в даному об'єкті дослідження збільшувалася в 2,5 рази. Вміст сіалових кислот в сироватці крові знижувався в 1,4 рази, що говорить про відновлення глікопротеїнів міжклітинного матриксу сполучної тканини під дією комплексу.

Про антиоксидантні властивості комплексу «Магній активний» свідчило і зниження в дослідній групі щурів вмісту перекисних продуктів, реєстрований за рівнем МДА. У сироватці крові рівень МДА знижувався на 24%, а активність ГПО збільшувалася вдвічі (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Вплив комплексу «Магній активний» на вміст МДА і активність антиоксидантних ферментів в крові і тканинах пародонта щурів (M±m;p)

| Групи тварин | Показники | | |
|----------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| | Вміст МДА (нмоль/г) | Активність | |
| | | каталази (мкат/мл; мкат/г) | ГПО (мкмоль/с·мл; мкмоль/с·г) |
| | сироватка крові | | |
| Модель МС | 5,80±0,30 | 4,47±1,23 | 1,21±0,70 |
| МС+«Магній активний» | 4,59±0,28 p=0,015 | 3,36±0,39 p>0,05 | 2,54±0,12 p=0,09 |
| | слизова оболонка порожнини рота | | |
| Модель МС | 54,70±5,81 | 65,50±7,23 | 74,0±12,6 |
| МС+«Магній активний» | 57,50±1,92 p>0,05 | 51,80±3,95 p>0,05 | 81,00±2,40 p>0,05 |
| | кістка альвеолярного відростка | | |
| Модель МС | 4,64±0,07 | 9,96±1,23 | 30,70±5,52 |
| МС+«Магній активний» | 3,90±0,09 p<0,05 | 13,50±0,10 p<0,05 | 61,50±5,05 p<0,01 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС».

У слизовій оболонці порожнини рота тварин комплекс достовірно не змінював вміст МДА і активність антиоксидантних ферментів. У кістці альвеолярного відростка, на відміну від м'яких тканин пародонта, комплекс знижував рівень перекисних продуктів на 16% і збільшував активність каталази на 36%, а ГПО – в 2 рази.

В результаті моделювання МС у щурів суттєво зросли маса тіла і окружність живота. Під впливом комплексу «Кремній активний» в сироватці крові щурів значно знижувалися рівні тригліцеридів і холестерину в порівнянні з групою «Модель МС». При цьому рівень ЛПВЩ збільшувався в 1,4 рази, а вміст глюкози знижувався вдвічі і практично відповідав даним інтактної групи (табл. 4.14). В умовах дії комплексу рівень сечової кислоти в

сироватці крові також знижувався в 2 рази в порівнянні з контрольною групою і був достовірно нижче, ніж в інтактній групі (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

**Біохімічні показники сироватки крові щурів під дією комплексу
«Кремній активний» ($M \pm m$; p ; p_1)**

| Показники | Групи тварин | | |
|---------------------------------------|--------------|---------------------------|--|
| | інтактна | модель МС | МС+ «Кремній активний» |
| Вміст: -тригліцеридів (ммоль/л) | 1,53±0,03 | 2,22±0,02 $p < 0,001$ | 1,78±0,02 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ |
| -холестерину (ммоль/л) | 5,31±0,09 | 6,31±0,03 $p < 0,001$ | 5,83±0,03 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ |
| -ЛПВЩ (ммоль/л) | 4,04±0,18 | 1,69±0,05 $p < 0,001$ | 2,40±0,02 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ |
| -глюкози (ммоль/л) | 2,32±0,07 | 5,20±0,07 $p < 0,001$ | 2,52±0,03 $p = 0,02$ $p_1 < 0,001$ |
| -сечової кислоти (мкмоль/Г·л) | 258±4,13 | 467±6,90 $p < 0,001$ | 233±6,52 $p = 0,01$ $p_1 < 0,001$ |
| Активність: -АЛТ (ммоль/Г·л) | 1,42±0,16 | 3,09±0,13 $p < 0,001$ | 1,59±0,07 $p > 0,05$ $p_1 < 0,001$ |
| -АсАТ (мкмоль/Г·л) | 0,53±0,010 | 0,81±0,011 $p < 0,001$ | 0,63±0,013 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи;
 p_1 – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС».

При цьому активність трансаміназ (АЛТ і АСТ) в сироватці крові щурів знижувалася в 1,9 і в 1,3 рази відповідно. Про значне поліпшення функціонування печінки під дією комплексу свідчила також повна нормалізація активності АЛТ в порівнянні з інтактною групою (табл. 4.14).

Під впливом комплексу в кістковій тканині пародонту також знижувалася інтенсивність резорбтивних процесів: на нижній щелепі – на 19%, на верхній – на 18%. У той же час число каріозних уражень щодо контрольної групи істотно не змінювалося (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Вплив комплексу «Кремній активний» на стан зубощелепної системи щурів ($M \pm m$; p)

| Показники | Групи тварин | |
|--|--------------|------------------------|
| | модель МС | МС+ «Кремній активний» |
| Резорбція кістки альвеолярного відростка (%): | | |
| нижня щелепа | 36,2±1,3 | 29,3±1,0 p=0,003 |
| верхня щелепа | 27,4±1,7 | 22,5±1,0 p=0,04 |
| Число каріозних уражень (в середньому на 1 щура) | 2,7±0,2 | 2,6±0,4 p>0,05 |
| Глибина уражень зубів карієсом (в балах) | 3,0±0,3 | 2,9±0,6 p>0,05 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС».

У кістці альвеолярного відростка щурів при цьому знижувалася активність кислої фосфатази, як маркерного ферменту остеокластів (табл. 4.16).

Про протизапальні властивості комплексу свідчило і зниження активності еластази в сироватці крові тварин – в 1,35 рази (табл. 4.16). Комплекс також в 1,5 рази знижував в м'яких тканинах пародонта щурів активність прозапального ферменту кислої фосфатази, збільшену при моделюванні метаболічного синдрому (табл. 4.16).

Таблиця 4.16

Вплив комплексу «Кремній активний» на активність кислій фосфатази і еластази в сироватці крові і тканинах пародонта щурів ($M \pm m$; p)

| Показники | Групи тварин | |
|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| | модель МС | МС+ «Кремній активний» |
| | слизова оболонка порожнини рота | |
| Активність: КФ (нкат/г) | 22,3±0,81 | 14,8±0,65 $p < 0,001$ |
| | кістка альвеолярного відростка | |
| | 24,4±1,82 | 13,8±3,00 $p = 0,03$ |
| | сироватка крові | |
| Активність еластази (мкат/л) | 157±9,65 | 116±12,1 $p = 0,03$ |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС».

Активність лужної фосфатази в кістковій тканині пародонту (маркерного ферменту остеобластів) під дією комплексу достовірно збільшувалася на 17%. Вміст кальцію і фосфору при цьому мав тільки тенденцію до збільшення (табл. 4.17).

Таблиця 4.17

Вплив комплексу «Кремній активний» на стан мінерального обміну в кістковій тканині пародонта щурів ($M \pm m$; p)

| Групи тварин | Активність ЛФ (нмоль/с·г) | Вміст | |
|------------------------|------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| | | кальцію (ммоль/г) | фосфору (ммоль/г) |
| Модель МС | 330±2,90 | 0,32±0,0015 | 1,10±0,080 |
| МС+ «Кремній активний» | 385±17,1 $p = 0,011$ | 0,36±0,021 $p = 0,08$ | 1,45±0,16 $p = 0,08$ |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС».

Комплекс «Кремній активний» позитивно вплинув і на стан міжклітинного матриксу сполучної тканини пародонту щурів. Так, під його

впливом в 2,3 рази збільшувався вміст ГАГ в слизовій оболонці порожнини рота (табл. 4.18).

Таблиця 4.18

Вплив комплексу «Кремній активний» на стан міжклітинного матриксу сполучної тканини пародонту і сироватки крові щурів ($M \pm m$; p)

| Показники | Групи тварин | |
|---|---------------------------------|------------------------|
| | модель МС | МС+ «Кремній активний» |
| 1 | 2 | 3 |
| | сироватка крові | |
| Вміст: -сіалових кислот (ммоль/л) | 2,50±0,05 | 2,17±0,056 p=0,002 |
| | слизова оболонка порожнини рота | |
| Вміст: -ГАГ (мг/г) | 0,35±0,010 | 0,82±0,010 p<0,001 |
| -оксипроліну (мкмоль/г) | | |
| -вільного | 346±14,2 | 379±10,2 p=0,09 |
| -зв'язаного | 60,0±3,50 | 96,9±4,2 p<0,001 |
| -загального | 406±10,6 | 476±15,9 p=0,004 |
| Вміст -магнію (ммоль/г) | 0,74±0,020 | 0,77±0,032 p>0,05 |
| | кістка альвеолярного відростка | |
| Вміст: -ГАГ (мг/г) | 0,38±0,056 | 0,52±0,012 p<0,01 |
| оксипроліну (мкмоль/г) | | |
| -вільного | 265±3,50 | 295±13,7 p<0,01 |
| -зв'язаного | 32,3±6,00 | 36,9±6,00 |

Продовження табл.4.18

| | | |
|----------------------------|--------------|------------------------|
| -загального | 297±14,0 | 332±6,7 p=0,05 |
| Вміст -магнію (ммоль/г) | 0,011±0,0017 | 0,013±0,0020 p>0,05 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС».

У м'яких тканинах пародонта тварин комплекс поліпшував і процеси колагеноутворення. Так, рівень вільного оксипроліну під впливом комплексу при цьому збільшувався на 10%, загального – на 17%. Вміст пов'язаного оксипроліну збільшувався в 1,6 рази (табл. 4.18). В кістці альвеолярного відростка комплекс збільшував вміст вільного оксипроліну на 11%, загального оксипроліну – на 12% в порівнянні з групою «Модель МС» (табл. 4.18). Вміст ГАГ в кістці пародонту збільшувався на 37%. У той же час рівні іонів Mg^{2+} в м'яких і твердих тканинах пародонта під дією комплексу достовірно не змінювалися (табл. 4.18).

Комплекс «Кремній активний» відновлював глікопротеїни міжклітинного матриксу сполучної тканини пародонту щурів, про що можна судити із достовірного зниження (на 13%) вмісту сіалових кислот в сироватці крові за 70 днів дослідження (табл. 4.18).

Антиоксидантні властивості комплексу проявилися і на рівні організму експериментальних тварин. Під його впливом на 19% знижувався вміст МДА в сироватці крові, і в 2,6 рази збільшувалася активність ГПО (табл. 4.19).

Таблиця 4.19

Вплив комплексу «Кремній активний» на вміст МДА і активність антиоксидантних ферментів в сироватці крові і тканинах пародонта щурів (M±m; p)

| Групи тварин | Показники | | |
|-----------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| | Вміст МДА (нмоль/мл; нмоль/г) | Активність | |
| | | каталази (мкат/мл; мкат/г) | ГПО (мкмоль/с·мл; мкмоль/с·г) |
| | сироватка крові | | |
| Модель МС | 5,80±0,30 | 4,47±1,23 | 1,21±0,70 |
| МС+«Кремній активний» | 4,72±0,23 p=0,04 | 4,84±0,10 p>0,05 | 3,11±0,16 p=0,03 |
| | слизова оболонка порожнини рота | | |
| Модель МС | 54,7±5,81 | 65,5±7,23 | 74,0±12,6 |
| МС+«Кремній активний» | 57,8±0,10 p>0,05 | 68,6±6,12 p>0,05 | 77,4±5,72 p>0,05 |
| | кістка альвеолярного відростка | | |
| Модель МС | 4,64±0,37 | 9,96±1,23 | 30,7±5,52 |
| МС+«Кремній активний» | 3,77±0,15 p=0,05 | 16,9±1,37 p=0,007 | 66,1±11,9 p=0,03 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС».

Комплекс не вплинув на стан перекисних процесів в слизовій оболонці порожнини рота, в кістці альвеолярного відростка знижував інтенсивність процесів ПОЛ на 19%, про що судили із зниження рівня МДА (табл. 4.19). Крім того, в кістковій тканині пародонта комплекс збільшував в 2,2 рази активність ГПО – ферменту обміну глутатіону, а активність каталази – в 1,7 рази (табл. 4.19).

Дієтична добавка «Хром активний» за 70 днів досліджу на 12% знижувала масу тіла і на 35% – масу нирок з жиром щурів у порівнянні з групою щурів «Модель МС».

Під дією дієтичної добавки «Хром активний» в сироватці крові експериментальних тварин достовірно знижувався вміст тригліцеридів, рівень

ЛПВЩ збільшувався в 1,5 рази відносно показників групи «Модель МС». Рівень глюкози знижувався в 1,8 рази, а сечової кислоти – в 1,6 рази. Активність трансаміназ (АЛТ і АСТ) також знижувалася в порівнянні з даними групи «Модель МС» в 1,4 рази і в 1,3 рази відповідно (табл. 4.20).

Таблиця 4.20

Біохімічні показники сироватки крові щурів під дією дієтичної добавки «Хром активний» ($M \pm m$; p ; p_1)

| Показники | Групи тварин | | |
|---------------------------------------|--------------|---------------------------|--|
| | інтактна | модель МС | МС+«Хром активний» |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Вміст: -тригліцеридів (ммоль/л) | 1,53±0,03 | 2,22±0,02 $p < 0,001$ | 1,88±0,05 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ |
| -холестерину (ммоль/л) | 5,31±0,09 | 6,31±0,03 $p < 0,001$ | 5,86±0,05 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ |
| -ЛПВЩ (ммоль/л) | 4,04±0,18 | 1,69±0,05 | 2,56±0,10 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ |
| -глюкози (ммоль/л) | 2,32±0,07 | 5,20±0,07 $p < 0,001$ | 2,90±0,08 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ |
| -сечової кислоти (мкмоль/л) | 258±4,13 | 467±6,90 $p < 0,001$ | 294±3,26 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ |
| Активність: -АЛТ (ммоль/л) | 1,42±0,16 | 3,09±0,13 $p < 0,001$ | 2,17±0,15 $p = 0,005$ $p_1 < 0,001$ |
| -АсАТ (мкмоль/л) | 0,53±0,010 | 0,81±0,011 $p < 0,001$ | 0,61±0,015 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи;
 p_1 – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС».

Дієтична добавка також значно знижувала резорбцію кісткової тканини щурів (на нижній щелепі – на 15%, а на верхній – на 19%) (табл. 4.21).

Таблиця 4.21

Вплив дієтичної добавки «Хром активний» на стан зубощелепної системи щурів ($M \pm m$; p)

| Показники | Групи тварин | |
|--|--------------|---------------------|
| | модель МС | МС+«Хром активний» |
| Резорбція кістки альвеолярного відростка (%): | | |
| нижня щелепа | 36,2±1,3 | 30,8±0,8 p=0,04 |
| верхня щелепа | 27,4±1,7 | 22,2±1,5 p=0,04 |
| середні значення | 31,8±1,5 | 26,5±1,2 p=0,014 |
| Число каріозних уражень (в середньому на 1 щура) | 2,7±0,2 | 2,2±0,3 p>0,05 |
| Глибина уражень зубів карієсом (в балах) | 3,0±0,3 | 2,3±0,4 p>0,05 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС».

Дієтична добавка також дещо знижувала число і глибину каріозних уражень зубів щурів, а в кістці альвеолярного відростка збільшувала вміст кальцію в порівнянні з групою «Модель МС» (табл. 4.22).

У сироватці крові щурів під впливом дієтичної добавки «Хром активний» знижувався вміст сіалових кислот на 23%, а активність еластази зменшувалася з $157 \pm 9,65$ мкат/л до $136 \pm 3,27$ мкат/л, що говорить про протизапальні її ефекти, а також про часткове відновлення при цьому глікопротеїнів сполучної тканини. У той же час стан колагену, що реєструється за вмістом оксипроліну в слизовій оболонці порожнини рота, достовірно не змінювався в порівнянні з групою «Модель МС» (табл. 4.22).

Таблиця 4.22

Вплив дієтичної добавки «Хром активний» на стан мінерального обміну в кістковій тканині пародонта щурів ($M \pm m$; p)

| Групи тварин | Активність ЛФ (нмоль/с·г) | Активність КФ (нкат/г) | Вміст | |
|--------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| | | | кальцію (ммоль/г) | фосфору (ммоль/г) |
| Модель МС | 334±3,18 | 24,4±1,82 | 0,34±0,020 | 1,10±0,080 |
| МС+«Хром активний» | 337±2,40 $p > 0,05$ | 16,0±1,90 $p < 0,01$ | 0,40±0,010 $p = 0,04$ | 1,33±0,14 $p > 0,05$ |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС».

Дієтична добавка «Хром активний» збільшувала в кістці альвеолярного відростка рівень оксипроліну і гелю, що утворює основу міжклітинного матриксу (МКМ) сполучної тканини. Так, вміст вільного оксипроліну збільшувалася на 15%, загального оксипроліну – на 11%. Рівень ГАГ під впливом дієтичної добавки збільшувався в кістковій тканині пародонту вдвічі. При цьому було виявлено достовірне збільшення іонів магнію, що також свідчить про поліпшення стану МКМ кісткової тканини пародонту щурів (табл. 4.23).

Таблиця 4.23

Вплив дієтичної добавки «Хром активний» на стан міжклітинного матриксу сполучної тканини пародонту щурів ($M \pm m$; p)

| Показники | Групи тварин | |
|---|---------------------------------|--------------------------|
| | модель МС | МС+ «Хром активний» |
| 1 | 2 | 3 |
| | сироватка крові | |
| Вміст: -сіалових кислот (ммоль/л) | 2,50±0,05 | 1,93±0,04 $p < 0,001$ |
| | слизова оболонка порожнини рота | |
| Вміст: -ГАГ (мг/г) | 0,95±0,010 | 0,73±0,01 $p < 0,001$ |

Продовження табл. 4.23

| 1 | 2 | 3 |
|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| -оксипроліну (мкмоль/г) -вільного | 346±14,2 | 336±5,40 p>0,05 |
| -зв'язаного | 60,0±3,50 | 63,0±9,70 p>0,05 |
| -загального | 406±10,6 | 399±10,6 p>0,05 |
| -магнію (ммоль/г) | 0,77±0,020 | 0,65±0,017 p=0,002 |
| | кістка альвеолярного відростка | |
| Вміст: -ГАГ (мг/г) | 0,38±0,096 | 0,78±0,009 p=0,002 |
| оксипроліну (мкмоль/г) - вільного | 265±3,50 | 306±9,00 p=0,002 |
| - зв'язаного | 32,3±3,00 | 24,0±2,50 |
| - загального | 297±14,0 | 330±9,00 p=0,07 |
| -магнію (ммоль/г) | 0,012±0,001 | 0,020±0,00029 p<0,001 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС».

Вивчення вмісту продуктів ПОЛ виявило достовірне зниження під дією дієтичної добавки «Хром активний» рівня МДА в печінці в 1,5 рази і в 1,3 рази в кістки альвеолярного відростка тварин. Відповідно, в печінці щурів активність ГПО збільшувалася на 28%, а активність каталази мала лише тенденцію до збільшення (табл. 4.24).

Таблиця 4.24

Вплив дієтичної добавки «Хром активний» на вміст МДА і активність антиоксидантних ферментів в печінці і тканинах пародонта щурів (M±m; p)

| Групи тварин | Показники | | |
|--------------------|---------------------------------|----------------------|----------------------|
| | Вміст МДА (нмоль/г) | Активність | |
| | | каталази (мкат/г) | ГПО (мкмоль/с·г) |
| | печінка | | |
| Модель МС | 7,84±0,55 | 74,4±4,63 | 28,7±1,59 |
| МС+«Хром активний» | 5,36±0,11 p=0,003 | 85,1±4,59 p>0,05 | 36,7±2,86 p=0,04 |
| | слизова оболонка порожнини рота | | |
| Модель МС | 54,7±5,81 | 65,5±7,23 | 74,0±12,6 |
| МС+«Хром активний» | 51,7±0,79 p>0,05 | 62,7±9,12 p>0,05 | 79,2±11,3 p>0,05 |
| | кістка альвеолярного відростка | | |
| Модель МС | 4,64±0,37 | 9,96±1,23 | 30,7±5,52 |
| МС+«Хром активний» | 3,45±0,12 p=0,02 | 16,3±0,92 p=0,05 | 51,8±3,51 p=0,015 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС».

У слизовій оболонці порожнини рота під дією дієтичної добавки «Хром активний» вміст перекисних продуктів і активність антиоксидантних ферментів в умовах моделювання МС істотно не змінювалися, а активність ГПО і каталази в кістковій тканині пародонту збільшувалася в 1,7 рази і 1,6 рази відповідно (табл. 4.24).

4.3 Стан твердих тканин зубів, тканин пародонту, кісткових тканин та крові у щурів при моделюванні ортодонтиченого переміщення зубів, метаболічного синдрому та хронічного генералізованого пародонтиту на фоні лікувально-профілактичних заходів

В даному експерименті використовували 28 самців білих лабораторних щурів віком 16 місяців, масою 380-458 г. (см. раздел 2.2.).

Моделювання МС протягом 49 днів викликало достовірне збільшення абсолютної маси і відносного приросту маси тіла тварин (табл. 4.25). Проведення ортодонтичного переміщення зубів не мало істотного впливу на ці параметри. Профілактичне введення препаратів тваринам на фоні відтворення МС і ортодонтичного лікування ефективно запобігало збільшенню як абсолютного, так і відносного приросту маси тіла щурів (табл. 4.25).

Таблиця 4.25

**Приріст маси тіла щурів при моделюванні метаболічного синдрому,
ортодонтичного переміщення зубів і проведенні лікувально-
профілактичних заходів**

| Групи тварин | Абсолютний приріст маси, г | Відносний приріст маси, % |
|---|--|---------------------------|
| Інтактна n=7 | 45,1 ± 5,3 | 11,5 ± 1,2 |
| Модель МС n=7 | 78,0 ± 9,4 p < 0,01 | 32,1 ± 2,9 |
| Модель МС + ортодонтичного лікування n=7 | 69,3 ± 5,9 p < 0,01 p ₁ > 0,05 | 30,4 ± 2,7 |
| Модель МС + ортодонтичного лікування + ЛПК n=7 | 53,5 ± 5,9 p > 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 | 14,8 ± 1,9 |

Примітка: p – достовірність відмінностей від показників в інтактній групі;
p₁ – достовірність відмінностей від показників в групі «Метаболічний синдром»;
p₂ – достовірність відмінностей від показників в групі «Метаболічний синдром + ортодонтичне лікування».

У сироватці крові щурів 2-ї групи, яким моделювали МС, зареєстровано достовірне збільшення в порівнянні з інтактною групою рівня глюкози на 27,0%, малонового діальдегіду (МДА) – на 32,4% і активності еластази – на 31,6% (табл. 4.26). Отримані дані разом зі збільшенням маси підтверджують

розвиток МС у щурів 2-ї групи, а саме наявність гіперглікемії, системного запалення та активації перекисного окислення ліпідів (ПОЛ).

Фіксація пружин щурам 3-ї групи не змінила рівень глюкози в крові, але сприяла ще більшому підвищенню рівня МДА і активності еластази, що свідчить про негативний вплив ортодонтичного втручання, яке посилювало системне запалення і накопичення ПОЛ (табл. 4.26).

Таблиця 4.26

Рівень глюкози і маркерів запалення в сироватці крові щурів при моделюванні метаболічного синдрому, ортодонтичного переміщення зубів і проведенні лікувально-профілактичних заходів

| Групи щурів | Вміст глюкози, ммоль/л | Вміст МДА, ммоль/л | Активність еластази, мк-кат/л |
|--|---|---|--|
| Інтактна n=7 | 5,67 ± 0,23 | 0,68 ± 0,03 | 110,6 ± 7,3 |
| Модель МС n=7 | 7,20 ± 0,15 p < 0,001 | 0,90 ± 0,04 p < 0,001 | 145,6 ± 7,7 p < 0,01 |
| Модель МС + ортодонтичне лікування n=7 | 6,95 ± 0,32 p < 0,01 p ₁ > 0,05 | 1,36 ± 0,15 p < 0,005 p ₁ < 0,05 | 168,1 ± 7,6 p < 0,001 p ₁ < 0,05 |
| Модель МС + ортодонтичне лікування+ ЛПК n=7 | 6,03 ± 0,24 p > 0,05 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,05 | 0,73 ± 0,03 p > 0,05 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,01 | 124,5 ± 6,0 p > 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,001 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від інтактною групи;
p₁ – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС»;
p₂ – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС + ортодонтичне лікування».

Регулярне проведення профілактичних заходів перешкоджало підвищенню рівня глюкози, змісту МДА і активності еластази в сироватці крові тварин 4-ї групи. У порівнянні з показниками щурів 3-ї групи вміст глюкози у них був знижений на 13,2%, рівень МДА – на 46,3% і активність еластази – на 25,9%. При цьому всі досліджені показники не мали достовірних

відмінностей від відповідних значень в сироватці крові інтактної групи щурів (табл. 4.26).

У сироватці крові щурів 2-ї групи також зареєстровано підвищення активності уреазу в 2,5 рази і одночасне зменшення активності лізоциму на 19,6%, що говорить про зниження неспецифічного антимікробного захисту і збільшення мікробної контамінації. Моделювання патології МС призвело і до зниження антиоксидантного захисту організму щурів, про що уклали зі зменшення активності каталази в сироватці крові в 1,4 рази. Внаслідок ортодонтичного втручання в сироватці крові щурів 3-ї групи активність уреазу не змінилася, а такі показники неспецифічної резистентності як активність лізоциму і каталази знизилися ще більшою мірою (табл. 4.27).

Таблиця 4.27

Активність уреазу, лізоциму і каталази в сироватці крові щурів при моделюванні метаболічного синдрому, ортодонтичного переміщення зубів і проведенні лікувально-профілактичних заходів

| Групи щурів | Активність уреазу, мк-кат/л | Активність лізоциму, од/л | Активність каталази, мкат/л |
|---|---|--|---|
| Інтактна n=7 | 0,031 ± 0,004 | 92 ± 6 | 0,39 ± 0,5 |
| Модель МС n=7 | 0,078 ± 0,009 p < 0,001 | 74 ± 5 p = 0,05 | 0,26 ± 0,2 p < 0,05 |
| Модель МС + ортодонтичне лікування n=7 | 0,082 ± 0,007 p < 0,001 p ₁ > 0,05 | 61 ± 4 p < 0,001 p ₁ > 0,05 | 0,19 ± 0,2 p < 0,001 p ₁ > 0,05 |
| Модель МС + ортодонтичне лікування + ЛПК n=7 | 0,049 ± 0,006 p = 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,01 | 80 ± 7 p > 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05 | 0,43 ± 0,5 p > 0,05 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,001 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи;
p₁ – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС»;
p₂ – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС + ортодонтичне лікування».

Введення тваринам 4-ї групи профілактичного комплексу на фоні моделювання МС і переміщення зубів ефективно запобігало встановленим порушенням. Так, активність лізоциму і каталази відповідали нормальному рівню і достовірно перевищували значення у щурів 3-ї групи. Активність уреаз в сироватці крові щурів, яким проводили профілактику, достовірно зменшилася, але зберігалася високою по відношенню до рівня у інтактних тварин (табл. 4.27).

Розвиток патології МС у щурів 2-ї групи призводить до двократного зниження в сироватці крові щурів антиоксидантно-прооксидантного індексу (АПІ) і триразового збільшення ступеня дисбіозу (СД). Фіксація пружин посилила встановлені порушення, тобто додатково знизила АПІ і збільшила СД в сироватці крові щурів 3-ї групи. Регулярне проведення профілактичних заходів у тварин при моделюванні МС і ортодонтичного лікування дозволило істотно поліпшити ці показники. Так, індекс АПІ в сироватці крові щурів 4-ї групи підвищився до норми, а СД знизилася в 2,1 рази, але все ж перевищувала нормальні значення (табл. 4.28).

Таблиця 4.28

Показники антиоксидантно-прооксидантного індексу і ступеня дисбіозу в сироватці крові щурів при моделюванні метаболічного синдрому, ортодонтичного переміщення зубів і проведенні лікувально-профілактичних заходів

| Групи щурів | Антиоксидантно-прооксидантний індекс | Ступінь дисбіозу |
|--|---|---|
| 1 | 2 | 3 |
| Інтактна n=7 | 5,7 ± 0,7 | 1,03 ± 0,02 |
| Модель МС n=7 | 2,9 ± 0,4 p < 0,005 | 3,10 ± 0,24 p < 0,001 |
| Модель МС + ортодонтичне лікування n=7 | 1,4 ± 0,2 p < 0,001 p ₁ < 0,01 | 3,75 ± 0,28 p < 0,001 p ₁ > 0,05 |

Продовження табл. 4.28

| 1 | 2 | 3 |
|---|---|--|
| Модель МС + ортодонтичне лікування + ЛПК n=7 | 6,0 ± 0,8 p > 0,05 p ₁ < 0,005 p ₂ < 0,001 | 1,81 ± 0,14 p < 0,01 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,01 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи;
p₁ – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС»;
p₂ – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС + ортодонтичне лікування».

Тривалий аліментарний надлишок жиру в поєднанні з дисбіозом та імунodefіцитом привів до істотних метаболічних порушень в яснах щурів. При цьому в яснах тварин 2-ї групи спостерігалось підвищення активності уреазі на 46,2% і зменшення активності лізоциму на 23,9% (табл. 4.30). Ступінь дисбіозу в яснах щурів з МС зросла з 1,07 до 1,92. Отримані результати свідчать про те, що моделювання МС викликає в тканинах ясен кількісне збільшення умовно-патогенної і патогенної мікробіоти на фоні зниження неспецифічного антимікробного захисту.

Додаткове моделювання ортодонтичного лікування призвело до більш значного збільшення активності уреазі в яснах щурів, хоча активність лізоциму збереглася на рівні тварин 2-ї групи. В результаті СД в яснах щурів з МС після фіксації ортодонтичних пружин підвищилася до 2,52 (табл. 4.30).

Проведення профілактики у щурів з МС і ортодонтичним втручанням в деякій мірі запобігло в тканинах ясен надлишковому росту і розвитку патогенної мікробіоти, про що свідчило деяке зниження активності уреазі. При цьому застосування профілактичного комплексу сприяло збереженню активності лізоциму на високому рівні, відповідному рівню інтактних тварин. Завдяки високій активності лізоциму в яснах щурів 4-ї групи, які отримували профілактику, СД достовірно знизилася (табл. 4.29).

Таблиця 4.29

Активність уреазы, лізоциму і ступінь дисбіозу в яснах щурів при моделюванні метаболічного синдрому, ортодонтичного переміщення зубів і проведенні лікувально-профілактичних заходів

| Групи щурів | Активність уреазы, мк-кат/кг | Активність лізоциму, ед/кг | Ступінь дисбіозу |
|---|--|--|---|
| Інтактна n=7 | 1,04 ± 0,13 | 201 ± 10 | 1,07 ± 0,1 |
| Модель МС n=7 | 1,52 ± 0,10 p < 0,005 | 153 ± 5 p < 0,001 | 1,92 ± 0,16 p < 0,001 |
| Модель МС + ортодонтичне лікування n=7 | 1,91 ± 0,13 p < 0,001 p ₁ < 0,05 | 147 ± 16 p < 0,05 p ₁ > 0,05 | 2,52 ± 0,23 p < 0,001 p ₁ = 0,05 |
| Модель МС + ортодонтичне лікування + ЛПК n=7 | 1,61 ± 0,12 p < 0,005 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05 | 179 ± 11 p > 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05 | 1,74 ± 0,15 p < 0,005 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,005 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи;
p₁ – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС»;
p₂ – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС + ортодонтичне лікування».

Крім зниження антимікробного захисту в яснах щурів при моделюванні МС встановлено зменшення активності антиоксидантної системи по зниженню активності каталази на 11,0%. В результаті спостерігалось підвищення рівня МДА на 16,9% і зниження індексу АПІ на 23,5% (табл. 4.30).

Моделювання ортодонтичного втручання не вплинуло на активність каталази в яснах тварин, але привело до більш значного збільшення рівня МДА і тенденції до зниження АПІ.

Активність каталази і рівень МДА в яснах щурів, які отримували профілактику на фоні моделювання МС і переміщення зубів, позитивно змінилися і відповідали показникам у інтактних тварин. Індекс АПІ в яснах щурів після профілактики істотно перевищував значення у щурів 2-ї і 3-ї груп (табл. 4.30).

Таблиця 4.30

Активність каталази, рівень МДА і індекс АПІ в яснах щурів при моделюванні метаболічного синдрому, ортодонтитного переміщення зубів і проведенні лікувально-профілактичних заходів

| Групи щурів | Активність каталази, мкат/кг | МДА, ммоль/кг | Індекс АПІ |
|---|---|--|---|
| Інтактна n=7 | 9,07 ± 0,09 | 8,9 ± 0,8 | 10,2 ± 0,9 |
| Модель МС n=7 | 8,07 ± 0,10 p < 0,001 | 10,4 ± 0,6 p > 0,05 | 7,8 ± 0,6 p < 0,05 |
| Модель МС + ортодонтитне лікування n=7 | 8,29 ± 0,15 p < 0,001 p ₁ > 0,05 | 12,3 ± 0,3 p < 0,005 p ₁ < 0,05 | 6,7 ± 0,5 p < 0,005 p ₁ > 0,05 |
| Модель МС + ортодонтитне лікування + ЛПК n=7 | 9,11 ± 0,29 p > 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 | 7,2 ± 0,5 p > 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,001 | 12,7 ± 1,4 p > 0,05 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,005 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи;
p₁ – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС»;
p₂ – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС + ортодонтитне лікування».

Моделювання метаболічного синдрому приводило до розвитку запалення в яснах експериментальних тварин, про що свідчило збільшення активності еластази на 18,6% (табл. 4.31). Також в яснах щурів 2-ї групи зареєстровано зменшення рівня гіалуронової кислоти на 26,3%, яка служить міжклітинним «цементом», що говорить про збільшення проникності мукозального бар'єру ясен тварин при розвитку у них МС.

Фіксація ортодонтитних пружин щурам 3-ї групи при моделюванні ортодонтитного переміщення зубів викликала ще більше збільшення активності еластази в яснах і не вплинула на вміст гіалуронової кислоти.

Таблиця 4.31

Активність еластази і вміст гіалуронової кислоти в яснах щурів при моделюванні метаболічного синдрому, ортодонтичного переміщення зубів і проведенні лікувально-профілактичних заходів

| Групи щурів | Активність еластази, мк-кат/кг | Вміст гіалуронової кислоти мг/кг |
|---|--|--|
| Інтактна n=7 | 32,3 ± 1,7 | 1371 ± 73 |
| Модель МС n=7 | 38,3 ± 1,5 p < 0,05 | 1010 ± 76 p < 0,01 |
| Модель МС + ортодонтичне лікування n=7 | 43,6 ± 1,1 p < 0,001 p ₁ < 0,01 | 1206 ± 128 p > 0,05 p ₁ > 0,05 |
| Модель МС + ортодонтичне лікування + ЛПК n=7 | 35,9 ± 1,8 p > 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,01 | 1372 ± 143 p > 0,05 p ₁ = 0,05 p ₂ > 0,05 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи;
p₁ – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС»;
p₂ – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС + ортодонтичне лікування».

Профілактичний комплекс ефективно запобігав розвитку запалення в яснах щурів з МС, про що свідчило зменшення активності еластази до значень у інтактних тварин, і сприяв збереженню нормального рівня гіалуронової кислоти.

Результати біохімічного аналізу показників, що характеризують процеси мінералізації кісткової тканини щелеп щурів з МС, наведені в таблиці 4.33. Тривалий аліментарний надлишок жиру в поєднанні з дисбіозом та пригніченням імунітету викликав негативні зміни в метаболізмі кісткової тканини щелеп тварин. Так, активність лужної фосфатази (ЛФ) в кістковій тканині зменшилася при цьому в 1,5 рази, вміст кальцію зменшився на 13,9%. Рівень білка при цьому істотно не змінився. Зниження активності ЛФ, маркера остеобластів, разом зі зменшенням рівня кальцію в кістковій тканині свідчить про пригнічення у тварин процесів остеогенезу при моделюванні МС.

Таблиця 4.32

Вміст кальцію, білка і активність лужної фосфатази в кісткових тканинах щелеп щурів при моделюванні метаболічного синдрому, ортодонтичного переміщення зубів і проведенні лікувально-профілактичних заходів

| Групи щурів | Вміст кальцію, моль/кг | Вміст білка, г/кг | Активність ЛФ, мк-кат/кг |
|---|---|--|--|
| Інтактна n=7 | 2,38 ± 0,12 | 17,76 ± 1,01 | 160,3 ± 15,9 |
| Модель МС n=7 | 2,05 ± 0,07 p = 0,05 | 16,44 ± 0,91 p > 0,05 | 106,5 ± 10,8 p < 0,05 |
| Модель МС + ортодонтичне лікування n=7 | 2,11 ± 0,06 p > 0,05 p ₁ > 0,05 | 18,12 ± 1,77 p > 0,05 p ₁ > 0,05 | 114,3 ± 12,0 p < 0,05 p ₁ > 0,05 |
| Модель МС + ортодонтичне лікування + ЛПК n=7 | 2,34 ± 0,08 p > 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ = 0,05 | 14,80 ± 1,74 p > 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05 | 161,9 ± 11,8 p > 0,05 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,05 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи;
p₁ – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС»;
p₂ – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС + ортодонтичне лікування».

Фіксація ортодонтичних пружин істотно не вплинула на показники остеогенезу в щелепах тварин. Активність лужної фосфатази, вміст кальцію і білка були такими ж, як у кістковій тканині щелеп щурів 2-ї групи.

Введення щурам 4-ї групи комплексу профілактичних препаратів запобігало зниженню активності ЛФ і, завдяки цьому, зберігало нормальний рівень кальцію в кістковій тканині щелеп щурів з МС (табл. 4.32).

Разом зі зниженням інтенсивності мінералізації кісткової тканини щелеп МС викликає активацію процесів резорбції, причому як мінерального компонента (активність кислої фосфатази – КФ), так і білкової матриці (активність еластази). Результати цього дослідження узагальнені в таблиці 4.33.

Таблиця 4.33

Активність еластази і кислій фосфатази в кісткових тканинах щелеп щурів при моделюванні метаболічного синдрому, ортодонтичного переміщення зубів і проведенні лікувально-профілактичних заходів

| Групи щурів | Активність еластази, мк-кат/кг | Активність КФ, мк-кат/кг | Індекс мінералізації ЛФ/КФ |
|---|---|---|--|
| Інтактна n=7 | 6,16 ± 0,89 | 3,87 ± 0,29 | 41,4 ± 3,9 |
| Модель МС n=7 | 8,34 ± 0,97 p < 0,05 | 6,12 ± 0,54 p < 0,005 | 17,4 ± 1,6 p < 0,001 |
| Модель МС + ортодонтичне лікування n=7 | 10,07 ± 1,81 p = 0,05 p ₁ > 0,05 | 9,25 ± 1,48 p < 0,001 p ₁ > 0,05 | 12,3 ± 0,9 p < 0,001 p ₁ < 0,05 |
| Модель МС + ортодонтичне лікування + ЛПК n=7 | 7,56 ± 0,95 p > 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05 | 4,81 ± 0,36 p = 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,01 | 33,7 ± 2,8 p > 0,05 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи;
p₁ – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС»;
p₂ – показник достовірності відмінностей від групи «Модель МС + ортодонтичне лікування».

Так, при моделюванні МС в кістковій тканині щелеп щурів 2-ї групи активність еластази підвищилася на 35,4%, а кислій фосфатази – на 58,1%, в результаті чого індекс мінералізації (ЛФ/КФ) в кістковій тканині знизився в 2,4 рази.

Ортодонтичне лікування призвело до більш вираженого підвищення активності еластази (на 63,5%) у порівнянні з показником в інтактній групі, а також кислій фосфатази (на 139,0%) по відношенню до інтактних тварин. Індекс мінералізації в щелепах щурів 3-ї групи знизився в 3,4 рази.

Профілактичний комплекс ефективно попереджав підвищення активності деструктивних ферментів кісткової тканини (еластази і КФ). Активність еластази в кістковій тканині щелеп щурів з МС і ортодонтичним лікуванням, які отримували комплекс препаратів, відповідала значенням у тварин інтактної групи. Активність КФ в кісткових тканинах, незважаючи на

те, що її рівень перевищував нормальні показники, достовірно знизилася після застосування профілактичного комплексу. Завдяки оптимізації активності кісткових фосфатаз в щелепах щурів 4-ї групи індекс мінералізації істотно виріс, хоча і не досяг норми (табл. 4.33).

4.4 Вплив розроблених фізіотерапевтичних процедур на біохімічні показники крові, тканин ясен, кісткових тканин у щурів при моделюванні ортодонтичного переміщення зубів та метаболічного синдрому на фоні лікувально-профілактичних заходів

В даному експерименті використовували 30 самців білих лабораторних щурів віком 3 місяці, середньої маси 158 г.

У сироватці крові тварин з експериментальним МС та згодом з моделюванням ортодонтичного лікування, після застосування ЛПК і проведення ФП проводили дослідження рівня глюкози і маркерів запалення. Результати цих аналізів наведені в таблиці 4.35, з якої видно, що моделювання МС шляхом поєданого впливу аліментарного надлишку жиру, дисбіозу і імуносупресії, викликало достовірне збільшення рівня глюкози на 25,4%, малонового діальдегіду (МДА) – на 23,2% і активності еластази – на 30,5%. Отримані дані свідчили про наявність у щурів 2-ї групи гіперглікемії, системного запалення та активації перекисного окислення ліпідів (ПОЛ).

Проведення МОЛ шляхом фіксації пружин щурам 3-ї групи дещо збільшив рівень глюкози в крові, призвело до ще більшого підвищення рівня МДА і незначно збільшило активність еластази, що говорить про посилення патологічних процесів в організмі при МС и МОЛ (табл. 4.34).

Таблиця 4.34

Рівень глюкози і маркерів запалення в сироватці крові щурів при моделюванні метаболічного синдрому, ортодонтичного лікування і проведенні комплексної профілактики

| Групи щурів | Вміст глюкози, ммоль/л | Вміст МДА, ммоль/л | Активність еластази, мк-кат/л |
|---------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| Інтактна | 7,52 ± 0,51 | 1,38 ± 0,07 | 161,3 ± 8,5 |
| Метаболічний синдром (МС) | 9,43 ± 0,52 p < 0,01 | 1,70 ± 0,05 p < 0,005 | 210,5 ± 10,2 p < 0,001 |
| МС + МОЛ | 11,95 ± 0,62 p < 0,001 | 1,86 ± 0,06 p < 0,001 | 214,4 ± 13,1 p < 0,001 |
| МС + МОЛ + ЛПК + ФП №1 | 7,83 ± 0,05 p > 0,05 | 1,62 ± 0,06 p < 0,02 | 154,6 ± 7,1 p > 0,05 |
| МС + МОЛ + ЛПК + ФП №2 | 8,02 ± 0,65 p > 0,05 | 1,52 ± 0,10 p > 0,05 | 155,5 ± 11,8 p > 0,05 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи.

Призначення ЛПК в поєднанні з ФП №1 ефективно запобігало збільшення рівня глюкози і активності еластази в сироватці крові тварин 4-ї групи в порівнянні з інтактними тваринами. При цьому вміст МДА в цій групі був трохи вище в порівнянні з показниками у щурів інтактної групи.

Проведення комплексу лікувально-профілактичних заходів в 5-й групі щурів з використанням ФП №2 також призвело до нормалізації всіх досліджуваних показників (вміст глюкози, рівень МДА і активність еластази) в сироватці крові (табл. 4.34).

Аліментарний надлишок жиру, дисбіоз в поєднанні з імунодепресією викликали зниження неспецифічної антиоксидантного, антимікробного захисту та збільшення мікробної контамінації в організмі щурів 2-ї групи. Про це свідчило зменшення в сироватці крові щурів активності каталази на 12,2%, лізоциму на 15,2% і одночасне підвищення активності уреазы на 68,0%. Результати цього дослідження наведені в таблиці 4.36. Після ортодонтического втручання в сироватці крові щурів 3-ї групи активність

уреази і лізоциму істотно не змінилися, а показник стану неспецифічної антиоксидантної системи (активність каталази) – знизилася (табл. 4.35).

Таблиця 4.35

Маркери неспецифічної резистентності і мікробіоценозу в сироватці крові щурів при моделюванні метаболічного синдрому, ортодонтичного лікування і проведенні комплексної профілактики

| Групи щурів | Активність каталази, мкат/л | Активність лізоциму, од/л | Активність уреази, мк-кат/л |
|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Інтактна | 0,41 ± 0,01 | 105 ± 3 | 1,53 ± 0,14 |
| Метаболічний синдром (МС) | 0,36 ± 0,01 p < 0,005 | 89 ± 5 p < 0,03 | 2,57 ± 0,21 p < 0,001 |
| МС + МОЛ | 0,30 ± 0,01 p < 0,001 | 73 ± 8 p < 0,001 | 2,93 ± 0,19 p < 0,02 |
| МС + МОЛ + ЛПК + ФП №1 | 0,37 ± 0,05 p > 0,05 | 94 ± 6 p > 0,05 | 1,91 ± 0,21 p > 0,05 |
| МС + МОЛ + ЛПК + ФП №2 | 0,51 ± 0,02 p < 0,001 | 123 ± 6 p < 0,03 | 1,87 ± 0,24 p > 0,05 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи.

Введення тваринам 4-ї групи ЛПК в поєднанні з курсом ФП №1 на фоні моделювання МС і МОЛ ефективно запобігало зниженню в сироватці крові показників неспецифічної резистентності. Так, активність лізоциму і каталази відповідали рівню у інтактних щурів і перевищували значення у тварин з МС і МОЛ. Активність уреази в сироватці крові щурів 4-ї групи також достовірно зменшилася і наблизилася до рівня значень у інтактних тварин (табл. 4.35)

Показники неспецифічного антиоксидантного та антимікробної захисту в сироватці крові щурів 5-ї групи, якій на фоні застосування ЛПК проводили курс ФП №2, збільшилися в більшій мірі і перевищували не тільки показники у 2-ї і 3-ї групах, але і відповідні значення у інтактних тварин. Так, активність каталази в сироватці крові 5-ї групи була на 24,4% вище, ніж в сироватці щурів 1-ї групи, а активність лізоциму на 17,1% перевищувала відповідні значення в інтактній групі (табл. 4.35).

Отримані результати свідчать про виражені адаптогенні властивості ЛПК, особливо в поєднанні з проведенням ФП № 2, які не тільки запобігали розвитку порушень, викликаних МС і МОЛ, а й ефективно стимулювали антиоксидантну і антимікробну систему організму тварин.

У таблиці 4.36 наведені результати розрахункових показників антиоксидантно-прооксидантного індексу (АПІ) і ступінь дисбіозу (СД), які більш наочно характеризують встановлені в процесі експерименту зміни в сироватці крові щурів. Моделювання МС у щурів 2-ї групи викликає зниження АПІ в 1,6 рази і збільшення СД в 2,0 рази. Додаткова фіксація пружин посилила встановлені порушення: АПІ знизився в 1,9 рази, СД збільшилася в 2,6 рази в порівнянні з показниками в сироватці крові інтактних щурів. Проведення профілактичних заходів у тварин з МС і МОЛ істотно поліпшило досліджувані розрахункові індекси. Так, АПІ в сироватці крові щурів 4-ї групи, якій на фоні перорального введення ЛПК додатково проводили ФП №1 підвищився до нормальних значень, а СД знизилася в 2,0 рази, але не досягла нормального рівня (табл. 4.36).

Таблиця 4.36

Антиоксидантно-прооксидантний індекс і ступінь дисбіозу в сироватці крові щурів при моделюванні метаболічного синдрому, ортодонтичного лікування і проведенні комплексної профілактики

| Групи щурів | Антиоксидантно-прооксидантний індекс | Ступінь дисбіозу |
|---------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| Інтактна | $3,1 \pm 0,4$ | $1,05 \pm 0,02$ |
| Метаболічний синдром (МС) | $2,0 \pm 0,1$ $p < 0,05$ | $2,11 \pm 0,17$ $p < 0,001$ |
| МС + МОЛ | $1,6 \pm 0,2$ $p < 0,005$ | $2,74 \pm 0,23$ $p < 0,001$ |
| МС + МОЛ + ЛПК + ФП №1 | $2,7 \pm 0,3$ $p > 0,05$ | $1,35 \pm 0,16$ $p > 0,05$ |
| МС + МОЛ + ЛПК + ФП №2 | $3,4 \pm 0,5$ $p > 0,05$ | $1,15 \pm 0,13$ $p > 0,05$ |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи.

Застосування ЛПК в поєднанні з ФП №2 повністю запобігало зниженню АПІ і збільшенню СД в сироватці крові тварин 5-ї групи, а розрахункові індекси відповідали значенням в сироватці крові інтактної групи щурів (табл. 4.36).

Моделювання МС шляхом поєданого впливу аліментарного надлишку жиру, дисбіозу і імуносупресії викликало в яснах щурів збільшення активності уреазу в 1,5 рази, ступеня дисбіозу в 1,7 рази і зниження активності лізоциму в 1,32 рази (табл. 4.37).

Моделювання ортодонтичного лікування шляхом фіксації пружин щурам 3-ї групи додатково збільшило в яснах активність уреазу, ступінь дисбіозу і зменшило активність лізоциму, що говорить про посилення при цьому патологічних процесів в організмі тварин (табл. 4.37).

Таблиця 4.37

Активність уреазу, лізоциму і ступінь дисбіозу в яснах щурів при моделюванні метаболічного синдрому, ортодонтичного лікування і проведенні комплексної профілактики

| Групи щурів | Активність уреазу, мк-кат/кг | Активність лізоциму, од/кг | Ступінь дисбіозу |
|---------------------------|------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Інтактна | 0,95 ± 0,08 | 198 ± 14 | 1,07 ± 0,05 |
| Метаболічний синдром (МС) | 1,48 ± 0,15 p < 0,01 | 150 ± 13 p < 0,03 | 1,84 ± 0,14 p < 0,001 |
| МС + МОЛ | 1,92 ± 0,26 p < 0,001 | 124 ± 17 p < 0,005 | 3,21 ± 0,27 p < 0,001 |
| МС + МОЛ + ЛПК + ФП №1 | 0,84 ± 0,09 p > 0,05 | 207 ± 14 p > 0,05 | 0,96 ± 0,13 p > 0,05 |
| МС + МОЛ + ЛПК + ФП №2 | 0,71 ± 0,09 p > 0,05 | 215 ± 0,16 p > 0,05 | 0,89 ± 0,07 p = 0,05 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи.

Застосування ЛПК в поєднанні з ФП №1 ефективно запобігало зростанню в яснах щурів активності уреазу і ступеня дисбіозу і збільшувало активність лізоциму, показники яких в кінці експерименту наближалися до показників щурів інтактної групи (табл. 4.37).

Проведення комплексу лікувально-профілактичних заходів в 5-й групі щурів з використанням фізіотерапії ФП №2 призвело до деякого додаткового зменшення в яснах щурів активності уреазі і ступеня дисбіозу і збільшення активності лізоциму (табл. 4.37).

Моделювання МС приводило також до зменшення в яснах щурів активності каталази і АПІ і збільшення вмісту МДА. Додаткове моделювання ортодонтичного лікування практично не вплинуло на ці показники. А комплексна профілактика з використанням ЛПК і фізіотерапевтичних процедур ФП №1 і ФП №2 практично призвела до їх нормалізації (табл. 4.38).

Таблиця 4.38

Стан антиоксидантно-прооксидантної системи в яснах щурів при моделюванні метаболічного синдрому, ортодонтичного лікування і проведенні комплексної профілактики

| Групи щурів | Активність каталази, мкат/кг | МДА, ммоль/кг | Індекс АПІ |
|---------------------------|------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Інтактна | 6,26 ± 0,31 | 18,9 ± 1,6 | 3,31 ± 0,22 |
| Метаболічний синдром (МС) | 5,77 ± 0,34 p > 0,05 | 24,9 ± 1,5 p < 0,03 | 2,51 ± 0,14 p < 0,05 |
| МС + МОЛ | 5,43 ± 0,22 p < 0,05 | 28,4 ± 1,4 p < 0,005 | 2,26 ± 0,17 p < 0,005 |
| МС + МОЛ + ЛПК + ФП №1 | 6,68 ± 0,14 p > 0,05 | 15,8 ± 1,2 p > 0,05 | 4,22 ± 0,51 p > 0,05 |
| МС + МОЛ + ЛПК + ФП №2 | 6,51 ± 0,31 p > 0,05 | 20,1 ± 2,1 p > 0,05 | 3,25 ± 0,28 p > 0,05 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи.

Комплексна профілактика ускладнень, яка включає фізіотерапію, що проводиться на фоні моделювання у щурів МС і ортодонтичного переміщення зубів, дозволила також істотно нормалізувати в тканинах ясен тварин активність еластази і вміст гіалуронової кислоти (табл. 4.39).

Таблиця 4.39

Активність еластази і вміст гіалуронової кислоти в яснах щурів при моделюванні метаболічного синдрому, ортодонтичного лікування і проведенні комплексної профілактики

| Групи щурів | Активність еластази, мк-кат/кг | Вміст гіалуронової кислоти мг/кг |
|---------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Інтактна | 34,58 ± 1,5 | 3333 ± 273 |
| Метаболічний синдром (МС) | 40,8 ± 1,9 p < 0,05 | 1786 ± 126 p < 0,001 |
| МС + МОЛ | 47,9 ± 3,0 p < 0,05 | 1206 ± 128 p < 0,001 |
| МС + МОЛ + ЛПК + ФП №1 | 35,0 ± 0,96 p > 0,05 | 2372 ± 104 p < 0,05 |
| МС + МОЛ + ЛПК + ФП №2 | 39,1 ± 2,9 p > 0,05 | 3902 ± 218 p > 0,05 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи.

В альвеолярній кістці щелеп експериментальних щурів проводили біохімічний аналіз показників, що характеризують процеси мінералізації кісткової тканини: вміст кальцію і білка, а також маркера остеобластів – активності ЛФ (табл. 4.40).

Таблиця 4.40

Вміст кальцію, білка і активність лужної фосфатази в кістковій тканині щелеп щурів при моделюванні метаболічного синдрому і ортодонтичного лікування на фоні комплексної профілактики

| Групи щурів | Вміст кальцію, моль/кг | Вміст білка, г/кг | Активність лужної фосфатази, мк-кат/кг |
|---------------------------|-------------------------|--------------------------|--|
| Інтактна | 1,55 ± 0,13 | 24,59 ± 2,41 | 93,0 ± 10,1 |
| Метаболічний синдром (МС) | 1,29 ± 0,07 p = 0,1 | 20,67 ± 1,46 p > 0,05 | 56,8 ± 8,4 p < 0,05 |
| МС + МОЛ | 1,31 ± 0,06 p > 0,05 | 22,93 ± 1,29 p > 0,05 | 70,3 ± 9,2 p > 0,05 |
| МС + МОЛ + ЛПК + ФП №1 | 1,18 ± 0,09 p < 0,05 | 18,25 ± 1,32 p < 0,05 | 61,5 ± 3,1 p < 0,01 |
| МС + МОЛ + ЛПК + ФП №2 | 1,87 ± 0,15 p > 0,05 | 26,43 ± 1,90 p > 0,05 | 104,2 ± 17,9 p > 0,05 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи.

Як видно з наведених даних, моделювання МС викликало пригнічення процесів мінералізації в кістковій тканині щелеп тварин 2-ї групи. Так, вміст кальцію в щелепних костях зменшилася на 16,8%, активність ЛФ знизилася на 38,9%, а вміст білка при цьому достовірно не змінився. Отримані результати зниження активності ЛФ і зменшення вмісту кальцію в кістковій тканині свідчать про те, що розвиток експериментального МС гальмує процеси остеогенезу в щелепах тварин (табл. 4.40).

Додаткове моделювання ортодонтичного лікування (МОЛ) за допомогою фіксації пружин істотно не вплинуло на досліджувані показники мінералізації щелеп щурів з МС. Вміст кальцію, білка і активність ЛФ відповідали значенням показників в кістковій тканині щелеп щурів 2-ї групи, у яких відтворювали тільки МС (табл. 4.40).

Введення комплексу профілактичних препаратів з подальшим курсом фізіотерапії ФП № 1 (ультразвук + електрофорез з ЕДТА і лідазу) на фоні моделювання МС і ортодонтичного переміщення зубів щурам 4-ї групи також не вплинуло на рівень показників, що характеризують інтенсивність процесів мінералізації кісткової тканини (активність ЛФ і вміст кальцію), і на утримання в ній білка.

Проведення на фоні моделювання МС і ортодонтичного переміщення зубів фізіотерапевтичного курсу ФП № 2 (лазер + електрофорез з глюконатом кальцію і глюкоаміногліканами) в поєднанні з лікувально-профілактичним комплексом сприяло інтенсифікації процесів мінералізації в кістковій тканині щелеп тварин. Про це свідчить збільшення вмісту кальцію в щелепах щурів, достовірно навіть по відношенню до рівня в інтактній групі. Вміст білка в кістковій тканині щурів 5-ї групи достовірно підвищився по відношенню до рівня цього показника у щурів з МС. Активність ЛФ кісткової тканини щелеп щурів 5-ї групи відповідала нормальному рівню і достовірно перевищував аналогічний показник у щурів з МС на 83,4% і у тварин з МС і МОЛ на 48,2% (табл. 4.40).

У таблиці 4.41 наведені результати дослідження показників, що характеризують інтенсивність процесів резорбції кісткової тканини тварин: активність КФ і еластази. В результаті встановлено, що відтворення МС індукує активацію процесів деградації кісткової тканини щелеп, причому як мінеральної (КФ), так і білкової (еластаза) частини кістки. Активність еластази кісткової тканини щелеп щурів 2-ї групи підвищилася на 25,5%, а кислій фосфатази більш істотно – на 100,4%. В результаті індекс мінералізації (ЛФ / КФ) в кістковій тканині щелеп щурів з МС зменшився в 3,3 рази (табл. 4.41).

Таблиця 4.41

Активність еластази, кислій фосфатази і індекс мінералізації в кістковій тканині щелеп щурів при моделюванні метаболічного синдрому і ортодонтичного лікування на фоні комплексної профілактики

| Групи щурів | Активність еластази, мк-кат/кг | Активність кислій фосфатази, мк-кат/кг | Індекс мінералізації ЛФ/КФ |
|---------------------------|--------------------------------|--|----------------------------|
| Інтактна | 14,28 ± 1,76 | 5,19 ± 0,70 | 17,93 ± 2,53 |
| Метаболічний синдром (МС) | 18,92 ± 1,07 p < 0,03 | 10,41 ± 0,66 p < 0,001 | 5,43 ± 0,60 p < 0,001 |
| МС + МОЛ | 21,92 ± 0,84 p < 0,005 | 12,88 ± 1,34 p < 0,001 | 5,46 ± 0,39 p < 0,001 |
| МС + МОЛ + ЛПК + ФП №1 | 13,97 ± 1,72 p > 0,05 | 17,48 ± 1,86 p < 0,001 | 3,52 ± 0,28 p < 0,001 |
| МС + МОЛ + ЛПК + ФП №2 | 15,11 ± 1,12 p > 0,05 | 7,03 ± 0,65 p > 0,05 | 14,82 ± 1,57 p > 0,05 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи.

Фіксація пружин щурам 3-ї групи викликала більш значне підвищення активності еластази в щелепах: на 53,5% по відношенню до рівня в інтактною групі і на 22,3% в порівнянні з активністю цього ферменту в кістковій тканині щелеп щурів з МС.

Моделювання ортодонтичного лікування на тлі МС призвело і до активації кислій фосфатази. Активність цієї фосфатази, що бере участь в резорбції кісткової тканини, збільшилася на 148,2% по відношенню до

здорових тварин і на 23,7% в порівнянні з цим показником у щурів з МС. Індекс мінералізації щелеп щурів 3-ї групи зберігся на рівні значень щурів з МС. Отримані результати говорять про те, що МОЛ стимулює процеси деградації білкової частини і розробці мінерального компонента кісткової тканини щелеп щурів (табл. 4.41).

Лікувально-профілактичні заходи в 4-й групі щурів (ЛПК + ФП № 1) сприяли нормалізації активності еластази в кістковій тканині щелеп, що свідчить про гальмування деструкції білкового матриксу альвеолярної кістки тварин. При цьому активність кісткової кислої фосфатази в щелепах щурів після введення ЛПК і проведення ФП № 1 (ультразвук, електрофорез з ЕДТА і лідазу) збільшилася ще більшою мірою - в 3,4 рази в порівнянні з інтактною групою, в 1,7 рази по відношенню до групи щурів з МС і в 1,4 рази перевищував аналогічний показник цього показника у тварин з МС і МОЛ. В результаті істотного зниження активності КФ у щелепах щурів 4-ї групи індекс мінералізації знизився до 3,52. Отримані дані говорять про здатність процедури ФП №1 на тлі застосування ЛПК гальмувати деградацію білкового компонента кісткової тканини, викликану МС і МОЛ, і одночасно стимулювати резорбцію гідроксиапатиту (табл. 4.41).

Курс фізіотерапії ФП №2 (електрофорез з глюконатом кальцію і глюкоамінгліканами в поєднанні з лазером), проведений після фіксації пружин, сприяв також як і курс ФП №1 гальмування активності еластази в щелепах щурів 5-ї групи і надав виражене гальмівну дію на активність КФ кісткової тканини альвеолярного відростка, яка знизилася майже до рівня інтактних тварин. Внаслідок нормалізації активності кісткових фосфатаз в 5-й групі щурів індекс мінералізації відповідав значенням в групі інтактних щурів (табл. 4.41). Наведені результати дослідження доводять здатність курсу електрофорезу з глюконатом кальцію і глюкоамінгліканами в поєднанні з лазером і прийомом ЛПК ефективно гальмувати процеси резорбції кісткової тканини, індуковані МС і МОЛ. Таким чином результати проведеного дослідження свідчать про те, що: розвиток МС знижує інтенсивність процесів

мінералізації і одночасно підсилює резорбцію кісткової тканини щелеп тварин; моделювання ортодонтичного лікування за допомогою фіксації пружин на тлі МС погіршує процеси деструкції органічного та неорганічного компонента кісткової тканини щелеп експериментальних тварин; ЛПК в поєднанні з курсом ультразвуку та електрофорезу з трилоном В і лідазой, розпочатими до проведення МОЛ, надає здатність гальмувати деградацію білкового компонента кісткової тканини щелеп, викликану МС і МОЛ, і одночасно стимулювати резорбцію гідроксиапатиту кісткової тканини; ЛПК і курс лазера, електрофорезу з глюконатом кальцію і глюкоамінгліканами, проведений після фіксації пружин, гальмував процеси деструкції білкового (активність еластази) і мінерального компонента альвеолярного відростка (активність КФ), а також стимулював процеси мінералізації кісткової тканини щелеп щурів, про що свідчило збільшення активності ЛФ і вмісту кальцію

Висновки до розділу 4:

– Проведені дослідження показали, що мінерально-вітамінний комплекс «Мідь активна» в умовах дії моделі метаболічного синдрому в істотній мірі нівелював негативні наслідки найважливіших його компонентів у вигляді нормалізації рівнів глюкози, сечової кислоти і поліпшення функціонального стану печінки щурів, в кістці альвеолярного відростка в значній мірі поліпшив стан колагену і ГАГ – основи міжклітинного матриксу сполучної тканини. Значне збільшення вмісту Mg в кістковій тканині пародонту було позитивним фактом для її нормального метаболізму.

– В результаті поліпшення мінерального обміну комплекс «Мідь активна» достовірно знижував інтенсивність каріозного процесу у щурів при моделюванні метаболічного синдрому. Комплекс знижував рівні сіалових кислот, перекисних продуктів і активність еластази сироватки крові щурів. Антиоксидантні властивості комплексу в більшій мірі проявилися в кістковій тканині пародонту експериментальних тварин.

– Проведені дослідження показали, що вітамінно-мінеральний комплекс «Магній активний», який перорально вводився щурам протягом 70 днів в умовах моделювання МС, викликав відновлення рівня загального холестерину і глюкози, поліпшення функціонального стану печінки в порівнянні з групою «Модель МС». Крім того, комплекс значно знижував у щурів в сироватці крові вміст тригліцеридів, сечової кислоти, рівень холестерину і збільшував рівень ЛПВЩ. В умовах моделювання МС комплекс відновлював колаген і глікопротеїни міжклітинного матриксу сполучної тканини пародонту. Комплекс проявляв антиоксидантні властивості і поліпшував мінеральний обмін, в результаті чого знижувалася резорбція кісткової тканини пародонту.

– Вітамінно-мінеральний комплекс «Кремній активний» за 70 днів експерименту в сироватці крові щурів в умовах моделювання МС значно знижував рівень глюкози, тригліцеридів, загального холестерину і збільшував вміст ЛПВЩ, нормалізував роботу печінки, знижував рівень сечової кислоти. На рівні організму щурів комплекс проявив протизапальну дію та антиоксидантні властивості. Комплекс поліпшував стан колагену і глікозаміногліканів – основи міжклітинного матриксу сполучної тканини пародонту. У кістковій тканині пародонту щурів комплекс поліпшував мінеральний обмін, знижував інтенсивність резорбції і рівень перекисних процесів.

– Під впливом дієтичної добавки «Хром активний» у щурів в умовах моделювання метаболічного синдрому в сироватці крові значно знижувалися рівні тригліцеридів, загального холестерину, глюкози, сечової кислоти. При цьому збільшувався вміст ЛПВЩ, поліпшувався функціональний стан печінки щурів. Дієтична добавка також покращувала стан колагену і гелю, що утворює основу МКМ сполучної тканини кістки альвеолярного відростка щурів. В умовах дії моделі метаболічного синдрому дієтична добавка «Хром активний» також знижувала резорбцію і вміст перекисних продуктів і посилювала антиоксидантний захист в кістковій тканині пародонту. На рівні організму

експериментальних тварин дієтична добавка проявляла протизапальні властивості.

– Результати дослідження сироватки крові щурів показали, що тривалий аліментарний надлишок жиру в поєднанні з дисбіозом та імуносупресією призводить до розвитку гіперглікемії, зниження неспецифічного антимікробного і антиоксидантного захисту організму і, як наслідок, підвищенню мікробного обсіменіння, інтенсифікації системного запалення та активації ПОЛ.

– Фіксація ортодонтичних пружин не вплинула у щурів на ступінь гіперглікемії, мікробної контамінації, але призвела до подальшого зниження неспецифічної резистентності і одночасного збільшення інтенсивності системного запалення.

– Проведений біохімічний аналіз показав, що моделювання МС викликає такі серйозні порушення в яснах щурів: збільшення контамінації умовно-патогенної мікробіоти, проникності мукозального бар'єру, активацію ПОЛ і запалення на фоні зниження неспецифічного антимікробного і антиоксидантного захисту тканин ясен. Моделювання ортодонтичного втручання додатково призвело в яснах щурів до інтенсифікації запалення і ПОЛ, до підвищення ступеня дисбіозу за рахунок збільшення умовно-патогенної мікробіоти, але практично не вплинуло на показники неспецифічної резистентності (активність лізоциму і каталази) і рівень гіалуринової кислоти. Введення профілактичного комплексу ефективно попереджало встановлені порушення, індуковані моделюванням МС і ортодонтичним переміщення зубів.

– Проведення запропонованої схеми профілактичних заходів у щурів при моделюванні МС і ортодонтичного лікування ефективно запобігало встановленню в сироватці крові тварин підвищеного рівня глюкози, МДА, активності еластази та уреаз, СД, а також зберігало на високому рівні показники неспецифічного захисту – активність каталази, індекс АПІ і активність лізоциму.

– Дослідження кісткової тканини щелеп щурів при моделюванні МС і ортодонтичного лікування дозволяють зробити висновок про пригнічення при цьому процесів мінералізації та одночасної активації резорбційний процесів, індукованих розвитком МС. Ортодонтичне втручання на фоні МС не вплинуло на інтенсивність мінералізації, але істотно посилило деструктивні процеси в кістковій тканині щелеп експериментальних тварин. Запропонований профілактичний комплекс ефективно попереджав метаболічні порушення в кістковій тканині щурів, викликані МС і фіксацією ортодонтичних пружин.

– У проведеному дослідженні також встановлено позитивну дію ЛПК в поєднанні з курсом фізіотерапії ФП № 1, який починали проводити до моделювання ортодонтичного лікування. Більш виражене позитивний вплив на досліджувані показники в сироватці крові щурів з МС і МОЛ зробило пероральне застосування ЛПК і фізіотерапевтичного курсу ФП № 2, який призначали щурам наприкінці експерименту. При цьому показники неспецифічної резистентності (активність каталази, лізоциму і АПП) були вище, ніж у інтактних тварин. Стимуляція неспецифічного антимікробного і антиоксидантного захисту організму, пригнобленої МС і МОЛ, безумовно повинна надати виражений позитивний ефект на перебіг ортодонтичного лікування.

– Проведені дослідження показали, що розвиток МС знижує інтенсивність процесів мінералізації і одночасно підсилює резорбцію кісткової тканини щелеп тварин, а моделювання ортодонтичного лікування при цьому додатково посилює процеси деструкції органічного та неорганічного компонента. Показано, що запропонований ЛПК в поєднанні з курсом фізіотерапії ФП №1, розпочатим до проведення моделювання ортодонтичного лікування, гальмує деградацію білкового компонента кісткової тканини щелеп, викликану моделюванням метаболічного синдрому і ортодонтичного лікування, і одночасно стимулює резорбцію кісткової тканини. Запропонований ЛПК і фізіотерапевтичний курс ФП №2, проведений в

ретенційному періоді лікування, гальмував процеси деструкції білкового і мінерального компонента альвеолярного відростка, а також стимулював процеси мінералізації кісткової тканини щелеп щурів.

Матеріали розділу опубліковані в працях [1-10, 22, 23, 25, 27-31, 34], наведених у додатку А.

РОЗДІЛ 5 МОРФОЛОГІЧНА ОЦІНКА СТАНУ ТКАНИН РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ОРТОДОНТИЧЕНОГО ПЕРЕМІЩЕННЯ ЗУБІВ, МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА ЗАСТОСУВАННІ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ

5.1 Морфологічна оцінка стану тканин ротової порожнини щурів інтактної групи

Під час гістологічного дослідження мікропрепаратів контрольної (інтактної) групи тварин на оглядових гістологічних зрізах, забарвлених гематоксиліном і еозином, встановлено, що ротова порожнина покрита багатошаровим плоскоклітинним неороговілим епітелієм (рис. 5.1). Ороговіваючий багатошаровий плоскоклітинний епітелій покриває маргінальні й альвеолярні поверхні ясен. Процеси кератинізації виражені слабо. Базальний, шиповидний і зернистий шари чітко виражені. У зернистому шарі зерна кератогіаліну невеликих розмірів.

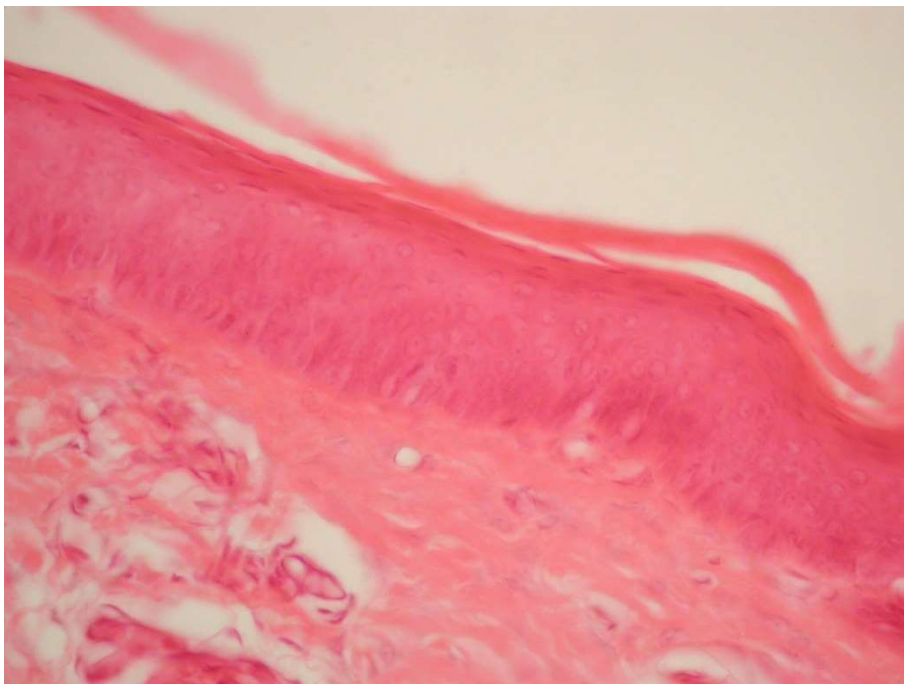


Рис. 5.1. Слизова тварини інтактної групи. Наявність всіх шарів плоскоклітинного епітелію без патологічних змін. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x400.

Поверхневі клітини шиповидного шару сплюснені, мають веретенувидну форму, часто з явищами пікнозу. Цитоплазма поверхневих епітеліальних клітин представлена тонкою сильно забарвленою облямівкою (рис. 5.1). У міру наближення до базальної мембрани клітини шиповидного шару збільшуються в об'ємі за рахунок збільшення як ядра, так і цитоплазми клітини зі зміною форми клітин на багатогранну. Орієнтацію епітеліальних клітин у міру просування до базального шару змінюється з горизонтальної на вертикальну (рис. 5.1). Ядра базальних епітеліальних клітин овальні, однорідні, гіперхромні з помірно базофільною цитоплазмою (рис. 5.1).

Епітелій в області зубоясенної кишені з боку зуба без ознак зроговіння, зернистий шар тут відсутній, клітини шиповатого шару дещо менше шиповидних клітин ясен іншої локалізації, ознак погруженого росту епітелію немає, сполучна тканина власної пластинки представлена переважно еластичними волокнами.

У будові власної пластинки слизової виділяється сосочковий шар, що лежить під епітелієм, представлений пухкою сполучною тканиною (переважно еластичні волокна) і більш глибокий сітчастий шар, представлений більш грубими сполучнотканинними волокнами (переважно аргірофільними волокнами). Поверхневі тонкі, ніжні, покручені ретикулінові волокна утворюють базальну мембрану і мережу строми (рис. 5.2). При фарбуванні за Рего осередків ішемії не виявлялася.

Клітинний склад власної пластинки слизової досить одноманітний і нечисленний (рис. 5.2). Серед клітин зустрічаються фібробласти, гістіоцити, лімфоцити, поодинокі гладкі клітини і макрофаги. Серед фібробластів як в сосочковому шарі, так і в сітчастому шарі переважають зрілі клітини. Лімфоїдні елементи зустрічаються між сполучнотканинними волокнами рівномірно, без формування будь-яких осередкових скупчень. В ядрах описаних клітин виявляється помірна ступінь дисперстності ядерного хроматину. Клітинний склад власної пластинки слизової оболонки ясен представлений в таблиці (в кінці підрозділу).

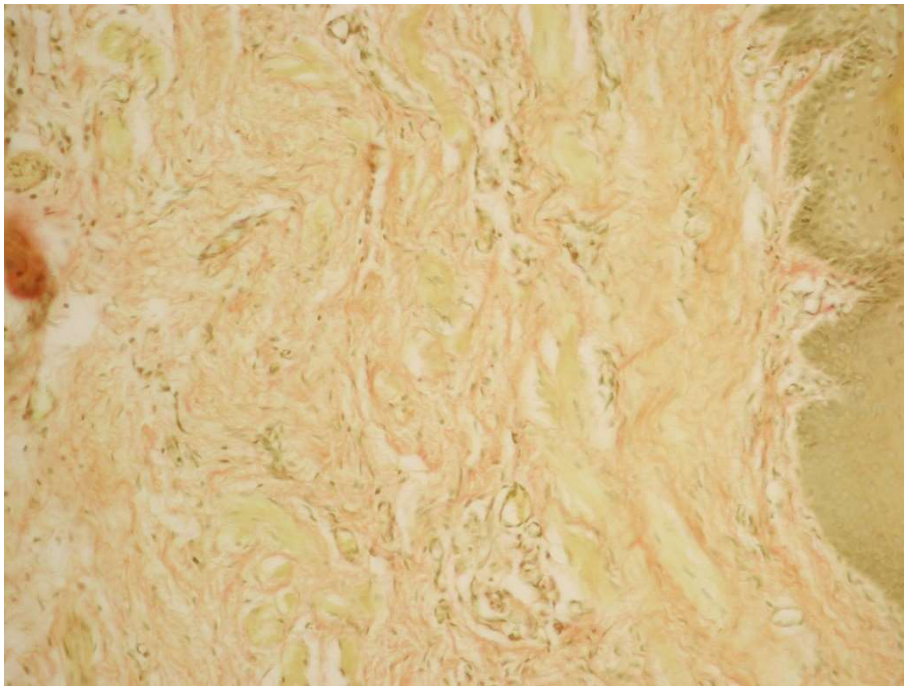


Рис. 5.2. Власна пластинка слизової тварин інтактної групи. Відсутність запальних інфільтратів. Наявність у власній пластинці слизової пухкої сполучної тканини. Поодинокі грубі сполучнотканинні волокна. Зabarвлення за ван Гізоном. Збільшення x200.

У міру віддалення від поверхні серед сполучнотканинних волокон переважають колагенові, розташовані як подинці, так і невеликими пучками (рис. 5.3); межа їх переходу в періодонт нечітка. Колагенові волокна при фарбуванні за ван Гізоном фуксинофільні.

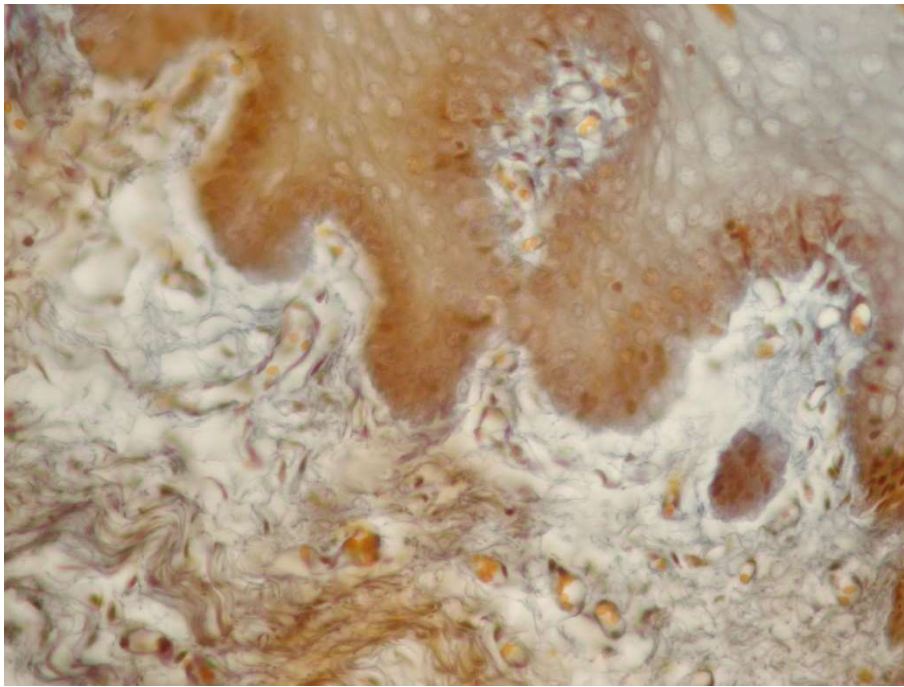


Рис. 5.3. Власна пластинка слизової тварин інтактної групи. Відсутність запальних інфільтратів. Наявність у власній пластинці слизової пухкої сполучної тканини. Переважання колагенових волокон в міру віддалення від епітелію. Тонкостінні капіляри. Забарвлення за Маллорі. x400.

Судини мікроциркуляторного русла помірно повнокровні, тонкостінні, рівномірно розподілені по власній пластинці слизової з тонкої базальної мембрани (рис. 5.1-5.3). Ендотелій судин соковитий з великими світлими ядрами, звичайних розмірів. В цілому судинне русло рівномірного кровонаповнення, тромби в просвіті судин відсутні.

Періодонтальна зв'язка представлена сполучною тканиною ретикулярного будови, розташовується на всій довжині періодонтальної щілини, при цьому серед клітинного складу переважають фібробласти, що локалізуються переважно біля кореня зуба (рис. 5.4).



Рис. 5.4. Періодонтальна зв'язка ретикулярної будови заповнює весь простір періодонтальної щілини. Забарвлення за ван Гизону. Збільшення x100.

Кісткова тканина альвеоли представлена кортикальними пластинками нерівномірної товщини і губчастою кісткою, простір між трабекулами якої є червоним кістковим мозком. Кісткові трабекули приблизно однакової товщини, осередки губчастої кістки приблизно рівних розмірів. Пульпа зуба представлена пухкою сполучною тканиною, пульпоцити зірчастої форми, з'єднані між собою цитоплазматичними відростками, між якими проходять тонкостінні капіляри. По периферії, обмежуючи порожнину зуба, розташовується шар одонтобластів.

При вивченні кісткової тканини її будова відповідає губчатого типу кістки (рис. 5.5), при цьому в області стінки лунки зуба кісткова тканина відповідає кортикальному типу.

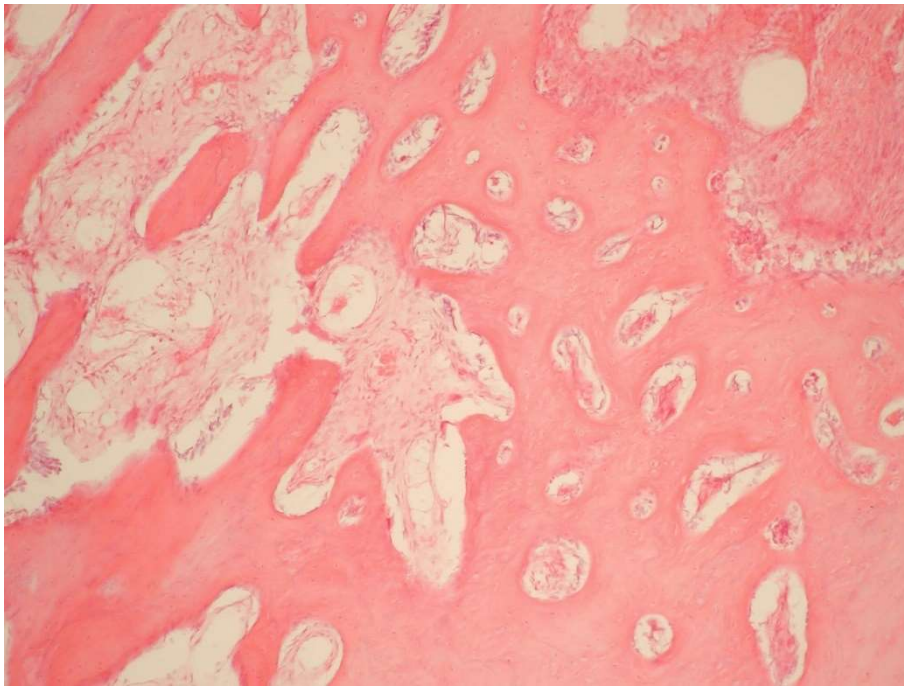


Рис. 5.5. Кісткова тканина, лунка зуба. Губчастий тип будови кістки.
Забарвлення гематоксиліном і еозином, збільшення x100.

Міжбалочний простір заповнений ніжноволокнистою сполучною тканиною, що більш чітко спостерігається в препаратах, забарвлених за Малорі (Рис. 5.6).

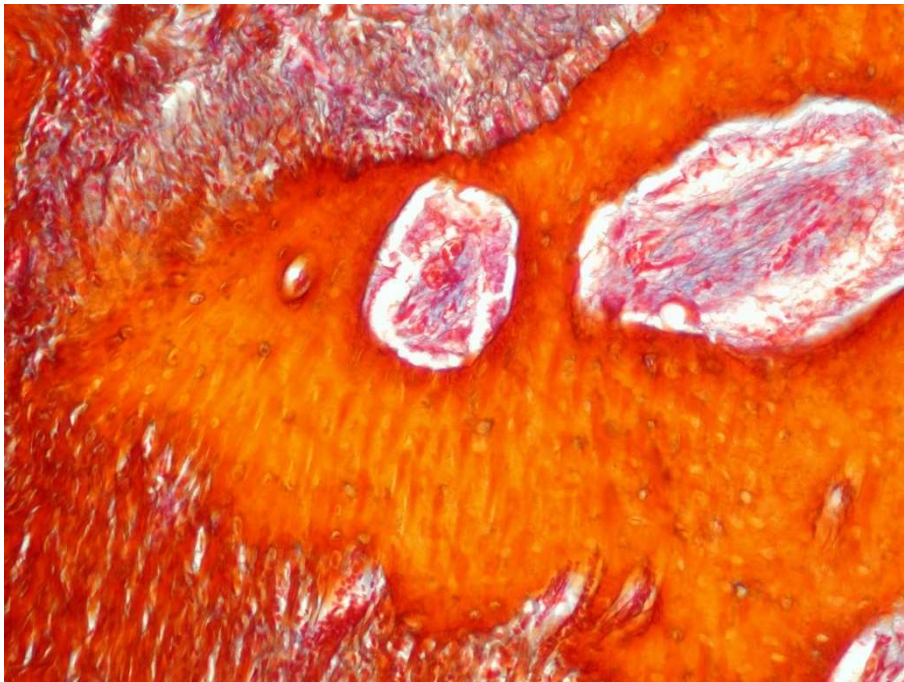


Рис. 5.6. Кісткова тканина. Наявність в міжбалочному просторі
ніжноволокнистої сполучної тканини. Забарвлення за Малорі. x200.

Остеобласти з довгими цитоплазматичними відростками формують органічний матрикс, який оточує клітини з формуванням лакун, в яких знаходяться зрілі кісткові клітки (остеоцити). Оточені кістковим матриксом і з'єднані між собою цитоплазматичні відростки утворюють систему кісткових каналців. Серед кісткових елементів в даній групі переважали остеоцитів. Ці зрілі клітини, які втратили здатність до поділу, виявляються в кісткових порожнинах (лакунах), які повторюють контури остеоцитів. На поверхні кісткових перекладин виявляються поодинокі остеокласти.

Міжклітинна речовина представлена основною аморфною речовиною, в якій виявляються ознаки імпрегнації неорганічними солями, з наявністю скупчення невеликих пучків колагенових волокон. Залежно від їх тинкторіальних властивостей вони розташовані або безладно (в ретикулофіброзній кістковій тканині) або строго орієнтовано (в пластинчастій кістковій тканині).

5.2 Морфологічна оцінка моделювання у тварин метаболічного синдрому

Під час гістологічного дослідження мікропрепаратів тварин, яких виводили з експерименту через 7 тижнів моделювання МС виявлена наступна морфологічна картина, яка свідчить про формування комплексних патологічних змін. Також як і в інтактною групі слизова ротової порожнини покрита багат шаровим плоскоклітинним неороговіваючим епітелієм за винятком поверхні ясен, де епітелій зроговілий, при цьому в досліджуваній групі виявляється помірно виражений гіперкератоз епітелію межзубного сосочка, ясенної борозни, епітелію прикріплення з потовщенням рогового шару на фоні стоншування шиповатого і зернистого шарів, згладжування сосочкового шару. В епітелії відзначається нерівномірність товщини плоскоклітинного пласта з наявністю інтраепітеліальних клітинних елементів запального ряду (рис. 5.7).

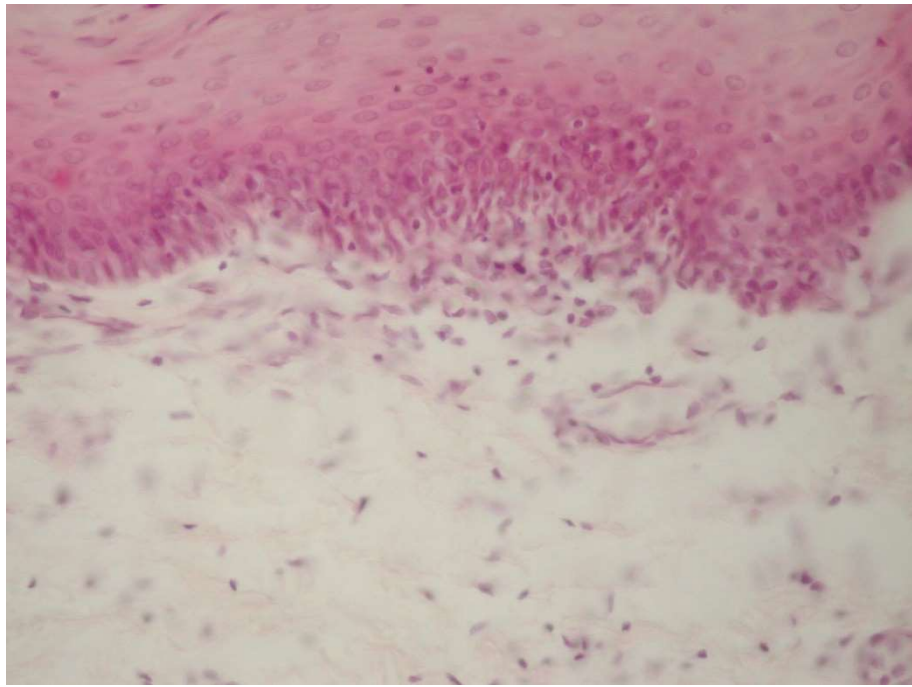


Рис. 5.7. Наявність запальних клітинних елементів в епітелії, власній пластинці слизової оболонки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x400.

Багатошаровий плоский епітелій нерівномірної товщини, відзначаються помірно виражені процеси проліферації зернистого, шиповатого і базального шарів, з ознаками помірно вираженого папіломатозу. Дистрофічні і запальні зміни епітелію і власної пластинки слизової поєднуються з активацією проліферативних процесів базального шару, що веде, в тому числі до появи акантотичних тяжів (рис. 5.8).

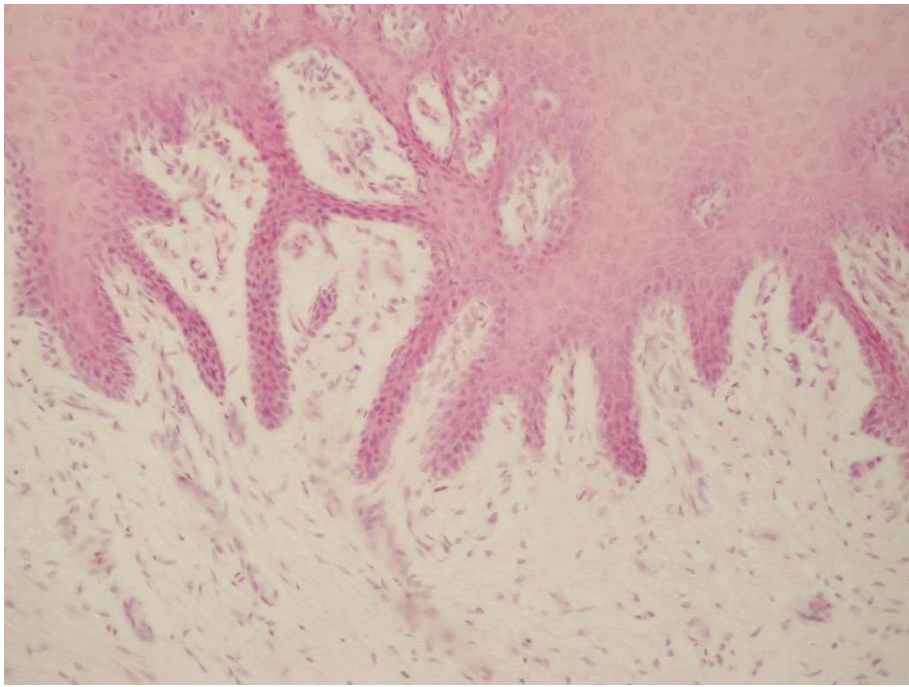


Рис. 5.8. Дистрофічні і запальні зміни епітелію і власної пластинки слизової оболонки. Проліферація клітин базального шару. Акантоз. Зabarвлення гематоксиліном і еозином. x200.

Особливий інтерес представляє зона зубоясенної кишені, де ступінь вираженості нерівномірної товщини епітелію, дистрофічні зміни шиповатого і базального шарів найбільш виражені (рис.5.9), що в поєднанні з запальною інфільтрацією епітелію власної пластинки слизової можна трактувати як формування пародонтальної кишені. Процеси кератинізації слабо виражені, відзначається злущування поверхневих епітеліоцитів.

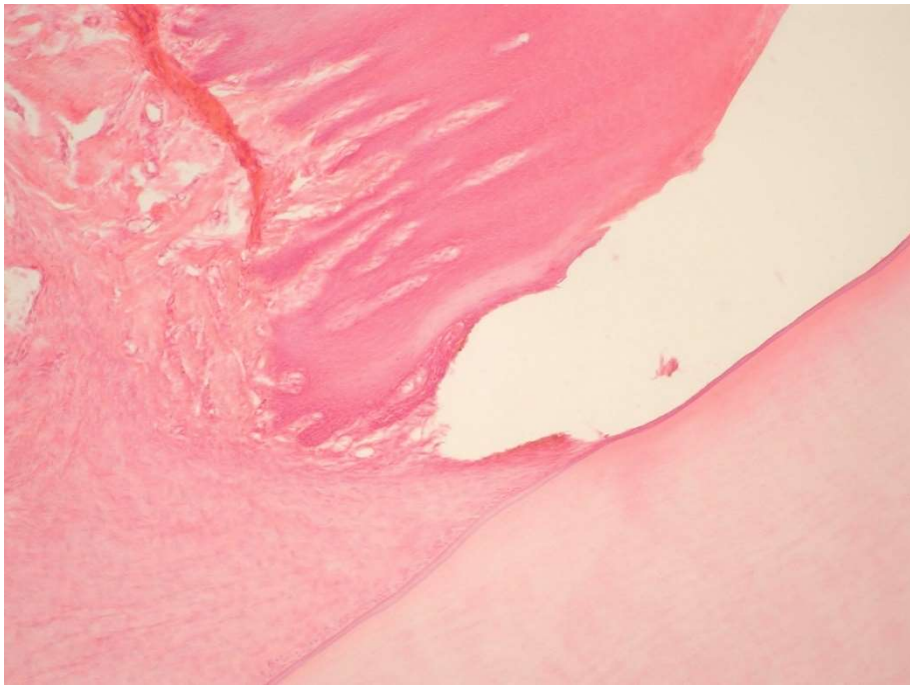


Рис. 5.9. Нерівномірність товщини епітелію, початкові запальні процеси в зоні епітеліально-зубного з'єднання. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x100.



Рис. 5.10. Склероз базальної мембрани і власної пластинки слизової оболонки. Забарвлення за ван Гізоном. x200.

Базальна мембрана складається з базальної пластинки і шару ретикулінових волокон і при фарбуванні препаратів за ван Гізоном оптично сприймається ущільненою (рис. 5.10).

У власній пластинці слизової крім склеротичних змін відзначається наявність дифузного розподілу клітин запального ряду, набухання і розволокнення сполучнотканинної основи. В стромі сосочків відзначається нерівномірне повнокров'я судин мікроциркуляторного русла, часто з діapedезними крововиливами, набряком. Крім периваскулярних запальних інфільтратів звертає на себе увагу скупчення плазмоцитів, нейтрофілів, макрофагів та інших клітин безпосередньо під базальною мембраною.

Стінки судин кілька потовщені, набряклі, з ознаками мукоїдного набухання (рис. 5.11). Ендотелій з кількома сплюсненими ядрами ендотеліоцитів, є десквамовані ендотеліоцити. Ендотеліальні клітини дещо збільшені в розмірах з гіперхромними ядрами.

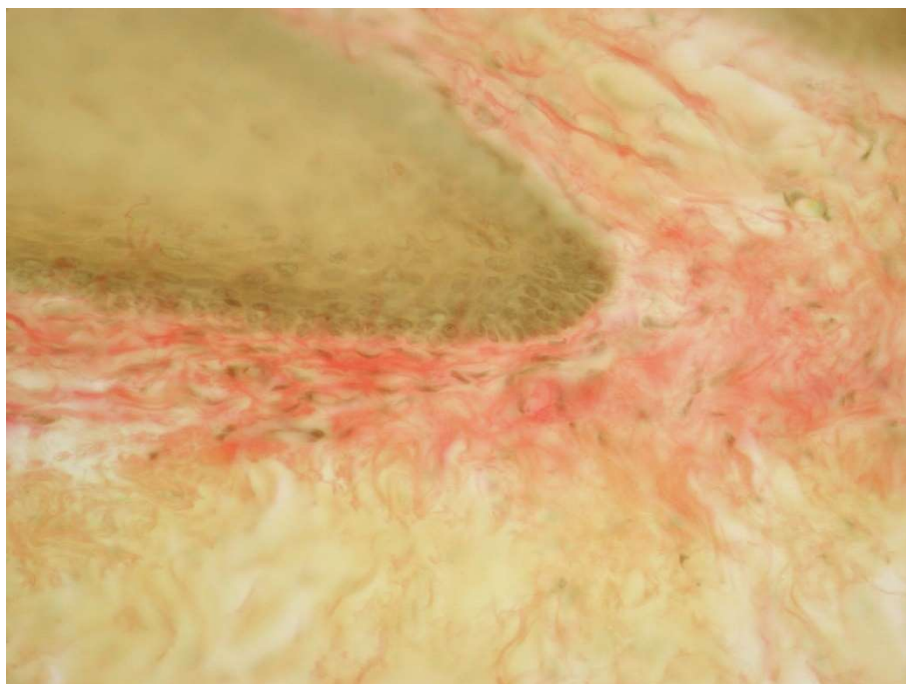


Рис. 5.11. Помірно виражені ознаки периваскулярного набряку, мукоїдного набухання волокон. Ознаки фрагментації і лізис колагенових волокон.

Забарвлення за ван Гізоном. x400

Щільність судин мікроциркуляторного русла неоднорідна, є ділянки густішою капілярної мережі і ділянки, де судини мікроциркуляторного русла нечисленні. У периваскулярном просторі виявляються фібробласти, елементи лімфоцитарного, плазмоцитарного, макрофагального рядів, тучні клітини, утворені нейтрофіли. Результати аналізу клітинного складу представлені в таблиці.

Кровонаповнення судин мікроциркуляторного русла нерівномірне. На фоні спустошених судин зі спавшегося просвітом присутні і різко розширені заповнені кров'ю капіляри. Стінки судин кілька потовщені, набряклі, з ознаками набряку, мукоїдного або фібриноїдного набухання. Найбільш виражені ознаки дезорганізації сполучної тканини (фібриноїдне набухання) відзначаються в зонах периваскулярної клітинної інфільтрації. Осередково виявлялася десквамація ендотеліоцитів.

М'язовий шар власної пластинки слизової оболонки є з помірними явищами склерозу. Осередково відзначається стоншення і подовження міоцитів, ознаки дистрофії міофібрил, гомогенізація цитоплазми м'язових волокон. У підслизовій основі виявляються помірно виражений набряк, витончення, фрагментація і осередкова елімінація волокнистих структур.

Зони ішемії були виявлені у власній пластинці слизової із залученням м'язової пластинки, що добре виявляється в мікропрепаратах, забарвлених залізним гематоксиліном за Рего (інтенсивно забарвлені чорні або темно-сірі волокна чергуються з областями світло-сірого кольору) (рис.5.12).

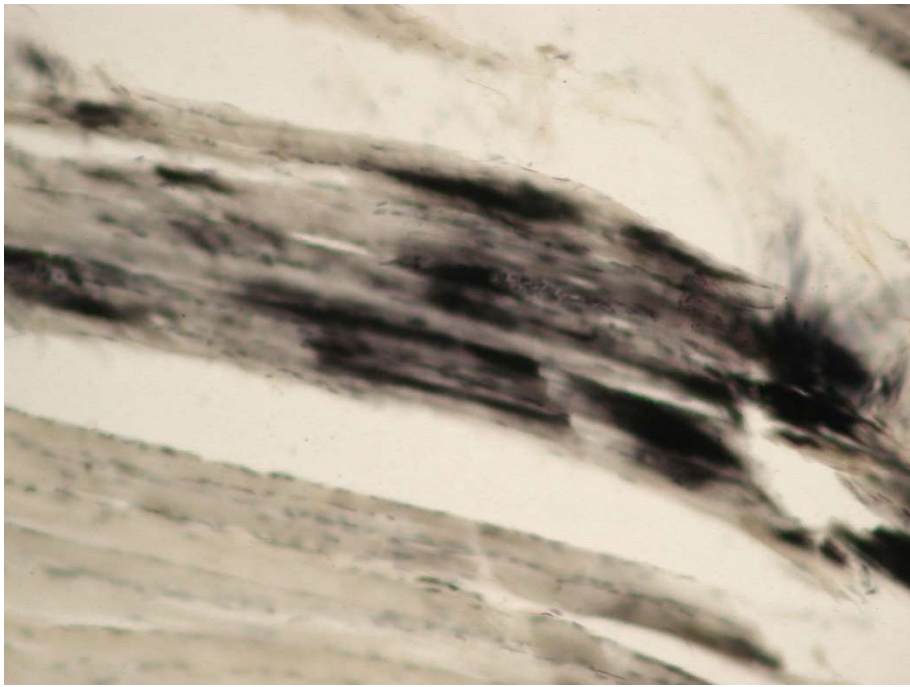


Рис. 5.12. Наявність осередків ішемії. Забарвлення за Рего. х200.

Більш того, такі осередки визначаються в різних тканинних структурах і поширені як в епітелії, так і в lamina propria. Фарбування за Рего є показником мозаїки метаболічних змін як наслідок розвитку гіпоксії (Рис. 5.13).

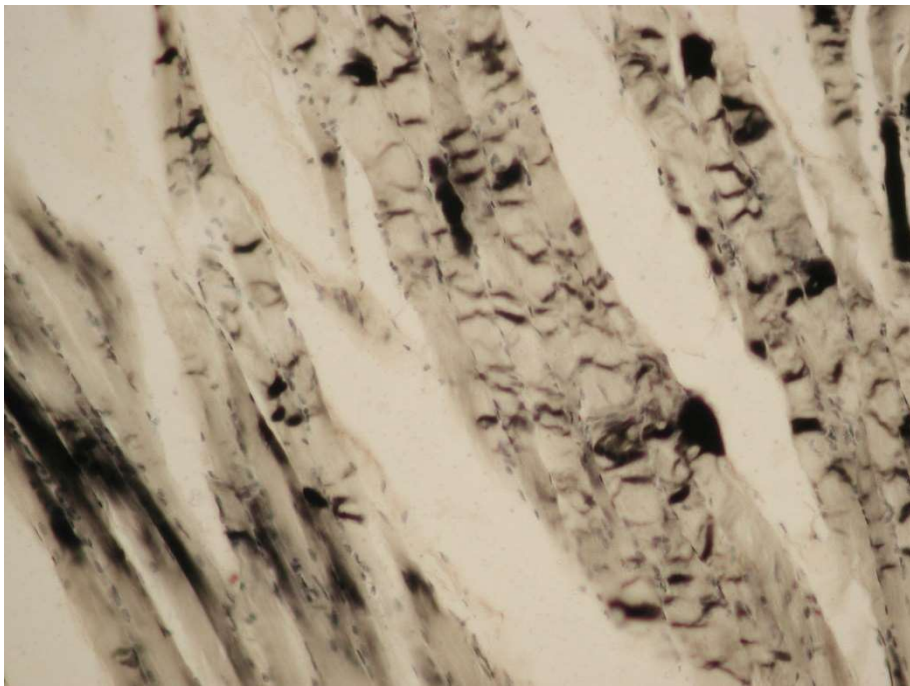


Рис. 5.13. Мозаїчність фокусів ішемії. Забарвлення за Рего. х200.

Слід зазначити, що зони таких змін збігаються з наявністю запальних інфільтратів слизової оболонки і вогнищами найбільш виражених морфологічних змін. Вогнища ішемії досить часто локалізуються саме поблизу судин з найбільш потовщеними стінками. Можна припустити, що зміни в мікроциркуляторному шарі реалізуються при розвитку запальних змін у власній пластинці слизової оболонки, а також в склеротичних розладах, які були добре виявлені в мікропрепаратах забарвлених по ванн Гизону.

Кісткова тканина представлена переважно губчастим типом будови, зони відповідні кортикальному типу будови присутні, але їх питома площа не значна (рис. 5.14).

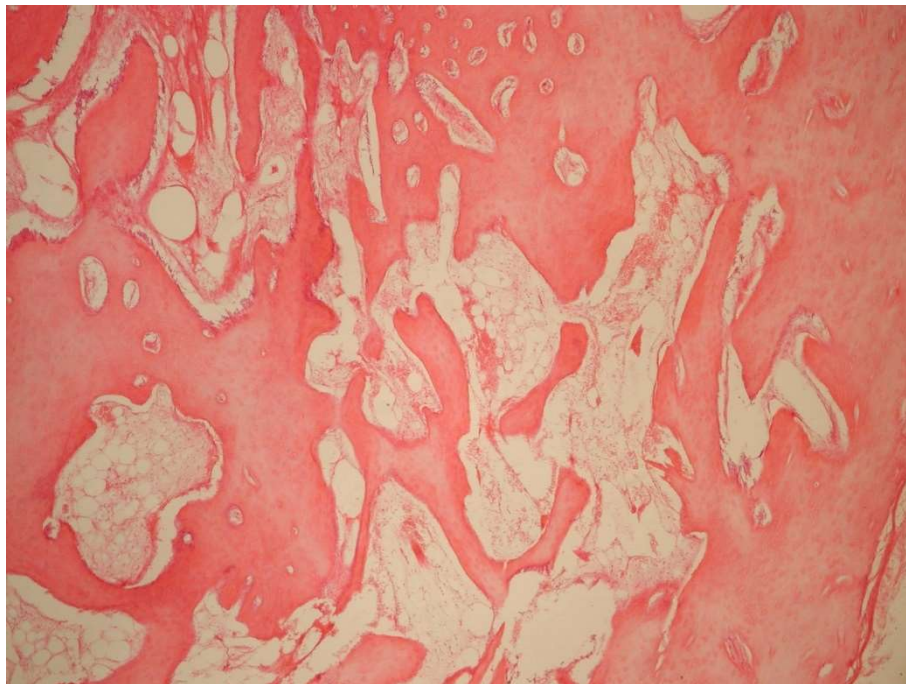


Рис. 5.14. Кісткова тканина губчастого типу будови. Нерівномірне повнокров'я судин мікроциркуляторного русла. Забарвлення гематоксиліном і еозином, x40.

Губчаста речовина представлена пластинчастою кістковою тканиною, з наявністю в трабекулі гаверсових каналів. Кісткова речовина частини трабекул представлена неоднорідним кістковим матриксом зі щілинами і розшаруванням кісткової речовини.

Кортикальна пластинка сформована. Трабекули губчастої речовини однорідні, місцями потовщені. Найбільш потовщені трабекули губчастої речовини виявляються в поверхневих шарах. Міжбалочний простір заповнений сполучною тканиною, в складі якої спостерігаються як тонкі неоформлені волокна, так і грубі товсті волокна місцями з явищами гіалінізації, але більша частина сполучнотканинних елементів представлена колагеновими волокнами.

У зонах, прилеглих до стінок лунки, виявляється схильність до утворення односпрямованих ниток, що нагадують періодонтальну зв'язку (рис. 5.15).

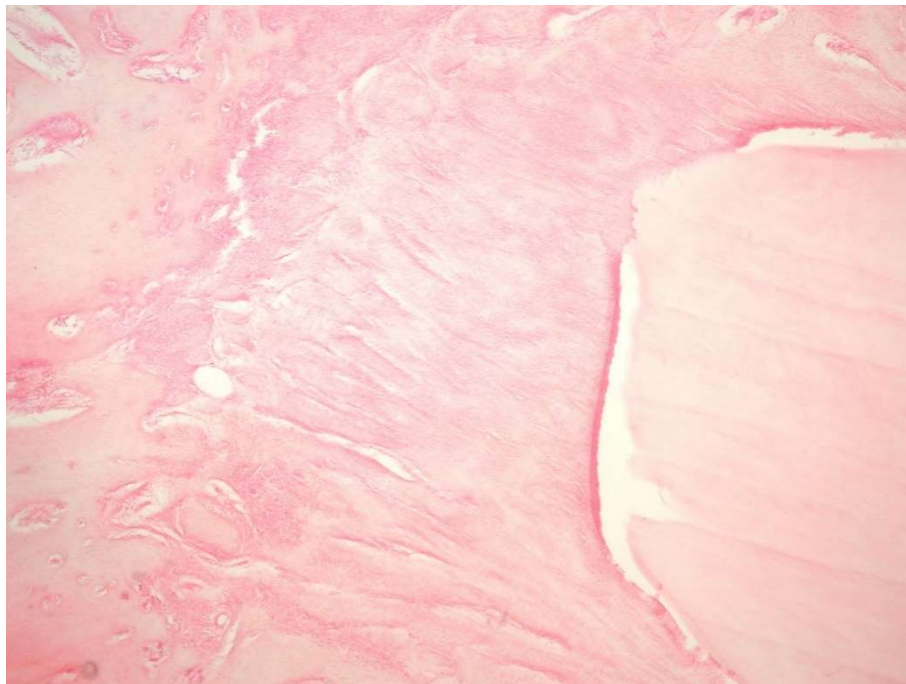


Рис. 5.15. Кісткова тканина, періодонтальна зв'язка, тканина зуба з вираженими дистрофічними змінами. Губчастий тип будови кістки. Односпрямоване розташування пучків сполучнотканинних волокон в зоні прилягання до стінки лунки. Формування зв'язкоподібних пучків. Забарвлення гематоксиліном і еозином, збільшення x40.

Міжбалочний простір заповнений ретикулярною стромою кісткового мозку з адипоцитами, судинами різного калібру венозного і артеріального типу.

Так само, як і в інтактній групі, елементи, відповідні кортикальній пластинці, представлені пластинчастою кістковою тканиною з остеонними структурами, гаверсовими каналами. Внутрішня поверхня каналів з ознаками активного фестончастого утворення. Кількість остеокластів відносно велике. Ознаки остеобластичної активності виражені так само добре, як і на кісткових трабекулах.

Сполучна тканина представлена переважно колагеновими волокнами, що є ознакою активного синтезу аморфної речовини. Кількість фібробластів збільшено, їх появу можна пояснити їхньою міграцією до осередків ураження зі сполучнотканинних структур. Виявляються осередки формування генowego матриксу, що є важливим для тканинної модуляції. Відзначається істотне збільшення кількості тканинних базофілів відносно інтактної групи.

Судинна мережа твердих тканин представлена артеріальними і венозними судинами, місцями з незначною параваскулярною інфільтрацією лімфоцитами і макрофагами. Судини мікроциркуляторного русла виявляються в кісткових каналах з наявністю широкої мережі анастомозів з судинами гаверсових систем. Зустрічаються судини, як переповнені кров'ю, так і спустошені.

5.3 Гістологічна оцінка моделювання метаболічного синдрому і ортодонтичного переміщення зубів у щурів

Під час гістологічного дослідження мікропрепаратів тварин, яким моделювали МС і ортодонтичне переміщення зубів, встановлено, що для цієї групи характерні системні зміни тканин ротової порожнини.

Так само, як і в попередніх групах, слизова ротової порожнини покрита багат шаровим плоскоклітинним неороговіваючим епітелієм за винятком поверхні ясен, де епітелій зроговілий. Відзначається наявність явищ гіперкератозу епітелію ясенної борозни, епітелію прикріплення з потовщенням рогового шару на фоні стоншування шиповатого і зернистого

шарів, згладжування сосочкового шару. В епітелії відзначається нерівномірність товщини плоскоклітинного пласта з наявністю інтраепітеліальних запальних клітинних елементів. Ступінь вираженості білкової дистрофії великий, має місце наявність некробіотичних змін аж до розвитку осередкових ерозивних ушкоджень (рис. 5.16).

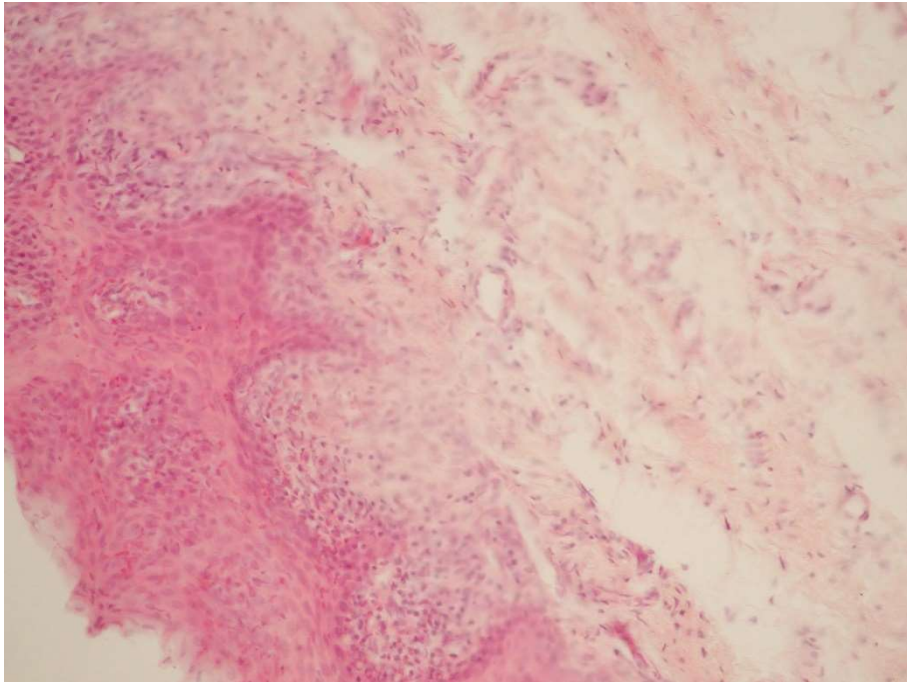


Рис. 5.16. Високий ступінь вираженості білкової дистрофії, наявність некробіотичних змін аж до розвитку осередкових ерозивних ушкоджень.

Наявність фокусів витончення плоскоклітинного епітелію. Запальна інфільтрація епітелію і власної пластинки слизової оболонки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x200.

Відзначається чергування ділянок атрофії, некрозу, проліферації. Проліферативні процеси спостерігаються за рахунок клітин базального шару. Товщина плоскоклітинного епітелію неоднорідна, спостерігаються як ділянки його стоншування до одного-двох рядів клітин, так і нерівномірного потовщення (рис. 5.17). Можна констатувати, що проліферативні процеси ведуть до формування акантотичних тяжів різного ступеня вираженості.

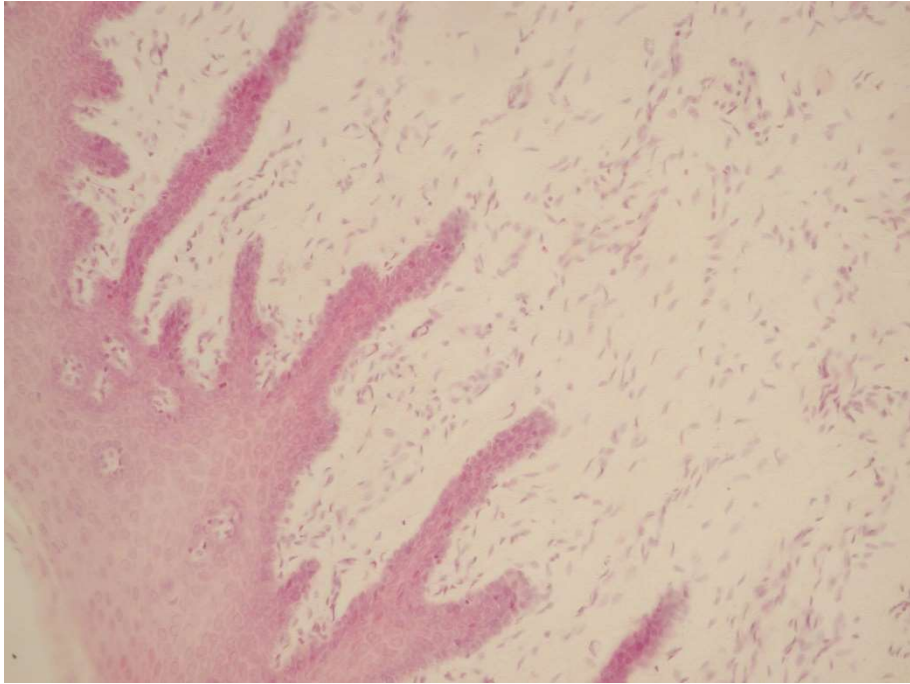


Рис. 5.17. Неоднорідна товщина плоскоклітинного епітелію, наявність як ділянок його стоншування до одного-двох рядів клітин, так і нерівномірного потовщення. Формування акантотичних тяжів різного ступеня вираженості. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x200.

На поверхні епітелію зустрічаються ділянки запалень, які відповідають фокусам стоншування епітелію (до 2-3 клітин в товщину) виконаних роговою речовиною (рис. 5.16-5.17). У цитоплазмі епітеліоцитів шиповатого і базального шарів відзначається поява вакуолей, розміри яких часто можна порівняти з розмірами ядер, при цьому останні зміщуються до периферії. Спостерігається тенденція до сплюснення клітин шипуватого шару. Відзначаються широкі розростання епітелію, що проникають в підлягаючу тканину у вигляді колбоподібних виростів, рідше стрічок або тяжів.

Відзначаються випадки з переважною локалізацією патологічних змін в зоні зубоясенної кишені, де спостерігається витончення епітелію, і дистрофічні зміни шиповатого і базального шарів найбільш виражені. При цьому процеси кератинізації слабо виражені, відзначається злущування поверхневих епітеліоцитів. Ступінь пошкодження зони зубоясенних з'єднань дозволяє стверджувати про формування пародонтальних кишень.

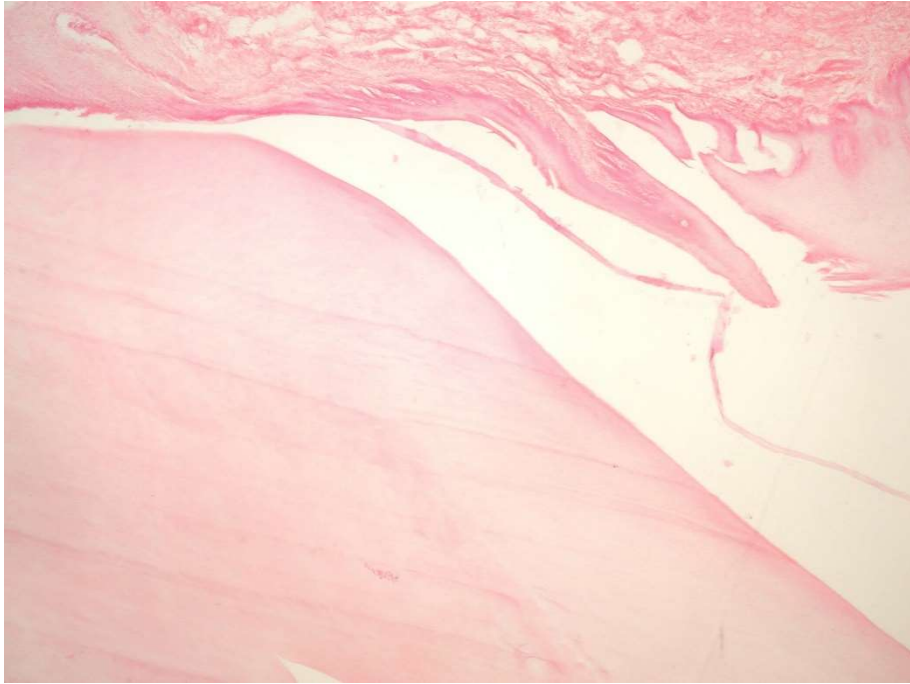


Рис. 5.18. Нерівномірність товщини епітелію, початкові запальні процеси в зоні епітеліально-зубного з'єднання. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x40.

Між ділянками атрофії має місце багатошаровий плоский епітелій, нерівномірно потовщений за рахунок проліферації клітин зернистого, шиповатого і, в меншій мірі, базального шарів, з ознаками помірно вираженого папіломатозу. Базальна мембрана складається з базальної пластинки і шару ретикулінових волокон і при фарбуванні препаратів гематоксиліном і еозином за ван Гізоном оптично сприймається як однорідне ущільнення (рис. 5.19).

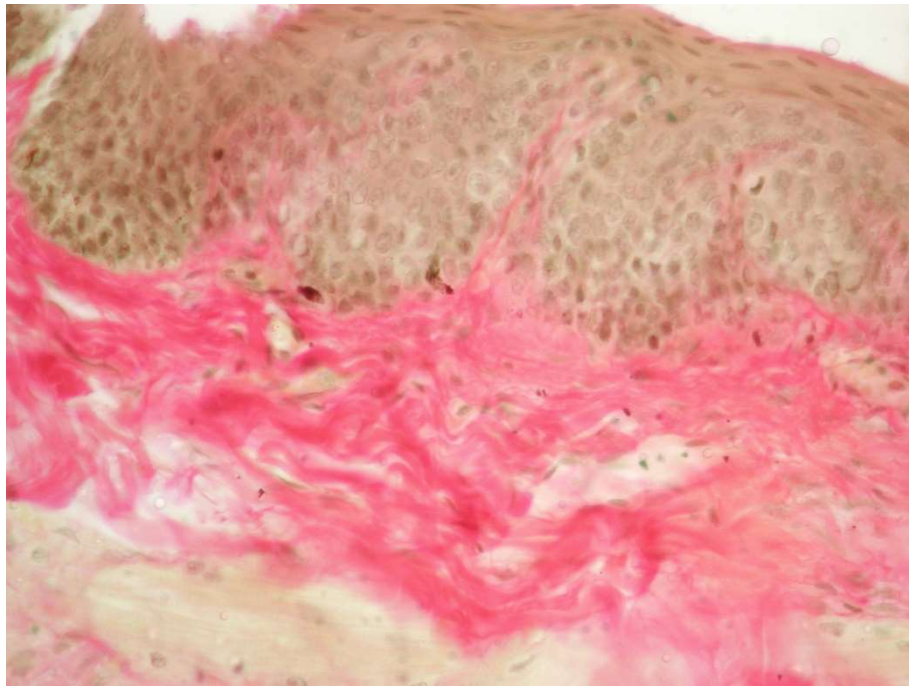


Рис. 5.19. Наявність ділянок потовщення нерівномірного багатошарового плоскоклітинного епітелію за рахунок проліферації клітин зернистого, шиповатого, базального шарів, з ознаками помірно вираженого папіломатозу між ділянками атрофії. Виразений склероз базальної мембрани і власної пластинки слизової оболонки. Забарвлення за ван Гізоном. х400.

У власній пластинці слизової відзначається формування периваскулярних запальних інфільтратів, дифузний розподіл клітин запального ряду, набухання і рязволокнення сполучнотканинної основи. В стромі численних сосочків відзначається повнокров'я судин мікроциркуляторного русла, часто з діapedезними крововиливами і набряком. Крім периваскулярних запальних інфільтратів звертає на себе увагу скупчення плазмоцитів, нейтрофілів, макрофагів та інших клітин безпосередньо під базальною мембраною. При цьому визначається проникнення клітин запального ряду в епітеліальний шар.

В підлягаючій сполучній тканині виявляється набряк, поява в периваскулярному просторі дрібних осередків лімфоцитів і плазмоцитів. У власній пластинці виявляються акантотичні тяжі, число фібробластів збільшено, відзначається дифузна поява невеликої кількості лейкоцитів,

помірне склерозування сітчастого шару. Ретикулінові волокна менш звиті ніж в інтактній групі і групі формування МС, потовщені і ущільнені, місцями з частковою гомогенізацією. Колагенові волокна зібрані в пучки, відзначаються ділянки їх гіалінізації (Рис. 5.20).



Рис. 5.20 Помірно виражене склерозування сітчастого шару. Колагенезація власної пластинки слизової оболонки. Наявність ознак гіалінізації колагенових волокон. Ознаки слабо вираженого набряку, поява осередків клітин запального ряду. Наявність акантотичних тяжів. Забарвлення за Малорі. x100

Стінки судин потовщені з ознаками набряку (рис. 5.20). Найбільш виражені ознаки мукоїдного набухання відзначаються в зонах периваскулярної клітинної інфільтрації, при цьому в периваскулярному просторі часто спостерігаються ознаки фрагментації і лізис колагенових волокон. Ендотелій з сплющеними ядрами ендотеліоцитів, відзначаються ознаки його десквамації. Ендотеліальні і адвентіціальні клітини дещо збільшені в розмірах, відзначається помірна гіперхроматія ядер. Описана вище десквамація ендотеліоцитів веде до оголення базальних мембран (рис. 5.21).

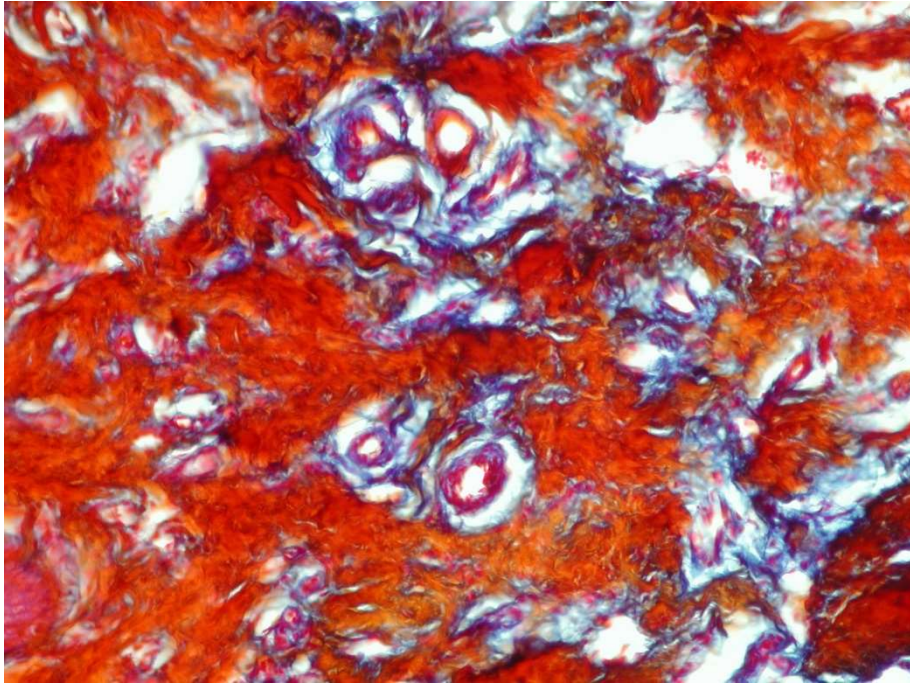


Рис. 5.21. Виражені ознаки периваскулярного набряку, мукоїдного набухання волокон. Ознаки фрагментації і лізис колагенових волокон. Десквамація ендотеліоцитів. Оголення базальних мембран судин. Помірно виражене склерозування сітчастого шару. Забарвлення за Малорі. x200

Щільність судин мікроциркуляторного русла неоднорідна, є ділянки густішої капілярної мережі (переважно за рахунок появи молодих капілярів) і ділянки, де судини мікроциркуляторного русла відсутні, при цьому зони з видимою відсутністю судин мікроциркуляторного русла досить великі. На ділянках новоутворення капілярів вони оточені одиничними фібробластами, елементами лімфоцитарного, плазмоцитарного, макрофагального рядів, тучними клітинами, нейтрофілами.

Відзначається паретичне розширення і повнокров'я капілярів, венул і вен всіх калібрів з агрегацією еритроцитів, наявність периваскулярних діapedичних крововиливів.

У періодонтальному просторі виявляються лімфоцити, макрофаги і нейтрофільні лейкоцити. Капіляри повнокровні з осередковими паравазальними крововиливами, гіаліновими тромбами. Кортикальні пластинки альвеолярної кістки дещо стоншені, лакуни губчастої кістки

різнокаліберні. Спостерігається заміщення остеоцитів еозинофільним остеїдом, розростання сполучної тканини. У пульпі зуба відзначається редукція одонтобластів, пригнічення капілярної мережі, посилення сполучнотканинного компоненту.

Відзначаються запальні зміни і в зоні епітеліально-зубного з'єднання. Так, відзначається формування зон стоншування епітеліального пласта на фоні некробіотичних процесів, поява новоутворених судин мікроциркуляторного русла. Запальна інфільтрація власної пластинки слизової відповідає описаній вище для цієї групи тварин.

Зони ішемії в даній групі виявляються не тільки у власній пластинці слизової, але і в епітеліальному шарі, що добре виявляється в мікропрепаратах, забарвлених залізним гематоксиліном за Рего (інтенсивно забарвлені чорні або темно-сірі волокна чергуються з областями світло-сірого кольору) (рис. 5.22). При цьому зіставлення мікропрепаратів забарвлених за Рего з препаратами, забарвленими гематоксиліном і еозином, показує, що ділянки зі значимими дистрофічними і некробіотичними змінами збігаються з зонами ішемії.

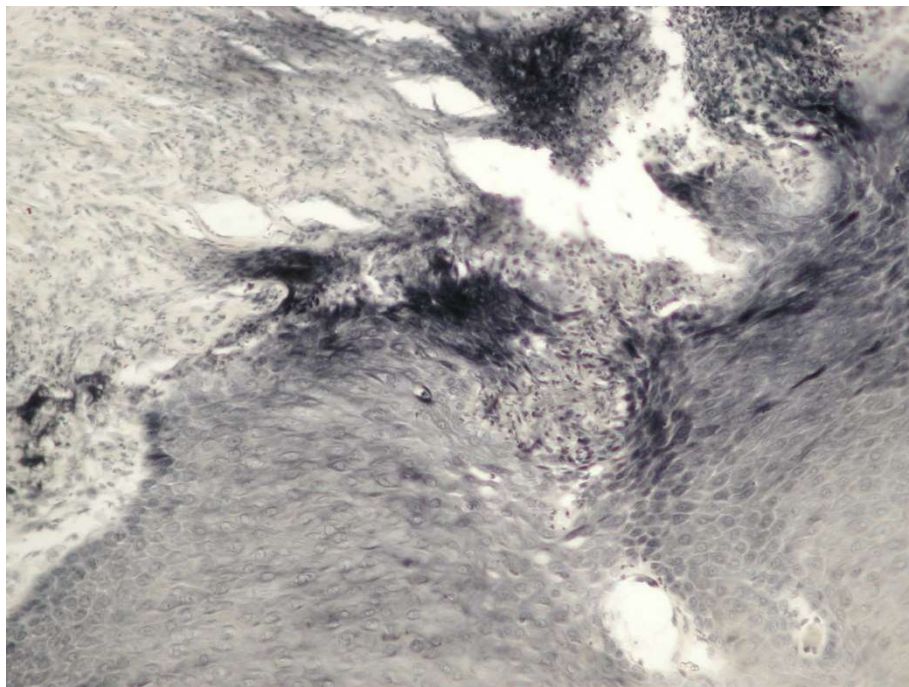


Рис. 5.22. Наявність осередків ішемії в епітелії і власній пластинці слизової оболонки. Забарвлення за Рего. х200.

Слід зазначити, що зони таких змін також збігаються з наявністю запальних інфільтратів слизової оболонки. Осередки ішемії досить часто локалізуються саме поблизу судин з найбільш потовщеними стінками (рис. 5.23).

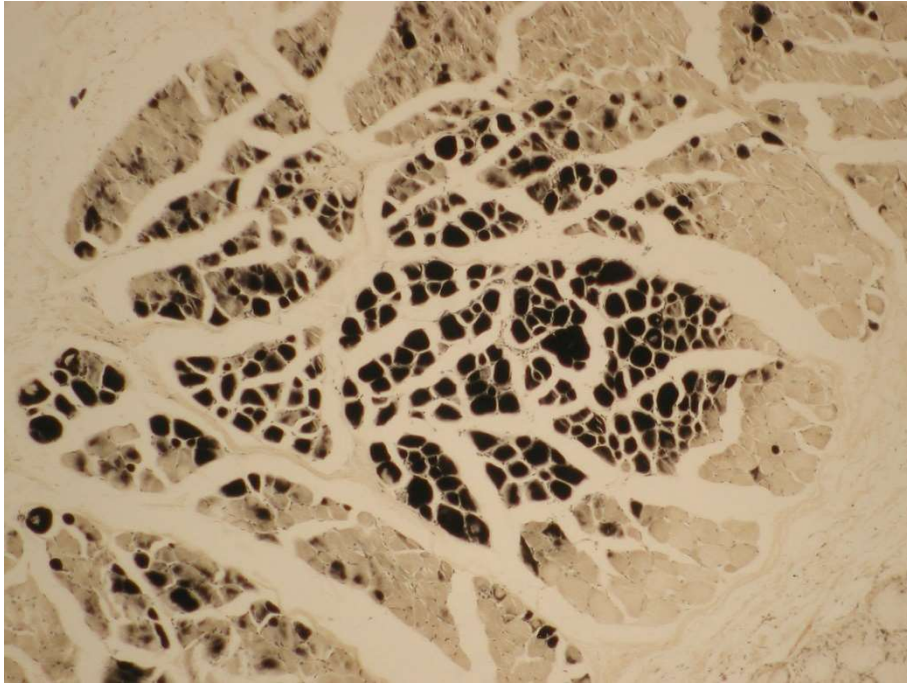


Рис. 5.23. Виразений осередок ішемії. Зabarвлення за Рего. x100.

Так само, як і в попередніх групах кісткова тканина представлена переважно губчастим типом будови, зони відповідні кортикальному типу будови присутні, але їх питома площа незначна (рис. 5.24).

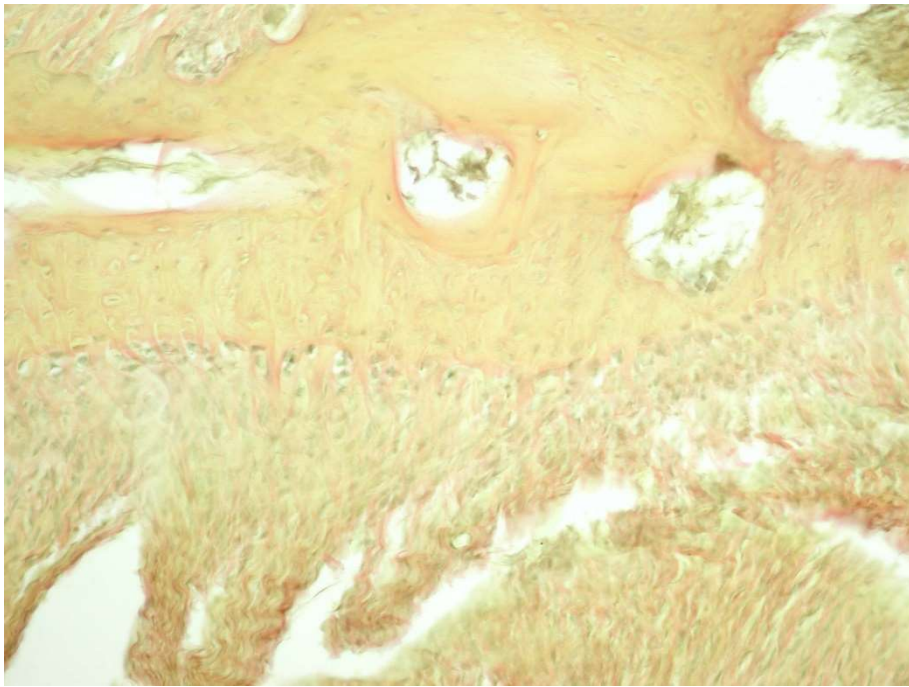


Рис. 5.24. Кісткова тканина губчастого типу будови. Забарвлення за ван Гізоном. x200.

Кісткова тканина представлена переважно зрілими клітинними елементами (рис. 5.25), проте зустрічаються і невеликі за площею зони незрілої будови. Кісткові балки нерівномірної товщини, кількість первинних кісткових балок незначно. На поверхні кісткових балок розташовані активні остеобласти, остеокласти, функціональна активність останніх підвищена. Накладення остеоїда у вигляді пластів добре виражені. Кількість активних остеобластів невелике. Губчаста речовина характеризується пластинчастою кістковою тканиною, з наявністю в трабекулі гаверсових каналів, остеонами, структура яких згладжена або не сформована. Кісткова речовина частини трабекул представлена неоднорідним кістковим матриксом зі щілинами і розшаруваннями кісткової речовини, особливо в безклітинних ділянках.

Кортикальна пластинка в цілому сформована. Трабекули губчастої речовини однорідні, потовщені. Найбільш потовщені трабекули губчастої речовини виявляються в поверхневих шарах. Міжбалочний простір заповнений сполучною тканиною, в складі якої спостерігаються як тонкі неоформлені волокна, так і грубі товсті волокна з явищами гіалінізації, але

більша частина сполучнотканинних елементів представлена колагеновими волокнами (рис. 5.25). У зонах, прилеглих до стінок лунок, виявляється схильність до утворення односпрямованих ниток, що нагадують періодонтальну зв'язку.

Слід зазначити, що в мікропрепаратах даної групи на поверхні кісткових перекладин (рис. 5.26) виявляється досить велика кількість остеокластів, що поєднуються з активними процесами кісткової резорбції в даній групі. Міжклітинна речовина представлена основною аморфною речовиною, в якій виявляються ознаки імпрегнації неорганічними солями з наявністю невеликих пучків колагенових волокон. У даній групі їх хаотичне розташування зустрічається значно частіше в порівнянні з групою інтактних тварин.

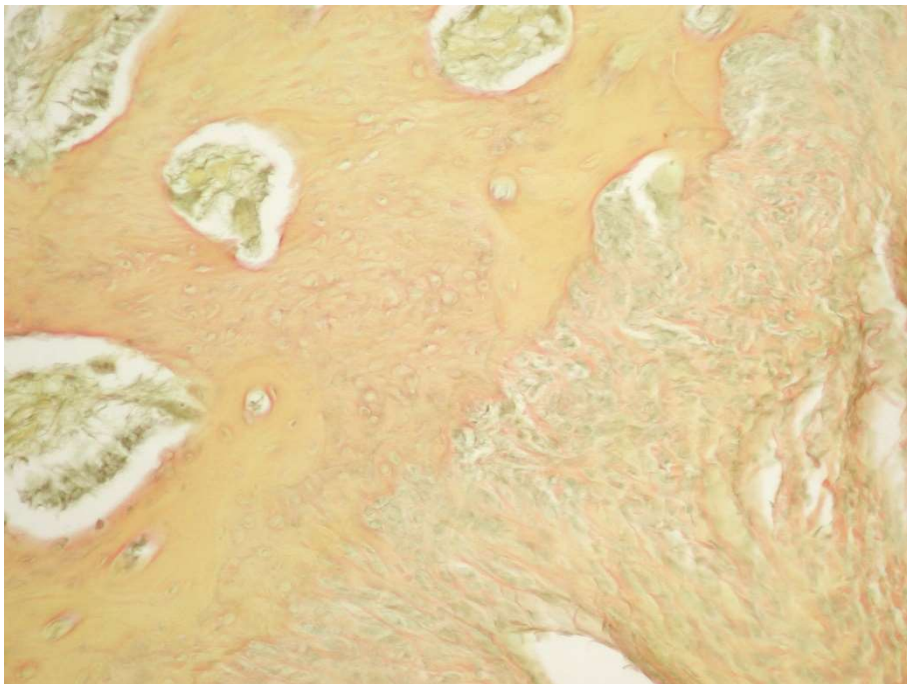


Рис. 5.25. Кісткова тканина, періодонтальна зв'язка, тканина зуба з вираженими дистрофічними змінами. Губчастий тип будови кістки. Односпрямоване розташування пучків сполучнотканинних волокон в зоні прилягання до стінки лунки. Формування зв'язкоподібних пучків.

Забарвлення за ван Гізоном. x200.

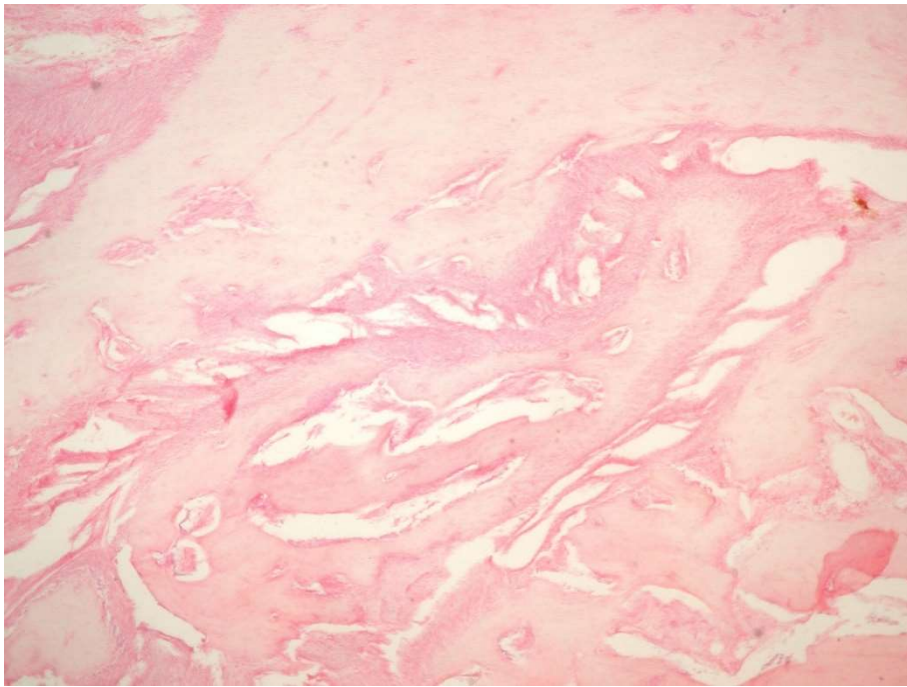


Рис. 5.26. Кісткова тканина, наявність остеокластів на поверхні кісткових перекладин. Ознаки остеокластичної резорбції. Виражені ознаки ремоделювання регенераторного процесу. Різноюнаправлене розташування волокон зв'язкового апарату. Забарвлення гематоксиліном і еозином, збільшення $\times 40$.

Так само, як і в інтактній групі елементи, що відповідні кортикальній пластинці, представлені пластинчастою кістковою тканиною з остеонними структурами, гаверсовими каналами. Внутрішня поверхня каналів з ознаками активної фестончастої резорбції. Кількість остеокластів відносно велика. Ознаки остеобластичної активності виражені також добре, як і на кісткових трабекулах.

Судини мікроциркуляторного русла з потовщеними стінками з нерівномірним кровонаповненням зустрічаються як сталі, так і розтягнуті. Виявляються ознаки помірно вираженого периваскулярного набряку. Зрідка зустрічаються фібринові тромби в просвіті судин.

Сполучна тканина представлена переважно колагеновими волокнами, що є ознакою активного синтезу аморфної речовини, при цьому виявляється досить велика кількість остеобластів. Кількість фібробластів збільшена, їх

появу можна пояснити їхньою міграцією до осередку ураження із сполучнотканинних структур. Виявляються осередки формування генового матриксу, що є важливим для тканинної модуляції. Відзначається істотне збільшення кількості тканинних базофілів відносно інтактної групи.

Судинна мережа твердих тканин представлена артеріальними і венозними судинами, місцями з незначною параваскулярною інфільтрацією лімфоцитами і макрофагами. Судини мікроциркуляторного русла виявляються в кісткових каналах, з наявністю широкої мережі анастомозів з судинами гаверсових систем.

5.4 Морфологічна оцінка моделювання метаболічного синдрому і ортодонтичного переміщення зубів на фоні проведення лікувально-профілактичних заходів з фізіопроцедурою ФП №1

При вивченні гістологічних препаратів тварин даної групи процеси кератинізації багатошарового плоскоклітинного епітелію виражені слабо. Поділ на шари (базальний, шіповидний і зернистий) добре виражений, у зернистому шарі визначаються дрібні зерна кератогіаліну. Поверхневі клітини шіповидного шару сплюснені до близької веретеноподібної форми, явища пікнозу помірно виражені. Цитоплазма поверхневих епітеліоцитів представлена тонкою інтенсивно забарвленою облямівкою. Форма клітин в міру наближення до базальної мембрани змінюється з ромбовидної на багатогранну, а орієнтація епітеліоцитів з горизонтальною в поверхневих шарах – на вертикальну в базальних з перпендикулярним напрямком осі базальних епітеліоцитів до базальної мембрани (рис. 5.27). Ядра базальних епітеліоцитів овальної форми, однорідні, гіперхромні, цитоплазма помірно базофільна.

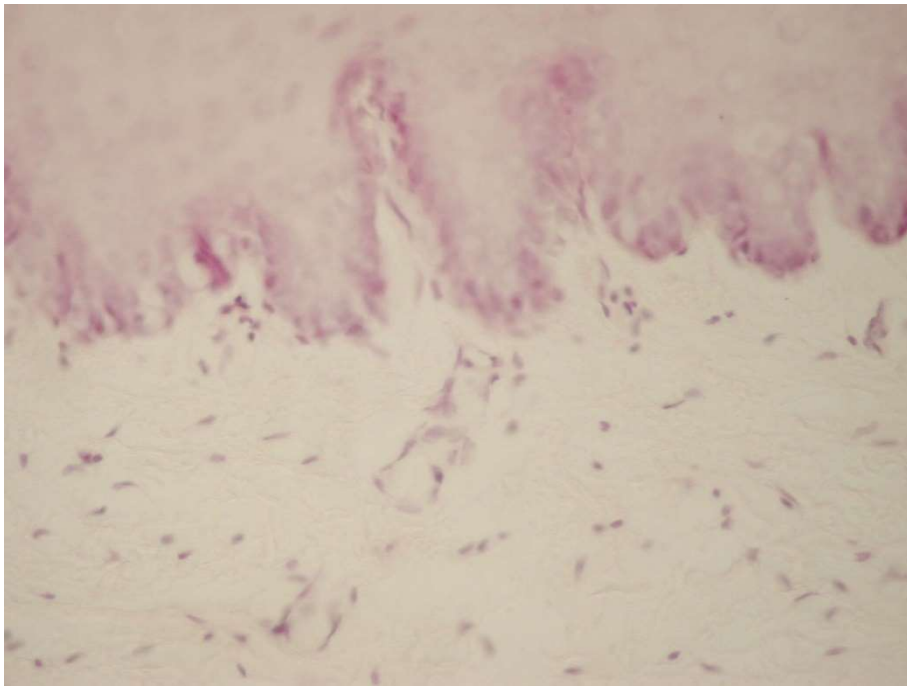


Рис. 5.27. Слизова групи тварин після проведеної корекції. Вертикальне розташування клітин базального шару. Поодинокі лімфоцити у власній пластинці слизової оболонки. Тонкостінні судини мікроциркуляторного русла. Наявність у власній пластинці слизової пухкої сполучної тканини. Зabarвлення гематоксилином і еозином. x400.

У власній слизовій оболонці ясен добре виражено розташований під епітелієм сосочковий шар, що представлений пухкою сполучною тканиною, і глибший сітчастий шар, який представлений сполучнотканинними волокнами. Поверхневі тонкі, ніжні, покручені ретикулінові волокна утворюють базальну мембрану і мережу строми (рис. 5.28).

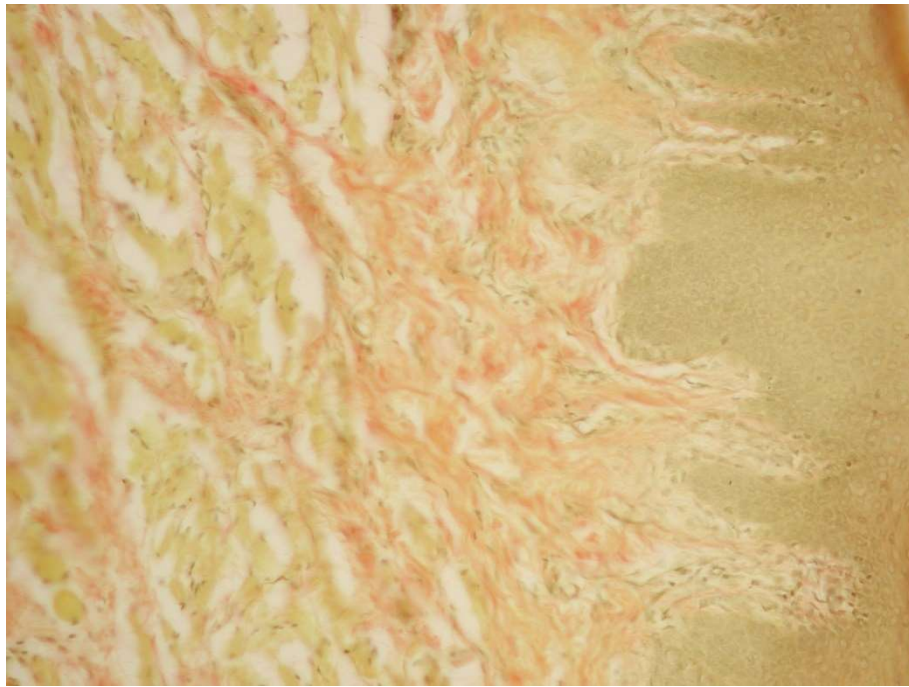


Рис. 5.28. Пучка сполучна тканина власної пластинки слизової оболонки. Поверхневі тонкі, ніжні, покручені ретикулінові волокна. Забарвлення за ван Гізоном. x200.

Між волокнами виявляється невелика кількість клітинних елементів (фібробласти, гістіоцити, лімфоцити, тучні клітини, макрофаги). Серед фібробластів як в сосочковому шарі, так і в сітчастому шарі переважають зрілі клітини. Тучні клітини локалізуються невеликими групами навколо судин переважно в сосочковому шарі власної оболонки. Лімфоїдні елементи розсіяні між сполучнотканинними волокнами рівномірно без формування великих осередкових скупчень.

У міру віддалення від поверхні серед сполучнотканинних волокон переважають колагенові, розташовані як поодинці, так і невеликими пучками. Межа їх переходу в періодонт є нечіткою. Колагенові волокна при фарбуванні за ван Гізоном фуксинофільні. Періодонтальна зв'язка представлена сполучною тканиною ретикулярної будови та розташовується впродовж всієї періодонтальної щілини (рис. 5.29), при цьому серед клітинного складу переважають фібробласти, що локалізуються переважно біля кореня зуба.



Рис. 5.29. Періодонтальна зв'язка представлена сполучною тканиною ретикулярного будови впродовж всієї періодонтальної щілини. Забарвлення за ван Гізоном. х40.

В цілому, оцінюючи стан сполучної тканини, можна констатувати, що її стан відповідає зрілій стадії розвитку, молода сполучна тканина регенераторного типу, як і осередки гіалінозу волокнистих структур, зустрічаються рідко, займаючи невелику питому площу, що виявляється не тільки в препаратах, забарвлених гематоксиліном і еозином, але і особливо добре представлено в препаратах, забарвлених за ван Гізону.

Судини мікроциркуляторного русла помірно повнокровні і в залежності від напрямку зрізу округлої, овальної або витягнутої форми. Базальні мембрани неоголених судин тонкі. Ендотелій судин соковитий з великими світлими ядрами, зони ішемії не виявляються.

Епітелій в області зубоясенної кишені з боку зуба зі слабо вираженими ознаками зроговіння, явища акантозу слабо виражені (рис. 5.30).

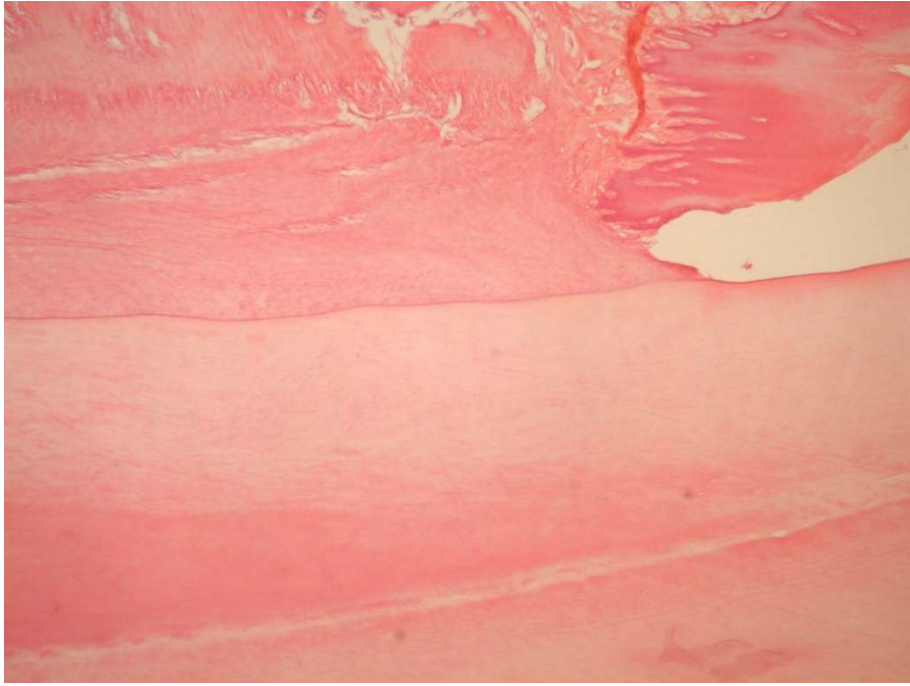


Рис. 5.30. Нерівномірність товщини епітелію в області зубоясенної кишені. Помірно виражені явища акантозу. Забарвлення гематоксилином і еозином. x40.

Кісткова тканина альвеоли представлена кортикальними пластинками нерівномірної товщини і губчастою кісткою, простір між трабекулами якої заповнений червоним кістковим мозком з ділянками неоформленої сполучної тканини. Міжбалочний простір заповнений ретикулярною стромою без осередків кровотворення. Кісткові трабекули приблизно однакової товщини, осередки губчастої кістки приблизно рівних розмірів.

Зменшення кількості остеобластів в даній групі може свідчити про перехід кісткової тканини від процесу модуляції (при МОЛ), для якого характерні активні проліферативні процеси, до більш спокійного стану зрілої кісткової тканини (рис. 5.31).

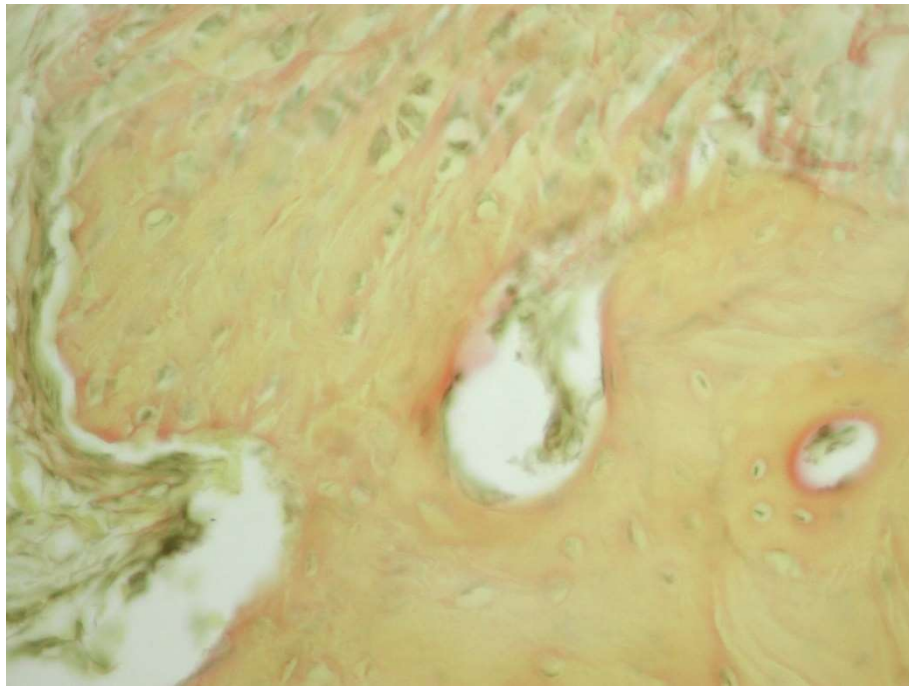


Рис. 5.31. Зріла кісткова тканина. Забарвлення за ван Гізоном. х40.

Остеоцити грубоволокнистої кісткової тканини зберігають фібробластоподібну форму і зв'язок один з одним і з остеобластами здійснюється за допомогою системи цитоплазматичних відростків, що проходять між пучками щільно упакованих колагенових волокон. Формування лакун, що містять зрілі остеоцити, також говорить про зрілість і фізіологічний стан кісткової системи. Мікроскопічно добре виявляється системність розташування клітинних елементів з формуванням комплексів клітин, з'єднаних один з одним відростками з формуванням цитоплазматичними відростками мережі розвинених кісткових каналців.

Остеоцити є в даній групі основним клітинним елементом кісткової тканини, що розташовуються в сформованих лакунах, які повторюють контури остеоцитів. Описані вище каналці кісткових порожнин заповнені гомогенною тканинною рідиною, анастомозують між собою і з периваскулярними просторами гілок судин мікроциркуляторного русла. Морфологічна картина гематоцелюлярних взаємин забезпечує гарне кровопостачання з огляду на численні гілки судин мікроциркуляторного русла, що заходять всередину кістки.

Кількість остеокластів невелика, і, як наслідок, практично відсутні ознаки активної резорбції кісткових балок. В мікропрепаратах, забарвлених гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за ван Гізоном, на поверхні кісткових перекладин виявляється невелика кількість остеокластоцитів. Мала кількість остеокластів і мала кількість ділянок з резорбцією кісткової речовини свідчить про те, що процеси ремоделювання регенераторного процесу в даній групі не виражені.

Як було зазначено вище, в даній групі в міжклітинній речовині серед основної аморфної речовини крім ознак імпрегнації неорганічними солями виявляються пучки зрілих колагенових волокон. У даній групі розташування волокон здебільшого строго орієнтовано.

Так само, як і в попередній групі, основну частину кісткової тканини в препараті займає губчаста речовина. При цьому в даній групі пластинчаста кісткова тканина, яка формує кісткові трабекули, є більш зрілою. При вивченні кісткових трабекул виявляються ділянки як вистелені, так і не вистелені ендостом. На поверхні більшої частини трабекул спостерігається нашарування остеїдів, кількість активних остеобластів невелика. Трабекули, які свідчать про остеокластичну резорбцію, практично не зустрічаються. У міжбалочному просторі виявляються ретикулярні волокна. Адипоцитів небагато. Мікроциркуляторне русло представлено артеріолами, венулами, капілярами. Останні часто розширені, повнокровні.

У зонах, відповідних кортикальній пластинці, мала місце пластинчаста кісткова тканина з остеонними структурами, гаверсовими каналами. На внутрішній поверхні каналів виявляються слабо виражені ознаки фестончастої резорбції. Остеокласти на поверхні каналу зустрічались поодинокі. Ознаки остеобластичної активності були відсутні.

Остеоцити були утворені сформованими навколо них кістковими лагунами. В аморфній речовині ознак гострого запального процесу не спостерігалось, судини мікроциркуляторного русла помірно повнокровні,

повністю сформовані, тромботичні маси не виявлялися, ознак крововиливів не було.

Сполучна тканина представлена переважно зрілими колагеновими волокнами. Кількість фіброblastів невелика, більшість сполучнотканинних клітин представлено фіброцитами. Колагеновий матрикс сформований, на поверхні волокон матриксу виявляється невелика кількість тканинних базофілів. У препаратах, забарвлених за ван Гізоном, за Малорі, виявляється, що колагенова строма сформована, розподіл барвника в препараті рівномірний.

Пульпа зуба представлена пухкою сполучною тканиною, пульпоцити зірчастої форми, з'єднані між собою цитоплазматичними відростками, між якими проходять тонкостінні капіляри. По периферії, обмежуючи порожнину зуба, розташовується шар одонтоblastів (рис. 5.32).

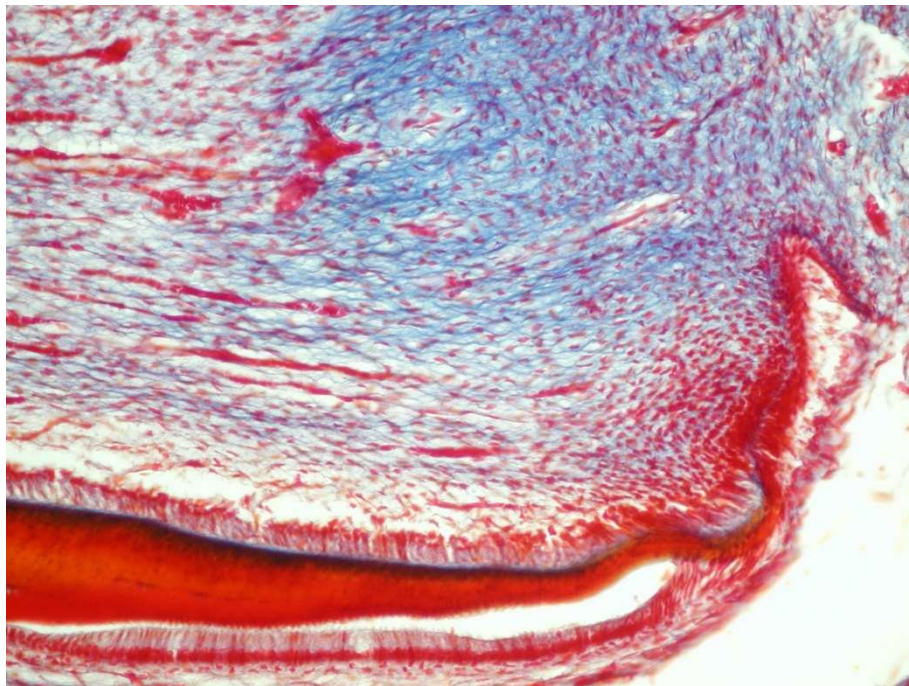


Рис. 5.32 Пульпа зуба після проведеної корекції. Рівномірний ряд одонтоblastів. Забарвлення за Малорі. x200.

Мережа мікроциркуляторного русла представлена артеріальними і венозними судинами. Судини досить добре розгалужуються, формуючи плоскі мережі. Відзначається рівномірне наповнення їх просвіту. Судини

мікроциркуляторного русла виявляються в кісткових каналах з наявністю широкої мережі анастомозів з судинами гаверсових систем. Ендотелій судин був з помірно гіперхромними ядрами звичайних розмірів. Найбільш висока концентрація кровоносних судин реєструється в прошарках пухкої волокнистої сполучної тканини. Тромботичні маси в їх просвіті не виявляються. Наявність екстравааскулярної локалізації формених елементів крові незначна.

5.5 Морфологічна оцінка моделювання метаболічного синдрому і ортодонтичного переміщення зубів на фоні проведення лікувально-профілактичних заходів з фізіопроцедурою ФП №2

Гістологічне дослідження тканин ротової порожнини тварин з моделюванням МС і ортодонтичного лікування після курсу ЛПК і ФП№2 виявило чіткий розподіл епітелію ясен на зернистий, шипоподібний і базальний шари. При цьому роговий шар був помірної товщини, шаруватої будови, з наявністю слабо виражених акантотичних процесів. Клітини зернистого шару веретеноподібної форми лежать в 3-4 ряди, зерна кератогіаліну в цитоплазмі невеликі. Клітини шиповидного шару великі, зі світлою цитоплазмою з добре вираженою клітинною мембраною. Зустрічаються випадки зі зміною розташування шиповидних клітин, поява в нижчих шарах епітелію сплюснених клітин і наявність в поверхневих шарах великих шипоподібних клітин, цитоплазма яких була слабкоеозинофільною. Базальні епітеліоцити витягнуті, локалізуються уздовж добре вираженої базальної мембрани з перпендикулярним напрямком осі клітин до неї (рис. 5.33), що проявляється у мікропрепаратах, забарвлених гематоксиліном і еозином, та за ван Гізоном. Ядра базальних епітеліоцитів були овальної форми, однорідні, гіперхромні, цитоплазма була помірно базофільна.

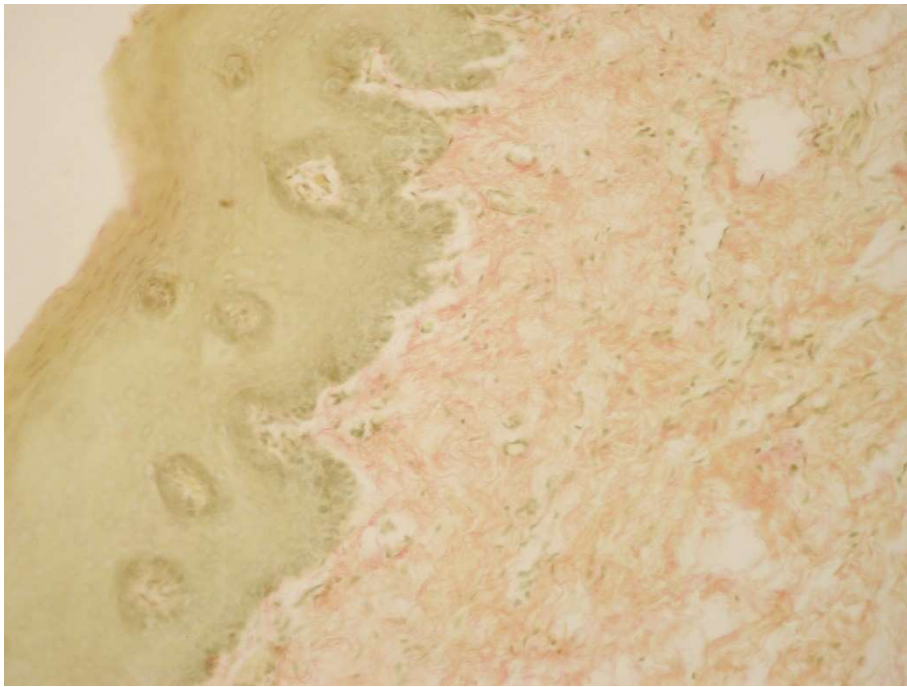


Рис. 5.33. Великі базальні епітеліоцити розташовані в один ряд. Пухка сполучна тканина власної пластинки слизової оболонки. Зabarвлення за ван Гізоном. x200.

У власне слизовій оболонці ясен добре виділяються більш поверхневий сосочковий шар, представлений пухкою сполучною тканиною, і глибший сітчастий шар, представлений більш грубими сполучнотканинними волокнами (рис. 5.34). Поверхневі тонкі, ніжні, покручені ретикулінові волокна утворюють базальну мембрану і мережу строми. Клітинний склад власної пластинки слизової представлений клітинами сполучно-тканинного ряду (фібробласти, фіброцити, гістіоцити), невеликою кількістю лімфоцитів, тучних клітин, макрофагів.

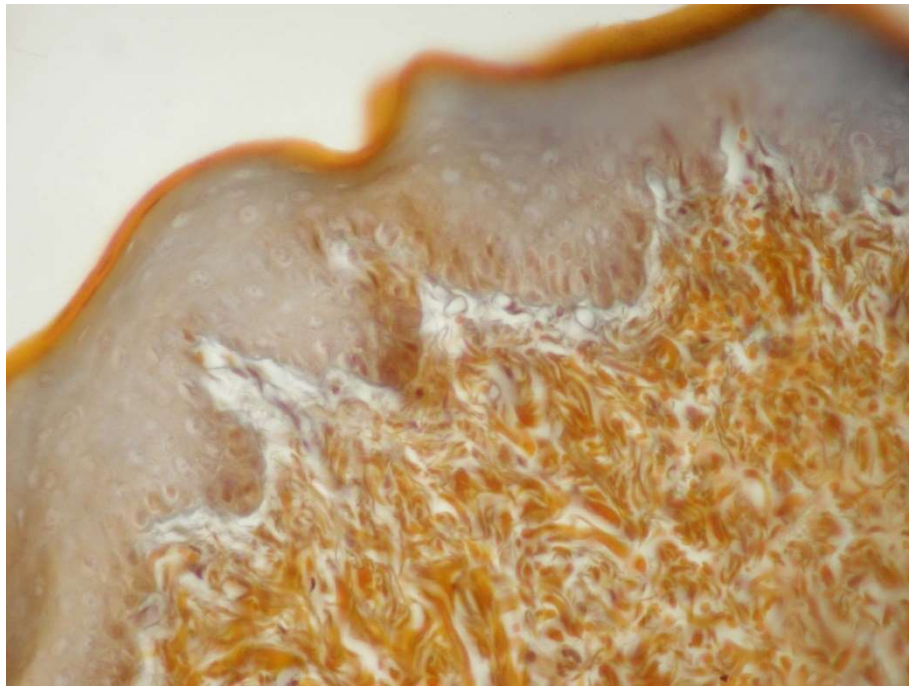


Рис. 5.34. Поверхневий сосочковий шар власної пластинки слизової представлений рихлою сполучною тканиною і глибший сітчастий шар, представлений більш грубими сполучнотканинними волокнами. Забарвлення за Малорі. x400.

Епітелій в області зубоясної кишені без виражених ознак погруженого росту, з боку зуба зроговіння не суттєве, клітини шиповатого шару дещо сплюснені, сполучна тканина власної пластинки представлена як еластичними волокнами, так і колагеновими волокнами, деякі з яких із ознаками гіалінізації (рис. 5.35).

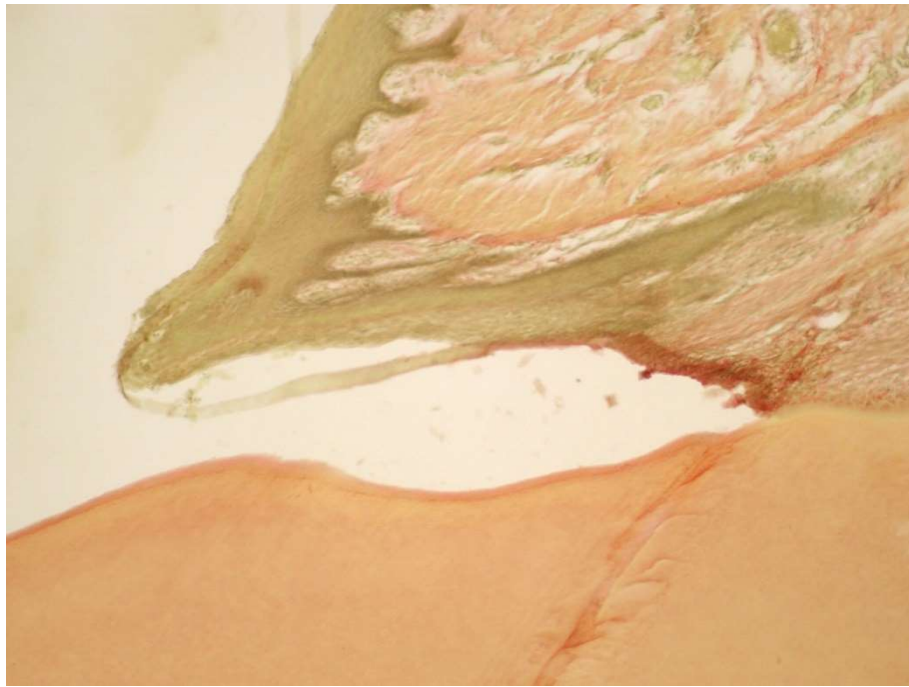


Рис. 5.35. Епітелій і власна пластинка слизової в області зубоясенної кишки.

Сполучна тканина власної пластинки представлена як еластичними волокнами, так і колагеновими волокнами, частина з яких із ознаками гіалінізації. Помірно виражені явища акантозу. Забарвлення за ван Гізоном.

x100.

Базальна мембрана, що відокремлює епітелій від власної слизової, була потовщеною, гомогенною. У сосочковому шарі власної слизової оболонки ясен разом із еластичними волокнами зустрічається досить велика кількість колагенових волокон, в деяких випадках спостерігається сплетіння колагенових волокон безпосередньо під епітелієм ясен. Колагенові волокна сітчастого шару грубі, гомогенні та зливаються між собою, є ознаки гіалінізації. У міру віддалення від поверхні серед сполучнотканинних волокон переважають більш товсті волокна, розташовані як поодинокі, так і невеликими пучками. Межа їхнього переходу в періодонт є нечіткою. Колагенові волокна при забарвленні за ван Гізоном фуксинофільні.

Серед клітинного складу власної пластинки слизової переважають фіброцити, фібробластів небагато. Тучні клітини розташовуються уздовж

судин невеликими групами переважно в сосочковом шарі власної оболонки. Макрофаги зустрічаються як в периваскулярному просторі, так і між сполучнотканинними волокнами. Співвідношення фібробластів і фіброцитів і в сосочковому шарі, і в сітчастому шарі зміщено в бік зрілих форм і становить приблизно 5:1. Лімфоїдні елементи локалізуються переважно в периваскулярному просторі, поза судинами зустрічаються лише поодинокі екземпляри.

Періодонтальна зв'язка добре розвинена, представлена сполучною тканиною ретикулярної будови, яка фуксинофільна, розташовується уздовж всієї періодонтальної щілини (рис. 5.36), клітинний компонент представлений як фібробластами, так і фіброцитами; клітини сполучної тканини сконцентровані переважно біля кореня зуба.



Рис. 5.36. Добре розвинена періодонтальна зв'язка повністю виконує щілину.
Забарвлення гематоксиліном і еозином. x100.

Кортикальні пластинки кісткової тканини альвеоли нерівномірної товщини. Простір між трабекулами губчастої кістки виконано червоним кістковим мозком. Кісткові трабекули дещо тонше, ніж у контрольній групі, осередки губчастої кістки були приблизно рівних розмірів.

Пульпа зуба представлена помірно сполучною тканиною, форма пульпоцитів близька до зірчастої, які з'єднані між собою цитоплазматичними відростками. Стінки капілярів кілька потовщені. Шар одонтобластів представлений однорідними клітинами, що вистилали порожнину зуба зсередини (рис. 5.37).



Рис. 5.37. Пульпа зуба після проведеної корекції. Форма пульпоцитів близька до зірчастої. Забарвлення за Малорі. x400.

Артеріоли, капіляри і венули помірно повнокровні, маюнок русла добре виражений з наявністю округлої, овальної або витягнутої форми та розгалужених судин. Базальні мембрани судин потовщені. Ендотеліоцити представляють собою великі клітини з великими світлими ядрами.

Висновки до розділу 5:

– Гістологічне дослідження препаратів тканин тварин інтактної групи зафіксувало морфофункціональний стан тканин ротової порожнини, що є відправною точкою для подальшого вивчення патоморфозу тканинного пошкодження при моделюванні метаболічного синдрому, ортодонтичного переміщення зубів і застосування лікувально-профілактичних заходів.

– Дослідження препаратів тканин тварин при моделюванні МС показало, що метаболічні, гіпоксичні і запальні зміни при цьому мають в морфогенезі провідні прояви і розроблення тактики їх корекції повинно проводитися з урахуванням зазначених змін.

– Морфологічне дослідження препаратів тканин тварин з моделлю МС показало, що моделювання ортодонтичного лікування призвело до збільшення морфофункціональних змін тканин ротової порожнини за рахунок посилення гіпоксичних наслідків, що змушує розглядати поєднання МС і ортодонтичного лікування як стан, що вимагає додаткових профілактичних і коригуючих заходів. З нашої точки зору, до описаних змін морфофункціонального стану тканин на фоні моделювання МС призвело вплив гіпоксії, як наслідок, моделювання ортодонтичного лікування. Як виявилось, посилення впливу гіпоксії веде до пошкоджень, про що свідчить наявність зон ішемії в навколишніх м'яких тканинах, аж до розвитку склеротичних змін власної пластинки слизової оболонки.

– Дослідження морфофункціонального стану тканин ротової порожнини групи тварин при моделюванні МС і ортодонтичного переміщення зубів на фоні застосування ЛПК і фізіопроцедур ФП№1 і ФП№2 показало зменшення при цьому гіпоксичних і запальних змін в них.

Матеріали розділу опубліковані в працях [14, 24], наведених у додатку А.

РОЗДІЛ 6 ОЦІНКА СТАНУ ГЕНІВ, ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ ОСТЕОГЕНЕЗОМ, ПРИ ОРТОДОНТИЧНОМУ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ

6.1 Оцінка порушень в генетичних маркерах, пов'язаних із кістковим метаболізмом, у пацієнтів із зубощелепними аномаліями на фоні метаболічного синдрому

При нормальному ремоделюванні кістки баланс між резорбцією кістки (опосередкованої остеокластами) і формуванням кістки (опосередкованої остеобластами) строго регулюється і підтримується для забезпечення того, щоб в зрілої здорової кістки не було ніяких істотних змін в кістковій масі або механічній міцності після кожного циклу ремоделювання. Правильна рівновага контролюється поєднанням утворення кістки з її резорбцією, яка включає в себе ряд координованих сигнальних механізмів. Проте, дисбаланс між резорбцією і утворенням кістки може виникати при певних патологічних станах, що призводить до аномального ремоделювання кістки і розвитку кісткових порушень [180].

Метаболічний синдром, цукровий діабет і інша патологія можуть істотно впливати на процес ремоделювання кісткових тканин, який спостерігається при проведенні ортодонтічного лікування із застосуванням механічних або функціональних сил, а також на інтеграцію імплантатів при ортопедичному лікуванні. Це пов'язано, в першу чергу, зі зменшенням остеобластичної активності або посиленням апоптозу при цьому, підвищенням резорбтивної активності кістки [213].

Тому вивчення стану генів, пов'язаних з кістковим метаболізмом, при ортодонтічному переміщенні зубів у пацієнтів з МС має як науковий, так і практичний інтерес.

У пацієнтів з ХГП на фоні МС, спрямованих на ортодонтичне лікування ЗЩА, було проведено вивчення поліморфізму генів, безпосередньо або опосередковано пов'язаних з кістковим метаболізмом. Результати дослідження порушень в генах, пов'язаних з кістковим метаболізмом, наведені в таблицях 6.1-6.2.

Ген PON1 (параоксонази 1) є геном, що кодує білок. Цей ген кодує член сімейства параоксонази ферментів. Після синтезу в нирках і печінці фермент виділяється в кровоносне русло і зв'язується з ліпопротеїнами високої щільності, відповідає за їх антиоксидантними властивості, захищає від перекисного окислення ліпідів і гідролізує ксенобіотики (2 фаза детоксикації). Захворювання, пов'язані з PON1, включають мікросудинні ускладнення. Поліморфізми в цьому гені пов'язують з діабетом та ішемічною хворобою серця. Анотації генної онтології, пов'язані з цим геном, включають зв'язування іонів кальцію і зв'язування фосфоліпідів [352]. У наших дослідженнях при наявності у пацієнтів ЗЩА, МС і ХГП порушення в гені PON1 становили 96,4% випадків (57,1% - гетерозиготи, 39,3% - мутації) (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Порушення в генах, пов'язаних з кістковим метаболізмом, у пацієнтів з зубощелепними аномаліями на фоні метаболічного синдрому і хронічного генералізованого пародонтиту

| № | PON Gly192Arg | | | APOE Leu28Pro | | | NOS 4b/4a | | |
|----|------------------|---------|----------|------------------|----------|---|--------------|-------|-------|
| | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| | н | г | м | н | г | м | н | г | м |
| 1 | | | Arg /Arg | | Leu28Pro | | | | 4a/4a |
| 2 | | Gly/Arg | | Leu28 Leu | | | | 4b/4a | |
| 3 | | | Arg /Arg | Leu28 Leu | | | | 4b/4a | |
| 4 | | Gly/Arg | | Leu28 Leu | | | | 4b/4a | |
| 5 | | Gly/Arg | | | Leu28Pro | | 4b/4b | | |
| 6 | | Gly/Arg | | | Leu28Pro | | | | 4a/4a |
| 7 | | Gly/Arg | | | Leu28Pro | | 4b/4b | | |
| 8 | | | Arg /Arg | | Leu28Pro | | | | 4a/4a |
| 9 | | Gly/Arg | | Leu28 Leu | | | 4b/4b | | |
| 10 | | Gly/Arg | | | Leu28Pro | | | 4b/4a | |
| 11 | | | Arg /Arg | Leu28 Leu | | | | 4b/4a | |
| 12 | | Gly/Arg | | | Leu28Pro | | 4b/4b | | |
| 13 | | | Arg /Arg | Leu28 Leu | | | | 4b/4a | |
| 14 | | | Arg /Arg | | Leu28Pro | | 4b/4b | | |
| 15 | | | Arg /Arg | | Leu28Pro | | 4b/4b | | |

Продовження табл. 6.1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|--------|---------|---------|----------|-----------|----------|---|-------|-------|-------|
| 16 | | | Arg /Arg | | Leu28Pro | | 4b/4b | | |
| 17 | | | Arg /Arg | | Leu28Pro | | 4b/4b | | |
| 18 | | Gly/Arg | | | Leu28Pro | | 4b/4b | | |
| 19 | | | Arg /Arg | Leu28 Leu | | | | | 4a/4a |
| 20 | | | Arg /Arg | Leu28 Leu | | | 4b/4b | | |
| 21 | | Gly/Arg | | | Leu28Pro | | 4b/4b | | |
| 22 | | Gly/Arg | | | Leu28Pro | | 4b/4b | | |
| 23 | | Gly/Arg | | Leu28 Leu | | | 4b/4b | | |
| 24 | | Gly/Arg | | Leu28 Leu | | | | 4b/4a | |
| 25 | | Gly/Arg | | Leu28 Leu | | | 4b/4b | | |
| 26 | | Gly/Arg | | | Leu28Pro | | 4b/4b | | |
| 27 | | Gly/Arg | | | Leu28Pro | | | 4b/4a | |
| 28 | Gly/Gly | | | Leu28 Leu | | | 4b/4b | | |
| Кол-во | 1 | 16 | 11 | 12 | 16 | | 16 | 8 | 4 |
| % | 3,6 | 57,1 | 39,3 | 42,9 | 57,1 | | 57,1 | 28,6 | 14,3 |

Примітка: н – норма, г – гетерозигота, м – мутація.

Ген АРОЕ (аполіпопротеїн Е) являє собою білок, що кодує ген. Цей білок зв'язується зі специфічним рецептором печінки і периферичних клітин і необхідний для нормального метаболізму компонентів, багатих на тригліцериди та ліпопротеїни. Мутації в цьому гені призводять до гіперліпопротеїнемії типу III, якій властивий підвищений рівень холестерину і тригліцеридів у плазмі крові [301]. У гені АРОЕ, що відповідає за метаболізм ліпопротеїнів і первинну регенерацію кісткових тканин, відхилення від норми в нашому випадку становили 57,1% (гетерозиготи) (табл. 6.1).

Ендотеліальний ген NOS3 (e-NOS) являє собою білок, що кодує ген, пов'язаний з активністю оксидоредуктаз і зв'язуванням іонів заліза, сприйнятливості до коронарного спазму, регулює реакцію кісток на навантаження [378]. У гені NOS у 42,9% випадків ми відзначали мутації і гетерозиготи (табл. 6.1).

Ендотеліальний фактор росту судин (VEGF) грає ключову роль в процесі атіогенезу, а також збільшує проникність судин, стимулює зростання ендотеліальних клітин судин, пригнічує апоптоз. Алейні варіанти VEGF пов'язані з мікросудинними ускладненнями при діабеті та атеросклерозі [305]. Порушення в VEGF в нашому дослідженні склали 96,5% (67,9% – гетерозиготи і 28,6% – мутації) (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Порушення в генах кісткового метаболізму у пацієнтів з зубощелепними аномаліями на фоні метаболічного синдрому і хронічного генералізованого пародонтиту

| № | VEGF C634G | | | TGF T869C | | | COL1A1 Rs 1107949 | | | VDR T35C | | |
|--------|---------------|------|------|--------------|------|-----|----------------------|-----|----|-------------|-----|-----|
| | н | г | м | н | г | м | н | г | м | н | г | м |
| | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| 1 | | | G/G | T/T | | | C/C | | | | | C/C |
| 2 | | | G/G | T/T | | | C/C | | | | | C/C |
| 3 | | C/G | | T/T | | | C/C | | | | T/C | |
| 4 | | C/G | | | T/C | | | C/A | | T/T | | |
| 5 | | C/G | | T/T | | | C/C | | | | T/C | |
| 6 | | C/G | | T/T | | | | C/A | | T/T | | |
| 7 | | | G/G | T/T | | | C/C | | | | T/C | |
| 8 | | | G/G | | T/C | | | C/A | | | T/C | |
| 9 | | C/G | | | T/C | | C/C | | | T/T | | |
| 10 | | | G/G | | T/C | | | C/A | | | T/C | |
| 11 | | | G/G | | T/C | | | C/A | | | | C/C |
| 12 | | C/G | | T/T | | | | C/A | | | T/C | |
| 13 | | C/G | | T/T | | | C/C | | | | | C/C |
| 14 | | C/G | | | T/C | | | C/A | | T/T | | |
| 15 | | C/G | | | T/C | | | C/A | | | T/C | |
| 16 | | C/G | | | T/C | | | C/A | | | | C/C |
| 17 | | | G/G | T/T | | | C/C | | | | T/C | |
| 18 | | C/G | | | T/C | | C/C | | | T/T | | |
| 19 | | | G/G | | | C/C | C/C | | | T/T | | |
| 20 | | C/G | | T/T | | | C/C | | | | | C/C |
| 21 | | C/G | | | T/C | | C/C | | | | T/C | |
| 22 | | C/G | | | T/C | | C/C | | | T/T | | |
| 23 | | C/G | | | T/C | | C/C | | | | T/C | |
| 24 | | C/G | | T/T | | | C/C | | | | T/C | |
| 25 | | C/G | | T/T | | | C/C | | | | T/C | |
| 26 | | C/G | | T/T | | | C/C | | | | T/C | |
| 27 | | C/G | | T/T | | | | C/A | | | T/C | |
| 28 | C/C | | | | T/C | | | C/A | | | | C/C |
| Кол-во | 1 | 19 | 8 | 14 | 13 | 1 | 17 | 11 | | 7 | 14 | 7 |
| % | 3,5 | 67,9 | 28,6 | 50 | 46,4 | 3,6 | 68 | 32 | | 25 | 50 | 25 |

Примітка: н – норма, г – гетерозигота, м – мутація.

Оцінку здатності утворення кістки та проліферацію остеобластів, що особливо важливо в ретенційному періоді ортодонтичного лікування, проводили по гену TGF, в якому відхилення від норми в наших дослідженнях відзначалися в 50% випадків. TGF – мультипотентний цитокін, є модулятором клітинного росту, запалення [252]. Він інгібує проліферацію і міграцію ендотеліальних клітин, імунну систему, пригнічуючи прозапальну цитокінову відповідь. Вивчення продукції ростового фактора може бути використано для оцінки динаміки перебігу захворювань.

Гени *CollA1* і *VDR* відповідають за прогноз ускладнень при ортодонтичному лікуванні, виникнення та прогресування пародонтиту, прискорення переміщення зубів. Вони визначають також масу і швидкість зміни щільності кісткових тканин. Ген *CollA1* кодує про-альфа 1 ланцюга колагену типу I. Це колаген, що утворює фібрили, який міститься в більшості сполучних тканин і в достатку міститься в кістках і сухожиллях. Захворювання, пов'язані з *CollA1* включають недосконалий остеогенез. У нашому випадку порушення в генах колагеноутворення кістки склали 32%. Ген *VDR* кодує рецептор вітаміну D3. Мішені для рецептора вітаміну D3 головним чином беруть участь у метаболізмі мінералів і регулюють ряд інших метаболічних шляхів, що беруть участь в імунній відповіді [220]. У гені *VDR* гетерозиготи і мутації в нашому випадку склали 75% (табл. 6.2).

Отримані результати необхідно враховувати для прогнозування можливих ускладнень при лікуванні ЗЦА, а також при розробці лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування ЗЦА у пацієнтів на фоні МС у поєднанні з ХГП.

6.2 Експресія генів остеогенезу у пацієнтів із зубощелепними аномаліями на фоні хронічного пародонтиту та метаболічного синдрому

У моделюванні кісткової тканини беруть участь різні гени. Гени, що кодують рецептор *RANK* (*TNFRSF11A*) і його ліганд *RANKL* (*TNFSF11*), відносяться до суперсімейства *TNF* і є важливими регуляторами взаємодії між Т-клітинами і дендритними клітинами. Вони також є важливими медіаторами розвитку остеокластів і лімфатичних вузлів, беруть участь в остеогенезі і остеолізісі кісткової тканини [217, 304]. Ген *GPNMB* (остеоактивін) також бере участь в остеокластогенезі і моделюванні кісткової тканини [266, 358]. Ген *TGFB1* – багатофункціональний білок, який контролює проліферацію, диференціювання та інші функції в багатьох типах клітин. Він відіграє важливу роль в кістковому ремоделюванні, оскільки він є потужним

стимулятором формування остеобластів, викликаючи хемотаксис, проліферацію і диференціювання остеобластів, а також стимулює стійке продукування колагену [202].

Зазначені гени відіграють істотну роль в процесах, пов'язаних з ортодонтичним лікуванням зубощелепних аномалій, і порушення в них, особливо при наявності різної соматики, необхідно враховувати при цьому.

Нами було проведено вивчення експресії генів RANK, GPNMB і TGFB1 при лікуванні ЗЩА у пацієнтів в ротовій рідині з ХГП різного ступеня і МС.

У таблиці 6.3 і на рисунку 6.1 представлені результати вмісту прозапальних генів RANK, GPNMB і TGFB1 в ротовій рідині пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом різного ступеня і метаболічним синдромом.

Як видно, вміст RANK в ротовій рідині пацієнтів з ХГП і II-III ступеня і МС було в середньому в 1,3 рази вище, ніж у пацієнтів з більш легкою формою ХГП. У той же час вміст остеоактивіну (GPNMB) у пацієнтів з 2-3 ступенем ХГП було в 2,2 рази нижче, ніж у пацієнтів з більш легким ступенем ХГП. В роботі [358] на трансгенних мишах показано, що підвищена експресія RANK призводить у них до втрати альвеолярної кістки.

Таблиця 6.3

Вміст генів RANK, GPNMB і TGFB1 в ротовій рідині у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом на фоні метаболічного синдрому, $M \pm m$, умовна концентрація

| Назва | Пацієнти з поч.-I ступенем ХГП (n=8) | Пацієнти з II-III ступенем ХГП (n=7) |
|-------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| RANK | 58,2 ± 5,2 | 75,6 ± 6,2 p < 0,05 |
| GPNMB | 50,0 ± 11,5 | 22,7 ± 6,4 p < 0,05 |
| TGFB1 | 121,2 ± 4,5 | 35,5 ± 14,9 p < 0,001 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи з поч.-I ступенем ХГП.

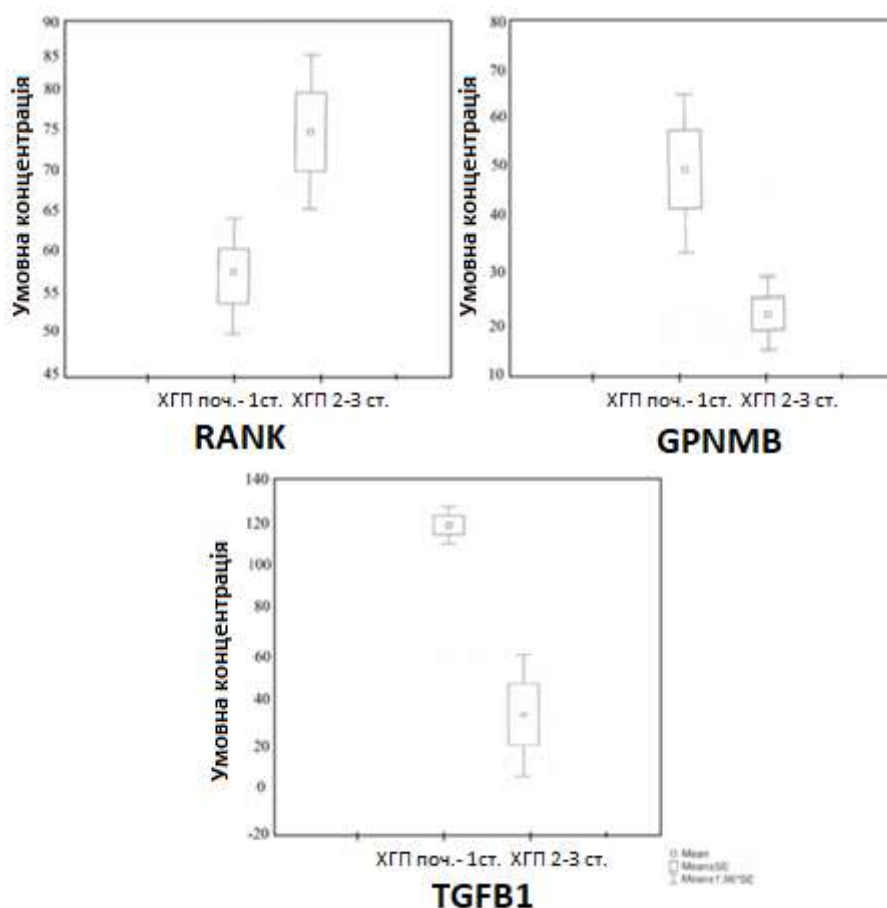


Рис. 6.1. Вміст в ротовій рідині генів RANK, GPNMB, TGFB1 у пацієнтів з зубоцелепними аномаліями на фоні хронічного генералізованого пародонтиту та метаболічного синдрому

У ряді робіт показана роль остеоактивіну в регуляції остеобластогенезу і ремоделювання кістки. Так в роботі [358] показано, що при мутації в промоторі гена GPNMB і втрати його функції спостерігалася активація остеокластогенезу. В роботі [217] було показано, що рекомбінантний остеоактивін пригнічує індукований геном RANK остеоліз.

Таким чином, активація функції RANK і зниження продукції остеоактивіна у цих пацієнтів може бути маркером прогресії ХГП на фоні МС.

Проведені дослідження показали, що у пацієнтів з ХГП 2-3 ступеня на тлі МС вміст TGFB1 був в 3,4 рази нижче ніж у хворих з легкою формою ХГП. Знижена експресія TGFB1, яка спостерігається при ХГП 2-3 ступеня з одного боку, може призводити до зниження продукції прозапальних цитокінів, які цей

ген може стимулювати, а з іншого боку TGF β 1 відіграє важливу роль в кістковому ремоделюванні, будучи потужним стимулятором формування остеобластної кістки. Зниження рівня вмісту цього функціонально важливого білка може призводити до зниження формування зрілих остеобластів. Зниження експресії TGF β 1 у пацієнтів з ХГП 2-3 ступеня та зростання експресії RANK може призводити до активації остеокластогенеза і посилення резорбції альвеолярної кістки.

Визначення експресії генів RANK, GPNMB і TGF β 1 в ротовій рідині пацієнтів з ХГП на фоні МС може бути використано при проведенні ортодонтичного лікування ЗЩА для оцінки ступеня ураження кісткової тканини та визначення необхідності проведення і змісту супровідної терапії.

6.3 Вміст прозапальних цитокінів в ротовій рідині у пацієнтів із зубощелепними аномаліями на фоні хронічного пародонтиту та метаболічного синдрому

Пародонтит є хронічним запальним захворюванням, пов'язаним зі складними взаємодіями між мікробними біоплівками, різними популяціями клітин і запальними медіаторами, що призводить до руйнування пародонтальної зв'язки і альвеолярної кістки. Тривалий перебіг хронічного пародонтиту збільшує ризик розвитку діабету, атеросклерозу, ревматоїдного артрити, що, в свою чергу, негативно впливає на процеси кісткового метаболізму, не останню роль в яких відіграють і генетичні фактори [224, 320, 370, 377].

Метаболічний синдром призводить до патологічних змін, що спостерігаються практично у всіх органах і тканинах організму, в тому числі, в порожнині рота, також негативно позначаючись на процесах кісткового метаболізму. МС і хронічний генералізований пародонтит взаємопов'язані і можуть підсилювати один одного [205, 244, 267].

У зв'язку з постійно зростаючою серед населення поширеністю зубощелепних аномалій, що з'являються часто на тлі захворювань тканин пародонта і різних складових МС, ортодонтичне їх лікування стає актуальним завданням стоматології і вимагає додаткових досліджень, в тому числі, і генетичних.

У пацієнтів з ЗЩА на фоні ХГП різного ступеня тяжкості і МС було вивчено вміст прозапальних цитокінів для прогнозування перебігу запальних процесів і розробки лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування.

У таблиці 6.4 представлені результати вмісту цитокінів IL1 β , IL2, IL8, TNF α , INF γ , OPG, MMP9 і RANK, які беруть участь в запальному процесі, в ротовій рідині пацієнтів з ХГП різного ступеня і МС.

Таблиця 6.4

Вміст цитокінів IL1 β , IL2, IL8, TNF α , INF γ , OPG, MMP9 і RANK в ротовій рідині у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом на фоні метаболічного синдрому, $M \pm m$, умовна концентрація

| Цитокін | Вміст цитокінів в слині у хворих з поч.-I ступенем ХГП (n=8) | Вміст цитокінів в слині у хворих з II-III ступенем ХГП (n=7) |
|--------------|--|--|
| 1 | 2 | 3 |
| IL1 β | 120,6 \pm 40,9 | 259,2 \pm 37,7 p < 0,02 |
| IL2 | 35,7 \pm 11,2 | 138,0 \pm 37,5 p < 0,01 |
| TNF α | 42,5 \pm 19,0 | 91,75 \pm 11,6 p < 0,04 |
| RANK | 58,2 \pm 5,2 | 75,6 \pm 6,2 p < 0,05 |
| MMP9 | 617,64 \pm 323,1 | 2990,5 \pm 1652,8 p < 0,004 |

Продовження табл. 6.4

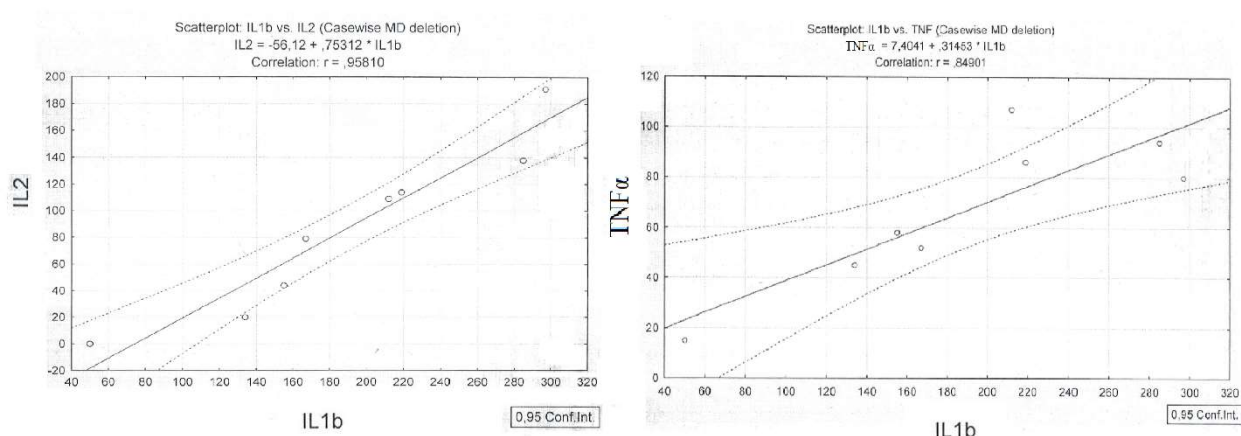
| 1 | 2 | 3 |
|--------------|------------------|------------------------------|
| INF γ | 175,5 \pm 40,3 | 49,7 \pm 12,5 p < 0,02 |
| OPG | 327,1 \pm 46,9 | 193,1 \pm 42,9 p < 0,05 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи з поч.-I ступенем ХГП.

Отримані результати свідчать про те, що вміст прозапальних цитокінів IL1 β (біомаркери захворювань пародонту, є важливим медіатором запальної реакції, що підтримує і ініціює всі важливі процеси, включаючи поліферізацію клітин, диференціювання і апоптоз) і IL2 (прозапальний інтерлейкін, необхідний для проліферації Т-клітин, що мають вирішальне значення для регуляції імунної відповіді при бактеріальній інфекції) в ротовій рідині пацієнтів при 2-3 ступеня пародонтиту значно вище, ніж в слині пацієнтів з пародонтитом поч.-1 ступеня. При цьому достовірно зростає в ротовій рідині вміст таких цитокінів, як TNF α (бере участь в системному запаленні і є одним з цитокінів, які становлять реакцію гострої фази, основна роль полягає в регуляції імунних клітин), MMP9 (бере участь в деградації позаклітинного матриксу та колагеноутворення) і RANK (грає важливу роль в метаболізмі кісткової тканини, її розробці, активує остеокласти). У той же час у пацієнтів з 2-3 ступенем пародонтиту спостерігалось зменшення в порівнянні з пацієнтами з нач.-1 ступенем пародонтиту вмісту INF γ (регулює клітинну гуморальну відповідь на інфекцію) та остеопротегеріна OPG (уповільнює процес зниження мінеральної щільності кістки і запобігає кальцифікації великих артерій).

Цитокін IL1 β , секретується макрофагами, лімфоцитами. У відповідь на антигенний стимул може стимулювати вироблення IL2 і ряду інших цитокінів, а також сприяє регуляції Т-лімфоцитів. У проведеному дослідженні спостерігалася висока позитивна кореляція між зростанням вмісту в слині пацієнтів цитокінів IL1 β і IL2 (коефіцієнт кореляції $r = 0,958$), IL1 β і TNF α

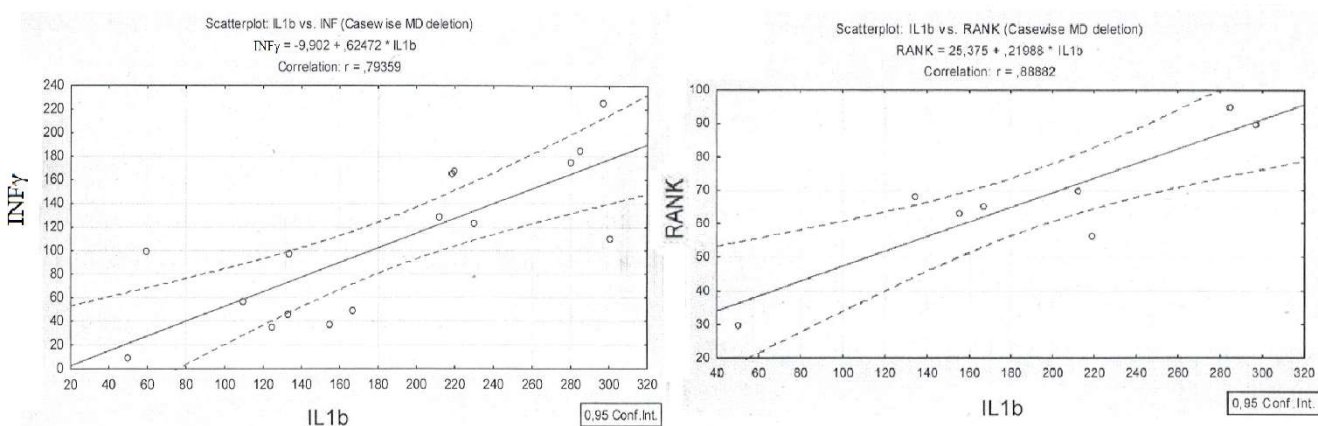
(коефіцієнт кореляції $r = 0,849$), IL1 β і INF γ (коефіцієнт кореляції $r = 0,793$), IL1 β і RANK (коефіцієнт кореляції $r = 0,888$), TNF α і MMP9 (коефіцієнт кореляції $r = 0,559$). У той же час в нашому дослідженні спостерігалася висока негативна кореляція між цитокином IL1 β і цитокином OPG, що гальмує роботу RANK (коефіцієнт кореляції $r = -0,592$) (рис. 6.2, 6.3, 6.4).



а

б

Рис. 6.2. Кореляція між вмістом в слині пацієнтів

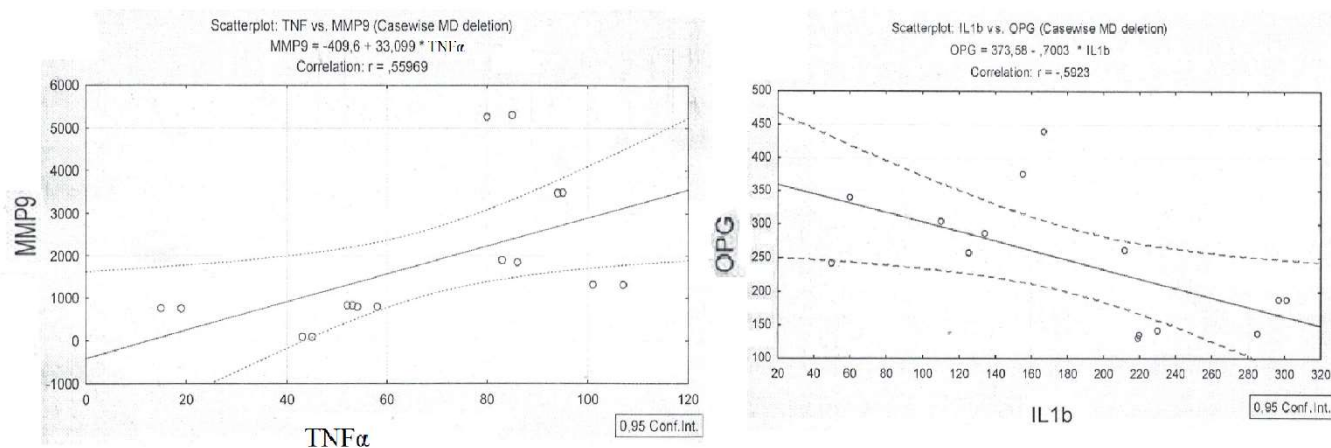
а - цитокінів IL1 β і IL2; б - цитокінів IL1 β і TNF α 

а

б

Рис. 6.3. Кореляція між вмістом в слині пацієнтів

а - цитокінів IL1 β і INF γ ; б - цитокина IL1 β і рецептора RANK



а

б

Рис. 6.4. Кореляція між вмістом в слині пацієнтів

а - цитокінів $TNF\alpha$ і MMP9; б - цитокінів $IL1\beta$ і остеопротогеріну

6.4 Метилування промоторів генів кісткового метаболізму у пацієнтів із зубощелепними аномаліями на фоні хронічного пародонтиту та метаболічного синдрому

Метаболічні процеси в кісткових тканинах при ортодонтичному лікуванні ЗЩА досить складні. Кісткова тканина постійно знаходиться в процесі ремоделювання і регулюється мережею генів RANK-RANKL-OPG [209, 218, 343]. RANKL, зв'язуючись з рецептором RANK, стимулюючи дозрівання і стимуляцію остеокластів. Остеопротогерин OPG регулює резорбтивну функцію RANKL, зв'язуючись з ним, гальмує дозрівання і активацію остеокластів. Ген $INF\gamma$ є інгібітором експресії RANKL [285]. Його підвищена експресія Т-лімфоцитами призводить до швидкої деградації протеїнів TRAF6 і блокування функції RANKL. Ген LEP грає ключову роль в регуляції балансу енергії і контролю ваги тіла, регулює кісткову масу і секрецію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркових гормонів, впливає на вроджений і адаптивний імунітет [178, 359, 376, 386].

Природні процеси експресії генів і їх участь в кістковому метаболізмі порушуються при різній патології в організмі. Одну з головних ролей у цих порушеннях грає ряд системних порушень в організмі, що об'єднуються

поняттям метаболічний синдром, а також запальні процеси в організмі і, зокрема, в тканинах пародонта.

Вплив різної соматичної патології на метаболічні процеси в кісткових тканинах пародонта в процесі ортодонтичного переміщення зубів необхідно враховувати при лікуванні зубощелепних аномалій і розробці лікувально-профілактичних заходів супроводу такого лікування. Одним із способів регуляції експресії гена є метилювання його промоторів або першого екзону [279, 343].

Було проведено вивчення рівня метилювання промоторів генів, які є ключовими регуляторами моделювання кісткових тканин, у пацієнтів з ЗЩА і різними стадіями пародонтиту на фоні МС.

Результати проведених досліджень наведені на рисунках 6.5-6.7. Було встановлено, що у пацієнтів з ХГП початкового-1 ступеня середнє значення вмісту метильованої ДНК гену RANKL в зразках тканин ясен склало $7,2 \pm 2,4\%$, що практично було в 2 рази менше ніж у хворих з ХГП 2-3 ступеня ($13,1 \pm 2,5\%$) (рис. 6.5).

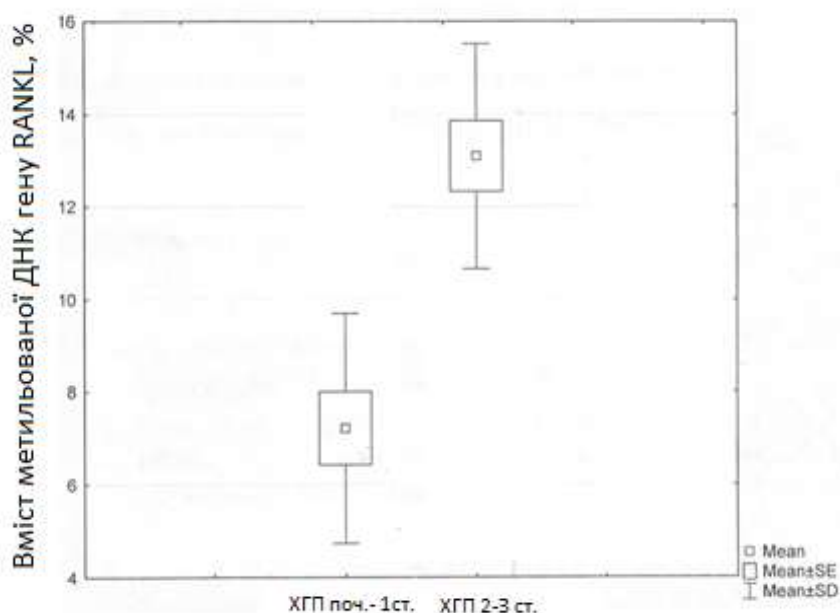


Рис. 6.5. Порівняння результатів метилювання промотору гена RANKL в тканинах ясен у пацієнтів з пародонтитом початкового-1 ступеня та 2-3 ступеня та метаболічним синдромом

Крім того, в групі хворих на хронічний пародонтит легкого ступеня вміст метильованої ДНК гена IFN γ в зразках тканини ясен склав $64,2\pm 5,7\%$ і був достовірно вище, ніж у пацієнтів з 2-3 стадією пародонтиту ($43,0\pm 11,7\%$). Була виявлена також висока негативна кореляція між метилюванням промотора гена RANKL і метилюванням промотора гена IFN γ (рис. 6.6). Ці дані узгоджуються з даними про те, що підвищення експресії гена IFN γ призводить до блокування функції RANKL і зниження його експресії [376].

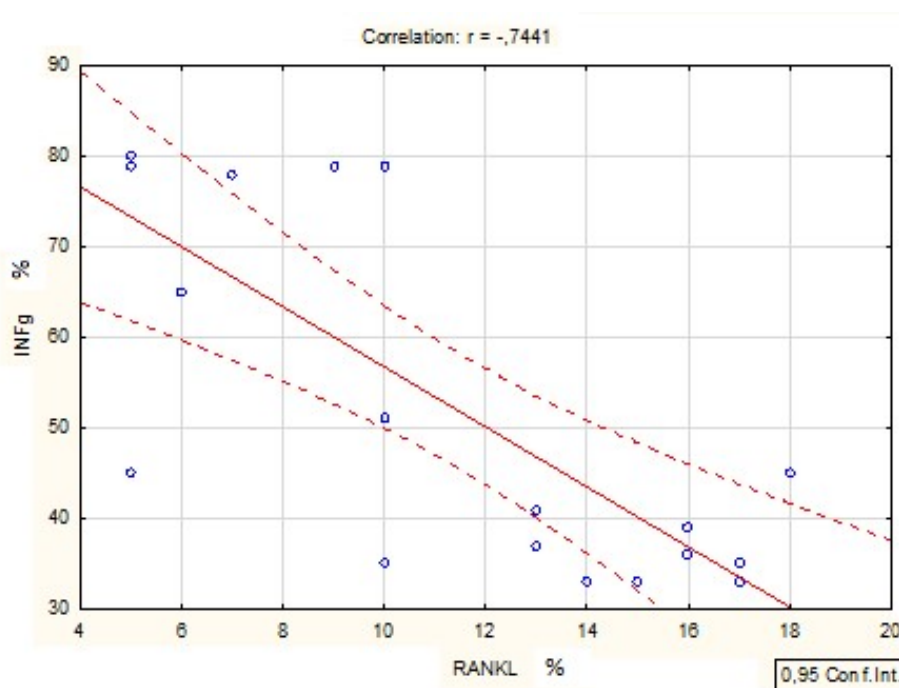


Рис. 6.6. Негативна кореляція між метилюванням промоторів генів RANKL і IFN γ в зразках тканини ясен у пацієнтів з хронічним пародонтитом 2-3 ступеня та метаболічним синдромом

Результати метилювання генів RANKL і IFN γ свідчать про те, що вони можуть служити потенційними маркерами оцінки прогресування пародонтиту та розвитку остеопорозу на фоні МС при ортодонтичному лікуванні.

Крім того, було показано, що в разі відсутності патології МС результати метилювання промотору гена LEP в зразках тканин ясен з ХГП різного ступеня тяжкості достовірно не відрізнялися.

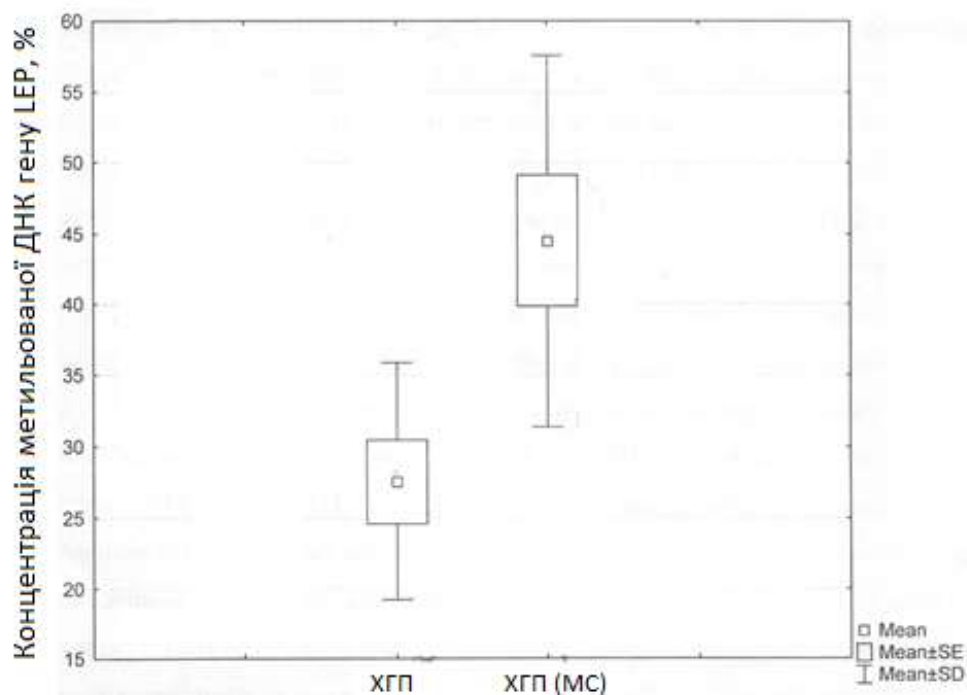


Рис. 6.7. Порівняльний аналіз концентрації метильованої ДНК гена LEP у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом та метаболічним синдромом, поєднаним з хронічним генералізованим пародонтитом

У той же час при поєднанні у пацієнтів з ХГП різного ступеня тяжкості з МС у зразках ясен спостерігалось достовірне підвищення вмісту метильованої ДНК гена LEP в порівнянні з випадком відсутності МС (рис.6.7).

Висновки до розділу 6:

– При плануванні лікування ЗЩА і розробці лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування у пацієнтів з МС, в першу чергу необхідно враховувати для прогнозування ускладнень і виникнення та прогресування захворювань тканин пародонта стан маркерів остеогенезу Col1A1 і VDR, ендотеліального фактора VEGF, фактора антиоксидантного захисту PON, маркерів метаболізму ліпопротеїнів APOE, проліферації остеобластів TGF і маркера реакції кісткових тканин на навантаження NOS.

– Дослідження в ротовій рідині вмісту генів, що моделюють кістковий метаболізм, показало, що у пацієнтів з зубоцелепними аномаліями на фоні ХГП та МС при ХГП 2-3 ступеня в порівнянні з ХГП початкового-1 ступеня спостерігалось достовірне зростання вмісту RANK на 30% і зменшення при цьому вмісту генів GPNMB і TGFB1 в 2,2 рази і 3,4 рази відповідно, що необхідно, на наш погляд, враховувати при розробці лікувально-профілактичного комплексу супроводу ортодонтичного лікування.

– Результати дослідження вмісту в ротовій рідині пацієнтів з ЗЩА на фоні ХГП різного ступеня тяжкості та МС цитокінів IL1 β , IL2, IL8, TNF α , INF γ , OPG, MMP9 і RANK, які відіграють вирішальну роль в підтримці запального процесу, свідчать про можливість їх використання в якості маркерів прогнозу патології пародонту при ортодонтичному лікуванні ЗЩА на фоні МС і ХГП, а також при розробці лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування

– Показано, що у пацієнтів, спрямованих на ортодонтичне лікування з різним ступенем пародонтиту на фоні МС, спостерігається збільшення в тканинах ясен рівня метилування промотору гена RANKL при ХГП 2-3 ступеня в порівнянні з ХГП початкового-1 ступеня, що свідчить про посилення резорбтивної функції гена RANKL при цьому. Крім того, спостерігалася негативна кореляція (коефіцієнт кореляції – 0,744) між метилированием промоторів генів RANKL і INF γ . Вміст метильованої ДНК гена LEP у пацієнтів з ХГП було достовірно вище при поєднанні ХГП з МС і достовірно не відрізнялося у пацієнтів з різним ступенем ХГП у відсутності МС. Отримані результати також необхідно враховувати при розробці лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування ЗЩА на фоні ХГП різного ступеня тяжкості і МС.

Матеріали розділу опубліковані в працях [11-13, 15, 33], наведених у додатку А.

РОЗДІЛ 7 КЛІНІЧНА ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ОРТОДОНТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ

У сучасних умовах зростає інтерес клінічної стоматології до проблеми метаболічного синдрому. Вивчення його впливу на розвиток основних стоматологічних захворювань, в тому числі на формування і лікування зубощелепних аномалій у дорослих, поширеність яких в даний час доходить до 80%, набуває все більшого значення [6, 51, 82, 104, 169, 180, 199].

Проведені експериментальні, клініко-лабораторні та клінічні дослідження впливу метаболічного синдрому поєданого з хронічним генералізованим пародонтитом на різні процеси в організмі і, в тому числі, в порожнині рота, при ортодонтичному лікуванні пацієнтів з зубощелепними аномаліями свідчили про необхідність розробки комплексних патогенетично обґрунтованих лікувально-профілактичних заходів супроводу такого лікування та оцінки в клінічних умовах ефективності розроблених лікувально-профілактичних комплексів, які застосовувались на різних етапах ортодонтичного лікування ЗЩА.

7.1 Стоматологічний статус пацієнтів з метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом в процесі комплексного ортодонтичного лікування

Нами було проведено вивчення стану твердих тканин зубів, тканин пародонту і гігієни порожнини рота у дорослих пацієнтів з МС та ХГП, як на початку, так і в процесі комплексного ортодонтичного лікування з використанням розробленого ЛПК (31 осіб – основна група, 25 – група порівняння).

При цьому оцінювалися інтенсивність карієсу зубів (за індексом КПВ), стан тканин пародонта (за індексом РМА%, кровоточивості), стан гігієни порожнини рота (за індексами Silness-Loe і Stallard) [180]. Ортодонтичне лікування пацієнтів основної групи супроводжувалося використанням розробленого лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК), а також паралельно спеціальних фізіотерапевтичних процедур (табл. 2.1). Перед початком ортодонтичного лікування і кожні три місяці в обох групах проводилась санація порожнини рота пацієнтів і професійна гігієна.

Результати оцінки інтенсивності ураження карієсом зубів у пацієнтів з ХГП і МС в процесі ортодонтичного лікування представлені в таблиці 7.1.

Таблиця 7.1

Зміни в процесі ортодонтичного лікування інтенсивності ураження карієсом зубів у пацієнтів із зубощелепними аномаліями на фоні метаболічного синдрому і хронічного генералізованого пародонтиту

| Показники | | Групи | Група порівняння n=25 | Основна група n=31 |
|-------------------|---------|-------|--------------------------|-----------------------|
| Вихідні | КПВ | | 16,10±2,10 | 15,80±2,0 p>0,05 |
| Через 6 місяців | КПВ | | 16,85±1,80 | 16,49±1,70 p>0,05 |
| | приріст | | 0,75 | 0,69 |
| Через 1 рік | КПВ | | 17,49±2,00 | 16,97±1,80 p>0,05 |
| | приріст | | 0,64 | 0,48 |
| Через 1,5 року | КПВ | | 18,18±1,70 | 17,46±1,81 p>0,05 |
| | приріст | | 0,69 | 0,49 |
| Через 2 роки | КПВ | | 18,85±1,90 | 17,96±1,70 p>0,05 |
| | приріст | | 0,67 | 0,5 |
| Приріст за 2 роки | КПВ | | 2,75 | 2,16 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння

При первинному обстеженні ортодонтичних пацієнтів показники інтенсивності карієсу зубів КПВ в обох групах були порівнянними – різниця склала 0,3. Через 6 місяців активного ортодонтичного лікування незнімними апаратами (брекет-системами) приріст карієсу склав 0,69 у осіб основної групи і 0,75 в групі порівняння, а ще через 6 місяців – відповідно 0,48 і 0,64.

Через 1,5 роки спостережень приріст інтенсивності карієсу зубів в основній групі пацієнтів збільшився на 1,66 в порівнянні з вихідними даними, і на 0,49 в порівнянні з результатами обстежень через рік після початку ортодонтичного лікування. Через два роки після початку ортодонтичного лікування (активний і ретенційний періоди) приріст інтенсивності карієсу зубів у пацієнтів основної групи, які отримували ЛПК, досяг 2,16.

У групі порівняння приріст інтенсивності карієсу через 2 роки спостережень склав 2,75. Карієспрофілактичний ефект в результаті застосування ЛПК за 2 роки спостережень склав:

$$\text{КПЕ} = 100 - \frac{2,16 \cdot 100}{2,75} = 21,5 \%$$

У таблиці 7.2 представлені результати динамічної оцінки у пацієнтів індексу Рарма, що характеризують запальні процеси в тканинах пародонта протягом ортодонтичного лікування.

Таблиця 7.2

Зміни в процесі ортодонтичного лікування індексу РМА у пацієнтів з зубощелепними аномаліями на фоні метаболічного синдрому і хронічного генералізованого пародонтиту, %

| Показники \ Групи | | Група порівняння n=25 | Основна група n=31 |
|-------------------|-----------------|--------------------------|-----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Вихідні | РМА, % | 38,51±3,20 | 38,73±2,70 p>0,05 |
| Через 6 місяців | РМА, % | 40,91±3,70 | 26,03±2,10 p<0,001 |
| | Зміна показника | +2,3 | -12,7 |

Продовження табл. 7.2

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---------------------------|-----------------|------------|-----------------------|
| Через 1 рік | РМА, % | 42,01±3,10 | 25,33±2,00 p<0,001 |
| | Зміна показника | +1,2 | -0,7 |
| Через 1,5 року | РМА, % | 42,81±3,30 | 27,33±2,50 p<0,001 |
| | Зміна показника | +0,8 | +2,0 |
| Через 2 роки | РМА, % | 43,71±3,20 | 27,63±2,30 p<0,001 |
| | Зміна показника | +0,9 | +0,3 |
| Зміна показника за 2 роки | | +5,2 | -11,1 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння

У пацієнтів обох груп при первинному обстеженні були виявлені запальні процеси в тканинах пародонта (індекс РМА% – 38,73% у осіб основної групи і 38,51% – у групі порівняння) (табл. 7.2). Через 6 місяців від початку ортодонтчного лікування, завдяки використанню запропонованої схеми комплексного лікування (препарати і фізіопроцедури), індекс РМА% в основній групі знизився на 12,7%, тоді як в групі порівняння індекс РМА% збільшився на 2,3%. Через 1 рік комплексного ортодонтчного лікування відзначалася подальша тенденція до зниження запальних процесів в тканинах пародонта у пацієнтів основної групи в порівнянні з вихідними даними (індекс РМА% зменшився на 13,4%). Через 1,5 роки спостережень індекс РМА% дещо збільшився в основній групі (на 2,0%) у порівнянні з даними попереднього дослідження (через 1 рік), але був на 11,4% нижче в порівнянні з вихідними даними. Через 2 роки в ретенційному періоді спостерігалось незначне збільшення на 0,3% показників РМА% у пацієнтів основної групи, залишаючись на 11,1% нижче, ніж в початковому стані.

У групі порівняння запальні процеси в тканинах пародонта в активному і ретенційному періодах ортодонтчного лікування мали чітку тенденцію до зростання. Так, через 6 місяців індекс РМА% збільшився на 2,3%, через 1 рік і

1,5 року – ще на 1,2% і 0,8% відповідно, а через 2 роки - ще на 0,9%. За 2 роки спостережень індекс в групі порівняння РМА% збільшився на 5,2% в порівнянні з вихідним станом.

Індекс кровоточивості у пацієнтів основної групи при первинному обстеженні був дещо вищим (1,39), ніж у пацієнтів групи порівняння (1,26) (табл. 7.3). При кожному наступному обстеженні (через 6 місяців, 1 рік і 1,5 року) в групі порівняння фіксували збільшення індексу кровоточивості (за 2 роки на 0,32), в той час, як в основній групі, що отримувала комплексну терапію, він за 2 року зменшився на 0,17 відносно вихідного значення і був на 0,36 менше ніж в групі порівняння (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

Зміни в процесі ортодонтичного лікування індексу кровоточивості у пацієнтів з зубощелепними аномаліями на фоні метаболічного синдрому і хронічного генералізованого пародонтиту

| Показники | | Групи | Група порівняння n=25 | Основна група n=31 |
|-------------------------|-----------------------|-------|--------------------------|-----------------------|
| Вихідні | Індекс кровоточивості | | 1,26±0,15 | 1,39±0,14 p>0,05 |
| Через 6 місяців | Індекс кровоточивості | | 1,34±0,12 | 1,29±0,11 p>0,05 |
| | Зміна індексу | | +0,08 | -0,10 |
| Через 1 рік | Індекс кровоточивості | | 1,48±0,14 | 1,31±0,15 p>0,05 |
| | Зміна індексу | | +0,14 | +0,02 |
| Через 1,5 року | Індекс кровоточивості | | 1,56±0,12 | 1,19±0,11 p<0,05 |
| | Зміна індексу | | +0,08 | -0,12 |
| Через 2 роки | Індекс кровоточивості | | 1,58±0,13 | 1,22±0,14 p=0,05 |
| | Зміна індексу | | +0,02 | +0,03 |
| Зміна індексу за 2 роки | | | +0,32 | -0,17 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння

При первинному обстеженні гігієнічний стан порожнини рота за індексами S-Loe і Stallard у пацієнтів основної групи і групи порівняння достовірно не відрізнялися (табл. 7.4).

Таблиця 7.4

Зміни в процесі ортодонтичного лікування індексів гігієни Silness-Loe і Stallard у пацієнтів із зубощелепними аномаліями на фоні метаболічного синдрому і хронічного генералізованого пародонтиту

| Показники | | Групи | Група порівняння n=25 | Основна група n=31 |
|-----------------|-----------------|-------|--------------------------|-----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Вихідні | Silness-Loe | | 1,57±0,17 | 1,50±0,15 p>0,05 |
| | Stallard | | 1,81±0,16 | 1,75±0,17 p>0,05 |
| Через 6 місяців | Silness-Loe | | 1,20±0,10 | 0,80±0,10 p<0,005 |
| | Зміна показника | | -0,37 | -0,70 |
| | Stallard | | 1,28±0,11 | 0,63±0,07 p<0,001 |
| | Зміна показника | | -0,53 | -1,12 |
| Через 1 рік | Silness-Loe | | 1,45±0,12 | 0,81±0,08 p<0,001 |
| | Зміна показника | | +0,25 | +0,01 |
| | Stallard | | 1,89±0,15 | 0,71±0,06 p<0,001 |
| | Зміна показника | | +0,61 | -0,08 |
| Через 1,5 року | Silness-Loe | | 1,59±0,14 | 0,85±0,07 p<0,001 |
| | Зміна показника | | +0,14 | +0,04 |
| | Stallard | | 2,33±0,20 | 0,79±0,06 p<0,001 |
| | Зміна показника | | 0,44 | 0,08 |

Продовження табл. 7.4

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---------------------------|-----------------|-----------|----------------------|
| Через 2 роки | Silness-Loe | 1,68±0,14 | 0,89±0,09 p<0,001 |
| | Зміна показника | +0,09 | +0,04 |
| | Stallard | 2,56±0,21 | 0,81±0,08 p<0,001 |
| | Зміна показника | +0,23 | +0,03 |
| Зміна показника за 2 роки | Silness-Loe | +0,11 | -0,6 |
| | Stallard | +0,75 | -0,94 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння

В основній групі, де ортодонтичне лікування проводилося на тлі розроблених лікувально-профілактичних заходів, через 6 місяців індекс S-Loe зменшився майже в 1,9 разів. Протягом наступних обстежень (через 1 рік, 1,5 і 2 роки) показники індексу S-Loe незначно погіршувалися, однак через 2 роки вони були майже в 1,7 разів краще в порівнянні з вихідними даними.

У групі порівняння індекс S-Loe також зменшився через 6 місяців майже в 1,2 разів, однак через 2 роки був незначно вище в порівнянні з вихідними даними.

Індекс Stallard в основній групі пацієнтів через 6 місяців також зменшився майже в 2,8 рази і протягом наступних обстежень незначно змінювався. Обстеження, проведені через 2 роки від початку досліджень, свідчать, що застосування запропонованої схеми комплексного ортодонтичного лікування в основній групі сприяло зменшенню гігієнічного індексу Stallard майже в 2,16 рази.

У групі порівняння значення індексу Stallard через 6 місяців зменшилася в 1,4 рази, але через 2 роки було в 1,4 рази більше, ніж в початковому стані, що свідчить про погіршення гігієнічного стану порожнини рота у цих пацієнтів в ретенційний період ортодонтичного лікування.

7.2 Біохімічні показники ротової рідини пацієнтів із метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом в процесі комплексного ортодонтичного лікування

Метаболічний синдром і хронічний генералізований пародонтит чинять негативний вплив на багато процесів в організмі, в тому числі і на ортодонтичне лікування зубощелепних аномалій [244, 259, 267, 328]. Ротова рідина має суттєвий вплив на патологічні процеси в порожнині рота при різній соматичній патології, і, отже, на процес переміщення зубів при лікуванні. Тому оцінка біохімічних показників ротової рідини пацієнтів з ЗЩА на фоні МС і ХГП необхідна в процесі ортодонтичного лікування для розробки ефективних лікувально-профілактичних заходів супроводу цього лікування і прогнозування його результатів [14, 76, 120].

При МС і ХГП у пацієнтів з ЗЩА було відмічено в ротовій рідині підвищений в порівнянні з нормою рівень тригліцеридів більш ніж в 4 рази, холестерину – в 2 рази, а глюкози – в 3,5 рази (табл. 7.5-7.7).

Таблиця 7.5

Зміна рівня тригліцеридів в ротовій рідині у пацієнтів в процесі комплексного ортодонтичного лікування, ммоль/л

| Терміни | Група порівняння (n = 16) | Основна група (n = 19) |
|-----------------|------------------------------|---------------------------|
| | норма – 0,074±0,003 | |
| Вихідний | 0,31±0,02 | 0,29±0,02 p>0,05 |
| Через 6 місяців | 0,27±0,013 | 0,22±0,01 p<0,005 |
| Через 1 рік | 0,29±0,02 | 0,23±0,01 p<0,01 |
| Через 1,5 року | 0,24±0,02 | 0,14±0,01 p<0,001 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

Таблиця 7.6

Зміна рівня холестерину в ротовій рідині у пацієнтів в процесі комплексного ортодонтичного лікування, ммоль/л

| Терміни \ Група | Група порівняння | Основна група |
|-------------------|------------------|----------------------|
| норма – 0,13±0,01 | | |
| Вихідний | 0,27±0,013 | 0,25±0,01 p>0,05 |
| Через 6 місяців | 0,22±0,01 | 0,20±0,01 p>0,05 |
| Через 1 рік | 0,25±0,02 | 0,14±0,01 p<0,001 |
| Через 1,5 року | 0,23±0,02 | 0,16±0,01 p<0,001 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

Таблиця 7.7

Зміна рівня глюкози в ротовій рідині у пацієнтів в процесі комплексного ортодонтичного лікування, ммоль/л

| Терміни \ Група | Група порівняння | Основна група |
|-------------------|------------------|----------------------|
| норма – 0,23±0,02 | | |
| Вихідний | 0,81±0,02 | 0,79±0,018 p>0,05 |
| Через 6 місяців | 1,02±0,04 | 0,82±0,04 p<0,005 |
| Через 1 рік | 1,14±0,03 | 0,57±0,04 p<0,001 |
| Через 1,5 року | 1,31±0,10 | 0,46±0,03 p<0,001 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

При надмірному вмісті глюкози в ротовій рідині, безумовно, страждають тканини пародонту, посилюється тяжкість перебігу пародонтиту і ступінь дисбіозу в порожнині рота.

Санація порожнини рота і професійна гігієна, проведені в основній групі і групі порівняння до початку ортодонтичного лікування, впливали на показники стоматологічного статусу несуттєво.

У групі порівняння показники тригліцеридів, холестерину та глюкози в процесі ортодонтичного лікування практично не змінилися і залишалися на високому рівні (табл. 7.5-7.7).

У ротовій рідині пацієнтів основної групи, які отримували ЛПК, через 6 місяців після фіксації ортодонтичної апаратури було відзначено достовірне зниження вмісту тригліцеридів в 1,31 рази, холестерину – в 1,25 рази і глюкози – в 1,27 рази. При цьому їх зміст в ротовій рідині перевищувало норму, але було відповідно в 1,71 рази, в 1,43 рази і в 2,84 рази менше, ніж в групі порівняння (табл. 7.5-7.7).

У таблицях 7.8-7.11 наведені дані дослідження в ротовій рідині пацієнтів з МС маркера мікробного обсіменіння – уреази, маркера неспецифічної резистентності в порожнині рота – лізоциму, ступеня дисбіозу (відношення уреази до лізоциму) і маркера запалення – еластази.

Таблиця 7.8

Динаміка зміни активності уреази в ротовій рідині у пацієнтів в процесі ортодонтичного лікування, мк-кат/л

| Терміни | Група порівняння | Основна група |
|-----------------|---------------------|-----------------------|
| | норма – 0,085±0,005 | |
| Вихідний | 0,23±0,015 | 0,25±0,012 p>0,05 |
| Через 6 місяців | 0,14±0,01 | 0,04±0,003 p<0,001 |
| Через 1 рік | 0,20±0,009 | 0,09±0,007 p<0,001 |
| Через 1,5 року | 0,27±0,017 | 0,12±0,009 p<0,001 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

Таблиця 7.9

Динаміка зміни активності лізоциму в ротовій рідині у пацієнтів в процесі ортодонтичного лікування, ед/л

| Терміни \ Група | Група порівняння | Основна група |
|-----------------|------------------|---------------------|
| норма – 156±4,9 | | |
| Вихідний | 76±2,2 | 73±1,9 p>0,05 |
| Через 6 місяців | 82±2,9 | 91±2,6 p<0,05 |
| Через 1 рік | 70±2,3 | 119±3,08 p<0,001 |
| Через 1,5 року | 78±2,13 | 115±3,26 p<0,001 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

Таблиця 7.10

Динаміка зміни активності еластази в ротовій рідині у пацієнтів в процесі ортодонтичного лікування, мк-кат/л

| Терміни \ Група | Група порівняння | Основна група |
|-------------------|------------------|----------------------|
| норма – 0,47±0,03 | | |
| Вихідний | 3,29±0,08 | 3,32±0,15 p>0,05 |
| Через 6 місяців | 1,17±0,006 | 0,38±0,03 p<0,001 |
| Через 1 рік | 2,91±0,12 | 0,28±0,03 p<0,001 |
| Через 1,5 року | 2,42±0,11 | 0,41±0,03 p<0,001 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

Таблиця 7.11

Динаміка зміни ступеня дисбіозу в ротовій рідині у пацієнтів в процесі ортодонтичного лікування

| Терміни \ Група | Група порівняння | Основна група |
|-----------------|-------------------|----------------------|
| | норма – 1,0±0,001 | |
| Вихідний | 5,5±0,21 | 6,17±0,20 p>0,05 |
| Через 6 місяців | 3,1±0,21 | 0,81±0,04 p<0,001 |
| Через 1 рік | 5,2±0,27 | 1,39±0,06 p<0,001 |
| Через 1,5 року | 6,36±0,14 | 1,91±0,09 p<0,001 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

У початковому стані в ротовій рідині пацієнтів обох груп активність уреазі перевищувала норму в 2,9 рази, що свідчить про високе мікробне обсіменіння в порожнині рота у пацієнтів і необхідність введення в лікувально-профілактичний комплекс препаратів антибактеріальної, протизапальної та регулюючої мікробіоценоз дії. Результати біохімічних досліджень ротової рідини через 6 місяців у пацієнтів основної групи і групи порівняння свідчать про значне зменшення активності уреазі в основній групі (в 6,25 раз) і в групі порівняння (в 1,64 рази). Про ефективність лікувально-профілактичних заходів, що проводилися в основній групі, свідчило зменшення активності уреазі в ротовій рідині пацієнтів щодо групи порівняння через 1 рік в 2,22 рази, а через 1,5 року - в 2,25 рази (табл. 7.8).

Порушення, що відзначалися у пацієнтів з МС, що знаходились на лікуванні ЗЩА, впливають і на антимікробний захист порожнини рота – показники активності лізоциму. Він був знижений в обох групах в початковому стані в 2 рази в порівнянні з нормою. За час лікування ЗЩА активність лізоциму в групі порівняння залишалася на вихідному рівні, а в

основній групі під впливом ЛПК збільшилася через 1 рік в 1,63 рази і залишалася на цьому рівні через 1,5 року (табл. 7.9).

Найбільш репрезентативний маркер запалення (активність еластази) був збільшений в обох групах в початковому стані в 7 разів. Однак, в динаміці лікування активність еластази в основній групі після систематичного застосування ЛПК знизилася в 8,1 разу, а після базової терапії в групі порівняння – лише в 1,36 рази (табл. 7.10).

Ступінь дисбіозу у пацієнтів в початковому стані була вищою за норму в 5,5-6 разів. В динаміці лікування в основній групі після курсів ЛПК ступінь дисбіозу знизилася в 3,23 рази на відміну від групи порівняння, де цей показник збільшився в 1,16 рази і перевищував показники основної групи в 3,33 рази (табл. 7.11).

7.3 Біофізичні показники тканин пародонта і жирової маси тіла пацієнтів з метаболічним синдромом в процесі комплексного ортодонтичного лікування

Метаболічний синдром (МС) і його складові можуть чинити істотний вплив на біофізичні процеси в організмі, що негативно впливають, в тому числі, і на процес ортодонтичного переміщення зубів. Запально-дистрофічні зміни в пародонті знаходяться в прямій залежності від таких факторів, як порушення жирового і вуглеводного обміну, судинних порушень, які є основними складовими МС [244, 259, 267, 328]. Оцінка показників обмінних процесів в організмі дозволяє оцінити ризик розвитку та прогресування МС [119]. МС може істотно впливати на процеси кісткового метаболізму [138], що необхідно враховувати при лікуванні зубощелепних аномалій, коректуючи лікування і профілактику ускладнень при цьому.

Нами було проведено вивчення стану захисту тканин пародонта, його мікрокапілярного русла, а також показників жирового обміну в процесі комплексного ортодонтичного лікування пацієнтів з МС та ХГП.

У пацієнтів, спрямованих на ортодонтичне лікування, з ХГП і МС спостерігалось досить сильне забарвлення слизової ясен розчином Шиллера-Писарева (Ш-П) в короткохвильовій (460 нм) і довгохвильовій (660 нм) області видимого діапазону довжин хвиль, що свідчило відповідно про низьку ефективність функціонування захисної бар'єрної системи гіалуронова кислота-гіалуронідаза і наявність резервного полісахариду глікогену, що супроводжує запальні процеси в тканинах пародонта (табл. 7.12).

Таблиця 7.12

Коефіцієнт відбиття світла слизової ясен після фарбування розчином Шиллера-Писарева у пацієнтів з метаболічним синдромом в процесі ортодонтичного лікування, %

| Довжина хвилі \ Групи | Група порівняння n=24 | Основна група n=27 |
|-----------------------|--------------------------|-----------------------|
| Вихідний стан | | |
| 460 нм | 57±5 | 60±5 p>0,1 |
| 660 нм | 67±8 | 70±6 p>0,1 |
| Через 6 місяців | | |
| 460 нм | 50±4 | 72±7 p<0,05 |
| 660 нм | 61±6 | 83±6 p<0,05 |
| Через 1 рік | | |
| 460 нм | 54±6 | 75±7 p<0,05 |
| 660 нм | 62±5 | 86±8 p<0,05 |

Примітка: коефіцієнт відбиття світла яснами до профарбовування – 100%;

p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

Наведені результати свідчать про те, що під дією лікувально-профілактичних заходів профарбування ясен розчином Ш-П через півроку зменшилася в області хвиль 460 нм на 12%, що характеризує зменшення проникності слизової ясен для барвника, а в області 660 нм – на 13%, що характеризує зменшення концентрації глікогену в яснах і, отже, зменшення

ступеня запального процесу в основній групі пацієнтів. Профарбування ясен розчином Ш-П в області довжини хвиль 460 нм і 660 нм продовжувало зменшуватися і через 1 рік спостережень. В той же час в групі порівняння профарбування ясен пацієнтів за рік збільшилося, як на довжині хвилі 460 нм, так і 660 нм.

Результати досліджень, проведених в початковому стані, показали, що у більшості пацієнтів з ХГП і МС, спрямованих на ортодонтичне лікування, спостерігалось під дією регламентованого жувального навантаження (ЖН) спазмування капілярів ясен, тобто зменшення в них кровотоку і, як наслідок, зменшення її колірних координат (x, y, z) (табл. 7.13).

Таблиця 7.13

Колірні координати x, y, z ясен до і після нефізіологічного жувального навантаження у пацієнтів з метаболічним синдромом в процесі ортодонтичного лікування, $M \pm m$

| Колірні координати | Групи | Група порівняння n=24 | Основна група n=27 |
|------------------------|-------|--------------------------|-----------------------|
| | 1 | 2 | 3 |
| Вихідний стан | | | |
| До ЖН | x | 16,9±1,1 | 17,0±0,8 p>0,1 |
| | y | 15,5±0,9 | 15,7±0,8 p>0,1 |
| | z | 15,8±1,0 | 16,0±0,9 p>0,1 |
| Після ЖН | x | 10,9±0,8 | 11,1±0,9 p>0,1 |
| | y | 9,3±0,8 | 9,5±0,8 p>0,1 |
| | z | 8,0±0,7 | 8,2±0,8 p>0,1 |
| Через 6 місяців | | | |
| До ЖН | x | 16,3±1,0 | 16,6±0,9 p>0,1 |
| | y | 15,1±1,1 | 15,3±0,8 p>0,1 |
| | z | 15,5±0,9 | 14,9±0,7 p>0,1 |

Продовження табл. 7.13

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|-------------|---|----------|---------------------|
| Після ЖН | x | 11,2±0,8 | 16,4±0,9 p<0,001 |
| | y | 9,1±0,8 | 14,2±0,7 p<0,001 |
| | z | 8,2±0,8 | 14,0±0,7 p<0,001 |
| Через 1 рік | | | |
| До ЖН | x | 17,4±0,1 | 16,0±1,1 p>0,1 |
| | y | 16,1±0,9 | 15,1±1,0 p>0,1 |
| | z | 15,9±0,1 | 14,5±1,0 p>0,1 |
| Після ЖН | x | 11,7±0,9 | 16,5±0,8 p<0,01 |
| | y | 9,8±0,9 | 15,4±0,9 p<0,01 |
| | z | 8,5±0,9 | 14,8±0,7 p<0,01 |

Примітка: p — показник достовірності відмінностей від групи порівняння

Проведена через 6 місяців оцінка усереднених по групі колірних координат ясен у пацієнтів основної групи з ЗЦА на фоні ХГП і МС до і після регламентованого фізіологічного ЖН свідчать про те, що реакція на жувальне навантаження мікрокапілярів змінилася в результаті проведення лікувально-профілактичних заходів. При цьому при ЖН у пацієнтів практично зникло спазмування капілярів і спостерігалось збільшення кровотоку в них, яке супроводжувалося збільшенням колірних координат ясен, що представляє собою нормальну фізіологічну реакцію.

У таблиці 7.14 наведені результати досліджень основних показників жирового обміну в організмі пацієнтів. Результати представлені у вигляді усередненого відсоткового відхилення показника від норми, розрахованих автоматично приладом «Медасс» для кожного конкретного пацієнта за середньостатистичними показниками з урахуванням віку, ваги, зросту і

питомого основного обміну в організмі. Для зменшення похибки результатів для цього дослідження були відібрані пацієнти з близькими відхиленнями показників від норми.

Таблиця 7.14

Перевищення норми показників жирового обміну у пацієнтів з метаболічним синдромом та хронічним генералізованим пародонтитом в процесі ортодонтичного лікування, Δ %

| Показники | Терміни спостереження | Вихідний стан | | Через 1 рік спостереження | |
|-----------------------------------|-----------------------|------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|
| | | Група порівняння, n=17 | Основна група, n=20 | Група порівняння, n=17 | Основна група, n=20 |
| Індекс маси тіла | | 28,5±2 | 30,6±3 p>0,1 | 33,2±3 | 24,5±2 p<0,05 |
| Жирова маса тіла | | 119,5±9 | 123,6±6 p>0,1 | 127,5±4 | 105,3±5 p<0,01 |
| Індекс жирової маси тіла | | 117,1±6 | 120,5±6 p>0,1 | 131,2±6 | 105,1±4 p<0,01 |
| Рівень вісцерального жиру, ум.од. | | 11,2±0,8 | 12,5±1 p>0,1 | 12,7±0,8 | 10,2±0,7 p<0,05 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння; рівень вісцерального жиру: норма – 1-9, високий – 10-14, дуже високий – 15-30.

У початковому стані у пацієнтів з діагнозом ХГП і МС основної групи і групи порівняння індекс маси тіла (ІМТ), що відображає співвідношення ваги і росту, перевищував норму. Через 1 рік спостережень в групі порівняння цей показник збільшився на 5%, в той час як в основній групі спостерігалось його зниження на 6%. Підвищені значення ІМТ зазвичай пов'язують з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань (табл. 7.14).

Перевищення в порівнянні з нормою жирової маси тіла у пацієнтів групи порівняння з ЗЩА, ХГП і МС за рік спостереження збільшилася в середньому на 8%, в той час, як в основній групі, що отримувала ЛПК, його перевищення норми знизилось в середньому на 18,3%. Цей показник дозволяє кількісно оцінити ступінь надлишку або нестачі жирової маси в порівнянні з нормою.

Надлишок жирової маси є чинником ризику виникнення порушення обміну речовин, цукрового діабету, МС, артеріальної гіпертонії, порушення роботи залоз внутрішньої, зовнішньої та змішаної секреції.

Індекс жирової маси тіла, що є відношенням жирової маси тіла до площі тіла, дозволяє оцінити ризик виникнення МС. Перевищення норми індексу жирової маси тіла у пацієнтів з ЗЩА, ХГП і МС в середньому по основній групі пацієнтів, які отримували ЛПК, за рік спостережень знизилося на 15,4%, в той час як в групі порівняння воно збільшилося на 14,1%.

Оцінка вмісту вісцерального жиру, проведена за допомогою приладу OMRON BF511 за виміром електричного імпедансу з урахуванням еквівалентної електричної схеми паралельного з'єднання вісцерального і підшкірного жиру, також показала перевищення абдомінального ожиріння у більшості пацієнтів, спрямованих на ортодонтичне лікування, з ХГП і МС. Застосування розробленого ЛПК призвело в середньому по групі до деякого зниження рівня вісцерального жиру – на 2,3 ум.од., в той час як в групі порівняння спостерігалось збільшення цього показника – на 1,5 ум.од. (табл.7.14). Вісцеральний жир розташовується навколо життєво важливих органів, в першу чергу, таких як печінка, нирки, шлунок. При його надлишку він потрапляє в кров, що призводить до збільшення вмісту холестерину, ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності (ЛПНЩ і ЛПДНЩ), закупорювання судин, атеросклерозу, збою гормонального фону і різних порушень метаболічних реакцій, в тому числі в порожнині рота.

7.4 Комплексне лікування зубощелепних аномалій у пацієнтів з метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом

Лікування ЗЩА у дорослих пацієнтів з такою патологією, як МС і ХГП, є, як відмічалось вище, складним завданням, в зв'язку з численними порушеннями при цьому біохімічних і біофізичних процесів в організмі, включаючи кістковий метаболізм [6, 169]. Ортодонтичне лікування в цьому

випадку вимагає попередньої експериментальної оцінки на тваринах біохімічних показників крові, тканин пародонту, кісткових тканин, морфологічних порушень в кісткових тканинах при моделюванні МС і ортодонтичного переміщення зубів. Такі дослідження, на наш погляд, необхідно проводити в цьому випадку для розробки лікувально-профілактичних заходів супроводу лікування ЗЩА і перевірки їх ефективності. Крім того, у таких пацієнтів для оптимізації процесу переміщення зубів необхідно враховувати при розробці ЛПК супроводу ортодонтичного лікування генетичні та епігенетичні показники кісткового метаболізму [51, 82, 180, 213].

Нами була проведена оцінка ступеня тяжкості деформації зубних рядів в процесі ортодонтичного лікування пацієнтів з МС та ХГП (основна група - 31 осіб, група порівняння - 25 осіб) при використанні розробленого і патогенетично обґрунтованого ЛПК супроводу лікування ЗЩА.

Антропометричний аналіз діагностичних моделей щелеп пацієнтів обох груп проводився до початку ортодонтичного лікування, після зняття ортодонтичного апарату і через рік використання ретейнера. При цьому вимірювали ширину зубного ряду в області премолярів і молярів за методом Пона, довжину переднього відрізка зубної дуги верхньої і нижньої щелепи за методом Коркхауза, а лонгітудинальні довжини зубного ряду вимірювали за методом Нансі. Крім того, оцінювали ступінь тяжкості деформації зубних рядів: I ступінь – при зміні трансверзальних і сагітальних дуг в середньому до 10%; II ступінь – при зміні розмірів зубних дуг від 10% до 20% і III ступінь – при зміні розмірів дуг більш ніж на 20% [132].

Результати визначення ступеня тяжкості деформації зубних рядів при вимірюванні 56 пар моделей верхньої і нижньої щелеп дорослих пацієнтів з МС та ХГП, що знаходились на ортодонтичному лікуванні, наведені в таблицях 7.15-7.16.

Таблиця 7.15

**Ступені тяжкості деформації зубних рядів на різних етапах
ортодонтичного лікування пацієнтів основної групи з метаболічним
синдромом, % (n = 31)**

| Ступінь тяжкості деформації | До фіксації брекетів | Після активного лікування | Через рік ретенції |
|-----------------------------|----------------------|---------------------------|--------------------|
| I ступінь (до 10%) | 34,61 | 36,53 | 40,38 |
| II ступінь (10%-20%) | 50,00 | 11,53 | 17,30 |
| III ступінь (більш 20%) | 15,38 | 0 | 0 |

Таблиця 7.16

**Ступені тяжкості деформації зубних рядів на різних етапах
ортодонтичного лікування пацієнтів групи порівняння з метаболічним
синдромом, % (n = 25)**

| Ступінь тяжкості деформації | До фіксації брекетів | Після активного лікування | Через рік ретенції |
|-----------------------------|----------------------|---------------------------|--------------------|
| I ступінь (до 10%) | 31,25 | 34,37 | 46,87 |
| II ступінь (10%-20%) | 53,12 | 21,87 | 37,50 |
| III ступінь (більш 20%) | 15,62 | 0 | 3,12 |

У пацієнтів обох груп спостереження до початку лікування ступені тяжкості деформацій зубних рядів були порівняльними і найчастіше визначали II ступінь (у 50,0% пацієнтів основної групи і у 53,12% пацієнтів групи порівняння) (табл. 7.15, 7.16).

У пацієнтів обох груп спостереження до початку лікування ступені тяжкості деформацій зубних рядів були порівняльними. Найчастіше визначалась II ступінь (у 50,0% пацієнтів основної групи і у 53,12% пацієнтів групи порівняння). Після закінчення активного періоду ортодонтичного лікування в обох групах не було пацієнтів з III ступенем тяжкості деформації

зубних рядів. При цьому значно зменшилася кількість деформацій II ступеня тяжкості – в основній групі в 4,33 рази, а в групі порівняння – в 2,43 рази, що свідчить про ефективність проведеного лікування. Разом з тим, через 1 рік після зняття ортодонтичних апаратів і використання ретенційних апаратів, в обох групах спостерігалася тенденція до рецидиву патології. Так у пацієнтів основної групи збільшилася кількість випадків з I ступенем тяжкості деформації зубних рядів на 3,85 %, а з II ступенем – на 5,75 % в порівнянні з результатами вимірювання відразу після зняття брекет-системи. У пацієнтів групи порівняння через рік використання ретейнера I ступінь деформації зубних рядів збільшився на 12,5 %, а II ступінь – в 15,7 %, що перевищувало цей показник основної групи відповідно в 3,24 рази і 2,7 рази (табл. 7.16).

На рисунках 7.1-7.6 наведені приклади результатів ортодонтичного лікування пацієнтів з МС на фоні ХГП групи порівняння та основної групи.

На рисунках 7.1 та 7.2 приведені рентгенограми пацієнтки П. 26 років групи порівняння з метаболічним синдромом, яка отримувала тільки базову терапію, до ортодонтичного лікування (рис. 7.1) та після дворічного лікування з використанням незнімної апаратури (рис. 7.2).



Рис. 7.1. Ортопантомограма пацієнтки П. до ортодонтичного лікування

В результаті порушень кісткового метаболізму у пацієнтки П. через 2 роки ортодонтичного лікування мала місце суттєва атрофія альвеолярної кістки (рис. 7.2), що свідчить про необхідність проведення лікувально-профілактичних заходів в таких випадках.



Рис. 7.2. Ортопантомограма пацієнтки П. після дворічного ортодонтичного лікування

На рисунках 7.3 та 7.4 представлені телерентгенограми пацієнтки К. основної групи, яка отримувала ортодонтичне лікування у супроводі розробленого ЛПК, до і після комплексного лікування, а на рисунках 7.5 та 7.6 наведені результати комплексного ортодонтичного її лікування.

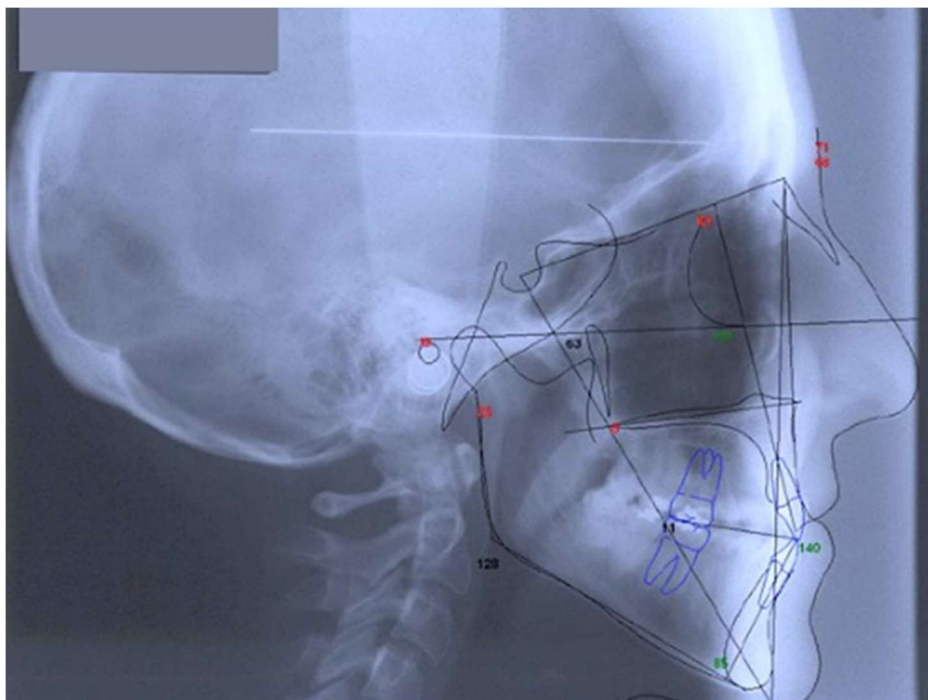


Рис. 7.3. Телерентгенограма пацієнтки К. до лікування



Рис. 7.4. Телерентгенограма пацієнтки К. після лікування



Рис. 7.5. Пацієнтка К. до ортодонтичного лікування



Рис. 7.6. Пацієнтка К. після комплексного ортодонтичного лікування

Висновки до розділу 7:

– Проведена оцінка стоматологічного статусу пацієнтів з МС та ХГП в процесі ортодонтичного лікування ЗЩА і застосуванням патогенетично обґрунтованого терапевтичного комплексу супроводу лікування свідчить, що в основній групі за 2 роки спостереження зменшився приріст карієсу зубів у 1,27 рази (карієспрофілактична ефективність склала 21,5%). Крім того, в основній групі за 2 роки спостережень індекс РМА% зменшився на 11,1%, в той час як в групі порівняння цей індекс збільшився на 5,2%. Індекс кровоточивості в основній групі при цьому зменшився на 0,17, а в групі порівняння збільшився за 2 роки на 0,32. Індeksi гігієни Silness-Loe і Stallard в групі порівняння за 2 роки збільшилися відповідно на 0,11 і 0,76, в той час як в основній групі вони зменшилися на 0,6 і 0,4.

– Оцінка в початковому стані біохімічних показників ротової рідини у пацієнтів з МС та ХГП, спрямованих на ортодонтичне лікування зубощелепних аномалій, свідчить про суттєві порушення у них жирового і вуглеводного обміну, активності ферментів, що характеризують ступінь дисбіозу, мікробне обсіменіння, знижену неспецифічну резистентність і підвищений ступінь запалення в ротовій порожнині рота. Дослідження, проведені через 6 місяців, 1 рік, 1,5 року ортодонтичного лікування свідчать про високу терапевтичну ефективність розроблених патогенетично обґрунтованих лікувально-профілактичних заходів супроводу лікування пацієнтів з МС та ХГП, про що свідчить значне зниження в ротовій рідині показників рівня тригліцеридів, холестерину, глюкози, ступеня дисбіозу, активності уреаз, еластази і підвищення активності лізоциму.

– Отримані результати свідчать про те, що у пацієнтів, спрямованих на ортодонтичне лікування, з МС і ХГП спостерігався знижений бар'єрний захист ясен, що супроводжувалося підвищеною проникністю ясен для барвника розчину Ш-П і, отже, мікроорганізмів. Крім того, у них спостерігалось порушення функціонального стану мікрокапілярного русла

ясен, при якому під дією ЖН замість збільшення кровотоку в капілярах відбувалося їх спазмування, а також значне відсоткове перевищення норми показників жирового обміну, що приводить до ряду негативних процесів в організмі, ускладнюючи профілактику і лікування патології тканин пародонта, включаючи кісткові тканини.

– Застосування розробленого ЛПК, що включає препарати, які нормалізують жировий обмін і засвоєння жирів і білків, що знижують холестерин і зменшують проникність судин, нормалізують обмін речовин і посилюють резистентність організму, регулюють ліпідний обмін і виводять токсини з організму, призвело у пацієнтів до певної нормалізації функціонального стану мікрокапілярного русла ясен, до зниження ступеня запальних процесів в них, показників жирової маси, що корелювало і з поліпшенням їх стоматологічного статусу.

– Показано, що комплексне ортодонтичне лікування пацієнтів основної групи з МС і ХГП, які отримували ЛПК, забезпечує більш стабільні результати в ретенційному періоді в порівнянні з результатами лікування пацієнтів групи порівняння. Після закінчення активного періоду ортодонтичного лікування через 1 рік ретенційного періоду в основній групі пацієнтів I ступінь тяжкості деформацій збільшився на 3,85%, а II ступінь – на 5,77%, в той час, як в групі порівняння подібне збільшення відбулося на 12,5% і 15,63% відповідно. Тобто рецидиви I ступеня тяжкості деформацій зубних рядів в основній групі пацієнтів були в 3,24 рази менше, ніж в групі порівняння, а рецидиви II ступеня – в 2,77 рази менше.

Матеріали розділу опубліковані в працях [17-20, 21], наведених у додатку А.

РОЗДІЛ 8 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Обґрунтуванням мети роботи була наявність високої поширеності у дорослих пацієнтів зубощелепних аномалій на фоні такої соматичної патології як метаболічний синдром та хронічний генералізований пародонтит та складність ортодонтичного лікування в цьому випадку.

Для розробки ефективних лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування таких пацієнтів необхідно було провести експериментальні дослідження про вплив моделювання ортодонтичного переміщення зубів у щурів на фоні метаболічного синдрому та хронічного генералізованого пародонтиту на біохімічні показники крові, тканин пародонту, кісткових тканин при застосуванні вітамінних та мікроелементних комплексів, детоксикантів, антиоксидантів, препаратів, що регулюють мікробіоценоз, кістковий метаболізм, а також фізіотерапевтичних процедур, які підсилюють резорбцію кісткових тканин на початковому етапі ортодонтичного лікування та зупиняють процеси деструкції в кісткових тканинах в ретенційному періоді. Крім того, необхідно було провести морфологічні дослідження кісткових порушень у щурів при моделюванні ортодонтичного переміщення зубів, МС і ХГП та зміни в них при застосуванні розробленого лікувально-профілактичного комплексу.

На підставі проведених експериментальних досліджень на щурах, клінічних та клініко-лабораторних досліджень (генетичних, епігенетичних, біохімічних, біофізичних) у пацієнтів з МС та ХГП, направлених на ортодонтичне лікування, була розроблена та апробована в клініці ефективна, патогенетично обґрунтована схема профілактики ускладнень при лікуванні ЗЩА у пацієнтів на фоні МС та ХГП.

Було проведено обстеження 92-х пацієнтів з МС віком 20-60 років. При клінічному обстеженні за індексами КПВ оцінювали інтенсивність карієсу зубів, за індексами Silness-Loe і Stallard – стан гігієни порожнини рота. Стан тканин пародонта визначали за показниками кровоточивості, наявності

зубного каменю, проби Шиллера-Писарева (проба Ш-П) та індексу РМА% [170]. Клінічно діагностували аномалії положення окремих зубів, аномалії форми зубних рядів і прикусу за класифікаціями Енгля та Калвеліса [180]. Оцінка функціонального стану кісткової тканини була проведена з використанням денситометра Sonost 2000. Поширеність ЗЩА у осіб з МС порівнювали з результатами раніше проведених епідеміологічних обстежень пацієнтів віком 20-60 років в містах України – Одеса, Кривий Ріг, смт Машівка, смт Арциз [51].

Для поглиблених досліджень було відібрано 56 пацієнтів з ЗЩА на фоні МС і ХГП віком 25-50 років (31 осіб – основна група, 25 осіб – група порівняння). Ортодонтичне лікування пацієнтів основної групи супроводжувалося використанням розробленого лікувально-профілактичного комплексу, а також спеціальних фізіотерапевтичних процедур ФП№1 і ФП№2. Перед початком ортодонтичного лікування і кожні три місяці в обох групах проводилась санація порожнини рота пацієнтів і професійна гігієна.

На першому етапі експерименту на фоні моделювання МС була проведена оцінка впливу на тканини пародонту і кров щурів мінерально-вітамінних комплексів «Мідь активна», «Магній активний», «Хром активний» і «Кремній активний». В експеримент були взяті білі щури віком 1,5-2-х міс. Інтактні групи для кожного препарату склали по 6 щурів (група №1), які отримували стандартний раціон віварію. У контрольних групах №2 для всіх препаратів використовували по 7 щурів, моделювали МС за допомогою щоденного перорального додаткового введення в їжу нутряного свинячого жиру з розрахунку 40% від середньої маси щурів в групі, а замість питної води – 10% розчин фруктози *ad libitum*. У групах №3 (по 7 щурів) на фоні моделювання МС щурам перорально вводили водні розчини вітамінно-мінеральних добавок. «Мідь активна» виробництва ТОВ «Еліт-фарм», Україна – 1 табл. на 7 щурів 5 раз в тиждень в ранковий час, 1 табл. масою 250 г комплексу містить: мідь у вигляді L-аспарагінату - 1,5 мг; залізо у вигляді заліза фурмарату – 1,5 мг; вітаміну С – 10,0 мг; фолієвої кислоти –

вітамін В9 – 100,0 мкг; допоміжні речовини в складі комплексу – лактоза, сухе молоко, крохмаль, стеарат кальцію). «Магній активний» виробництва ТОВ «Еліт-фарм», Україна – 1 таблетка на 7 щурів 5 раз в тиждень в ранковий час. 1 таблетка масою 500 мг містить: магнію (у вигляді лактату магнію) – 50,0 мг, фосфору (у вигляді кальцію гідрофосфату) – 30,0 мг, вітаміни С - 5,0 мг і В6 - 1666 мкг, а також допоміжні речовини - лактозу, сухе молоко, крохмаль, стеарат кальцію. «Хром активний» виробництва ТОВ «Еліт-фарм», Україна – 1 табл. на 6 щурів 5 раз в тиждень в ранковий час). 1 табл. масою 250 г містить хром (у вигляді піколінату хрому) – 100 мкг, вітамін С – 30 мг, допоміжні речовини – лактоза, сухе молоко, крохмаль, стеарат кальцію. «Кремній активний» ПП «Євро плюс», Україна - 1 табл. на 7 щурів 5 раз в тиждень в ранковий час. 1 табл. масою 0,25 г містить: оксид кремнію – 0,004 г; вітамін D3 – 1,0 мкг; вітамін В1 – 0,6 мг; вітамін В2 – 0,6 мг; вітамін В6 – 0,8 мг; кальцій – 50 мг; цинк – 3 мг; магній – 30 мг, допоміжні речовини в складі комплексу: лактоза, сорбіт, крохмаль, стеарат кальцію. Тривалість експерименту першого етапу склала 70 днів. Після виведення щурів з експерименту під тіопенталовим наркозом визначали масу вісцеральних органів (печінка, нирки, яєчка) з абдомінальною жировою клітковиною. Об'єктами біохімічних досліджень служили сироватка крові, надосадова рідина гомогенатів печінки, кістки альвеолярного відростка (50 мг / мл), СОПР (25 мг / мл).

На другому етапі експерименту (49 днів) оцінювалися біохімічні показники сироватки крові, тканин пародонта і кісткових тканин щурів при моделюванні метаболічного синдрому (високожировий раціон, дисбіоз та імунодефіцит) і ортодонтичного переміщення зубів (переміщення мезіально молярів верхньої щелепи за допомогою закриваючої пружини, що встановлена при підшкірному наркозі) на фоні проведення лікувально-профілактичних заходів. В експерименті використовували 28 самців білих лабораторних щурів віком 16 місяців, масою 380-458 г. Тварини були розподілені на 4 групи по 7 щурів в кожній: 1 – інтактна (1-7 тижні), 2 –

модель МС (1-7 тижні), 3 – МС + модель ортодонтичного переміщення зубів (4-7 тижні), 4 – МС + модель ортодонтичного переміщення зубів + лікувально-профілактичний комплекс (4-7 тижні). Лікувально-профілактичний комплекс, що вводили тваринам через тиждень після початку моделювання МС (2-7 тижні), включав: per os «Чистосорбін» – 180 мг / кг, «Капіляропротект» – 135 мг / кг, «Перфектил» – 55 мг / кг і ополіскувач «ЕксДент А» – 1/10 з водою. Моделювання ортодонтичного переміщення зубів у щурів 3-ї і 4-ї групи проводили з 4-го по 7-й тиждень переміщенням мезіально молярів верхньої щелепи за допомогою закриваючої пружини, встановленої при підшкірному наркозі [131]. Через 7 тижнів всіх тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг / кг).

На третьому етапі експерименту також оцінювалися біохімічні показники сироватки крові щурів, тканин пародонта і кісткових тканин при моделюванні метаболічного синдрому, ортодонтичного переміщення зубів на фоні проведення лікувально-профілактичних заходів, що включали крім окрім терапевтичного ЛПК додатково фізіопроцедури ФП №1 і ФП №2 (табл.1).

Також були проведені дослідження динамічної мікротвердості кісткових тканин щурів при моделюванні МС в порівнянні із щурами інтактної групи.

Була проведена морфофункціональна оцінка стану тканин пародонта щурів, в першу чергу кісткових тканин, при моделюванні метаболічного синдрому і ортодонтичного переміщення зубів на фоні проведення лікувально-профілактичних заходів (мікроскоп “Olympus VX-41” з об’єктивами x4, x100, x200, x400 і з наступною обробкою в програмі “Olympus DP-soft version 3.2”).

У пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на фоні МС, направлених на ортодонтичне лікування зубощелепних аномалій, було проведено вивчення в букальному епітелії порушень у генетичних маркерах, що пов’язані безпосередньо або опосередковано з кістковим метаболізмом

(28 осіб), експресія генів остеогенезу, вміст в ротовій рідині прозапальних цитокінів та метилювання промоторів відповідних генів кісткового метаболізму (15 осіб).

Крім того, у пацієнтів основної групи і групи порівняння в процесі ортодонтичного лікування оцінювалися стоматологічний статус, біохімічні показники ротової рідини. Біофізичні показники ступеня запалення тканин пародонту і функціонального стану мікрокапілярного русла оцінювалися за допомогою спектроколориметра «Пульсар» [134], а за допомогою біоімпедансних вимірювань оцінювалися індекс маси тіла, жирова маса тіла, індекс жирової маси тіла і рівень вісцерального жиру в організмі пацієнтів (біоімпедансні аналізатори компонент складу тіла ABC-01 «Медас» і «OMRON BF511»).

В процесі ортодонтичного лікування в початковому стані, через 6 місяців, 1 рік, 1,5 роки і 2 роки у пацієнтів основної групи і групи порівняння оцінювалися показники твердих тканин зубів, тканин пародонту, рівня гігієни порожнини рота. Ступінь тяжкості деформації зубних рядів у пацієнтів основної групи і групи порівняння оцінювалися до фіксації брекетів, після періоду активного лікування і через 1 рік ретенційного періоду.

Результати досліджень та їх обговорення. Обстеження 92 пацієнтів з МС віком 20-60 років показало, що інтенсивність карієсу зубів в них за індексом КПВз становила 14,1 зуба. З віком спостерігалася постійна тенденція до зростання кількості запломбованих зубів в порівнянні з каріозними, і, в той же час, збільшувалась кількість видалених зубів. Гігієнічний стан порожнини рота у пацієнтів з МС також погіршувався з віком (індекси Silness-Loe, Stallard), збільшувалися кровоточивість і наявність зубного каменю, запальні процеси в тканинах пародонту (РМА %). Денситометричні показники стану кісткових тканин у пацієнтів з метаболічним синдромом свідчили, що найбільш негативні зміни в них пов'язані, в першу чергу, з порушеннями їх структури, а не із ступенем їх мінералізації.

Аналіз поширеності ЗЩА у пацієнтів з МС в порівнянні з результатами раніше проведених епідеміологічних обстежень пацієнтів віком 20-60 років в окремих містах України (Одеса, Кривий Ріг, смт Машівка, смт Арциз) свідчив, що за винятком глибокого і відкритого прикусу, у пацієнтів з МС частота різних ЗЩА значно перевищує аналогічні середні показники по Україні.

Експериментальні дослідження впливу на стан тканин ротової порожнини щурів вітамінно-мінеральних комплексів «Мідь активна», «Магній активний», «Кремній активний» та «Хром активний» в умовах моделювання МС показали позитивну роль мікроелементів в більшості біохімічних процесів в організмі тварин. Під дією комплексу «Мідь активна» маса вісцеральних органів щурів (нирки і яєчка з жиром) знижувалася на 36% і на 23% відповідно. Маса печінки, навпаки, мала тенденцію до збільшення (на 16%) у порівнянні з групою «Модель МС». Комплекс «Мідь активна» істотно знижував основні показники сироватки крові щурів, що характеризують прояви експериментального МС – вміст тригліцеридів і загального холестерину. Рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) при цьому збільшувався в 1,5 рази, не досягаючи, однак, рівня інтактної групи. Під впливом комплексу рівень глюкози в сироватці крові щурів знижувався в 2 рази, сечової кислоти – в 1,8 рази. Вміст цих найважливіших для характеристики МС показників наближався до даних інтактних груп. Комплекс поліпшував функціональний стан печінки щурів – активність аланінтрансферази (АЛТ) знижувалася в 2,2 рази, аспартаттрансферази (АсАТ) – в 1,4 рази в порівнянні з групою «Модель МС». При вивченні резорбції кісткової тканини пародонту виявлені тенденції її зниження під дією комплексу «Мідь активна» на 11% на нижній і на верхній щелепах щурів у порівнянні з групою «Модель МС». При цьому знижувалися число та глибина ураження карієсом зубів. В кісткових тканинах щурів під дією комплексу достовірно збільшувалася активність ЛФ – маркерного ферменту остеобластів, а також вміст кальцію і фосфору, а активність КФ та

еластази в кістках альвеолярного відростка при цьому знижувалася (відповідно в 2 рази та 1,4 рази). Результати впливу комплексу «Мідь активна» на стан міжклітинного матриксу сполучної тканини пародонту щурів свідчать про збільшення в слизовій оболонці вмісту пов'язаного оксипроліну на 23% та зниження вмісту сіалових кислот на 24%, що говорить про протизапальні властивості комплексу та відновлення під його впливом вмісту глікопротеїнів міжклітинного матриксу сполучної тканини. У кістках альвеолярного відростка щурів вміст глікозаміногліканів (ГАГ) під дією комплексу збільшувався вдвічі, рівень вільного оксипроліну при цьому збільшувався на 14%, пов'язаного – на 27%, загального – на 15%, вміст магнію – в 2,5 рази, що підтверджує поліпшення при цьому стану міжклітинного матриксу кісткової тканини, так як відомо, що магній необхідний для його нормального метаболізму. Комплекс в сироватці крові щурів знижував в порівнянні із групою «Модель МС» вміст малонового діальдегіду (антиоксидантні властивості). В кісткових тканинах комплекс істотно знижував рівень перекисних продуктів і активував каталазу і глутатіонпероксидазу.

Вітамінно-мінеральний комплекс «Магній активний» в сироватці крові щурів знижував в порівнянні із групою «Модель МС» рівень тригліцеридів в 1,36 рази, холестерину – в 1,14 раз, глюкози – 2,4 рази, сечової кислоти – в 1,7 рази, активність аланінтрансамінази – в 2 рази і аспартатамінотрансферази – в 2 рази, а резорбцію кісткових тканин пародонту – на 15 %, і збільшував вміст ЛПВЩ в 1,6 рази, При цьому в кісткових тканинах пародонта щурів достовірно збільшувалася активність ЛФ, вміст кальцію і фосфору та зниження вдвічі активності КФ, еластази – на 26%, що свідчить про значне поліпшення при цьому в них мінерального обміну. Комплекс збільшував вміст ГАГ в слизовій оболонці порожнини рота і кістках альвеолярного відростка щурів в 2,2 рази і в 2,1 рази відповідно та позитивно впливав на стан колагену тканин пародонта тварин, про що свідчить збільшення рівня пов'язаного оксипроліну. Вміст сіалових кислот в сироватці крові при цьому

знижувався в 1,4 рази, що говорить про відновлення глікопротеїнів міжклітинного матриксу сполучної тканини під дією комплексу, а рівень МДА – на 24 % (вміст перекисних продуктів). В кісткових тканинах комплекс збільшував активність каталази на 36% та глутатіон-пероксидази (ГПО) – в 2 рази.

В порівнянні з групою «Модель МС» під впливом комплексу «Кремній активний» в сироватці крові щурів також значно знижувалися рівні тригліцеридів і холестерину, а також активність трансаміназ, активність еластази (в 1,35 рази). При цьому рівень ліпопротеїнів високої щільності збільшувався в 1,4 рази, а вміст глюкози знижувався вдвічі і практично відповідав даним інтактної групи. В умовах дії комплексу рівень сечової кислоти в сироватці крові також знижувався в 2 рази в порівнянні з контрольною групою і був достовірно нижче, ніж в інтактній групі. Під впливом комплексу «Кремній активний» в кістковій тканині пародонту також знижувалася інтенсивність резорбтивних процесів: на нижній щелепі – на 19%, на верхній – на 18%, майже в 2 рази знижувалася активність кислотої фосфатази, як маркерного ферменту остеокластів, а лужної фосфатази – збільшилась на 17 %. Комплекс «Кремній активний» позитивно впливав на стан міжклітинного матриксу сполучної тканини пародонту щурів (в 2,3 рази збільшувався вміст ГАГ в слизовій оболонці порожнини рота), поліпшував процеси колагеноутворення, відновлював глікопротеїни. Крім того, в кістковій тканині пародонта тварин комплекс збільшував в 2,2 рази активність ГПО (ферменту обміну глутатіону), а активність каталази – в 1,7 рази.

Під дією дієтичної добавки «Хром активний» в сироватці крові експериментальних тварин рівень ЛПВЩ збільшувався в 1,5 рази відносно показників групи «Модель МС». Рівень глюкози знижувався в 1,8 рази, а сечової кислоти – в 1,6 рази. Активність трансаміназ також знижувалася в порівнянні з даними групи «Модель МС» в 1,4 рази і в 1,3 рази відповідно. Дієтична добавка також значно знижувала резорбцію кісткової тканини щурів

(на нижній щелепі – на 15%, а на верхній – на 19%), дещо знижувала число і глибину каріозних уражень зубів щурів, а в кістці альвеолярного відростка збільшувала вміст кальцію в порівнянні з групою «Модель МС». Дієтична добавка «Хром активний» збільшувала в кістці альвеолярного відростка рівень оксипроліну і гелю, що утворює основу міжклітинного матриксу (МКМ) сполучної тканини. Так, вміст вільного оксипроліну збільшувалася на 15%, загального оксипроліну – на 11%. Рівень ГАГ під впливом дієтичної добавки збільшувався в кістковій тканині пародонту вдвічі. При цьому було виявлено достовірне збільшення іонів магнію, що також свідчить про поліпшення стану міжклітинного матриксу кісткової тканини пародонту щурів. Вивчення вмісту продуктів перекисного окислення ліпідів виявило достовірне зниження під дією дієтичної добавки «Хром активний» рівня МДА в печінці в 1,5 рази і в 1,3 рази в кістці альвеолярного відростка тварин. Відповідно, в печінці щурів активність глутатіон пероксидази збільшувалася на 28%, а активність каталази мала лише тенденцію до збільшення, а в кісткових тканинах пародонту збільшувалася в 1,7 рази і 1,6 рази відповідно. Досліджені мікроелементи входять до мінерального комплексу «Перфектил» розробленого лікувально-профілактичного комплексу.

Профілактичне введення на другому етапі експерименту препаратів розробленого ЛПК тваринам при моделюванні МС і ортодонтичного лікування ефективно запобігало збільшенню як абсолютного, так і відносного приросту маси тіла щурів. Фіксація пружин щурам 3-ї групи не змінила рівень глюкози в крові, але сприяла ще більшому підвищенню рівня МДА і активності еластази, збільшенню ступеню дисбіоза, зниженню антиоксидантно-прооксидантного індексу що свідчить про негативний вплив ортодонтичного втручання, яке посилювало системне запалення і накопичення перекисного окислення ліпідів. Регулярне проведення профілактичних заходів перешкоджало підвищенню рівня глюкози, вмісту МДА і активності еластази в сироватці крові тварин. У порівнянні з показниками щурів 3-ї групи вміст глюкози у них був знижений на 13,2%,

рівень МДА – на 46,3% і активність еластази – на 25,9%. При цьому всі досліджені показники в сироватці крові крім активності уреазі не мали достовірних відмінностей від відповідних значень в сироватці крові щурів інтактної групи. Проведення профілактики у щурів з моделюванням МС і ортодонтичного втручання в деякій мірі запобігло в тканинах ясен надлишковому росту і розвитку патогенної мікробіоти, про що свідчило деяке зниження активності уреазі. Застосування профілактичного комплексу сприяло збереженню активності лізоциму на високому рівні, відповідному рівню інтактних тварин. Завдяки високій активності лізоциму в яснах щурів 4-ї групи, які отримували профілактику, СД достовірно знизилася (з $2,52 \pm 0,23$ до $1,74 \pm 0,15$), активність каталази, еластази і рівень МДА в яснах щурів, які отримували профілактику на фоні моделювання МС і переміщення зубів, позитивно змінилися і відповідали показникам інтактних тварин. Моделювання МС та ортодонтичного переміщення зубів викликало негативні зміни в метаболізмі кісткової тканини щелеп тварин: активність лужної фосфатази зменшилася в 1,4 рази, вміст кальцію – в 1,12 рази, рівень білка істотно не змінився. При цьому в кісткових тканинах підвищилися активність еластази в 1,63 рази, кислої фосфатази – в 2,39 рази і знизився індекс мінералізації в 3,36 рази. Профілактичний комплекс ефективно попереджав підвищення активності деструктивних ферментів кісткової тканини (еластази і КФ).

Розроблені для оптимізації ортодонтичного переміщення зубів та їх фіксації в новому положенні фізіотерапевтичні процедури ФП №1 та ФП №2 позитивно впливали на біохімічні показники кісткових тканин, крові, тканин ясен у щурів при моделюванні ортодонтичного переміщення зубів та метаболічного синдрому на фоні проведення лікувально-профілактичних заходів. Проведені експериментальні дослідження показали, що застосування фізіотерапії ФП №1 та ФП №2 на різних етапах експерименту гальмували деградацію білкового компоненту кісткової тканини щелеп щурів, стимулювало резорбцію кісткової тканини на початку переміщення зубів (ФП

№1) та процеси мінералізації кісткової тканини щелеп щурів наприкінці експерименту (ФП №2). Так, в кістковій тканині щелеп щурів комплекс «ЛПК + ФП №1» в порівнянні з групою «МС + ОПЗ» знижував вміст кальцію в 1,11 рази, вміст білка – в 1,25 рази, активність лужної фосфатази – в 1,14 рази, активність еластази – в 1,57 рази, активність індекс мінералізації – в 1,55 рази та збільшував активність кислої фосфатази – в 1,36 рази. В групі щурів, в якій застосовувався комплекс «ЛПК + ФП №2», в порівнянні з групою «МС + ОПЗ» вміст кальцію в кістковій тканині щелеп збільшився в 1,42 рази, вміст білка – в 1,15 рази, а активність лужної фосфатази – в 1,48 рази, індекс мінералізації – в 2,71 рази та зменшились активність еластази в 1,46 рази, кислої фосфатази – в 1,84 рази. Крім того, комплекс «ЛПК + ФП №1» в сироватці крові щурів при моделюванні МС та ортодонтичного лікування призводив до зменшення вмісту глюкози в 1,52 рази, вмісту МДА – в 1,14 рази, та активності еластази – в 1,38 рази, покращував маркери неспецифічної резистентності та мікробіоценозу (збільшував активність каталази – в 1,23 рази, лізоциму – в 1,28 рази, та зменшував активність уреаз – в 1,53 рази). комплекс «ЛПК + ФП №2» в сироватці крові також покращував показники вмісту глюкози, МДА, активності еластази, маркери неспецифічної резистентності та мікробіоценозу (підвищував активність каталази – в 1,7 рази, лізоциму – в 1,68 рази, антиоксидантно-прооксидантний індекс – в 2,12 рази, знижував активність уреаз – в 1,56 рази, ступінь дисбіозу – в 2,34 рази). Розроблені терапевтичні комплекси «ЛПК + ФП №1» та «ЛПК + ФП №2» в яснах щурів при моделюванні метаболічного синдрому та ортодонтичного лікування нормалізували активність уреаз, ступінь дисбіозу, активність лізоциму, каталази, еластази, вміст МДА, гіалуронової кислоти та антиоксидантно-прооксидантного індексу.

Морфологічна оцінка стану тканин пародонта щурів, в першу чергу, кісткових тканин, при моделюванні МС і ортодонтичного переміщення зубів виявила формування в них комплексних патологічних змін. При цьому в досліджуваній групі виявлено помірно виражений гіперкератоз епітелію

міжзубного сосочка, ясенної борозни, епітелію прикріплення з потовщенням рогового шару на фоні стоншування шипуватого і зернистого шарів, згладжування сосочкового шару. В епітелії відзначалась нерівномірність товщини пласкоклітинного пласта з наявністю інтраепітеліальних клітинних елементів запального ряду. В багат шаровому пласкому епітелії нерівномірної товщини відзначалися помірно виражені процеси проліферації зернистого, шипуватого базального шарів, з ознаками помірно вираженого папіломатозу. Дистрофічні і запальні зміни епітелію і власної пластинки слизової поєднувались з активацією проліферативних процесів базального шару, що веде, в тому числі, до появи акантотичних тяжів. У власній пластинці слизової крім склеротичних змін відзначається наявність дифузного розподілу клітин запального ряду, набухання і разволокнення сполучнотканинної основи. Щільність судин мікроциркуляторного русла була неоднорідною, були ділянки густішої капілярної мережі і ділянки, де судини мікроциркуляторного русла були нечисленні. У периваскулярному просторі спостерігалися фібробласти, елементи лімфоцитарного, плазмоцитарного, макрофагального рядів, тучні клітинита нейтрофіли. Кровонаповнення судин мікроциркуляторного русла тварин було нерівномірним. Стінки судин були декілька потовщені, набряклі, з ознаками набряку, мукоїдного або фібриноїдного набухання. Зони ішемії були виявлені у власній пластинці слизової із залученням м'язової пластинки. Кісткова тканина у щурів була представлена переважно губчастим типом будови. Зони, відповідні кортикальному типу будови, були присутні, але їх питома площа була незначна. Губчаста речовина була представлена пластинчастою кістковою тканиною, з наявністю в трабекулі гаверсових каналів. Кісткова речовина частини трабекул представлена неоднорідним кістковим матриксом із щілинами і розшаруваннями кісткової речовини. Кортикальна платівка була сформована. Трабекули губчастого речовини були однорідні, місцями потовщені. Найбільше потовщення трабекул губчастої речовини виявлялися в поверхневих шарах. Міжбалочний простір був заповнений сполучною

тканиною, в складі якої спостерігалися як тонкі неоформлені волокна, так і грубі товсті волокна місцями з проявами гіалінізації, але більша частина сполучнотканинних елементів була представлена колагеновими волокнами. Міжбалочний простір був заповнений також ретикулярною строюю кісткового мозку з адипоцитами, судинами різного калібру венозного і артеріального типу. Відзначалося істотне збільшення кількості тканинних базofilів у порівнянні з інтактною групою. Судини мікроциркуляторного русла виявлялися в кісткових каналах з наявністю широкої мережі анастомозів з судинами гаверсових систем. Зустрічалися судини як переповнені кров'ю, так і спорожнілі. При дослідженні мікропрепаратів тварин, у яких моделювали крім МС і ортодонтичне лікування, спостерігалися додаткові зміни тканин ротової порожнини. Ступінь вираженості в епітелії білкової дистрофії була високою, мало місце наявність некробіотичних змін аж до розвитку осередкових ерозивних ушкоджень. Кісткова тканина складалася переважно із зрілих клітинних елементів. При цьому зустрічалися і невеликі за площею зони незрілої будови. Кісткові балки були нерівномірної товщини, кількість первинних кісткових балок була незначною. На поверхні кісткових балок присутні активні остеобласти, остеокласти, функціональна активність останніх була підвищена. Слід зазначити, що в мікропрепаратах даної групи на поверхні кісткових перекладин виявлялося досить велика кількість остеокластів, що поєднується з активними процесами кісткової резорбції в даній групі. Міжклітинна речовина була представлена в основному аморфною речовиною, в якій виявлялися ознаки імпрегнації неорганічними солями, з наявністю невеликих пучків колагенових волокон, безладне розташування яких зустрічалось значно частіше в порівнянні з групою інтактних тварин. При проведенні лікувально-профілактичних заходів (комплекс «ЛПК + ФП№1») на фоні моделювання МС і ОПЗ спостерігалось зменшення кількості остеобластів, що свідчить про перехід кісткової тканини від активних проліферативних процесів в більш спокійний стан зрілої кістки. Остеоцити були в даній групі

тварин основним клітинним елементом кісткової тканини. Мала кількість остеокластів і мала кількість ділянок з резорбцією кісткової речовини свідчило про те, що процеси ремоделювання регенераторного процесу в даній групі не виражені.

Отримані результати вказують на додаткове зменшення гіпоксичних і запальних змін в тканинах ротової порожнини тварин після застосування комплексу «ЛПК + ФП№2» на фоні моделювання МС і ОПЗ. МС в тканинах ротової порожнини щурів веде до дистрофічно-запальних змін, які є одним із пускових механізмів порушення мікроциркуляції і розвитку ішемії, що додатково ускладнюється при моделюванні ортодонтичного лікування і веде до запальних змін, а також до склеротичних процесів. Застосування запропонованої схеми комплексної лікувально-профілактичної терапії призводить до відновлення мережі судин мікроциркуляторного русла, зменшення запальних процесів в м'яких і твердих тканинах ротової порожнини, зникнення запальної інфільтрації. Проведене дослідження дозволяє уточнити стадії розвитку регенераторного процесу тканин пародонта при ортодонтичному лікуванні на фоні метаболічного синдрому і оцінити наслідки проведених лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на їх корекцію.

Проведені дослідження мікротвердості кісткових тканин щурів показали, що моделювання в них МС суттєво впливало на механічні властивості кісткових тканин щурів, величина якої була майже в 2 рази менше ніж у щурів інтактної групи.

При ортодонтичному переміщенні зубів у пацієнтів з МС та ХГП представляє науковий і практичний інтерес вивчення стану генів, пов'язаних з кістковим метаболізмом.

Ген PON1 (параоксонази 1) є геном, що кодує білок. Цей ген кодує член сімейства параоксонази ферментів. Після синтезу в нирках і печінці фермент виділяється в кровоносне русло і зв'язується з ЛПВЩ, відповідає за їх антиоксидантні властивості, захищає від ПОЛ, і гідролізує ксенобіотики (2

фаза детоксикації). Захворювання, пов'язані з PON1, включають мікросудинні ускладнення. Поліморфізми в цьому гені пов'язують з діабетом та ішемічною хворобою серця. Анотації генної онтології, пов'язані з цим геном, включають зв'язування іонів кальцію і зв'язування фосфоліпідів. У наших дослідженнях на клітинах букального епітелію при наявності у пацієнтів ЗЩА, МС і ХГП порушення в гені PON1 становили 96,4% випадків (57,1% – гетерозиготи, 39,3% – мутації).

Ген APOE (аполіпопротеїн E) являє собою білок, що кодує ген. Цей білок зв'язується зі специфічним рецептором печінки і периферичних клітин і необхідний для нормального метаболізму компонентів, багатих тригліцеридами, ліпопротеїнами. Мутації в цьому гені призводять до гіперліпопротеїнемії типу III, якій властивий підвищений рівень холестерину і тригліцеридів у плазмі крові. У гені APOE, що відповідає за метаболізм ліпопротеїнів і первинну регенерацію кісткових тканин, відхилення від норми в нашому випадку становили 57,1% (гетерозиготи).

Ендотеліальний ген NOS3 (e-NOS) являє собою білок, що кодує ген, пов'язаний з активністю оксидоредуктаз і зв'язуванням іонів заліза, сприйнятливості до коронарного спазму, регулює реакцію кісток на навантаження. У гені NOS в 42,9% випадків ми відзначали мутації і гетерозиготи.

Ендотеліальний фактор росту судин (VEGF) грає ключову роль в процесі атіогенезу, а також збільшує проникність судин, стимулює зростання ендотеліальних клітин судин, пригнічує апоптоз. Алейні варіанти VEGF пов'язані з мікросудинними ускладненнями при діабеті та атеросклерозі. Порушення в VEGF в нашому дослідженні склали 96,5% (67,9% – гетерозиготи і 28,6% – мутації).

Оцінку здатності утворення кістки, що особливо важливо в ретенційному періоді ортодонтичного лікування, проліферації остеобластів проводили по гену TGF. Відхилення від норми відзначалися в 50% випадків. TGF – мультипотентний цитокін, є модулятором клітинного росту і

запалення. Інгібує проліферацію і міграцію ендотеліальних клітин, інгібує імунну систему, пригнічуючи прозапальну цитокінову відповідь. Вивчення продукції ростового фактору може бути використана для оцінки динаміки перебігу захворювань.

Гени *Coll1A1* і *VDR* відповідають за прогноз ускладнень при ортодонтичному лікуванні, виникнення та прогресування пародонтиту, прискорення переміщення зубів, визначають масу і швидкість зміни щільності кісткових тканин. Ген *Coll1A1* кодує про-альфа 1 ланцюга колагену типу I - це колаген, який утворює фібрили і міститься в більшості сполучних тканин та в кістках і сухожиллях. Захворювання, пов'язані з *Coll1A1*, включають недосконалий остеогенез. У нашому випадку порушення в генах колагеноутворення кістки склали 32%. Ген *VDR* кодує рецептор вітаміну D3. Мішені для рецептора вітаміну D3 головним чином беруть участь у метаболізмі мінералів і регулюють ряд інших метаболічних шляхів, що беруть участь в імунній відповіді. У гені *VDR* гетерозиготи і мутації в нашому випадку склали 75%.

Отримані результати необхідно враховувати для прогнозування можливих ускладнень при лікуванні ЗЩА, а також при розробці лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування ЗЩА у пацієнтів на фоні МС у поєднанні з ХГП. При плануванні лікування ЗЩА і розробці лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування у пацієнтів з МС, в першу чергу необхідно враховувати для прогнозування ускладнень і виникнення та прогресування захворювань тканин пародонта стан маркерів остеогенезу *Coll1A1* і *VDR*, ендотеліального фактору *VEGF*, фактору антиоксидантного захисту *PON*, маркерів метаболізму ліпопротеїнів *APOE*, проліферації остеобластів *TGF* і маркера реакції кісткових тканин на навантаження *NOS*.

Вивчення нами експресії генів *RANK*, *GPNMB* і *TGFβ1* в ротовій рідині пацієнтів з ХГП різного ступеня і МС при лікуванні ЗЩА показало, що вміст *RANK* в ротовій рідині пацієнтів з ХГП II-III ступеня і МС був в середньому

в 1,3 рази вище, ніж у пацієнтів з більш легкою формою ХГП. У той же час вміст остеоактивіну (GPNMB) у пацієнтів з 2-3 ступенем ХГП був в 2,2 рази нижче, ніж у пацієнтів з більш легким ступенем ХГП. У ряді робіт показана роль остеоактивіну в регуляції остеобластогенезу і ремоделювання кістки. Так, у щурів з мутацією в промоторі гена GPNMB і втрати його функції спостерігалася активація остеокластогенеза. Було показано, що рекомбінатний остеоактивін пригнічує індукований геном RANK остеоліз. Таким чином, активація функції RANK і зниження продукції остеоактивіну у цих пацієнтів може бути маркером прогресії ХГП на фоні МС. Проведені нами дослідження показали, що у пацієнтів з ХГП 2-3 ступеня на фоні МС вміст TGFB1 був в 3,4 рази нижче, ніж у хворих з легкою формою ХГП. Знижена експресія TGFB1, яка спостерігалась при ХГП 2-3 ступеня з одного боку, може призводити до зниження продукції прозапальних цитокінів, які цей ген може стимулювати, а з іншого боку, TGFB1 грає важливу роль в кістковому ремоделюванні, будучи потужним стимулятором формування остеобластної кістки. Зниження рівня вмісту цього функціонально важливого білка може призводити до зниження формування зрілих остеобластів. Зниження експресії TGFB1 у пацієнтів з ХГП 2-3 ступеня та зростання експресії RANK може призводити до активації остеокластогенезу і посилення резорбції альвеолярної кістки. Визначення експресії генів RANK, GPNMB і TGFB1 в ротовій рідині пацієнтів з ХГП на фоні МС може бути використано при проведенні ортодонтичного лікування ЗЩА для оцінки ступеня ураження кісткової тканини та визначення необхідності проведення і вмісту супровідної терапії. Наші дослідження в ротовій рідині вмісту генів, що моделюють кістковий метаболізм, показали, що у пацієнтів з зубощелепними аномаліями на фоні хронічного генералізованого пародонтиту та метаболічного синдрому при ХГП 2-3 ступеня в порівнянні з ХГП початкової-1 ступеня спостерігалось достовірно зростання вмісту RANK на 30% і зменшення при цьому вмісту генів GPNMB і TGFB1 в 2,2 рази і 3,4 рази відповідно, що необхідно, на наш погляд, враховувати при розробці

лікувально-профілактичного комплексу супроводу ортодонтичного лікування.

Для прогнозування перебігу запальних процесів і розробки лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування нами було проведено вивчення вмісту прозапальних цитокінів в ротовій рідині у пацієнтів з ЗЩА на фоні ХГП різного ступеня тяжкості і МС. Було вивчено вміст цитокінів IL1 β , IL2, IL8, TNF α , INF γ , OPG, MMP9 і RANK, що беруть участь в запальному процесі. Отримані результати свідчать про те, що вміст прозапальних цитокінів IL1 β (біомаркери захворювань пародонту, є важливим медіатором запальної реакції, що підтримує і ініціює всі важливі процеси, включаючи поліферізацію клітин, диференціювання і апоптоз) і IL2 (прозапальний інтерлейкін, необхідний для проліферації Т-клітин і інших видів діяльності, що мають вирішальне значення для регуляції імунної відповіді при бактеріальній інфекції) в ротовій рідині пацієнтів при 2-3 ступені пародонтиту значно вище, ніж в слині пацієнтів з пародонтитом поч.-1 ступеня. При цьому достовірно зростає в ротовій рідині вміст таких цитокінів, як TNF α (бере участь в системному запаленні і є одним з цитокінів, які становлять реакцію гострої фази, основна роль полягає в регуляції імунних клітин), MMP9 (бере участь в деградації позаклітинного матриксу та колагеноутворення), INF γ (регулює клітинну гуморальну відповідь на інфекцію, сприяє руйнуванню міжклітинної матриксу) і RANK (грає важливу роль в метаболізмі кісткової тканини, її резорбції, активує остеокласти). У той же час у пацієнтів з 2-3 ступенем пародонтиту спостерігалася зменшення в порівнянні з пацієнтами з нач.-1 ступенем пародонтиту вмісту остеопротегерину (уповільнює процес зниження мінеральної щільності кістки і запобігає кальцифікації великих артерій). Цитокін IL1 β , секретується макрофагами, лімфоцитами, у відповідь на антигенний стимул може стимулювати вироблення IL2 і ряду інших цитокінів, які сприяють регуляції Т-лімфоцитів. У проведеному дослідженні спостерігалася висока позитивна кореляція між зростанням вмісту в слині пацієнтів цитокінів IL1 β і IL2

(коефіцієнт кореляції $r = 0,958$), $IL1\beta$ і $TNF\alpha$ (коефіцієнт кореляції $r = 0,849$), $IL1\beta$ і $INF\gamma$ (коефіцієнт кореляції $r = 0,793$), $IL1\beta$ і $RANK$ (коефіцієнт кореляції $r = 0,888$), $TNF\alpha$ і $MMP9$ (коефіцієнт кореляції $r = 0,559$). У той же час в нашому дослідженні спостерігалася висока негативна кореляція між цитокином $IL1\beta$ і цитокином OPG , що гальмує роботу $RANK$ (коефіцієнт кореляції $r = -0,592$). Результати дослідження вмісту в ротовій рідині пацієнтів з ЗЧА на тлі ХГП різного ступеня тяжкості і МС цитокинів $IL1\beta$, $IL2$, $IL8$, $TNF\alpha$, $INF\gamma$, OPG , $MMP9$ і $RANK$ свідчать, що вони відіграють вирішальну роль в підтримці запального процесу, а також про можливість їх використання в якості маркерів прогнозу розвитку патології пародонту при ортодонтичному лікуванні ЗЩА на фоні МС і ХГП та при розробці лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування в даному випадку.

Вивчення в тканинах ясен рівня метилювання промоторів генів, які є ключовими регуляторами моделювання кісткових тканин, у пацієнтів з зубощелепними аномаліями і різними стадіями пародонтиту на фоні МС показало, що у пацієнтів з ХГП початкового-1 ступеня середнє значення вмісту метильованої ДНК гена $RANKL$ в зразках тканин ясен склало $7,2 \pm 2,4\%$, що практично було в 2 рази менше ніж у хворих з ХГП 2-3 ступеня ($13,1 \pm 2,5\%$). Показано також, що в першій групі хворих з хронічним пародонтитом легкого ступеня вміст метильованої ДНК гена $IFNg$ в зразках тканини ясен склало $64,2 \pm 5,7\%$ і було достовірно вище, ніж у пацієнтів з 2-3 стадією пародонтиту ($43,0 \pm 11,7\%$). Виявлена також висока негативна кореляція між метилюванням промотора гена $RANKL$ і метилюванням промотора гена $INF\gamma$. Ці дані узгоджуються з даними про те, що підвищення експресії гена $INF\gamma$ призводить до блокування функції $RANKL$ і зниження його експресії. Результати метилювання генів $RANKL$ і $INF\gamma$ свідчать про те, що вони можуть служити потенційними маркерами оцінки прогресування пародонтиту та розвитку остеопорозу на фоні МС при ортодонтичному лікуванні. Крім того, було показано, що в разі відсутності патології МС

результати метилювання промотору гена LEP в зразках тканин ясен пацієнтів з ХГП різного ступеня тяжкості достовірно не відрізнялися. У той же час при поєднанні у пацієнтів з хронічного генералізованого пародонтиту різного ступеня тяжкості з МС у зразках ясен спостерігалось достовірно підвищення вмісту метильованої ДНК гена LEP в порівнянні з випадком відсутності МС. У пацієнтів, спрямованих на ортодонтичне лікування, з різним ступенем пародонтиту на фоні МС спостерігалось збільшення в тканинах ясен рівня метилювання промотору гена RANKL при ХГП 2-3 ступеня в порівнянні з ХГП початкової-1 ступеня, що свідчить про посилення резорбтивної функції гена RANKL при цьому. Крім того, спостерігалася негативна кореляція (коефіцієнт кореляції - 0,744) між метилюванням промоторів генів RANKL і INF γ . Вміст метильованої ДНК гена LEP у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом був достовірно вище при поєднанні хронічного генералізованого пародонтиту з метаболічним синдромом і достовірно не відрізнявся у пацієнтів з різним ступенем ХГП у відсутності МС. Отримані результати необхідно враховувати при розробці лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування ЗЩА на фоні ХГП різного ступеня тяжкості і МС.

Аналіз результатів проходження ультразвуку через кістку п'яти у осіб з МС свідчить, що кращі показники функціонального стану кісткової тканини мали 20-30-річні пацієнти. З віком денситометричні показники погіршуються, що, на нашу думку, можна пояснити погіршенням обмінних процесів в організмі при МС. Середнє значення широкосмугового загасання ультразвукової хвилі в кістковій тканині пацієнтів (BUA) становило $37,9 \pm 4,45$ дБ/МГц при середньостатистичній нормі $55,2 \pm 4,1$ дБ/МГц, що свідчить про суттєве погіршення їх структури.

Вивчення стану твердих тканин зубів, тканин пародонту і гігієни порожнини рота у дорослих пацієнтів з МС та ХГП в процесі комплексного ортодонтичного лікування показало, що через 6 місяців активного ортодонтичного лікування незнімними апаратами приріст карієсу склав 0,69

у осіб основної групи і 0,75 в групі порівняння, а ще через 6 місяців - відповідно 0,48 і 0,64. Через 1,5 роки спостережень індекс КПВ в основній групі пацієнтів збільшився на 1,66 в порівнянні з вихідними даними, і на 0,49 в порівнянні з результатами обстежень через рік після початку ортодонтичного лікування. Через два роки після початку ортодонтичного лікування (активний і ретенційний періоди) приріст інтенсивності карієсу зубів у пацієнтів основної групи, які отримували ЛПК, досяг 2,16. У групі порівняння приріст інтенсивності карієсу через 2 роки спостережень склав 2,75. Карієспрофілактичний ефект в результаті застосування ЛПК за 2 роки спостережень склав 21,5%.

Через 6 місяців від початку ортодонтичного лікування, завдяки використанню запропонованої схеми комплексного лікування (препарати і фізіопроцедури), індекс РМА% в основній групі знизився на 12,7%, тоді як в групі порівняння він виріс на 2,3%. Через 1 рік комплексного ортодонтичного лікування відзначалася подальша тенденція до зниження запальних процесів в тканинах пародонта у пацієнтів основної групи в порівнянні з вихідними даними (індекс РМА% зменшився на 13,4%, в той час як в групі порівняння індекс РМА% збільшився на 1,2%). Через 2 роки в ретенційному періоді індекс РМА% в основній групі пацієнтів був на 11,1% нижче, ніж в початковому стані, а в групі порівняння - на 5,2% вище.

При первинному обстеженні гігієнічний стан порожнини рота за індексами S-Loe і Stallard у пацієнтів основної групи і групи порівняння достовірно не відрізнялися. В основній групі, де ортодонтичне лікування проводилося на фоні розроблених лікувально-профілактичних заходів, через 2 роки індекс S-Loe майже в 1,7 рази був менше в порівнянні з вихідними даними, в той час як в групі порівняння цей показник збільшився на 1,1 рази. Індекс Stallard в основній групі за 2 роки спостережень зменшився в 2,16 рази, а в групі порівняння збільшився в 1,41 рази. При цьому індекс кровоточивості в основній групі через 2 роки спостережень зменшився в 1,13 рази, а в групі порівняння збільшився в 1,25 рази.

При МС і ХГП у пацієнтів з ЗЩА було відмічено підвищений в порівнянні з нормою рівень в ротовій рідині тригліцеридів – більш ніж в 4 рази, холестерину – в 2 рази, а глюкози – в 3,5 рази. У групі порівняння показники тригліцеридів, холестерину та глюкози в процесі ортодонтичного лікування практично не змінилися і залишалися на високому рівні. У ротовій рідині пацієнтів основної групи, які отримували ЛПК, через 6 місяців після фіксації ортодонтичної апаратури було відзначено достовірне зниження вмісту тригліцеридів в 1,31 рази, холестерину - в 1,25 рази і глюкози - в 1,27 рази. При цьому їх вміст в ротовій рідині перевищував норму, але був відповідно в 1,71 рази, в 1,43 рази і в 2,84 рази менше, ніж в групі порівняння. У початковому стані в ротовій рідині пацієнтів обох груп активність уреаз перевищувала норму в 2,9 рази, що свідчить про високе мікробне обсіменіння в порожнині рота у пацієнтів і необхідність введення в лікувально-профілактичний комплекс препаратів антибактеріальної, протизапальної та регулюючої мікробіоценоз дії. Результати біохімічних досліджень ротової рідини через 6 місяців у пацієнтів основної групи і групи порівняння свідчать про зменшення активності уреаз в основній групі в 6,25 рази, а в групі порівняння – в 1,64 рази. Про ефективність лікувально-профілактичних заходів, що проводились в основній групі, свідчило зменшення активності уреаз в ротовій рідині пацієнтів щодо групи порівняння через 1 рік в 2,22 рази, а через 1,5 року – в 2,25 рази. Порушення, що відзначалися у пацієнтів з МС, що знаходились на лікуванні ЗЩА, впливають і на антимікробний захист порожнини рота – показники активності лізоциму в ротовій рідині, який був знижений в обох групах в початковому стані в 2 рази в порівнянні з нормою. За час лікування ЗЩА активність лізоциму в групі порівняння залишалася на колишньому рівні, а в основній групі під впливом ЛПК збільшилася через 1 рік в 1,63 рази і залишалася на цьому рівні через 1,5 року. Найбільш репрезентативний маркер запалення – активність еластази, був збільшений в ротовій рідині в обох групах в початковому стані в 7 разів в порівнянні з нормою. Однак, в процесі лікування активність еластази в основній групі

після систематичного застосування ЛПК знизилася в 8,1 разу, а після базової терапії в групі порівняння – лише в 1,36 рази. Ступінь дисбіозу в ротовій рідині у пацієнтів обох груп в початковому стані був вище за норму в 5,5-6 разів. В процесі лікування в основній групі після курсів лікувально-профілактичного комплексу ступінь дисбіозу знизився в 3,23 рази на відміну від групи порівняння, де цей показник збільшився в 1,16 рази і перевищував показники основної групи в 3,33 рази. Отримані результати біохімічних досліджень в ротовій рідині також свідчать про високу терапевтичну ефективність розроблених патогенетично обґрунтованих лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування пацієнтів з МС та ХГП.

У пацієнтів, спрямованих на ортодонтичне лікування, з ХГП і МС спостерігалось досить сильне забарвлення слизової ясен розчином Шиллера-Писарева (Ш-П) в короткохвильовій (460 нм) і довгохвильовій (660 нм) областях видимого діапазону довжин хвиль, що свідчило про низьку ефективність функціонування захисно-бар'єрної системи гіалуронова кислота-гіалуронідаза і про наявність резервного полісахариду глікогену, що супроводжує запальні процеси в тканинах пародонта. Під дією лікувально-профілактичних заходів фарбування ясен розчином Ш-П через півроку зменшилася в області хвиль 460 нм на 12%, що характеризує зменшення проникності слизової ясен для барвника, а в області 660 нм - на 13%, що характеризує зменшення концентрації глікогену в яснах і, отже, зменшення ступеня запального процесу в них. Фарбування ясен у пацієнтів основної групи розчином Ш-П в області довжин хвиль 460 нм і 660 нм продовжувало зменшуватися і через 1 рік спостережень.

Результати досліджень, проведених в початковому стані, показали, що у більшості пацієнтів з ХГП та МС, спрямованих на ортодонтичне лікування, спостерігалось під дією регламентованого ЖН спазмування капілярів ясен, тобто зменшення в них кровотоку і, як наслідок, зменшення її колірних координат (x, y, z). Проведена через 6 місяців оцінка усереднених по групі

колірних координат ясен у пацієнтів основної групи з ЗЩА на фоні ХГП і МС до і після регламентованого нефізіологічного жувального навантаження свідчать про те, що реакція на ЖН мікрокапілярів змінилася в результаті проведення лікувально-профілактичних заходів. При цьому при ЖН у пацієнтів практично зникло спазмування капілярів і спостерігалось збільшення кровотоку в них, супроводжуване збільшенням колірних координат ясен, що представляє собою нормальну фізіологічну реакцію.

Результати досліджень основних показників жирового обміну в організмі пацієнтів представлені у вигляді усередненого відсоткового відхилення показника від норми, розрахованих для кожного конкретного пацієнта з урахуванням віку, ваги, зросту і питомого основного обміну в організмі. Для зменшення похибки результатів для цього дослідження були відібрані пацієнти з близькими відхиленнями показників від норми. У пацієнтів в початковому стані основної групи і групи порівняння індекс маси тіла, що відображає співвідношення ваги і росту, перевищував норму. Через 1 рік спостережень в групі порівняння цей показник виріс на 5%, в той час як в основній групі спостерігалось його зниження на 6%. Підвищені значення ІМТ зазвичай пов'язують з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань. Перевищення в порівнянні з нормою жирової маси у пацієнтів групи порівняння з зубощелепними аномаліями, хронічним генералізованим пародонтитом та метаболічним синдромом за рік спостереження збільшилось в середньому на 8%, в той час, як в основній групі, що отримувала ЛПК, його перевищення норми знизилось в середньому на 18,3%. Цей показник дозволяє кількісно оцінити ступінь надлишку або нестачі жирової маси в порівнянні з нормою. Надлишок жирової маси є чинником ризику виникнення порушення обміну речовин, цукрового діабету, МС, артеріальної гіпертонії, порушення роботи залоз внутрішньої, зовнішньої та змішаної секреції. Перевищення норми індексу жирової маси тіла (відношення жирової маси тіла до площі тіла) у пацієнтів з ЗЩА, ХГП і МС в середньому по основній групі пацієнтів,

які отримували ЛПК, за рік спостережень знизилося на 15,4%, в той час як в групі порівняння воно збільшилося на 14,1%.

Оцінка вмісту вісцерального жиру також показала перевищення абдомінального ожиріння у більшості пацієнтів з ХГП і МС, спрямованих на ортодонтичне лікування. Застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу призвело в середньому по основній групі до деякого зниження рівня вісцерального жиру (на 2,3 ум.од.), в той час як в групі порівняння спостерігалось збільшення цього показника (на 1,5 ум.од.). Вісцеральний жир розташовується навколо життєво важливих органів, в першу чергу, таких як печінка, нирки, шлунок. При його надлишку він потрапляє в кров, що призводить до збільшення вмісту холестерину, ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності, закупорювання судин, атеросклерозу, збою гормонального фону і різних порушень метаболічних реакцій, в тому числі в порожнині рота.

У пацієнтів обох груп спостереження до початку лікування ступені тяжкості деформацій зубних рядів були порівняльними. Найчастіше визначалась II ступінь (у 50,0% пацієнтів основної групи і у 53,12% пацієнтів групи порівняння). Після закінчення активного періоду ортодонтичного лікування в обох групах не було пацієнтів з III ступенем тяжкості деформації зубних рядів. При цьому значно зменшилася кількість деформацій II ступеня тяжкості – в основній групі в 4,33 рази, а в групі порівняння – в 2,43 рази, що свідчить про ефективність проведеного лікування. Разом з тим, через 1 рік після зняття ортодонтичних апаратів і використання ретенційних апаратів, в обох групах спостерігалася тенденція до рецидиву патології. Так у пацієнтів основної групи збільшилася кількість випадків з I ступенем тяжкості деформації зубних рядів на 3,85 %, а з II ступенем – на 5,75 % в порівнянні з результатами вимірювання відразу після зняття брекет-системи. У пацієнтів групи порівняння через рік використання ретейнера I ступінь деформації зубних рядів збільшився на 12,5 %, а II ступінь – в 15,7 %, що перевищувало цей показник основної групи відповідно в 3,24 рази і 2,7 рази.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено патогенетично, експериментально та клінічно обґрунтоване рішення актуальної проблеми стоматології – підвищення ефективності ортодонтичного лікування пацієнтів з МС на фоні ХГП за рахунок оптимізації діагностики, експериментального, молекулярно-генетичного та епігенетичного уточнення пускового механізму каскаду порушень та розробки обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу супроводу лікування ЗЩА, що включав ультразвукову терапію та препарати протизапальної, детоксикантної, антиоксидантної, регулюючої мікробіоценоз дії, а також що пригнічують патогенну мікрофлору, регулюють резорбцію і остеогенез кісткових тканин на різних етапах лікування.

1. Проведені епідеміологічні обстеження показали, що у дорослих пацієнтів із метаболічним синдромом частота різних ЗЩА в більшості значно перевищувала аналогічні середні показники по Україні (треми і діастеми – в 4,5 рази, скупченість зубів – в 1,6 рази, дистальний і косий прикус – в 1,6 рази), інтенсивність карієсу зубів була досить високою (14,1 зуба), в порожнині рота з віком погіршувався гігієнічний стан та показники запальних процесів (РМА % зростав з 32,60% до 47,60%; індекси S-Loe та Stallard – відповідно з 1,12 до 1,84 та 1,52 до 1,93).

2. Показано, що найбільш негативні зміни в кісткових тканинах при МС та ХГП пов'язані, в першу чергу, з порушеннями структури кісткової тканини, а не із ступенем її мінералізації (BUA_{ср} – 37,9±4,45 дБ/МГц при нормі 55,2±4,1 дБ/МГц).

3. Експериментальні дослідження на щурах на моделі МС показали високу ефективність мінерально-вітамінних комплексів «Мідь активна», «Магній активний», «Кремній активний», «Хром активний»), що покращували біохімічні показники кісткових тканин та сироватки крові (зменшення, в середньому, тригліцеридів – в 1,3-1,4 рази, холестерину – в 1,08-1,12 рази,

глюкози – в 2,08-2,2 рази,).

4. Розроблена схема профілактичних заходів при моделюванні МС і ортодонтичного лікування у щурів ефективно запобігала встановленню в сироватці крові тварин підвищеного рівня глюкози ($6,03 \pm 0,24$ ммоль/л), МДА ($0,73 \pm 0,03$ ммоль/л), активності еластази ($124,5 \pm 6,0$ мк-кат/л) та уреаз ($0,049 \pm 0,006$ мк-кат/л), СД ($1,81 \pm 0,14$), а також зберігала на високому рівні показники неспецифічного захисту – активність каталази ($0,43 \pm 0,5$ мкат/л), індекс АПІ ($6,0 \pm 0,8$) і активність лізоциму (80 ± 7 од/л), попереджала метаболічні порушення в кістковій тканині щурів, викликані МС і фіксацією ортодонтичних пружин.

5. Встановлено позитивну дію на біохімічні показники крові, тканин ясен та кісткових тканин курсів фізіотерапії ФП №1 (ультразвук + електрофорез) та ФП №2 (електрофорез + лазер) в поєднанні з ЛПК, які проводились на початку моделювання ортодонтичного лікування та наприкінці експерименту (активність каталази, лізоциму та антиоксидантно-прооксидантного індексу були вищі ніж у інтактних тварин в 1,24 рази, в 1,17 рази та в 1,09 рази відповідно).

6. Морфологічне дослідження препаратів тканин тварин при моделюванні МС показало, що моделювання ортодонтичного лікування призвело до додаткового погіршення морфофункціональних змін тканин ротової порожнини за рахунок гіпоксичних наслідків (наявність зон ішемії та склеротичних змін власної пластинки слизової). Застосування ЛПК і фізіопроцедур ФП№1 ФП№2 призвело до зменшення при цьому у щурів запальних та гіпоксичних змін.

7. Вимірювання мікротвердості кісток щурів показало, що моделювання МС суттєво впливало на механічні властивості кісткових тканин щурів (мікротвердість), величина якої була майже в 2 рази менше ніж у щурів інтактної групи.

8. Проведена оцінка на клітинах букального епітелію порушень в генетичних маркерах, пов'язаних із кістковим метаболізмом, у пацієнтів із

зубощелепними аномаліями на фоні метаболічного синдрому та хронічного генералізованого пародонтиту показала, що, в першу чергу, при плануванні лікування ЗЩА та розробки ЛПК, для прогнозування ускладнень і виникнення та прогресування захворювань тканин пародонта необхідно враховувати стан маркерів остеогенезу VDR (75% гетерозиготи та мутацій) і Col1A1 (32 % гетерозиготи), ендотеліального фактора VEGF (96,5% гетерозигот і мутацій), фактора антиоксидантного захисту PON (96,4% гетерозигот і мутацій), маркерів метаболізму ліпопротеїнів APOE (57,1% гетерозиготи), проліферації остеобластів TGF (50% гетерозигот і мутацій) і маркера реакції кісткових тканин на навантаження NOS (42,9% гетерозигот і мутацій).

9. Показано, що в тканинах ясен пацієнтів з MC і ЗЩА хронічний генералізований пародонтит посилює резорбтивну функцію гена RANKL, а метилювання промоторів генів RANKL і INF γ має негативну кореляцію (коефіцієнт кореляції – 0,744) та впливає на вміст метильованої ДНК гена LEP.

10. Проведена оцінка стоматологічного статусу пацієнтів з MC та ХГП в процесі ортодонтичного лікування ЗЩА і застосуванням патогенетично обґрунтованого терапевтичного комплексу супроводу лікування свідчить, що в основній групі за 2 роки спостереження зменшився приріст карієсу зубів у 1,27 рази (карієспрофілактична ефективність склала 21,5%). Крім того, в основній групі за 2 роки спостережень індекс РМА% зменшився на 11,1%, в той час як в групі порівняння цей індекс збільшився на 5,2%. Індекс кровоточивості в основній групі при цьому зменшився на 0,17, а в групі порівняння збільшився за 2 роки на 0,32. Індокси гігієни Silness-Loe і Stallard в групі порівняння за 2 роки збільшилися відповідно на 0,11 і 0,76, в той час як в основній групі вони зменшилися на 0,6 і 0,4.

11. Дослідження, проведені через 6 місяців, 1 рік і 1,5 року ортодонтичного лікування підтвердили високу терапевтичну ефективність розроблених лікувально-профілактичних заходів супроводу лікування

пацієнтів з МС та ХГП, про що свідчить значне зниження відповідно групи порівняння в ротовій рідині показників рівня тригліцеридів в 1,71 рази, холестерину в 1,43 рази, глюкози в 2,84 рази, ступеня дисбіозу в 3,32 рази, активності уреазі в 2,25 рази, еластази в 5,9 рази і підвищення активності лізоциму в 1,47 рази.

12. Застосування в процесі ортодонтичного лікування розробленого ЛПК призвело у пацієнтів через 1 рік до певної нормалізації відносно групи порівняння функціонального стану мікрокапілярного русла ясен (зникла негативна гіперемія капілярів при жувальному навантаженні), до зниження ступеня запальних процесів в них, в середньому, на 23%) показників жирової маси (індексу маси тіла – на 9%, жирової маси – на 22%, рівня вісцерального жиру – на 2,5 ум.од.), що корелювало з поліпшенням їх стоматологічного статусу.

13. Показано, що комплексне ортодонтичне лікування пацієнтів основної групи з МС і ХГП, які отримували ЛПК, забезпечує більш стабільні результати в ретенційному періоді в порівнянні з результатами лікування пацієнтів групи порівняння. Через 1 рік ретенційного періоду в основній групі пацієнтів I ступінь тяжкості деформацій збільшився на 3,85%, а II ступінь – на 5,75%, в той час, як в групі порівняння подібне збільшення відбулося на 12,5% і 15,63% відповідно. Тобто рецидиви I ступеня тяжкості деформацій зубних рядів в основній групі пацієнтів були в 3,24 рази менше, ніж в групі порівняння, а рецидиви II ступеня – в 2,7 рази менше.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендувати для підвищення ефективності профілактики ускладнень при ортодонтчному лікуванні пацієнтів з метаболічним синдромом та ХГП використовувати детоксиканти, регулятори мікробіоценозу, препарати, що пригнічують патогенну мікрофлору, антиоксиданти, біофлавоноїди, вітамінно-мінеральні комплекси, а також фізіопроцедури, що підсилюють резорбцію кісткової тканини і розпушують колаген на початку лікування та оптимізують метаболічні процеси наприкінці лікування.

2. Рекомендувати для уточнення плану та оптимізації лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтчного лікування пацієнтів з МС та ХГП проводити на клітинах букального епітелію молекулярно-генетичну оцінку стану маркерів остеогенезу Col1A1 і VDR, ендотеліального фактора VEGF, фактору антиоксидантного захисту PON, проліферації остеобластів TGF та маркера реакції кісткових тканин на навантаження NOS.

3. Рекомендувати при розробці лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтчного лікування пацієнтів з МС та ХГП проводити оцінку показників жирового обміну в організмі, рівень функціональних реакцій в порожнині рота і показників кісткового метаболізму.

4. Рекомендувати використовувати на різних етапах ортодонтчного лікування пацієнтів з МС та ХГП розроблений і апробований в клініці лікувально-профілактичний комплекс, що включає препарати «Чистосорбін», «Капіляропротект», «Перфектил», «ЕксДент» та фізіопроцедури (ультразвук + електрофорез та електрофорез + лазер), що нормалізує метаболічні порушення в організмі, включаючи порожнину рота, та оптимізує процес переміщення зубів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. А.С.922637 СССР. МКИ 01 33/48. Способ определения активности глутатион-пероксидазы в биологических тканях / В. Пахомова, Н. Козлянина, Г. Крюкова. – Оpubл. 25.04.82, Бюл. №15. – 2 с.
2. Абдул Гафар, Ентони Р. Запалення, захворювання пародонту та здоров'я організму / Гафар Абдул, Р. Ентони // Совр. стоматол. - 2005. - № 3. - С. 61–64.
3. Абдувакилов Ж. У., Ризаев Ж. А. Особенности течения воспалительных заболеваний пародонта при метаболическом синдроме // Вестник проблем биологии и медицины. – 2018. – №2. – С. 353-355
4. Аболмасов Н.Г. Современные представления и размышления о комплексном лечении заболеваний пародонта / Н.Г. Албомасов, Н.Н. Албомасов, П.Н. Гелетин, А.А. Соловьев // Российский стоматологический журнал. – 2009. – №5. – С. 26-32.
5. Адашева Т.В., Демичева О.Ю. Метаболический синдром–основы патогенетической терапии. Леч. врач. 2003; 10:5–7.
6. Александров О. В. Метаболический синдром / О. В. Александров, Р. М. Алехина, С. П. Григорьев // Рос. мед. журн. – 2006. – № 6. – С. 50-55.
7. Аничков Д. А., Шостак Н. А., Котлярова Л. А., Иванов Д. С. Дисфункция вегетативной нервной системы у больных с метаболическим синдромом: исследование вариабельности сердечного ритма. Кардиоваскулярная терапия и профилактик. 2005; 4: 54–62.
8. Афанасьев В. В. Реактивно-дистрофические процессы в слюнных железах (сиалоаденозы), протекающие на фоне метаболического синдрома В.В. Афанасьев, Р.И. Стрюк, С.Э. Арутюнян [и др.] // Стоматология. – 2011. – № 4. – С. 49-53.
9. Афанасьев В. В. Слюнные железы: болезни и травмы : руководство для врачей / В. В. Афанасьев, У. Р. Мирзакулова. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 320 с.

10. Афанасьев В. В. Состояние слюнных желез у больных с метаболическим синдромом / В.В. Афанасьев, Р.И. Стрюк, С.Э. Арутюнян [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2011. – № 3. – С. 17–19.
11. Безпалько Л. Ю. Сучасний погляд на фізіологічну роль жирової тканини в розвитку метаболічного синдрому та асоційованих з ним захворювань печінки (огляд літератури) / Л.Ю. Безпалько // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2011. – №1. – С. 29-35.
12. Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Корнеева Е. В., Майер Ю. И., Шишанок О. Ю., Ерченко Е. Н. Особенности метаболического синдрома у женщин в различные периоды жизни: патогенез, клиника, диагностика, лечение. – М.: «Академия Естествознания», 2010. – 270 с.
13. Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Корнеева Е. В., Шишанок О.Ю. Перименопауза и метаболический синдром // Вест-ник СурГУ.: Медицина. – 2008. – № 1. – С. 40-52.
14. Бельская Л. В., Сарф Е. А. Биохимические методы исследования слюны в лабораторной диагностике. Омск: ИНТЕХ. 2013. 78с.
15. Беляева Л. М. Биохимические маркеры метаболического синдрома у детей / Л. М. Беляева, С. А. Сукало, С. М. Король, Т. М. Юрага, А. А. Лятун // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2009. – №6(06). – С.59-68.
16. Беляева Л. М., Дубовик Н. В., Король С. М., Войтова Е. В. Ранние предикторы метаболического синдрома у детей // Тезисы V Всероссийского Конгресса «Детская кардиология 2008». – Москва. – 2008. – С. 212-214.
17. Беляков Н. А., Сеидова Г. Б., Чубриева С. Ю. и др. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника). – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 440 с.
18. Беневоленская Л. И. Руководство по остеопорозу. – М., 2003. – С. 523.
19. Блашкова С. Л. Разработка критериев качества патогенетической терапии хронического генерализованного пародонтита [Текст]: автореф.

дис.... докт. мед. наук: 14.01.14/ Блашкова Светлана Львовна. – Тверь, 2010. – 44с.

20. Боднар П. М. Метаболічний синдром: патогенез, діагностика та лікування / П. М. Боднар, Н. В. Скрипник // Ендокринологія. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 295-304.

21. Болезни пародонта. Патогенез, диагностика, лечение: [руководство для врачей] /А. С. Григорьян, А. И. Грудянов, Н. А. Рабухина [и др.] — М. : Мед. информ. агентство, 2004. - С. 63–90.

22. Боринская С. А., Козлов А. И., Янковский Н. К. Гены и традиции питания // Этнографическое обозрение. 2009. № 3. С. 117-137

23. Борисенко А. В. Взаимосвязь микрофлоры пародонтальных карманов с течением генерализованного пародонтита у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / А. В. Борисенко, Ю. Г. Коленко, О. В. Линовицкая // Современ. стоматол. - 2002. - № 1. - С. 39–42.

24. Боровский Е. В., Леонтьев В. К. Биология полости рта. – М.: МИА, 2011. – 312 с.

25. Бутрова С. А. Ожирение. Современная тактика ведения больных. Леч. врач. 2000; 5–6: 30–33.

26. Бутрова С. А. Терапия ожирения. Ожирение. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Медицинское информационное агентство, 2004: 378–406.

27. Ведение пациентов с сахарным диабетом. Рекомендации Американской ассоциации по изучению диабета (2010) // Рациональная фармакотерапия. – 2010. – №2 (15). – С. 69–76.

28. Воевода М. И., Скурихина Ю.В., Шишкин С.В. Ассоциация полиморфизма гена аполипопротеина Е и липидного спектра с различными типами инсульта в Сибири // Бюллетень сибирской медицины. 2011. № 2. С. 104-110.

29. Вольф Г. Ф. Пародонтология / Г. Ф. Вольф, Э. М. Ратейцхак, К. Ратейцхак // пер. с нем. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 548 с.

30. Воробьев А. А., Быков А. С. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. – М.: Медицина, 2008. – 691 с.
31. Гавриленко Т. И., Рыжкова Н. А., Пархоменко А. Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение // Український кардіологічний журнал. — 2011.
32. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома (Обзор литературы) // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2008. – № 1. – С. 4-9.
33. Гинзбург М. М., Крюков Н. Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. М.:Медпрактика, 2002. Козлова Л.В., Бекезин В.В., Козлов С.Б.
34. Глыбина Т. А. Опыт применения геля, содержащего сульфатированные гликозаминогликаны, в комплексном лечении пациентов, страдающих заболеваниями пародонта // Кремлевская медицина. – 2010. – №1. – С. 20-22.
35. Горбачева И. А. Единство системных патогенетических механизмов при заболеваниях внутренних органов, ассоциированных с генерализованным пародонтитом / И. А. Горбачева, А. И. Кирсанов, Л. Ю. Орехова // Стоматология. - 2004. - № 3. - С. 6–11.
36. Гордиенко С.М. Интегрированная медицина в стоматологии. Тесная связь болезней полости рта с другими заболеваниями // Новини медицини та фармації. – 2019. – №3 (685). – С. 12-13.
37. Гордієнко Л. П., Кондро М. М. Вплив метаболічного синдрому на розвиток оксидативного стресу в тканинах слинних залоз щурів // Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». – 2012. – Т.12. – №4(40). – С. 124-126.
38. Горшунская М. Ю., Караченцев Ю. И., Атраментова Л. А., Тыжненко Т. В., Кравчун Н. А., Гладких А. И., Лещенко Ж. А., Почерняев А. К., Полтораки В. В. Клінічна ендокринологія асоціація поліморфізма q192r

гена ppp-1c сахарным диабетом 2 типа // Проблемы эндокринной патологии. – 2009. – № 4. – С. 5-11.

39. Горячковский А. М. Клиническая биохимия / А. М. Горячковский. –Одесса: Экология, 2005. – 616 с.

40. Гросси Сара Г. Воспалительные процессы в полости рта и сердечно-сосудистые заболевания /Сара Г. Гросси // Клин. стоматол. - 2006. - № 1. - С. 40–44.

41. Гусова З.Р. О роли цитокинов в патогенезе метаболических нарушений и андрогенного дефицита у мужчин с ожирением и метаболическим синдромом / З.Р. Гусова, С.В. Воробьев, И.А. Хрипун, Е.О. Дзантиева, В.П. Пузырева, М.И. Коган, Х.С. Ибишев, А.А. Черный, И.И. Белоусов // Фундаментальные исследования. – 2014. – №10-6. – С.1227-1233.

42. Денег І. С. Корекція кишкового дисбактеріозу в поетапній імунореабілітації хворих на генералізований пародонтит / І.С. Денег // Експерим. та клін. фізіол. і біохімія. – 2003. - № 2. - С. 95–103.

43. Дистель В. А., Сунцов В. Г., Вагнер В. Д. Зубочелюстные аномалии и деформации: основные причины развития. – М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – 102 с.

44. Діагностика і лікування метаболічного синдрому: Методичні рекомендації. — Івано-Франківськ, 2006. — 41 с.

45. Діагностика та лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань. Методичні рекомендації робочої групи з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів. – Київ, 2009. – С. 1–40.

46. Доменюк Д. А., Зеленский В. А. Сравнительная оценка микробной обсемененности базисных материалов для ортодонтических аппаратов у детей и подростков // Стоматология детского возраста и профилактика. 2012. Т. XI. №3 (42). С. 48-52.

47. Доменюк Д. А., Зеленский В. А., Карслиева А. Г. Оценка корреляционных связей между электролитным составом и показателями местного иммунитета смешанной слюны у пациентов с аномалиями зубочелюстной системы (Ч. I) // Институт стоматологии. 2014. No2 (63). С. 66-68.

48. Доменюк Д. А., Зеленский И. В., Иванчева Е. Н. Исследование адаптационных реакций зубочелюстной системы у детей и подростков при использовании съемной ортодонтической аппаратуры // Стоматология детского возраста и профилактика. 2012. Т. XI. No4 (43). С. 41-46.

49. Доменюк Д.А. Системный анализ факторов риска возникновения и развития кариеса у детей с аномалиями зубочелюстной системы. Часть I / Д.А. Доменюк, Давыдов Б.Н., Зеленский В.А., Карслиева А.Г., Иванчева Е.Н. // Стоматология детского возраста и профилактика. –2014. – Т.13. – №3 (50). – С. 40-47.

50. Дороднева Е. Ф., Пугачева Т. А., Медведева И.В. Метаболический синдром // Тер. арх. – 2002. – Т. 74, № 10. – С. 7–12.

51. Дрогомирецька М. С. Розповсюдженість зубощелепних деформацій і захворювань тканин пародонта в дорослих у різні вікові періоди / М. С. Дрогомирецька, Б. М. Мірчук, О. В. Деньга // Український стоматологічний альманах. – 2010. – № 2(1). – С. 51-57.

52. Егорова Е. Г., Звенигородская Л. А., Лазебник Л. Б. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога // Росс. мед. журнал. – 2005. – Т. 13, № 26. – С. 1706-1712.

53. Елизарова В. М. Специфика пародонтального статуса у подростков с *Helikobakter pylori*- ассоциированной патологией желудочно-кишечного тракта / В. М. Елизарова, А. В. Горелов, Е. Н. Табалова // Рос. стоматол. журн. - 2006. - № 1. - С. 12–14.

54. Ермолаева Л. А., Шишкин А. Н., Шевелева Н. А. и др. Анализ взаимовлияния заболеваний пародонта и метаболического синдрома // В сб.:

Науч тр по итогам междунар. Науч-практич. Конф. «Основные проблемы в современной медицине». Волгоград, 2015. Вып. 2. –С. 176-178.

55. Ермолаева, А.Н. Шишкин, Н.А. Шевелева, Е. А. Пеньковой, М. А. Шевелева, Н.А. Соколович, О.В. Хабарова, Е.С. Михайлова. Особенности патологии пародонта у больных разных возрастных групп с метаболическим синдромом. Успехи геронтологии. - 2016. - Т. 29, № 2. - С. 318–323.

56. Єлінська А.М. Механізми дезорганізації сполучної тканини пародонта щурів за умов системного запалення / А.М. Єлінська, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник української медичної стоматологічної академії. – 2018. - №1(61). – С. 175-177.

57. Желнин Е.В., Кривошапка А.В., Гринь В.В. Роль оксида азота в патогенезе периодонтитов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 3-2. – С. 31-32

58. Журавльова Л. В. Роль прозапальних цитокінів у розвитку остеоартрозу та цукрового діабету II типу / Л.В. Журавльова, М.О. Олійник // Укр. ревматол. журн. - 2015. - № 2 (60). – С. 31-35.

59. Заболевания пародонта и здоровье / Р. М. Bartold, R. I. Marshall, T. Georgiou, [et al] // Пародонтология. - 2003. - № 3. - С. 3–9.

60. Заболевания пародонта. Под общей редакцией профессора Ореховой Л.Ю. /3 12 М: Поли Медиа Пресс, 2004. - 432 с: илл.

61. Зарецкий М. М., Черникова Н.М. Метаболический синдром в клинической практике // Новости медицины и фармации. – 2010. – №17(340). – С. 22-23.

62. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.І. Сучасні медичні технології. – 2010. – №2. – С. 110-113.

63. Зорина О.А., Борискина О.А. Взаимосвязь полиморфизма генов некоторых коллагенов с развитием заболеваний пародонта Здоровье и образование в XXI веке Здоровье и образование в XXI веке № 2 / том 14 / 2012с9-10

64. Зяблицкая М. С., Атрушкевич В. Г., Торопцова Н. В. Роль нарушений метаболизма витамина Д в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта (обзор) // Пародонтология. – 2012. – Т.17. – № 1 (62). – С. 3-10.

65. Зяблицкая М.С., Атрушкевич В.Г., Мкртумян А.М. Роль полиморфизмов гена рецептора витамина D в этиопатогенезе пародонтита // Российский стоматологический журнал. 2012. №5. С. 53 -57.

66. Иноземцева А. А., Усольцева Е. Н. Роль однонуклеотидных полиморфизмов липидных нарушений в прогнозировании развития и оценке тяжести течения инфаркта миокарда // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2015. – № 1. – С. 51-60.

67. Касаткина С.Г., Касаткин С.Н. Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 7 – С. 248-252

68. Ковач І.В. Стан неспецифічної резистентності в порожнині роту у дітей з хронічним катаральним гінгівітом // Медичні перспективи. – 2005. № 4. – С. 98-102.

69. Колесник К. А. Патогенетические подходы к комплексному лечению зубочелюстных аномалий у детей с диффузным нетоксическим зобом: автореф. дис. на соискание ученой степени д. мед. н.: спец. 14.01.14 «Стоматология» / К. А. Колесник. – Симферополь, 2014. – 43 с.

70. Колесник К. А. Распространенность зубочелюстных аномалий и деформаций у детей с эндокринными заболеваниями / К.А. Колесник // Таврический медико-биологический вестник. — 2009. — Т. 12, № 4 (48). — С. 81-83.

71. Колесова Н. А. Концепция гетерогенности болезней пародонта, определяющая особенности лечебной практики / Н. А. Колесова, А. М. Политун, Н. В. Колесова // Совр. стоматол. - 2006. - № 1. - С. 61–64.

72. Коморбідність цукрового діабету типу 2 та ожиріння / Р.П. Ляшук, П.М. Ляшук, Ю.Ф. Марчук [та ін.] // Клін. та експерим. патологія. — 2016. — Т. XV, № 1(55). — С. 198-200.
73. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. Королюк., Д. Иванова, И. Майорова // Лабораторное дело. — 1988. — №1. — С. 16-18.
74. Корпачев В. В., Давыдова И. В., Ткач С. Н. Метаболический синдром: мультидисциплинарная проблема требует междисциплинарных решений // Здоров'я України. — 2007. — № 10/1. — С. 22-23.
75. Костіна В. М. Метаболічний синдром: методи діагностики та реабілітації / В.М. Костіна, О.В. Зюзін, Т.М. Зінченко // Наукові праці. Екологія. —2011. — Том 152, № 140. — С. 76-78.
76. Кочурова Е. В. Диагностические возможности слюны // Клиническая лабораторная диагностика. — 2014. — №1. — С.13–16.
77. Кравченко Н. А. Механизмы развития кардиометаболического синдрома при ожирении / Н. А.Кравченко, Н. Н.Клименко // Проблеми ендокринної патології. — 2012. — № 1. — С.84-93.
78. Кравчун Н. О. Стан ліпідного метаболізму та перекисне окиснення ліпідів у хворих з різними виявами метаболічного синдрому / Н.О. Кравчун // Український терапевтичний журнал. —2006. — Т.10, № 2. — С. 39 – 42.
79. Крючков Д. Ю. Взаимосвязь клинических, лабораторных и функциональных показателей состояния пародонта и уровня лептина у больных генерализованным пародонтитом в сочетании с метаболическим синдромом // Український стоматологічний альманах. - 2012. - № 4. - С. 46-49.
80. Кулішов С. К. Значення прозапальних факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби / С. К. Кулішов, Є. О. Воробйов, Л. В. Соломатіна // Укр. мед. часопис. — 2007. - №4 (60). — С. 53-55
81. Курдюков И. Д. Параоксоназа-1: генетические, биохимические и токсикологические аспекты // Токсикологический вестник. 2011. №1. С.48-55.

82. Куроєдова В. Д., Макарова О. М. Поширеність зубощелепних аномалій у дорослих і доля асиметричних форм серед них // Світ медицини та біології. – 2012. – №4(35). – С 31-35.

83. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. – М.: Анахарсис, 2009. – 184 с.

84. Левицкий А. П. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. // Методические рекомендации. – Одесса: КП «Одеська міська друкарня», 2010. – 16 с.

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

86. Левицкий А. П. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, О.В. Деньга [и др.] // Методические рекомендации. – К.: ГФЦ, 2005. – 50 с.

87. Леонтьева И. В. Метаболический синдром как педиатрическая проблема / И.В. Леонтьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – Т.53.– № 3. – С. 4-16.

88. Лепеева Н. А., Ермолаева Л. А., Шишкин А. Н., Шевелева М. А. Влияние метаболического синдрома на пародонтологический статус больных // Ин-т стоматологии. – 2013. – №3(60). – С. 66-67.

89. Лепеева, Н. А., Шишкин, А. Н., & Ермолаева, Л. А. Состояние тканей пародонта у больных с метаболическим синдромом // Вестник Санкт-Петербургского университета. серия 11: медицина. – 2012. – Т.3, 145-152.

90. Лепилин А. В. Клинико-иммунологическая эффективность применения вакуум-лазерной терапии при заболеваниях пародонта / А. В. Лепилин, М.В. Прилепская, Ю. М. Райгородский, Ю. Ю. Елисеев // Стоматология. – 2007. – №3. – С. 2-30.

91. Лепилин А. В. Некоторые механизмы возникновения и прогрессирования воспалительных заболеваний пародонта на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А. В. Лепилин, А. М. Осадчук, Н. В. Булкина // Рос. стоматол. журн. - 2004. - № 5. - С. 34 -36.

92. Липова Ю. С. Влияние полиморфизма генов на состояние полости рта у ортодонтических пациентов. Межрегиональная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием, посвященная 70-летию Кемеровской области. Кемерово, 18–19 апреля 2013 года // Кемерово КемГМА. – 2013. – С. 115.

93. Ляшук Р. П. Метаболічний синдром як міждисциплінарна проблема (огляд літератури) / Р. П. Ляшук, П. М. Ляшук // Міжнародний ендокринологічний журнал. - 2017. - Т. 13, № 7. - С. 43-46.

94. Ляшук Р. П., Ляшук П. М. Метаболический синдром как междисциплинарная проблема (обзор литературы) // Международный эндокринологический журнал. - 2017. - Т.13(7). - С. 499-502.

95. Мазур І. П. Локальні фактори регуляції ремоделювання кісткової тканини // Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія. – 2009. – №2(14). – С. 20-27.

96. Мазур І. П., Новошицький В. Є. Вітамін D: метаболізм, функції та важливість для організму людини. Роль у патогенезі генералізованого пародонтиту. Частина 2 // Современная стоматология. – 2015. – №4. – С. 51-54.

97. Майбородин И. В. Изменения десны при сочетании артериальной гипертензии с пародонтитом / И. В. Майбородин, И. А. Колмаков, И. А. Притчина, В. В. Чупина // Стоматология. - 2006. - Т. 85, № 1. - С. 15–19.

98. Малова Н.Г. К вопросу развития эндокринно–метаболических нарушений / Н. Г. Малова [и др.] // Проблеми ендокринної патології. – 2018. – N 3. – С.59-65.

99. Маньковский Б. Н. Метаболический синдром: существует ли решение проблемы? / Б.Н. Маньковский, Е.И. Митченко, Т.Ф. Татарчук // Медицинские аспекты здоров'я женщины. – 2007. – №3. – С. 4–12.
100. Маньковский Б. Н. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром / Б.Н. Маньковский // Здоров'я України. — 2014. — № 10(335). — С. 29.
101. Маньковский В.Н. Метаболический синдром — принцип патогенетической терапии // Лекарь. — 2008. — № 1–2 (7–8). — С. 42-45.
102. Мащенко И. С. Иммунологические и гормональные аспекты патогенеза генерализованого пародонтита / И. С. Мащенко // Вісн. стоматол. Спец. випуск. - 2003. - № 1. - С. 22–25.
103. Мейл Д. Иммунология / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б. Рот, А. Ройт // перев. с англ. – М.: Логосфера, 2007. – 568 с.
104. Метаболический синдром /под ред. Г. Е. Ройтберга. – М.: МЕД-пресс-информ, 2007. – 224 с.
105. Метаболічний синдром – небезпечний чинник у розвитку серцевих хвороб // Здоров'я і довголіття. – 2011. – № 35 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : [http : //www.zid.com.ua/2011/09/metabolichnyj-syndromnebezpechnyj-chynnyk-u-rozvytku-sertsevyh-hvorob/?lang=uk](http://www.zid.com.ua/2011/09/metabolichnyj-syndromnebezpechnyj-chynnyk-u-rozvytku-sertsevyh-hvorob/?lang=uk).
106. Милиця К. М. Мультидисциплінарний підхід до терапії метаболічного синдрому та ожиріння як запоруки ефективності їхнього лікування / К. М. Милиця, М. М. Милиця, М. Д. Постоленко // Сімейна медицина. – 2015. – №4 (60). – С. 38–40.
107. Митченко Е. И. Метаболический синдром // Здоров'я України. – 2007. – № 10. – С. 24-25.
108. Митченко Е. И. Эволюция метаболического синдрома // Здоров'я України. – 2006. – № 22/1. – С. 21-24.
109. Михальченко В. Ф., Патрушева М. С. Сравнительная оценка эффективности применения лечебно-профилактических комплексов «Асепта»

и «Лесной бальзам» при лечении больных пародонтитом легкой степени тяжести // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №2. – С. 53.

110. Мищенко Е. Б., Котова С. М., Санькова Т. П., Дорохова И. И. Анализ ассоциации минеральной плотности костной ткани и остеопоротических переломов с COL1A1 Sp1 полиморфизмом у больных остеопорозом и их родственников в Санкт-Петербурге // Медицинская генетика. — 2006. — № 12. — С. 40-44.

111. Мітченко О. І., Романов В. Ю. Оптимізація лікування та корекція серцево-судинного ризику у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом // Український медичний часопис. – 2015. – №2 (106). – С. 667–670.

112. Мкртумян А. М. Метаболический синдром: конфликт провоспалительных цитокинов // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. – 2012. – №2.

113. Мозговая Л. А., Шмидт Д. В., Новиков А. Ю. Эффективность лечения хронического генерализованного пародонтита с использованием инфракрасного лазерного света // Стоматология. – 2011. – №6. – С. 11-16.

114. Мычка В. Б., Чазова И. Е. Рациональные комбинации антигипертензивных препаратов при лечении артериальной гипертонии у больных с метаболическим синдромом // Consilium Medicum. — 2009. — № 1. – С. 58-64.

115. Мычка В. В. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Антигипертензивная терапия: фокус на β -блокаторы // Consilium medicum: Экстравыпуск. Media medica [Б.м.]. — 2008. — 11 с.

116. Мюльберг А. А. Цитокины как медиаторы нейроиммунных взаимодействий / А. А. Мюльберг, Т. В. Гришина // Успехи физиол. наук. - 2006. - №1. – С. 18–27.

117. Наумов А. В., Арутюнов С. Д., Плескановская Н. В., Кутушева Д. Р. Клиническая геронтология. – 2010. – №3. – С. 26-31.

118. Николаев Д. В., Смирнов А. В., Бобринская И. Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009. 392 с.
119. Николаев Д. В., Щелькалина С. П. Лекции по биоимпедансному анализу состава тела человека / Д. В. Николаев, С. П. Щелькалина. – М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2016. — 152 с. — ISBN 5-94116-026-1
120. Носков В. Б. Слюна в клинической лабораторной диагностике // Клиническая лабораторная диагностика. 2008. – № 6. – С.14–17.
121. Огурцов А. С., Назарян Р. С., Гаргин В. В. Влияние несъемной ортодонтической техники на эндотелиальную дисфункцию тканей пародонта и пути ее коррекции // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т16, №1, ч.2 (61). – С. 135-138.
122. Одуд Е. А., Бородина О. В., Тимофеев А. В. Метаболический синдром у детей и подростков с ожирением: возможности диагностики, профилактики и лечения. Фарматека. 2003; 8 (71): 54–59.
123. Опенко Т. Г., Симонова Г. И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в Новосибирске по данным популяционного регистра рака // Мир науки, культуры, образования. – 2010. – Т6(25). – С. 307-312.
124. Орехова Л. Ю. Влияние сочетанных поражений осложненного кариеса и воспалительных заболеваний пародонта на состояние зубочелюстной системы / Л. Ю. Орехова, Т. В. Кудрявцева, В. А. Осипова, А. А. Бармашева // Пародонтология. – 2004. – № 2. – С. 8–14.
125. Орехова Л. Ю., Мусаева Р.С., Бармашева А.А. Значимость компонентов метаболического синдрома в возникновении микроциркуляторных нарушений в тканях пародонта // Современная стоматология. – 2013. – №2. – С. 131-133.
126. Ослопов В. Н. Метаболический синдром при сердечно-сосудистых заболеваниях. Возможность применения препарата Кардионат (мельдоний) / В.Н. Ослопов, Ю.В. Ослопова // Российский медицинский журнал. – 2013. – №19. – С. 956. 13.

127. Основні синдроми, пов'язані з метаболічними порушеннями, у практиці лікаря загальної практики / В. І. Кривенко, Федорова О. П., Пахомова С. П., Колесник М. Ю., Непрядкіна І. В., Качан І. С. // навч. посібник. Запоріжжя, 2016. – 94 с.

128. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение / Под ред. Н.А. Коржа, В.В. Поворознюка, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца. – Х.: Золотые страницы, 2002. – 648 с.

129. Ошакбаев К. П. Метаболический синдром: этиология, патогенез, диагностика, клинический менеджмент и прогноз. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук 14.00.05 «Внутренние болезни» / К. П. Ошакбаев. – Алматы, 2010.

130. Паньків В. І. Інсулінорезистентність як ключовий патофізіологічний механізм розвитку метаболічного синдрому / В. І. Паньків // *Практ. ангіологія*. — 2012. — № 5–6 (54–55). — С. 24-28.

131. Патент 21033 Україна МПК G09В 23/28 Спосіб моделювання ортодонтичного переміщення зубів щурів / Горохівський В.Н. Мірчук Б.М., Деньга О.В.; опубл.15.02.2007, Бюл. №2

132. Патент 32404 Україна МПК (2006) А61С 7/00 Спосіб визначення ступеня тяжкості деформації зубних рядів / Мірчук Б. М.; заявл. 25.01.08; опубл. 12.05.08; Бюл. № 9. – 2 с.

133. Патент 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.

134. Патент 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.

135. Пиндус Т. А. Коррекция нарушений в сыворотке крови и тканях полости рта крыс при моделировании метаболического синдрома /Т. А. Пиндус, А. Э. Деньга, Е. К. Ткаченко // *EESJ*. – 2018.– №1(29). - Vol1. – С. 21-24.

136. Пиндус Т. А. Распространённость и структура основных стоматологических заболеваний у пациентов с метаболическим синдромом / Т. А. Пиндус, О. В. Деньга // Инновации в стоматологии. – 2017. – №1. – С. 53-57.

137. Пиндус Т. А. Состояние тканей ротовой полости крыс в условиях моделирования метаболического синдрома / Т. А. Пиндус, А. Э. Деньга, Е. К. Ткаченко // Буковинський медичний вісник. – 2017. – Том 21, №4 (84). – С. 89-97.

138. Пиндус Т. А. Состояние функциональных реакций в тканях пародонта при хроническом генерализованном пародонтите и метаболическом синдроме в процессе лечебно-профилактических мероприятий / Т. А. Пиндус, Э. М. Деньга // Scientific pages. – 2017. – № 8. – С. 10-13

139. Пиндус Т. О. Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування та профілактики ускладнень захворювань пародонта при метаболічному синдромі : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.22 / Тетяна Олексіївна Пиндус, ДУ "Ін-т стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України". – Одеса, 2018. – 36 с.

140. Пиндус Т. О. Профілактика ускладнень при хронічному генералізованому пародонтиті на фоні метаболічного синдрому (експериментальне, клінічне та клініко-лабораторне дослідження) / Т. О. Пиндус // Інновації в стоматології. – 2018. – № 1. – С. 6-12.

141. Писарева Е. В. Модификация метода определения фракций оксипролина в сыворотке крови / Е.В. Писарева, М.Ю. Власов, Ю.В. Голуб, Е.Р. Стадлер // Вестник Самарского государственного университета. – 2018. – №9. – С. 211-216

142. Поворознюк В. В., Мазур И. П. Костная система и заболевания пародонта. – К., 2003. – 446 с.

143. Поворознюк В. В., Мазур И. П. Системные и локальные факторы регуляции ремоделирования костной ткани, их роль в патогенезе заболеваний пародонта // Дентальные технологии. – 2005. – №2-3(21-22). – С. 78-83.

144. Пожарицкая М. М. Воспалительные заболевания пародонта у больных с метаболическим синдромом / М. М. Пожарицкая, Т. Г. Симакова, Л. К. Сельцев, В. В. Кириенко // Стоматология. - 2004. - Т.83, № 6. - С. 13–16.

145. Полиморфизм гена аполипопротеина Е АРОЕ в популяциях России и сопредельных стран / С. А. Боринская, Н. Р. Кальина, Е. Д. Санина [и др.] // Генетика. 2007. Т. 43. No 10. С. 1434-1440

146. Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Скорик А. В., Некрасова Н. И. Преимущества комбинированной терапии артериальной гипертензии: новая фиксированная комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция // Consilium Medicum. — 2007. — 9 (11). — 38-45.

147. Приступа Л. Н., Погорелова О. С. Ассоциация аллельных полиморфизмов гена эндотелиальной по-синтазы с развитием ишемической болезни сердца (литературный обзор). J. Clin. Exp. Med. Res., 2015;3(3):375-386

148. Проданчук А. И. Развитие заболеваний пародонта у детей с сахарным диабетом // Молодой ученый. – 2015. – № 11. – С. 708- 710.

149. Проффит У. Р. Современная ортодонтия / пер. с англ. под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Л. С. Персина. 2-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — С. 213.

150. Пузырев В. П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим // Медицинская генетика. 2003. Т. 2. No 2. С. 498-508

151. Пьянзина А. В. Опыт применения магнитотерапии в комплексном лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом // Стоматология. – 2017. – №1. – С. 40-42.

152. Пятница-Горпинченко Н. Ведение пациентов с сахарным диабетом в амбулаторной практике / Н. Пятница-Горпинченко // Здоров'я України. – 2013. – №3 (304). – С. 1–3.

153. Распространенность компонентов метаболического синдрома X в неорганизованной городской популяции: (Эпидемиол. исслед.) / Ю. П. Никитин, Г. Р. Казака, Г. И. Симонова // Кардиология. - 2001. – Т. 41, № 9. - С. 37-40.

154. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр // Практическая медицина. – 2010. – №5 (44). – С. 81–105.

155. Риггз Б. Л., Мелтон III Л. Д. Остеопороз: этиология, диагностика, лечение // пер. с англ. – М.: СПб-ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 2000. – 560 с.

156. Ровда Ю. И., Ровда Т. С. Современные аспекты артериальной гипертензии и метаболического синдрома у подростков // Педиатрия. – 2002. – №4. – С. 82-86.

157. Ройтберг Г. Е. Метаболический синдром / Под ред. чл.-корр. РАМН Г.Е. Ройтберга. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – С. 224

158. Русакова Е. Ю. Распространенность и интенсивность зубочелюстных аномалий у детей школьного возраста с различными соматическими заболеваниями/ Е. Ю. Русакова, Л. П. Савинова, А. Л. Романчук // Клиническая стоматология. - М.:ООО"ТБИ Компания", 2011, № 1. - С.62-65

159. Рутовський Я. А. Метаболічний синдром, цукровий діабет: епідеміологія і наслідки для здоров'я / Я. А. Рутовський, М. О. Качмарська // Україна. Здоров'я нації. - 2012. - № 2 (22). – С. 163-167.

160. Сазонтова Т. Г. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма / Т. Г. Сазонова, Ю. В. Архипенко // Патолог. физиология и эксперим. терапия. – 2007. – № 3. – С. 2–18.

161. Саркисов Д. С., Перов Ю. Л. Микроскопическая техника: Руководство. М: Медицина. – 1996. – 544 с.
162. Середюк Н. М. Вплив ліпідознижувальної терапії на перебіг атеросклеротичного процесу у хворих на артеріальну гіпертензію II ступеня, поєднану з ішемічною хворобою серця / Н. М. Середюк, М. В. Федорченко, Н. М. Галюк // Буковинський медичний вісник. – 2013. – Т. 17, № 2 (66). – С. 125-129.
163. Скромная Н. Н. Влияние метаболического синдрома на состояние костной ткани у детей / Н. Н. Скромная // Таврический медико-биологический вестник. — 2013. — Т. 16, № 1, ч. 3 (61). — С. 271-275.
164. Смаглюк Л.В., Воронкова А.В., Левицкий А.П. Лечебно-профилактическое действие симбиотика «Симбитер» при экспериментальном стоматите // Український стоматологічний альманах. – 2013. – №1. – С.5-7.
165. Смаглюк Л.В., Воронкова А.В., Левицкий А.П. Использование мукозального фитогеля «Симбитер» в комплексном ортодонтическом лечении пациентов с зубо-челюстными аномалиями // Journal of Health Sciences. – 2014. – №04(01). – С.103-116.
166. Степаненко Р. С. Роль слюнных желез в гомеостазе организма / Р.С. Степаненко, В.В. Афанасьев, М. А. Полякова // Российский стоматологический журнал. – 2010. – № 5. – С.26-27.
167. Строев Ю. И., Цой М. В., Чурилов Л. П., Шишкин А. Н. Классические и современные представления о метаболическом синдроме: Ч.1. Критерии, эпидемиология, этиология // Вестн. СПбГУ. – 2007. – Сер. 11. – Вып.1. –С. 13-16.
168. Сукманский О. И., Гороховский В. Н., Шухтина И. Н. Новые адипокины и метаболический синдром. Стоматологические аспекты // Инновации в стоматологии. – 2017. – 1(15). – С. 15-19.
169. Тагієва Ф. А. Сучасні уявлення про метаболічний синдром // Вісник проблем біології і медицини – 2016 – Вип. 1, Том 1 (126) С 53-56.

170. Терапевтическая стоматология детского возраста / под ред. Л. А. Хоменко. К.: Книга плюс. 2007. – 816 с.
171. Титов В. Н. Физиологические основы транспорта в крови жирных кислот. Лаборатория. 1997; 9: 240–255.
172. Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П., Белоусова Л. Н. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2008. – № 2. – С. 92- 96.
173. Толстикова Н. Метаболический синдром у детей и подростков // З турботою про дитину. – 2015. – № 4(54).
174. Трихліб В. І. Зв'язок метаболічного синдрому й неалкогольної жирової хвороби печінки з іншими захворюваннями // Новини медицини та фармації. – 2019. – №2(679). – С. 12-16.
175. Туфетулов А. М., Сабирова А. И. Продовольственная безопасность в системе экономической безопасности региона / А. М. Туфетулов, А. И. Сабирова. – Текст: непосредственный //Казанский экономический вестник. – 2016. - №3(23). – С. 80-85.
176. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2-го типу». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21 грудня 2012 р. №1118. – Режим доступу: http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr_r.html
177. Фадеев Г. Д., Куринная Е. Г., Вовченко М. Н. Нутригеномика и нутригенетика: возможности практического применения // Сучасна гастроентерологія. – 2015. - № 6 (86). – С 7-12.
178. Фильченков А. А, Залесский В. Н. Лептин, адипоциты и ожирение организма // Российский биотерапевтический журнал. – 2007. – №3. – С. 30-35.
179. Фирсова И. В. Витамин д и его роль в развитии стоматологических заболеваний (обзорная статья) / И. В. Фирсова, Е. А. Мокрова, Б. В.

Заводовский, Ю. А. Македонова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6.

180. Фліс П. С. Ортодонтія / П. С. Фліс, М. А. Омельчук, Н. В. Ращенко, І. Л. Скрипник, С. І. Тріль. – Вінниця : Нова книга, 2007. – 311 с.

181. Холодова Е. А., Данилова Л. И., Шутова В. И. Ожирение: клиничко-гормональные аспекты // Здоровоохранение. – 2008. – №2. – С. 20-25.

182. Хоменко Л. О. Терапевтична стоматологія дитячого віку / Хоменко Л.О., Чайковський Ю. Б., Смоляр Н. І. [та ін.]. – Київ: Книга плюс, 2014. – 432 с.

183. Цепов Л. М. К вопросу об этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, Е.Н. Жажков // Пародонтология. - 2000. - №2. - С. 9-13.

184. Цепов Л. М. Концепция одномоментной элиминации пародонтопатогенной микрофлоры в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, Д.А. Наконечный // Пародонтология. – 2016. – №4(81). – С. 10-16.

185. Цепов Л. М. Межсистемные связи при болезнях пародонта / Л. М. Цепов, А. И. Николаев // Пародонтология. - 2003. - № 2. - С.19–24.

186. Цепов Л. М., Николаев А. И., Нестерова М. М., Цепова Е. Л. Патогенетические особенности формирования хронической воспалительной патологии пародонта (обзор) // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т17(3) . – С. 206-214.

187. Цепов Л. Ю. Николева А.И. Диагностика и лечение заболеваний пародонта. М: МЕДпрессинформ, 2002. –192 с.

188. Цимбалистов А. В. Патолофизиологические аспекты развития сочетанной патологии полости рта и желудочно-кишечного тракта/ А. В. Цимбалистов, Н. С. Робакидзе // Стоматология для всех. - 2005. - № 1. - С. 57–59.

189. Черемисина В. Ф. Роль маркера остеопороза - оксипролина в патогенезе пародонтита и гингивита / В. Ф. Черемисина // Вісн. морської медицини. - 2017. - N 1. - С. 41-45.

190. Чумакова О. С. Клинические предикторы неблагоприятных исходов и полиморфизм генов системы метаболизма липидов в группе больных с ишемической болезнью сердца высокого риска по данным двухлетнего наблюдения [Электронный ресурс] // Электронная библиотека диссертаций. 2005. URL: <http://www.dissercat.com/content/klinicheskie-prediktory-neblag-Opriyatnykhiskhodov-i-polimorfizm-genov-sistemy-metabolizma-0> (дата обращения: 04.10.2011).

191. Шварц Г. Я. Витамин D, D-гормон и альфакальцидол: медицинские, молекулярно-биологические и фармакологические аспекты // Украинский ревматологический журнал. – 2009. – №3 (37). – С. 62-66.

192. Шевченко А. В., Коненко В. И. Функциональный полиморфизм генов семейства VEGF // Цитокины и воспаление. – 2012. – № 4.

193. Шилов А. М., Марьяновский А.А., Петрухина Н.Б., Зорина О.А. Эпидемиологические взаимосвязи пародонтита, дисбиоза кишечника и атерогенной дислипидемии при метаболическом синдроме // Лечебное дело. - 2014. - № 3. - С. 56-60.

194. Шурыгин М. Г., Шурыгина И. А., Дремина Н. Н. Влияние фактора роста эндотелия сосудов на уровень коллагенообразования в процессе развития постинфарктного кардиосклероза // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – №3. – С. 53-55.

195. Ярова С. П. Особливості перебігу генералізованого пародонтиту у хворих на гіпертонічну хворобу / С. П. Ярова, Н. В. Мозгова. // Укр. стоматол. альманах. - 2008. - № 1. - С. 11–13.

196. Ярова С. П. Структура стоматологічної патології при серцево-судинних захворюваннях / С. П. Ярова, Н. В. Мозгова // Совр. стоматол. - 2006. - № 2. - С. 21–22.

197. Abbasi F. The relationship between glucose adiposal in response to physiological hyperinsulinemia and basal glucoses and free fatty acids concentrations in healthy volunteers / F Abbasi, T McLaughlin, C Lamendola, GM Reaven // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 1251-1254.

198. Al Harthi F, Huraib GB, Zouman A et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and serum lipid profile in Saudi patients with psoriasis. *Dis Markers* 2014;2014:239645

199. Alberti K. G. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: Metabolic syndrome: a new worldwide definition / K. G. Alberti, P.Z. Zimmet, J. Shaw // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 1059-1062.

200. Alberti K.G., Zimmet P.Z. for the WHO Consultation. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications, part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation // *Diabet Med.* – 1998. – V. 15. – P. 539–553.

201. Amano Y., Komlyama K, Makishima M. Vitamin D and periodontal disease // *J Oral Sci.* – 2009. – №51(1). – P. 11-20.

202. Ana Carolina de Faria. Periodontal ligament and gingival fibroblasts participate in the production of TGF- β , interleukin (IL)-8 and IL-10 // *Braz Oral Res.* – 2011. – 25(2). – P. 157-162.

203. Andriankaja OM, Sreenivasa S, Dunford R, DeNardin E. Association between metabolic syndrome and periodontal disease // *Aust. Dent. J.* – 2010. – №55(3). – P. 252-259.

204. Ann Jessup. The Metabolic Syndrome: Look for It in Children and Adolescents, Too! / Ann Jessup and Joanne S. Harrell // *Clinical Diabetes.* – 2005. – Vol. 23. – No1. – P. 26-32.

205. Apoorva S. M., Sridhar N., Suchetha A. Prevalence and severity of periodontal disease in type 2 diabetes mellitus (noninsulin-dependent diabetes mellitus) patients in Bangalore city: an epidemiological study // *J Indian Soc Periodontal.* – 2013. – No. 17. – P. 25–29.

206. Archivio M. Predominant role of obesity/insulin resistance in oxidative stress development / M. Archivio, G. Annuzzi, R. Vari [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 2012. – V.42, №1. – P. 70–78.
207. Ashcraft MB, Southard KA, Tolley EA: The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 102:310-319, 1992
208. Atilla G, Emingil G, Kose T, Berdeli A. TGF-beta1 gene polymorphisms in periodontal diseases. *Clin Biochem.* 2006;39(9):929-34.
209. Atkins GJ, Kostakb P. Pan B. RANKL expression is related to the differentiation state of human osteoblasts // *J Bone Miner Res.* – 2003. – 18(6). –P. 1088-1098
210. Bach-Ngohou K, Ouguerram K, Nazih H, Maugère P, Ripolles-Piquer B, Zaïr Y, Frénais R, Krempf M, Bard JM. Apolipoprotein E kinetics: influence of insulin resistance and type 2 diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002 Nov;26(11):1451-1458
211. Baker PJ, Roopenian DC. Genetic susceptibility to chronic periodontal disease. *Microbes Infect.* 2002;4(11):1157-67.
212. Beisiegel U., Weber W., Ihrke G. et al. the LDL-receptor-related protein, LRP, is an apolipoprotein e-binding protein // *nature.*—1989.—Vol. 341, No 6238.—P. 162–164
213. Bensch, L., Braem, M., Van Acker, K., Willems. Orthodontic treatment considerations in patients with diabetes mellitus // *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* – 2003. – No. 123(1). – P. 74-78.
214. Bikle D. D. Vitamin D regulation of immune function /D. D. Bikle // *Vitam. Horm.* - 2011. - Vol. 86. - P. 1 - 21
215. Body Composition Monitor Instruction manual // Omron HealthCare [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа: <https://www.omron-healthcare.com/ru/support/manuals/download/bf511-hbf-511-e-en>. - Дата доступа: 10.02.2017.

216. Bollen AM Effects of malocclusions and orthodontics on periodontal health: evidence from a systematic review // *J Dent Educ.* 2008 Aug;72(8):912-8.
217. Bouchra Sojod. RANK/RANK/ORG signalization implication in periodontitis: new evidence from a RANK transgenic Mouse Model // *Front Physiol.* – 2017. – No. 8. – P. 338. Published online 2017 May 24. Doi: 10.3389/fphys.2017/00338
218. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin // *Arthritis Res Ther.* – 2007. – No. 9. – P. 56-62.
219. Brett PM, Zygogianni P, Griffiths GS, et al. Functional gene polymorphisms in aggressive and chronic periodontitis. *J Dent Res.* 2005;84(12):1149–1153.
220. Brown MA, Haughton MA, Grant SF, et al. Genetic control of bone density and turnover: role of the collagen 1alpha1, estrogen receptor, and vitamin D receptor genes // *J Bone Miner Res.* – 2001. – №16. – P. 758-764.
221. Burrows R., Burgue T.M., Leiva L., Ceballos X., Guillier I., Gattas V., Lera L., Albala C. Cardiovascular risk and metabolic profile in obese children and adolescents with low insulin sensitivity// *Rev. Med. Chil.* – 2005. – Vol. 133(7). – P. 795-804.
222. Butter WT, Brunn JC, Chunlin C, Mcke MD. Cell differentiation, extracellular matrix problem, the dynamics of dentin formation connect tissue Res 2002 : 43 : 301- 307
223. Carranza's Clinical Periodontology. – 9th ed. [edited by] MG Newman, HH Takei, FA Carranza. – 2002. – 1033 p.
224. Cavalla Franco and all. Cytokine networks regulating inflammation and immune defense in the oral cavity // *Curr. Oral Health Rep.* – 2014. – No. 1. – P. 104-113
225. Chang C.Y., Argo C.K., Al-Osaimi A.M., Caldwell S.H. Therapy of NAFLD: antioxidants and cytoprotective agents // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2006. — 40 Suppl. — 1. — S51-60.

226. Chistiakov DA, Melnichenko AA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Paraoxonase and atherosclerosis-related cardiovascular diseases. *Biochimie*. 2017 Jan;132:19-27

227. Chrysohoou C., Pitsavos C., Panagiotakos D. B. et al. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: The ATTICA Study // *Am. J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 17, N 7. – P. 568–573.

228. Ciftdogan DY, Coskun S, Ulman C et al. The association of apolipoprotein E polymorphism and lipid levels in children with a family history of premature coronary artery disease. *J Clin Lipidol* 2012;6:81–87

229. Claire Issa, Mira S. Zantout, and Sami T. Azar. Osteoporosis in Men with Diabetes Mellitus // *J Osteoporos*. 2011; 2011: 7.

230. Cohen MM: TGF beta/Smad signaling system and its pathologic correlates. *Am J Med Genet A*. 2003, 116: 1-10. 10.1002/ajmg.a.10750

231. Collins MK, Sinclair PM. The local use of vitamin D to increase the rate of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1988;94(4):278–84. doi: 10.1016/0889-5406(88)90052-2

232. Cruz M.L., Weigensberg M.J., Huang T.T.K. et al. The metabolic syndrome in overweight hispanic youth and the role of insulin sensitivity // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2004. – No89. – P. 108-113.

233. Curston R., MaryFran R. Sowers, Kim Sutton-Tyrrell Abdominal adiposity and hot flashes among midlife women // *Menopause.* – 2009. – V.15. – №.3. – P. 429-434.

234. D’Aiuto F., Sabbah W., Netuveli G. et al. Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – V. 10, № 93. – P. 3989–3994.

235. Dandona P., Aljada A., Chaudhuri A. et al. Metabolic syndrome. A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation // *Circulation.* – 2005. – Vol. 110. – No11. – P. 1448-1454.

236. Daviddovitch Z, Norton LA. Biological Mechanisms of Tooth movement and Craniofacial Adaptation. Vol. 1. Alabama: Harvard Society; 1996. Signal Pathways activated by growth factors in bone cells; pp. 195–205.

237. De Feo E, Simone B, Persiani R et al. A case-control study on the effect of Apolipoprotein E genotypes on gastric cancer risk and progression. *BMC Cancer* 2012;12:494

238. Depster DW. Bone remodeling. In: Coe F.L., Favus M.J. eds. Disorders of bone and mineral metabolism. New York: Raven Press; 1992, 355-380.

239. Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF- β family signalling. *Nature* 2003; 425(6958): 577–584.

240. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T et al. Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST) // *Stroke*. 2003 Sep;34(9):2120-5.

241. Di Domenico M, D'apuzzo F, Feola A, et al. Cytokines and VEGF induction in animal models. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2012;2012:4 pages.201689

242. Dmitry Litvinov, Halleh Mahini, and Mahdi Garelnabi Antioxidant and Anti-Inflammatory Role of Paraoxonase 1: Implication in Arteriosclerosis Diseases *N Am J Med Sci*. 2012 Nov; 4(11): 523–532.

243. Duron E., Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline and dementia. *Vascular Health and Risk Management* 2008; 4: 2: 363-381

244. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415–28.

245. Effects of the apolipoprotein E E4 allele on functional MRI during nback working memory tasks in healthy middle-aged adults. C. J. Chen, C. C. Chen, D. Wu [et al.] // *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2013. Vol. 34. N 6. P. 1197-1202.

246. Elter JR, Champagne CM, Offenbacher S, Beck JD. Relationship of periodontal disease and tooth loss to prevalence of coronary heart disease // *J Periodontol*. 2004 Jun;75(6):782-90.

247. Erciyas K, Pehlivan S, Sever T, Igci M, Arslan A, Orbak R. Association between TNF-alpha, TGF-beta1, IL-10, IL-6 and IFN-gamma gene polymorphisms and generalized aggressive periodontitis. *Clin Invest Med*. 2010;33(2):E85.
248. Etienne Grimaldi M.C., Formento P., Degeorges A. et al. Pro spective analysis of the impact of VEGF A gene polymorphisms on the pharmacodynamics of bevacizumab*based therapy in metasta*tic breast cancer patients // *Br. J. Clin. Pharm.*— 2011.— Vol. 71.—P. 921—928.
249. Fabrizia d'Apuzzo, Salvatore Cappabianca, Domenico Ciavarella, Angela Monsurrò, Armando Silvestrini-Biavati, and Letizia Perillo Biomarkers of Periodontal Tissue Remodeling during Orthodontic Tooth Movement in Mice and Men: Overview and Clinical Relevance *The Scientific World Journal Volume 2013 (2013)*, Article ID 105873, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/105873>
250. Fall T, Ingelsson E. Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2014;382:740–57.
251. Fam A.G. Gout, diet and the insulin resistance syndrome // *J. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 29, № 7. – P. 1350–1355.
252. Feller L., Kramer B., Lemmer J. A short account of metastatic bone disease // *Cancer Cell International.* – 2011. – Vol. 11. – P. 24.
253. Feller, R. A. G. Khammissa, I. Schechter, G. Thomadakis, J. Fourie, and J. Lemmer. Periodontal Ligament and Alveolar Bone Associated with Application of Orthodontic Forces *The Scientific World Journal Volume 2015 (2015)*, Article ID 876509, 7 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/876509> Review Article Biological Events in L.
254. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress // *Endocrin. Rev.* — 2004. — Vol. 25. — P. 581-611.
255. Ferreira DC, Costa TF, Aguiar SL et al. Association of apolipoprotein E polymorphisms and metabolic syndrome in subjects with extreme obesity. *Clin Chim Acta* 2011;412:1559–1562

256. Flekac M, Skrha J, Zídková K, Lacinová Z & Hilgertová J. Paraoxonase 1 gene polymorphisms and enzyme activities in diabetes mellitus. *Physiological Research* ,2008, 57, 717–726
257. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *JA- MA*. – 2002. – Vol. 287 (3). – P.356-359.
258. Fox SW, Lovibond AC. Current insights into the role of transforming growth factor-beta in bone resorption. *Mol Cell Endocrinol*. 2005;243(1-2):19–26.
259. Fukui N, Shimazaki Y, Shinagawa T, Yamashita Y. Periodontal status and metabolic syndrome in middle-aged Japanese. *J Periodontol* 2012;83:1363–1371
260. Garcia M.N., Hildebolt CF, Miley DD, Dixon DA, Couture RA, Spearie CL, Langenwalter EM, Shannon WD, Deych E, Mueller C, Civitelli R. One-year effects of vitamin D and calcium supplementation on chronic periodontitis // *J Periodontol*. 2011 Jan;82(1):25-32.
261. Garlet TP, Coelho U, Repeke CE, Silva JS, Cunha FDQ, Garlet GP. Differential expression of osteoblast and osteoclast chemmoattractants in compression and tension sides during orthodontic movement. *Cytokine*. 2008;42(3):330–335
262. Geiger Arnold M. Malocclusion as an etiologic factor in periodontal disease: a retrospective essay // *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2001. No120 (2). P. 112–115.
263. Genetic-epidemiological evidence on genes associated with HDL cholesterol levels: a systematic indepth review / E Boes, S Coassin, BKollerits [et al.] // *Exp Gerontol*.2009. Vol. 44. N 3. P. 136-160
264. Goldibi S. Сахарный диабет и альфа-липоевая кислота (обзор) / S. Goldibi, M. Badran, I. Laher // *Диабет. Ожирение. Метаболический синдром*. – 2012. – No1. – С. 48–58.

265. Grant SFA, et al. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 site in the collagen type I alpha 1 gene. *Nat Genet.* 1996;14:203–205.
266. Gregory R Sondag. Osteoactivin inhibition of osteoclastogenesis is mediated through CD44-ERK signaling// *Exp Mol Med.* – 2016. – 48(9). – P.257. Published online 2016 Sep 2. Doi: 10.1038/emm.2016.78
267. Grundy S. M. Metabolic syndrome scientific statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2005. – No. 25. – P. 2243–2244
268. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic / SM Grundy // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2008. – № 28(4). – P. 629-636.
269. Gurav A, Jadhav V. Periodontitis and risk of diabetes mellitus // *J Diabetes.* 2011 Mar;3(1):21-8.
270. Gymez-Ambrosi J., Catal6n V., RodrHquez A. et al. Involvement of serum vascular endothelial growth factor family members in the development of obesity in mice and humans // *J. Nutr. Biochem.* — 2010. — Vol. 21(8). — P. 774-780.
271. Han D.H., Lim S.Y., Sun B.C. et al. The association of metabolic syndrome with periodontal disease is confounded by age and smoking in a Korean population: the Shiwha-Banwol Environmental Health Study // *J. Clin Periodontol.* – 2010. – V. 7, № 37. – P. 609–616.
272. Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature.* 2003;423:349–55.
273. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh J-C et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int* 2013;92:77–98.
274. Heidari Z, Mahmoudzadeh-Sagheb H, Rigi-Ladiz MA, Taheri M, Moazenni-Roodi A, Hashemi M. Association of TGF-beta1 -509 C/T, 29 C/T and 788 C/T gene polymorphisms with chronic periodontitis: a case-control study. *Gene.* 2013;518(2):330-334

275. Houlston R.s., snowden c., Green F. et al. Apolipoprotein (apo) e genotypes by polymerase chain reaction and allele-specific oligonucleotide probes: no detectable linkage disequilibrium between apo e and apo cIII // *Hum Genet.*—1989.—Vol. 83, No 4.—P. 364–368

276. Huang J, Ding C, Chen X, He R, Chen N. Association of TGF-beta1 -509C/T, +869T/C, and +915G/C polymorphisms with periodontitis susceptibility. *Oral Dis.* 2015;21(4):443-50.

277. Huang X, Xu X, Bringas PJr et al. Smad4–Shh–Nfic signaling cascade-mediated epithelial–mesenchymal interaction is crucial in regulating tooth root development. *J Bone Miner Res* 2010; 25(5): 1167–1178

278. Hustmyer FG, DeLuca HF, Peacock M. ApaI, BsmI, EcoRV and TaqI polymorphisms at the human vitamin D receptor gene locus in Caucasians, blacks and Asians. *Hum Mol Genet.* 1993;2:487

279. Isaac B Hilton Anthony M D'Ippolito, Christopher M Vockley [and all]. Epigenome editing by a CRISPR-Cas9-based acetyltransferase activates genes from promoters and enhancers // *NATURE BIOTECHNOLOGY.* – 2015. – No.33. – P. 510-517

280. Jamuna Rani A, Mythili SV, Nagarajan S. *Indian J Physiol Pharmacol.* Study on paraoxonase 1 in type 2 diabetes mellitus. 2014 Jan-Mar;58(1):13-16.

281. Kale S, Kocadereli I, Atilla P, Asan E. Comparison of the effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004;125(5):607–614

282. Khader Y., Khassawneh B., Obeidat B. et al. Periodontal status of patients with metabolic syndrome compared to those without metabolic syndrome // *J. Periodontol.* – 2008. – V. 79, № 11. – P. 2048–2053.

283. Khan TA, Shah T, Prieto D et al. Apolipoprotein E genotype, cardiovascular biomarkers and risk of stroke: systematic review and meta-analysis of 14,015 stroke cases and pooled analysis of primary biomarker data from up to 60,883 individuals. *Int J Epidemiol* 2013;42:475–4924

284. Khazai NB., Beck GR, and Umpierrez GE Diabetes and Fractures – An overshadowed association. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* . 2009, 16(6): 435–445.
285. Kiechl S, Wittmann J, Giaccari A, Knoflach M, Willeit P, Bozec A et al. Blockade of receptor activator of nuclear factor- κ B (RANKL) signaling improves hepatic insulin resistance and prevents development of diabetes mellitus // *Nat Med*. – 2013. – No. 1. – P. 358-363
286. Kostenuik PJ, Shalhoub V. Osteoprotegerin: a physiological and pharmacological inhibitor of bone resorption // *Curr. Pharm. Des.* – 2001. – №7. – P. 613-35.
287. Kowalski M., Brocka E., Barylski M. et al. Assessment of the periodontal state in subjects with metabolic syndrome // *Pol. Merkur. Lekarski*. – 2009. – V. 26, № 156. – P. 620–625.
288. Krall E.A., Wehler C., Garcia R.I., Harris S.S., Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly // *Am. J. Med.* – 2001. – Oct.15; 111 (6): 452-6.
289. L. Feller, B. Kramer, and J. Lemmer, “A short account of metastatic bone disease,” *Cancer Cell International*, vol. 11, article 24, 2011.
290. L. Feller, N. H. Wood, R. A. Khammissa, U. M. Chikte, M. Bouckaert, and J. Lemmer, “Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw,” *Journal of the South African Dental Association*, vol. 66, no. 1, pp. 30–32, 2011.
291. La Monte M.J. Association between metabolic syndrome and periodontal disease measures in postmenopausal women: the Buffalo OsteoPerio study / La Monte M.J., Williams A.M., Genco R.J. [et al.] // *J. Periodontol.* – 2014. – Vol. 85. – N 11. – P. 1489-1501.
292. Lakka H.-M. et al. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in the middle-aged men. – *JAMA*. – 2002. – Vol. 288. P. 2709-2716.
293. Lazzaretti D. N., Bortoluzzi G. S., Torres Fernandes L. F., Rodriguez R., Grehs R. A., Martins Hartmann M. S. Histologic evaluation of human pulp tissue

after orthodontic intrusion. *Journal of Endodontics*. 2014;40(10):1537–1540. doi: 10.1016/j.joen.2013.10.039.

294. Lee J. B., Yi H. Y., Bae K. H. The association between periodontitis and dyslipidemia based on the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey // *J Clin Periodontol*. 2013 May;40(5):437-42

295. Lee RH, Pieper CF, Colón-Emeric C. Functional Impairments Mediate Association Between Clinical Fracture Risk and Type 2 Diabetes Mellitus in Older Women. *J Am Geriatr Soc*. 2015, 63(8): 1546-1551.

296. Lee S. M., Yoo S. Y., Kim H. S., Kim K. W., Yoon Y. J., Lim S. H., Shin H.Y., Kook J. K. Prevalence of putative periodontopathogens in subgingival dental plaques from gingivitis lesions in Korean orthodontic patients // *J Microbiol*. 2005 Jun;43(3):260-5.

297. Leviev I., James R.W. Promoter polymorphisms of human paraoxonase PON1 gene and serum paraoxonase activities and concentrations // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2000. Vol. 20. P. 516-521.

298. Li J. Y., Huang X. F., Xu X. et al. Smad4-mediated WNT signaling controls the fate of cranial neural crest cells during tooth morphogenesis. *Development* 2011; 138(10): 1977–1989

299. Li Y., Chen S., Shao X. et al. Association of uric acid with metabolic syndrome in men, premenopausal women and postmenopausal women. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:2899–2910

300. Lim S. G., Han K., Kim H. A., Pyo S. W., Cho Y. S., Kim K. S., Yim H. W., Lee W. C., Park Y. G., Park Y. M. Association between insulin resistance and periodontitis in Korean adults // *Journal of Clinical Periodontology*, 10 Dec 2013, 41(2):121-130.

301. Liu M., Bian C., Zhang J. et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and Alzheimer's disease in Chinese population: a meta-analysis // *Sci Rep*. – 2014. – №4. – P. 4383.

302. Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circ Res*. 2001;88:756–762

303. Luísa Veiga, José Silva-Nunes, Alice Melão, Ana Oliveira, Leone Duarte Miguel Brito Q192R polymorphism of the paraoxonase-1 gene as a risk factor for obesity in Portuguese women *Eur J Endocrinol* February 1, 2011 ,164,213-218
304. Lukaz Czupkalo. Bone metabolism and RANK/RANKL/OPG trail in periodontal disease // *Curr. Issues Pharm. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 29. – No. 3. – P. 171-175.
305. Di Domenico M., D'apuzzo F., Feola A., Cito L., Monsurrò A., et al. Cytokines and VEGF Induction in Orthodontic Movement in Animal Models // *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* – 2012. – №5. – P. 1-4.
306. Kaku M., Motokawa M., Tohma Y. et al., “VEGF and M-CSF levels in periodontal tissue during tooth movement,” *Biomedical Research*, vol. 29, no. 4, pp. 181–187, 2008,
307. Kaku M., Kohno S., Kawata T. et al., “Effects of vascular endothelial growth factor on osteoclast induction during tooth movement in mice,” *Journal of Dental Research*, vol. 80, no. 10, pp. 1880–1883, 2001
308. Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Durrington PN. Effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low density lipoprotein oxidative modification. *FEBS Lett.* 1998;423:57–60.
309. Mackness M. I., Arrol S., Durrington P.N. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low -density lipoprotein // *FEBS Lett.* 1991. Vol. 286. N 1. P. 152-154
310. Mahley R. W., Rall S. C. Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000;1:507–37
311. Mann V., Hobson E. E., Li B., Stewart T. L., Grant S. F., Robins S. P., et al. A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J Clin Invest.* 2001;107:899–907.
312. Marchetti E., Monaco A., Procaccini L., Mummolo S. et al. Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome // *Nutr Metab (Lond).* 2012 Sep 25;9(1):88.

313. Mariano Sentí, Marta Tomás, Montserrat Fitó, Tanja Weinbrenner, María-Isabel Covas, Joan Sala, Rafel Masiá, Jaume Marrugat
Antioxidant Paraoxonase 1 Activity in the Metabolic Syndrome. *Clin Endocrinol Metab*, November 2003, 88(11):5422–5426

314. Marjolein van Driel & Johannes P T M van Leeuwen Vitamin D endocrine system and osteoblasts Review *Bone Key Reports*(2014)3, Article number:493(2014)doi:10.1038/bonekey.2013.227 Published online 05 February 2014

315. Martelli F. S., Mengoni A., Martelli M., et al. VDR TaqI polymorphism is associated with chronic periodontitis in Italian population. *Arch Oral Biol*. 011;56(12):1494–1498

316. Martha L. Cruz and Michael I. Goran. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents/ *Current Diabetes Reports*. – 2004. – No4. – P. 53-62.

317. Masella R. S., Meister M. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2006;129(4):458–468

318. Massague J. How cells read TGF- β signals. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000; 1(3): 169–178

319. Massoud Seifi, D.D.S., M.S.D,¹ Bahram Kazemi, Ph.D,² Sattar Kabiri, D.D.S,³, Mohammadreza Badiie. Analysis of Transforming Growth Factor- β 1 Expression in Resorptive Lacunae following Orthodontic Tooth Movement in An Animal Model *Cell J*. 2017 Jul-Sep; 19(2): 278–282.

320. Matrix metalloproteinases as regulators of periodontal inflammation // *Int J Mol SCI*. – 2017. – No. 18(2). – P. 440.

321. McGuigan F.E., Reid D. M., Ralston S. H. Susceptibility to osteoporotic fracture is determined by allelic variation at the Sp1 site, rather than other polymorphic sites, at the COL1A1 locus. *Osteoporos Int*. 2000;11:338–343.

322. Mesa F., Gonzalez A., Souki N., Galindo-Moreno P., Olmo A., O'Valle F., et al. Alveolar bone level is not associated with vitamin D receptor gene polymorphism and bone density in mandible. *Clin Oral Investig*. 2012;16:371–77.

323. Miyagawa A., Chiba M., Hayashi H., Igarashi K., “Compressive force induces VEGF production in periodontal tissues,” *Journal of Dental Research*, vol. 88, no. 8, pp. 752–756, 2009
324. Mize T. W., Sundararaj K. P., Leite R. S., Huang Y. Increased and correlated expression of connective tissue growth factor and transforming growth factor beta 1 in surgically removed periodontal tissues with chronic periodontitis. *J Periodontal Res*. 2015;50(3):315-9.
325. Mona Aly Abbassy, Ipppei Watari, Ahmed Samir Bakry et al. The Effect of Type 1 Diabetes Mellitus on the Dento Craniofacial Complex / Mona Aly Abbassy, Ipppei Watari, Ahmed Samir Bakry, Takashi Ono // *Type 1 Diabetes: A Guide for Children, Adolescents, Young Adults and Their Caregivers*, Third Edition. – 2005. – June 7. – P. 401-430.
326. Morrison N. A., Qi J. C., Tokita A., et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*. 1994;367:284–287
327. Muris D. M., Houben A. J., Schram M. T., Stehouwer C. D. Microvascular Dysfunction Is Associated With a Higher Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus-Brief Report: A systematic Review and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Dec;32(12):3082-3094
328. Musskopf M. L., Daudt L. D., Weidlich P., Gerchman F., Gross J. L., Oppermann R. V. Metabolic syndrome as a risk indicator for periodontal disease and tooth loss. *Clin Oral Investig*. 2017 Mar;21(2):675–683.
329. Nagai M., Yoshida A., Sato N., Wong D. T. Messenger RNA level and protein localization of transforming growth factor- beta1 in experimental tooth movement in rats. *Eur J Oral Sci*. 1999;107(6):475–481
330. Nibali L., Parkar M., D’Aiuto F., et al. Vitamin D receptor polymorphism (-1056 Taq-I) interacts with smoking for the presence and progression of periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2008;35(7):561–567.
331. Nie Y., Luo D., Yang M., Wang Y., Xiong L., Gao L., Liu Y., Liu H. A Meta-Analysis on the Relationship of the PON Genes and Alzheimer Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2017 Nov;30(6):303-310

332. Nishimura F., Murayama Y. Periodontol inflammation and insulin resistance – lessons from obesity. Review // *J. Dent. Res.* – 2001. – V. 80, № 8. – P. 1690–1694.

333. Odawara M., Tachi Y., Yamashita K. Paraoxonase polymorphism (Gln192-Arg) is associated with coronary heart disease in Japanese noninsulin-dependent diabetes mellitus // *J Clin Endocrinol Metab.* 1997. Vol. 82. N 7. P. 2257-2260.

334. Ogden C., Yanovski S., Carrel M. The epidemiology of obesity // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132. – P. 1087-2102.

335. Ogden C. L., Carroll M. D., Curtin L. R. et al. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007–2008. / CL Ogden, MD Carroll, LR Curtin, MM Lamb, KM Flegal // *Journal of the American Medical Association.* – 2010. – 303. – P. 242–249.

336. Sean P. Walsh, David A. Metzger, Russell Higuchi. Chelex 100 as a Medium for Simple Extraction of DNA for PCR-Based Typing from Forensic Material // *BioTechniques.* – 2013. – Vol. 54. – No. 3. – P. 134–139.

337. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities: selective active of human paraoxonase alloenzymes Q and R / M. Aviram, S. Billecke, R. Sorenson [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998. Vol. 10. P. 1617-1624.

338. Parthasarathy S., Barnett J., Fong L. G. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta.* 1990;1044:275–83

339. Patil A., Shetty A., Setty S., Thakur S., “Understanding the advances in biology of orthodontic tooth movement for improved ortho-perio interdisciplinary approach,” *Journal of Indian Society of Periodontology*, vol. 17, no. 3, pp. 309–318, 2013.

340. Paul Zimmet et al. The metabolic syndrome in children and adolescents: the IDF consensus // *Diabetes Voice*. – 2007. – Vol. 52. – No4. – P. 29-32.

341. Peng Z., Zhan L., Chen S., Xu E. Association of transforming growth factor-beta1 gene C-509T and T869C polymorphisms with atherosclerotic cerebral infarction in the Chinese: a case-control study. *Lipids Health Dis*. 2011;10:100

342. Peter - Haugen Volkmann. Ортомолекулярная санация кишечника - основа успеха любой медицинской и стоматологической терапии / Volkmann Peter - Haugen // *Новое в стоматологии*. - 2003. - № 7. - С. 8–10.

343. Peter Stepper, Goran Kungulovski, Renata Z. [and all] Efficient targeted DNA méthylation with chimeric dCas9-Dnmt3a-Dnmt3L methyltransferase// *Nuclear Acide research*. – 2017. – Vol. 45 (4). – P. 1703-1713.

344. Physical activity may modulate the effects of APOE genotype on the lipid profile / M.S. Bernstein, M.C. Costanza, R.W. James [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol*. 2002. Vol. 22. N 11. P. 133-140.

345. Pischon N., Heng N., Bernimoulin J. P., Kleber B. M., Willich S. N., Pischon T. Obesity, inflammation, and periodontal disease // *J Dent Res*. 2007 May;86(5):400-9.

346. Prakaschandra R., Gordon M., Naidoo D. P. (2016) Are Common Polymorphisms of the Lipoprotein Lipase and Human Paraoxonase-1 Genes Associated with the Metabolic Syndrome in South African Asian Indians?. *J Clin Exp Cardiol* 7: 452.

347. Preshaw P. M., Alba A. L., Herrera D., Jepsen S., Konstantinidis A., Makrilakis K., Taylor R. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship // *Diabetologia*. 2012 Jan;55(1):21-31

348. Proffit W. R., Fields H. W. Jr, Sarver D. M. ed. *Contemporary orthodontics*. 4th edition. — St Louis: Mosby, 2007.

349. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein /

A.D. Watson, J.A. Berliner, S.Y. Hama [et al.] // *J Clin Invest.* 1995. Vol. 96. N 6. P. 2882-2891

350. Quinn J. M., Itoh K., Udagawa N., Hausler K., Yasuda H., Shima N., et al. Transforming growth factor beta affects osteoclast differentiation via direct and indirect actions. *J Bone Miner Res.* 2001;16(10):1787–94

351. Raja S., Byakod G., Pudukalkatti P. Growth factors in periodontal regeneration. *Int J Dent Hyg.* 2009;7(2):82-89.)

352. Rajkovic M., Rumora L., Barisic K. The paraoxonase 1, 2 and 3 in humans // *Biochem Med (Zagreb).* – 2011. – № 21(2). – P. 122-130.

353. Roberts W. E., Arbuckle G. R., Analoui M.: Rate of mesial translation of mandibular molars using implant-an-chored mechanics. *Angle Orthod* 66:331-338, 1996

354. Robey P. G., Boskey A. L. The composition of bone. In: Rosen C. J., editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* Am. Soc. Bone Miner. Res; Washington, DC: 2008. pp. 32–38.

355. Ross R., Freeman J., Hudson R., Janssen I. Abdominal obesity, muscle composition, and insulin resistance in premenopausal women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – V. 87. – № 11. – P. 5044-5051. Rutter M.K., Meigs J.B., Wilson P.W.F. Cardiovascular risk and the metabolic syndrome // *Metabolic syndrome and related disorders*, 2006. – P. 252-260.

356. Ruixing Y., Shangling P., Jinzhen W., Weixiong L., Dezha i Y. Apolipoprotein E gene polymorphism and serum lipid levels in the Guangxi Hei Yi Zhuang and Han populations. *Exp. Biol. Med.* 2008; 233: 409–418

357. Henneman S., Von Den Hoff, and Maltha J. C., “Mechanobiology of tooth movement,” *European Journal of Orthodontics*, vol. 30, no. 3, pp. 299–306, 2008

358. Samir M. Abdelmagid. Mutation in osteoactivin promotes RANKL-mediated osteoclast differentiation and survival, but inhibits osteoclast function // *JBC Papers in Press.* – 2015. – No. 2. Published on April 2, 2015 as Manuscript M114.624270

359. Saxena N. K., jVertino P. M., Anania F. A., Sharma D. leptin-induced growth stimulation of breast cancer cells involves recruitment of histone acetyltransferases and mediator complex to CYCLIN D1 promoter via activation of Stat3 // *J Biol Chem.* – 2007. – Vol. 4. – No. 282(18). – P. 13316-25.

360. Schneider B. P., Wang M., Radovich M. et al. Association of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor2 genetic polymorphisms with outcome in a trial of paclitaxel compared with paclitaxel plus bevacizumab in advanced breast cancer // *J. Clin. Oncol.*— 2008.— Vol. 26.— P. 4672—4678.

361. Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K., Mrozikiewicz P. M., et al. Correlation of vitamin D receptor gene (VDR) polymorphism with osteoporotic changes in Polish postmenopausal women. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009;30(4):540–546.

362. Seripa D., D'Onofrio G., Panza F. et al. The genetics of the human ApoE polymorphism. *Rejuvenation Res* 2011;14:491–500

363. Serum paroxonase -1 activity is more closely related to the HDL particle concentration and large HDL particles than to HDL cholesterol in Type 2 diabetic and non -diabetic subjects / R. P. Dullaart, J. D. Otvos, R. W. James [et al.] // *Clin. Biochem.*2009. Vol. 49. N 3. P. 532-538.

364. Shapses S. A., Manson J. E. Vitamin D and prevention of cardiovascular disease and diabetes: why the evidence falls short // *JAMA.* – 2011. – №305(24). – P. 2565-2566.

365. Shimazaki Y., Saito T., Yonemoto K. et al. Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama Study // *J. Dent. Res.* – 2007. – № 863. – P. 271–275.

366. Simy R., Carrasco E., Garcia-Ramirez M., Hernandez C. Angiogenic and antiangiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy // *Curr. Diabetes Rev.* — 2006. — 2(1). — P. 71-98.

367. Sonost 2000, User's manual // *Strumentazione Medica* [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа: <http://www.strumedical.com>

/admin/allegati/126-Sonost_2000%20%20manuale%20pdf.pdf – Дата доступа: 10.02.2017.

368. Speer C., Pelz K., Hopfenmüller W., Holtgrave E. A. Investigations on the influencing of the subgingival microflora in chronic periodontitis. A study in adult patients during fixed appliance therapy // *J Orofac Orthop.* 2004 Jan;65(1):34-47.

369. Sprogar S., Vaupotic T., Cör A., Drevenšek M., Drevenšek G. The endothelin system mediates bone modeling in the late stage of orthodontic tooth movement in rats. *Bone.* 2008;43(4):740–747

370. Stadler A. F. and all. Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: A meta-analysis // *J. Clin. Periodontal.* – 2016. – No. 43. – P. 727-745

371. Stewart T. L., Ralston S. H. Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *J Endocrinol.* 2000;166:235–245.

372. Suvan J., D'Aiuto F., Moles D. R., Petrie A., Donos N. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review // *Obes Rev.* 2011 May;12(5):e381-404

373. Ahuja T., Dhakray V., Mittal M., Khanna P., Yadav B., Jain M.. Role Of Collagen In The Periodontal Ligament - A Review. *The Internet Journal of Microbiology.* 2012 Volume 10 Number 1.,p1-7

374. Taba M. Current concepts in periodontal bioengineering / M Taba, Q Jin, JV Sugai, WV Giannobile // *Orthod Craniofac Res.* – 2005. – №8. – P. 292-302.

375. Tachi Y., Shimpuku H., Nosaka Y., et al. Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with chronic periodontitis. *Life Sci.* 2003;73(26):3313–3321.

376. Takayanagi H., Ogasawara K., Hida S., [and all]. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN-gamma // *Nature.* – 2000. – No. 30. – P. 600-605.

377. Talvan E. T. I. and all. Expression of interleukin (IL)-1 β , IL-8, IL-10 and IL-13 in chronic adult periodontist progression // ARCHIVES OF MEDICINE. – 2017. – Vol.9. – No. 3(4). – P. 1-8.
378. Tan S. D., Xie R., Klein-Nulend J., et al. Orthodontic force stimulates eNOS and iNOS in rat osteocytes // Journal of Dental Research. – 2009. – №88(3). – P. 255–260.
379. Thomas M. Graber, Robert L. Vanarsdall. Orthodontics current principles and techniques. Third edition. — Mosby, 2000.
380. Timonen P., Niskanen M., Suominen-Taipale L. et al. Metabolic syndrome, periodontal infection, and dental caries // J. Dent. Res. – 2010. – V.10, № 89. – P. 1068–1073.
381. Tsatsanis C., Zacharioudaki V., Androulidaki A., Dermitzaki E., Charalampopoulos I., Minas V., Gravanis A., Margioris A.N. Peripheral factors in the metabolic syndrome: the pivotal role of adiponectin // Ann. N-Y. Acad. Sci. – 2006. – Vol. 1083. – P.185- 95.
382. Using Alzgene-like approaches to investigate susceptibility genes for vascular cognitive impairment / R. Dwyer, O. A. Skrobot, J. Dwyer [et al.] // J. Alzheimers Dis. 2013. Vol. 34. N 1. P. 145-154
383. van den Elzen P., Garg S., Leon L. et al. Apolipoprotein-mediated pathways of lipid antigen presentation. Nature 2005;437:906–10
384. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis. Osteoporosis International . 2007, 18(4): 427–444.14.
385. von Essen M. R., Kongsbak M., Schjerling P., et al. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. Nat Immunol. 2010;11(4):344–349.
386. Vuolteenaho K., Koskinen A., Kukkonen M. Leptin enhances synthesis of proinflammatory mediators in human osteoarthritic cartilage—mediator role of NO in leptin-induced PGE2, IL-6, and IL-8 production // Mediators Inflamm. – 2009. – No. 13. – P. 55-60.

387. Walker S. J., Van Dyke T. E. Genetic polymorphisms of the IL – 1 Alpha and .I Beta genes in African – American LJP patients and an African – American control population. *J.periodontal* 2000 : 71 : 723-728
388. Watanabe K. Periodontal disease and metabolic syndrome: a qualitative critical review of their association / K. Watanabe, Y.D. Cho // *Arch. Oral Biol.* – 2014. – Vol. 59, N 8. – P. 855-870.
389. Watson C. J., Webb N. J., Bottomley M. J., Brenchley P. E. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. *Cytokine*. 2000 Aug;12(8):1232-5.
390. Weichetova M., et al. COLIA1 polymorphism contributes to bone mineral density to assess prevalent wrist fractures. *Bone*. 2000;26:287–290.
391. Weston Paul et al. Occlusal interventions for periodontitis in adults // *Cochrane Database Syst Rev*. 2008. No3.
392. Widmer R. J., Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014; 2014(3): 291–308
393. Wilson P. W., Grandy S. M. The metabolic syndrome: practical guide to origins and treatment: part 1 // *Circulation*. — 2003. — V. 108. — P. 1422-1425.
394. Wong T. Y., Shankar A., Klein R. et al. Apolipoprotein E gene and early age-related maculopathy: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* 2006;113:255–259
395. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of WHO Consultation. Geneva, WHO, 2000.
396. Xiao-Feng Huang and Yang Cha. Molecular regulatory mechanism of tooth root development. *International Journal of Oral Science* (2012) 4, 177–181
397. Xie J., Yi L., Xu Z.F., Mo X.M., Hu Y.L., Wang D.J. et al. VEGF C-634G polymorphism is associated with protection from isolated ventricular septal defect: case-control and TDT studies // *Eur J Hum Genet*. 2007; 15: 12: 1246-51
398. Yamashiro T., Takano-Yamamoto T.: Influences of ovariectomy on experimental tooth movement in the rat. *JDent Res* 80:1858-1861, 2001

399. Yang X., Deng Y., Gu H. et al. Polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene and the risk of diabetic retinopathy in Chinese patients with type II diabetes // *Mol. Vis.*— 2011.— Vol. 17.— P. 3088—3096
400. Yin Y. W., Sun Q. Q., Zhang B. B. et al. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of coronary artery disease in Chinese population: evidence from a meta-analysis of 40 studies. *PLoS ONE* 2013;8:e66924
401. Yujiao Y., Kang D., Zhengxia L., Xiang L. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) 4b/a Gene Polymorphisms and Coronary Artery Disease: Evidence from a Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.*2014;15(5):7987–8003
402. Yusuke Amano, Kazuo Komiyama , Makoto Makishima. Vitamin D and periodontal disease. *Journal of Oral Science*, 2009, Vol. 51, No. 1, 11-20
403. Zahra Heidari ,Hamidreza Mahmoudzadeh Sagheb, and Nadia Sheibak .Association between TGF-Beta1 (-509) C/T Gene Polymorphism and Tissue Degradation Level In Chronic Periodontitis: A Stereological Study *Gene, Cell and Tissue*. 2(3): e31698 , DOI: 10.17795/gct-31698
404. Zhang L., Meng H. X., Zhao H. S. et al. Correlation study on polymorphisms of vitamin D receptor gene in patients with periodontitis // *Beijing Da Xue Xue Bao.* – 2010. – Vol. 42, N 1. – P. 37–40
405. Zhu A. J., Scott M. P. Incredible journey: How do developmental signals travel through tissue? *Genes Dev.* 2004;18:2985–97
406. Zorena1 K., Mys'liwska J., Mys'liwiec M. et al. Association between vascular endothelial growth factor and hypertension in children and adolescents type I diabetes mellitus // *J. Hum. Hypert.* — 2010. — Vol. 24. — P. 755-762.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Деньга А.Э. Стоматологический статус пациентов с метаболическим синдромом и хроническим генерализованным пародонтитом в процессе комплексного ортодонтического лечения / А.Э. Деньга // Вісник морської медицини. – 2020. – №1(86). – С. 108-114.
2. Деньга А.Э. Комплексное лечение зубочелюстных аномалий у пациентов с метаболическим синдромом и хроническим генерализованным пародонтитом / А.Э. Деньга // Colloquium-journal. – 2020. – № 5(57). – С.52-54.
3. Деньга А.Э. Биофизические показатели тканей пародонта и жировой массы тела пациентов с метаболическим синдромом в процессе комплексного ортодонтического лечения / А.Э. Деньга // Вісник стоматології. – 2020. – Т.35. – №1(110). – С. 35-40.
4. Деньга А.Э. Биохимические показатели ротовой жидкости пациентов с метаболическим синдромом и хроническим генерализованным пародонтитом в процессе комплексного ортодонтического лечения / А.Э. Деньга // East European Science Journal. – 2020.– №2(54). – Ч.3. – С. 26-30.
5. Цушко И.А. Стоматологический статус и эффективность лечебно-профилактических мероприятий у детей с избыточной массой тела / И.А. Цушко, А.Э. Деньга, С.А. Шнайдер, О.В. Ефремова // Вісник стоматології. – 2017. – № 1. – С. 50-53. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
6. Пиндус Т. А. Состояние тканей ротовой полости крыс в условиях моделирования метаболического синдрома / Т. А. Пиндус, А. Э. Деньга, Е. К. Ткаченко // Буковинський медичний вісник. – 2017. – Том 21. – №4(84). – С. 89-97. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
7. Пиндус Т. А. Влияние на состояние тканей пародонта крыс хронической недостаточности в рационе питания биоантиоксидантов при

дополнительном патогенном локальном воздействии / Т. А. Пиндус, А. Э. Деньга, Е. К. Ткаченко // *Інновації в стоматології*. – 2017. – №4. – С. 2-5. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

8. Пиндус Т. А. Морфофункциональные особенности тканей пародонта крыс при моделировании метаболического синдрома / Т. А. Пиндус, А. Э. Деньга, В. В. Гаргин // *Modern Science*. – 2017. – №6. – С. 136-142. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

9. Деньга А.Э. Морфофункциональное состояние тканей ротовой полости крыс при моделировании метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов / А.Э.Деньга, В.В. Гаргин // *Інновації в стоматології*. – 2018. – №.1(17). – С. 61-67. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

10. Пиндус Т. А. Коррекция нарушений в сыворотке крови и тканях полости рта крыс при моделировании метаболического синдрома / Т. А. Пиндус, А. Э. Деньга, Е. К. Ткаченко // *East European Science Journal*. – 2018. – №1(29). – Vol. 1. – С. 21-24. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

11. Деньга А. Э. Денситометрические показатели качества кости при хроническом генерализованном пародонтите на фоне метаболического синдрома / А. Э. Деньга, Т. А. Пиндус, Э. М. Деньга // *East European Science Journal*. – 2018. – №3(31). – С. 30-32. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

12. Деньга А.Э. Биохимические показатели сыворотки крови крыс при моделировании метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов / А.Э. Деньга, М.И. Балегга, О.А. Макаренко // *Інновації в стоматології*. – 2019. – №1. – С. 2-6. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

13. Деньга А.Э. Метаболические нарушения в тканях десны крыс при экспериментальном моделировании метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов / А.Э. Деньга, Т.А. Пиндус, О.А. Макаренко // East European Science Journal. – 2019. – №2(42). – С. 13-16. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

14. Деньга А.Э. Минерализационные процессы в костной ткани крыс при экспериментальном моделировании метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов / А.Э. Деньга, П.Д. Рожко, О.А. Макаренко // Вісник стоматології. – 2019. – Т.31. – №1. – С. 11-14. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

15. Denga A.E. Mineral-vitamin complex «Cuprum Active» effect research on rat's oral cavity tissues in metabolic syndrome modeling / A.E. Denga, S.A. Shneider, M.I. Balega // Modern Science. – 2019. – No. 1. – P. 130-138. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

16. Деньга А.Э. Влияние витаминно-минерального комплекса «магний активный» на состояние крови и тканей пародонта крыс в условиях моделирования метаболического синдрома / А.Э. Деньга, П.Д. Рожко, С.А. Шнайдер // Вісник морської медицини. – 2019. – №1. – С. 57-64. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

17. Denga A.E. Influence of vitamin and mineral complex "Silicon Active" on biochemical parameters of rat periodont on background modeling the metabolic syndrome / A.E. Denga, E.K. Tkachenko // Modern Science. – 2019. – No. 3. – P. 130-136. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

18. Деньга А.Э. Влияние диетической добавки «Хром Активный» на биохимические показатели крови, печени и тканей пародонта крыс в условиях

моделирования метаболического синдрома / А.Э. Деньга, Е.К. Ткаченко // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2019. – №2. – С. 93-98. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

19. Деньга А.Э. Влияние комплексных лечебно-профилактических мероприятий на биохимические показатели сыворотки крови крыс при моделировании метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов / А.Э. Деньга, Д.Д. Жук, О.А. Макаренко // Вісник стоматології. – 2019. – №2. – С. 2-6. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

20. Деньга А.Э. Биохимические показатели тканей десны крыс при моделировании метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов на фоне лечебно-профилактических мероприятий / А.Э. Деньга, Д.Д. Жук, О.А. Макаренко // East European Science Journal. – 2019. – № 5. – С. 4-7. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

21. Деньга А.Э. Процессы минерализации костных тканей крыс при моделировании метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов / А.Э. Деньга, Д.Д. Жук О.А., Макаренко // Вісник морської медицини. – 2019. – №2. – С. 104-107. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

22. Деньга А.Э. Стоматологический статус и зубочелюстные аномалии у взрослых пациентов на фоне метаболического синдрома / А.Э. Деньга, Б.Н. Мирчук // Інновації в стоматології. – 2019. – №2(19). – С. 23-26. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

23. Деньга А.Э. Экспрессия генов остеогенеза у пациентов с зубочелюстными аномалиями на фоне хронического пародонтита и метаболического синдрома / А.Э. Деньга, В.В. Бубнов // Актуальні проблеми

транспортної медицини. – 2019. – № 4. – С. 86-89. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

24. Деньга А.Э. Содержание провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости у пациентов с зубочелюстными аномалиями на фоне хронического пародонтита и метаболического синдрома / А.Э. Деньга, В.В. Бубнов // Вісник морської медицини. – 2019. – №4. – С. 43-47. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

25. Деньга А.Э. Метилирование промоторов генов, участвующих в костном метаболизме у пациентов с зубочелюстными аномалиями на фоне хронического пародонтита и метаболического синдрома / А.Э. Деньга, В.В. Бубнов, С.А. Шнайдер // Вісник стоматології. – 2019. – №4. – С. 25-29. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

26. Деньга А.Э. Оценка нарушений в генетических маркерах, связанных с костным метаболизмом у пациентов с зубочелюстными аномалиями на фоне метаболического синдрома / А. Э. Деньга, Т.Г. Вербицкая, П.Д. Рожко // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2020. – №1(59). – С. 59-64. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

27. Деньга А.Э. Влияние моделирования метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов на биохимические показатели крови крыс / А.Э. Деньга // Приоритетні напрями вирішення актуальних проблем медицини : міжнародна наук.-практ. конференція., Дніпро, 13-14 вересня 2019 р.: тези допов. – Дніпро, 2019. – С. 71-75.

28. Деньга А.Э. Влияние лечебно-профилактического комплекса «кремний активный» на ткани пародонта животных при моделировании метаболического синдрома / А.Э. Деньга // Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень : міжнародна наук.-практ. конференція., Львів, 27-28 вересня 2019 р.: тези допов. – Львів, 2019. – 56-60.

29. Деньга А.Э. Эффективность лечебно-профилактических мероприятий при моделировании метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов у крыс / А.Э. Деньга // Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя : міжнародна наук.-практ. конференція., Київ, 4-5 жовтня 2019 р.: тези допов. – Київ, 2019. – 65-68.

30. Деньга А.Э. Влияние моделирования метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов на костные ткани крыс / А.Э. Деньга // Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень : міжнародна наук.-практ. конференція., Одеса, 18-19 жовтня 2019 р.: тези допов. – Одеса, 2019. – 103-107.

31. Деньга А.Э. Состояние минерального обмена в костных тканях челюстей крыс при моделировании метаболического синдрома и использовании микроэлементного комплекса «Медь Активная» / А.Э. Деньга // Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики : міжнародна наук.-практ. конференція., Львів, 27-28 грудня 2019 р.: тези допов. – Львів, 2019. – С. 77-81.

32. Деньга А.Е. Частота та структура зубощелепних аномалій у дорослих пацієнтів з метаболічним синдромом / А. Е. Деньга // Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності : міжнародна наук.-практ. конференція., Дніпро, 10-11 січня 2020 р.: тези допов. – Дніпро, 2020. – 30-33.

33. Деньга А.Е. Поліморфізм генів кісткового метаболізму при зубощелепних аномаліях на фоні метаболічного синдрому / А.Е. Деньга // Медична наука та практика ХХІ століття : міжнародна наук.-практ. конференція., Київ, 31 січня – 1 лютого 2020 р. : тези допов. – Київ, 2020. – 45-49.

34. Деньга А.Э. Состояние костных тканей крыс при моделировании метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов / А. Э. Деньга // Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та

фармацевтичних наук : міжнародна наук.-практ. конференція., Дніпро, 7-8 лютого 2020 р. : тези допов. – Дніпро, 2020. – 78-82.