

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

Кваліфікована наукова
праця на правах рукопису

МИХАЛЬЧЕНКО СЕРГІЙ ВІКТОРОВИЧ

УДК 616.31-08-039.71:629.3.027.5

ДИСЕРТАЦІЯ
ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА
ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТУ У
РОБІТНИКІВ ШИННОГО ВИРОБНИЦТВА

14.01.22-стоматологія

Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень.

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

Науковий керівник: Шнайдер С.А., доктор медичних наук, професор

Одеса – 2018

АНОТАЦІЯ

Михальченко С.В. Патогенетичне обґрунтування профілактики та лікування захворювань тканин пародонту у робітників шинного виробництва. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса, 2018.

Метою дослідження було підвищення ефективності профілактики та лікування захворювань тканин пародонту у працівників шинного виробництва за рахунок патогенетично обумовленого лікувально-профілактичного комплексу препаратів детоксикаційної, адаптогенної, антиоксидантної, протизапальної та імуномодуючої дії.

В роботі були використані клінічні, експериментальні, молекулярно-генетичні та клініко-лабораторні методи дослідження.

В попередніх дослідженнях було оглянуто 82 особи (чоловіків і жінок) віком 20-60 років, безпосередньо зайнятих в шинному виробництві заводу «Росава» (м. Біла Церква, Київська обл.). При цьому оцінювався стоматологічний статус працівників, стан кісткового метаболізму, біохімічні показники ротової рідини та сироватки крові, генетична схильність до захворювань тканин пародонту, порушення остеогенезу та мінерального обміну в організмі, гомеостазу кальція, зниження детоксикаційних можливостей організму та регуляції неспецифічного захисту. Із них в поглиблених дослідженнях взяло участь 48 осіб (основна група – 25 осіб, група порівняння – 23 особи) віком 30-50 років. Патологія пародонту була відмічена у 100% пацієнтів. Група порівняння отримувала тільки базову терапію (санація порожнини рота і професійна гігієна). Пацієнти основної групи додатково до базової терапії отримували в 2 етапи 2 рази на рік розроблений лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК), що включав препарати детоксикаційної, адаптогенної, антиоксидантної,

імуномодельною, капілярозміцнюючою та протизапальною дією, що регулюють мікробіоценоз.

Експериментальні дослідження були проведені на 30 самцях щурів лінії Вістар стадного розведення віком на початок експерименту 8 місяців середньою масою 347 ± 53 г. Щури розділені на три групи по 10 тварин у кожній: 1 – інтактна; 2 – модель шинного виробництва; 3 – модель шинного виробництва + ЛПК.

Дослідження стоматологічного статусу у робітників шинного виробництва показали високий та середній рівні інтенсивності карієсу зубів. Поширеність карієсу складала 100%. Інтенсивність карієсу за індексом КПУз складала в середньому 14,09, що достовірно не відрізнялося від середнього показника по іншим промисловим підприємствам України.

100% працівників мали захворювання тканин пародонта і потребували лікування. Індекс кровоточивості був відзначений в 59,3% випадків, галітоз – у 91%, набряклість ясен – у 90,4%, ретракція ясен і втрата епітеліального прикріплення – у 49,3% випадків, сухість у роті – у 29,8% випадків. Індeksi Parma, кровоточивості і проби Ш-П у робочих погіршувалися з віком пацієнтів та тривалістю їх роботи на підприємстві. Незадовільний рівень гігієни спостерігався у 58,6% випадків.

Результати молекулярно-генетичної оцінки генів IL-6 (прозапальний та антизапальний цитокін), COL1A1, VDR (регулюють остеогенез та мінеральний обмін), CTR (відповідає за гомеостаз кальцію), CYP1A1, GSTM1, NAT2 (регулюють 1-у та 2-у фази детоксикації), IL-1 β (регуляції неспецифічного захисту та імунітету) у робітників шинного виробництва свідчили про наявність в них істотних порушень (мутації та гетерозиготи). Серед генів, що регулюють детоксикаційні можливості організму, в нашому випадку, найбільш значущими виявилися гени NAT2 і CYP1A1. Отримані результати необхідно враховувати при розробці лікувально-профілактичних заходів.

Біохімічна оцінка показників ротової рідини робітників шинного виробництва показала збільшення у порівнянні з нормою у них: активності еластази (в 9,7 рази) та КФ (в 2 рази), що характеризують ступінь запальних процесів; концентрації МДА (в 2,5 рази), показника ПОЛ; активності уреаз (в 5,4 рази), що свідчить про високе мікробне обсіменіння ротової порожнини; ступеня дисбіозу (в 11,4). В той же час у робітників мало місце зниження в ротовій рідині: активності каталази (в 3 рази), що характеризує рівень антиоксидантного захисту ротової порожнини; активності лізоциму (в 2 рази), що забезпечує антимікробний захист; антиоксидантно-прооксидантного індексу (в 4,6 рази).

У сироватці крові робочих також були підвищені в порівнянні з нормою загально протеолітична активність (в 2 рази), вміст МДА (в 2,5 рази), активність ЛФ (в 1,8 рази), активність АЛТ (в 3,2 рази) та АСТ (в 2,34 рази), що характеризують функціональний стан печінки. В той же час в сироватці крові робочих були знижені: вміст інгібітору трипсину (в 1,55 рази); активність каталази (в 2,4 рази) та індекс АПІ (в 6 разів).

У робітників шинного виробництва були знижені, в порівнянні зі середньостатистичною нормою, швидкість поширення ультразвукової хвилі в п'ятковій кістці, загасання ультразвукової хвилі у смузі частот в 1 МГц та інтегральний індекс якості кістки відповідно на 4%, 51% і 34%, що свідчить про значне порушення структури кісткової тканини.

Експериментальна оцінка ефективності розробленого для робітників шинного виробництва ЛПК при моделюванні на щурах негативних виробничих факторів показала, що вони викликали у щурів серйозні функціональні порушення в печінці, про що свідчить зростання в сироватці крові активності АЛТ на 43,1%, ЛФ – на 53,2% і вмісту холестерину – на 55,4%. Профілактичне введення комплексу препаратів на фоні моделювання негативних факторів виробництва практично запобігало негативним функціональним змінам в печінці щурів. Показники антиоксидантно-прооксидантної системи щурів (вміст в сироватці крові МДА, активність

каталази, індекс АПІ) під впливом лікувально-профілактичного комплексу на фоні моделювання негативних факторів виробництва свідчать про зниження інтенсивності перебігу процесів ПОЛ, підвищення активності каталази та індексу АПІ. Введення препаратів ЛПК мало позитивний вплив і на стан протеазно-інгібіторної системи (зниження в сироватці крові ЗПА – в 1,77 рази, підвищення індексу ІТ – в 1,1 рази та індексу ІТ/ЗПА – в 2,1 рази). Негативні зміни, що мали місце в тканинах пародонту тварин при моделюванні негативних факторів виробництва (2-а група), також ефективно попереджались після введення щурам 3-ї групи ЛПК (зменшувались активність еластази – в 1,35 рази, КФ – в 1,36 рази, вміст МДА – в 1,37, атрофія альвеолярного відростку – в 1,13 рази та збільшувались активність каталази – в 1,17 рази, індекс АПІ – в 1,65 рази). В кістковій тканині щелеп щурів моделювання негативних факторів шинного виробництва призводила до зниження в порівнянні з інтактною групою активності ЛФ (в 1,53 рази) та підвищення активності КФ (в 2,16 рази), ЗПА (в 1,54 рази) та еластази (в 2,27 рази). ЛПК призводив до суттєвого покращення цих показників, але вони тільки наближались до показників інтактної групи. При цьому в кістковій тканині щурів збільшилась активність ЛФ (в 1,3 рази) та зменшились активність КФ (в 1,29 рази), ЗПА (в 1,3 рази) та активність еластази (в 1,44 рази), що свідчить про ефективне гальмування запалення та деструкції кісткової тканини.

В процесі проведення лікувально-профілактичних заходів (2 рази на рік) у робочих шинного виробництва основної групи карієспрофілактичний ефект, розрахований за приростом карієсу за 2 роки спостережень, склав 29,7%. В основній групі після проведення лікувально-профілактичних заходів на фоні базової терапії поширеність запалення тканин пародонту (РМА, %) зменшилася на 38% і залишалась на цьому рівні через 6 місяців та через 1 рік, але був нижчий на 32% від вихідних значень. Пародонтопротекторний ефект за індексом Parma при цьому склав 32%. Показник індексу кровоточивості в групі порівняння після курсу базової

терапії зменшився на 11,8%, а в подальшому збільшувався і через 1 рік був у 1,6 рази більше ніж у вихідному стані. В основній групі після комплексної терапії цей показник зменшився в порівнянні з вихідними значеннями на 34,3% і залишався на цьому рівні протягом 1 року. В основній групі пацієнтів після проведеного курсу лікування індекс Silness-Loe зменшився в 2 рази, а індекс Stallard'a в 1,4 рази. Перед другим курсом терапії ці показники дещо збільшилися. Але за 1 рік спостережень профілактичний ефект склав 37,3% та 43,9% відповідно. У групі порівняння після базової терапії індекси Silness-Loe та Stallard зменшилися в 1,5 рази, однак через 1 рік вони достовірно не відрізнялися від вихідного стану. Проведення санації ротової порожнини робочих в групі порівняння не дала достовірних змін в порівнянні з вихідним рівнем.

В основній групі робітників після проведення лікувально-профілактичних заходів активність еластази в ротовій рідині зменшилася більш значно – на 83% і продовжувала зменшуватися протягом 1 року, наближаючись до нормального рівня ($0,38 \pm 0,06$ мк-кат/л, норма – 0,30 мк-кат/л). Призначення комплексу лікувально-профілактичних заходів робочим основної групи надало в порожнині рота виражений і стійкий мембранотропний ефект, в результаті чого активність КФ зменшилася через 3 місяці практично в 2 рази і залишалася на цьому рівні протягом 1 року. Регулярне проведення профілактичних заходів підтримувало активність каталази в ротовій рідині пацієнтів основної групи на високому рівні. Так, через 3 місяці цей показник в 2 рази перевищував вихідні значення, а через 12 місяців – більш ніж в 2,5 рази, достовірно перевищуючи і відповідні значення в групі порівняння. Крім того у робітників відзначався в ротовій рідині високий вміст МДА, що перевищував в 2,4 рази нормальні значення. Призначення профілактичних заходів в основній групі робочих шинного заводу сприяло стабільному і пролонгованому зниженню в ротовій рідині рівня МДА (більш ніж в 2 рази через 1 рік). Індекс АПІ в ротовій рідині (характеризує співвідношення процесів АОС-ПОЛ) у вихідному стані був

менше за норму в 4,4 рази, але в основній групі робітників, що отримували ЛПК, через 1 рік він перевищував вихідне значення в 5,5 рази, що свідчить про виражену антиоксидантну дію запропонованого комплексу.

Підвищення в порівнянні з нормою в декілька разів в ротовій рідині робітників активності уреаз, ступеню дисбіозу (в 6 та в 14,25 рази відповідно) та зниження активності лізоциму (в 2,3 рази) свідчить про високе мікробне обсіменіння ротової порожнини. Проведення лікувально-профілактичних заходів в основній групі практично призвело до нормалізації вказаних показників, що свідчить про антибактеріальну ефективність запропонованого ЛПК. В групі порівняння достовірних змін за 1 рік не спостерігалось.

У сироватці крові робочих шинного виробництва мали місце підвищені значення ЗПА (в 4 рази, що свідчило про наявність запальних реакцій в організмі), зниження в 1,5 рази рівня ІТ (зниження ефективності систем неспецифічної резистентності), показника ІТ/ЗПА – в 3 рази (зміна в системі протеази-інгібітори). Проведення профілактичних заходів сприяло зниженню сироваткової ЗПА в основній групі робочих через 1 рік – на 47,5%, що відповідало нормальному рівню, збільшенню ІТ на 50% та ІТ/ЗПА – у 2,8 рази. В основній групі робітників, які отримували розроблений ЛПК, активність каталази в сироватці крові через 3 місяці збільшилася в порівнянні з вихідним рівнем практично в 2 рази, а через 1 рік – в 2,3 рази, індекс АПІ при цьому збільшився в 5,6 рази, а вміст в крові МДА зменшився в 2,24 рази, що свідчить про суттєве покращення антиоксидантного захисту в організмі. Крім того, у робітників в сироватці крові мали місце підвищення в порівнянні з нормою «печінкових» маркерів – активності ЛФ, АСТ та АЛТ (в 1,8 рази, в 3,2 рази та в 2,4 рази відповідно). В основній групі робітників, які отримували ЛПК, активність ЛФ, АЛТ та АСТ через 1 рік зменшились в 1,5 рази, в 2,9 рази та в 2,2 рази відповідно, наближаючись до норми, що свідчить про гепатопротекторну дію ЛПК. В групі порівняння дані показники достовірно не змінювались.

Дослідження, проведені у вихідному стані, показали, що у більшості робітників, пов'язаних з шинним виробництвом, під дією регламентованого жувального навантаження спостерігалось зменшення в яснах кровотоку, тобто спостерігалось спазмування капілярів (замість розширення), і, як наслідок, зменшення колірних координат ясен x , y , z , що свідчить про порушення функціонального стану мікрокапілярного русла. В результаті проведення лікувально-профілактичних заходів через 6 місяців в основній групі пацієнтів реакція мікрокапілярів на ЖН змінилася: значно зменшилося спазмування капілярів і спостерігалось певне збільшення кровотоку в них, що представляє собою нормальну фізіологічну реакцію на ЖН, яка залишалася на цьому рівні і через 1 рік.

Крім того, у робочих спостерігалось досить сильне забарвлення слизової ясен розчином Ш-П в короткохвильовій (460 нм) та довгохвильовій (660 нм) області видимого спектрального діапазону електромагнітних хвиль, що свідчило про низьку ефективність функціонування захисної бар'єрної системи ясен «гіалуронова кислота – гіалуронідаза» і наявності в яснах резервного полісахариду глікогену, що супроводжує запальні процеси в тканинах пародонту. Під дією лікувально-профілактичних заходів у робочих шинного виробництва профарбовування ясен розчином Ш-П достовірно зменшилося як в області хвиль 460 нм, що характеризує зменшення проникності слизової ясен для барвника, так і в області 660 нм, що характеризує зменшення концентрації глікогену в яснах і, отже, зменшення ступеня запального процесу в них. Стан бар'єрного захисту ясен у робочих основної групи залишався на досягнутому рівні і через 1 рік. При цьому в групі порівняння нормалізація функціонального стану мікрокапілярного русла ясен і їх бар'єрного захисту протягом 1 року достовірно не спостерігалися.

Ключові слова: шинне виробництво, стоматологічний статус, ротова рідина, кров, гени, профілактика.

SUMMARY

Mikhalchenko S.V. Pathogenetic substantiation of prophylaxis and treatment of periodontal tissue diseases in tire workers. - Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences (PhD) in the specialty 14.01.22 "Dentistry". - State institution "Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery, NAMS of Ukraine", Odessa, 2018.

The purpose of the study was to increase the effectiveness of periodontal tissue diseases prevention and treatment of tire workers due to the pathogenetically determined treatment and prophylaxis of detoxification, adaptogenic, antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory effects. Clinical, experimental, molecular and genetical, clinical and laboratory methods of research were used in this work. In previous studies, 82 persons (men and women) aged 20-60, who were directly employed in the tire industry of the Rosava factory (Bila Tserkva, Kyiv region) were examined. Was assessed dental status of workers, status of bone metabolism, biochemical parameters of oral liquid and serum, genetic predisposition to diseases of periodontal tissues, osteogenesis and mineral metabolism disorders in the body, calcium homeostasis, reduction of detoxification possibilities of the organism and regulation of nonspecific protection; 48 of them participated in in-depth research (the main group - 25 people, the comparison group - 23 persons) aged 30-50 years. Periodontal pathology was noted in 100% of patients. The comparison group received only basic therapy (oral cavity sanitation and professional hygiene). Patients in the main group, in addition to basic therapy, received in 2 stages a therapeutic and prophylactic complex, which included detoxifiers, adaptogens, antioxidants, immunomodulators, capillary and anti-inflammatory actions regulating microbiocenosis.

Experimental studies were carried out on 30 male rats of the Vistar line herding dilution at the beginning of the experiment for 8 months with an average

weight of 347 ± 53 g. Rats were divided into three groups of 10 animals in each: 1 - intact; 2 - tire production model; 3 - model of tire production + preventive complex. The study of dental status among tire workers showed a high and average intensity of caries dental. The prevalence of caries was 100%. The caries intensity according to the CPU index was on average 14.09, which significantly did not differ from the average for other industrial enterprises of Ukraine. 100% of workers had periodontal tissue diseases and needed treatment. The index of bleeding was noted in 59.3% of cases, gingivitis 91%, gum swelling 90.4%, gingival recession and loss of epithelial attachment in 49.3% of cases, dry mouth in 29.8% . Parma indices, bleeding and PP-P tests in workers worsened with the age of patients and the duration of their work at the company. Unsatisfactory levels of hygiene were observed in 58.6% of cases. Results of molecular genetic evaluation of IL-6 genes (proinflammatory and anti-inflammatory cytokines), COL1A1, VDR (regulate osteogenesis and mineral metabolism), CTR (responsible for calcium homeostasis), CYP1A1, GSTM1, NAT2 (regulate 1st and 2nd phases detoxification), IL-1 β (regulation of nonspecific protection and immunity) from tire workers indicated that there were significant violations (mutations and heterozygotes) in them. Among the genes that regulate the detoxification of the body, in our case, the most significant were the genes NAT2 and CYP1A1. The results obtained should be taken into account in developing treatment and prevention measures. Biochemical evaluation of the indicators of the oral liquid of tire workers showed an increase compared with the norm in them: the activity of elastase (9.7 times) and phosphatase (2 times), characterizing the degree of inflammatory processes; the concentration of MDA (2.5 times); Urease activity (5.4 times), which indicates a high microbial contamination of the oral cavity; the degree of dysbiosis (11.4). At the same time, there was a decrease in the mouth in the workers: the activity of catalase (3 times), which characterizes the level of antioxidant oral defense; activity of lysozyme (in 2 times), providing antimicrobial protection; antioxidant-prooxidant index (in 4,6 times). The blood serum also increased the proteolytic activity (2 times), the MDA content (2.5 times), the

phosphatase activity (1.8 times), the alanine transferase activity (3.2-fold) and aspartate aminotransferase (in 2,34 times), which characterize the functional state of the liver. At the same time, the blood serum of workers was reduced: the content of inhibitor trypsin (in 1,55 times); activity of catalase (in 2,4 times) and index of API (6 times).

Tire workers indices compared with the average rate have been reduced, such as ultrasonic wave propagation in the heel bone, the suppression of the ultrasound wave in the band of 1 MG and the integral bone quality index, respectively, by 4%, 51% and 34%, as evidenced by a significant violation of the structure of bone tissue. The experimental evaluation of the effectiveness of the developed complex for the tire production workers in modeling on negative production factors in rats showed that they caused serious functional disorders in the liver of rats, as evidenced by an increase in blood serum activity alanine transferase by 43.1%, alkaline phosphatase by 53.2 % and cholesterol content - by 55.4%. Preventive introduction of a complex of drugs on the background of the modeling negative production factors virtually prevented the negative functional changes in the liver of rats. Indicators of the antioxidant-prooxidant system of rats (serum content of MDA, catalase activity, API index) under the influence of the treatment and prophylactic complex on the background of modeling negative factors production indicate a decrease in the intensity of complex , increase the activity of catalase and the API index. The introduction of drugs had a positive effect on the state of the protease-inhibitor system (reduction in serum blood pressure - 1.77 times, an increase in the index of IT - 1.1 times and the trypsin inhibitor / total proteolytic activity index - 2.1 times). Negative changes that took place in the animal's periodontal tissues during the modeling of negative production factors (Group 2) were also effectively prevented after the introduction of the 3rd group of preventive complex in rats (diminished elastase activity - by 1.35 times, acid phosphatase - in 1.36 times, MDA content - 1.37, alveolar atrophy - 1.13 times, and catalase activity increased by 1.17 times, API index - 1.65 times). In the bone tissue of the jaw of rats, the modeling of negative factors of tire

production led to a decrease in the alanine transferase activity (1.53 times) and an increase in acid phosphatase activity (2.16 times), Total proteolytic activity (1.54 times) and elastase (in 2.27 times). The aspartate aminotransferase led to a significant improvement in these indicators, but they only approached the indicators of the intact group. At the same time, in the bone tissue of rats, the activity of alkaline phosphatase increased (1.3 times) and the activity of acid alkaline(1.29 times), Total proteolytic activity (1.3 times) and elastase activity (1.44 times) decreased, indicating that effective inhibition of inflammation and destruction of bone tissue. In the course of medical and preventive measures (2 times a year) in the working tire production of the main group, the caries prophylactic effect, calculated on the growth of caries for 2 years of follow-up, amounted to 29.7%. In the main group after the treatment-prophylactic measures against background therapy, the prevalence of periodontal tissue inflammation (PMA,%) decreased by 38% and remained at that level after 6 months and 1 year, but was lower by 32% of the baseline values. The periodontium tread activity effect of the Parma index was 32%. The index of bleeding index in the comparison group after the course of basic therapy decreased by 11.8%, and subsequently increased and in one year was 1.6 times more than in the initial state. In the main group after complex therapy, this indicator decreased in comparison with the initial values by 34.3% and remained at this level for 1 year. In the main group of patients after the course of treatment, the Silness-Loe index decreased 2-fold and the Stallard's index was 1.4 times. Before the second course of therapy, these rates increased somewhat. But for 1 year of follow-up, the preventive effect was 37.3% and 43.9% respectively. In the comparison group after the baseline therapy, the Silness-Loe and Stallard indices decreased by 1.5 times, but after 1 year they were not significantly different from the baseline. Carrying out the oral sanitation of the workers in the comparison group did not give any significant changes compared with the initial level.

In the main group of workers after treatment and prophylaxis, the activity of elastase in the oral liquid decreased more significantly - by 83% and continued to

decrease within 1 year, approaching the normal level ($0,38 \pm 0,06 \mu\text{-cat} / \text{liter}$, the norm is $0,30 \mu\text{-cat} / \text{liter}$). Appointment of a complex of therapeutic and prophylactic measures by the working group of the main group provided a pronounced and stable membranotropic effect in the oral cavity, resulting in a decrease in the activity of acid phosphatase in 3 months in almost 2 times and remained at that level for 1 year. Regular prophylactic measures supported the activity of catalase in the oral liquid of patients in the main group at a high level. So, after 3 months this figure was 2 times higher than the original values, and after 12 months - more than 2.5 times, significantly exceeding the corresponding values in the comparison group. In addition, was noted in the mouth liquid high content of MDA, which exceeded 2.4 times normal values. The appointment of prophylactic measures in the main group of workers of the tire plant contributed to a stable and prolonged reduction in oral liquid level MDA (more than 2 times in 1 year). The API index in the oral liquid (characterizing the ratio of antioxidant prooxidant index of peroxidation of lipids) in the initial state was less than 4.4 times normal, but in the main group of workers receiving the drug, in one year it exceeded the original value of 5.5 times, which indicates the expressed antioxidant effect of the proposed complex. The increase in the urease activity, the degree of dysbiosis (6 and 14.25 times respectively) in the mouth fluid, and the decrease in the activity of lysozyme (2.3 times), indicate a high microbial contamination of the oral cavity several times in the mouth. Conducting medical and preventive measures in the main group virtually led to the normalization of these indicators, which indicates the antibacterial effectiveness of the proposed complex. In the comparison group, there were no significant changes for one year. In the blood serum of workers of tire production, elevated values of PFA (4 times, indicating the presence of inflammatory reactions in the body), decreased by 1.5 times the level of IT (decrease in the effectiveness of systems of nonspecific resistance), the rate of IT / ZPA - 3 times (change in the system of protease inhibitors). Conducting preventive measures contributed to a decrease in serum total proteolytic activity in the main group of workers in 1 year - by 47.5%, which corresponded to the normal level, the

increase in trypsin inhibitor by 50% and trypsin inhibitor / total proteolytic activity - by 2.8 times. In the main group of workers who received the developed Complex, the activity of catalase in serum after 3 months increased in comparison with the initial level in almost 2 times, and after 1 year - in 2,3 times, the index API thus increased by 5.6 times, and the content in the blood of MDA decreased by 2.24 times, indicating a significant improvement in antioxidant defense in the body. In addition, workers in the serum of blood had an increase compared with the norm "liver" markers - activity of alkaline transferase, alanine transferase activity and aspartate aminotransferase (1.8 times, 3.2 times and 2.4 times respectively). In the main group of workers, which received the complex, the activity of alkaline phosphatase, alanine transferase activity and aspartate aminotransferase in 1 year decreased by 1.5 times, 2.9 times and 2.2 times respectively, approaching the norm, indicating the hepatoprotective effect of the complex. In the comparison group, these indices did not change significantly.

Research conducted in the initial state showed that in the majority of workers involved with tire production, under the influence of regulated chewing load, there was a decrease in the blood flow of the gums, that indicates a spasm of the capillaries (instead of expansion), and as a result, reduction of the color coordinates of the gum x, y, z, indicating a violation of the functional state of the microcapillary bed. As a result of treatment and prophylaxis measures in 6 months in the main group of patients, the reaction of microcapsules to the chewing load has changed: the spasm of the capillaries has significantly decreased and there has been a certain increase in blood flow in them, which is a normal physiological response to the Chewing load that remained at this level and through 1 year. In addition, there was a rather strong coloration of the gum mucus by Schillera-Pisareva solution in the short-wave (460 nm) and long-wave (660 nm) regions of the visible spectral range of electromagnetic waves, indicating a low efficiency of the functioning of the protective barrier system of the gum, "hyaluronic acid - hyaluronidase" and the presence of glycogen reserve polysaccharide in the gums that accompanies inflammatory processes in the periodontal tissues. Under the

influence of treatment and prophylactic measures in the working tire production gingiva coloration after the Schillera-Pisareva solution significantly decreased as in the wavelengths of 460 nm, which characterizes the decrease in the permeability of the gum mucosa for the dye, and in the region of 660 nm, which characterizes the decrease in glycogen concentration in the gums, and therefore, a decrease in the degree of inflammation in them. The status of barrier protection in the main working group remained at the reached level and after 1 year. At the same time, in the comparison group, the normalization of the functional state of the microcapillary bed of gum and their barrier protection during 1 year were not significantly observed.

Key words: tire production, stomatological status, oral liquid, blood, genes, prophylaxis.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Михальченко С.В. Экспериментальное обоснование профилактики и лечения заболеваний тканей пародонта у рабочих шинного производства / С.В. Михальченко, О.А. Макаренко, С.А. Шнайдер // Вісник стоматології. – 2018. № 2. – С. 8-13. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
2. Михальченко С.В. Биохимические исследования ротовой жидкости рабочих шинного производства в процессе лечебно-профилактических мероприятий / С.В. Михальченко, О.В. Деньга, О.А. Макаренко // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2018. № 2. – С. __-__. *Участь здобувача полягає у проведенні клініко-лабораторних досліджень, заборі матеріалу для біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

3. Михальченко С.В. Влияние лечебно-профилактических мероприятий на биохимические показатели сыворотки крови работников шинного производства / С.В. Михальченко, О.В. Деньга, О.А. Макаренко // Вестник морской медицины. – 2018. № 2. – С. __-__. *Участь здобувача полягає у проведенні клініко-лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

4. Михальченко С.В. Биофизические показатели состояния функциональных реакций в полости рта у рабочих шинного производства / С.В. Михальченко, Э.М. Деньга // Scientific Pages. – 2018. № 11. – С. 7-11. *Участь здобувача полягає у проведенні досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

5. Михальченко С.В. Клиническая оценка стоматологического статуса рабочих шинного производства в процессе проведения лечебно-профилактических мероприятий / С.В. Михальченко, О.В. Деньга, С.А. Шнайдер // EESJ. – 2018. № 5. – С.35-39. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

6. Михальченко С.В. Оценка стоматологического статуса, костного метаболизма и генетических маркеров у рабочих шинного производства / С.В. Михальченко, О.В. Деньга // Инновации в стоматологии. – 2018. № 1. – С.51-55. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних та клініко-лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

7. Михальченко С.В. Экспериментальная оценка эффективности лечебно-профилактического комплекса для рабочих резинотехнической промышленности / С.В. Михальченко // Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання: міжнародна наук.-практ. конф., м. Дніпро, 13-14 квітня 2018 р.: тези доповіді. – Дніпро, 2018. – С. 89-93.

8. Михальченко С.В. Влияние моделирования неблагоприятных факторов шинного производства и лечебно-профилактического комплекса на маркеры воспаления и антиоксидантной защиты в десне крыс / С.В.

Михальченко // Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI столітті: міжнародна наук.-практ. конф., м. Одеса, 20-21 квітня 2018 р.: тези доповіді. – Одеса, 2018. – С. 79-82.

9. Михальченко С.В. Метаболические нарушения в костной ткани крыс при моделировании негативных факторов шинного производства/ С.В. Михальченко // Медична наука та практика на сучасному історичному етапі: міжнародна наук.-практ. конф., м. Київ, 4-5 травня 2018 р.: тези доповіді. – Київ, 2018. – С. 83-86.

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ | 20 |
| ВСТУП..... | 21 |
| РОЗДІЛ 1 СТОМАТОЛОГІЧНА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ ТКАНИН ПАРОДОНТУ У ПРАЦІВНИКІВ ШИННОГО ВИРОБНИЦТВА (огляд літератури) | 27 |
| 1.1. Технологічний процес виробництва шин та фактори ризику для здоров'я працюючих та населення. | 28 |
| 1.2. Вплив чинників гумового виробництва на стоматологічне здоров'я працівників..... | 39 |
| 1.3. Профілактика та лікування стоматологічних захворювань у працівників з шкідливими факторами виробництва. | 43 |
| РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ..... | 50 |
| 2.1. Обґрунтування мети досліджень..... | 50 |
| 2.2. Дизайн експериментальних і клінічних досліджень | 51 |
| 2.3. Методи дослідження..... | 53 |
| 2.3.1. Клінічні методи дослідження | 53 |
| 2.3.2. Експериментальні методи дослідження..... | 53 |
| 2.3.3. Біохімічні методи дослідження ротової рідини..... | 54 |
| 2.3.4. Молекулярно-генетичні дослідження..... | 55 |
| 2.3.5. Біофізичні методи дослідження. | 56 |
| 2.3.6. Статистична обробка даних. | 57 |
| РОЗДІЛ 3 ДОСЛІДЖЕННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ, ГЕНЕТИЧНИХ, БІОХІМІЧНИХ ТА БІОФІЗИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У РОБІТНИКІВ ШИННОГО ВИРОБНИЦТВА | 58 |
| 3.1. Оцінка стоматологічного статусу працівників шинного виробництва. | 58 |
| 3.2. Молекулярно-генетична оцінка схильності до захворювань тканин пародонту у робітників заводу із виробництва гумових шин..... | 59 |

| | |
|---|-----|
| 3.3. Біохімічна оцінка показників ротової рідини та крові у працівників шинного виробництва..... | 62 |
| 3.4. Денситометрична оцінка стану кісткового метаболізму у працівників, пов'язаних із виробництвом шин. | 66 |
| РОЗДІЛ 4 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ, РОЗРОБЛЕНИХ ДЛЯ ПРАЦІВНИКІВ ШИННОГО ВИРОБНИЦТВА..... | 68 |
| РОЗДІЛ 5 КЛІНІЧНА ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ РОЗРОБЛЕНИХ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ДЛЯ ПРАЦІВНИКІВ ШИННОГО ВИРОБНИЦТВА..... | 75 |
| 5.1. Клінічна оцінка ефективності лікувально-профілактичного комплексу..... | 75 |
| 5.2. Оцінка біохімічних показників ротової рідини та крові робітників шинного виробництва в процесі лікувально-профілактичних заходів. | 79 |
| 5.3. Біофізичні показники функціонального стану мікрокапілярного русла, бар'єрного захисту ясен..... | 88 |
| РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ... | 93 |
| ВИСНОВКИ..... | 109 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... | 112 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... | 113 |
| ДОДАТОК А..... | 140 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

| | |
|------------|--|
| АЛТ | аланінамінотрансфераза |
| АСТ | – аспартатамінотрансфераза |
| АОС | антиоксидантна система |
| АПІ | – антиоксидантно-прооксидантний індекс |
| ГТВ | – гумотехнічні вироби |
| ЗПА | – загальна протеолітична активність |
| ІТ | – інгібітор трипсину |
| КБЕ | – клітини букального епітелію |
| КПЕ | – карієспрофілактична ефективність |
| КФ | – кисла фосфатаза |
| ЛФ | лужна фосфатаза |
| МДА | малоновий деальдегід |
| МІ | мінералізуючий індекс |
| ПОЛ | перекисне окислення ліпідів |
| СД | – ступінь дисбіозу |
| Ш-П індекс | Шилера-Писарева індекс |
| РМА % | папілярно-маргінально-альвеолярний індекс |
| СРІТN | Community Periodontal Index Treatment of Needs |

ВСТУП

Актуальність теми. Шинне виробництво є одним з найнебезпечніших щодо ризику техногенної денатурації природного середовища [61, 88, 105, 121, 201]. За оцінками експертів ВООЗ виробничий процес виготовлення шинної гуми може стати джерелом надходження в атмосферу 150 різних токсичних та канцерогенних речовин [161]. Ще наприкінці минулого сторіччя Ліонська декларація Міжнародної агенції з вивчення раку віднесла підприємства гумової та шинної промисловості до канцерогенонебезпечних [186]. Вразливими до дії промислових отрут є не тільки безпосередньо працівники підприємств, а також і мешканці територіально близьких до підприємства населених пунктів [88, 155, 181, 200, 213]. Незважаючи на існуючі санітарні норми за певних умов (температурна інверсія, несприятливий напрямок вітру) концентрація поллютантів у повітрі таких міст та селищ може перевищувати рекомендовані безпечні рівні. Щодо працюючих, то велике значення має стан виробничої ділянки, загальний стаж роботи на підприємстві, з яким корелює тривалість експозиції шкідливих факторів виробничого середовища [151, 156, 163, 177, 189, 191, 216, 218, 221].

Виробництво шин для різних видів автотехніки – складний багатостадійний технологічний процес. Основними стадіями його є виготовлення гумових сумішей, подрібнення, виготовлення борта та каркасу, вулканізація та навантажувальні тести перевірки якості. Сировина для виготовлення шин містить пігменти, різноманітні хімічні речовини, природний та синтетичний каучук, метали та їх оксиди, кевлар, віскоза, нейлон, фталевий ангідрид, діафен, пластмаси, неорганічна сірка, технічний вуглець, активатори, пом'якшувачі тощо [61, 88, 121, 133].

Фахівці розглядають наступні основні еколого-гігієнічні проблеми, пов'язані із функціонуванням підприємств з виробництва шин: забруднення атмосферного повітря викидами на різних етапах технологічного циклу,

забруднення водоймів та водоносних підземних горизонтів сточними водами підприємств а також забруднення ґрунту твердими відходами.

Виробничий процес виготовлення шин з санітарно-гігієнічної боку характеризується виділенням в повітря робочої зони пилу, парів шкідливих речовин (діоксид сірки, бензин, фенол, діоксид азоту, оксид вуглецю тощо), підвищеним рівнем шуму, температури і вологості.

Дослідження поширеності стоматологічних захворювань серед працівників гумового виробництва показали, що у цьому контингенті значно частіше зустрічаються ураження твердих тканин зубів та пародонту [28], при цьому частота стоматологічної патології корелювала з тривалістю стажу [45].

Але комплексних профілактичних заходів, враховуючих патогенез порушень, генетичну схильність до захворювань тканин пародонту серед працівників шинного виробництва не проводилось. Тому тема дисертаційної роботи, на наш погляд, є актуальною для практичної та теоретичної стоматології.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана у відповідності із планами науково-дослідницьких робіт ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» «Удосконалити профілактику та лікування основних стоматологічних захворювань у пацієнтів на тлі зниженої неспецифічної резистентності, обумовленої антропогенними та біогеохімічними макро-та мікроелементами» (Шифр НДР: НАМН 089.13 № ДР 0113U000532).

Здобувач є співвиконавцем окремих фрагментів вказаної теми.

Мета та завдання дослідження. Підвищення ефективності профілактики та лікування захворювань тканин пародонту у працівників шинного виробництва за рахунок патогенетично обумовленого лікувально-профілактичного комплексу препаратів детоксикаційної, адаптогенної, антиоксидантної, протизапальної та імуномодулюючої дії.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні завдання:

1. Провести вивчення частоти та структури стоматологічних захворювань у робітників шинного виробництва і дати порівняння із стоматологічним статусом робітників з іншими професійними негативними факторами (хімічне, металургійне та інші виробництва).

2. Провести молекулярно-генетичну оцінку вирогідності порушень в системах детоксикації, запалення та антиоксидантного захисту у робітників шинного виробництва.

3. Оцінити за допомогою денситометричних досліджень стан кісткового метаболізму у робітників шинного виробництва.

4. Спектроколориметрично оцінити стан бар'єрного захисту та ступінь запалення тканин пародонту у робітників шинного виробництва.

5. Експериментально на тваринах оцінити ефективність розробленого для працівників шинного виробництва лікувально-профілактичного комплексу.

6. Провести клінічну та клініко-лабораторну оцінку ефективності розроблених лікувально-профілактичних заходів у працівників шинного виробництва.

Об'єкт дослідження – патологічні порушення в тканинах пародонту робітників шинного виробництва.

Предмет дослідження – профілактика та лікування захворювань тканин пародонту у робітників шинного виробництва.

Методи дослідження:

клінічні – для оцінки стоматологічного статусу працівників шинного виробництва та ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу;

епідеміологічні – для оцінки структури та розповсюженості стоматологічних захворювань у працівників шинного виробництва;

експериментальні на тваринах – для вивчення механізму дії препаратів лікувально-профілактичного комплексу при моделюванні негативних умов шинного виробництва;

клініко-лабораторні – для кількісної оцінки безпосередніх та віддалених результатів дії запропонованих лікувально-профілактичних заходів;

статистичні – для визначення достовірності отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів.

Показано, що стоматологічний статус робітників шинного виробництва гірше ніж середні показники його по Україні та у робітників підприємств металургійної (карієс зубів більше в 1,32 рази, ускладнений карієс – в 1,45 разів), хімічної (карієс зубів більше в 1,68 разів, ускладнений карієс – в 1,18 разів) та гірнорудної промисловості (карієс зубів більше в 1,21 рази, ускладнений карієс – в 1,23 рази).

Вперше показано, що у робітників шинного виробництва в порівнянні з нормою мають місце системні порушення біохімічних показників ротової рідини (збільшення активності еластази в 9,63 рази, КФ – в 1,9 рази, вмісту МДА – в 2,46 рази, уреазы – в 5,3 рази, ступеню дисбіоза – в 11,4 рази та зменшення активності каталази – в 3 рази, лізоциму – в 2 рази, а індексу АПІ – в 4,6 рази) та сироватки крові (збільшення ЗПА в 2 рази, активності АЛТ – в 3 рази, АСТ – в 2,3 рази та зменшення інгібітору трипсіну 1,55 рази, активності каталази – в 2,36 рази, індексу АПІ – в 6 разів).

Вперше показано, що у генах робітників шинного виробництва, що відповідають за запальні процеси, остеогенез та мінеральний обмін, першу та другу фазу детоксикації мають місце суттєві порушення (в генах IL6 – 100% гетерозіготи, CTR – 29% гетерозіготи і 79% мутації, NAT2 – 71% гетерозіготи і 21% мутації та IL-1 β – 66,7% гетерозіготи і 33,3% мутації), що перевищують аналогічні генетичні порушення у робітників металургійної, хімічної та гірнорудної промисловості і які необхідно враховувати при розробці лікувально-профілактичних заходів.

Вперше в експерименті при моделюванні у щурів основних шкідливих факторів шинного виробництва показана висока ефективність розробленого

лікувально-профілактичного комплексу препаратів детоксикаційної, адаптогенної, антиоксидантої, протизапальної та імуномодулюючої дії (зменшилися в яснах тварин у порівнянні з групою «модель виробничих факторів» активність еластази – в 1,35 рази, вміст МДА – в 1,36 рази, атрофія альвеолярного відростка – в 1,15 рази та збільшились активність каталази – в 1,17 рази та індекс АПІ – в 1,65 рази).

Вперше показана висока клінічна ефективність розробленого патогенетично обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу для робітників шинного виробництва при якому за 2 роки спостережень карієспрофілактичний ефект склав 29,7%, індекс РМА% в порівнянні з вихідним станом зменшився в 1,46 рази, а кровоточивості – в 1,29 рази, а індекси гігієни – в 1,78 рази.

Вперше клініко-лабораторними методами показана висока ефективність розробленого лікувально-профілактичного комплексу по нормалізації стану мікрокапілярного руслу пародонту (збільшення кровотоку в капілярах під дією жувального навантаження - кольорові координати ясен Δx , Δy , Δz збільшувались відповідно на +1,4; +1,7; +2,3 відн. од.) та бар'єрного захисту слизової ясен (збільшення коефіцієнту відбиття світла видимого діапазону електромагнітних хвиль яснами після пофарбування розчином Ш-П в середньому на 20%).

Практичне значення отриманих результатів.

Розроблений та апробований в клініці лікувально-профілактичний комплекс для робітників шинного виробництва дозволяє істотно підвищити ефективність профілактики і лікування основних стоматологічних захворювань у них. При цьому нормалізувалися біохімічні показники ротової рідини та крові, функціональний стан мікрокапілярного русла тканин пародонту та їх захисний бар'єр.

Запропонований для робітників шинного виробництва лікувально-профілактичний комплекс впроваджено в клінічну практику КЗ Білоцерківської міської ради «Дитяча стоматологічна поліклініка» м. Біла

Церква, консультативно-поліклінічного відділу ДУ «ІСЦЛХ НАМН» м.Одеса. Матеріали дисертації включені в навчальний процес Одеського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором спільно з науковим керівником розроблено план досліджень, визначені мета й завдання, написані статті. Автором самостійно обрані методи дослідження і написана дисертаційна робота. Експериментальні, клінічні й лабораторні дослідження виконані автором сумісно із співробітниками відділу епідеміології та профілактики стоматологічних захворювань, лабораторії біохімії, сектору біофізики ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України».

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації представлені та обговорені на міжнародній науково-практичній конференції «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання» (Дніпро, 2018), міжнародній науково-практичній конференції «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.» (Одеса, 2018), міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука і практика на сучасному історичному етапі», (Київ, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць, із них 6 статей (2 статті – за кордоном та 4 – в наукових спеціалізованих журналах України, рекомендованих для публікації результатів дисертаційних робіт), 3 тези доповідей на наукових конференціях.

Об'єм і структура дисертації. Дисертація викладена на 142 сторінках принтерного тексту, ілюстрована 25 таблицями. Складається зі вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел (222 джерел літератури, із них 71 – латиницею).

РОЗДІЛ 1
СТОМАТОЛОГІЧНА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ, ДІАГНОСТИКА ТА
ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ ТКАНИН ПАРОДОНТУ У ПРАЦІВНИКІВ
ШИННОГО ВИРОБНИЦТВА
(огляд літератури)

Шинне виробництво є одною з найбільш динамічних в плані перспектив розвитку галузей промисловості [210]. Зростаюча кількість автомобілей у світі вимагає все більшої кількості шин, які сьогодні адаптовані не лише до умов експлуатації (бездоріжжя, екстремальний клімат, тип автотранспортного або авіаційного засобу) але й до індивідуальних потреб користувачів (інтегровані системи зворотнього зв'язку, індивідуальний профіль протектора) [16, 19, 44, 119, 142]. Загалом у світі нараховується близька 500 потужних виробників шин як продають до мільярда одиниць шин щорічно. Лише у США на рік продається шин на загальну суму 19 мільярдів доларів [158].

Але шинне виробництво є одним з найнебезпечніших виробництв щодо ризику техногенної денатурації природного середовища [61, 88, 105, 121, 170, 175, 176, 201, 204, 212, 217]. За оцінками експертів ВООЗ виробничий процес виготовлення шинної гуми може стати джерелом надходження в атмосферу 150 різних токсичних та канцерогенних речовин [154, 161, 172, 184, 208]. Ще наприкінці минулого сторіччя Ліонська декларація Міжнародної агенції з вивчення раку віднесла підприємства гумової та шинної промисловості до канцерогенонебезпечних [16, 186].

Фахівці з клінічної епідеміології та соціальної медицини визначають два основних контингенти населення, вразливих до дії промислових отрут – це безпосередньо фахівці підприємств, а також мешканці територіально близьких до підприємства населених пунктів [88, 124, 136, 144, 148, 155, 164, 165, 166, 174, 179, 181, 200, 213]. Незважаючи на існуючі санітарні норми за певних умов (температурна інверсія, несприятливий напрямок вітру)

концентрація поллютантів у повітрі таких міст та селищ може перевищувати рекомендовані безпечні рівні [3, 8, 129, 157, 168, 182, 194, 195, 180]. Щодо працюючих, то велике значення має виробнича ділянка, загальний стаж роботи на підприємстві, з яким корелює тривалість експозиції шкідливих факторів виробничого середовища [71, 151, 156, 163, 171, 177, 178, 183, 185, 187, 189, 190, 191, 192, 196, 198, 202, 206, 207, 209, 214, 215, 216, 218, 221].

1.1 Технологічний процес виробництва шин та фактори ризику для здоров'я працюючих та населення

Сьогодні виробництво шин для різних видів автотехніки – складний багатадійний технологічний процес. Основними стадіями його є виготовлення гумових сумішей, подрібнення, виготовлення борта та каркасу, вулканізація та навантажувальні тести перевірки якості. Сировина для виготовлення шин містить пігменти, різноманітні хімічні речовини, природний та синтетичний каучук, метали та їх оксиди, кевлар, віскоза, нейлон, фталевий ангідрид, діафен, пластмаси, неорганічна сірка, технічний вуглець, активатори, пом'якшувачі тощо [61, 88, 121, 133, 166, 214].

У змішувачах відбувається гомогенізація сировини для одержання однорідної гумової суміші, яка після охолодження нарізається на пасма та транспортується до технологічних ділянок, що виготовляють так звану «зелену», невулканізовану шину. Після автоматичного прокатного пресу, що з'єднує всі частини шини разом, зелена шина надходить на вулканізацію під час якої вона отримує кінцеву форму та рисунок протектора. Спеціальним гарячим лекалом шину вигинають та вулканізують, наносячи рисунок протектора, маркування виробника та стандартні позначення на боковину шини. Температура, при якій проходить вулканізація, перевищує 300 °С, термін експозиції складає 12-25 хвилин й залежить від розміру шини [1, 9, 14, 17, 76, 79, 108, 110, 114, 123, 130, 147].

Наступна перевірка шин не обмежується візуальним оглядом. Сьогодні широко використовують методи рентгенівської дефектоскопії, вибіркоче дослідження зразків структури шини [162, 169].

Фахівці з медичної екології розглядають наступні основні еколого-гігієнічні проблеми, пов'язані із функціонуванням підприємств з виробництва шин: забруднення атмосферного повітря викидами на різних етапах технологічного циклу, забруднення водоймів та водоносних підземних горизонтів стічними водами підприємств, а також забруднення ґрунту твердими відходами [159, 183, 185, 190, 202, 207, 217].

Найбільше значення серед атмосферних поллютантів мають оксиди нітрогену (азоту) та сульфуру (сірки). Діоксид азоту є потужним окиснювачем, що має виражену подразнюючу дію при впливі на біологічні тканини. Вдихання діоксиду азоту призводить до токсичного набряку легенів, за рахунок абсорбції продуктів розпаду білка можлива загальнотоксична дія [192].

Діоксид сірки чинить подразнюючу дію на слизові оболонки, викликає хронічну обструктивну хворобу легенів. Описані також розлади з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (хронічний гастрит, езофагіт), системи кровотворення (анемія, лейкопенія, нейтропенія), очей (гострий та хронічний кон'юнктивіт, кератит), статеві системи (порушення менструального циклу у жінок, азооспермія у чоловіків), ураження емалі зубів.

При надходженні до атмосферного повітря сумішей аліфатичних вуглеводів виникають неврозоподібні стани, кон'юнктивіти, хронічна патологія дихальної системи, імунодепресія, диспептичні явища, ураження слизових та шкіри.

Бензол є потужним канцерогеном й мутагеном, який чинить ембріотоксичну та тератогенну дію, викликає апластичну анемію, у високих дозах може викликати судоми та наркотичний ефект. Описані випадки захворювання пародонта у працівників цехів, де бензол вироблявся або

використовувався під час технологічного циклу. Крім того, при хронічній інтоксикації бензолом частіше виникає карієс зубів.

Стірол має подразнюючий, шкірно-резорбтивний, сенсibiliзуючий, ембріотропний, гонадотропний, мутагенний, тератогенний та канцерогенний ефект. Навіть при концентраціях, що не перевищують гранично допустимих, у працівників розвиваються прояви токсичного гепатиту, астено-вегетативного синдрому. Так звана «стирольна хвороба» об'єднує такі симптомокомплекси, як диспептичний синдром, синдром вегетативної дисфункції, помірні зміни гемограми у вигляді лейкопенії та відносного лімфоцитозу.

Ще один потужний канцероген – бензапірен, який здатний викликати рак легенів, лейкози та рак слизової оболонки порожнини рота [211].

Дівініл чинить гонадотропну, тератогенну, мутагенну та канцерогенну дію. Хронічний вплив цієї сполуки викликає ангіодистрофічні розлади та прояви соматоформної вегетативної дисфункції, пригнічення клітинної ланки імунітету, стійкої гіпотензії.

Манган (марганець), що входить до складу легованих сталей, які використовуються для виробництва протекторів, є протоплазматичною отрутою з полімодальною дією. При ураженні ендокринної системи виникає гіперплазія щитоподібної залози, клінічно маніфестований або субклінічний гіпотиреоз, репродуктивні порушення. Марганець проявляє властивості гаптена, його вплив призводить до сенсibiliзації організму. Крім того, марганець здатний пригнічувати процеси резорбції у кістковій тканині, водночас активуючи лужну фосфатазу.

Одним з найбільш специфічних для хронічної інтоксикації марганцем уражень є ушкодження структур ЦНС, що веде до виражених екстрапірамідних розладів та когнітивних порушень.

Ще один токсикант, який визначає рівень екологічної безпеки – монооксид карбону. Цей газ викликає гемічну гіпоксію, обумовлюючи

ураження ЦНС у вигляді астенії, енцефалопатії, порушень дихання та функції серцево-судинної системи.

Виробничий процес виготовлення вантажних, легкових та легковантажних шин з санітарно-гігієнічного боку характеризується виділенням в повітря робочої зони пилу, парів шкідливих речовин (діоксид сірки, бензин, фенол, діоксид азоту, оксид вуглецю), підвищеним рівнем шуму, температури і вологості [124, 135, 165, 185, 192].

Найбільш небезпечні для здоров'я працівників є цехи, де виконують підготовчі операції. Для технологічних приміщень характерна висока запиленість повітряного середовища у сполученні з дискомфортом мікрокліматом та впливом виробничого шуму. Одним з основних компонентів гумових сумішей є технічний вуглець (сажа), що містить поліциклічні ароматичні вуглеводні, в тому числі бензапірен.

Під час вулканізації утворюються токсичні вулканізаційні гази, шум від технічного обладнання. Аналіз вулканізаційних парів дозволив виділити 5 основних груп хімічних речовин: органічні сполуки сірки (30%), аміни (10%), ароматичні вуглеводні (24%), альдегіди, кетони (20%), а також парафіни і нафтени.

Основними джерелами хімічного забруднення є завантажувальні бункери хімікатів, конвеєри сажоподачі, гумозмішувачі, екструдери, віброшушники та віброконвейери. Із завантажувальних бункерів у повітря робочої зони можуть надходити фталевий ангідрид, оксид цинку, каніфоль, пил стирольно-інденової смоли, кремнія діоксид, N-(1-метилетил)-N-фенілфеніллен, 1,2-дігідро-2,2,4-триметілхінолін, а також N-циклогексилбентіазол-2-сульфенамід. З конвеєрів сажоподачі крім власне сажі, у повітря надходять дібутилфталат, сірчастий ангідрид, окисл вуглецю, бутен, аліфатичні вуглеводні C1-C10, технічна сірка, N-циклогексилбентіазол-2-сульфенамід, фталевий ангідрид, цинка оксид, каніфоль, пил стирольно-інденової смоли, кремнія діоксид, дівініл та ізопрен. З екструдорів можливе надходження монооксиду вуглецю, сірчастого

ангідриду, стиролу, бутену, гідроокису натрію, аліфатичних вуглеводнів C1-C10. Із вібросушилок та віброконвеєрів у виробниче середовище надходять моноксид вуглецю, сірчастий ангідрид, бутен, стирол, натрію гідроксид, аліфатичні вуглеводні (C1-C10), іхопрен, дівініл та дібутилфталат. З барабанів для зберігання гранул та ексгаустерів може надходити пил гуми та гідроксид натрію. Через нижні та верхні затвори гумозмішувачів в атмосферу надходять сажа, N-циклогексилбентіазол-2-сульфенамід, фталієвий ангідрид, цинка оксид, каніфоль, пил стирольно-інденової смоли, N-(1-метілетил)-N-фенілфенілен, 1,2-дігідро-2,2,4-триметілхінолін, кремнію оксид, технічна сірка, моноксид вуглецю, хлористий водень, аліфатичні та ароматичні вуглеводні. З грануляторів можливі викиди неорганічного пилу, який містить від 20 до 70% оксиду кремнію, сажа, оксид вуглецю, сірчастий ангідрид, хлористий водень, бутен, алкани та похідні бензолу. Подібний спектр поліутантів надходить також й з під вальців. З барабанних сушилок у повітря надіодить технічна сажа (неорганічний карбон), а з стрейнерів, які здійснюють очітку гумової суміші від домішок – окис вуглецю, сірчастий ангідрид, хлористий водень, бутен, аліфатичні та ароматичні вуглеводні.

Для ізоляції листових гум використовують стеаринову суспензію, яка є сумішшю стеарину та соди, розмішаною у воді, для виготовлення гранул – коалінова суспензія (містить до 11,7% каоліну). Процеси фасування, транспортування та грануляції цих речовин супроводжується виділенням неорганічного пилу, аліфатичних вуглеводнів C1-C10.

У приміщеннях контрольних лабораторій, де проводиться аналіз якості гумових сумішей та інші заходи технічного контролю можливе забруднення виробничого середовища оксидом вуглецю (II), сірчастим ангідридом, хлористим вуглеводнем, бутеном, аліфатичними та ароматичними вуглеводнями, дібутилфталатом, дівінілом та ізопреном.

Виготовлення герметизуючих прошарків та гермошару супроводжується виділенням в атмосферу оксиду вуглецю (II), сірчастого

ангідриду, бутену, хлористого водню, алканів та карбоциклічних сполук, дівінілу та ізопрену.

На етапі нанесення захисної емульсії на поверхню готової шини можливе забруднення повітря робочої зони гідроксидом натрію, стиролом та зваженими речовинами.

За даними роботи [88] провідним фактором, що визначає рівень антропогенного навантаження у районі розташування шинного виробництва, є забруднення атмосферного повітря окислами азоту (перевищення ГДК у 1,12 разу, сполуками мангану – у 1,42 разу, сірчастого ангідриду – у 1,52 разу, формальдегіду – в 1,66 разу, зважених речовин – в 1,59 разу. Найбільший внесок у величину сумарного канцерогенного ризику належить викидам бензину (43,9-70,8%), стиролу (0,5-55,6%), бензолу (0,2-25,4%) та сажі (0,1-3,2%). Відповідно, найбільший внесок у неканцерогенний ризик вносять неорганічний пил (31-96%) та керосин (38%). При цьому основними органами-мішенями є органи дихання. Це, зокрема підтверджується зростанням частоти захворювань органів дихання у дітей, в тому числі бронхіальною астмою та пневмоніями. Крім того, значущі кореляційні зв'язки були знайдені між показниками сумарного забруднення атмосферного повітря та поширеністю хвороб ендокринної системи, а також природженими вадами розвитку. Щодо дорослого населення, то серед жителів населених пунктів територіально близьких до підприємств шинного виробництва, то достовірні відмінності показників захворюваності у порівнянні з умовно чистим районом відстежуються рідше ніж для дитячого населення, однак наявною є тенденція до збільшення числа випадків ХОХЛ.

У дисертаційному дослідженні [134] показано, що умови праці в шинному виробництві характеризуються комбінованим впливом на організм робітників комплексу несприятливих факторів різноспрямованої дії, провідним з яких є забруднення повітря робочої зони хімічними речовинами, використовуваними в технологічному процесі (пил технічного вуглецю, бензин, каніфоль, сажа, оксид вуглецю, вуглеводні, діоксид сірки та ін.),

несприятливий мікроклімат, шум, тяжкість праці. Умови праці робітниць шинного виробництва відповідають третьому класу другого ступеня ризику. Автором встановлено високий рівень ЗВУТ і загальної захворюваності серед працівниць шинного виробництва, ніж у контрольній групі ($p < 0,01$). Провідною патологією є хронічні запальні захворювання репродуктивної сфери. Найбільш висока гінекологічна захворюваність виявлена серед працівниць у віковій групі 20-29 років ($55,0 \pm 11,12\%$). У дітей робітниць шинного виробництва, в порівнянні з показниками контрольної групи, загальна захворюваність в 1,4 рази вище, абсолютні показники фізичного розвитку нижче ($p < 0,01$). У структурі загальної захворюваності дітей основної групи провідне місце займають хвороби органів дихання ($60,64\%$). Частота алергічних захворювань у дітей робітниць шинного виробництва становить $28,8 \pm 3,4\%$, що достовірно вище, ніж у контрольній групі $17,3 \pm 4,2\%$ ($p < 0,05$). Клінічними особливостями алергічних захворювань є: дебют в молодшому віці, більш важкий перебіг, раннє формування поєднаних форм на тлі розвитку сенсibilізації до різних груп неінфекційних алергенів [134].

У дітей основної групи знижена природна резистентність за показниками активності лізоциму слини, бактерицидності шкіри ($p < 0,002$), поверхневої та глибокої аутофлори ($p < 0,001$). Поряд з цим має місце зниження синтезу гамма інтерферону, висока продукція інтерлейкіну-4 і загального імуноглобуліну E ($p < 0,001$).

Дослідження показали, що частота патології щитовидної залози серед працівників шинного виробництва у жінок становила $50,67\%$ ($n = 113$), а у чоловіків $25,93\%$ ($n = 56$). Найвищі рівні патологічної ураженості визначені у підготовчому та у каландровому цехах [57, 58, 59].

Проведений великий комплекс досліджень підприємств гумової промисловості – шинного виробництва і гумо-технічних виробів на різних стадіях технологічного процесу показав, що в повітряному середовищі цехів постійно присутні нітрозаміни [119, 141]. В шинному виробництві найбільші концентрації сполук виявлено в підготовчому цеху на процесах змішування

компонентів гуми, а також в цеху вулканізації. На цих технологічних ділянках концентрації НДМА може перевищувати гігієнічний норматив до 29 разів за середніми даними і до 55 разів – за максимальними; для НДЕА перевищення ГДК може становити до 38 та 60 кратностей відповідно. Показано, що сумарні дози канцерогенів, які може отримати працівник цього виробництва за 30 років виробничої діяльності, перевищують порогову величину до 26 разів.

У дослідженні російських вчених [120] виявлено вплив шкідливих чинників виробничого середовища на розвиток плоду при вагітності у жінок, зайнятих в умовах шинного виробництва.

У дослідженні американських вчених показано, що карбонмісткі сполуки є важливим компонентом забруднення атмосферного повітря чинять несприятливий вплив на здоров'я населення, однак досі бракує фундаментальних досліджень, які б відстежували віддалені наслідки такого впливу [200].

В іншому дослідженні показана доцільність врахування наявності наночастинок у складі викидів в атмосферу та у повітря робочої зони від діяльності шинних підприємств. Автори провели пілотне дослідження яке показало, що вміст наночастинок у цих викидах складає від 8900 до 77600/ см³, при цьому залишається відкритим питання оцінки стану здоров'я працівників, які мають професійний контакт з подібними наночастиками [181].

Фахівці з Генуї оцінили генотоксичні ризики для працівників гумово-шинного виробництва [155]. За даними їх систематичного огляду основними генотоксичними сполуками є ароматичні аміни, поліциклічні ароматичні вуглеводні, нітрозаміни. На думку авторів є доцільним впровадження методів біотестування на шинному виробництві для визначення ступеня ризику для здоров'я населення.

На значну поширеність онкопатології серед працівників німецьких виробників шин вказано в роботі [151]. Протягом багаторічного лонгітудінального дослідження (1981-2000) вивчалася поширеність раку

легенів серед працівників, які на початок дослідження мали кількарічний досвід роботи на шинному виробництві. Як показали результати дослідження французьких та німецьких вчених, у когорті працівників шинного виробництва протягом періоду спостереження частота випадків смерті від раку була суттєво вищою від рівнів зареєстрованих національним канцер-реєстром [213].

На небезпеку поєднання куріння та впливу виробничих шкідливих факторів у працівників шинного виробництва на функцію зовнішнього дихання вказано в роботі [151]. За їх даними синергічний ефект (SI) складає для такої комбінації 2,25, тобто ризик порушень з боку органів дихання збільшується більш ніж вдвічі. На думку іранських авторів є доцільним застосування спірометрії у рутинній практиці скринінгу стану здоров'я працівників шинного виробництва. Крім того, вони звертають увагу на необхідність пропаганди здорового способу життя та профілактики куріння у працівників шинного виробництва та необхідність застосування індивідуальних засобів захисту органів дихання.

В роботі [177] проведено огляд публікацій з проблеми впливу умов праці на шинному виробництві компаній Akron Goodyear Tire та Rubber Company на частоту лейкозів серед працівників. У 50-ті роки минулого сторіччя компанія не інформувала працівників що страждали на гострий мієлоїдний лейкоз про те, що вони мають це захворювання. Працівники не усвідомлювали який ризик для здоров'я являє бензол та його похідні. Лише у 1968 році компанії виплатили відповідно до рішення суду компенсації за втрачене здоров'я родинам пацієнтів, багато з яких до того часу померли від лейкозу.

На високий рівень поширення ішемічної хвороби серця, раку сечового міхура, раку легенів та лейкемії вказано в роботі [189]. Автори провели аналіз стану здоров'я працівників з моменту відкриття шинного заводу у 1962 до 2000 року. Отримані дані довели тісний зв'язок з тривалістю роботи на підприємстві і загальним стажем на шкідливому виробництві. Основна

частина випадків захворювання на рак легенів та сечового міхура була зареєстрована у перші 20 років існування виробництва й була суттєво зменшена після впровадження системи профілактики професійної патології.

На високу ймовірність виникнення патології органів дихання у мешканців районів, близьких до підприємств гумово-шинного виробництва вказано в роботі [221].

Дослідження зв'язку умов праці з частотою раку легенів, сечового міхура, простати, молочної залози, печінки, кишковика та гортані проведено командою британських та польських вчених. За їх даними загальна частота онкопатології у працівників польських шинних заводів не відрізняється від загальноєвропейських рівнів та США, втім на польських підприємствах дещо частіше зустрічався рак молочної залози [163].

За даними [191] серед працівників шинних виробництв частіше зустрічаються хромосомні аберації. При цьому найвища частота аберацій визначалася серед працівників, що вживають тютюнові вироби, а також серед носіїв GSTT1-null мутації та EPHX1 генотипу. Дещо менші рівні поширеності цитогенетичних аномалій були притаманні для носіїв мутацій NBS1 Glu185Gln (OR 4.26, 95%CI 1.38-13.14, P=0.012), та XPD Lys751Gln (OR 0.16, 95%CI 0.02-1.25).

Приведений в роботі [216] огляд присвячено впливу на здоров'я людини бутадієну, який є одним з відомих сировинних матеріалів у шинному виробництві. Автор демонструє зростаючі потреби шинного виробництва у даній сполуці та прогнозує зростання числа захворювань пов'язаних із хронічною інтоксикацією бутадієном та його похідними.

Вважається, що частина випадків захворювань працівників шинного виробництва може пояснюватися нездоровим способом життя [218]. Втім, на думку автора, при тривалому стажі роботи на шкідливому виробництві збільшується ризик загальних захворювань, онкопатології, цереброваскулярних подій, ХОХЛ, епілепсії та психічних захворювань.

На набезпеку виникнення пухлин головного мозку у працівників шинних підприємств вказано в роботі [156]. Автори провели мета-аналіз наявних публікації та визначили відносний ризик виникнення такої патології як 0.90 (95% CI =0.79-1.02).

Слід зазначити, що всі названі літературні джерела, незважаючи на різну спрямованість, визначають у якості основних етіопатогенетичних чинників такі фактори, як прямий мутагенний та канцерогенний ефект органічних сполук, що використовуються у шинному виробництві, а також вказують на можливість непрямих впливів обумовлених хронічним окисним стресом, гіпоксією та дизрупцією рецепторів до біологічно активних сполук.

Білоцерківський шинний завод, сьогодні є приватним акціонерним товариством «РОСАВА», працює з 1972 року. За ці роки компанія виробила більше 180 млн. шин, які пройшли мільйони кілометрів по дорогах світу. Тут накопичені багатющі традиції, досвід і знання, які необхідні для виробництва високотехнологічної продукції.

Маючи найкраще в СНД високотехнологічне гумозмішувальне обладнання, компанія «РОСАВА» виробляє також товарні гумові суміші для інших виробників. В останні роки освоєно виробництво широкого спектру гумотехнічних виробів для потреб промисловості та населення. Підприємство виробляє як діагональні (нитки корду каркаса і брекера перехрещуються в суміжних шарах і мають у середній частині бігової доріжки кути нахилу ниток корду каркаса і брекера 45° - 60°) так й радіальні шини (нитки корду в усіх шарах каркаса в середній частині бігової доріжки мають кут нахилу, близький до нуля), з металокордом в каркасі і брекері (ЦМК), з кордом з текстильних волокон в каркасі і з металокордом брекере (комбіновані); з кордом з синтетичних волокон в каркасі і брекері (текстильні). Загальна кількість працівників на підприємстві перевищує 500 осіб, з них більше половини має безпосередній контакт із сировиною або готовою продукцією на різних етапах технологічного циклу.

За останні 20 років фундаментальних досліджень впливу умов праці робітників заводу на стан їх здоров'я, і зокрема на стоматологічний статус, в Україні не проводилося. Виключення складають ризикометричні дослідження, проведені фахівцями Українського гігієнічного центру [141], однак, вони стосувалися переважно оцінки канцерогенного ризику від впливу нітрозамінів. Крім того, певну тривогу викликає існування полігону твердих відходів ПАТ «Росава» (м. Біла Церква, Київська обл.), який розглядається фахівцями у якості одного з найнебезпечніших з точки зору екологічної безпеки об'єктів в Україні [149].

1.2 Вплив чинників гумового виробництва на стоматологічне здоров'я працівників

За даними інформаційного пошуку, проведеного у відкритих бібліографічних базах, безпосередні дослідження впливу умов праці на шинному виробництві на стан стоматологічного здоров'я в останні 15 років не проводилися. Наявні публікації з питань стоматологічного здоров'я працівників підприємств хімічної промисловості здебільшого стосуються нафтохімічної та газохімічної промисловості, гумотехнічного виробництва, виробництва кислот та лугів, а також питань безпеки праці на фармацевтичних підприємствах [63, 71, 75, 82, 104, 106, 135].

У зв'язку з цим нами зроблена спроба проаналізувати вплив найбільш поширених в умовах шинного виробництва поллютантів на зубо-щелепний апарат [2, 20, 25, 34, 52, 54, 91, 125, 145].

Російські вчені дослідили поширеність стоматологічних захворювань серед працівників гумового виробництва. Показано, що на відміну від контролю у цьому контингенті значно частіше зустрічаються ураження твердих тканин зубів та пародонту [4, 28, 72, 77, 81, 99, 139, 140, 152, 167, 173, 199, 203].

При дослідженні впливу умов праці на Казанському заводі резинотехнічних виробів визначено, що у працівників підприємства значно частіше реєструвалися каріозні ураження зубів, а також патологія пародонта. При цьому частота стоматологічної патології корелювала з тривалістю стажу [45].

У дисертаційному дослідженні [103] визначено, що у осіб, зайнятих на хімічному виробництві, визначається висока інтенсивність каріозного процесу, вогнища кислотного некрозу зубів, патологічна стертість, гіперчутливість зубів, запальні захворювання пародонту, патологічні процеси слизової оболонки порожнини рота, серед яких переважають передраки, що визначає високу потребу в проведенні комплексної санації порожнини рота, постійному диспансерному спостереженні, систематичній профілактиці і реабілітації протягом усього періоду роботи на виробництві. Структура стоматологічної захворюваності обумовлена наявністю шкідливих виробничих факторів, залежить від віку, статі та стажу роботи на підприємстві. На підприємствах хімічного виробництва зі збільшенням стажу роботи інтенсивність каріозного процесу зменшується, кількість видалених зубів зростає; збільшується кількість людей з передраковими захворюваннями СОПР і захворюваннями пародонту. Для підвищення рівня стоматологічного здоров'я і якості життя населення автор рекомендує комплексне стоматологічне обстеження, згідно з рекомендаціями ВООЗ, моніторинг стоматологічної захворюваності робітників хімічних підприємств, виявлення шкідливих факторів зовнішнього середовища і хімічного виробництва, реорганізація системи надання стоматологічної допомоги, введення до штатного розклад стоматологічної служби медсанчастин хімічних заводів посад гігієніста стоматологічного, своєчасне диспансерне спостереження, щорічний скринінг стану слизової оболонки порожнини на онкопатологію, профілактика стоматологічних захворювань та активна санітарно - просвітницька робота та систематична пропаганда здорового способу життя [78]. Подібні рекомендації наводять й інші автори [15, 31, 78, 90, 111, 152, 153, 219]. В роботах показано, що працівники заводу

гумово-технічних виробів підпадають під вплив комплексу несприятливих факторів, у вигляді комбінації високих концентрацій токсичних речовин (бензолу, фталевого ангідриду; фенолу; окису цинку, даафену у сполученні із високою запиленістю повітря виробничих приміщень технічним вуглецем, тальком та іншими зваженими частками (PM10). Водночас на працівників впливають високі рівні середньочастотного шуму та вібрації (перевищення гранично припустимого рівня у 3-7 разу). Слід зазначити, що це дослідження було виконане 20 років тому, тобто відображає стан стандартів безпеки праці кінця ХХ сторіччя, однак висновки цього дослідження й досі актуальні.. При обстеженні порожнини рота у працівників заводу гумово-технічних виробів встановлена висока поширеність карієсу, яка склала 94% при інтенсивності 8.4. Поширеність захворювань пародонту склала 95%. Патологічна стертість зубів спостерігалася у 15% робітників. Непереносимість носіння зубних протезів у порожнині рота були у 21% обстежених. Збільшення поширеності стоматологічних захворювань у робочих виробництва гумотехнічних виробів (ГТВ) корелювало зі стажем роботи на виробництві. Шкідливі фактори виробництва гумово-технічних виробів викликають у робітників порушення ряду біохімічних показників змішаної слини. Так, активність лужної фосфатази в змішаній слині знижується в 2 рази (0,96 ммоль годину/л), активність кислої фосфатази (1,3 ммоль годину/л) і вміст кальцію (1,15 ммоль/л) змінюються незначно, рН слини до кінця робочої зміни становить 7,623-0,3. Морфологічні дослідження біоптатів тканин ясен виявили потовщення епітеліального пласта, гіперплазію клітин шііотського шару, вакуолізацію і деструкцію мітохондрій. У підслизовому шарі відзначалися розпушення волокнистих структур і їх фрагментація. Спостерігалися плазматичні клітини і макрофаги, нагругсенние чужорідними тілами.

Робітники виробництва ГТВ в 70,4% випадків потребували ортопедичної стоматологічної допомоги. Кількість осіб, які мають зубні протези, в основних цехах заводу становило $64,6\% \pm 1,9$, з них мали протези зі сталі 34,8% осіб, комбінація сталі з пластмасою 31,8%, з благородних

сплавів 10,6%. Не виявлені протези з порцеляни і металокераміки. Протези, виготовлені штампованно-паяним способом мали ознаки активної корозії вже після закінчення 3-4 місяців після їх виготовлення. Пластмасові протези змінювалися в кольорі. Виявлялися ознаки деструкції пластмаси. Запропоновано з метою зниження надходження в організм і затримки в порожнині рота пило-газової суміші, що міститься в повітрі гумо-технічного виробництва, а також нейтралізації рН слини рекомендовано ретельне дворазове полоскання газованою водою (СО₂) перед прийомом їжі і в кінці робочої зміни. З метою продовження термінів користування зубними протезами рекомендовано застосування при заміщенні дефектів окремих зубів і зубних рядів суцільнолитих металопластмасових і порцелянових протезів, а також мостовидних протезів, виготовлених безспаяним методом. Для відновлення великих включених і кінцевих дефектів зубного ряду рекомендовано застосування бюгельних шинуючих протезів і протезів з литим металевим базисом. Рекомендовано для ортопедичного лікування робітників заводу ГТВ застосовувати різні конструкції шинуючих протезів при комплексному лікуванні захворювань пародонту, в тому числі з використанням тимчасових протезів, в яких необхідно зменшити вміст залишкового мономера до мінімуму. Запропонований комплекс профілактичних і лікувальних заходів дозволив поліпшити стоматологічне здоров'я працюючих, зменшити вплив несприятливих факторів виробничого середовища на тканини порожнини рота, так, відновлений показник рН ротової рідини до норми. У 115 осіб була вилікувана непереносимість до зубних протезів, досягнуто повне одужання 65 осіб з гінгівітом, у 87 осіб із середнім ступенем генералізованого пародонтиту значно покращився стан тканин пародонта, тобто спостерігалися зменшення і зникнення кровоточивості і ціанозу ясенного краю, відсутність набряклості і гіперемії. На рентгенограмі зазначалося відсутність ознак подальшої резорбції міжзубних перегородок [5, 6, 7, 30].

1.3 Профілактика та лікування стоматологічних захворювань у працівників з шкідливими факторами виробництва

В багатьох роботах чітко простежуються поглиблення патології пародонта і твердих тканин зубів при дії різних негативних факторів гірнорудного, хімічного, металургійного та сільськогосподарського виробництва [153, 180, 203, 219, 18, 80, 83, 107, 127, 150, 92, 93, 94, 101, 126, 146, 22, 97, 143, 112, 27, 34, 91, 138, 209, 113, 125, 153, 180, 203, 219, 46, 21].

В дослідженнях останнього часу (в основному наукові роботи ДУ «ІСЦЛХ НАМН») показано, що найбільш ефективними лікувально-профілактичними заходами при наявності негативних факторів виробництва є застосування патогенетично обумовленої комплексної терапії [13, 24, 26, 43, 47, 48, 49, 50, 51, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 74, 85, 89, 99, 122].

У роботах [33, 38, 40, 41, 116,] показано негативний вплив факторів гірничорудного виробництва на стоматологічний статус робітників, а також результати застосування лікувально-профілактичного комплексу, що включає адаптоген «Біотрит С», мембраностабілізатор «лецетін ДЗ», комплекс вітамінів і мікроелементів «Алфавіт», еліксир «Лізодент», ремінералізуюча і протизапальні зубні пасти, і що дозволяє підвищити ефективність лікування і знизити рецидиви за рахунок впливу на різні ланки захисних систем організму робітників гірничорудної промисловості. Застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу препаратів у робочих призвело за час спостережень до зменшення у них індексу РМА на 16,9%, індексу кровоточивості на 24,3%, індексу Ш-П на 35,3%, зубного каменю на 54,4% , індексу Silness-Loe і Stallard на 22,5% і 11,6% відповідно, редукції карієсу зубів у 33%, що достовірно відрізнялося від групи порівняння [36]. При цьому в ротовій рідині робочих основної групи застосування ЛПК призвело до зменшення активності уреаз ($0,217 \pm 0,012$ мк-кат / л, $p < 0,01$), збільшення активності лізоциму ($0,138 \pm 0,008$ од / мл, $p < 0,01$), активності каталази ($0,327 \pm 0,018$ мкат / л, $p < 0,01$), зменшення

вмісту МДА ($0,268 \pm 0,013$ мкмоль / л, $p < 0,01$), в сироватці крові зниження загальної протеолітичної активності ($0,87 \pm 0,08$ нкат / л, $p < 0,01$), вмісту МДА ($0,32 \pm 0,04$ мкмоль / л), активності АЛТ ($0,160 \pm 0,016$ мк-кат / л) і АСТ ($0,102 \pm 0,009$ мк-кат / л, $p < 0,01$) і збільшення вмісту інгібітору трипсину ($0,918 \pm 0,063$ г / л, $p < 0,01$), активності каталази ($0,64 \pm 0,08$ мкат / л, $p < 0,01$) [39, 35], дозволила знизити інтервал коливань рН (Δ рН) в основній групі на 29% ($p < 0,05$), в порівнянні з вихідним станом і в групі порівняння ($0,22 \pm 0,015$ і $0,47 \pm 0,05$ відповідно, $p < 0,05$), що свідчить про нормалізацію функціональних адаптаційно-компенсаторних реакцій в організмі, які підтримують гомеорезіс. Крім того застосування розробленого для робітників лікувально-профілактичного комплексу дозволило нормалізувати функціональний стан мікрокапілярного русла ясен (ліквідує «негативну гіперемію» її на жувальну навантаження, оцінювану спектроколориметрически), і зменшити її бар'єрну проникність для барвників (оцінювану спектроколориметрически) і, отже, мікроорганізмів ($p < 0,05$). В динаміці спостережень за 2 роки в основній групі робітників за допомогою комплексної терапії нормалізувався число рухомих ядер КБЕ (збільшилася на 28%), амплітуда їх електрофоретичного зміщення (збільшилася на 29%), амплітуда електрофоретичного зсуву плазмолемм збільшилася більш ніж в 2 рази і відношення амплітуд зміщення плазмолемм і ядер Апл / Ая, збільшилася на 29% ($p < 0,05$), що відповідала нормальному рівню неспецифічної резистентності [37, 86].

У роботі [54] наведені результати оцінки стоматологічного статусу робітників металургійного виробництва м Дніпро, а так само вплив комплексної профілактики, яка включала колагеноутворюючі білки, антиоксидантні, протизапальні і регулюючі мікробіоценоз препарати, на клінічні показники твердих тканин зубів і тканин пародонта, біохімічні показники ротової рідини [24, 48]. Показано, що пародонтопротекторна ефективність застосування в основній групі працівників металургійного виробництва розробленого лікувально-профілактичного комплексу

розрахована за індексом Parma, склала 57%, а за індексом Мюллемана - 50%. При цьому індекс Silness-Loe в основній групі зменшився в 1,6 рази, а індекс Stallard - в 1,9 рази в той час як в групі порівняння вони не змінилися, а карієспрофілактична ефективність за 2 роки спостережень за приростом карієсу склала в середньому по групі 25,6%. При цьому в основній групі кількість пацієнтів з хорошою гігієною порожнини рота збільшилася в 2,9 рази, з задовільною гігієною порожнини рота - в 2,1 рази, а кількість пацієнтів з незадовільною гігієною зменшилася в 2,6 рази. Застосування ЛПК призвело до стійкого зниження в ротовій рідині протягом року інтенсивності ПОЛ (МДА - від $0,391 \pm 0,041$ до $0,176 \pm 0,026$ мкмоль / л) і розмноження патогенної мікрофлори (активність уреаз - від $0,381 \pm 0,032$ до $0,258 \pm 0,011$ мк-кат / л), а також збільшення активності фізіологічної антиоксидантної захисту (активність каталази - від $0,137 \pm 0,010$ до $0,262 \pm 0,034$ мкат / л) і неспецифічного антимікробного захисту (активність лізоциму - від 54 ± 7 до 129 ± 13 од / л) в порожнині рота, а так само до зниження величини коливань рН ротової рідини (Δ рН) в окремих пробах в основній групі в 2 рази, нормалізування відсотку електрофоретичної рухливих ядер клітин букального епітелію (53%) і відношення амплітуд електрофоретичних коливань плазмолем та ядер ($A_{пл}/A_{я} = 1,79 \pm 0,11$), нормалізації функціональних реакцій мікрокапілярного русла ясен на жувальне навантаження і зниження бар'єрної проникності ясен для барвника розчину Ш-П (забарвленність ясен оцінювалась спектроколориметрично).

У роботах [47, 50, 52, 55, 56, 67], показана висока ефективність лікувально-профілактичного комплексу, що включав детоксиканти, антиоксиданти, набір макро і мікроелементів, а також само препарати протизапальної і бактерицидної дії, застосованого у робочих хімічного виробництва підприємства «Азот» м. Черкаси. При цьому було показано, що у робітників заводу спостерігалось 100% порушень в генах другої фази детоксикації NAT2 (C481T) і гена CTR (C1377T), що входить в генну мережу метаболізму кісткової тканини, наявність у них в структурі індексу КПУп

17,4% каріозних порожнин , запломбованих зубів - 66,6% і віддалених - 16%. Інтенсивність карієсу зубів у робітників 20-40 років була в 2 рази вище, ускладнення - в 5,5 раз вище, а показники патологічної кишені - в 26 разів вище, ніж в середньому по Україні. Карієспрофілактична ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу за 2 роки спостережень в основній групі робочих склала 28,05%, індекс Mulleman при цьому зменшився на 63% (16,1% в групі порівняння), поширеність симптому запалення (РМА,%) зменшилася на 69,4% (в групі порівняння на 15,1%), а індекс Silness-Loe зменшився на 55,6%, що в 2 рази більше, ніж в групі порівняння (22,4%). Застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу призводило достовірно через 3 місяці в ротовій рідині до збільшення в 2 рази активності каталази ($0,16 \pm 0,02$ мкат / л), лізоциму ($0,125 \pm 0,011$ од / мл) , більш ніж в 3 рази антиоксидантно-прооксидантного індексу (7,62) і зменшення в 2,5 рази вмісту МДА ($0,21 \pm 0,02$ мкмоль / л), активності уреаз ($0,234 \pm 0,035$ мк-кат / л), в 3 рази ступеня дисбіозу ($1,27 \pm 0,19$), активності еластази ($0,53 \pm 0,07$ мк-кат / л) і в 2,5 рази кислій фосфатази ($0,31 \pm 0,02$ мк-кат / л), що свідчить про виражений антиоксидантний, антимікробний і протизапальний ефект. У сироватці крові основної групи робітників заводу «Азот» через 6 місяців зменшувалася в 2 рази активність амінотрансфераз АСТ і АЛТ ($0,0369 \pm 0,047$ мк-кат / л, $0,791 \pm 0,087$ мк-кат / л відповідно) і більш ніж в 3 рази - активність лужної фосфатази ($1,25 \pm 0,29$ мк-кат / л), що свідчить про підвищення неспецифічної резистентності і поліпшення функціональних показників печінки. У групі порівняння відповідні показники змінювалися недостовірно. За 2 роки спостережень в основній групі пацієнтів нормалізувалися метаболічні процеси в клітинах букального епітелію і рівень клітинних адаптаційно-компенсаторних реакцій, про що свідчить збільшення в 1,5 рази не тільки відсотки рухливих ядер клітин букального епітелію (47%), але і відносини амплітуд зміщення плазмол плодів та овочів ($1,75 \pm 0,10$), що наближається до фізіологічної норми. Крім того, поліпшувалося

функціональний стан мікрокапілярного русла ясен і їх бар'єрна захист від мікробного фактора. У групі порівняння робочих, які отримували тільки базову терапію, достовірних змін зазначених показників не спостерігалось.

У роботах [10, 11, 12, 53, 56] наведені результати оцінки у жінок сільськогосподарського регіону з підвищеним пестицидним навантаженням стоматологічного статусу, біохімічних показників ротової рідини та їх зміни під дією двоетапного комплексу, що включав поліфеноли винограду, препарати, що нормалізують кістковий метаболізм, джерело глікозоаміногліканов, набори макро- і мікроелементів (Well-Women). При цьому було показано, що інтенсивність карієсу зубів у них в 20-30 років ($11,88 \pm 0,90$) в 1,5 рази перевищує цей показник у робітниць того ж віку заводів хімічної і металургійної промисловості і в 3 рази – соматично здорових молодих людей України. Молекулярно-генетичне дослідження, проведене на клітинах букального епітелію методом ПЛР у мешканок м. Виноградів 35-45 років показало порушення у них в генах детоксикації першої фази Cyp3A4 в 44 % випадків, а другої фази GSTM1 – в 71,5 %. В генах відповідальних за генерацію естрогену ER – L: Pvu2 порушення мали місце в 85 % випадків і ER – L: Xba1 – в 100 %, що за наявності підвищеного пестицидного навантаження може призводити до порушення кісткового метаболізму і інших порушень в організмі, включаючи стоматологічні захворювання. В результаті проведеної комплексної терапії в основній групі жінок за 2 роки спостережень приріст карієсу зубів по індексу КПВп склав 0,78, тоді як в групі порівняння – 1,22. Редукція карієсу за 2 роки спостережень склала 36,07 %. Крім того індекс РМА % в основній групі після курсу терапії зменшився на 13 % (у групі порівняння – на 10 %). Через 6 місяців і через рік показник РМА, % в основній групі був на 10-12 % нижче, ніж в початковому стані і на 6-7 % нижче, ніж в групі порівняння. Показники рівня стану гігієни також при цьому покращали. Біохімічні дослідження ротової рідини мешканок м. Виноградів показали, що розроблений лікувально-профілактичний комплекс ефективно знижує, відносно групи

порівняння і початкового стану, активність еластази ($0,45 \pm 0,05$ мк-кат/л, $p < 0,001$, $p_1 < 0,001$), уреазы ($0,37 \pm 0,25$ мк-кат/л, $p < 0,001$, $p_1 < 0,001$), вміст малонового діальдегіду ($0,27 \pm 0,03$ ммоль/л, $p < 0,05$, $p_1 < 0,001$) і збільшує активність каталази ($0,197 \pm 0,020$ мкат/л, $p < 0,02$, $p_1 < 0,01$) і лізоциму ($0,087 \pm 0,010$ од/мл, $p < 0,001$, $p_1 < 0,001$). Профілактика, що проводилася в основній групі, дозволила знизити величину коливань рН ротової рідини в окремих пробах (ΔpH) в два рази ($p < 0,001$, $p_1 < 0,001$), збільшити кількість електрофоретичних рухливих ядер клітин букального епітелію на 46 %, а відношення амплітуд електрофоретичного зміщення плазмолем і ядер в 1,36 рази, що наближається до фізіологічної норми. Запропонований терапевтичний комплекс нормалізував в основній групі жінок функціональний стан мікрокапілярного русла ясен, посилив бар'єрний захист ясен, зменшив її проникність для барвника розчину Ш-П (на 25 %) і, отже, різних мікроорганізмів.

Висновки до розділу 1:

- Показано, що шинне виробництво є одним з найнебезпечніших виробництв щодо ризику техногенної денатурації природного середовища. За оцінками експертів ВООЗ виробничий процес виготовлення шинної гуми може стати джерелом надходження в атмосферу 150 різних токсичних та канцерогенних речовин.

- Виробничий процес виготовлення вантажних, легкових та легковантажних шин з санітарно-гігієнічного боку характеризується виділенням в повітря робочої зони пилу, парів шкідливих речовин (діоксид сірки, бензин, фенол, діоксид азоту, оксид вуглецю), підвищеним рівнем шуму, температури і вологості.

- Найбільш небезпечні для здоров'я працівників є цехи, де виконують підготовчі операції. Для технологічних приміщень характерна висока запиленість повітряного середовища у сполученні з дискомфортним мікрокліматом та впливом виробничого шуму. Одним з основних

компонентів гумових сумішей є технічний вуглець (сажа), що містить поліциклічні ароматичні вуглеводні, в тому числі бензопірен.

– За даними інформаційного пошуку, проведеного у відкритих бібліографічних базах, безпосередні дослідження впливу умов праці на шинному виробництві на стан стоматологічного здоров'я в останні 15 років не проводилися. Наявні публікації з питань стоматологічного здоров'я працівників підприємств хімічної промисловості здебільшого стосуються нафтохімічної та газохімічної промисловості, гумотехнічного виробництва, виробництва кислот та лугів, а також питань безпеки праці на фармацевтичних підприємствах.

– В останній час для профілактики і лікування стоматологічних захворювань у робітників різних виробництв зі шкідливими умовами праці почали використовуватися патогенетично обґрунтовані лікувально-профілактичні комплекси, що діють на різні системи захисту організму, впливаючи у тому числі і на показники стоматологічного статусу.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

2.1 Обґрунтування мети досліджень

Шинне виробництво є одним з найнебезпечніших виробництв щодо негативного впливу на організм працівників та забруднення природного середовища. Токсичні речовини, що містяться в розчинниках, парах і аерозолях, пил, виробничий шум і вібрація, нервова і емоційна напруженість викликають різні негативні порушення в організмі і, тим самим, призводять до патологічних змін в органах і тканинах порожнини рота, сприяють порушенню кісткового метаболізму, виникненню запальних процесів слизової оболонки порожнини рота, тканин пародонту, ураженню твердих тканин зубів.

За останні 20 років фундаментальних досліджень впливу умов праці робітників шинного заводу на стан їх здоров'я, і зокрема на стоматологічний статус, в Україні не проводилося. Виключення складають ризикометричні дослідження, проведені фахівцями Українського гігієнічного центру [141], однак, вони стосувалися переважно оцінки канцерогенного ризику. У літературі також відсутня інформація про розробку для робітників шинного виробництва вискоєфективних лікувально-профілактичних заходів для нормалізації стоматологічного статусу працівників.

При цьому для розробки патогенетично обґрунтованих лікувально-профілактичних заходів у робочих шинного виробництва, крім стану стоматологічного статусу, біохімічних показників ротової рідини та крові, рівня функціональних реакцій в порожнині рота, необхідно враховувати і генетичні порушення в організмі, а також процеси кісткового метаболізму. Тому цілком очевидно, що вивчення і вирішення питань впливу шинного виробництва на стоматологічний статус робітників та розробки ефективних

лікувально-профілактичних заходів для них є актуальним завданням практичної і теоретичної стоматології.

2.2 Дизайн експериментальних і клінічних досліджень

Експеримент був проведений на 30 самцях щурів лінії Вістар стадного розведення віком на початок експерименту 8 місяців середньою масою 347 ± 53 г. Щури розділені на три групи по 10 тварин у кожній: 1 – інтактна; 2 – модель шинного виробництва; 3 – модель шинного виробництва + лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК).

Щурів 2-ї та 3-ї груп щодня на 5 годин розміщували у спеціальній затравочній камері, що частково відтворювала несприятливі умови шинного виробництва (поєднання пилу, вібрації, парів бензину, дихлорметану та дихлоретану).

Вранці перед вміщуванням до камери щурам 3-ї групи вводили внутрішньошлунково препарати «Адаптофіт МАП», «Ентерофіт МАП», «Еліт Мультифарм», «Ліпосан» за інструкцією в перерахунку на масу тіла щурів, а гелі «Леквін» и «Квертулідон» наносилися аплікаційно.

Тривалість експерименту склала 30 днів, після закінчення яких щурів під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця піддавали евтаназії. У сироватці крові визначали активність аланінамінотрансферази (АЛТ), лужної фосфатази (ЛФ), рівень загального холестерину, показники антиоксидантно-прооксидантної системи, активність каталази і рівень малонового діальдегіду (МДА), загальна протеолітична активність (ЗПА), вміст інгібітору трипсину (ІТ). У тканинах ясен визначали рівень МДА, активність каталази, кислій фосфатази і еластази, антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ). У виділеній нижній щелепі щурів проводили підрахунок атрофії альвеолярного відростка, а у гомогенатах верхньої щелепи тварин визначали загальну протеолітичну активність, активність еластази, лужної і кислій фосфатаз (КФ).

В епідеміологічних дослідженнях було оглянуто 82 особи (чоловіків і жінок) віком 20-60 років, безпосередньо зайнятих в шинному виробництві заводу «Росава» (м. Біла Церква, Київська обл.). При цьому оцінювався стоматологічний статус працівників, стан кісткового метаболізму, біохімічні показники ротової рідини та сироватки крові, генетична схильність до захворювань тканин пародонту, порушенням осеогенезу та мінерального обміну в організмі, гомеостазу кальцію, зниженню детоксикаційних можливостей організму та регуляції неспецифічного захисту.

Із них в поглиблених дослідженнях взяло участь 48 осіб (основна група – 25 осіб, група порівняння – 23 особи) віком 30-50 років. В групи входили чоловіки та жінки з карієсом зубів та захворюваннями тканин пародонту. В першу чергу вони пред'являли скарги на кровоточивість та набряклість ясен, неприємний запах з роту. Патологія пародонту була відмічена у 100% пацієнтів. Група порівняння отримувала тільки базову терапію (санація порожнини рота і професійна гігієна). Пацієнти основної групи додатково до базової терапії отримували в 2 етапи 2 рази на рік розроблений ЛПК (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Лікувально-профілактичний комплекс для працівників шинного виробництва

| Використані препарати | Дозування | Терміни застосування | Механізм дії |
|-----------------------|---|-----------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1-й етап | | | |
| «Адаптофіт МАП» | 5 крапель на 100 мл води підчас їжі, 2 рази на день | 3 тижні 2 рази на рік | Детоксикаційний, адаптогенний, антиоксидантний, імуномодельючий, капіляррозміцнюючий, протизапальний |
| «Ентерофіт МАП» | 5 крапель на 100 мл води підчас їжі, 2 рази на день | 3 тижні 2 рази на рік | Регулює мікробіоценоз, підсилює ферментативну активність, знижує холестерин, вітамінний, макро- і мікроелементний комплекс |

Продовження таблиці 2.1.

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|--------------------------------------|-----------------------------|--|---|
| «Элитмультифарм» | 1 табл. 2 рази на день | 1 місяць 2 рази на рік | Вітаміни групи А, В, С, В ₁ , В ₂ , В ₃ , В ₆ , В ₁₂ , екстракт біофлаваноїдів |
| «Леквін» гель | Аплікації вранці та ввечері | 1 місяць 2 рази на рік | Пребіотик, імуномодулятор, ангіопротекторний, гепатопротекторний |
| 2-й етап (по закінченню 1-го етапу) | | | |
| «Ліпосан» | 1 ст.л. в день | 2 місяці 2 рази на рік, курсом із перервою в 2 тижні | Есенціальні жирні кислоти (вітамін F, D, E, β-каротин) - мембранопротекторний, нормалізує обмін речовин |
| «Квертулін» гель | Аплікації вранці та ввечері | 1 місяць 2 рази на рік | антиоксидантний, імуностимулюючий |

При цьому в початковому стані, через 3 місяці, через 6 і 12 місяців оцінювалися стоматологічний статус пацієнтів, біохімічні показники ротової рідини, сироватки крові, функціональний стан мікрокапілярного русла тканин пародонту та бар'єрного захисту слизової порожнини рота.

2.3 Методи дослідження

2.3.1 Клінічні методи дослідження

Стан твердих тканин зубів оцінювали за індексами КПУ_з та КПУ_п.

Карієспрофілактичний ефект розраховували по індексу КПУ_п за формулою:

$$\text{Редукція карієсу} = 100 - \frac{\Delta \text{КПУ}_{\text{п}}^{\text{осн}} \cdot 100}{\Delta \text{КПУ}_{\text{ппорів}}} \%$$

Стан тканин пародонту визначали за допомогою індексів РМА, %, Шилера-Писарєва (Ш-П), кровоточивості, зубного каменю, пародонтальної кишені. Гігієнічний стан ротової порожнини визначали з використанням індексів Silness-Loe та Stallard [137].

2.3.2 Експериментальні методи дослідження

Ступінь атрофії альвеолярного відростку у тварин визначали методом

біометрії для визначення лінійних розмірів оголення коренів молярів за методом Ніколаєвой Г.В.

У сироватці крові щурів визначали «печінкові» маркери (активність аланінамінотрасферази – АЛТ, лужної фосфатази – ЛФ, рівень загального холестерину), а також параметри, що характеризують неспецифічну резистентність (показники антиоксидантно-прооксидантної системи, активність каталази і рівень малонового діальдегіду – МДА), а також протеазно-інгібіторної системи (загальна протеолітична активність – ЗПА і вміст інгібітору трипсину – ІТ). У виділених тканинах ясен (20 мг/мл 0,05 М трис-НСІ буфер рН 7,5) визначали рівень МДА, активність каталази, а також маркери запалення, активність кислої фосфатази і еластази. Розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ). У нижній щелепі щурів проводили підрахунок атрофії альвеолярного відростка. У гомогенатах верхньої щелепи тварин (75 мг/мл цитратного буфера рН 6,1) визначали загальну протеолітичну активність, активність еластази, лужної і кислої фосфатаз.

Тканини ясен тварин для біохімічних досліджень висікали загальноприйнятим методом, ретельно промивали холодним 0,85 % розчином NaCl, висушували фільтрованим папером, зберігали до дослідження за температурою 10^0 С. Гомогенати тканин пародонту та кісткових тканин готували на фізіологічному розчині з розрахунку 20 мг сирової тканини на 1 мл розчину.

2.3.3 Біохімічні методи дослідження ротової рідини

У змішаній нестимульованій ротовій рідині робітників заводу на початковому етапі дослідження, через 3 місяці, 6 місяців і 1 рік були проведені дослідження активності лейкоцитарного ферменту еластази, що відображає ступінь запальних процесів в порожнині рота [96] і

лизосомального ферменту кислій фосфатази (КФ), що характеризує поряд із запаленням цілісність внутрішньоклітинних мембран тканин порожнини рота [64]. Стан прооксидантно-антиоксидантної системи пацієнтів оцінювали за активністю каталази [32] і вмістом МДА [131], а також за антиоксидантно-прооксидантним індексом (АПІ) [102]. Для оцінки ступеня обсіменіння порожнини рота визначали активність уреаз, яка синтезується умовно-патогенною мікробіотою [23]. Крім того, визначалася активність лізоциму, що виконує ключову роль в системі антимікробного захисту ротової порожнини [95], а також показник ступеня дисбіозу (СД), який розраховували за відношенням питомої активності уреаз до питомої активності лізоциму в ротовій рідині [100].

2.3.4 Молекулярно-генетичні дослідження

Методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) по буккальному епітелію оцінювали у робітників шинного виробництва порушення в генах регулюючих в організмі мінеральний обмін, запальні реакції, остеогенез, генах першої та другої фази детоксикації організму. При цьому оцінювали відсутність порушень (норму) та наявність гетерозигот і мутацій в генах: IL6 – активує остеокласти, що пошкоджують кісткову тканину; COL1A1 та VDR – регулюють остеогенез і мінеральний обмін в організмі; CALCR – відповідає за гомеостаз в організмі кальцію, запобігає остеопорозу та переломам кісткових тканин; CYP1A1, GSTM1, NAT2 – гени першої та другої фази детоксикації організму; IL1 β – регуляція неспецифічного захисту та специфічної імунної відповіді організму.

Ампліфікацію досліджуваних ділянок генів проводили паралельно в двох еппендорфах для нормального і мутантного варіанта гена в 20 мкл буферного розчину (фірма «Літех», Росія) і 100 нм кожного олігонуклеотидного праймера (фірма «Літех», Росія), 100-150нг ДНК. Ампліфікацію проводили на термоциклері CFX96 (Bio-Rad), початкова денатурація протягом 5 хв при 94 ° С, елонгація 40сек 72 ° С, 35 циклів.

Фракціонування продуктів ампліфікації проводили в горизонтальному 2% агарозному гелі, приготованому на одноразовому трис-боратному буфері (1xTBE), при напрузі 100В протягом 45 хвилин.

Виділення ДНК з клітин букального епітелію проводили за модифікованою методикою Chelex [205]. У еппендорф до апплікатору з зішкрібком епітеліальних клітин вносили 200 мкл 5% розчину Chelex 100 в стерильній дистильованій воді (Chelex в натрієвої формі, 100-200 меш, Bio-Rad). Перед додаванням смоли перемішували до гомогенного стану піпеткою з широким отвором і відбирали аліквоту безпосередньо під час перемішування. 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 5мкл супернатанта.

2.3.5 Біофізичні методи дослідження

Спектроколориметрична оцінка функціонального стану

мікрокапілярного русла ясен заснована на зміні кровонаповнення капілярів після 10-хвилинного нефізіологічного жувального навантаження з використанням жувальної гумки «Orbit без цукру» [118] і, як наслідок, зміни спектра відбиття яснами світла видимого діапазону. Спектри відбиття світла слизової ясен і її колірні параметри фіксувалися за допомогою автоматичного спектроколориметра «Пульсар» адаптованого до вимірювань в порожнині рота. Зміни в спектрах відбиття і пов'язаних з ними колірних параметрах ясен усереднювалися по групі.

Спектроколориметрична оцінка стану бар'єрного захисту слизової ясен заснована на кількісній оцінці зменшення коефіцієнта відбиття світла

видимого діапазону довжини хвиль після дії на слизову розчину Ш-П [117]. Коефіцієнт відбиття світла слизовою ясен до профарбовування розчином Ш-П приймається за 100%.

2.3.6 Статистична обробка даних

При статистичній обробці отриманих результатів використовувалася комп'ютерна програма STATISTICA 6.1. для оцінки їхньої достовірності та похибок вимірювань.

Висновки до розділу 2:

- в розділі приведені загальний дизайн дослідження, використані лікувально-профілактичні препарати, матеріали й методи дослідження;
- в роботі використані сучасні клінічні, експериментальні, клініко-лабораторні й математичні методи дослідження;

Матеріали розділу опубліковані в роботах списку праць за темою дисертації у додатку (1-9).

РОЗДІЛ 3
ДОСЛІДЖЕННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ, ГЕНЕТИЧНИХ,
БІОХІМІЧНИХ ТА БІОФІЗИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У РОБІТНИКІВ
ШИННОГО ВИРОБНИЦТВА

3.1 Оцінка стоматологічного статусу працівників шинного виробництва

Метою даного дослідження було клінічне вивчення стоматологічного статусу робочих шинного виробництва.

У ході обстеження у робочих шинного виробництва було встановлено, в основному, високий і середній рівні інтенсивності карієсу зубів. Поширеність карієсу склала 100%. Інтенсивність карієсу за індексом КПУз склала в середньому 14,09, що достовірно не відрізнялося від середнього показника по іншим промисловим підприємствам України. При цьому відсоток каріозних, запломбованих і віддалених зубів становив в середньому відповідно 18,6%, 65,4% і 16% (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Стоматологічний статус робітників шинного виробництва, $M \pm m$

| Тверді тканини зубів | | | | | |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------------------|----------------------|-----------|---------------|
| КПУз | КПУп | Карієс | Пломба | Видал. | Ускладн. |
| 14,09±1,70 | 15,18±1,70 | 2,76±0,30 | 10,3±1,0 | 1,33±0,15 | 0,45±0,05 |
| Тканини пародонту | | | | | |
| РМА, % | Кровоточ., бали | Проба Шилера-Писарева, бали | Пародонт. кишень, мм | | Зубний камінь |
| 35,95±2,10 | 0,99±0,10 | 1,80±0,15 | 0,94±0,10 | | 1,61±0,14 |
| Рівень гігієни порожнини рота | | | | | |
| Silness-Loe, баллы | Stallard, бали | Структура | | | |
| | | Поганий | Незадов. | Задов. | Хороший |
| 1,44±0,15 | 1,46±0,15 | 3,7% | 58,6% | 37,7% | 0% |

Стан тканин пародонта у робітників шинного виробництва можна охарактеризувати як середнього ступеня тяжкості (табл. 3.1). 100% пацієнтів мали захворювання тканин пародонта і потребували лікування. Індекс кровоточивості був відзначений в 59,3% випадків, галітоз – у 91%, набряклість ясен – у 90,4%, ретракція ясен і втрата епітеліального прикріплення – у 49,3% випадків, сухість у роті – у 29,8% випадків. Індеси Parma, кровоточивості і проби Ш-П у робочих погіршувалися з віком пацієнтів та тривалістю їх роботи на підприємстві.

Задовільний рівень гігієни порожнини рота у робітників шинного виробництва спостерігався тільки у 37,7%, а незадовільний – у 58,6% випадків.

3.2 Молекулярно-генетична оцінка схильності до захворювань тканин пародонту у робітників заводу із виробництва гумових шин

Метою даного дослідження була клініко-лабораторна оцінка схильності до патологічних порушень в тканинах пародонта і метаболізму кісткових тканин робочих шинного виробництва.

Результати молекулярно-генетичної оцінки порушень в генах IL-6, COL1A1, VDR, CTR, CYP1A1, GSTM1, NAT2, IL-1 β у робітників шинного виробництва представлені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Генетичні порушення у робітників шинного виробництва із захворюваннями тканин пародонту

| № п/п | Гени, поліморфізм | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|-------------------|---|------------------|---|--------------|---|-------------|-----|-----|--------------|-----|--------------|-----|-----------------|----|-----|-------------|----|------------------------|---|---|
| | IL-6 (C-174G) | | COL1A1 (Sp1 G>T) | | CTR (C1377T) | | VDR (T352C) | | | NAT2 (C481T) | | NAT2 (G590A) | | CYP1A1 (A1506G) | | | GSTM1 + (0) | | IL-1 β (C 3954T) | | |
| | Г | Н | Г | Г | М | Н | Г | М | Н | Г | Г | М | Н | Г | М | Н | Г | М | Н | Г | М |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | | | |
| 1. | C/G | | G/T | | T/T | | | C/C | C/C | | | A/A | A/A | | | (+) | T/C | | | | |
| 2. | C/G | | G/T | | T/T | | T/C | | C/C | | G/A | | | A/G | | (+) | | | | | |

Продовження табл. 3.2.

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|
| 3. | C/G | | G/T | | T/T | T/T | | | | C/T | G/A | | A/A | | | (+) | | T/T |
| 4. | C/G | | G/T | | T/T | | | C/C | C/C | | | A/A | A/A | | | (+) | T/C | |
| 5. | C/G | | G/T | | T/T | T/T | | | | C/T | G/A | | A/A | | | (+) | | T/T |
| 6. | C/G | | G/T | | T/T | T/T | | | | C/T | | A/A | | | | (+) | | |
| 7. | C/G | G/G | | C/T | | | T/C | | | C/T | G/A | | A/A | | | (+) | T/C | |
| 8. | C/G | G/G | | C/T | | | T/C | | | C/T | G/A | | A/A | | | (+) | T/C | |
| 9. | C/G | | G/T | | T/T | T/T | | | | C/T | | A/A | | | | (+) | | |
| 10. | C/G | G/G | | | T/T | T/T | | | | C/T | G/A | | | | G/G | (+) | | |
| 11. | C/G | | G/T | C/T | | | T/C | | | C/T | G/A | | A/A | | | (+) | | |
| 12. | C/G | G/G | | | T/T | T/T | | | | C/T | G/A | | | | G/G | (+) | | |
| 13. | C/G | | G/T | | T/T | | T/C | | C/C | | G/A | | | A/G | | (+) | | |
| 14. | C/G | | G/T | C/T | | | T/C | | | C/T | G/A | | A/A | | | (+) | | |
| % | 100 | 29 | 71 | 29 | 71 | 43 | 43 | 14 | 29 | 71 | 71 | 29 | 66 | 17 | 17 | 100 | 66.7 | 33.3 |

Примітка: н – норма, г – гетерозиготи, м – мутації

Інтерлейкін ІЛ-6 є прозапальним та антизапальним цитокином, одним із найважливіших медіаторів гострої фази запалення. Він також активує остеокласти, які пошкоджують кісткову тканину. Проведені дослідження показали, що у робітників шинного виробництва із захворюваннями тканин пародонта різного ступеня тяжкості в 100% випадків спостерігалися в цьому гені гетерозиготи, що необхідно враховувати при розробці лікувально-профілактичних заходів (табл. 3.2).

Ключова роль в остеогенезі та мінеральному обміні в організмі належить генам COL1A1 і VDR. Волокнистий колаген гена COL1A1 є основним компонентом хрящової тканини і входить до складу більшості інших сполучних тканин. У обстежених нами пацієнтів в гені колагеноутворення в кістковій тканині у 71% випадків відзначалися гетерозиготи (табл. 3.2). У носіїв варіанту Т даного поліморфізму спостерігаються порушення нормального співвідношення субодиниць в

молекулі колагену, що призводить до погіршення його механічних властивостей. Внаслідок цього носії варіанту T схильні до остеопорозу, кісткових переломів. Поліморфізм в гені COL1A1 зазвичай асоційований зі зниженням щільності кісткової тканини. Разом з тим у робочих шинного виробництва були відсутні в даному гені мутації, що зазвичай асоційовані із розвитком незавершеного остеогенезу.

Важливу роль в прогресуванні остеопорозу відіграють порушення в метаболізмі і зниженні чутливості до вітаміну D. Разом з геном COL1A1 ключова роль в остеогенезі і мінеральному обміні належить гену VDR. У ряді досліджень показана асоціація поліморфізму VDR з виникненням переломів. У проведених нами дослідженнях у робочих шинного виробництва відзначалися в 43% випадків гетерозиготи і в 14% випадків – мутації, тобто в 57% випадків спостерігалися порушення в функції рецептора вітаміну D.

За гомеостаз кальцію в організмі та інгібування остеопластогенезу відповідає ген CTR або CALCR – рецептор кальцитоніну. Ген кодує рецептор гормону кальцитоніну, який бере участь в контролі гомеостазу кальцію. Зниження активності рецептора знижує чутливість клітин-мішеней до дії кальцитоніну. Наявність мутацій при цьому може призводити до зниження щільності кісткової тканини, збільшення ризику остеопорозу і переломів, особливо у жінок у менопаузі. У наших дослідженнях у робочих шинного виробництва в 71% випадків спостерігалися мутації і в 29% випадків – гетерозиготи, що свідчить про 100% порушення в цьому гені (табл. 3.2).

У робочих шинного виробництва в 34% випадків були відзначені відхилення від норми в гені першої фази детоксикації CYP1A1 (17% – гетерозиготи, 17% – мутації). Ген CYP1A1 є одним з ферментів системи детоксикації організму від ксенобіотиків. Ген GSTM1 залучений в детоксикацію електрофільних органічних речовин, в основному ксенобіотичного походження. У групі обстежених робітників шинного виробництва в гені другої фази детоксикації GSTM1 відхилень від норми не спостерігалось (табл. 3.2).

При вивченні одного з ферментів II-ої фази детоксикації – NAT2 в одній з алелів (C481T) у робочих шинного виробництва були відзначені гетерозиготи в 71% випадків, а в другій алелі (G590A) були відзначені порушення в 100% випадків (71% – гетерозиготи, 29% – повні мутації). При носійстві двох «повільних» алелей гена NAT2 продукується фермент зі зниженою активністю, внаслідок чого підвищується чутливість організму до дії ароматичних амінів, що збільшує ризик розвитку онкологічних захворювань, особливо раку сечового міхура, а також підвищується ризик побічних ефектів.

При оцінці стану запальних та імунних процесів в організмі робочих шинного виробництва були відзначені 100% порушення в гені IL-1 β (66,7% – гетерозиготи, 33,3% – мутації). Ген IL-1 β грає ключову роль у розвитку та регуляції неспецифічного захисту та специфічного імунітету, здійснює відповідну захисну реакцію організму при дії патогенних факторів, ініціює та регулює запальні, імунні процеси, підвищує проникність судинної стінки, а також цитотоксичну активність.

Таким чином, проведене у працівників шинного виробництва вивчення генів, що відповідають за остеогенез, мінеральний обмін, гомеостаз кальцію, детоксикацію, запалення, стимуляцію імунної відповіді, ризик виникнення онкологічних захворювань, показало наявність у них істотних порушень. В якості маркерів оцінки детоксикаційних можливостей організму найбільш значущими, в нашому випадку, виявилися гени NAT2 і CYP1A1.

3.3 Біохімічна оцінка показників ротової рідини та крові у працівників шинного виробництва

Метою дослідження було вивчення біохімічних показників ротової рідини та сироватки крові безпосередньо зайнятих у виробництві робітників шинного заводу.

У таблиці 3.3. наведені результати визначення в ротовій рідині робочих, що спостерігалися, показників, які характеризують ступінь запальних процесів – активність еластази і КФ, збільшених на вихідному етапі в порівнянні з нормою в середньому в 9,7 і в 2 рази відповідно, що свідчить про яскраво виражені запальні процеси в порожнині рота.

Результати дослідження показників антиоксидантної активності і перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) порожнини рота робочих на тлі шкідливих умов шинного виробництва свідчать також про знижений рівень антиоксидантного захисту ротової порожнини (знижений рівень активності в ротовій рідині основного фермента цієї системи – каталази). Так, цей показник був знижений в порівнянні з нормою у спостережуваних робітників на вихідному етапі дослідження в середньому в 3 рази (табл 3.3).

Результати дослідження на початковому етапі спостереження в ротовій рідині робочих активності уреазы, ферменту, що виробляється умовно-патогенною мікробіотою, свідчать про збільшення його в порівнянні з нормою в кілька разів, що обумовлене високим мікробним обсіменінням ротової порожнини. Виявлений факт можна пояснити зниженням у порівнянні з нормою в ротовій рідині робочих (в середньому в 2 рази) активності одного з основних антимікробних факторів – лізоциму (табл 3.3).

Індекс СД показує стан в порожнині рота системи «антимікробний захист і умовно-патогенна мікрофлора». У початковому стані індекс СД в ротовій рідині спостережуваних робочих був істотно підвищений в порівнянні з нормою (табл 3.3).

Таблиця 3.3

**Біохімічні показники ротової рідини робітників шинного виробництва,
M±m**

| Активн. еластази, мк-кат/л N – 0,30 | Активн. КФ, мк-кат/л N – 0,52 | Активн. каталази, мкат/л N – 0,25 | Концентр. МДА, мкмоль/л N – 0,13 | Індекс АПІ N – 11,9 | Активн. уреазі, мк-кат/л N – 0,08 | Активн. лізоциму, од/мл N – 0,150 | Індекс СД N – 1,0 |
|--|----------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------|
| 2,89 ± 0,40 | 0,99 ± 0,12 | 0,08 ± 0,01 | 0,32 ± 0,04 | 2,59 | 0,43 ± 0,06 | 0,072 ± 0,010 | 11,40 |

Примітка: N – середньостатистична норма.

Результати біохімічних досліджень ротової рідини робочих свідчать, що негативні фактори робочої зони шинного заводу призводять до виснаження антиоксидантного та антимікробного захисту поряд з інтенсифікацією перекисного окислення ліпідів і розмноженням умовно-патогенної мікробіоти в порожнині рота, а також до вираженого розвитку запалення, що обумовлено погіршенням фізіологічних параметрів системи неспецифічної резистентності порожнини рота.

У сироватці крові робочих шинного виробництва були встановлені підвищені значення ЗПА, що свідчило про наявність в них запальних реакцій в організмі (табл. 3.4).

На фоні підвищеної ЗПА несприятливі умови шинного заводу сприяли також зниженню в сироватці крові робітників у 1,5 рази рівня ІТ, що говорить про істотне зниження у них ефективності систем неспецифічної резистентності організму. Найбільш наочно зміни в системі протеази-інгібітори відображає співвідношення в сироватці крові рівня ІТ і ЗПА (ІТ/ЗПА). Як видно з представлених результатів на початковому етапі дослідження цей коефіцієнт був знижений в сироватці крові робітників у середньому в 3 рази в порівнянні з нормою (табл. 3.4).

Несприятливі фактори шинного виробництва чинять негативний вплив і на антиоксидантно-прооксидантну систему організму. Так було встановлено

в сироватці крові робочих високий вміст МДА (вище норми на 153,1%) з одночасним зниженням активності каталази (на 57,8%). Отримані результати свідчать про різко підвищену інтенсифікацію перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) на тлі виснаження антиоксидантного захисту в організмі при тривалому впливі несприятливих факторів виробництва. В результаті цього індекс АПІ був знижений в порівнянні з нормою в 6 разів (табл. 3.4).

Результати оцінки в сироватці крові робочих шинного заводу «печінкових» маркерів: активності ЛФ, АСТ та АЛТ, що характеризують функціональний стан печінки. Наведені дані свідчать про порушення функції печінки у них, оскільки рівень всіх досліджуваних показників був значно підвищений в порівнянні з нормою: активність ЛФ – в 1,8 рази, активність АЛТ – в 3,2 рази, активність АСТ – в 2,4 рази (табл. 3.4)

Таблиця 3.4

**Біохімічні показники сироватки крові робітників шинного виробництва,
M±m**

| ЗПА, нкат/л N – 2,54 | Вміст ІТ, г/л N – 0,90 | ІТ / ЗПА N – 0,35 | Активн. каталази, мкат/л N – 0,45 | Вміст МДА, ммоль/л N – 0,32 | Індекс АПІ N – 14,1 | Активн. ЛФ, мк- кат/л N – 2,35 | Активн. АЛТ, мк-кат/л N – 0,21 | Активн. АСТ, мк-кат/л N – 0,13 |
|----------------------------|---------------------------------|-------------------------|--|--------------------------------------|---------------------------|---|---|---|
| 4,96± 0,57 | 0,58± 0,07 | 0,115± 0,012 | 0,19± 0,02 | 0,81± 0,07 | 2,35± 0,25 | 4,23± 0,45 | 0,68± 0,08 | 0,305± 0,05 |

Примітка: N – середньостатистична норма.

Проведений аналіз «печінкових» маркерів у робочих свідчить про токсичний вплив виробничих факторів шинного заводу.

Проведені дослідження показали, що умови шинного виробництва і негативні його чинники сприяють інтенсифікації запалення, ПОЛ на тлі виснаження антиоксидантної системи на рівні всього організму робітників. У сироватці крові робочих під впливом несприятливих умов праці були

відзначені істотні негативні зрушення в протеазно-інгібіторній системі, а також наявність функціональних порушень печінки.

3.4 Денситометрична оцінка стану кісткового метаболізму у працівників, пов'язаних із виробництвом шин

Денситометрична оцінка у робочих шинного виробництва швидкості поширення ультразвукової хвилі в п'яткової кістки (SOS, м/с), широкосмугового загасання ультразвукової хвилі при цьому (BUA, дБ/МГц) і інтегрального індексу якості кістки (BQI, ум. од.) показала, що тільки у 29% обстежуваних зазначені показники відповідали нормі. У 71% випадків у робочих спостерігалися порушення кісткового метаболізму і, як наслідок, остеопенія і остеопороз кісткових тканин. Усереднені по групі показники SOS, BUA і BQI у робочих виявилися зниженими в порівнянні зі середньостатистичною нормою відповідно на 4%, 51% і 34% (табл. 3.5).

Отримані результати свідчать про декілька зниженого у робочих шинного виробництва в порівнянні з нормою ступеня мінералізації кісткової тканини, значно порушену в порівнянні з нормою її архітектоніку і, як наслідок, суттєво знижений інтегральний індекс якості кістки.

Таблиця 3.5

Денситометричні показники кісткового метаболізму у робочих шинного виробництва, $M \pm m$

| Показники | Терміни спостереження | Вихідний стан n = 40 | Середньостатистична норма [60] |
|--------------|-----------------------|-------------------------|--------------------------------|
| SOS, м/с | | 1510,1±11,5 | 1563,4±10,3 |
| BUA, дБ/МГц | | 27,5±3,8 | 55,2±4,1 |
| BQI, ум. од. | | 64,4±5,1 | 97,7±5,9 |

Висновки до розділу 3:

Отримані результати свідчать про те, що негативні фактори шинного виробництва призводять у робочих до високої поширеності та інтенсивності карієсу зубів (100 %), захворювань тканин пародонту (100 %), зниженого рівня гігієни в порожнині рота.

У багатьох робітників, які беруть участь у виробництві шин, спостерігалися мутації і гетерозиготи в генах детоксикації, прозапальних і антизапальних генах, що регулюють мінеральний обмін і кістковий метаболізм в організмі.

Крім того, у них спостерігалось істотне порушення в архітектоніці кісткової тканини, що обумовлювало знижений на 34% в порівнянні з нормою інтегральний індекс якості кістки.

Отримані результати свідчать про необхідність в даний час розробки для робітників шинного виробництва ефективних комплексних патогенетично обґрунтованих лікувально-профілактичних заходів з урахуванням специфіки порушень, що мають місце у робітників.

Матеріали розділу опубліковані в роботах списку праць за темою дисертації у додатку (2, 4, 6).

РОЗДІЛ 4

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ, РОЗРОБЛЕНИХ ДЛЯ ПРАЦІВНИКІВ ШИННОГО ВИРОБНИЦТВА

Метою даного розділу роботи була експериментальна оцінка ефективності розробленого для робітників шинного виробництва ЛПК при моделюванні негативних виробничих факторів.

Моделювання протягом 30 днів негативних факторів шинного виробництва викликало у щурів серйозні функціональні порушення в печінці, про що свідчить аналіз сироватки крові тварин, представлений в таблиці 4.1. При цьому спостерігалось достовірне зростання таких «печінкових» маркерів, як активність АЛТ на 43,1%, ЛФ – на 53,2% і вмісту холестерину – на 55,4 %.

Профілактичне введення комплексу препаратів практично запобігало негативним функціональним змінам в печінці щурів, що були індуковані несприятливим впливом факторів шинного виробництва. Активність АЛТ, ЛФ та рівень холестерину в сироватці крові щурів 3-ї групи відповідали значенням цих показників у інтактних тварин. Ці результати говорять про виражену гепатопротекторну ефективність запропонованого ЛПК (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Вплив моделювання несприятливих факторів шинного виробництва та профілактики на показники в сироватці крові щурів

| Показники | Групи щурів, n=30 | | |
|------------------------|---------------------|-----------------------------|---|
| | Інтактна | Модель виробництва | Модель виробництва + профілактика |
| | «печінкові» маркери | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Активність АЛТ, мкат/л | $0,58 \pm 0,07$ | $0,83 \pm 0,06$ p < 0,01 | $0,52 \pm 0,04$ p > 0,05 p ₁ < 0,001 |

Продовження таблиці 4.1.

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|-------------|--------------------------|--|
| Активність ЛФ, мккат/л | 2,84 ± 0,23 | 4,35 ± 0,30 p < 0,001 | 2,98 ± 0,16 p > 0,05 p ₁ < 0,001 |
| Вміст холестерину, моль/л | 2,24 ± 0,27 | 3,48 ± 0,32 p < 0,05 | 2,81 ± 0,29 p > 0,05 p ₁ > 0,05 |
| показники антиоксидантно -прооксидантної системи | | | |
| Вміст МДА, ммоль/л | 0,71 ± 0,09 | 1,58 ± 0,17 p < 0,001 | 1,02 ± 0,09 p < 0,005 p ₁ < 0,01 |
| Активність каталази, мкат/л | 0,26 ± 0,04 | 0,14 ± 0,02 p < 0,05 | 0,20 ± 0,03 p > 0,05 p ₁ > 0,05 |
| АПІ | 3,65 ± 0,28 | 0,89 ± 0,09 p < 0,001 | 1,98 ± 0,15 p < 0,001 p ₁ < 0,001 |
| показники протеазної-інгібіторної системи | | | |
| ЗПА, нкат/л | 2,18 ± 0,45 | 5,42 ± 0,71 p < 0,005 | 3,05 ± 0,47 p > 0,05 p ₁ < 0,01 |
| ІТ, г/л | 0,59 ± 0,04 | 0,51 ± 0,03 p > 0,05 | 0,55 ± 0,028 p > 0,05 p ₁ > 0,05 |
| ІТ/ЗПА | 0,27 ± 0,03 | 0,09 ± 0,01 p < 0,001 | 0,19 ± 0,02 p < 0,05 p ₁ < 0,001 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи; p₁ – показник достовірності відмінностей від групи «Модель виробництва».

Несприятливі фактори шинного виробництва чинять негативний вплив і на антиоксидантно-прооксидантну систему організму щурів (табл. 4.1). Аналіз отриманих даних експерименту показує, що моделювання негативних факторів виробництва призводить до змін основних показників антиоксидантно-прооксидантної системи в сироватці крові. При цьому відбувалось зростання вмісту МДА в 2,2 рази з одночасним зниженням активності каталази в 1,9 рази. В результаті цих змін індекс АПІ був знижений в 4,1 рази. Отримані дані свідчать про інтенсивний перебіг процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) на тлі виснаження

антиоксидантного захисту організму тварин при впливі несприятливих факторів виробництва.

Введення щурам 3-ї групи профілактичних препаратів і нанесення на тканини порожнини рота мукозoadгезивних гелів сприяло достовірному зниженню вмісту МДА в сироватці крові, хоч значення цього показника перевищували його рівень у інтактних щурів. Активність каталази в сироватці крові щурів 3-ї групи під впливом препаратів підвищилася, але її значення не досягали показників інтактних тварин. Індекс АПІ після профілактичних заходів збільшився більш ніж в 2 рази, але, незважаючи на це, також не досягав нормального рівня.

Показники протеазно-інгібіторної системи сироватки крові щурів після впливу несприятливих умов шинного виробництва також змінилися: ЗПА збільшилася в 2,5 рази (свідчить про системне запалення), знизився рівень ІТ і співвідношення вмісту ІТ до ЗПА в 3 рази (показник неспецифічної резистентності організму).

Введення профілактичних препаратів щурам 3-ї групи на фоні моделювання шкідливих факторів виробництва мало позитивний вплив і на стан протеазно-інгібіторної системи (покращилися всі показники – таблиця 4.1).

Як видно з таблиці 4.2, моделювання умов шинного виробництва за 30 днів призводить у щурів до значного збільшення маркерів запалення в їх яснах. Так, активність еластази підвищилася на 86,5%, КФ – на 68,4% і вміст МДА – на 54,4%. Одночасно з активацією запалення в тканинах ясен щурів 2-ї групи встановлено істотне ослаблення антиоксидантного захисту, про що свідчить зниження активності основного антиоксидантного ферменту каталази – на 32,1%. Інтенсифікація ПОЛ на фоні зниження антиоксидантного захисту в яснах тварин під впливом несприятливих виробничих факторів викликала зменшення АПІ в 2,3 рази. Щоденне відтворення шкідливих умов шинного заводу в 2-й групі щурів призвело до

посилення резорбційних процесів в кістковій тканині щелеп, про що свідчило достовірне збільшення атрофії альвеолярного відростка (на 28,2 %).

Встановлені негативні зміни в тканинах пародонту тварин, яких піддавали дії негативних факторів виробництва, ефективно попереджались після введення щурам 3-ї групи ЛПК (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Вплив моделювання несприятливих факторів шинного виробництва та профілактичного комплексу на атрофію альвеолярного відростка щурів, маркери запалення та антиоксидантну систему в яснах

| Показники | Групи тварин, n=30 | | |
|---|--------------------|---------------------------------|--|
| | Інтактна | Моделювання виробничих факторів | Моделювання виробничих факторів + профілактика |
| Активність еластази, мкат/кг | 0,037 ± 0,005 | 0,069 ± 0,008 p < 0,005 | 0,051 ± 0,007 p > 0,05 p ₁ < 0,05 |
| Активність КФ, мкат/кг | 7,6 ± 0,9 | 12,8 ± 1,5 p < 0,01 | 9,4 ± 1,0 p > 0,05 p ₁ = 0,05 |
| Вміст МДА, ммоль/кг | 12,5 ± 1,7 | 19,3 ± 1,9 p < 0,01 | 14,1 ± 1,3 p > 0,05 p ₁ < 0,05 |
| Активність каталази, мкат/кг | 8,4 ± 0,7 | 5,7 ± 0,6 p < 0,01 | 6,7 ± 0,7 p > 0,05 p ₁ > 0,05 |
| АПІ | 6,7 ± 0,8 | 2,9 ± 0,3 p < 0,001 | 4,8 ± 0,6 p > 0,05 p ₁ < 0,05 |
| Атрофія альвеолярного відростку нижньої щелепи, % | 30,5 ± 1,9 | 39,1 ± 2,0 p < 0,005 | 34,5 ± 1,8 p > 0,05 p ₁ = 0,1 |

Пр и м і т к а : p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи; p₁ – показник достовірності відмінностей від групи «Моделювання виробничих факторів».

При цьому всі досліджувані в яснах маркери запалення і антиоксидантного захисту покращилися в порівнянні з другою групою тварин, але не досягали їх значень в інтактній групі. Крім того, препарати ЛПК сприяли ефективному гальмуванню резорбції в кістковій тканині нижньої щелепи щурів, оскільки атрофія альвеолярного відростка достовірно зменшилася і наближалася до показників тварин 1-ї групи (табл. 4.2).

Біохімічний аналіз гомогенатів щелеп виявив метаболічні порушення в кістковій тканині експериментальних тварин, у яких моделювали шкідливі фактори шинного виробництва. Наведені в таблиці 4.2 результати свідчать про те, що регулярні впливи несприятливих факторів шинного виробництва викликали порушення активності ферментів, що відповідають за мінеральний обмін в кістковій тканині. Так, було встановлено зниження активності ЛФ в 1,5 рази та паралельне збільшення активності КФ в 2,2 рази. Зниження активності ЛФ (маркера функціональної активності остеобластів) і одночасне збільшення активності КФ (маркера активності остеокластів) в кістковій тканині можна пояснити превалюванням резорбції над остеоутворенням у щелепах щурів, яких тривалий час піддавали впливу несприятливих виробничих факторів.

Крім того, в кістковій тканині щелеп щурів 2-ї групи відзначено і порушення процесів протеолізу: підвищення ЗПА на 54,6%, що говорить про наявність запальних процесів, і активності еластази – на 127,3%, що говорить про посилену деструкцію білкової матриці кісткової тканини щелеп тварин. Отримані дані про зміну активності фосфатаз і протеолітичних ферментів в кістковій тканині щелеп щурів, що піддавалися впливу негативних факторів шинного виробництва, пояснюють збільшення у них ступеня атрофії альвеолярного відростка (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Вплив моделювання факторів шинного виробництва і профілактичного комплексу на активність фосфатаз і протеїназ в кістковій тканині щелепи щурів

| Показники | Групи тварин, n=30 | | |
|-------------------------------|--------------------|---------------------------------|--|
| | Інтактна, | Моделювання виробничих факторів | Моделювання виробничих факторів + профілактика |
| Активність ЛФ, мк-кат/г | 43,5 ± 3,9 | 28,5 ± 2,3 p < 0,005 | 37,2 ± 3,7 p > 0,05 p ₁ < 0,05 |
| Активність КФ, мк-кат/г | 2,81 ± 0,25 | 6,08 ± 0,47 p < 0,001 | 4,71 ± 0,36 p < 0,005 p ₁ < 0,005 |
| ЗПА, нкат/кг | 42,5 ± 3,8 | 65,7 ± 5,2 p < 0,001 | 50,6 ± 4,3 p > 0,05 p ₁ < 0,05 |
| Активність еластази, мк-кат/г | 3,3 ± 0,4 | 7,5 ± 0,8 p < 0,001 | 5,2 ± 0,7 p < 0,05 p ₁ < 0,05 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи; p₁ – показник достовірності відмінностей від групи «Моделювання виробничих факторів».

Щоденне введення препаратів запропонованого комплексу щурам 3-ї групи надало виражену профілактичну дію на кісткову тканину щелеп тварин, у яких моделювали умови шинного виробництва (табл. 4.3). При цьому активність ЛФ в кістковій тканині щелеп щурів достовірно підвищилася, а активність деструктивних ферментів КФ та еластази, а також ЗПА достовірно знизилася, що свідчить про здатність запропонованого комплексу препаратів ефективно гальмувати запалення і деструкцію кісткової тканини, що були індуковані шкідливими чинниками шинного виробництва.

Висновки до розділу 4:

Проведене експериментальне дослідження показало, що регулярний вплив на організм щурів шкідливих факторів шинного

виробництва призводить до метаболічних змін в організмі в цілому, в тканинах ясен та альвеолярній кістці.

Встановлена інтенсифікація ПОЛ, системного запалення та зниження неспецифічної резистентності організму, порушення функціональних показників печінки. У яснах зареєстрована інтенсифікація ПОЛ і запалення на фоні зниження антиоксидантного захисту, а в кістковій тканині щелеп – порушення метаболізму (зростання активності КФ, еластази та ЗПА на тлі зниження активності ЛФ), яке викликає посилену резорбцію альвеолярного відростка нижньої щелепи експериментальних тварин.

Профілактичне застосування лікувально-профілактичного комплексу на фоні моделювання шкідливих факторів виробництва в значній мірі попереджало зазначені вище порушення, сприяло нормалізації функціональних показників печінки щурів, біохімічних показників в яснах, що характеризують рівень запалення і стан антиоксидантно-прооксидантної системи, а також ефективно гальмувало деструктивні процеси в кістковій тканині щелеп експериментальних тварин.

Матеріали розділу опубліковані в роботах списку праць, опублікований за темою дисертації в приведеному авторефераті (1, 7, 8, 9).

РОЗДІЛ 5

КЛІНІЧНА ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ РОЗРОБЛЕНИХ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ДЛЯ ПРАЦІВНИКІВ ШИННОГО ВИРОБНИЦТВА

5.1 Клінічна оцінка ефективності лікувально-профілактичного комплексу

Метою даного розділу роботи було вивчення впливу розробленого поетапного ЛПК на клінічні стоматологічні показники у робочих шинного виробництва.

Клінічна оцінка стоматологічного статусу працівників шинного виробництва, що приймали участь у поглиблених дослідженнях, проводилася в початковому стані, через 3, 6 і 12 місяців спостережень, а карієспрофілактична ефективність ЛПК оцінювалася за 2 роки спостережень.

Пацієнти основної групи і групи порівняння в початковому стані мали практично ідентичну захворюваність. Поширеність карієсу становила 100%. Множинний карієс в обох групах робітників становив в середньому 55,5% випадків. При цьому в індексі КПУп запломбовані зуби в середньому становили 18,2%, каріозні зуби – 68,05% та видалені зуби – 13,75% (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Стан твердих тканин зубів у робітників шинного виробництва поглиблених досліджень в початковому стані, $M \pm m$

| Показники | КПВз | КПВп | Карієс | Пломба | Видал. | Ускладн. |
|----------------------|---------------|---------------|---------------|----------------|---------------|---------------|
| Групи | | | | | | |
| Порівняння n = 23 | 14,0 ±1,7 | 15,0 ±1,7 | 2,95 ±0,30 | 9,75 ±1,0 | 2,3 ±0,3 | 0,34 ±0,05 |
| Основна n = 25 | 14,19 ±1,6 | 15,37 ±1,9 | 2,57 ±0,30 | 10,93 ±0,95 | 1,87 ±0,21 | 0,56 ±0,05 |
| Ср. знач. n = 48 | 14,09 | 15,18 | 2,76 | 10,3 | 2,08 | 0,45 |

В процесі лікування редукція карієсу або карієспрофілактичний ефект, розрахований за приростом карієсу за 2 роки спостережень, склав 29,7% (КПЕ = $100 - 1,3 \cdot 100 / 1,85 = 29,7\%$) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Показники твердих тканин зубів за індексом КПВп робочих шинного виробництва в процесі лікувально-профілактичних заходів, $M \pm m$

| Терміни Групи | Вихідне значення | Через 6 місяців | Приріст за 6 місяців | Через 1 рік | Приріст через 1 рік | Через 2 роки | Приріст через 2 роки | Приріст за 2 роки |
|-------------------------------|---------------------|--------------------|----------------------------|----------------|---------------------------|--------------------|----------------------------|-------------------------|
| Група порівняння n = 23 | 15,0±1,7 | 15,60±1,91 | 0,6 | 16,3±1,5 | 0,7 | 16,85 ±1,90 | 0,55 | 1,85 |
| Основна група n = 25 | 15,37±1,90 | 15,88±1,80 | 0,5 | 16,27±1,70 | 0,4 | 16,67 ±1,08 | 0,4 | 1,3 |

Патологія пародонту була відзначена також у вихідному стані у 100% пацієнтів обох груп. При цьому легкий ступінь пародонтиту відзначалася за двома групами у 23,6% пацієнтів, а середній ступінь була діагностована у 76,6% робочих основної групи і групи порівняння. За індексом кровоточивості легкий ступінь пародонтиту становив 20,15%, середній – 33,3%, а тяжкий – 46%. При оцінці глибини пародонтальної кишені легкий ступінь пародонтиту відзначався у 68,5% випадків, середній ступінь – в 20,15%, а тяжкий – в 10% випадків в обох групах спостереження (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Відсоткова структура тяжкості ураження тканин пародонта у робочих шинного виробництва, %

| Показник Групи | РМА, % | | | Кровоточивість, бали | | | Пародонтальна кишеня, мм | | |
|-------------------------------|----------------------|-------------------------|----------------|-------------------------|--------------------------|----------------|-----------------------------|---------------------------|----------------|
| | легк. (до 25%) | середн. (25- 50%) | тяж. (>50%) | легк. (до 0,5) | середн. (0,6- 1,0) | тяж. (>1,0) | легк. (до 1,3) | середн. (>1,3- 2,0) | тяж. (>2,0) |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Група порівняння n = 23 | 25 | 75 | - | 29,2 | 33,3 | 37,5 | 66,7 | 20,8 | 12,5 |

Продовження таблиці 5.3.

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|-------------------------|------|------|---|------|------|------|------|------|-----|
| Основна група n = 25 | 22,2 | 77,8 | - | 11,1 | 33,3 | 55,6 | 70,4 | 22,2 | 7,4 |

При цьому індекс РМА% був високим і становив в обох групах в середньому 37,5%, тобто поширеність запалення була значною. Індекс кровоточивості становив 0,97 бали. Значення пародонтальної кишені були досить низькими за рахунок збільшення показника втрати епітеліального прикріплення (ВЕР).

Стан гігієни порожнини рота в обох групах робітників зазначався як задовільний в 37,7% випадків, незадовільний – у 58,6% і поганий – в 3,7%. Таким чином, в групах поглиблених досліджень превалювала незадовільна гігієна порожнини рота, що посилювало перебіг запального процесу і його тяжкість.

Крім того, відзначалося зростання інтенсивності патологічних змін в тканинах пародонта зі збільшенням стажу роботи пацієнтів.

У групі порівняння після проведення базової терапії поширеність запалення зменшилася на 19,2% в порівнянні з вихідними даними. В основній групі після проведення лікувально-профілактичних заходів на фоні базової терапії цей показник зменшився на 38%. Через 6 місяців спостереження в групі порівняння індекс РМА % збільшився на 12,75%. В основній групі цей показник збільшився на 7,2% в порівнянні із попереднім значенням, але був на 33,6% нижче вихідних показників. Через 1 рік у групі порівняння індекс Рарма практично наблизився до початкових показників, а в основній групі він був нижче на 32% вихідних значень.

Пародонтопротекторний ефект за індексом Рарма при цьому склав 32% (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Стан тканин пародонту робочих шинного виробництва в процесі лікувально-профілактичних заходів, $M \pm m$

| Терміни Групи | Вихідне значення | Через 3 місяці (після профілактики) | Через 6 місяців | Через 1 рік |
|-----------------------------|---------------------|--|----------------------|----------------------|
| РМА, % | | | | |
| Група порівняння n =23 | 36,9±2,1 | 29,8±2,0 | 33,6±2,3 | 35,7±2,5 |
| Основна група n =25 | 38,1±2,0 p>0,05 | 23,6±2,1 p<0,05 | 25,3±2,2 p<0,05 | 25,9±2,1 p<0,01 |
| Кровоточивість, бали | | | | |
| Група порівняння n =23 | 0,93±0,10 | 0,82±0,10 | 1,3±0,1 | 1,5±0,12 |
| Основна група n =25 | 1,02±0,1 p>0,05 | 0,67±0,07 p>0,05 | 0,74±0,09 p<0,001 | 0,79±0,07 p<0,001 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння

Показник індексу кровоточивості в групі порівняння після курсу базової терапії зменшився на 11,8%, а в подальшому збільшувався і через 1 рік був у 1,6 рази більше ніж у вихідному стані. В основній групі після комплексної терапії цей показник зменшився в порівнянні з вихідними значеннями на 34,3% і залишався на цьому рівні протягом 1 року (табл. 5.4).

Стан гігієни порожнини рота пацієнтів також свідчить про виражений профілактичний ефект розробленого комплексу. В основній групі пацієнтів після проведеного курсу лікування індекс Silness-Loe зменшився на 0,72 бали, що склало профілактичний ефект 55,3%. Перед другим курсом терапії цей показник дещо збільшився (на 2,2%). За 1 рік спостережень профілактичний ефект склав 37,3%. У групі порівняння після базової терапії індекс Silness-Loe зменшився на 33,9%, однак через 1 рік він достовірно не відрізнявся від початкового стану (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Стан гігієни порожнини рота робочих шинного виробництва в процесі лікувально-профілактичних заходів, $M \pm m$

| Терміни Групи | Вихідне значення | Через 3 місяці | Через 6 місяців | Через 1 рік |
|---------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Silness-Loe, б а л и | | | | |
| Група порівняння n =23 | 1,53±0,17 | 1,01±0,10 | 1,35±0,12 | 1,49±0,15 |
| Основна група n =25 | 1,61±0,16 p>0,05 | 0,89±0,10 p>0,05 | 0,91±0,07 p<0,005 | 1,01±0,10 p<0,01 |
| б а л и | | | | |
| Група порівняння n =23 | 1,56±0,16 | 1,11±0,10 | 1,29±0,11 | 1,48±0,16 |
| Основна група n =25 | 1,73±0,17 p>0,05 | 0,85±0,07 p>0,05 | 0,92±0,08 p<0,05 | 0,97±0,08 p<0,01 |

Пр и м і т к а : p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння

Індекс Stallard'a в основній групі пацієнтів після курсу лікування також зменшився в порівнянні з вихідним станом на 49,1%. Через 6 місяців перед повторним курсом індекс Stallard'a збільшився на 8,2%. За 1 рік спостережень профілактичний ефект склав 43,9%. У той же час в групі порівняння після курсу базової терапії індекс Stallard'a зменшився на 28,8%, але в подальшому збільшувався і через 1 рік також не відрізнявся від початкового стану (табл. 5.5).

5.2 Оцінка біохімічних показників ротової рідини та крові робітників шинного виробництва в процесі лікувально-профілактичних заходів

Метою даного етапу роботи було вивчення біохімічних показників ротової рідини безпосередньо зайнятих у виробництві робітників шинного

заводу в процесі проведення розроблених лікувально-профілактичних заходів.

У таблиці 5.6 наведені результати визначення в ротовій рідині спостережуваних робочих показників, які характеризують ступінь запальних процесів – активність еластази і КФ, підвищених в порівнянні з нормою на вихідному етапі в середньому в 9,7 і в 2 рази відповідно, що свідчить про яскраво виражені запальні процеси в порожнині рота.

Таблиця 5.6

Активність еластази та кислій фосфатази в ротовій рідині робочих шинного заводу

| Терміни | Активність еластази, мк-кат/л N – 0,30 | | Активність КФ, мк-кат/л N – 0,52 | |
|------------------|--|--|--|--|
| | порівняння | основна | порівняння | основна |
| Вихідний стан | 2,65 ± 0,31 | 3,14 ± 0,52 p > 0,05 | 0,94 ± 0,12 | 1,05 ± 0,16 p > 0,05 |
| Через 3 місяці | 1,98 ± 0,35 p ₁ > 0,05 | 0,54 ± 0,08 p < 0,001 p ₁ < 0,001 | 0,91 ± 0,11 p ₁ > 0,05 | 0,59 ± 0,08 p < 0,01 p ₁ < 0,01 |
| Через 6 місяців | 3,20 ± 0,48 p ₁ > 0,05 | 0,26 ± 0,05 p < 0,001 p ₁ < 0,001 | 1,08 ± 0,13 p ₁ > 0,05 | 0,51 ± 0,06 p < 0,01 p ₁ < 0,01 |
| Через 12 місяців | 2,17 ± 0,31 p ₁ > 0,05 | 0,38 ± 0,06 p < 0,001 p ₁ < 0,001 | 0,83 ± 0,09 p ₁ > 0,05 | 0,45 ± 0,07 p < 0,01 p ₁ < 0,01 |

Пр и м і т к а : p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння; p₁ – показник достовірності відмінностей від вихідного стану; N – норма.

Проведення санації ротової порожнини робочих в групі порівняння сприяло через 3 місяці зниженню активності еластази на 25%, яка через 6 і 12 місяців достовірно цей показник не відрізнявся від вихідного рівня. При цьому в основній групі після додаткового проведення лікувально-профілактичних заходів активність еластази в ротовій рідині зменшилася

більш значно – на 83% і продовжувала зменшуватися протягом 1 року, наближаючись до нормального рівня (табл. 5.6).

Підтвердженням протизапальної дії запропонованої схеми терапії і профілактики основних стоматологічних захворювань у робочих на фоні шкідливих умов виробництва були результати аналізу в ротовій рідині активності КФ. У групі порівняння активність цього ферменту протягом 1 року спостережень практично не змінювалася (табл. 5.6).

Додаткове призначення комплексу лікувально-профілактичних заходів робочим основної групи надало в порожнині рота виражений і стійкий мембранотропні ефект, в результаті чого активність КФ зменшилася через 3 місяці практично в 2 рази і залишалася на цьому рівні протягом 1 року (табл. 5.6).

У таблиці 5.7 узагальнено результати дослідження показників антиоксидантної активності і перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) порожнини рота робочих на фоні шкідливих умов шинного виробництва. Представлені дані показують зниження рівня антиоксидантного захисту ротової порожнини, про що свідчить зниження активності в ротовій рідині одного з основних ферментів цієї системи – каталази. Так, цей показник був знижений в порівнянні з нормою у спостережуваних робочих на вихідному етапі дослідження в середньому в 3 рази.

Після проведення санації порожнини рота активність каталази в ротовій рідині групи робочих групи порівняння підвищилася. Подальші біохімічні дослідження ротової рідини групи порівняння через 3 місяці показали зниження активності цього показника антиоксидантного захисту до вихідного рівня, на якому зберігався до кінця спостереження – через 6 і 12 місяців. В основній групі регулярне проведення профілактичних заходів підтримувало активність каталази в ротовій рідині пацієнтів основної групи на високому рівні. Так, через 3 місяці цей показник в 2 рази перевищував вихідні значення, а через 12 місяців – більш ніж в 2,5 рази, достовірно перевищуючи і відповідні значення в групі порівняння (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

**Показники антиоксидантно-прооксидантної системи ротової порожнини
робітників шинного заводу**

| Терміни | Активність каталази, мкат/л N – 0,25 | | Концентрація МДА, мкмоль/л N – 0,13 | | Індекс АПІ N – 11,9 | |
|---------------------|--|--|---|--|------------------------|---------|
| | порівняння | основна | порівняння | основна | порівняння | основна |
| вихідний | 0,07 ± 0,01 | 0,09 ± 0,01 p > 0,05 | 0,28 ± 0,03 | 0,35 ± 0,04 p > 0,05 | 2,48 | 2,71 |
| Через 3 місяці | 0,09 ± 0,02 p ₁ > 0,05 | 0,18 ± 0,01 p < 0,01 p ₁ < 0,01 | 0,32 ± 0,05 p ₁ > 0,05 | 0,19 ± 0,03 p < 0,01 p ₁ < 0,01 | 2,81 | 9,47 |
| Через 6 місяців | 0,11 ± 0,02 p ₁ > 0,05 | 0,20 ± 0,02 p < 0,01 p ₁ < 0,01 | 0,26 ± 0,04 p ₁ > 0,05 | 0,11 ± 0,01 p < 0,01 p ₁ < 0,01 | 4,15 | 15,16 |
| Через 12 місяців | 0,05 ± 0,01 p ₁ > 0,05 | 0,24 ± 0,03 p < 0,001 p ₁ < 0,005 | 0,38 ± 0,06 p ₁ > 0,05 | 0,16 ± 0,02 p < 0,005 p ₁ < 0,005 | 1,37 | 14,98 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння; p₁ – показник достовірності відмінностей від вихідного стану; N – норма.

Як видно з даних таблиці 5.7 в порожнині рота робітників, що спостерігалися, була відзначена висока інтенсивність ПОЛ, про що свідчив високий вміст в ротовій рідині МДА, що перевищував в 2,4 рази нормальні значення. Базове стоматологічне лікування в групі порівняння сприяло зниженню інтенсивності ПОЛ, проте вже через 3 місяці спостерігалися високі значення МДА в ротовій рідині робочих, які відповідали вихідному рівню. При цьому додаткове призначення профілактичних заходів в основній групі робочих шинного заводу сприяло стабільному і пролонгованому зниженню в ротовій рідині рівня МДА (більш ніж в 2 рази через 1 рік).

Співвідношення процесів АОС-ПОЛ в порожнині рота робочих наочно відображає індекс АПІ. Із представлених в таблиці 5.7 даних видно, що цей показник був знижений в початковому стані більш ніж в 4 рази в порівнянні з нормою, що свідчить про виражену інтенсивність процесів ПОЛ на фоні низького антиоксидантного захисту на фоні несприятливих умов. У групі порівняння індекс АПІ за 1 рік спостереження достовірно не змінився, а в основній групі робочих через 1 рік він перевищував вихідне значення в 5,5

рази, що також свідчить про виражену антиоксидантну дію запропонованого ЛПК, що застосовується у виробничих умовах шинного заводу.

У таблиці 5.8 представлені результати дослідження в ротовій рідині робочих активності уреазу, ферменту, що виробляється умовно-патогенною мікробіотою. На початковому етапі спостереження цей показник був збільшений в порівнянні з нормою в кілька разів, що свідчить про високе мікробне обмінення ротової порожнини. Виявлений факт можна пояснити зниженням у порівнянні з нормою в ротовій рідині робочих (в середньому в 2 рази) активності одного з основних антимікробних факторів – лізоциму.

Таблиця 5.8

Активність уреазу та лізоциму в ротовій рідині робочих шинного заводу

| Терміни | Активність уреазу, мк-кат/л N – 0,08 | | Активність лізоциму, од/мл N – 0,150 | | Індекс СД N – 1,0 | |
|------------------|--|--|--|---|----------------------|---------|
| | порівняння | основна | порівняння | основна | порівняння | основна |
| Вихідний стан | 0,37 ± 0,05 | 0,49 ± 0,07 p > 0,1 | 0,081 ± 0,010 | 0,064 ± 0,008 p > 0,1 | 8,56 | 14,25 |
| Через 3 місяці | 0,26 ± 0,03 p1 < 0,1 | 0,07 ± 0,02 p < 0,001 p1 < 0,001 | 0,072 ± 0,006 p1 > 0,1 | 0,108 ± 0,013 p < 0,05 p1 < 0,01 | 6,77 | 1,25 |
| Через 6 місяців | 0,42 ± 0,05 p1 > 0,1 | 0,11 ± 0,03 p < 0,001 p1 < 0,001 | 0,110 ± 0,014 p1 > 0,1 | 0,147 ± 0,015 p < 0,05 p1 < 0,001 | 7,19 | 1,44 |
| Через 12 місяців | 0,33 ± 0,04 p1 > 0,1 | 0,08 ± 0,01 p < 0,001 p1 < 0,001 | 0,093 ± 0,011 p1 > 0,1 | 0,135 ± 0,012 p < 0,01 p1 < 0,001 | 6,65 | 1,11 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння; p1 – показник достовірності відмінностей від вихідного стану; N – норма.

Аналіз ротової рідини робочих, що приймали участь у дослідженнях, показав, що в групі порівняння достовірного зниження активності уреазу протягом року спостережень не відбувалося, в той час, як в основній групі цей показник через 1 рік спостережень був в 6 разів менше, ніж в початковому стані і в 4 рази менше ніж в групі порівняння, що свідчить про антибактеріальну ефективність запропонованого ЛПК для робітників шинного виробництва. Ці дані свідчать також про те, що проведення тільки

санації порожнини рота недостатньо для якісного усунення умовно-патогенної мікрофлори в цьому випадку (табл. 5.8).

Крім того, проведення в основній групі робочих лікувально-профілактичних заходів призвело до збільшення в ротовій рідині активності лізоциму, основного антимікробного фактору, яка була через 1 рік більш ніж в 2 рази вище, ніж в початковому стані, і в 1,45 рази вище, ніж в групі порівняння (табл. 5.8).

Індекс СД показує стан в порожнині рота системи «антимікробний захист і умовно-патогенна мікрофлора». У початковому стані індекс СД в ротовій рідині спостережуваних робочих був істотно підвищений в порівнянні з нормою (табл. 5.8). При цьому в групі порівняння протягом 1 року спостережень він достовірно не змінився, в той час як в основній групі він під дією ЛПК зменшився в 12,8 рази (табл. 5.8), що, безсумнівно, позитивно відображається не тільки на стоматологічному статусі робочих, а й на загальному стані здоров'я.

Метою наступного етапу дослідження було вивчення у робітників, безпосередньо пов'язаних з шинним виробництвом, змін під дією проведених лікувально-профілактичних заходів біохімічних показників сироватки крові.

У сироватці крові робочих шинного виробництва були встановлені підвищені значення ЗПА, що свідчило про наявність запальних реакцій в організмі. Проведення профілактичних заходів сприяло зниженню сироваткової ЗПА в основній групі робочих через 3 місяці на 35,4%, а через рік – на 47,5%, що відповідало нормальному рівню (табл. 5.9). У групі порівняння за 1 рік спостережень цей показник достовірно не змінився.

На фоні підвищеної ЗПА несприятливі умови шинного заводу сприяли зниженню в сироватці крові робітників у 1,5 рази рівня ІТ. Це говорить про істотне зниження у них ефективності систем неспецифічної резистентності організму. В основній групі робітників, які отримували ЛПК, індекс ІТ за 1 рік збільшився на 50%, в той час, як в групі порівняння він достовірно не змінювався (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Загальна протеолітична активність і рівень інгібітора трипсину в сироватці крові робочих

| Показники | Групи | Вихідний стан | Через 3 місяці | Через 12 місяців |
|---|----------------------|-------------------------|---|--|
| Загальна протеолітична активність (ЗПА), нкат/л N – 2,54 | Порівняння n = 23 | 5,21 ± 0,64 | 4,14 ± 0,57 p ₁ > 0,1 | 5,09 ± 0,65 p ₁ > 0,1 |
| | Основна n = 25 | 4,72 ± 0,53 p > 0,05 | 3,05 ± 0,21 p < 0,1 p ₁ < 0,05 | 2,48 ± 0,30 p < 0,005 p ₁ < 0,005 |
| Вміст інгібітору трипсину (ІТ), г/л N – 0,90 | Порівняння n = 23 | 0,64 ± 0,08 | 0,51 ± 0,09 p ₁ > 0,1 | 0,56 ± 0,07 p ₁ > 0,1 |
| | Основна n = 25 | 0,52 ± 0,06 p > 0,05 | 0,67 ± 0,08 p > 0,1 p ₁ > 0,1 | 0,78 ± 0,09 p < 0,05 p ₁ < 0,05 |
| ІТ/ЗПА N – 0,35 | Порівняння n = 23 | 0,12 ± 0,02 | 0,13 ± 0,01 p ₁ > 0,1 | 0,11 ± 0,01 p ₁ > 0,1 |
| | Основна n = 25 | 0,11 ± 0,01 p > 0,05 | 0,22 ± 0,03 p < 0,01 p ₁ < 0,005 | 0,31 ± 0,04 p < 0,05 p ₁ < 0,001 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння; p₁ – показник достовірності відмінностей від вихідного стану; N – норма.

Найбільш наочно зміни в системі протеази-інгібітори відображає співвідношення в сироватці крові рівня ІТ і ЗПА (ІТ/ЗПА) [115]. Як видно з представлених результатів (табл. 5.9) на початковому етапі дослідження цей коефіцієнт був знижений в сироватці крові робітників у середньому в 3 рази в порівнянні з нормою. У групі порівняння коефіцієнт ІТ/ЗПА не змінився ні через 3 місяці, ні через рік. При цьому в сироватці крові робочих під впливом проведення лікувально-профілактичних заходів досліджуваній показник підвищився в 2 рази через 3 місяці і в 2,8 рази – через 1 рік (табл. 5.9).

Несприятливі фактори шинного виробництва чинять негативний вплив і на антиоксидантно-прооксидантну систему організму, показники якої представлені в таблиці 5.10. Було встановлено в сироватці крові робочих високий вміст МДА (вище норми на 153,1%) з одночасним зниженням активності каталази (на 57, 8%). Отримані результати свідчать про різко

виражену інтенсифікацію ПОЛ на фоні виснаження антиоксидантного захисту в організмі при тривалому впливі несприятливих факторів виробництва. В результаті цього індекс АПІ був знижений в порівнянні з нормою в 6 разів (табл. 5.10). У групі порівняння за 1 рік спостережень ці показники достовірно не змінювалися. У той же час в основній групі робітників, які отримували розроблений ЛПК, активність каталази в сироватці крові через 3 місяці збільшилася в порівнянні з вихідним рівнем практично в 2 рази, а через 1 рік – в 2,3 рази, індекс АПІ при цьому збільшився відповідно в 3 і в 5,6 рази, а вміст в крові МДА зменшився в 1,62 рази і в 2,24 рази (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

**Показники антиоксидантно-прооксидантної системи в сироватці крові
робочих шинного виробництва**

| Показники | Групи | Вихідний стан | Через 3 місяці | Через 12 місяців |
|---|----------------------|------------------------|--|---|
| Активність каталази, мкат/л N – 0,45 | Порівняння n = 23 | 0,21 ± 0,03 | 0,26 ± 0,04 p ₁ > 0,1 | 0,18 ± 0,02 p ₁ > 0,1 |
| | Основна n = 25 | 0,17 ± 0,02 p > 0,1 | 0,32 ± 0,05 p > 0,1 p ₁ < 0,005 | 0,39 ± 0,05 p < 0,001 p ₁ < 0,001 |
| Вміст МДА, ммоль/л N – 0,32 | Порівняння n = 23 | 0,79 ± 0,08 | 0,68 ± 0,09 p ₁ > 0,1 | 0,84 ± 0,10 p ₁ > 0,1 |
| | Основна n = 25 | 0,83 ± 0,07 p > 0,1 | 0,51 ± 0,05 p < 0,005 p ₁ < 0,005 | 0,37 ± 0,06 p < 0,001 p ₁ < 0,001 |
| Індекс АПІ N – 14,1 | Порівняння n = 23 | 2,65 ± 0,37 | 3,82 ± 0,51 p ₁ < 0,1 | 2,14 ± 0,28 p ₁ > 0,1 |
| | Основна n = 25 | 2,06 ± 0,19 p > 0,1 | 6,27 ± 0,71 p < 0,005 p ₁ < 0,001 | 11,71 ± 1,02 p < 0,001 p ₁ < 0,001 |

Пр и м і т к а : p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння; p₁ – показник достовірності відмінностей від вихідного стану; N – норма.

У таблиці 5.11 представлені результати оцінки в сироватці крові робочих шинного заводу «печінкових» маркерів: активності ЛФ, АСТ та

АЛТ, що характеризують функціональний стан печінки. Наведені дані свідчать про порушення функції печінки у них, оскільки рівень всіх досліджуваних показників був значно підвищений в порівнянні з нормою: активність ЛФ – в 1,8 рази, активність АЛТ – в 3,2 рази, активність АСТ – в 2,4 рази (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

«Печінкові» маркери в сироватці крові робітників

| Показники | Групи | Вихідний стан | Через 3 місяці | Через 12 місяців |
|---|----------------------|------------------------|---|--|
| Активність ЛФ, мк-кат/л N – 2,35 | Порівняння n = 23 | 4,52 ± 0,53 | 5,06 ± 0,62 p ₁ > 0,1 | 3,89 ± 0,51 p ₁ > 0,1 |
| | Основна n = 25 | 3,94 ± 0,41 p > 0,1 | 2,58 ± 0,35 p < 0,05 p ₁ < 0,005 | 2,69 ± 0,28 p < 0,05 p ₁ < 0,05 |
| Активність АЛТ, мк-кат/л N – 0,21 | Порівняння n = 23 | 0,64 ± 0,07 | 0,53 ± 0,04 p ₁ > 0,1 | 0,61 ± 0,08 p ₁ > 0,1 |
| | Основна n = 25 | 0,72 ± 0,09 p > 0,1 | 0,39 ± 0,06 p < 0,05 p ₁ < 0,001 | 0,25 ± 0,03 p < 0,005 p ₁ < 0,001 |
| Активність АСТ, мк-кат/л N – 0,13 | Порівняння n = 23 | 0,28 ± 0,05 | 0,31 ± 0,05 p ₁ > 0,1 | 0,26 ± 0,04 p ₁ > 0,1 |
| | Основна n = 25 | 0,33 ± 0,04 p > 0,1 | 0,20 ± 0,03 p < 0,1 p ₁ < 0,05 | 0,15 ± 0,02 p < 0,05 p ₁ < 0,005 |

Пр и м і т к а : p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння; p₁ – показник достовірності відмінностей від вихідного стану; N – норма.

У групі порівняння, робочі якої отримували тільки базову терапію, зазначені показники «печінкових» маркерів за 1 рік спостережень достовірно не змінювалися. В основній групі робітників, що додатково отримували ЛПК, активність ЛФ в сироватці крові зменшилася вже через 3 місяці в 1,5 рази і залишалася на цьому рівні протягом 1 року. При цьому активність АЛТ через 3 місяці зменшилася в 1,84 рази, а через 1 рік – в 2,9 рази, а активність АСТ відповідно в 1,65 рази і в 2,2 рази, наближаючись до норми (табл. 5.11). Проведений аналіз «печінкових» маркерів у робочих свідчить про токсичний

вплив виробничих факторів шинного заводу, а також про виражену гепатопротекторну дію запропонованого ЛПК при цьому.

5.3 Біофізичні показники функціонального стану мікрокапілярного русла, бар'єрного захисту ясен

Метою даного розділу роботи була оцінка функціонального стану мікрокапілярного русла ясен і їх бар'єрного захисту у робочих шинного заводу в процесі лікувально-профілактичних заходів.

Результати досліджень, проведених в початковому стані, показали, що у більшості робітників, пов'язаних з шинним виробництвом, під дією регламентованого ЖН спостерігалось зменшення в яснах кровотоку, тобто спостерігалось спазмування капілярів (замість розширення), і, як наслідок, зменшення колірних координат ясен x , y , z , що свідчить про порушення функціонального стану мікрокапілярного русла (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

Усереднені по групі колірні координати x , y , z слизової ясен до і після жувального навантаження у робітників шинного виробництва в процесі лікувально-профілактичних заходів, $M \pm m$

| Групи | | Група порівняння, n=23 | Основна група, n=25 |
|---------------|---|------------------------|---------------------|
| 1 | | 2 | 3 |
| Вихідний стан | | | |
| До ЖН | x | 16,9±1,0 | 17,1±0,9 p>0,1 |
| | y | 15,5±0,9 | 15,9±1,0 p>0,1 |
| | z | 15,8±1,0 | 16,2±1,0 p>0,1 |
| Після ЖН | x | 12,2±0,8 | 11,9±0,8 p>0,1 |
| | y | 10,3±0,7 | 9,9±0,9 p>0,1 |
| | z | 9,9±1,0 | 9,5±0,7 p>0,1 |

Продовження таблиці 5.12.

| 1 | | 2 | 3 |
|-----------------|---|----------|---------------------|
| Через 6 місяців | | | |
| До ЖН | x | 17,2±1,0 | 16,3±1,0 p>0,1 |
| | y | 15,7±0,9 | 13,8±0,9 p>0,1 |
| | z | 15,9±0,9 | 13,9±1,0 p>0,1 |
| Після ЖН | x | 11,8±0,8 | 17,1±1,1 p<0,001 |
| | y | 9,7±0,8 | 14,9±1,0 p<0,001 |
| | z | 9,1±0,9 | 15,5±1,0 p<0,001 |
| Через 1 рік | | | |
| До ЖН | x | 17,1±0,2 | 16,1±1,1 p>0,1 |
| | y | 15,9±1,3 | 13,7±1,0 p>0,1 |
| | z | 16,1±1,0 | 13,8±1,1 p>0,1 |
| Після ЖН | x | 11,4±1,0 | 17,5±1,0 p<0,001 |
| | y | 9,5±0,9 | 15,4±1,0 p<0,001 |
| | z | 9,0±0,8 | 16,1±0,9 p<0,001 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння

Наведені в таблиці 5.12 усереднені по групі колірні координати ясен у робочих шинного виробництва до і після регламентованого нефізіологічного ЖН через 6 місяців свідчать про те, що в результаті проведення лікувально-профілактичних заходів в основній групі пацієнтів реакція мікрокапілярів на ЖН змінилася. При цьому у них при навантаженні значно зменшилося спазмування капілярів і спостерігалось певне збільшення кровотоку в них, що представляє собою нормальну фізіологічну реакцію на ЖН, яка залишалася на цьому рівні і через 1 рік (табл. 5.12).

Крім того, у робочих, які брали участь в шинному виробництві, спостерігалось досить сильне забарвлення слизової ясен розчином Ш-П в короткохвильовій (460 нм) та довгохвильовій (660 нм) області видимого

спектрального діапазону довжин хвиль, що свідчило про низьку ефективність функціонування захисної бар'єрної системи ясен «гіалуронова кислота – гіалуронідаза» і наявності в яснах резервного полісахариду глікогену, що супроводжує запальні процеси в тканинах пародонту (табл. 5.13).

Таблиця 5.13

Відносні зміни коефіцієнта відбиття світла слизової ясен під дією розчину Шилера-Писарєва у робочих шинного виробництва в процесі лікувально-профілактичних заходів, %

| Довжина хвилі \ Групи | Група порівняння n=23 | Основна група n=25 |
|-----------------------|--------------------------|-----------------------|
| Вихідний стан | | |
| 460 нм | 60±6 | 62±5 p>0,1 |
| 660 нм | 70±6 | 73±6 p>0,1 |
| Через 6 місяців | | |
| 460 нм | 62±5 | 86±6 p<0,01 |
| 660 нм | 70±5 | 93±7 p<0,01 |
| Через 1 рік | | |
| 460 нм | 61±5 | 84±5 p<0,01 |
| 660 нм | 71±6 | 90±5 p<0,01 |

Пр и м і т к а : p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння; коефіцієнт відображення світла яснами до їх профарбовування – 100%.

Результати досліджень, що наведені в таблиці 5.12, свідчать про те, що під дією лікувально-профілактичних заходів у робочих шинного виробництва профарбовування ясен розчином Ш-П достовірно зменшилося як в області хвиль 460 нм, що характеризує зменшення проникності слизової ясен для барвника, так і в області 660 нм, що характеризує зменшення концентрації

глікогену в яснах і, отже, зменшення ступеня запального процесу в них [117]. Стан бар'єрного захисту ясен у робочих основної групи залишався на досягнутому рівні і через 1 рік.

При цьому у робочих групи порівняння нормалізація функціонального стану мікрокапілярного русла ясен і їх бар'єрного захисту протягом 1 року достовірно не спостерігалася.

Висновки до розділу 5:

Отримані клінічні результати свідчать про те, що застосування 2 рази на рік розробленого для робітників шинного виробництва ЛПК, що включав препарати детоксикаційної, адаптогенної, антиоксидантної, імуномодельючої, капілярозміцнюючої та протизапальної дії, що регулюють мікробіоценоз, які посилюють ферментативну активність, ефективно нормалізують у них показники запального процесу в тканинах пародонту, кровоточивості ясен і рівень гігієни порожнини рота.

Проведені біохімічні дослідження ротової рідини робочих заводу показали, що негативні фактори робочої зони шинного заводу призводять до виснаження антиоксидантного та антимікробного захисту поряд з інтенсифікацією перекисного окислення ліпідів і розмноженням умовно-патогенної мікробіоти в порожнині рота, а також до вираженого розвитку запалення, що свідчить про погіршення фізіологічних параметрів системи неспецифічної резистентності порожнини рота. Використання запропонованого ЛПК дозволило ефективно і пролонговано усунути виявлені біохімічні порушення в порожнині рота робочих шинного виробництва.

Проведені дослідження показали, що умови шинного виробництва і негативні його чинники сприяють інтенсифікації запалення, ПОЛ на фоні виснаження антиоксидантної системи на рівні всього організму робітників. У сироватці крові робочих під впливом несприятливих умов праці були відзначені істотні негативні зрушення в протеазно-інгібіторній системі, а

також наявність функціональних порушень печінки. Розроблений ЛПК в поєднанні з санацією ротової порожнини робочих значно нормалізував встановлені метаболічні порушення в організмі, що корелювало з нормалізацією і біохімічних показників ротової рідини.

У робітників, зайнятих у виробництві шин, спостерігалися значні порушення у функціональному стані мікрокапілярного русла ясен, при яких під дією ЖН замість збільшення кровотоку в капілярах спостерігалось їх спазмування, а також знижений бар'єрний захист ясен, тобто підвищена їх проникність для барвника розчину Ш-П і, отже, мікроорганізмів. Застосування два рази на рік розробленого ЛПК призвело до певної нормалізації функціонального стану мікрокапілярного русла ясен, до зниження ступеня запальних процесів в них, що корелювало і з поліпшенням їх стоматологічного статусу.

Матеріали розділу опубліковані в роботах списку праць, опублікований за темою дисертації в приведеному авторефераті (2-5).

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

В шинному виробничому процесі токсичні речовини, що містяться в розчинниках, парах і аерозолях, пил, виробничий шум і вібрація, нервова і емоційна напруженість викликають різні негативні порушення в організмі і, тим самим, призводять до патологічних змін в органах і тканинах порожнини рота, сприяють порушенню кісткового метаболізму, виникненню запальних процесів слизової оболонки порожнини рота, тканин пародонту, ураженню твердих тканин зубів.

За останні роки фундаментальних досліджень впливу умов праці робітників шинного виробництва на їх стоматологічний статус, в Україні не проводилося. У літературі також відсутня інформація про розробку для робітників шинного виробництва високоефективних лікувально-профілактичних заходів для нормалізації стоматологічного статусу.

При цьому для розробки патогенетично обґрунтованих лікувально-профілактичних заходів у робочих шинного виробництва, крім стану стоматологічного статусу, біохімічних показників ротової рідини та крові, рівня функціональних реакцій в порожнині рота, необхідно враховувати і генетичні порушення в організмі та порушення процесів кісткового метаболізму. Тому цілком очевидно, що вивчення і вирішення цих питань, використовуючи експериментальні, клінічні та клініко-лабораторні методи дослідження, є актуальним завданням практичної і теоретичної стоматології.

Експериментальні дослідження були проведені на 30 самцях щурів лінії Вістар стадного розведення віком на початок експерименту 8 місяців середньою масою 347 ± 53 г. Щури розділені на три групи по 10 тварин у кожній: 1 – інтактна; 2 – модель шинного виробництва; 3 – модель шинного виробництва + лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК).

Щурів 2-ї та 3-ї груп щодня на 5 годин розміщували у спеціальній затравочній камері, що частково відтворювала несприятливі умови шинного виробництва (поєднання пилу, вібрації, парів бензину, дихлорметану та дихлоретану).

Вранці перед вміщуванням до камери щурам 3-ї групи вводили внутрішньошлунково препарати «Адаптофіт МАП», «Ентерофіт МАП», «Еліт Мультифарм», «Ліпосан» за інструкцією в перерахунку на масу тіла щурів, а гелі «Леквін» и «Квертулідон» наносилися аплікаційно.

Тривалість експерименту склала 30 днів, після закінчення яких щурів під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця піддавали евтаназії. У сироватці крові визначали активність аланінамінотрансферази (АЛТ), лужної фосфатази (ЛФ), рівень загального холестерину, показники антиоксидантно-прооксидантної системи, активність каталази і рівень малонового діальдегіду (МДА), загальну протеолітичну активність (ЗПА), вміст інгібітору трипсину (ІТ). У тканинах ясен визначали рівень МДА, активність каталази, кислої фосфатази і еластази, антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ). У нижній щелепі щурів проводили підрахунок атрофії альвеолярного відростка, а у гомогенатах верхньої щелепи тварин визначали загальну протеолітичну активність, активність еластази, лужної (ЛФ) і кислої фосфатаз (КФ).

В попередніх дослідженнях було оглянуто 82 особи (чоловіків і жінок) віком 20-60 років, безпосередньо зайнятих в шинному виробництві заводу «Росава» (м. Біла Церква, Київська обл.). При цьому оцінювався стоматологічний статус працівників, стан кісткового метаболізму, біохімічні показники ротової рідини та сироватки крові, генетична схильність до захворювань тканин пародонту, порушення остеогенезу та мінерального обміну в організмі, гомеостазу кальція, зниження детоксикаційних можливостей організму та регуляції неспецифічного захисту.

Із них в поглиблених дослідженнях взяло участь 48 осіб (основна група – 25 осіб, група порівняння – 23 особи) віком 30-50 років. В групи входили

чоловіки та жінки з карієсом зубів та захворюваннями тканин пародонту. В першу чергу вони пред'являли скарги на кровоточивість та набряклість ясен, неприємний запах з рота. Патологія пародонту була відмічена у 100% пацієнтів. Група порівняння отримувала тільки базову терапію (санація порожнини рота і професійна гігієна). Пацієнти основної групи додатково до базової терапії отримували в 2 етапи 2 рази на рік розроблений ЛПК (табл. 2.1).

В початковому стані, через 3 місяці, через 6 і 12 місяців в основній групі та в групі порівняння робочих оцінювалися стоматологічний статус пацієнтів, біохімічні показники ротової рідини, сироватки крові, функціональний стан мікрокапілярного русла тканин пародонту та бар'єрного захисту слизової порожнини рота.

В клінічних дослідженнях стан твердих зубів оцінювали за індексами КПВз, КПВп та їх складових (карієс, пломба, видалення, ускладнення) і розраховували карієспрофілактичний ефект. Стан тканин пародонту визначали за допомогою індексів РМА %, Шилера-Писарева (Ш-П), кровоточивості, зубного каменю, пародонтальної кишені. Гігієнічний стан ротової порожнини визначали з використанням індексів Silness-Loe та Stallard.

Тканини ясен тварин для біохімічних досліджень висікали загальноприйнятим методом, ретельно промивали холодним 0,85 % розчином NaCl, висушували фільтрованим папером, зберігали до дослідження за температурою 100 С. Гомогенати тканин пародонту та кісткових тканин готували на фізіологічному розчині з розрахунку 20 мг сирової тканини на 1 мл розчину.

В експериментальних дослідженнях ступінь атрофії альвеолярного відростку у тварин визначали методом біометрії за методом Ніколаєвой Г.В.

У сироватці крові щурів визначали «печінкові» маркери (активність аланінамінотрансферази – АЛТ, лужної фосфатази – ЛФ, рівень загального

холестерину), а також параметри, що характеризують неспецифічну резистентність (показники антиоксидантно-прооксидантної системи, активність каталази і рівень малонового діальдегіду – МДА), а також протеазно-інгібіторної системи (загальна протеолітична активність – ЗПА і вміст інгібітору трипсину – ІТ). У виділених тканинах ясен (20 мг/мл 0,05 М трис-НСІ буфер рН 7,5) визначали рівень МДА, активність каталази, а також маркери запалення, активність кислої фосфатази і еластази. Розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ). У нижній щелепі щурів проводили підрахунок атрофії альвеолярного відростка. У гомогенатах верхньої щелепи тварин (75 мг/мл цитратного буфера рН 6,1) визначали загальну протеолітичну активність, активність еластази, лужної і кислої фосфатаз.

У змішаній нестимульованій ротовій рідині робітників заводу на початковому етапі дослідження, через 3 місяці, 6 місяців і 1 рік були проведені дослідження активності лейкоцитарного ферменту еластази, що відображає ступінь запальних процесів в порожнині рота і лизосомального ферменту кислої фосфатази (КФ), що характеризує поряд із запаленням цілісність внутрішньоклітинних мембран тканин порожнини рота. Стан прооксидантно-антиоксидантної системи пацієнтів оцінювали за активністю каталази і вмістом МДА, а також за антиоксидантно-прооксидантним індексом (АПІ). Для оцінки ступеня обсіменіння порожнини рота визначали активність уреаз, яка синтезується умовно-патогенною мікробіотою. Крім того, визначалася активність лізоциму, що виконує ключову роль в системі антимікробного захисту ротової порожнини, а також показник ступеня дисбіозу (СД), який розраховували за відношенням питомої активності уреаз до питомої активності лізоциму в ротовій рідині.

Методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) по букальному епітелію оцінювали у робітників шинного виробництва порушення в генах регулюючих в організмі мінеральний обмін, запальні реакції, остеогенез, генах першої та другої фази детоксикації організму. При цьому оцінювали

відсутність порушень (норму) та наявність гетерозигот і мутацій в генах: IL6 – активує остеокласти, що пошкоджують кісткову тканину; COL1A1 та VDR – регулюють остеогенез і мінеральний обмін в організмі; CALCR – відповідає за гомеостаз в організмі кальцію, запобігає остеопорозу та переломам кісткових тканин; CYP1A1, GSTM1, NAT2 – гени першої та другої фази детоксикації організму; IL1 β – регуляція неспецифічного захисту та специфічної імунної відповіді організму.

Ампліфікацію досліджуваних ділянок генів проводили паралельно в двох еппендорфах для нормального і мутантного варіанта гена в 20 мкл буферного розчину (фірма «Літех», Росія) і 100 нм кожного олігонуклеотидного праймера (фірма «Літех», Росія), 100-150нг ДНК. Ампліфікацію проводили на термоциклері CFX96 (Bio-Rad), початкова денатурація протягом 5 хв при 94 ° С, елонгація 40сек 72 ° С, 35 циклів. Фракціонування продуктів ампліфікації проводили в горизонтальному 2% агарозному гелі, приготованому на одноразовому трис-боратному буфері (1xTBE), при напрузі 100В протягом 45 хвилин.

Виділення ДНК з клітин букального епітелію проводили за модифікованою методикою з Chelex У еппендорф до апплікатору з зішкрібком епітеліальних клітин вносили 200 мкл 5% розчину Chelex 100 в стерильній дистильованій воді (Chelex в натрієвої формі, 100-200 меш, Bio-Rad). Перед додаванням смоли перемішували до гомогенного стану піпеткою з широким отвором і відбирали аліквоту безпосередньо під час перемішування. 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 центрифусі 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 5мкл супернатанта.

Денситометричні дослідження проводились по п'ятковій кістці із використанням денситометру Sonost-2000.

Спектроколориметрична оцінка функціонального стану мікрокапілярного русла та стану бар'єрного захисту слизової ясен проводились за допомогою автоматичного спектроколориметра «Пульсар» адаптованого до вимірювань в порожнині рота. Зміни в спектрах відбиття і пов'язаних з ними колірних параметрах ясен під дією жувального навантаження та розчину Шилера-Писарева усереднювалися по групі.

При статистичній обробці отриманих результатів використовувалася комп'ютерна програма STATISTICA 6.1. для оцінки їхньої достовірності та похибок вимірювань.

Дослідження стоматологічного статусу у робітників шинного виробництва показали високий та середній рівні інтенсивності карієсу зубів. Поширеність карієсу складала 100%. Інтенсивність карієсу за індексом КПУз складала в середньому 14,09, що достовірно не відрізнялося від середнього показника по іншим промисловим підприємствам України. При цьому відсоток каріозних, запломбованих і віддалених зубів становив в середньому відповідно 18,6%, 65,4% і 16%.

Стан тканин пародонта у робітників шинного виробництва можна охарактеризувати як середнього ступеня тяжкості. 100% пацієнтів мали захворювання тканин пародонта і потребували лікування. Індекс кровоточивості був відзначений в 59,3% випадків, галітоз – у 91%, набряклість ясен – у 90,4%, ретракція ясен і втрата епітеліального прикріплення – у 49,3% випадків, сухість у роті – у 29,8% випадків. Індеси Parma, кровоточивості і проби Ш-П у робочих погіршувалися з віком пацієнтів та тривалістю їх роботи на підприємстві. Задовільний рівень гігієни порожнини рота у робітників шинного виробництва спостерігався тільки у 37,7%, а незадовільний – у 58,6% випадків.

Результати молекулярно-генетичної оцінки генів IL-6 (прозапальний та антизапальний цитокін), COL1A1, VDR (регулюють остеогенез та

мінеральний обмін), CTR (відповідає за гомеостаз кальцію), CYP1A1, GSTM1, NAT2 (регулюють 1-у та 2-у фази детоксикації), IL-1 β (регуляції неспецифічного захисту та імунітету) у робітників шинного виробництва свідчать про наявність в них істотних порушень. Так, гетерозиготи мали місце в гені IL-6 у 100% випадків, в гені COL1A1 – 71%, в гені CTR – 29% та 71% мутації. В гені VDR гетерозиготи та мутації мали місце у 57% випадків. В гені NAT2 (C481T) гетерозиготи мали місце в 71% випадків, а в NAT2 (G590A) гетерозиготи і мутації – 100%. В гені CYP1A1 гетерозиготи та мутації склали 34%, а в гені IL-1 β – у 100% випадків. Серед генів, що регулюють детоксикаційні можливості організму, в нашому випадку, найбільш значущими виявилися гени NAT2 і CYP1A1. Отримані результати молекулярно-генетичної оцінки схильності робітників шинного виробництва до певної патології необхідно враховувати при розробці лікувально-профілактичних заходів.

Біохімічна оцінка показників ротової рідини робітників шинного виробництва показала збільшення у порівнянні з нормою у них: активності еластази (в 9,7 рази) та КФ (в 2 рази), що характеризують ступінь запальних процесів; концентрації МДА (в 2,5 рази), показника ПОЛ; активності уреаз (в 5,4 рази), що свідчить про високе мікробне обсіменіння ротової порожнини; ступеня дисбіозу (в 11,4). В той же час у робітників мало місце зниження в ротовій рідині: активності каталази (в 3 рази), що характеризує рівень антиоксидантного захисту ротової порожнини; активності лізоциму (в 2 рази), що забезпечує антимікробний захист; антиоксидантно-прооксидантного індексу (в 4,6 рази). Результати біохімічних досліджень ротової рідини робочих свідчать, що негативні фактори робочої зони шинного заводу призводять до виснаження антиоксидантного та антимікробного захисту поряд з інтенсифікацією перекисного окислення ліпідів і розмноженням умовно-патогенної мікробіоти в порожнині рота, а також до вираженого розвитку запалення, що обумовлено погіршенням

фізіологічних параметрів системи неспецифічної резистентності порожнини рота.

У сироватці крові робочих шинного виробництва також були підвищені в порівнянні з нормою значення: загально протеолітичної активності (в 2 рази), що свідчило про наявність в них запальних реакцій в організмі; вміст МДА (в 2,5 рази), що свідчить про знижені функціональні можливості антиоксидантно-прооксидантної системи організму; активність ЛФ (в 1,8 рази), активність АЛТ (в 3,2 рази) та АСТ (в 2,34 рази), що характеризують функціональний стан печінки. В той же час в сироватці крові робочих були знижені: вміст інгібітору трипсину (в 1,55 рази); активність каталази (в 2,4 рази) та індекс АПІ (в 6 разів).

Денситометричні дослідження кісткового метаболізму у робітників шинного виробництва показали, що усереднені по групі швидкість поширення ультразвукової хвилі в п'ятковій кістці (SOS, характеризує ступінь мінералізації), загасання ультразвукової хвилі у смузі частот в 1 МГ (BUA, характеризує архітекtonіку кісткової тканини) та інтегральний індекс якості кістки (BQI) були знижені, в порівнянні зі середньостатистичною нормою, відповідно на 4%, 51% і 34%, що свідчить про значне порушення структури кісткової тканини.

Отримані результати свідчать про те, що показники стоматологічного статусу, генетичної схильності до захворювань тканин пародонту, біохімічні та біофізичні показники ротової рідини, крові та кісткового метаболізму у працівників шинного виробництва значно погіршені в порівнянні із середньостатистичною нормою і знаходяться приблизно на одному рівні з аналогічними показниками працівників гірничорудної промисловості, металургійних комбінатів та заводів із виробництва хімічної продукції (табл. 6.1, 6.2, 6.3), що, вочевидь, потребує розробки для них комплексних лікувально-профілактичних заходів із врахуванням особливостей шинного виробництва.

Таблиця 6.1

**Показники стану твердих тканин зубів у робітників різних виробництв
України із шкідливими умовами праці**

| Показник Групи | КПВз | КПВП | Карієс | Пломба | Видал. | Ускладн. |
|---|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| м. Біла Церква ШИННЕ 14,09±1,70 n =82 | 15,18±1,70 | 2,76±0,30 | 10,3±1,0 | 1,33±0,15 | 0,45±0,05 | виробництво |
| Металургійний завод м. Дніпро n=95 | 13,63±1,5 | 14,26±1,5 | 2,09±0,20 | 8,82±0,8 | 3,53±0,30 | 0,31±0,03 |
| Завод «Азот» м. Черкаси 15,3±1,2 | 16,2±1,3 | 1,64±0,2 | 12,0±1,0 | 2,6±0,1 | 0,38±0,03 | n=55 |
| м. Виноградово (пестициди, жінки) n = 41 | 16,31±1,2 | 16,85±1,3 | 3,46±0,4 | 10,62±0,7 | 2,77±0,2 | 0,38±0,05 |
| Скляний завод м. Полтава 12,55±1,35 | 13,38±1,40 | 3,24±0,37 | 8,45±1,10 | 1,69±0,17 | 0,24±0,03 | n=50 |
| Кабельний завод м. Харків 13,77±1,25 | 15,0±1,45 | 3,61±0,41 | 8,68±0,90 | 2,71±0,25 | 0,61±0,05 | n=47 |

Таблиця 6.2

Стан тканин пародонту у робітників різних виробництв України із шкідливими умовами праці

| Показник Групи | РМА % | Кровоточ., бали | Проба Ш-П, бали | Пародонт. кишеня, мм | Зубний камінь, бали |
|---|------------|--------------------|-----------------------|----------------------------|---------------------------|
| м. Біла Церква шинне виробництво n =82 | 35,95±2,10 | 0,99±0,10 | 1,80±0,15 | 0,94±0,10 | 1,61±0,14 |
| Металургійний завод м. Дніпро n=95 | 37,06±3,10 | 1,12±0,10 | - | 2,62±0,10 | 1,85±0,15 |
| Завод «Азот» м. Черкаси n=55 | 38,1±3,5 | 1,16±0,10 | 1,93±0,20 | 2,46±0,1 | 2,2±0,2 |
| м. Виноградovo (пестициди, жінки) n = 41 | 29,99±2,2 | 0,89±0,07 | 1,68±0,12 | 0,62±0,05 | 1,95±0,13 |
| Скляний завод м. Полтава n=50 | 35,95±3,15 | 0,99±0,15 | 1,8±0,19 | 0,94±0,10 | 1,61±0,19 |
| Кабельний завод м. Харків n=47 | 34,85±3,80 | 1,0±0,12 | 1,81±0,20 | 1,05±0,10 | 2,08±0,18 |
| Металургійний завод м. Дніпро n=95 | 25,42±3,00 | 0,77±0,10 | 1,86±0,17 | - | 1,49±0,17 |

Таблиця 6.3

**Стан рівня гігієни порожнини рота у робітників різних виробництв
України із шкідливими умовами праці**

| Групи | Показник | S-Loe, бали | Stallard, бали | Рівень гігієни | | | |
|---|----------|----------------|-------------------|----------------|----------|--------|--------|
| | | | | Поганий | Незадов. | Задов. | Добрий |
| м. Біла Церква шинне виробництво n=82 | | 1,44±0,15 | 1,46±0,15 | 3,7% | 58,6% | 37,7% | 0% |
| Металургійний завод м. Дніпро n=95 | | 1,31±0,10 | 1,40±0,15 | 1,85% | 52,7% | 43,6% | 1,85% |
| Завод «Азот» м. Черкаси n=55 | | 1,55±0,1 | 1,83±0,1 | 14,8% | 55,6% | 29,6% | 0% |
| м. Виноградово (пестициди, жінки) n = 41 | | 1,42±0,10 | 1,58±0,14 | 19,5% | 46,35% | 26,8% | 7,35% |
| Скляний завод м. Полтава n=50 | | 1,39±0,16 | 2,64±0,31 | 7,5% | 72,4% | 20,1% | 0% |
| Кабельний завод м. Харків n=47 | | 1,36±0,14 | 1,57±0,20 | 9,7% | 48,4% | 41,9% | 0% |

Експериментальна оцінка ефективності розробленого для робітників шинного виробництва ЛПК при моделюванні на щурах негативних виробничих факторів показала, що негативні фактори шинного виробництва викликали у щурів серйозні функціональні порушення в печінці, про що свідчить зростання в сироватці крові активності АЛТ на 43,1%, ЛФ – на 53,2% і вмісту холестерину – на 55,4%. Профілактичне введення комплексу препаратів на фоні моделювання негативних факторів виробництва практично запобігало негативним функціональним змінам в печінці щурів, а показники активності АЛТ, ЛФ та рівня холестерину в сироватці крові щурів відповідали значенням цих показників у інтактних тварин, що свідчить про виражену гепатопротекторну ефективність запропонованого ЛПК.

Показники антиоксидантно-прооксидантної системи щурів (вміст в сироватці крові МДА, активність каталази, індекс АПІ) під впливом лікувально-профілактичного комплексу на фоні моделювання негативних факторів виробництва свідчать про зниження інтенсивності перебігу процесів ПОЛ (зниження МДА в 1,5 рази), підвищення активності каталази – в 1,43 рази та індексу АПІ – в 2,2 рази в порівнянні з групою тварин «Модель виробництва».

Введення препаратів ЛПК щурам на фоні моделювання шкідливих факторів виробництва мало позитивний вплив і на стан протеазно-інгібіторної системи (зниження в сироватці крові ЗПА – в 1,77 рази, підвищення індексу ІТ – в 1,1 рази та індексу ІТ/ЗПА – в 2,1 рази).

Негативні зміни, що мали вміст в тканинах пародонту тварин при моделюванні негативних факторів виробництва (2-а група), також ефективно попереджались після введення щурам 3-ї групи ЛПК (зменшувались активність еластази – в 1,35 рази, КФ – в 1,36 рази, вміст МДА – в 1,37, атрофія альвеолярного відростку – в 1,13 рази та збільшувались активність каталази – в 1,17 рази, індекс АПІ – в 1,65 рази).

В кістковій тканині щелеп щурів моделювання негативних факторів шинного виробництва призводила до зниження в порівнянні з інтактною групою активності ЛФ (в 1,53 рази) та підвищення активності КФ (в 2,16 рази), ЗПА (в 1,54 рази) та еластази (в 2,27 рази). ЛПК призводив до суттєвого покращення цих показників, але вони тільки наближались до показників інтактної групи. При цьому в кістковій тканині щурів збільшилась активність ЛФ (в 1,3 рази) та зменшились активність КФ (в 1,29 рази), ЗПА (в 1,3 рази) та активність еластази (в 1,44 рази), що свідчить про ефективне гальмування запалення та деструкції кісткової тканини.

В процесі проведення лікувально-профілактичних заходів (2 рази на рік) у робочих шинного виробництва основної групи редукція карієсу або карієспрофілактичний ефект, розрахований за приростом карієсу за 2 роки спостережень, склав 29,7%.

В основній групі після проведення лікувально-профілактичних заходів на фоні базової терапії поширеність запалення тканин пародонту (РМА, %) зменшилася на 38% і залишалась на цьому рівні через 6 місяців та через 1 рік, але був нижчий на 32% від вихідних значень. Пародонтопротекторний ефект за індексом Рарма при цьому склав 32%. Показник індексу кровоточивості в групі порівняння після курсу базової терапії зменшився на 11,8%, а в подальшому збільшувався і через 1 рік був у 1,6 рази більше ніж у вихідному стані. В основній групі після комплексної терапії цей показник зменшився в порівнянні з вихідними значеннями на 34,3% і залишався на цьому рівні протягом 1 року.

Стан гігієни порожнини рота пацієнтів також свідчить про виражений профілактичний ефект розробленого комплексу. В основній групі пацієнтів після проведеного курсу лікування індекс Silness-Loe зменшився в 2 рази, а індекс Stallard'a в 1,4 рази. Перед другим курсом терапії ці показники дещо збільшилися. Але за 1 рік спостережень профілактичний ефект склав 37,3% та 43,9% відповідно. У групі порівняння після базової терапії індекси Silness-Loe та Stallard зменшилися в 1,5 рази, однак через 1 рік вони достовірно не відрізнялися від вихідного стану.

Проведення санації ротової порожнини робочих в групі порівняння сприяло через 3 місяці зниженню в ротовій рідині активності еластази (характеризує ступінь запальних процесів, підвищених в порівнянні з нормою) на 25%, яка через 6 і 12 місяців достовірно не відрізнялася від вихідного рівня. При цьому в основній групі після додаткового проведення лікувально-профілактичних заходів активність еластази в ротовій рідині зменшилася більш значно – на 83% і продовжувала зменшуватися протягом 1 року, наближаючись до нормального рівня ($0,38 \pm 0,06$ мк-кат/л, норма – 0,30 мк-кат/л). Активність КФ в ротовій рідині в групі порівняння протягом 1 року спостережень практично не змінювалася. В той же час призначення комплексу лікувально-профілактичних заходів робочим основної групи надало в порожнині рота виражений і стійкий мембранотропні ефект, в

результаті чого активність КФ зменшилася через 3 місяці практично в 2 рази і залишалася на цьому рівні протягом 1 року.

Результати дослідження показників антиоксидантної активності і перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в ротовій рідині робочих шинного виробництва свідчать про зниження рівня антиоксидантного захисту (зниження активності каталази в порівнянні з нормою в 3 рази). Регулярне проведення профілактичних заходів підтримувало активність каталази в ротовій рідині пацієнтів основної групи на високому рівні. Так, через 3 місяці цей показник в 2 рази перевищував вихідні значення, а через 12 місяців – більш ніж в 2,5 рази, достовірно перевищуючи і відповідні значення в групі порівняння. Крім того у робітників відзначався в ротовій рідині високий вміст МДА, що перевищував в 2,4 рази нормальні значення. Призначення профілактичних заходів в основній групі робочих шинного заводу сприяло стабільному і пролонгованому зниженню в ротовій рідині рівня МДА (більш ніж в 2 рази через 1 рік). Індекс АПІ в ротовій рідині (характеризує співвідношення процесів АОС-ПОЛ) у вихідному стані був менше за норму в 4,4 рази, але в основній групі робітників, що отримували ЛПК, через 1 рік він перевищував вихідне значення в 5,5 рази, що свідчить про виражену антиоксидантну дію запропонованого комплексу.

Підвищення в порівнянні з нормою в декілька разів в ротовій рідині робітників активності уреазі, ступеню дисбіозу (в 6 та в 14,25 рази відповідно) та зниження активності лізоциму (в 2,3 рази) свідчить про високе мікробне обсіменіння ротової порожнини. Проведення лікувально-профілактичних заходів в основній групі практично призвело до нормалізації вказаних показників, що свідчить про антибактеріальну ефективність запропонованого ЛПК. В групі порівняння достовірних змін за 1 рік не спостерігалось.

У сироватці крові робочих шинного виробництва мали місце підвищені значення ЗПА (в 4 рази, що свідчило про наявність запальних реакцій в організмі), зниження в 1,5 рази рівня ІТ (зниження ефективності систем

неспецифічної резистентності), показника ІТ/ЗПА – в 3 рази (зміна в системі протеази-інгібітори)

Проведення профілактичних заходів сприяло зниженню сироваткової ЗПА в основній групі робочих через 1 рік – на 47,5%, що відповідало нормальному рівню, збільшенню ІТ на 50% та ІТ/ЗПА – у 2,8 рази . У групі порівняння за 1 рік спостережень ці показники достовірно не змінилися.

В основній групі робітників, які отримували розроблений ЛПК, активність каталази в сироватці крові через 3 місяці збільшилася в порівнянні з вихідним рівнем практично в 2 рази, а через 1 рік – в 2,3 рази, індекс АПІ при цьому збільшився в 5,6 рази, а вміст в крові МДА зменшився в 2,24 рази, що свідчить про суттєве покращення антиоксидантного захисту в організмі. У групі порівняння ці показники за 1 рік спостереження достовірно не змінилися.

Крім того, у робітників в сироватці крові мали місце підвищення в порівнянні з нормою «печінкових» маркерів – активності ЛФ, АСТ та АЛТ (в 1,8 рази, в 3,2 рази та в 2,4 рази відповідно). В основній групі робітників, які отримували ЛПК, активність ЛФ, АЛТ та АСТ через 1 рік зменшились в 1,5 рази, в 2,9 рази та в 2,2 рази відповідно, наближаючись до норми, що свідчить про гепатопротекторну дію ЛПК. В групі порівняння дані показники достовірно не змінювались.

Дослідження, проведені у вихідному стані, показали, що у більшості робітників, пов'язаних з шинним виробництвом, під дією регламентованого жувального навантаження спостерігалось зменшення в яснах кровотоку, тобто спостерігалось спазмування капілярів (замість розширення), і, як наслідок, зменшення колірних координат ясен x, y, z, що свідчить про порушення функціонального стану мікрокапілярного русла.

Усереднені по групі колірні координати ясен у робочих шинного виробництва до і після регламентованого нефізіологічного ЖН свідчать про те, що в результаті проведення лікувально-профілактичних заходів через 6 місяців в основній групі пацієнтів реакція мікрокапілярів на ЖН змінилася:

значно зменшилося спазмування капілярів і спостерігалось певне збільшення кровотоку в них, що представляє собою нормальну фізіологічну реакцію на ЖН, яка залишалася на цьому рівні і через 1 рік.

Крім того, у робочих спостерігалось досить сильне забарвлення слизової ясен розчином Ш-П в короткохвильовій (460 нм) та довгохвильовій (660 нм) області видимого спектрального діапазону довжин хвиль, що свідчило про низьку ефективність функціонування захисної бар'єрної системи ясен «гіалуронова кислота – гіалуронідаза» і наявності в яснах резервного полісахариду глікогену, що супроводжує запальні процеси в тканинах пародонту. Під дією лікувально-профілактичних заходів у робочих шинного виробництва профарбовування ясен розчином Ш-П достовірно зменшилося як в області хвиль 460 нм, що характеризує зменшення проникності слизової ясен для барвника, так і в області 660 нм, що характеризує зменшення концентрації глікогену в яснах і, отже, зменшення ступеня запального процесу в них. Стан бар'єрного захисту ясен у робочих основної групи залишався на досягнутому рівні і через 1 рік. При цьому в групі порівняння нормалізація функціонального стану мікрокапілярного русла ясен і їх бар'єрного захисту протягом 1 року достовірно не спостерігалася.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі представлено патогенетично, експериментально та клінічно обґрунтоване рішення актуальної задачі стоматології – підвищення ефективності профілактики та лікування стоматологічних захворювань у робітників шинного виробництва за рахунок розробленого лікувально-профілактичного комплексу, що включає детоксикаційні, адаптогенні, антиоксиданті, імуномодельючі та регулюючі мікробіоценоз препарати.

1. Отримані результати свідчать, що негативні фактори шинного виробництва призводять у робочих до високої поширеності та інтенсивності карієсу зубів (100 %), захворювань тканин пародонту (100 %), зниженого рівня гігієни в порожнині рота (поганий – 3,7%, незадовільний – 58,6%, задовільний – 37,7%), наявності мутацій і гетерозигот в генах детоксикації (71% – гетерозиготи, 29% – повні мутації) прозапальних і антизапальних генах (66,7% – гетерозиготи, 33,3% – мутації), що регулюють мінеральний обмін і кістковий метаболізм в організмі (у 57% випадків спостерігалися порушення у генах COL1A1 і VDR).

2. У робочих спостерігалися істотні порушення в архітектоніці кісткової тканини (зниження у порівнянні з середньостатистичною нормою індекса BUA у 2 рази), що обумовлювало зниження на 34% в порівнянні з нормою інтегрального індексу якості кістки.

3. Проведене експериментальне дослідження показало, що моделювання шкідливих факторів шинного виробництва призводить до метаболічних змін в організмі щурів в цілому, в тканинах ясен та альвеолярній кістці. Встановлена в порівнянні з інтактною групою тварин інтенсифікація ПОЛ, системного запалення та зниження неспецифічної резистентності організму, порушення функціональних показників печінки. У яснах зареєстрована інтенсифікація ПОЛ (в 1,54 рази) і запалення (майже в 2 рази) на фоні зниження антиоксидантного захисту (індекс АПІ – в 2,3 рази), а

в кістковій тканині щелеп – порушення метаболізму (зростання активності КФ – в 1,68 рази, еластази – в 1,86 рази та ЗПА – в 1,54 рази на тлі зниження активності ЛФ – в 1,58 рази), яке викликає посилену резорбцію альвеолярного відростка нижньої щелепи експериментальних тварин.

4. Профілактичне застосування щурів лікувально-профілактичного комплексу на фоні моделювання шкідливих факторів виробництва в значній мірі попереджало зазначені вище порушення, сприяло нормалізації функціональних показників печінки щурів (АЛТ зменшувалося в 1,59 разів), біохімічних показників в яснах, що характеризують рівень запалення і стан антиоксидантно-прооксидантної системи (активність еластази зменшувалась в 1,35 рази, вміст МДА в – 1,35 рази, активність каталази збільшувалася в 1,18 рази, а індекс АПІ – в 1,65 рази), а також ефективно гальмувало деструктивні процеси в кістковій тканині щелеп експериментальних тварин.

5. Отримані клінічні результати свідчать про те, що застосування 2 рази на рік розробленого для робітників шинного виробництва ЛПК, що включав препарати детоксикаційної, адаптогенної, антиоксидантної, імуномодельючої, капілярозміцнюючої та протизапальної дії, що регулюють мікробіоценоз, які посилюють ферментативну активність, ефективно нормалізують у них показники запального процесу в тканинах пародонту (індекс РМА зменшився в 1,52 рази), кровоточивості ясен (індекс зменшився в 1,3 рази) і рівень гігієни порожнини рота (індекси Silness-Loe, Stallard зменшилися в 1,65 рази).

6. Проведені біохімічні дослідження ротової рідини робочих заводу показали, що негативні фактори робочої зони шинного заводу призводять до виснаження антиоксидантного та антимікробного захисту поряд з інтенсифікацією перекисного окислення ліпідів і розмноженням умовно-патогенної мікробіоти в порожнині рота, а також до вираженого розвитку запалення, що свідчить про погіршення фізіологічних параметрів системи неспецифічної резистентності порожнини рота. Використання

запропонованого ЛПК дозволило ефективно і пролонговано усунути виявлені біохімічні порушення в порожнині рота робочих шинного виробництва (зменшилися активність КФ в 2,3 рази, вміст МДА – в 2,18 рази та збільшилися активність каталази – в 2,6 рази, індекс АПІ – в 5,5 рази).

7. Проведені дослідження показали, що умови шинного виробництва і негативні його чинники сприяють інтенсифікації запалення, ПОЛ на фоні виснаження антиоксидантної системи на рівні всього організму робітників. У сироватці крові робочих під впливом несприятливих умов праці були відзначені істотні негативні порушення в протеазно-інгібіторній системі, а також наявність функціональних порушень печінки. Розроблений ЛПК в поєднанні з санацією ротової порожнини робочих значно нормалізував встановлені метаболічні порушення в організмі, що корелювало з нормалізацією і біохімічних показників ротової рідини (ЗПА зменшилось в 1,9 рази, вміст інгібітору трипсіну збільшився в 1,5 рази, а показник ІТ/ЗПА – в 3 рази).

8. У робітників, зайнятих у виробництві шин, спостерігалися значні порушення у функціональному стані мікрокапілярного русла ясен, при яких під дією ЖН замість збільшення кровотоку в капілярах спостерігалось їх спазмування, а також знижений бар'єрний захист ясен, тобто підвищена їх проникність для барвника розчину Ш-П і, отже, мікроорганізмів. Застосування два рази на рік розробленого ЛПК призвело до певної нормалізації функціонального стану мікрокапілярного русла ясен (колірні координати ясен XYZ після ЖН збільшились відповідно на +1,4; +1,7; +2,3 відн. од.), а також до зниження ступеня запальних процесів в них, що корелювало і з поліпшенням їх стоматологічного статусу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендувати для лікувально-профілактичних заходів у робітників шинного виробництва застосування 2 рази на рік розробленого двухетапного лікувально-профілактичного комплексу, що включає препарати «Адаптофіт МАП», «Ентерофіт МАП», «Елитмультифарм», «Леквін» гель, «Ліпосан», «Квертулін» гель.

2. Рекомендувати у працівників шинного виробництва проводити молекулярно-генетичну діагностику на клітинах букального епітелію їх схильності до порушень в організмі детоксикаційного, протизапального характеру, мінерального обміну та гомеостазу кальцію. В якості маркерів оцінки детоксикаційних можливостей організму робітників рекомендувати проводити оцінку генів NAT2 і CYP1A1.

3. Для оцінки стану кісткового метаболізму рекомендувати проводити у робітників шинного виробництва денситометричну оцінку архітектоніки кісткових тканин та показника їх якості.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аверко–Антонович Ю. А. Технология резиновых изделий / Ю. А. Аверко–Антонович, Р. Я. Омельченко, Н. А. Охотина, Ю. Р. Эбич. – Л.: Химия, 1991. – 352 с.
2. Авраамова О. Г., Леонтьев В. К. Влияние неблагоприятных условий производственной среды как факторов риска возникновения стоматологических заболеваний / О. Г. Авраамова, В. К. Леонтьев, Т. В. Кулаженко, С. В. Западаева // Стоматология для всех. – 2012. – №4. – С. 28–31.
3. Анализ опасных и вредных производственных факторов в литейном производстве: методические указания для студентов специальностей ЛП, ОЛП / сост. Н. М. Глиняная. – Краматорск : ДГМА, 2014. – 103 с.
4. Атрушкевич В. Г. Диагностика и лечение заболеваний пародонта при нарушении минерального обмена : автореф. дис. на соискание науч. степени д. мед. н. : спец. 14.01.14 «Стоматология» / Атрушкевич Виктория Геннадьевна. – М., 2010. – 36 с.
5. Ахмадишин И. М. Активность кислой, щелочной фосфатазы и содержание кальция в ротовой жидкости у рабочих резино-технического производства / И.М. Ахмадишин // Актуальные проблемы клишпеской медиимны (сборник трудов). – Караганда, 1994. – С. 311-313.
6. Ахмадишин И. М. Состояние зубо-челюстной системы у рабочих производства резино-технических изделий и особенности оказания ортопедической стоматологической помощи : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.21.- Алматы, 1996.- 23 с.
7. Ахмадишин И. М. Состояние слизистой оболочки полости рта у рабочих производства резинотехнических изделий / И.М. Ахмадишин, В.И. Медведев // Актуальные проблемы клинической медицины (сборник трудов) – Караганда, 1994. – С. 347-349.

8. Бабанов С. А. Пылевые заболевания легких: особенности диагностики и лечения / С. А. Бабанов, О. М. Аверина // «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России Фарматека.– 2011.– № 18.– С. 21–27.

9. Бакфиш К., Хайнц Д. Новая книга о шинах / К. Бакфиш, Д. Хайнц. – М.: ООО "Издательство Астрель", 2003. – 303 с.

10. Балегга М. И. Биохимические исследования ротовой жидкости у женщин в сельскохозяйственном регионе / М. И. Балегга, О. А. Макаренко // Весник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2013. – № 4 (08). – С. 34–38.

11. Балегга М. И. Клинико-лабораторная оценка эффективности профилактики и лечения основных стоматологических заболеваний у женщин сельскохозяйственного региона Закарпатья / М. И. Балегга, Э. М. Деньга // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – № 1. – С. 327–330.

12. Балегга М. И. Экспериментальное исследование лечебно-профилактической эффективности комплекса полифенолов винограда / М. И. Балегга, О. А. Макаренко // Вісник стоматології. –2013. – № 4. – С. 11–15.

13. Баранов В. С. Оценка частоты встречаемости «нулевых» аллелей генов GSTT1 и GSTM1 при гестозе / В. С. Баранов, Т.Э. Иващенко, Э. К. Айламазян, Е. С. Михайлин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – № 6. – С. 79–84.

14. Бекин Н. Г. Оборудование и основы проектирования заводов резиновой промышленности / Н. Г. Бекин, Н. Д. Захаров, Н. К. Пеунков. – Л.: Химия, 1985. – 504 с.

15. Бекметов М. В. Состояние тканей пародонта у работников нефтеперерабатывающего завода / М. В. Бекметов, М. М. Мирзаев, О. А. Раджабов // Российский стоматологический журнал. – 2009. – №1. – С. 52.

16. Блашкова С. Л. Анализ заболеваемости кариеса зубов и заболеваний пародонта у работников Казанского завода резинотехнических изделий в зависимости от стажа работы / С. Л. Блашкова, И. И. Гиниятуллин,

М. В. Мартыянова // Современные проблемы медицины: теория и практика. – б.м., 2012. – С. 32-35.

17. Бобков А. С. Охрана труда в резиновой промышленности / А. С. Бобков. – М.: Химия, 1988. – 264 с.

18. Бондаренко О. В. Застосування гранул кверцетину в жінок у постменопаузальному періоді із клінічними проявами остеохондроза хребта / О. В. Бондаренко // Проблеми остеології. – 2001. – Т. 4, № 1–2. – С. 38–39.

19. Бондарь Л. М., Фомина А. А. Подведение некоторых итогов работы промышленности каучуков россии в 2014 году. основные изменения в потреблении / Л. М. Бондарь, А. А. Фомина // Каучук и резина. – 2015. – №2. – С. 4-5.

20. Боровский Е. В. Биология полости рта / Е. В. Боровский, В. К. Леонтьев. – Н. Новгород: Медицина, 2001. – 304 с.

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

22. Воскресенская Е. О. Влияние пищевой добавки ЕКСО (изофлавонов сои) на половое созревание женского организма. Клинико–экспериментальное исследование / Е. О. Воскресенская // Растительные адаптогены : сб. науч. труд. Одесск. отделения УБО. – Одесса : Астропринт, 2000. – С. 39–46.

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

24. Гаврищук А. В. Влияние лечебно-профилактического комплекса на костный метаболизм и анитоксидантно-прооксидантную систему животных на модели металлургического производства / А. В. Гаврищук // Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі : міжнародная

научно-практическая конференция, 23-24 мая 2014 г. : тезисы докл. – Одесса, 2014.– С.63-66.

25. Гаврищук А. В. Распространенность и интенсивность поражения твердых тканей зубов и тканей пародонта у работников металлургической промышленности / А. В. Гаврищук // Здоров'я людини у сучасному світі: питання медичної науки та практики : міжнародна научно-практична конференція, 20-21 червня 2014 г. : тези докл. – Одеса, 2014.– С.21-24.

26. Гаврищук А. В. Экспериментальное обоснование профилактики основных стоматологических заболеваний у работников металлургической промышленности / А. В. Гаврищук, О. А. Макаренко, О. А. Глазунов // Актуальные проблемы транспортной медицины.– 2014.– Т. 2, № 4.– С.110-117.

27. Гаврищук А. В. Клинико-лабораторная оценка эффективности профилактики стоматологических заболеваний рабочих металлургического производства / А. В. Гаврищук, О. В. Деньга, Э.М. Деньга // Инновации в стоматологии.– 2014.– №4.– С.38-42.

28. Галиуллина Э. Ф. Стоматологическая заболеваемость у рабочих производства резиновой и резинотехнической промышленности / Э. Ф. Галиуллина, Р. Т. Буляков, Д. Ф. Шакиров // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2014. – №1. – С. 82-91.

29. Галиуллина Э. Ф. Заболевания тканей пародонта у работающих в условиях современного резинового и резинотехнического производства / Сборник материалов республиканской научно-практической конференции стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии». -Уфа: БГМУ, 2013. – С. 213-216.

30. Ганкибаева Ж. Г. Распространенность стоматологических заболеваний у работников Карагандинского завода резино-технических изделий / Ж. Г. Ганкибаева, И. М. Ахмадишин, А. С. Курдабаева // Экология, труд и здоровье населения Центрального Казахстана. – Караганда, 1993. – С. 37-38.

31. Гарус Я. Н. Состояние зубочелюстной системы у лиц, подвергающихся воздействию вредных производственных факторов: дис. . д-ра мед. наук: 14.00.21 / Я. Н. Гарус. М., 2006. - 238 с.

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

33. Глазунов О. А. Комплексное лечение и профилактика основных стоматологических заболеваний у рабочих горно-рудной промышленности : дис. на соискание учен. степени д. мед. наук: спец.14.01.22 «Стоматология» / О. А. Глазунов. – Одесса, 2012. – 250 с.

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

35. Глазунов О.А. Биохимическое исследование ротовой жидкости и сыворотки крови горнорабочих на этапах профилактических мероприятий/ О.А. Глазунов, О.А. Макаренко // Вісник стоматології. – 2012. –№2. – С.38-41.

36. Глазунов О.А. Влияние профессиональных заболеваний и длительности работы на стоматологический статус рабочих горнорудного производства / О.А. Глазунов, К.Н. Косенко, О.В. Деньга, Э.М. Деньга // Вісник стоматології.– 2013.– №1.– С.36-40.

37. Глазунов О.А. Зміна функціональних реакцій у порожнині рота в гірників у процесі профілактики й лікування основних стоматологічних захворювань / О.А. Глазунов, Е.М. Деньга // Медичні перспективи.– 2012. – Т.18, № 2. – С.97-101.

38. Глазунов О.А. Комплексная профилактика и лечение основных стоматологических заболеваний у рабочих горнорудной промышленности / О.А. Глазунов, О.В. Деньга // Современ. стоматология.– 2012. –№3. – С.9-12.

39. Глазунов О.А. Состояние неспецифической резистентности полости рта у горнорабочих / О.А. Глазунов, О.А. Макаренко // Вісник стоматології.– 2010.– №1.– С.30-34.

40. Глазунов О.А. Стан твердих тканин зубів у працівників залізничної промисловості / О.А. Глазунов // Медичні перспективи.– 2007. – Т. XII, №3. – С.68-71.

41. Глазунов О.А. Стоматологическое здоровье работающих в горнорудной промышленности: роль производственной вибрации / О.А. Глазунов // Вісник стоматології.– 2009.– №4.– С.68-71.

42. Горячковский А. М. Клиническая биохимия / А. М. Горячковский. – Одесса: Экология, 2005. – 616 с.

43. Грацианская А. Н. Гепатопротекторы в клинической практике: прогепар / А. Н. Грацианская // Фарматека. – 2010. – № 2. – С. 50–53.

44. Гришин Б. С. Среднесрочный прогноз развития рынка и производства шин и материалов шинного производства в российской федерации / Б. С. Гришин // Промышленное производство и использование эластомеров. – 2013. – №4. – С. 3-6.

45. Даутов Ф. Ф. Влияние условий труда в резинотехническом производстве на стоматологическую заболеваемость рабочих / Ф. Ф. Даутов, М. В. Филиппова // Гигиена и санитария. – 2008. – №2. – С. 57-60.

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

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

48. Деньга О. В. Влияние комплексной профилактики на стоматологический статус и биохимические показатели ротовой жидкости

рабочих металлургического производства / О. В. Деньга, А. В. Гавришук, О. А. Макаренко // *Journal of Health Sciences.*– 2014.– Т.4, №12.– С. 105-114.

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

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

51. Деньга О. В. Оценка генетической предрасположенности работников металлургического производства к основным стоматологическим заболеваниям / О. В. Деньга, А. В. Гавришук // *Вестник стоматологии.*– 2014.– №4.– С. 17-20.

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

53. Деньга О. В. Стоматологический статус женщин сельскохозяйственного региона с повышенной пестицидной нагрузкой / О. В. Деньга, М. И. Балега // *Вісник стоматології.* – 2014. – № 1. – С. 24–27.

54. Деньга О. В. Стоматологический статус рабочих металлургического производства / О. В. Деньга, А. В. Гавришук // *Інновациии в стоматологии.*– 2014.– №2.– С. 92-95.

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

56. Деньга О. В. Комплексна профілактика і лікування основних стоматологічних захворювань у мешканців регіонів з підвищеним

пестицидним навантаженням / О. В. Дєньга, М. І. Балєга // Вісник стоматології. – 2014. – № 2. – С. 12–16.

57. Дробушевич М. А. Влияние вредных производственных условий и стажа работы на формирование тиреоидной патологии у работников шинного производства / М. А. Дробушевич, В. Г. Тишковский, Н. А. Скепьян, А. А. Филипчик, А. Р. Столин // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2008. – №2(22). – С. 61-64.

58. Дробушевич М. А. Влияние вредных факторов шинного производства на формирование заболеваний щитовидной железы / М. А. Дробушевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2006. – №3(15). – С. 91-93.

59. Дробушевич М. А. Особенности структуры заболеваний щитовидной железы у работников шинного производства / М. А. Дробушевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2007. – №3(19). – С. 48-50.

60. Дрогомирецька М. С. Патогенетичні принципи ортодонтичного лікування зубо-щелепних аномалій у дорослих при пародонтиті на фоні атеросклерозу та гіпоестрогенії: дис. ... д. мед. наук / Дрогомирецька Мирослава Стефанівна. – Одеса, 2010 – 334 ст.

61. Екологічний аналіз виробничої діяльності заводу ГТВ ЗАТ Росава в м. Біла Церква при промисловому виробництві продукції [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.novaecologia.org/voeco-1361.html>

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

63. Емелина Г. В. Сравнительный анализ стоматологической заболеваемости как основа спроса населения на стоматологические услуги / Г. В. Емелина, В. М. Гринин, П. В. Иванов, Н. К. Кузнецова // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т.18. – №2. – С. 449-451.

64. Есаян З. В. Факторы неспецифической и специфической защиты в патогенезе ранних форм поражения пародонта // Стоматология. – 2005. - № 1. – С. 58 – 62.

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

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

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

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

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

70. Журавлёва Л. В. Сравнительная характеристика гепатопротекторных средств — ключ к рациональному применению / Л. В. Журавлёва, Е. М. Кривоносова // Современная гастроэнтерология. – 2013. – № 4 (72). – С. 093–101.

71. Зайцева Н. В., Май И. В., Шур П. З. Научно-методические и прикладные аспекты экологии человека: монография. — М.: Медицинская книга, 2004. — 784 с.

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

73. Измеров Н. Ф. Молекулярно-генетические исследования в медицине труда / Н. Ф. Измеров, Л. П. Кузьмина, М. М. Коляскина [и др.] // Гигиена и санитария. — 2011. — № 5. — С. 11–15.

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

75. Измеров Н. Ф. Профессиональный риск для здоровья работников: руководство / Н.Ф. Измеров, Э.И. Денисов. — М.: Тривант, 2003. — 448 с.

76. Ильясов Р. С. Шины. Некоторые проблемы эксплуатации и производства / Р. С. Ильясов, В. П. Дорожкин, Г.Я. Власов, А.А. Мухутдинов. — Казань: Казанский гос. технол. унив-т, 2000. — 576 с.

77. Казеко Л. А. Роль матричных металлопротеиназ в развитии заболеваний периодонта авторы / Л. А. Казеко // Военная медицина.— 2011.— №1.— С.109–112.

78. Камалова Г. Р. Влияние различных факторов на стоматологическую заболеваемость / Г.Р. Камалова // Уральский медицинский журнал. — 2011. — №5. — С. 75-77.

79. Карпов В. Н. Оборудование предприятий резиновой промышленности / В.Н. Карпов. — Москва: Химия, 1987. — 336 с.

80. Кверцетин и новые лечебно-профилактические средства в лечении заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта / Вишняк Г. Н., Максюшина Н. П. [и др.] // Вісник стоматології. — 1997. — № 4. — С. 540–542.

81. Кидд Э. А. Карлес зубов. 3-е изд. / Э. А. Кидд. / Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 188 с.
82. Киселёва Е. А. Аналитическая эпидемиология основных стоматологических заболеваний в крупном промышленном регионе Западной Сибири / Е. А. Киселёва, Н. А. Тё, Е. А. Тё // Институт стоматологии. – 2009. – №3(44). – С. 22-23.
83. Ковалев В. Б. Механизмы лечебного действия биофлавоноида кверцетина (обзор литературы) / В. Б. Ковалев, В. В. Ковган, Е. Ю. Колчина // Укр. мед. альманах. – 1999. – Т. 2, № 4. – С. 176–184.
84. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. Королюк., Д. Иванова, И. Майорова // Лабораторное дело. – 1988. – №1. – С. 16-18.
85. Корчагина Р. П. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков *Gstm1*, *Gstt1*, *Cyp2d6*, вероятных маркеров риска онкологических заболеваний, в популяциях коренных этносов и русских Северной Сибири / Р. П. Корчагина, Л. П. Осипова, Н. А. Вавилова [и др.] Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2011. – Том 15, № 3. – С. 448–461.
86. Косенко К. Н. Спектроколориметрическая оценка результатов комплексной профилактики стоматологических заболеваний рабочих горнорудной промышленности / К. Н. Косенко, О. А. Глазунов, Э. М. Деньга // Укр. стоматол. альманах. – 2013. – №1.– С.22-25.
87. Кудрявцев В. П., Самсонов В. М., Камилов Р. Ф., Шакирова Э. Д. и др. Условия труда рабочих современных основных профессий, занятых в производстве резиновой и резинотехнической продукции//Медицинский вестник Башкортостана. 2011. №4. С. 3-10.102
88. Кузмичев М. К. Гигиеническая оценка риска для здоровья населения от воздействия выбросов загрязняющих веществ шинного производства / М.К. Кузмичев. - Дис... к.мед.н. 14.00.07 – М., 2008 - 165 с.

89. Кузьмина Л. П. Роль полиморфных генов системы биотрансформации ксенобиотиков в патогенезе профессиональных аллергодерматозов / Л. П. Кузьмина, Н. И. Измерова, М. М. Коляскина // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – № 7. – С. 17–23.

90. Кустов И. Н. О влиянии экологических и профессиональных условий на стоматологическую заболеваемость работающих / И.Н. Кустов // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2009. – №4. – С. 32-35.

91. Лахтін Ю. В. Патогенетична роль солей важких металів у розвитку основних стоматологічних захворювань та корекція наслідків їх негативного впливу : авторефер. дис. ... докт. мед. наук : 14.01.22 - стоматологія / Ю. В. Лахтін. - Одеса, 2013. - 40 с.

92. Левицкий А. П. Влияние препарата "ЭКСО" на состояние тканей пародонта крыс / А. П. Левицкий, Ю. Г. Чумакова, О. А. Макаренко [и др.] // Вісник стоматології. – 2000. – № 1. – С. 15–17.

93. Левицкий А. П. Влияние соевых изофлавонов на антиоксидантные свойства сыворотки крови крыс / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Л. Н. Россаханова [и др.] // Вісник фармації. – 2001. – № 3 (27). – С. 167.

94. Левицкий А. П. Кариес–профилактический и противовоспалительный эффект препарата «ЭКСО» / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.] // Вісник стоматології. – 2000. – № 2. – С. 6–8.

95. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков. Одесса: КП ОГТ, 2005. – 73 с.

96. Левицкий А. П. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, А. В. Стефанов – К.: ГФЦ, 2002. – 15 с.

97. Левицкий А. П. Фитоэстрогены (биохимия, фармакология, применение в медицине) / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. И. Сукманский. – Одесса: Моряк, 2002– 95 с.

98. Левицкий А. П. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза / Методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.] – К.: ГФЦ МЗ Украины, 2005. – 36 с.

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

100. Левицкий А. П., Макаренко О. А. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков. Методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская, Л. Н. Россаханова, О. В. Деньга, В.Н. Почтарь, К.В. Скидан, С.В. Гончарук – Киев, 2007. – 22 с.

101. Левицький А. П. Визначення ефективної дози соєвих ізофлавонів за їхньою здатністю стимулювати антиоксидантну систему / А. П. Левицький, О. А. Макаренко, Л. М. Розсаханова [та ін.] // Ліки. – 2002. – № 5–6. – С. 63–65.

102. Левицький А. П., Почтар В. М. Антиоксидантно-прооксидантний індекс сироватки крові щурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами / А. П. Левицький, В. М. Почтар, О. А. Макаренко, Л. І. Гридін // Одеський мед. журн. – 2006. – № 1. – С. 22-25.

103. Лесков А. С. Анализ стоматологической заболеваемости рабочих химического производства Лесков А.С. диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / А.С. Лесков. – ГОУВПО "Нижегородская государственная медицинская академия". Нижний Новгород, 2012.

104. Леус П. А. Профилактическая коммунальная стоматология / П. А. Леус. – М.: Медицинская книга, 2008. – 84 с.
105. Литвиченко М. О. Наукові основи охорони повітряного середовища від забруднення канцерогенними N-нітрозамінами та попередження онкогенного ризику для населення / О. М. Литвиченко. - Автореф. дис... д-ра біол. наук: 14.02.01 – К., 1999. — 35 с.
106. Лукиных Л. М. Профилактика основных стоматологических заболеваний в условиях района крупного индустриального города : дис... д.мед.н: 14.00.21 / Лукиных Людмила Михайловна. Н. Новгород, 2000. -310 с.
107. Максютіна Н. П. Структурована система природних вітамінів – антиоксидантів «Вітапектин» та його імуномодулюючі властивості / Н. П. Максютіна, Л. Б. Пилипчук // Ліки України. – 2000. – № 10. – С. 31–33.
108. Медведев В. С. Охрана труда и противопожарная защита в химической промышленности / В. С. Медведев. – М.: Химия, 1989. – 288с.
109. Мирная С. С. Роль кальций-чувствительного рецептора в поддержании системы кальциевого гомеостаза / С. С. Мирная, Е. А. Пигарова, А. В. Беляева [и др.] // Остеопороз и остеопатии.– 2010.– №3.– С.32-36
110. Овчаров В. И. Свойства резиновых смесей и резин: оценка, регулирование, стабилизация / В. И. Овчаров, М. В. Бурмистр, В. А. Тютин и др. – М.: САНТ-ТМ, 2001. – 400 с.
111. Олесов Е. Е. Стоматологическая заболеваемость молодых работников градообразующих предприятий с опасными условиями труда / Е. Е. Олесов, В. В. Уйба, Е. Ю. Хавкина, А. Н. Шмаков, Е. Ю. Чуянова // Российский стоматологический журнал. – 2014. – №6. – С. 53-55.
112. Онищенко Г. А. Гигиенические аспекты обеспечения экологической безопасности при обращении с пестицидами и агрохимикатами / Г. А. Онищенко // Гигиена и санитария.– 2003.– № 3.– С. 3–5.

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

114. Осошник И. А. Технология пневматических шин / И. А. Осошник, Ю. Ф. Шутилин, О. В. Карманова. – Воронеж: Воронеж. гос. технол. акад., 2004. – 508 с.

115. Оцінка впливу на навколишнє середовище шинної промисловості [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://eco.com.ua/content/otsinka-vplivu-na-navkolishne-seredovishche-shinnoi-promislovosti>.

116. Пат. 67097 Україна, А61 К8/00. Спосіб профілактики стоматологічних захворювань у гірників / К.М. Косенко, О.В. Деньга, О.А. Глазунов, О.А. Макаренко; заявник і патентовласник Інститут стоматол. АМН України.- №201114077; заявл.29.11.11; опубл. 25.01.2012, Бюл. № 2.

117. 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.

118. 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.

119. Пелед Я. Будущее производство шин. принципы и методы / Я. Пелед // Каучук и резина. – 2015. – №2. – С. 22-25.

120. Петрова Л. М. Действие антропогенных факторов шинного производства на развитие внутренних органов человека в первом триместре беременности / Л. М. Петрова, Н. И. Барсукова, Ю. А. Высоцкий, И. Б. Пономарев, Л. Е. Обухова // Сибирское медицинское обозрение. – 2008. – №1(49). – С. 60-63.

121. Петрук В. Г., Прокопенко В. О., Турчик П. М. Оцінка впливу на навколишнє середовище шинної промисловості // Збірник матеріалів II-го

Всеукраїнського з'їзду екологів з міжнародною участю, Інтернет-спільнота «Промислова екологія»

122. Петрушанко Т. А. Скрининговая диагностика микрoэкологических нарушений полости рта / Т. А. Петрушанко, В. В. Черeда, Г. А. Лобань // Клин. лаб. диагностика. – 2014. – № 6. – С. 48-50.

123. Пичугин А. М. Материаловедческие аспекты создания шинных резин / А. М. Пичугин. – М.: Типография ОАО "ВПК НПО "Машиностроение", 2008. – 383 с.

124. Помыткина Т. Е. Состояние здоровья работников при производстве соединений азотной группы (обзор литературы) / Т. Е. Помыткина // Гигиена и санитария. – 2014. – Т.93. – №3. С. 39-45.

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

126. Россаханова Л. Н. Антиоксидантные характеристики соевых изофлавонов / Л. Н. Россаханова, О. А. Макаренко, А. П. Левицкий [и др.] // Вісник морської медицини. – 2002. – № 4. – С. 42–48.

127. Рябокoнь Е.Н. Сравнительная характеристика изменений индекса РВІ у больных генерализованным пародонтитом начальной-і степени тяжести хронического течения при применении геля из гранул кверцетина и липосомального кверцетин-лецитинового комплекса / Е.Н. Рябокoнь, М.Б. Худякова // Современная стоматология. – 2013. – № 3 (67). – С. 156.

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

129. Спиридонов А. М. Надзор за обеспечением санитарно-эпидемиологического благополучия работающих на основе единых подходов

к нормированию аллергенов / А.М. Спиридонов, Е.Н. Беляев, С.В. Смирнов // Санитарный врач. – 2014. – №4. – С.17-26.

130. Справочник резинщика: материалы резинового производства. // ред.коллегия Захарченко П. А. – М.: Химия, 1971. – 607 с.

131. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В кн.: Современные методы в биохимии / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.

132. Степанов Е. Г. Современное состояние условий труда и профессиональная заболеваемость работников резиновой, резинотехнической и шинной промышленности // Медицина труда и промышленная экология. 2014. №5. С. 7-12.

133. Степкин, Ю. И. Оценка риска воздействия выбросов шинного производства в атмосферный воздух / Ю. И. Степкин, М. К. Кузмичев // Гигиена и санитария. – 2009. – №1. – С.9-11.

134. Таипова Г.Ф. Условия труда работниц шинного производства и аллергическая заболеваемость их детей / Г. Ф. Таипова. - Автореферат дис... к.мед.н. 14.00.07 – Казань, 2009. – 123 с.

135. Хакимов А. Р. Особенности стоматологического статуса рабочих производства фенола и ацетона / А. Р. Хакимов, Л. Р. Мухамеджанова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2008. – Т.10. – №3. – С. 521-522.

136. Хисматуллина З. Н. Заболевания, связанные с воздействием химических факторов окружающей среды / З.Н. Хисматуллина // Вестник Казанского технологического университета. – 2013. – Т.16. – №20. – С. 170-178.

137. Хоменко Л. О. Терапевтична стоматологія дитячого віку / Л. О. Хоменко, Ю. Б. Чайковський, Н. І. Смоляр [та ін.]. – Київ: Книга плюс, 2014. – 432 с.

138. Христенко Н. Е. Гепатопротекторы - путь к улучшению качества жизни / Н. Е. Христенко, С. Я. Ананько // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – № 1. – С. 63–64.

139. Цепов Л. М. Заболевания пародонта: взгляд на проблему / Л.М. Цепов. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 192 с.

140. Цепов Л. М. Хронический генерализованный пародонтит: ремарки к современным представлениям / Л.М. Цепов, Е.А. Михеева, Н.А. Голева, М.М.Нестерова // Пародонтология. – 2010. – №1. – С. 3-7.

141. Черниченко І. О. Хімічні канцерогени атмосферного повітря: вплив на захворюваність населення / І. О. Черниченко, О. М. Литвиченко, С. М. Цимбалюк, О. В. Швагер, Л. С. Соверткова, Н. В. Баленко // Гігієна населених місць. – 2015. – Вип. 66. – С. 104-110.

142. Чернишева О. М. Оцінка конкурентоспроможності продукції підприємств шинного виробництва / О. М. Чернишева. - Автореф. дис. ... канд. екон. наук : спец. 08.00.04 – Харків, 2016. – 21 с.

143. Чибураев В. И. Загрязнение пестицидами территории Российской Федерации как потенциальная опасность для здоровья населения / В. И. Чибураев, Я. Г. Двожкин, И. В. Брагина // Гигиена и санитария. – 2002. – № 3. – С. 68–71.

144. Шацкая Н. В. Вопросы профилактики стоматологических заболеваний среди работающих в контакте с вредными веществами / Н. В. Шацкая, А. К. Мхитарян, Н. В. Агранович // Фундаментальные исследования. – 2012. – №8(часть 2). – С. 458-460.

145. Шинкарева Т. А. Исследование вредных и опасных факторов при применении современных литейных технологий / Т. А. Шинкарева, А. И. Гедрович, А. Н. Голофаев // Вісник СНУ ім. В.Даля. – 2010.– №3(145). – С. 41–46.

146. Шортанова Т. Х. Антиоксидантное действие флавоноидов при острой гипоксии / Т. Х. Шортанова, Н. И. Самойлик // Труды Всероссийской

конференции, V Международный симпозиум, 2002 г. – Москва : Авиаиздат, 2002. – С. 231.

147. Шувалов В. В. Автоматизация производственных процессов в химической промышленности / В. В. Шувалов, Г. А. Огаджанов, В. А. Голубятников. - 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Химия, 1991. – 478 с.

148. Щербо А. П. Оценка риска воздействия производственных факторов на здоровье работающих / А. П. Щербо, А. В. Мельцер, А. В. Киселёв. СПб.: Терция, 2005. – 116 с.

149. Якібчук О. В. Особливості екологічної безпеки України в системі національної безпеки / О. В. Якібчук // Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. – 2014. – №1. – С. 100-104.

150. Янішевський К. А. Кверцетин – реставратор хворих із генералізованою патологією тканин пародонта // Матеріали I (VIII) з'їзду Асоціації стоматологів України. – К., 1999. – С. 271–272.

151. Attarchi M., Dehghan F., Afrasyabi M., Sadeghi Z., Mohammadi S. Combined effect of cigarette smoking and occupational exposures on lung function: a cross-sectional study of rubber industry workers // Workplace Health Saf. 2013 May;61(5):213-20.

152. Batista M. J. The impacts of oral health on quality of life in working adults / M. J. Batista, L. B. Perianes, J. B. Hilgert [et al.] // Braz Oral Res.– 2014.– Vol.28.– P.24-29.

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

154. Birkholz D. A., Belton K. L., Guidotti T. L. Toxicological evaluation for the hazard assessment of tire crumb for use in public playgrounds. J Air Waste Manag Assoc. 2003 Jul;53(7):903-7. PubMed PMID: 12880077.

155. Bolognesi C., Moretto A. Genotoxic risk in rubber manufacturing industry: a systematic review // Toxicol Lett. 2014 Oct 15;230(2):345-55.

156. Borak J., Slade M. D., Russi M. Risks of brain tumors in rubber workers: a metaanalysis // *J Occup Environ Med.* 2005 Mar;47(3):294-8
157. Bujak-Pietrek S. Dust concentration analysis in non-coal mining. Exposure evaluation based on measurements performed by occupational hygiene laboratories in the years 2001–2005 in Poland / S. Bujak-Pietrek, U. Mikołajczyk, I. Szadkowska-Stańczyk // *Med Pr.* – 2011. – Vol. 62, № 2. – P. 113–125.
158. Car Tire Industry Statistics [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.statisticbrain.com/car-tire-industry-statistics>
159. Cecinato A., Balducci C., Mastroianni D., Perilli M. Sampling and analytical methods for assessing the levels of organic pollutants in the atmosphere: PAH, phthalates and psychotropic substances: a short review. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2012 Jul;19(6):1915-26.
160. Chaffee B. W. Baseline caries risk assessment as a predictor of caries incidence / B.W. Chaffee, J. Cheng, J. D. Featherstone // *J. Dent.*– 2015.– Vol. 43(5).– P. 518-524.
161. Cities for health [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.who.int/kobe_centre/publications/cities_for_health_final.pdf
162. Clark C. Meardon K., Russell D. Scrap Tire Technology and Markets / Charlotte Clark, Kenneth Meardon, Dexter Russell // *Noyes Data* (January 2, 1993) 328 p.
163. de Vocht F., Sobala W., Wilczynska U., Kromhout H., Szeszenia-Dabrowska N., Peplonska B. Cancer mortality and occupational exposure to aromatic amines and inhalable aerosols in rubber tire manufacturing in Poland // *Cancer Epidemiol.* 2009 Aug;33(2):94-102.
164. Demian C., Martin C. J. Is this man's cancer related to his occupation? / C. Demian, C.J. Martin // *J Occup Environ Med.* 2013 Jan;55(1):112-114.
165. Dost A. A, Redman D., Cox G. Exposure to rubber fume and rubber process dust in the general rubber goods, tyre manufacturing and retread industries. *Ann Occup Hyg.* 2000 Aug;44(5):329-42.

166. Ducret-Stich R. E., Tsai M. Y., Thimmaiah D., Künzli N., Hopke P. K., Phuleria H. C. PM10 source apportionment in a Swiss Alpine valley impacted by highway traffic. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2013 Sep;20(9):6496-508.

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

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

169. Gao Yan Chen, Yang Dian Cai, Wang Hai Qing. Rubber tire industry information and technological innovation – the integration of two practical applications // Beijing, Science Press (August 1, 2014) - 220 p.

170. Gomes R. B., Nogueira R., Oliveira J. M., Peixoto J., Brito A. G. Determination of total and available fractions of PAHs by SPME in oily wastewaters: overcoming interference from NAPL and NOM. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2009 Sep;16(6):671-8.

171. Greabu M. Salivary antioxidant biomarkers in non-ferrous metals mine workers - a pilot study / M. Greabu, A. Didilescu, L. Puiu [et al.] // *J Oral Pathol Med.* – 2012.– Vol.41(6).– P.490-493.

172. Guzzella L., Poma G., De Paolis A., Roscioli C., Viviano G. Organic persistent toxic substances in soils, waters and sediments along an altitudinal gradient at Mt. Sagarmatha, Himalayas, Nepal. *Environ Pollut.* 2011 Oct;159(10):2552-64.

173. Hamel C. Do sugar-sweetened beverages cause adverse health outcomes in adults? A systematic review protocol / C. Hamel, A. Stevens, K. Singh [et al.] // *Syst Rev.*– 2014.– Vol. 3(108). – P.11-19.

174. Harrison R. M., Jones A. M., Gietl J., Yin J., Green D. C. Estimation of the contributions of brake dust, tire wear, and resuspension to nonexhaust traffic

particles derived from atmospheric measurements. *Environ Sci Technol.* 2012 Jun 19;46(12):6523-9.

175. He H., Hu G. J., Sun C., Chen S. L., Yang M. N., Li J., Zhao Y., Wang H. Trace analysis of persistent toxic substances in the main stream of Jiangsu section of the Yangtze River, China. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2011 May;18(4):638-48.

176. Ho S. S., Yu J. Z., Chow J. C., Zielinska B., Watson J. G., Sit E. H., Schauer JJ. Evaluation of an in-injection port thermal desorption-gas chromatography/mass spectrometry method for analysis of non-polar organic compounds in ambient aerosol samples. *J Chromatogr A.* 2008 Jul 25;1200(2):217-27.

177. Infante P. F. Benzene and leukemia, Pliofilm revisited: I. An historical review of the leukemia deaths among Akron Goodyear Tire and Rubber Company employees // *Int J Occup Environ Health.* 2013 Jul-Sep;19(3):215-22.

178. Ionas A. C., Dirtu A. C., Anthonissen T., Neels H., Covaci A. Downsides of the recycling process: harmful organic chemicals in children's toys. *Environ Int.* 2014 Apr;65:54-62.

179. Kim E. A., Park J., Kim K. H., Lee N., Kim D. S., Kang S. K. Outbreak of sudden cardiac deaths in a tire manufacturing facility: can it be caused by nanoparticles? *Saf Health Work.* 2012 Mar;3(1):58-66.

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

181. Kreider M. L., Cyrs W. D., Tosiano M. A., Panko J. M. Evaluation of Quantitative Exposure Assessment Method for Nanomaterials in Mixed Dust Environments: Application in Tire Manufacturing Facilities // *Ann Occup Hyg.* 2015 Nov;59(9):1122-34.

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

183. Li X., Berger W., Musante C., Mattina M. I. Characterization of substances released from crumb rubber material used on artificial turf fields. *Chemosphere*. 2010 Jun;80(3):279-85.
184. Liroy P. J., Fan Z., Zhang J., Georgopoulos P., Wang S. W., Ohman-Strickland P., Wu X., Zhu X., Harrington J., Tang X., Meng Q., Jung K. H., Kwon J., Hernandez M., Bonnano L., Held J., Neal J. Personal and ambient exposures to air toxics in Camden, New Jersey. *Res Rep Health Eff Inst*. 2011 Aug;(160):3-127
185. Llompart M., Sanchez-Prado L., Pablo Lamas J., Garcia-Jares C., Roca E., Dagnac T. Hazardous organic chemicals in rubber recycled tire playgrounds and pavers. *Chemosphere*. 2013 Jan;90(2):423-31.
186. Lyon Declaration [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.lyondeclaration.org>
187. Menichini E., Abate V., Attias L., De Luca S., di Domenico A., Fochi I., Forte G., Iacovella N., Iamiceli A. L., Izzo P., Merli F., Bocca B. Artificial-turf playing fields: contents of metals, PAHs, PCBs, PCDDs and PCDFs, inhalation exposure to PAHs and related preliminary risk assessment. *Sci Total Environ*. 2011 Nov 1;409(23):4950-7.
188. Michou L. Genetics of digital osteoarthritis / L. Michou // *Joint Bone Spine*.– 2011.– №78(4).– P.347-351.
189. Mirabelli D., Cacciatore A. M., Ferrante D., Amendola P., Vermeulen R., Merletti F. Cohort study of workers employed in an Italian tire manufacturing plant, 1962-2004 // *Cancer Causes Control*. 2012 Dec;23(12):2023-9.
190. Mo C. H., Li Y. H., Cai Q. Y., Zeng Q. Y., Wang B. G., Li H. Q. [Preliminary determination of organic pollutants in agricultural fertilizers]. *Huan Jing Ke Xue*. 2005 May;26(3):198-202
191. Musak L., Soucek P., Vodickova L., Naccarati A., Halasova E., Polakova V., Slyskova J., Susova S., Buchancova J., Smerhovsky Z., Sedikova J., Klimentova G., Osina O., Hemminki K., Vodicka P. Chromosomal aberrations in tire plant workers and interaction with polymorphisms of biotransformation and DNA repair genes // *Mutat Res*. 2008 May 10;641(1-2):36-42.

192. Nadal M., Rovira J., Díaz-Ferrero J., Schuhmacher M., Domingo J. L. Human exposure to environmental pollutants after a tire landfill fire in Spain: Health risks. *Environ Int.* 2016 Dec;97:37-44.
193. Obata J. Identification of the microbiota in carious dentin lesions using 16S rRNA gene sequencing / J. Obata, T. Takeshita, Y. Shibata [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol.9(8). – P.103-112.
194. Odland J. O. Biological concentrations of toxic and essential elements in blood, serum and urine / J. O. Odland, I. Perminova, V. Klopov // *Barents newsletter on occupational health and safety.* – 1999. – Vol. 2, № 3. – P. 71–73.
195. Oller A. R. Carcinogenicity assessment of selected nickel compounds / A. R. Oller, M. Costa, G. Oberdorster // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 143, № 1. – P. 152–166.
196. Pandey J. Fluoride contamination and fluorosis in rural community in the vicinity of a phosphate fertilizer factory in India / J. Pandey, U. Pandey // *Bull Environ Contam Toxicol.* – 2011. – Vol. 87(3). – P. 245–249.
197. Privalova L.I. Subchronic toxicity of copper oxide nanoparticles and its attenuation with the help of a combination of bioprotectors / L.I. Privalova, B.A. Katsnelson, N.V. Loginova [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2014. – Vol.14;15(7). – P.379-406.
198. Ricciardi L. Systemic nickel allergy syndrome: epidemiological data from four Italian allergy units / L. Ricciardi, A. Arena, E. Arena, [et al.] // *Int J Immunopathol Pharmacol.* – 2014. – Vol.27(1). – P. 131-136.
199. Riley 3rd J.L. Dentists' use of caries risk assessment and individualized caries prevention for their adult patients: Findings from The Dental Practice-Based Research Network / J.L. Riley 3rd, V.V. Gordan, C.T. Ajmo [et al.] // *Tex Dent J.* 2015. – Vol. 132(1). – P. 18-29.
200. Rohr A., McDonald J. Health effects of carbon-containing particulate matter: focus on sources and recent research program results. *Crit Rev Toxicol.* 2016 Feb;46(2):97-137.

201. Rubber Tire Manufacturing: National Emission Standards for Hazardous Air Pollutants (NESHAP) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.epa.gov/stationary-sources-air-pollution/rubber-tire-manufacturing-national-emission-standards-hazardous-air>

202. Rust A. J., Burgess R. M., McElroy A. E., Cantwell M. G., Brownawell BJ. Role of source matrix in the bioavailability of polycyclic aromatic hydrocarbons to deposit-feeding benthic invertebrates. *Environ Toxicol Chem.* 2004 Nov;23(11):2604-10.

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

204. Sanadhya S. Assessment and comparison of clinical dental status and its impact on oral health-related quality of life among rural and urban adults of Udaipur, India: A cross-sectional study / S. Sanadhya, P. Aapaliya, S. Jain [et al.] // *Basic Clin Pharm.* – 2015. – Vol. 6(2). – P. 50-58.

205. Sean Walsh P., Metzger David A., Higuchi Russell. Chelex 100 as a Medium for Simple Extraction of DNA for PCR-Based Typing from Forensic Material. *BioTechniques*, Vol. 54, No. 3, March 2013, pp. 134–139

206. Spyropoulou G. A. Unilateral pseudogynecomastia: an occupational hazard in manual metal-pressing factories? / G. A. Spyropoulou, S. Karamatsoukis, P. Foroglou // *Aesthetic Plast Surg.* – 2011. – Vol. 35(2). – P.270-273.

207. Stephensen E., Adolfsson-Erici M., Celander M., Hulander M., Parkkonen J., Hegelund T., Sturve J., Hasselberg L., Bengtsson M., Förlin L. Biomarker responses and chemical analyses in fish indicate leakage of polycyclic aromatic hydrocarbons and other compounds from car tire rubber. *Environ Toxicol Chem.* 2003 Dec;22(12):2926-31.

208. Swati M., Rema T., Joseph K.. Hazardous organic compounds in urban municipal solid waste from a developing country. *J Hazard Mater.* 2008 Dec 15;160(1):213-9.

209. Terai T. Screening of Probiotic Candidates in Human Oral Bacteria for the Prevention of Dental Disease / T. Terai, T. Okumura, S. Imai [et al.] // PLoS One. –2015.– Vol. 10(6). – P. 28-35.
210. Tire Industry: Facts Issue [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.moderntiredealer.com/uploads/stats/mtd-facts-issue-2015.pdf>
211. Uesawa Y. Quantitative Structure-cytotoxicity Relationship of 3-Benzylidenechromanones / Y. Uesawa, H. Sakagami, H. Kagaya, M. Yamashita, K. Takao, Y. Sugita // Anticancer Res. – 2016. – Nov;36(11):5803-5812.
212. Väänänen V., Hämeilä M., Kalliokoski P., Nykyri E., Heikkilä P. Dermal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons among road pavers. *Ann Occup Hyg.* 2005 Mar;49(2):167-78. PubMed PMID: 15734829.
213. Vlaanderen J., Taeger D., Wellman J., Keil U., Schüz J., Straif K. Extended cancer mortality follow-up of a German rubber industry cohort // *J Occup Environ Med.* 2013 Aug;55(8):966-72.
214. Wang Z., Li K., Lambert P., Yang C.. Identification, characterization and quantitation of pyrogenic polycyclic aromatic hydrocarbons and other organic compounds in tire fire products. *J Chromatogr A.* 2007 Jan 12;1139(1):14-26.
215. Weiss J., Glovsky M. M. Latex allergens in tire dust and airborne particles. *Environ Health Perspect.* 1996 Nov;104(11):1180-6.
216. White W. C. Butadiene production process overview // *Chem Biol Interact.* 2007 Mar 20;166(1-3):10-4.
217. Wik A, Dave G. Environmental labeling of car tires--toxicity to *Daphnia magna* can be used as a screening method. *Chemosphere.* 2005 Feb;58(5):645-51.
218. Wingren G. Mortality in a Swedish rubber tire manufacturing plant: occupational risks or an "unhealthy worker" effect? // *Am J Ind Med.* 2006 Aug;49(8):617-23.
219. Wong R. M. Non-surgical periodontal therapy improves oral health-related quality of life / R. M. Wong, S. K. Ng, E. F. Corbet, W. Keung Leung // *J. Clin. Periodontol.* – 2012. – Vol. 39, №1. – P. 53–61.

220. World Cancer Declaration [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.uicc.org/world-cancer-declaration>.

221. Yuen J. Q., Olin P. H., Lim H. S., Benner S. G., Sutherland R. A., Ziegler A. D. Accumulation of potentially toxic elements in road deposited sediments in residential and light industrial neighborhoods of Singapore // *J Environ Manage*. 2012 Jun 30;101:151-63.

222. Zhang J. J., Han I. K., Zhang L., Crain W. Hazardous chemicals in synthetic turf materials and their bioaccessibility in digestive fluids. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2008 Nov;18(6):600-7.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Михальченко С.В. Экспериментальное обоснование профилактики и лечения заболеваний тканей пародонта у рабочих шинного производства / С.В. Михальченко, О.А. Макаренко, С.А. Шнайдер // Вісник стоматології. – 2018. № 2. – С. 8-13. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
2. Михальченко С.В. Биохимические исследования ротовой жидкости рабочих шинного производства в процессе лечебно-профилактических мероприятий / С.В. Михальченко, О.В. Деньга, О.А. Макаренко // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2018. № 2. – С. __-__. *Участь здобувача полягає у проведенні клініко-лабораторних досліджень, заборі матеріалу для біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
3. Михальченко С.В. Влияние лечебно-профилактических мероприятий на биохимические показатели сыворотки крови работников шинного производства / С.В. Михальченко, О.В. Деньга, О.А. Макаренко // Вісник морської медицини. – 2018. № 2. – С. 32-36. *Участь здобувача полягає у проведенні клініко-лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
4. Михальченко С.В. Биофизические показатели состояния функциональных реакций в полости рта у рабочих шинного производства / С.В. Михальченко, Э.М. Деньга // Scientific Pages. – 2018. № 11. – С. 7-11. *Участь здобувача полягає у проведенні досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
5. Михальченко С.В. Клиническая оценка стоматологического статуса рабочих шинного производства в процессе проведения лечебно-профилактических мероприятий / С.В. Михальченко, О.В. Деньга, С.А. Шнайдер // EESJ. – 2018. № 5. – С.35-39. *Участь здобувача полягає у*

проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.

6. Михальченко С.В. Оценка стоматологического статуса, костного метаболизма и генетических маркеров у рабочих шинного производства / С.В. Михальченко, О.В. Деньга // Инновации в стоматологии. – 2018. № 1. – С.51-55. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних та клініко-лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

7. Михальченко С.В. Экспериментальная оценка эффективности лечебно-профилактического комплекса для рабочих резинотехнической промышленности / С.В. Михальченко // Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання: міжнародна наук.-практ. конф., м. Дніпро, 13-14 квітня 2018 р.: тези доповіді. – Дніпро, 2018. – С. 89-93.

8. Михальченко С.В. Влияние моделирования неблагоприятных факторов шинного производства и лечебно-профилактического комплекса на маркеры воспаления и антиоксидантной защиты в десне крыс / С.В. Михальченко // Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI столітті: міжнародна наук.-практ. конф., м. Одеса, 20-21 квітня 2018 р.: тези доповіді. – Одеса, 2018. – С. 79-82.

9. Михальченко С.В. Метаболические нарушения в костной ткани крыс при моделировании негативных факторов шинного производства/ С.В. Михальченко // Медична наука та практика на сучасному історичному етапі: міжнародна наук.-практ. конф., м. Київ, 4-5 травня 2018 р.: тези доповіді. – Київ, 2018. – С. 83-86.

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання: міжнародна наук.-практ. конф., м. Дніпро, 13-14 квітня 2018 р.: тези доповіді. – Дніпро, 2018.

Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI столітті: міжнародна наук.-практ. конф., м. Одеса, 20-21 квітня 2018 р.: тези доповіді. – Одеса, 2018.

Медична наука та практика на сучасному історичному етапі: міжнародна наук.-практ. конф., м. Київ, 4-5 травня 2018 р.: тези доповіді. – Київ, 2018.