АНОТАЦІЯ

Горохівський В.В. **Клініко-експериментальне обґрунтування лікувально-профілактичного комплексу при карієсі зубів та запальних захворюваннях пародонта у дітей із патологією шлунково-кишкового тракту**. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 – «Стоматологія». – Одеський національний медичний університет, Одеса, 2026.

Дисертаційна робота присвячена патогенетичному обґрунтуванню концепції профілактики і лікування карієсу зубів та запальних захворювань пародонта у дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

Стоматологічний стан дітей тісно пов'язаний із загальним соматичним станом організму, зокрема з функціонуванням органів травлення. Шлунково-кишковий тракт бере участь у процесах травлення, всмоктування макро- та мікроелементів, регуляції мінерального обміну, формуванні імунної відповіді та підтриманні мікробіоценозу. Порушення його функції може змінювати фізико-хімічні властивості ротової рідини, знижувати її буферну здатність, порушувати ремінералізацію емалі та сприяти формуванню орального дисбіозу. У таких умовах підвищується ризик розвитку карієсу зубів, посилюються запальні зміни у тканинах пародонта та знижується ефективність механізмів місцевого захисту.

Особливого значення ця проблема набуває у віці 6–7 років, коли відбувається формування змінного прикусу, прорізування перших постійних зубів і постеруптивне дозрівання емалі. У цей період тверді тканини зубів мають підвищену чутливість до карієсогенних чинників, а тканини пародонта – до впливу зубної біоплівки та змін місцевої реактивності. Для досягнення мети були проведені клінічні, експериментальні, молекулярно-генетичні, біохімічні та біофізичні дослідження.

На початку роботи здійснено комплексне стоматологічне обстеження 55 дітей м. Одеси віком 6–7 років із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту. Оцінювали інтенсивність карієсу зубів, структуру індексів КПВз, КПВп, стан тканин пародонта та рівень гігієни порожнини рота. Встановлено, що діти із хронічною гастроентерологічною патологією мають більш несприятливий стоматологічний статус порівняно з дітьми без супутньої патології. Індекс КПВз був вищим у 2,7 раза, компонент «карієс» – у 5,7 раза, компонент «пломба» – у 2,1 раза. Це свідчить про більшу ураженість постійних зубів каріозним процесом уже на ранньому етапі формування змінного прикусу та дає підстави розглядати хронічні захворювання органів травлення як чинник, що може сприяти зниженню резистентності емалі, порушенню мінерального обміну та інтенсивнішому розвитку карієсу.

Оцінка тканин пародонта показала наявність більш виражених запальних змін у дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Індекс PMA був підвищений у 4,1 раза, індекс кровоточивості ясен перевищував показники дітей без супутньої патології більш ніж у 3 раза, а зростання проби Шиллера-Писарєва підтверджувало активність запального процесу в яснах. Погіршення показника Silness-Loe підтверджувало роль зубного нальоту як одного з провідних чинників підтримання карієсогенної та запальної ситуації у порожнині рота. Водночас у дітей із соматичною обтяженістю дія зубної біоплівки реалізується на тлі зміненої місцевої резистентності, порушення складу ротової рідини, дисбіотичних змін і підвищеної імунозапальної реактивності тканин пародонта.

Були проведені молекулярно-генетичні дослідження з вивченням поліморфізму генів EDN1, EGFR, TGF-β1 та TNF. Вибір цих генів був зумовлений їхньою участю у регуляції судинного тонусу, ендотеліальної реактивності, клітинної проліферації, репаративних процесів, ремоделювання позаклітинного матриксу та запальної відповіді. За поліморфізмом гена EDN1 переважав алель G – 90 %, тоді як алель T становив 10 %. Генотип G/G

виявлено у 80 % дітей, G/T – у 20 %, генотип T/T не встановлено. Істотного впливу цього поліморфізму на інтенсивність карієсу зубів, стан тканин пародонта та гігієнічні індекси не виявлено. При дослідженні A2073T гена EGFR встановлено однакову частоту алелів A і T – по 50 %. Генотип A/A виявлено у 25 % дітей, A/T – у 50 %, T/T – у 25 %. У носіїв A/A показник КПВп був у 1,5 раза вищим порівняно з A/T і у 2 раза вищим порівняно з T/T, тоді як у носіїв T/T індекс РМА був приблизно у 3 раза нижчим порівняно з A/A. Це може свідчити про зв'язок EGFR із репаративним потенціалом тканин та вираженістю запальних змін у пародонті.

У результаті дослідження гена TGF-β1 встановлено переважання алеля C915 – 80 %, тоді як алель 915T визначався у 20 % випадків. Генотип C/C виявлено у 70 % дітей, C/T – у 20 %, T/T – у 10 %. Наявність алеля T супроводжувалася тенденцією до зниження КПВп у 2,8 раза та зменшення пародонтальних індексів на 15–20 %. При дослідженні гена TNF встановлено, що алель G зустрічався у 87,5 % випадків, алель A – у 12,5 %. Генотип G/G виявлено у 75 % дітей, G/A – у 25 %, генотип A/A не встановлено. У носіїв G/A показник КПВп був у 1,7 раза вищим порівняно з G/G, що дозволяє розглядати TNF як можливий маркер підвищеної карієсогенної сприйнятливості та несприятливого перебігу запальних захворювань пародонта.

Перша частина експерименту була присвячена вивченню патогенних чинників розвитку карієсу зубів та впливу дієтичної добавки «Мінерол» і зубної пасти «Мінерол» на біохімічні показники твердих тканин зубів і щелеп у лабораторних щурів. Утримання тварин на карієсогенному раціоні протягом 50 днів збільшувало кількість каріозних порожнин з 3,0±0,8 до 8,0±0,6, тобто у 2,7 раза, а глибину каріозних уражень – з 3,2±0,8 до (11,9±0,3) бала, тобто у 3,7 раза. Застосування «Мінеролу» та щоденне чищення зубів пастою «Мінерол» зменшувало кількість каріозних порожнин до 5,2±0,4, тобто на 35,0 %, а глибину уражень – до 5,4±1,3 бала, що відповідало зниженню на 54,6 %. Карієсогенний раціон супроводжувався підвищенням активності кислої фосфатази з 0,023±0,002 до (0,043±0,003) нкат/г та зниженням

активності лужної фосфатази з 1,93±0,12 до (1,29±0,10) нкат/г. Застосування «Мінеролу» сприяло нормалізації цих показників, що підтвердило його вплив на патогенетичні механізми експериментального карієсу.

Друга частина експерименту була присвячена моделюванню сукупної патології карієсу зубів і пародонтиту за умов поєднання карієсогенного раціону та перекисного пародонтиту. Така модель дозволяла відтворити одночасне ураження твердих тканин зубів, тканин пародонта й альвеолярної кістки. Встановлено, що сукупна патологія призводила до інтенсифікації каріозного процесу, збільшення атрофії альвеолярного відростка на 36,9 %, посилення резорбції кісткової тканини, активації запалення, перекисного окиснення ліпідів, мікробного обсіменіння та формування дисбіозу. Це проявлялося підвищенням активності кислої фосфатази, еластази, уреази, вмісту малонового діальдегіду та зниженням активності лізоциму і каталази.

Профілактичне застосування лікувально-профілактичного комплексу, що включав зубну пасту «Мінерол», препарат «Мінерол», «Інос К2+Д3+Са» та фітогель «Біотрит-Дента», зменшувало кількість каріозних уражень у 1,72 раза, глибину карієсу – у 1,94 раза, а ступінь атрофії альвеолярного відростка – на 20,1 %. При цьому спостерігалися нормалізація активності кислої та лужної фосфатаз, покращення мінералізуючої функції пульпи, зменшення резорбтивних процесів у кістковій тканині щелеп і відновлення балансу між кісткоутворенням та кістковою деструкцією. Комплекс також сприяв зменшенню запалення в яснах, пригніченню перекисного окиснення ліпідів, підвищенню активності каталази, зниженню активності уреази та підвищенню активності лізоциму.

На підставі експериментальних, клінічних і лабораторних досліджень у дітей із карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту була патогенетично обґрунтована, розроблена та апробована лікувально-профілактична схема. У дітей 6–7 років карієспрофілактичний ефект комплексу за 2 роки становив 40,4 %. Приріст індексу КПВз в основній групі дорівнював 0,59, тоді як у групі

порівняння – 0,99. Індекс PMA знизився з 23,70±2,15 до 14,20±1,13, індекс кровоточивості ясен – з 0,23±0,03 до 0,10±0,01, проба Шиллера-Писарєва – з 1,67±0,16 до 0,65±0,07. Також покращилася гігієна порожнини рота: індекс Silness-Loe знизився з 1,56±0,27 до 1,10±0,10, а індекс Stallard – з 0,24±0,024 до 0,10±0,006.

Біохімічні дослідження ротової рідини показали, що у вихідному стані у дітей спостерігалися порушення антиоксидантно-прооксидантної рівноваги, активація запалення, підвищення мікробного обсіменіння та формування орального дисбіозу. Після застосування комплексу активність каталази підвищилася з 0,13±0,01 до (0,28±0,02) мккат/л через 1 рік, вміст малонового діальдегіду знизився з 0,39±0,03 до (0,18±0,01) ммоль/л, антиоксидантно-прооксидантний індекс зріс у 6,33 раза, активність еластази зменшилася з 3,10±0,18 до (1,00±0,09) мккат/л, кислої фосфатази – з 2,65±0,15 до (0,60±0,05) мккат/л. Активність лізоциму підвищилася у 2 раза, активність уреази знизилася з 0,235±0,012 до (0,068±0,003) мккат/л, а ступінь дисбіозу у 7,8 раза.

У біофізичних дослідженнях оцінювали коливання pH ротової рідини, ступінь запалення тканин пародонта після фарбування розчином Шиллера-Писарєва та стан мікрокапілярного русла ясен до і після жувального навантаження. Показник ΔpH у вихідному стані становив (0,33±0,04) ум. од. в основній групі та (0,35±0,06) ум. од. у групі порівняння. Через 2 роки застосування комплексу він знизився на 57,6 %, тоді як у групі порівняння практично не змінювався. Коефіцієнт відбиття світла після фарбування ясен в основній групі збільшився в області 460 нм з 53 % до 75 % через 1 рік, а в області 660 нм – з 72 % до 86 %. Після жувального навантаження через 2 роки колірні координати ясен становили: x – 13,98±1,3, y – 12,51±1,2, z – 12,30±1,1, що свідчило про покращення мікроциркуляції, зменшення вазоспастичної реакції та підвищення адаптаційної здатності тканин пародонта.

Ключові слова: карієс зубів, захворювання пародонта, захворювання шлунково-кишкового тракту, лікувально-профілактичний комплекс, діти, експеримент, щури, біохімічні маркери.

SUMMARY

Horokhivskyi V.V. **Clinical and experimental justification of a therapeutic and preventive complex for dental caries and inflammatory periodontal diseases in children with gastrointestinal disorders**. – Qualifying scientific work on the right of manuscripts.

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 «Health care» in the specialty 221 – «Dentistry». – Odesa national medical university, Odesa, 2026.

The dissertation is devoted to the pathogenetic substantiation of the concept of prevention and treatment of dental caries and inflammatory periodontal diseases in children with chronic gastrointestinal diseases.

The dental status of children is closely related to the general somatic condition of the body, in particular to the functioning of the digestive organs. The gastrointestinal tract is involved in digestion, absorption of macro- and microelements, regulation of mineral metabolism, formation of the immune response, and maintenance of the microbiocenosis. Impairment of its function may alter the physicochemical properties of oral fluid, reduce its buffering capacity, disrupt enamel remineralization, and contribute to the formation of oral dysbiosis. Under such conditions, the risk of dental caries increases, inflammatory changes in periodontal tissues become more pronounced, and the effectiveness of local defense mechanisms decreases.

This problem becomes particularly important at the age of 6–7 years, when the mixed dentition is being formed, the first permanent teeth are erupting, and post-eruptive enamel maturation is taking place. During this period, hard dental tissues have increased sensitivity to cariogenic factors, while periodontal tissues are sensitive to the influence of dental biofilm and changes in local reactivity. To achieve the aim, clinical, experimental, molecular-genetic, biochemical, and biophysical studies were conducted.

At the beginning of the study, a comprehensive dental examination was performed in 55 children from Odesa aged 6–7 years with dental caries and inflammatory periodontal diseases against the background of chronic gastrointestinal diseases. The intensity of dental caries, the structure of the DMFT, and DMFS indices, the condition of periodontal tissues, and the level of oral hygiene were assessed. It was established that children with chronic gastroenterological pathology had a more unfavorable dental status compared with children without concomitant pathology. The DMFT index was 2.7 times higher, the “caries” component was 5.7 times higher, and the “filled” component was 2.1 times higher. This indicates a greater involvement of permanent teeth in the carious process already at the early stage of mixed dentition formation and provides grounds to consider chronic diseases of the digestive organs as a factor that may contribute to reduced enamel resistance, impaired mineral metabolism, and more intensive development of caries.

Assessment of periodontal tissues showed the presence of more pronounced inflammatory changes in children with chronic gastrointestinal diseases. The PMA index was increased 4.1-fold, the gingival bleeding index exceeded the values in children without concomitant pathology by more than 3 times, and an increase in the Schiller-Pisarev test confirmed the activity of the inflammatory process in the gingiva. Deterioration of the Silness-Loe index confirmed the role of dental plaque as one of the leading factors maintaining the cariogenic and inflammatory situation in the oral cavity. At the same time, in children with somatic burden, the effect of dental biofilm is realized against the background of altered local resistance, changes in the composition of oral fluid, dysbiotic alterations, and increased immune-inflammatory reactivity of periodontal tissues.

Molecular-genetic studies were conducted to investigate polymorphisms of the EDN1, EGFR, TGF-β1, and TNF genes. The choice of these genes was determined by their involvement in the regulation of vascular tone, endothelial reactivity, cell proliferation, reparative processes, extracellular matrix remodeling, and inflammatory response. For the EDN1 gene polymorphism, the G allele

predominated, accounting for 90 %, whereas the T allele accounted for 10 %. The G/G genotype was detected in 80 % of children, G/T in 20 %, while the T/T genotype was not identified. No significant influence of this polymorphism on the intensity of dental caries, the condition of periodontal tissues, or hygiene indices was found. In the study of the A2073T polymorphism of the EGFR gene, equal frequencies of the A and T alleles were established – 50 % each. The A/A genotype was found in 25 % of children, A/T in 50 %, and T/T in 25 %. In carriers of A/A, the DMFS index was 1.5 times higher compared with A/T carriers and 2 times higher compared with T/T carriers, whereas in T/T carriers the PMA index was approximately 3 times lower compared with A/A carriers. This may indicate an association of EGFR with the reparative potential of tissues and the severity of inflammatory changes in the periodontium.

As a result of the study of the TGF-β1 gene, predominance of the C915 allele was established – 80 %, whereas the 915T allele was detected in 20 % of cases. The C/C genotype was found in 70 % of children, C/T in 20 %, and T/T in 10 %. The presence of the T allele was accompanied by a tendency toward a 2.8-fold decrease in the DMFS index and a 15–20 % reduction in periodontal indices. In the study of the TNF gene, it was established that the G allele occurred in 87.5 % of cases, while the A allele occurred in 12.5 %. The G/G genotype was detected in 75 % of children, G/A in 25 %, and the A/A genotype was not identified. In G/A carriers, the DMFS index was 1.7 times higher compared with G/G carriers, which allows TNF to be considered a possible marker of increased cariogenic susceptibility and an unfavorable course of inflammatory periodontal diseases.

The first part of the experiment was devoted to the study of pathogenic factors involved in the development of dental caries and the effect of the dietary supplement “Minerol” and “Minerol” toothpaste on biochemical parameters of hard dental tissues and jaws in laboratory rats. Keeping animals on a cariogenic diet for 50 days increased the number of carious cavities from 3.0±0.8 to 8.0±0.6, that is, 2.7-fold, and the depth of carious lesions from 3.2±0.8 to (11.9±0.3) points, that is, 3.7-fold. The use of “Minerol” and daily toothbrushing with “Minerol” toothpaste reduced

the number of carious cavities to 5.2±0.4, that is, by 35.0 %, and the depth of lesions to 5.4±1.3 points, corresponding to a 54.6 % reduction. The cariogenic diet was accompanied by an increase in acid phosphatase activity from 0.023±0.002 to (0.043±0.003) nkat/g and a decrease in alkaline phosphatase activity from 1.93±0.12 to (1.29±0.10) nkat/g. The use of "Minerol" contributed to the normalization of these indicators, which confirmed its influence on the pathogenetic mechanisms of experimental caries.

The second part of the experiment was devoted to modeling the combined pathology of dental caries and periodontitis under conditions of a cariogenic diet combined with peroxide-induced periodontitis. This model made it possible to reproduce simultaneous damage to hard dental tissues, periodontal tissues, and alveolar bone. It was established that combined pathology led to intensification of the carious process, a 36.9 % increase in alveolar process atrophy, enhanced bone tissue resorption, activation of inflammation, lipid peroxidation, microbial contamination, and formation of dysbiosis. This was manifested by increased activity of acid phosphatase, elastase, and urease, increased malondialdehyde content, and decreased activity of lysozyme and catalase.

Prophylactic use of the therapeutic and preventive complex, which included "Minerol" toothpaste, "Minerol," "Inos K2+D3+Ca," and "Biotrit-Denta" phytogel, reduced the number of carious lesions by 1.72 times, the depth of caries by 1.94 times, and the degree of alveolar process atrophy by 20.1 %. At the same time, normalization of acid and alkaline phosphatase activity, improvement of the mineralizing function of the pulp, reduction of resorptive processes in jaw bone tissue, and restoration of the balance between bone formation and bone destruction were observed. The complex also contributed to a reduction of inflammation in the gingiva, suppression of lipid peroxidation, increased catalase activity, decreased urease activity, and increased lysozyme activity.

Based on experimental, clinical, and laboratory studies in children with dental caries and inflammatory periodontal diseases against the background of chronic gastrointestinal diseases, a therapeutic and preventive regimen was pathogenetically substantiated, developed, and tested. In children aged 6–7 years, the caries-preventive effect of the complex over 2 years was 40.4 %. The increase in the DMFT index in the main group was 0.59, whereas in the comparison group it was 0.99. The PMA index decreased from 23.70±2.15 to 14.20±1.13, the gingival bleeding index from 0.23±0.03 to 0.10±0.01, and the Schiller-Pisarev test from 1.67±0.16 to 0.65±0.07. Oral hygiene also improved: the Silness-Loe index decreased from 1.56±0.27 to 1.10±0.10, and the Stallard index from 0.24±0.024 to 0.10±0.006.

Biochemical studies of oral fluid showed that, at baseline, children had disturbances of the antioxidant-prooxidant balance, activation of inflammation, increased microbial contamination, and formation of oral dysbiosis. After the use of the complex, catalase activity increased from 0.13±0.01 to (0.28±0.02) μkat/L after 1 year, malondialdehyde content decreased from 0.39±0.03 to (0.18±0.01) mmol/L, the antioxidant-prooxidant index increased 6.33-fold, elastase activity decreased from 3.10±0.18 to (1.00±0.09) μkat/L, and acid phosphatase activity decreased from 2.65±0.15 to (0.60±0.05) μkat/L. Lysozyme activity increased 2-fold, urease activity decreased from 0.235±0.012 to (0.068±0.003) μkat/L, and the degree of dysbiosis decreased 7.8-fold.

In biophysical studies, fluctuations in oral fluid pH, the degree of inflammation of periodontal tissues after staining with Schiller-Pisarev solution, and the condition of the gingival microcapillary bed before and after masticatory loading were assessed. The ΔpH value at baseline was 0.33±0.04 relative units in the main group and 0.35±0.06 relative units in the comparison group. After 2 years of using the complex, it decreased by 57.6 %, whereas in the comparison group it practically did not change. The light reflection coefficient after gingival staining in the main group increased in the 460 nm range from 53 % to 75 % after 1 year, and in the 660 nm range from 72 % to 86 %. After masticatory loading, the gingival color coordinates after 2 years were: x – 13.98±1.3, y – 12.51±1.2, and z – 12.30±1.1,

indicating improved microcirculation, reduced vasospastic response, and increased adaptive capacity of periodontal tissues.

Key words*:* dental caries, periodontal diseases, gastrointestinal diseases, therapeutic and preventive complex, children, experiment, rats, biochemical markers.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Horokhivsky V. V., Dienga A. E., Verbytska T. H., Shnaider S. A., Adamiv S. S., Suslova O. V., Baleha M. I. Polymorphism of growth factor genes in children with chronic diseases of the gastrointestinal tract and dental pathology. World of Medicine and Biology. 2022;4(82) :49-53. DOI: https:/doi.org/10.26724/2079-8334-2022-4-82-49-53 *(Участь здобувача полягає у проведенні молекулярно-генетичних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

2. Горохівський В.В., Дєньга О.В. Стоматологічний статус дітей з карієсом зубів під дією розроблених профілактичних заходів включаючих мінерол. Інновації в стоматології. 2022;1:39–42. DOI: https://doi.org/10.35220/2523-420X/2022.1.6. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

3. Горохівський В.В., Макаренко О.А. Вплив мінеролу на тканини пародонта щурів на тлі моделювання карієсу зубів. Вісник стоматології. 2022;3:2–5. DOI: https://doi.org/10.35220/2078-8916-2022-45-3.1. *(Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

4. Горохівський В.В., Дєньга А.Е., Шнайдер К.С. Оцінка змін маркерів антиоксидантної системи у дітей з карієсом зубів та запальними захворюваннями пародонта на тлі лікувально- профілактичних заходів. Інновації в стоматології. 2026;1:141–148. DOI: https://doi.org/10.35220/2523-420X/2026.1.23. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

-

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Горохівський В.В., Дєньга А.Е. Оцінка рівня функціональних реакцій у порожнині рота дітей із захворюваннями шлунково-кишкового тракту за коливаннями величини ph ротової рідини. XXIII-і читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції, Одеса, Україна, 16-17 травня 2024: тези допов. Одеса, Україна, 2024; 194-196. URL: https://drive.google.com/file/d/1vDs1eAaHWNhdB4ULmZZ4cI9Tmsv8KhMP *(Участь здобувача полягає у проведенні біофізичних досліджень, аналізі отриманих даних).*

6. Горохівський В.В., Дєньга А.Е. Спектроколориметрична оцінка ступеня запалення ясен у дітей із захворюваннями шлунково-кишкового тракту в процесі лікувально-профілактичних заходів. XXIV-і читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції, Одеса, Україна, 15-16 травня 2025: тези допов. Одеса, Україна, 2025; 193-195. URL: https://drive.google.com/file/d/1gUZG1DLCTMy1UHA_UEwvh64oqbzqSufc *(Участь здобувача полягає у проведенні біофізичних досліджень, аналізі отриманих даних).*