

**НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ
ВІСНИК СТОМАТОЛОГІЇ**

**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ВЕСТНИК СТОМАТОЛОГИИ**

**SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL
“BULLETIN OF DENTISTRY”**

№ 3(116) Т41 2021

• Заснований у грудні 1994 року

• Виходить 4 рази на рік

• Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії
Національної академії медичних наук України»

УДК 616.31(05)

DOI 10/35220

ISSN 2078-8916

Редакційна колегія:

Шнайдер С. А. (Одеса) – головний редактор
Левицький А. П. (Одеса) – науковий редактор
Рейзвіх О. Е. (Одеса) – відповідальний секретар редакції
Гулюк А. Г. (Одеса)
Ковач І. В. (Дніпро)
Горохівський В. Н. (Одеса)
Дєньга О. В. (Одеса)
Пашаєв А. Ч. (Азербайджан)
Копчак А. В. (Київ)
Савичук Н. О. (Київ)
Pindus T.O. (Slovakia)
Скиба В. Я. (Одеса)
Скрипніков П. М. (Полтава)
Сукманський О. І. (Одеса)

Адреса редакції

65026, Одеса,
вул. Рішельєвська, 11
тел. (048) 704-46-49, тел./факс (048) 728-24-84,
Державна установа «Інститут стоматології ШЛХ НАМН»
E-mail: vesnik@email.ua, vesnikstom@gmail.com
www.visnyk.od.ua

Передплатний індекс 74108

Засновники журналу

Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України»
Громадська організація «Асоціація стоматологів України»
Комунальне неприбуткове підприємство «Одеська обласна стоматологічна поліклініка Одеської обласної ради»

Журнал засновано 7 грудня 1994 року
Свідцтво про реєстрацію: серія KB, № 23891-13731PR від 03.04.2019 р.

Мова видання

Українська, російська та англійська

Журнал включено до Переліку наукових видань, в яких можуть публікуватись основні результати дисертаційних робіт (Наказ МОН України № 886 від 02.07.2020)

Журнал «Вісник стоматології» реферується Інститутом проблем реєстрації інформації НАН України

Журнал обробляється та відображається в Українському реферативному журналі «Джерело»

Журнал індексується в системі Google Scholar, Ulrichsweb, ExLibris, CrossRef

Електронна версія журналу представлена на сайті НБУ ім. В. І. Вернадського

Рекомендовано до друку рішенням Вченої ради ДУ «ІСШЛХ НАМН» від 06.09.2021 р. протокол № 14

Відповідальність за достовірність наведених у наукових публікаціях фактів, цитат, статистичних та інших даних несуть автори

Технічний редактор

Н. С. Кузнєцова

Коректура

Н. С. Ігнатова

Макет і комп'ютерна верстка

Н. С. Кузнєцова

**Науково-практичне видання
ВІСНИК СТОМАТОЛОГІЇ**

Науково-практичний журнал
№ 3 (116) Т 41 2021

© Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України» • 2021

Підписано до друку 06.09.2021. Формат 60х84/8. Папір офсетний. Гарнітура Times. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 4,88. Обл.-вид.арк. 4,56. Зам. № 1121/418. Надруковано з готового оригінал-макета: ВД «Гельветика» м. Одеса, 65101, вул. Інглезі, 6/1. Тел. +38 (048) 709-38-69, +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08 E-mail: mailbox@helvetica.ua Одеса • Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України» • 2021

ТЕРАПЕВТИЧНА СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.314.17:616/618

DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2021-41-3.1>**О.А. Глазунов,**

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри стоматології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, індекс 49044, 609@dmu.edu.ua

В.І. Фесенко,

кандидат медичних наук, доцент, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, індекс 49044, kafedrapo@i.ua

К.В. Пенський,

аспірант кафедри стоматології факультету післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, індекс 49044, kafedrapo@i.ua

ЗВ'ЯЗОК ХВОРОБ ПАРОДОНТА З СОМАТИЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Вивчення механізмів патогенезу захворювань пародонту і надалі залишається актуальною проблемою сучасної стоматології. Встановлено, що в основі наукової концепції профілактики та лікування хвороб пародонта доведена роль корекції факторів ризику їх виникнення: усунення місцевих шкідливих чинників, нормалізація метаболічних, мікроциркуляторних, імунологічних та ендокринних порушень.

Чисельними клінічними та експериментальними дослідженнями встановлено, що у осіб, які страждають на цукровий діабет, у більшості випадків присутня стоматологічна патологія. У патогенезі розвитку захворювань пародонту у хворих на ЦД доведена роль ангіопатій. Оскільки пародонтит характеризується різними судинними розладами, які багато в чому схожі на діабетичну ангіопатію, довести наявність останньої при пародонтиті непросто.

При огляді літератури особливого значення надається гормонозалежним змінам в імунній системі.

Експериментальні дослідження дають підстави вважати, що ЦД 1 типу та ЦД 2 типу посилюють запальні явища в тканинах пародонту, погіршують утворення нових кісток та посилюють експресію RANKL (Ліганд-рецепторна система RANK/RANKL/OPG – ключова ланка гомеостазу кісткової тканини, яка безпосередньо регулює диференціювання остеокластів та остеоліз)

Ключові слова: захворювання пародонту, цукровий діабет, цукровий діабет.

О.А. Glazunov,

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Dentistry of the Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, 9 Vernadskogo street, Dnipro, Ukraine, postal code 49044, kafedrapo@i.ua

D.V. Fesenko,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Dnipro State Medical University, 9 Vernadskogo street, Dnipro, Ukraine, postal code 49044, kafedrapo@i.ua

K.V. Penskyj,

Postgraduate Student at the Department of Dentistry of the Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, 9 Vernadskogo street, Dnipro, Ukraine, postal code 49044, kafedrapo@i.ua

ASSOCIATION OF PERIODONTAL DISEASES WITH SOMATIC DISEASES (LITERATURE REVIEW)

The study of the mechanisms of pathogenesis of periodontal diseases continues to be an urgent problem of modern dentistry. It is established that the scientific concept of prevention and treatment of periodontal diseases is based on the role of Correction of risk factors for their occurrence: elimination of local harmful factors, normalization of metabolic, microcirculatory, immunological and endocrine disorders.

Numerous clinical and experimental studies have established that people suffering from diabetes mellitus (DM) in most cases have dental pathology. The role of angiopathies in the pathogenesis of periodontal diseases in patients with diabetes has been proven. Since periodontal disease is characterized by various vascular disorders that are in many ways similar to diabetic angiopathy, it is not easy to prove the presence of the latter in periodontitis.

When reviewing the literature, special importance is attached to hormone-dependent changes in the immune system.

Experimental studies suggest that type 1 and type 2 diabetes enhance inflammatory phenomena in periodontal tissues, impair the formation of new bones, and enhance RANKL expression (the rank/RANKL/OPG ligand receptor system is a key link in bone homeostasis that directly regulates osteoclast differentiation and osteolysis).

Key words: periodontal disease, diabetes mellitus, diabetes mellitus.

Вивчення механізмів патогенезу захворювань пародонту і надалі залишається актуальною проблемою сучасної стоматології. Це пов'язано з високим рівнем запальних та дистрофічно-запальних форм захворювання серед населення

різних популяцій, розвитком прогресуючого перебігу у осіб із поєднаною системною патологією [2, 3, 4, 11, 14, 25].

Встановлено, що в основі наукової концепції профілактики та лікування хвороб пародонта доведена роль корекції факторів ризику їх виникнення: усунення місцевих шкідливих чинників, нормалізація метаболічних, мікроциркуляторних, імуніологічних та ендокринних порушень [17, 24, 33, 35].

Доведено, що гормональний дисбаланс відіграє провідну роль у патофізіології системних змін та спричиняє взаємообтяжливі патологічні стани [6, 9, 13, 16].

Численними клінічними та експериментальними дослідженнями встановлено, що у осіб, які страждають на цукровий діабет (далі – ЦД) в більшості випадків присутня стоматологічна патологія [1, 16, 23].

За оцінкою Міжнародної Федерації цукрового діабету, серед дорослого населення ЦД натепер страждає близько 380 млн осіб. Останніми роками відзначається ріст його поширеності та захворюваності, особливо в розвинутих країнах, де на це захворювання хворіють до 6% населення. Ця цифра має стійку тенденцію до збільшення, що перш за все проявляється у вікових групах старше 40 років. Кожні 10–15 років кількість пацієнтів з цукровим діабетом подвоюється [22]. Дане захворювання характеризується порушенням усіх видів обміну речовин і генералізованим ураженням дрібних судин, мікроангіопатією.

У патогенезі розвитку захворювань пародонту у хворих на ЦД доведена роль ангіопатій. Оскільки пародонтоз характеризується різними судинними розладами, які багато в чому схожі на діабетичну ангіопатію, довести наявність останньої при пародонтиті непросто. Відправною точкою діабетичних мікроангіопатій є порушення вуглеводного обміну, а також порушення метаболізму глікозаміну, що визначає функціональну та структурну цілісність судинної базальної мембрани [30].

Також особливого значення надається гормонозалежним змінам в імунній системі. Так, при ЦД виявлено порушення імунної відповіді, в результаті чого знижуються функціональна активність нейтрофілів та виникає гіперреактивна моноцитарна відповідь, внаслідок якої виникає ураження пародонту [12].

Сучасні дані свідчать, що у дітей з ЦД захворювання пародонта зустрічаються у 2–3 рази частіше, ніж у дорослих. Проведені дослідження Л.О. Хоменко та ін. (2008) продемонстрували

високу поширеність гінгівіту (близько 70%) серед даного контингенту дітей. У дітей 3–17 років ЦД І типу спостерігається порушення кісткового метаболізму, мінералізації кісткової тканини, патологічних процесів у пародонті. Найбільш суттєві відмінності цих порушень порівняно зі здоровими дітьми спостерігали в ранньому дошкільному віці (3–6 років) [10].

Виконані клініко-стоматоскопічні дослідження показали, що у хворих на ЦД частіше зустрічаються захворювання пародонта – 94%. У більшості випадків зустрічаються запальні форми ураження тканин пародонта – 86%.

Рентгенденситометричні дослідження, проведені у осіб з ЦД, виявили низьку мінеральну насиченість кісткової тканини нижньої щелепи. Особливо вираженими зміни відзначалися в ділянці альвеолярного відростку нижньої щелепи. Також автори зазначають достовірну залежність між зниженням мінеральної щільності кісткової тканини щелепи та тривалістю ЦД.

Проведені фундаментальні дослідження показують, що метаболічні розлади та ступінь їх активності у хворих ЦД 2 типу мають причинно-наслідковий зв'язок з виникненням і розвитком дистрофічно-запальних захворювань пародонту [15].

Становлення різних форм хвороб пародонта у пацієнтів, які страждають ЦД 2-го типу, визначається комплексом патологічних станів, часом їх виникнення та ступенем вираженості [9]. Під час обстеження хворих із субкомпенсованою формою ЦД 2 типу в більшості випадків реєстрували неактивний перебіг генералізованого пародонтиту (ГП). Характерною особливістю метаболічного обміну у цієї групи хворих було поєднання порушення ліпідного і вуглеводного обміну. У осіб з некомпенсованою формою ЦД 2 типу метаболічні порушення стали причиною виникнення прогресуючого запально-деструктивного процесу в пародонті. У більшості хворих виявляли швидкопрогресуючий пародонтит з більш агресивним перебігом патологічного процесу в пародонті. Як зазначають Бобирьова та ін. (2008), пародонтит зустрічається з однаковою частотою як при ЦД 1 типу, так і 2 типу, причому більш важкі його прояви характерні для ЦД 2 типу – середньої тяжкості 31,3 %, важкий ступінь – 50 %. Вага клінічних проявів ураження тканин пародонта відповідає глибині метаболічних порушень. Якщо при легкому й середньому ступеню тяжкості пародонтиту ЦД 1 типу на перший план виступають активація й вільне радикальне окислення (далі – ВРО) ліпідів на фоні помірного порушення ліпідного

обміну, то при ЦД 2 типу – порушення ліпідного обміну над активацією процесів ВРО ліпідів. Ці відмінності згладжуються при важких проявах пародонта у хворих на ЦД 1 типу та ЦД 2 типу.

Під час вивчення показників цитокинового профілю в епітелії ротової порожнини дітей із ЦД 1 типу з урахуванням наявних метаболічних порушень було встановлено дисбаланс у системі цитокинової регуляції в дітей [15]. На підставі молекулярно-генетичного дослідження відносного рівня мРНК прозапальних цитокінів ІЛ-1 β і ІЛ-17А, протизапального ІЛ-10 в епітелії ротової порожнини дітей встановлено, що на тлі ЦД суттєво збільшені відносні рівні мРНК ІЛ-1 β і ІЛ-17А та низький рівень експресії мРНК ІЛ-10. Дослідження в генах ІЛ1В, ІЛ4 та ІЛ6 продемонстрували взаємозв'язок із супутнім пародонтитом та ЦД 2 типу, збільшуючи дані про загальний генетичний компонент між цими захворюваннями та сприяючи розумінню їх загальних патогенних механізмів [31].

У хворих ЦД 2 типу встановлено достовірний зв'язок між показниками імунної активації цитокинами та клінічними проявами захворювання. В період латентного перебігу хвороби мають місце імунні дисфункції, що характеризуються помірним рівнем гіперпродукції і концентрації в сироватці крові ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10. На тлі прогресуючого перебігу встановлено значне підвищення рівня продукції ІЛ-1 β , ІЛ-8, ФНП- α та зниження концентрації ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10 в сироватці крові [9].

Також доведено, що при ЦД сприйнятливість та тяжкість ураження пародонту ускладнюється, причому вплив на процес захворювання зворотно пропорційний рівню глікемії. Експериментальні дослідження дають підстави вважати, що ЦД 1 типу та ЦД 2 типу посилюють запальні явища в тканинах пародонту, погіршують утворення нових кісток та посилюють експресію RANKL (ліганд-рецепторна система RANK/RANKL/OPG – ключова ланка гомеостазу кісткової тканини, яка безпосередньо регулює диференціювання остеокластів та остеоліз) у відповідь на бактеріальну реакцію. Високий рівень глюкози, активних форм кисню та кінцевих продуктів глікації виявляються в пародонті хворих на цукровий діабет і призводять до посилення експресії запальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини та інтерлейкін-1. Крім того, дослідження на тваринах дозволяють припустити, що в тканинах пародонту є кілька типів клітин, які уражені діабетом, включно з лейкоцитами, судинними

клітинами, мезенхімальними стовбуровими клітинами, фібробластами зв'язок пародонта, остеобластами та остеоцитами [32]. Пацієнти з ЦД 2 типу мають високий ризик швидкого розвитку хронічного пародонтиту (ХП). Актуальну присутність, велику кількість та бактерицидну дію імунних клітин викликає посилене запалення, викликане антигеном, яке сприяє розвитку обох захворювань [34].

Натепер у літературних джерелах освітлено численні дослідження, присвячені впливу змін гормональної регуляції статевих залоз на стан тканин пародонту [18, 19, 29]. Встановлено, що стероїдні статеві гормони, такі як естроген та естрадіол, впливають на мінеральний обмін в кістковій тканині. Серед інших гормонів, відповідальних за обмін речовин в кістковій тканині – прогестерон, тестостерон, андростендіон [36]. Серед перерахованих гормонів естрогени, прогестерон та тестостерон більшою мірою пов'язані з механізмом патогенезу хвороб пародонту [10, 39].

Про ендокринну залежність продуктивних форм запалення в пародонті під час вагітності свідчать дослідження А.В. Борисенко, О.О. Шекера (2008). Так, у обстежених вагітних жінок із акушерською патологією, що перебігала на тлі порушення гормонального фону, а саме за підвищеного рівня естрогенів в організмі вагітної на фоні прогестеронової недостатності, у цитологічному дослідженні вмісту ясенних та пародонтальних кишень спостерігали запальний мазок з ознаками проліферації. Зміни мінерального гомеостазу та кісткового метаболізму в організмі вагітних підтверджується іншими дослідженнями [20].

Натепер встановлено прямий зв'язок між природним зниженням функції яєчників та змінами в організмі жінки. У разі згасання ендокринної функції яєчників сповільнюється процес остеогенеза в організмі, в тому числі і в пародонті [21], зниження рівня естрогенів сприяє активному прогресуванню деструкції кісткової тканини [8].

Суттєві зміни в тканинах пародонта відзначаються у жінок у клімактеричному періоді. Зниження рівня естрогенів веде до пригнічення функції остеобластів, підвищення чутливості рецепторів кісткової тканини до остеорезорбтивної дії паратиреоїдного гормону.

Дефіцит естрогенів, характерний для клімактеричного періоду, призводить до прискорення процесів ремоделювання кісток, виникнення дисбалансу між резорбцією та формуванням кісткової тканини, прискорення втрати кісткової маси, роз-

витку остеопорозу та його ускладнень, що підвищує ризик виникнення ураження пародонту [27].

У дослідженнях А.С. Богдан (1999) доведено, що у жінок у перименопаузі ГП мав хронічний перебіг з вираженими атрофічними змінами та погіршенням показників структурно-функціонального стану пародонту. Для початкової фази менопаузи був характерним дефіцит естрогенів та посиленням резорбції кісткової тканини. Однією з характеристик цих порушень в ранній менопаузі у жінок є зміни біомаркерів гормональних порушень та ендотеліальної дисфункції в системному кровотоці і порушення балансу про- та проти-запальних цитокінів у ясеневій рідині. Встановлено, що висока концентрація міжклітинних медіаторів запалення в ясеневій рідині у хворих із запальними захворюваннями пародонта є причиною виникнення пародонтальної кишені, дистрофії кісткової тканини альвеолярного відростка, зміни складу та властивостей ротової рідини. Зміни гормональної регуляції у жінок в менопаузі впливають на зменшення рівня естрадіолу, підвищення показників ендотеліального фактору росту судин та ендотеліну-1, що ускладнює перебіг захворювань пародонта. Окрім участі в регуляції судинного тону, ендотеліни беруть участь у кістковому ремоделюванні. На думку авторів, підвищення щільності епітеліоцитів ясен, імунітетивних до ендотеліну-1, може бути діагностичним критерієм тяжкості патології пародонту. Як зазначає автор, зростання концентрації про-запальних цитокінів (MCP-1 и IL-8) в ясеневій рідині у жінок в менопаузі є результатом порушення мікроциркуляції та неадекватної імунної відповіді на мікрофлору [28].

Дослідження, проведені Г.Ф. Білоклицькою та Г.В. Погребняк (2004) з вивчення структури захворювань пародонта у жінок за дефіциту естрогенів, який супроводжує фізіологічну та хірургічну менопаузу, ускладнену посткастраційним синдромом, встановило наявність прямого зв'язку між естрогенною насиченістю ротової рідини та станом тканин пародонта. Так, у жінок репродуктивного віку рентгенологічних змін структури кісткової щелепи виявлено не було. У обстежених жінок у період хірургічної менопаузи, ускладненої посткастраційним синдромом відзначали насиченість ротової рідини естрогенами та діагностовано в більшості випадків ГП різного ступеню тяжкості. Дефіцит естрогену в постменопаузі є відомими факторами ризику різних захворювань, включаючи кісткові тканини [39]. Оцінки стану кісткової тканини альвеолярних відростків

щелеп у жінок в постменопаузальному періоді на фоні застосування антикоагулянтів та β -адреноблокаторів виявили венозний застій та проліферацію в тканинах пародонту, що, на думку авторів [7], зумовлює виявлене зменшення щільності всього скелету і щелеп зокрема, оскільки опосередковано спричиняє порушення синтезу остеокальцину – білка, навколо якого кристалізується кальцій. Дослідження зміни рівнів циркулюючих речовин двох матриксних металопротеїназ, MMP-2 та MMP-9 у постменопаузі, пов'язують з місцевою і системною втратою кісткової маси, а прогресування пародонтиту з втратою щільності альвеолярної кістки та її висоти [38].

Згідно з дослідженнями, проведеними у жінок, які вживають гормональні контрацептиви з метою планування вагітності, відзначали значний рівень запальних і дистрофічно-запальних захворювань пародонта. Автори констатують збільшення глибини пародонтальних кишень, порушення цілісності епітеліального прикріплення, підвищення рівня ясенного індексу (GI) вже через півроку після приймання оральних контрацептивів [5].

Орищенко В.Ю. (2004). вивчаючи вплив нейроендокринної регуляції на розвиток патологічних станів в тканинах пародонту виявив, що підвищення соматотропної активності гіпофіза та глюкокортикоїдної функції наднирників з одночасним пригніченням функції статевих залоз сприяють розвитку периферичної бетаадренаргічної блокади з порушенням мікроциркуляції. Аналіз глюкокортикоїдної функції наднирників виявив підвищену секрецію адренотропного гормону та кортизолу в осіб молодого віку, які страждають на пародонтоз, незалежно від ступеню тяжкості захворювання.

За даними ВООЗ, захворювання щитовидної залози займають друге місце після цукрового діабету. Численними дослідженнями встановлено обтяжливий вплив захворювань щитоподібної залози на поширеність та перебіг хвороб пародонта [20, 21, 27]. Актуальність цих патологічних станів зумовлюють інтерес до вивчення їх поєданого перебігу з метою виявлення особливостей, а також необхідність розробки нових сучасних стратегій лікарської допомоги [7, 28].

Оцінка пародонтального комплексу у дітей, що страждають на дифузний нетоксичний зоб, виявила значно гірші показники стану тканин пародонту, які мають тенденцію до прогресування з віком [5].

Я.В. Корсак, (1999) вивчаючи клінічні особливості перебігу ГП в осіб із порушенням функції

щитоподібної залози радіаційного генезу до проведення корегуючої терапії та після неї, встановив, що різниця дисфункції щитоподібної залози у хворих на ГП змінює клінічну картину захворювання, ускладнює його перебіг з розвитком більш виражених відхилень в імунній системі. Так, у обстежених хворих на гіпотиреоз, які не піддавались радіаційному впливу, було виявлено запалення пародонту млявого перебігу, схильність до хронізації патологічного процесу. У осіб з гіпертиреозом радіаційного генезу відзначали швидке прогресування резорбції міжзубних альвеолярних перетинків та більш виражені клінічні прояви в пародонті.

О.М. Репецька, М.М. Рожко та ін. (2020) у осіб молодого віку, хворих на гіпотиреоз, виявили достовірно вищу поширеність та інтенсивність захворювань тканин пародонта порівняно з особами без ендокринологічної патології в усіх вікових групах. Хвороби пародонту у пацієнтів із тривалістю первинного гіпотиреозу від 1 до 5-ти років реєстрували у близько 80% випадків, при тривалості супутньої патології більше 5 років кількість осіб з дистрофічно-запальними формами захворювань пародонту сягала близько 90%. З віком спостерігали швидке прогресування патологічного процесу в пародонті.

За даними О.Л. Шнейдер (2008), пародонтит на тлі первинного гіпотиреозу характеризується довготривалим латентним перебігом з вираженими клінічними проявами у вигляді рецесії ясен та вираженою втратою клінічного прикріплення. Автор зазначає, що в пародонтальних кишнях у даного контингенту хворих виявляються *Porphyromonas gingivalis*; *Actinobacillus actinomycetemcomitans*; *Treponema denticola*; *Bacteroides forsythus*; *Prevotella intermedia*. При цитологічному дослідженні спостерігається помірна лейкоцитарна інфільтрація, без виявлення імунокомпетентних клітин.

І.І. Якубова та ін. (2008) вказують, що розлади функції пара щитоподібних залоз, які викликають зміни тону вегетативної нервової системи і судинної системи, в яснах, формують порушення обміну кальцію, гіповітаміноз С, А, Е та відіграють певну роль у розвитку захворювань пародонту під час вагітності.

В.М. Зубачик та ін. (2011) в експериментальному дослідженні, присвяченому вивченню особливостей виникнення, перебігу, лікування та профілактики пародонтиту на тлі первинного гіперпаратиреозу (ПГПТ), вказують на гіперактивацію гормонів ПЩЗ, що сприяє виділенню осте-

областами білокдеструктивних протеаз, зокрема кісткової еластази, що спричиняє руйнування органічного матриксу кісткової тканин. Порушення процесу мінерального обміну в кістковій тканині щелепи знаходить свій прояв і у втраті її основних мінеральних компонентів – кальцію та фосфору, а розбалансування фізіологічної антиоксидантної системи проявлялось у збільшенні продуктів пероксидації – малонового діальдегіду та зниження активності каталази.

Висновки. Аналіз наукових публікацій дає підстави стверджувати про негативний вплив порушень функції ендокринних залоз на перебіг патологічного процесу в пародонті. Незважаючи на велику кількість досліджень, механізми впливу гормонів на кістковий метаболізм тканин пародонта вивчено не повністю. Дослідження в цьому напрямку дадуть змогу встановити діагностичні й прогностичні критерії тяжкості ураження пародонта за умови функціональних змін ендокринної системи з метою розробки комплексного міждисциплінарного підходу індивідуальної тактики лікування для кожної групи хворих.

Література:

1. Бабеня А.А., Дмитриева Н.Б., Димчева Т.И. Частота выявления на амбулаторном стоматологическом приёме патологических изменений в полости рта у больных с соматическими заболеваниями. *Вісник стоматології*. 2012. № 1. С. 25–27.
2. Белоклицкая Г.Ф., Горголь К.О. Новый протокол диспансеризации осіб молодого віку (18–25 років) із захворюваннями тканин пародонта, заснований на молекулярно-генетичному профілі. *Сучасна стоматологія*. 2020. № 1. С. 12–17. DOI: 10.33295/1992-576X-2020-1-12
3. Борисенко А.В., Ватанха Т.В. Стан тканин пародонту в жінок, які приймають оральні контрацептиви. *Сучасна стоматологія*. 2018. № 2. С. 34–35.
4. Глазунов О.А. Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань у робітників гірничорудної промисловості: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.22. Одеса, 2013. 32 с.
5. Годованець О.І., Рожко М.М. Особливості становлення зубощелепної системи у дітей із дифузним нетоксичним зобом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. 2.(2). С. 37–39.
6. Горб-Гаврильченко И.В., Стрельчєна Т.Н. Опыт лечения генерализованного пародонтита на фоне овариоэктомии остеотропными препаратами. *Український стоматологічний альманах*. 2013. № 3. С. 16–19.
7. Персонализована ендокринологія в клінічних прикладах. Под редакцией академика Дедова И.И. ГЭОТАР Медиа, 2018. 328 с.

8. Демчина Г.Р., Шимановський М.О. Оцінка стану кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп у жінок в постменопаузальному періоді на тлі антикоагулянтів та β-адреноблокаторів за даними ортопантомограм. *Українські медичні вісті*. 2013. 10. С. 258–259.
9. Желнін Є.В. Взаємозв'язок маркерів остеогенезу і процесів ремоделювання альвеолярної кістки при експериментальному остеопорозі. *Українські медичні вісті*. 2013.10. С. 260.
10. Заболотнева С.В. Морфологическое и функциональное состояние тканей пародонта при хроническом и агрессивном течении пародонтита дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14. Москва, 2018. 129 с.
11. Зубачик В.М., Мінько Л.Ю., Патерега І.П. Експериментальне обґрунтування лікувально-профілактичних заходів при пародонтиті на тлі гіперпаратиреозу. *Український стоматологічний альманах*. 2011. № 6. С. 26–31.
12. Ковалевский А.М., Ковалевский В.А. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) (Часть II). *Институт стоматологии*. 2018. № 1. С. 88–91.
13. Колесник К.А., Деньга Э.М. Влияние комплексной терапии сопровождения ортодонтического лечения детей с диффузным нетоксическим зобом на состояние костного метаболизма и тканей пародонта. *Современная стоматология*. 2013. № 2. С. 72–75.
14. Копецкий И.С., Побожьева Л.В., Шевелюк Ю.В. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и общесоматических заболеваний. *Лечебное дело*. 2019. № 2. С. 7–12.
15. Котельбан А.В., Годованець О.І. Коваль Г.Д., Камишний О.М. Особливості експресії мРНК ИЛ-1β, ИЛ-17A та ИЛ-10 епітелію ротової порожнини дітей, хворих на цукровий діабет та ін. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017. № 1(13). С. 56–60 DOI: 10.22141/2224-0721.13.1.2017.96758
16. Котельбан А.В. Оцінка ефективності лікування хронічного катарального гінгівіту в дітей за умов цукрового діабету. *Клінічна стоматологія*. 2017. № 1. С. 39–44.
17. Нариси практичної пародонтології. Під ред. проф. М.Ю. Антоненко. Довідник лікаря «Стоматолог». 2-ге видання. Київ : ТОВ Бібліотека «Здоров'я України», 2017. 348 с.
18. Островская Л.Ю., Захарова Н.Б. и др. Влияние изменения гормональной регуляции у женщин в периоде репродуктивного старения на состояние тканей пародонта. *Клиническая геронтология*. 2016. № 1–2. С. 59–63.
19. Поворознюк В.В., Мазур И.П. Костная система и заболевания пародонта. Киев : Книгашлюс. 2004. 446 с.
20. Романенко И.Г., Кекаш Е.А. Особенности клинического течения хронического генерализованного пародонтита у пациентов с аутоимунным гипо- и гипертиреозом. *Пародонтология*. 2017. № 4. С. 68.
21. Репецька О.М., Рожко М.М. Скрипник Н.В., Ляницька О.М. Поширеність та інтенсивність захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку на тлі первинного гіпотиреозу. *Сучасна стоматологія*. 2020. № 1. С. 46–48. DOI: 10.33295/1992-576X-2020-1-46
22. Вёрткин А.Л. Сахарный диабет. Руководство для практических врачей. Москва : Эксмо, 2015. 77 с.
23. Скиба А.В., Деньга О.В. Состояние костного метаболизма и стоматологический статус у детей с сахарным диабетом I типа. *Современная стоматология*. 2015. № 4. С. 45–47.
24. Фесенко В.І., Швець С.В. Деякі клінічні та лабораторні показники перебігу генералізованого пародонтиту у хворих хронічним вірусним гепатитом В. *Mat. XII international research and practice conference*. Sheffield. 2016. P. 18–22.
25. Цепов Л.М., Николаев А.И. и др. Хронический генерализованный катаральный гингивит и хронический генерализованный пародонтит: общие истоки, последовательный переход? (дискуссия). *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2018. Т. 17, № 3. С. 190–205.
26. Шнейдер О.Л. Клинико-лабораторное обоснование комплексного лечения пародонтита у больных первичным гипотиреозом: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.21. Екатеринбург, 2008. С. 24.
27. Щерба В.В., Корда М.М. Роль дисфункції щитоподібної залози у патогенезі генералізованого пародонтиту (огляд літератури). *Клінічна стоматологія*. 2018. № 1. С. 60–71.
28. Эндокринология / Под редакцией И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. Национальное руководство. Краткое издание: «ГЕОТАР – Медиа», 2-е издание переработано и дополнено. 2020. 832 с.
29. Янушевич О.О., Сырбу О.Н. Роль половых гормонов в патогенезе хронического генерализованного пародонтита (обзор литературы). *Российская Стоматология*. 2014. № 1. С. 3–7.
30. Biloklytska G., Viala S., Koval A. Marketing research on dietary supplements for periodontitis in patient diabetes. *Annals of Dental Specialty*. 2020. 8, 2.
31. Cirelli Th., Nepomuceno R., Cláudia A., Rios S. et al. Genetic polymorphisms in the *Interleukins IL1B, IL4, and IL6* are associated with concomitant periodontitis and type 2 diabetes mellitus in Brazilian patients. *Journal of Periodontal Research*. 2020. 918–930.
32. Graves D.T., Zhenjiang D., Yingming Y. The impact of diabetes on periodontal diseases. *Periodontol*. 2000. 2020. 82(1). P. 214.
33. Gudaryan A., Shandyba S., Samoylenko I., Gudaryan A. Complex treatment of generalized periodontitis at the patients with diabetes mellitus type 2 and prevention of postoperative complications. *Danish Scientific Journal*. 2019. Vol. 7. P. 39–44.
34. Herrmann J.M., Sonnenschein S.K. et al. Refractory neutrophil activation in type 2 diabetics with chronic

periodontitis. *Journal of Periodontal Research*. 2020. Vol. 55, № 2. P. 315–323(9).

35. Liccardo D., Cannavo A., Spagnuolo G. Liccardo D. Et al. Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 20(6): 1414. doi: 10.3390/ijms20061414.

36. Orwoll E.S., Chan B.K.S., Lambert L.C., Marshall L.M., Lewis C., Phipps K.R. Sex steroids, periodontal health and tooth loss in older men. *Journal of Dental Research*. 2009. 88. P. 704–708.

37. Safarova S. The impact of metabolic changes in type 2 diabetes on bone turnover. Медичні перспективи. 2018. Том XXIII. № 2. С.143–147. doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2.133953

38. Thompson David M., Hsi-Ming Lee, Stoner Julie A. Loss of alveolar bone density in postmenopausal, osteopenic women is associated with circulating levels of gelatinases. *Journal of Periodontal Research*. 2019. Vol. 54, № 5. P. 525–532(8) DOI: 10.1111/jre.12656

39. Zhang Xi, Xinchun Xu, Xuqiang Liu, Chuanyuan Mao et al. Bis-enoxacin blocks alveolar bone resorption in rats with ovariectomy-induced osteoporosis. *Molecular medicine reports*. 2018. № 17. P. 3232–3238. DOI: 10.3892/mmr.2017.8223.

References:

1. Babenia, A.A., Dmitrieva, N.B., & Dymcheva, T.I. (2012). Chastota vyavleniya na ambulatornom stomatologicheskoy prieme patologicheskikh izmeneniy v polosti rta u bol'nykh s somaticheskimi zabolevaniyami. [The frequency of revelation of pathologic changes in oral cavity in patients with somatic diseases at ambulatory visits to dentist's]. *Visnyk stomatologii' – Bulletin of Dentistry*, 1, 25–27 [in Ukrainian].

2. Beloklyckaja, G.F., & Gorgol', K.O. (2020). Novyj protokol dyspanseryzatsii' osib molodogo viku (18–25 rokiv) iz zahvorjuvannjamy tkanyn parodonta, zasnovanyj na molekulyarno-genetychnomu profili. [New dispensary observation protocol of young people (18–25 years old) with periodontal tissue diseases, based on molecular-genetic profile] *Suchasna stomatologija. – Modern dentistry*, 1, 12–17. DOI: 10.33295/1992-576X-2020-1-12 [in Ukrainian].

3. Borisenko, A.V., & Vatanha, T.V. (2018). Stan tkanyn parodontu v zhinok, jaki pryjmajut' oral'ni kontrahyatyvy [Status of periodontal tissue in women accessing oral contraceptives]. *Suchasna stomatologija. – Modern dentistry*, 2, 34–35. [in Ukrainian].

4. Glazunov, O.A. (2013). Patogenetychnye obg'runtuvannja kompleksnogo likuvannja ta profilaktyky osnovnykh stomatologichnykh zahvorjuvan' u robitnykiv girnychorudnoi' promyslovosti [Pathogenetic justification of complex treatment and Prevention of major dental diseases in mining workers]: Extended abstract of Doctor's thesis. Odesa, 32 [in Ukrainian].

5. Godovanec', O.I., & Rozhko, M.M. (2015). Osoblyvosti stanovlennja zuboshhelepnoi' systemy u ditej iz dyfuznym netoksychnym zobom [Features of the formation of the maxillary system in children with diffuse non-toxic goiter]. *Visnyk problem biologii' i medycyny – Bulletin of problems of biology and medicine*, 2.(2), 37–39 [in Ukrainian].

6. Gorb-Gavril'chenko, I.V., & Strel'chenya, T.N. (2013). Opyt lecheniya generalizovannogo parodontita na fone ovarioektomii osteotropnymi preparatami [Experience in the treatment of generalized periodontitis on the background of ovariectomy with osteotropic drugs]. *Ukrai'ns'kyj stomatologichnyj al'manah – Ukrainian dental Almanac*, 3, 16–19 [in Russian].

7. Dedov, I.I. (Eds.). (2018). Personalizirovannaya endokrinologiya v klinicheskikh primerakh [Personalized endocrinology in clinical examples]. GEOTAR Media, 328. [in Russian].

8. Demchyna, G.R., & Shymanovs'kyj, M.O. (2013). Ocinka stanu kistkovoi' tkanyny al'veoljarnykh vidrostkov shhelep u zhinok v postmenopauzal'nomu periodi na tli antykoagulyantiv ta β -adrenoblokatoriv za danymy ortopantomogram [Assessment of the state of bone tissue of the alveolar processes of the jaws in postmenopausal women against the background of anticoagulants and beta-blockers according to orthopantomograms]. *Ukrai'ns'ki medychni visti – Ukrainian medical news*, 10, 258–259. [in Ukrainian].

9. Zhelnin, Je.V. (2013). Vzajemozv'jazok markeriv osteogenezu i procesiv remodeljuvannja al'veoljarnoi' kistky pry eksperymental'nomu osteoporozi [Relationship of markers of osteogenesis and alveolar bone remodeling processes in experimental osteoporosis]. *Ukrai'ns'ki medychni visti – Ukrainian medical news*, 10, 260. [in Ukrainian].

10. Zabolotneva, S.V. (2018). Morfologicheskoe i funktsional'noe sostoyanie tkaney parodonta pri khronicheskom i agressivnom techenii parodontita [Morphological and functional state of periodontal tissues in chronic and aggressive periodontitis]. Candidate's thesis. Moskva, 129 [in Russian].

11. Zubachyk, V.M., Min'ko, L.Ju., & Paterega, I.P. (2011). Eksperymental'ne obg'runtuvannja likuval'no-profilaktychnykh zahodiv pry parodontyti na tli giperparatyreozu [Experimental justification of therapeutic and preventive measures for periodontitis on the background of hyperparathyroidism]. *Ukrai'ns'kyj stomatologichnyj al'manah – Ukrainian dental Almanac*, 6, 26–31. [in Ukrainian].

12. Kovalevskiy, A.M., & Kovalevskiy, V.A. (2018). Etiologiya i patogenez vospalitel'nykh zabolevaniy parodontita (obzor literatury) (Chast' II) [Etiology and pathogenesis of inflammatory periodontal diseases (literature review) (Part II)]. *Institut stomatologii' – Institute of Dentistry*, 1, 88–91. [in Russian].

13. Kolesnik, K.A., & Den'ga, E.M. (2013). Vliyanie kompleksnoy terapii soprovozhdeniya ortodonticheskogo

lecheniya detey s diffuznym netoksicheskim zobom na sostoyanie kostnogo metabolizma i tkaney parodonta [The effect of complex therapy to accompany orthodontic treatment of children with diffuse non-toxic goiter on the state of bone metabolism and periodontal tissues]. *Sovremennaya stomatologiya – Modern dentistry*, 2, 72–75. [in Russian].

14. Kopetskiy, I.S., Pobozh'eva, L.V., & Shevelyuk, Yu.V. (2019). Vzaimosvyaz' vospalitel'nykh zabolovaniy parodonta i obshchesomaticheskikh zabolovaniy. [Vzaimosvyaz' vospalitel'nykh zabolovaniy parodonta i obshchesomaticheskikh zabolovaniy]. *Lechebnoe delo – Medical business*, 2, 7–12. [in Russian].

15. Kotel'ban, A.V., Godovanec', O.I. Koval', G.D., & Kamysnyy, O.M. (2017). Osoblyvosti ekspresii' mRNK YL-1 β , YL-17A ta YL-10 epiteliju rotovoi' porozhnyny ditej, hvoryh na cukrovyy diabet [Expression of mRNA IL-1 β , IL-17A and IL-10 of oral epithelium in diabetic children]. *Mizhnarodnyy endokrynologichnyy zhurnal – International endocrinological Journal*, 1(13), 56–60. [in Ukrainian]. DOI: 10.22141/2224-0721.13.1.2017.96758

16. Kotel'ban, A.V. (2017). Ocinka efektyvnosti likuvannya hronichnogo kataral'nogo gingivitu v ditej za umov cukrovogo diabetu [Evaluation of the effectiveness of treatment of chronic catarrhal gingivitis in children with diabetes mellitus]. *Klinichna stomatologiya – Clinical Dentistry*, 1, 39–44. [in Ukrainian].

17. Antonenko, M.Ju. (Eds.). (2017). Narysy praktychnoi' parodontologii'. Dovidnyk likarja "Stomatolog" – 2-ge vydannja [Essays on practical Periodontology. Dentist's handbook - 2nd edition]. K.: TOV Biblioteka "Zdorov'ja Ukrai'ny" [in Ukrainian].

18. Ostrovskaya, L.Yu., Zakharova, N.B. & i dr. (2016). Vliyanie izmeneniya gormonal'noy regulyatsii u zhenshchin v periode reproduktivnogo stareniya na sostoyanie tkaney parodonta [The effect of changes in hormonal regulation in women in the period of reproductive aging on the condition of periodontal tissues]. *Klinicheskaya gerontologiya – Clinical gerontology*, 1–2, 59–63 [in Russian].

19. Povoroznyuk, V.V., & Mazur, I.P. (2004). Kostnaya sistema i zabolovaniya parodonta [Bone system and periodontal diseases] Kiev: Knigaplyus [in Russian].

20. Romanenko, I.G., & Kekash, E.A. (2017). Osobennosti klinicheskogo techeniya khronicheskogo generalizovannogo parodontita u patsientov s autoimunnym gipo- i gipertireozom [Features of the clinical course of chronic generalized periodontitis in patients with autoimmune hypo- and hyperthyroidism]. *Parodontologiya – Periodontology*, 4, 68 [in Russian].

21. Repec'ka, O.M., Rozhko, M. M. Skrypnyk, N.V., & Il'nyc'ka, O.M. (2020). Poshyrenist' ta intensyvnist' zahvorjuvan' tkanyh parodonta v osib molodogo viku na tli pervynnogo gipotyreoza [Prevalence and intensity of periodontal tissue diseases in young people with primary hypothyroidism]. *Suchasna stomatologiya – Modern*

dentistry, 1, 46–48. DOI: 10.33295/1992-576X-2020-1-46 [in Ukrainian].

22. Vertkin, A.L. (2015). Sakharnyy diabet. Rukovodstvo dlya prakticheskikh vrachey [Diabetes mellitus. A guide for practitioners]. Eksmo; Moscow [in Russian].

23. Skiba, A.V., & Den'ga, O.V. (2015). Sostoyanie kostnogo metabolizma i stomatologicheskiiy status u detey s sakharnym diabetom I tipa [The state of bone metabolism and dental status in children with type I diabetes mellitus]. *Sovremennaya stomatologiya – Modern dentistry*, 4, 45–47. [in Russian].

24. Fesenko, V. I., Shvec', S.V. (2016). Dejaki klinichni ta laboratorni pokaznyky perebigu generalizovanogo parodonty tu u hvoryh hronichnym virusnym gepatytom B. Mat. XII international research and practice conference. [Some clinical and laboratory indicators of the course of generalized periodontal Tu in patients with chronic viral hepatitis B] Sheffield, 18–22. [in Ukrainian].

25. Cepov, L.M., Nikolaev, A.I. & i dr. (2018). Hronicheskij generalizovannyj kataral'nyj gingivit i hronicheskij generalizovannyj parodontit: obshhie istoki, posledovatel'nyj perehod? (diskussija) [Chronic generalized catarrhal gingivitis and chronic generalized periodontitis: common origins, sequential transition? (discussion)] *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii – Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*, 17, 3, 190–205. [in Russian].

26. Shnejder, O.L. (2008). Kliniko-laboratornoe obosnovanie kompleksnogo lecheniya parodontita u bol'nyh pervichnym gipotireozom [Clinical and laboratory substantiation of complex treatment of periodontitis in patients with primary hypothyroidism]: Extended abstract of candidate's thesis. Ekaterinburg [in Russian].

27. Shherba, V.V., & Korda, M.M. (2018). Rol' dysfunkcii' shhytopodibnoi' zalozy u patogenezi generalizovanogo parodontytu (ogljad literatury) [The role of thyroid dysfunction in the pathogenesis of generalized periodontitis (literature review)]. *Klinichna stomatologiya – Clinical Dentistry*, 1, 60–71. [in Ukrainian].

28. Dedov, I.I., & Mel'nicenko, G.A. (Eds.). (2020). Jendokrinologiya. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. [Endocrinology. National leadership. Short Edition:] GEOTAR – Media, 2nd edition revised and supplemented [in Russian].

29. Janushevich, O.O., & Syrbu, O.N. (2014). Rol' polovyh gormonov v patogeneze hronicheskogo generalizovannogo parodontita (obzor literatury) [The role of sex hormones in the pathogenesis of chronic generalized periodontitis (literature review)]. *Rossiyskaja Stomatologiya – Russian Dentistry*, 1, 3–7 [in Russian].

30. Biloklytska, G., Viala, S., & Koval, A. (2020). Marketing research on dietary supplements for periodontitis in patient diabetes. *Annals of Dental Specialty*, 8, 2.

31. Cirelli, Th., Nepomuceno, R., Cláudia, A., Rios, S. & et al. (2020). Genetic polymorphisms in the *Interleukins IL1B, IL4, and IL6* are associated with concomitant

periodontitis and type 2 diabetes mellitus in Brazilian patients. *Journal of Periodontal Research*, 918–930.

32. Graves, D. T., Zhenjiang D., & Yingming Y. (2000). The impact of diabetes on periodontal diseases. *Periodontol* 2020, 82(1), 214.

33. Gudaryan, A., Shandyba, S., Samoylenko, I., & Gudaryan A. (2019). Complex treatment of generalized periodontitis at the patients with diabetes mellitus type 2 and prevention of postoperative complications. *Danish Scientific Journal*, 7, 39–44.

34. Herrmann, J.M., Sonnenschein, S.K. & et al. (2020). Refractory neutrophil activation in type 2 diabetics with chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 55, 2, 315–323(9).

35. Liccardo, D., Cannavo, A., Spagnuolo, G. Liccardo, D. & et al. (2020). Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6), 1414. doi: 10.3390/ijms20061414.

36. Orwoll, E.S., Chan, B.K.S., Lamber,t L.C, Marshall, L.M., Lewis, C., & Phipps, K.R. (2009). Sex steroids, periodontal health and tooth loss in older men. *Journal of Dental Research*, 88, 704–708.

37. Safarova, S. (2018). The impact of metabolic changes in type 2 diabetes on bone turnove. Medical prospects. T XXIII. 2, 143–147. oi. org/10.26641/2307-0404.2018.2.133953

38. Thompson, David M., Hsi□Ming, Lee, & Stoner, Julie A. (2019). Loss of alveolar bone density in postmenopausal, osteopenic women is associated with circulating levels of gelatinases. *Journal of Periodontal Research*, 54, 5, 525–532(8) DOI: 10.1111/jre.12656.

39. Zhang, Xi, Xincheng, Xu, Xuqiang, Liu, Chuanyuan, Mao & et al. (2018). Bis-enoxacin blocks alveolar bone resorption in rats with ovariectomy-induced osteoporosis. *Molecular medicine reports*, 17, 3232–3238. DOI: 10.3892/mmr.2017.8223.

УДК 678.746.47

DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2021-41-3.2>

С.А. Гулюк,

асистент кафедри загальної стоматології,
Одеський національний медичний університет,
Валіхівський провулок, 2, Одеса, Україна, індекс 65082,
gulyuk180979@gmail.com

Т.Г. Вербицька,

старший науковий співробітник, Одеський національний
медичний університет, Валіхівський провулок, 2, Одеса,
Україна, індекс 65082

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ COMT (VAL158MET), DRD2 (C32806T), OPRM1 (A118G), NR3C1 (646C> G) ПРИ МІОФАСЦІАЛЬНОМУ БОЛЬОВОМУ СИНДРОМІ ОБЛИЧЧЯ

Актуальність. Біль у ділянці обличчя є однією з найскладніших проблем в сучасній медицині. Обумовлено це перш за все складністю структурно-функціональної організації ділянки обличчя, особливостями її іннервації. Генетичні чинники грають важливу роль в інтенсивності сприйняття болю. Мутації та однонуклеотидний поліморфізм (SNP) в дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) можуть частково пояснити багато розходжень у чутливості до болю. Доведено зв'язок між болем і поліморфізмом генів, відповідальних за синтез нейромедіаторів, їх транспортерів і рецепторів (норадренергічних, серотонінових, дофамінових, опіоїдних), ферментів, метаболізуючих нейромедіатори. Вивчення патогенетичних механізмів розвитку больового синдрому обличчя і вдосконалення методів їх патогенетичної терапії, сьогодні є одним з кардинальних напрямків у нейростоматології.

Мета дослідження: вивчення поліморфізму генів COMT (Val158Met), DRD2 (C32806T), NR3C1 (646C> G), OPRM1 (A118G) при міофасціальному больовому синдромі обличчя.

Матеріали та методи. Для молекулярно-генетичного аналізу використовували зразки ДНК генома 10 пацієнтів з діагнозом: міофасціальний больовий синдром обличчя.

Виділення ДНК з клітин букального епітелію проводили за модифікованою методикою з Chelex. Для виявлення однонуклеотидних замін локусів генів OPRM1, DRD2, NR3C1 використовували метод ПЛР-ПДРФ-аналізу, застосовуючи відповідні ендонуклеази рестрикції. Алейні варіанти гена COMT (Val158Met) оцінювали методом алей специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Ампліфікацію проводили на термоциклері «Labcyler» (SensQuest, Німеччина). Результати ампліфікації оцінювали шляхом проведення горизонтального електрофорезу в 2%-ному агарозному гелі.

Висновки. Результати генотипування пацієнтів з міофасціальним больовим синдромом обличчя показали, що 60% пацієнтів у досліджуваній групі, мають алей А в гомо- або гетерозиготній формі поліморфізму

Val158Met, G472A гена COMT схильні до підвищеної чутливості до болю і сильнішою запальною реакцією. Пацієнтам, які мають знижену щільність дофамінових рецепторів D2 (наявність алей А1) для зменшення хронічного болю і підвищення больового порогу необхідні препарати, що підвищують рівень дофаміну.

Наявність мінорного G-алеля у 15% пацієнтів зумовлює зниження ефективності наркотичних анальгетиків за терапії больового синдрому. 25% пацієнтів, що несуть мінорний алель G гена глюкокортикоїдного рецептора (NR3C1), потенційно можуть мати низький рівень кортизолу, що необхідно враховувати при лікуванні опадками.

Таким чином, дослідження генетичного поліморфізму пацієнтів з міофасціальним больовим синдромом обличчя показало можливості застосування генотипування для зниження факторів ризику формування хронічного міофасціального болю і своєчасної коректної терапії.

Ключові слова: міофасціальний больовий синдром, генетичний поліморфізм, дофамінові, опіоїди, глюкокортикоїдні рецептори.

S.A. Guljuk,

Odesa National Medical University, Valikhovsky Lane, 2,
Odesa, Ukraine, postal code 65082, gulyuk180979@gmail.com

T.G. Verbycka,

Odesa National Medical University, Valikhovsky Lane, 2,
Odesa, Ukraine, postal code 65082

COMT (VAL158MET), DRD2 (C32806T) GENE POLYMORPHISM, OPRM1 (A118G), NR3C1 (646C> G) IN MYOFASCIAL FACIAL PAIN SYNDROME

Relevance. Pain in the face area is one of the most difficult problems in modern medicine due primarily to the complexity of the structural and functional organization of the face area, the peculiarities of its innervation. Genetic factors play an important role in the intensity of pain perception.

Mutations and Single-Nucleotide Polymorphism (SNP) in deoxyribonucleic acid (DNA) may partially explain many differences in pain sensitivity. The link between pain and polymorphism of genes responsible for the synthesis of neurotransmitters, their transporters and receptors (noradrenergic, serotonin, dopamine, opioid), enzymes that metabolize neurotransmitters has been proven. The study of pathogenetic mechanisms of the development of facial pain syndrome and the improvement of methods of their pathogenetic therapy is currently one of the cardinal directions in neurostomatology.

Purpose of the study: study of polymorphism of COMT (Val158Met), DRD2 (C32806T), NR3C1 (646C> G), OPRM1 (a118g) genes in myofascial facial pain syndrome.

Materials and methods. DNA samples from the genome of 10 patients diagnosed with myofascial facial pain syndrome were used for molecular genetic analysis.

DNA isolation from buccal epithelial cells was performed using a modified method using Chelex. To detect

single-nucleotide substitutions of the *oprm1*, *DRD2*, and *NR3C1* gene loci, the PCR-PDRF analysis method was used using the corresponding restriction endonucleases. Allelic variants of the *COMT* gene (Val158Met) were evaluated by allele-specific polymerase chain reaction (PCR). Amplification was performed on a thermal cell "Labcycler" (SensQuest, Germany). Amplification results were evaluated by horizontal electrophoresis in 2 % agarose gel.

Conclusions. The results of genotyping of patients with myofascial Facial Pain Syndrome showed that 60% of patients in the study group who have the A allele in the homo- or heterozygous form of the Val158Met polymorphism, G472A of the *COMT* gene, are prone to increased pain sensitivity and a stronger inflammatory response.

Patients who have a reduced density of dopamine D2 receptors (the presence of the A1 allele) need drugs that increase dopamine levels to reduce chronic pain and increase the pain threshold.

The presence of a minor G-allele in 15% of patients has reduced the effectiveness of narcotic analgesics in the treatment of pain syndrome. 25 % of patients, it is not the essence of the minor G allele of the glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*), it is potentially possible to have a low level of cortisol, but it is necessary to be treated with a fall.

Thus, the study of the genetic polymorphism of the patient with myofascial pain syndrome revealed that it was possible to get a genotype for a lower factor in the risk of the formation of chronic myofascial pain and its own correctal therapy.

Key words: myofascial pain syndrome, genetic polymorphism, dopamine, opioids, glucocorticoid receptors.

Актуальність. Болі в ділянці обличчя є однією з найскладніших проблем у сучасній медицині. Зумовлено це перш за все складністю структурно-функціональної організації ділянки обличчя, особливостями її іннервації. Больові феномени в ділянці обличчя можуть бути обумовлені власне захворюваннями нервової системи, патологією очей, пазух носа, зубощелепного апарату [1]. Міофасціальний больовий синдром часто супроводжується різними супутніми соматичними, поведінковими і психоемоційними розладами [2]. Генетичні чинники грають важливу роль в інтенсивності сприйняття болю. Мутації і однонуклеотидний поліморфізм (SNP) у дезоксирибонуклеїновій кислоті (ДНК) можуть частково пояснити багато розходжень в чутливості до болю. Доведено зв'язок між болем і поліморфізмом генів, відповідальних за синтез нейромедіаторів, їх транспортерів і рецепторів (норадренергічних, серотонінових, дофамінових, опіоїдних), ферментів, метаболізуючих нейромедіатори (гідроксилаза тирозину, катехол-О-метилтрансфераза) [3].

Вивчення патогенетичних механізмів розвитку больового синдрому обличчя і вдоскона-

лення методів їх патогенетичної терапії, сьогодні є одним із кардинальних напрямків у нейростоматології [4].

Метою дослідження було вивчення поліморфізму генів *COMT* (Val158Met), *DRD2* (C32806T), *NR3C1* (646C>G), *OPRM1* (A118G) при міофасціальному больовому синдромі обличчя.

Матеріал і методи. Для молекулярно-генетичного аналізу використовували зразки ДНК генома 10 пацієнтів з діагнозом: міофасціальний больовий синдром обличчя.

Виділення ДНК з клітин букального епітелію проводили за модифікованою методикою з Chelex [5]. Для виявлення одонуклеотидних замін локусів генів *OPRM1*, *DRD2*, *NR3C1* використовували метод ПЛР-ПДРФ-аналізу, застосовуючи відповідні ендонуклеази рестрикції. (Fermentas, Литва). Праймери синтезували в фірмі Metabion (Німеччина). ПЦР-буфер фірми Fermentas (Литва). Алельні варіанти гена *COMT* (Val158Met) оцінювали методом алель специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Ампліфікуючи досліджувану ділянку гена паралельно в двох еппендорфах для нормального і мутантного варіанта гена в 20 мкл буферного розчину і 100 нм кожного олігонуклеотидного праймера (набори «SNP-експрес-ЕФ» НПФ «Літех», Росія), ампліфікації проводили на термоциклері «Labcycler» (SensQuest, Німеччина). Результати ампліфікації оцінювали шляхом проведення горизонтального електрофорезу в 2%-ному агарозному гелі.

Результати. Проведено дослідження поліморфізму Val158Met, G472A гена *COMT*, пов'язаного з особливостями синтезу нейромедіаторів (катехоламінів). Катехоламіни (адреналін, норадреналін, дофамін) представляють собою речовини, що передають сигнали від однієї клітини до іншої, виступаючи в ролі медіаторів і нейрогормонів. Вроджена чутливість болю пов'язана з багатьма генами, що мають відношення до дофамінової системи: катехол-О-метилтрансфераза, дофамінові рецептори і т.д. Активність ферменту *COMT* може відрізнитися у людей через генетичний поліморфізм гена *COMT* що його кодує. При заміні гуаніну (G) на аденін (A) в позиції 472, амінокислота валін заміщується на метіонін (Val158Met) в позиції 158 амінокислотної послідовності білка, що призводить до підвищення рівня катехоламінів.

Встановлено, що серед обстежених пацієнтів переважає мінорний алель А (60%) (табл.). Гомозиготний генотип А / А гена *COMT* представлений у 30% пацієнтів у досліджуваній групі, гете-

розиготний генотип виявлений у 60% пацієнтів. У гомозигот по алелю А (генотип А/А) спостерігається 3- і 4-кратне зниження ферментативної активності, в порівнянні з гомозиготами по алелю G (генотип G/G). Зниження активності СОМТ пов'язано з підвищеною больовою чутливістю і виробництвом прозапальних цитокінів [6]. Виявлена кореляція між болем і психосоціальним дистресом, особливо у носіїв А-алеля. [7]. Люди з високою активністю СОМТ здатні менш гостро реагувати на больові відчуття, оскільки мають більш високий поріг больової збудливості. Вони легше переносять оперативні втручання, рідше хворіють головними болями напруги. Поліморфізм гена СОМТ може впливати на ефективність ряду препаратів [8].

Отже, 60% пацієнтів у досліджуваній групі мають алель А в гомо- або гетерозиготній формі поліморфізму Val158Met, G472A гена СОМТ схильні до підвищеної чутливості до болю і сильнішої запальної реакції.

Дофамін – важливий нейромедіатор, який бере участь в передачі нервових імпульсів і асоційований з багатьма психічними розладами. Дофамінергічні нейрони базальних гангліїв беруть участь у формуванні відчуття болю в ноцицептивних аналізаторах, підвищуючи виділення дофаміну у відповідь на больову імпульсацію [9].

Рецептор дофаміну D2 бере участь у робочій пам'яті, інгібуванні відповіді і когнітивної гнучкості [10] і являє собою білок, який кодується геном DRD2. У гені DRD2 вивчено кілька поліморфних сайтів. Нуклеотидні заміни в них можуть змінювати структуру білка, тим самим порушуючи його функцію.

Вивчення генетичного поліморфізму C32806T гена DRD2 в досліджуваній групі з міофасціальним больовим синдромом обличчя показало, що функціонально повноцінний алель А1 (С) виявлено у 70% пацієнтів (табл.). Гомозиготний функціональний генотип (С/С) представлений у 40 %. Гомозиготний мінорний генотип (Т/Т) в даній групі не виявлено. Мінорний алель Т виявлено тільки в гетерозиготній формі, причому гетерозиготний генотип (С/Т) переважає (60%) в досліджуваній групі. Наявність мінорного алеля Т (А1) навіть в гетерозиготному стані потенціює знижену дофамінергічну активність ЦНС. Дослідження показали, що алель А1 поліморфізму TaqI A (rs1800497* T) гена рецептора дофаміну D2 (DRD2) зменшує щільність дофамінових рецепторів типу 2 в головному мозку і знижує дофамінергічну активність ЦНС [11]. За

нормальних умов дофамін виділяється в синапс, зв'язується з рецепторами дофаміну, викликає ейфорію і знімає стрес. Дофамінергічний дефіцит, що формується, може визначати розвиток симптоматики паркінсонізму [12]. Зниження щільності дофамінових рецепторів у носіїв алелі А1 знижує чутливість до негативних наслідків і штовхає людей на пошук подій, які зможуть привести до підвищення рівня дофаміну, що може пояснити підвищений ризик розвитку адиктивної поведінки.

Однією з особливостей дофаміну є те, що у високих концентраціях він крім D-рецепторів активує α- і β-адренорецептори. У зв'язку з цим дофамін успішно застосовується при шоці різного генезу [13].

Тобто пацієнтам, які мають знижену щільність дофамінових рецепторів (наявність алелю А1), для зменшення хронічного болю і підвищення больового порогу необхідні препарати, що підвищують рівень дофаміну.

Хворобливі стимули викликають вивільнення ендогенних опіоїдів, включаючи ендорфіни, які активують опіоїдні рецептори (OPRM1), викликаючи анагетичний відповідь [14].

Дослідження поліморфізму A118G гена опіоїдного рецептора OPRM1 в досліджуваній групі з міофасціальним больовим синдромом обличчя показало, що 85% пацієнтів є носіями функціонально повноцінного алелю А. (табл.). У 15% пацієнтів виявлено мінорний алель G в гомо- (118G/G) і гетерозиготній (118A/G) формі (табл.). Заміна аденіну на гуанін в 118-й позиції ДНК-последовності гена призводить до зміни екстрацелюлярної частини рецептора [15]. Цей поліморфізм зустрічається у 4–17% європейців (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>). Генетичний поліморфізм опіоїдного рецептора впливає на внутрішньоклітинну передачу сигналу. Дослідження показують, що наявність G-алелю призводить до зменшення утворення циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) під дією екзогенних опіоїдів [16].

Тобто у носіїв генотипів 118A/G і 118G/G гена опіоїдного рецептора OPRM1 необхідно враховувати зниження ефективності наркотичних анальгетиків при терапії больового синдрому.

Поліморфізм генів, що беруть участь в реалізації стрес-сенсорної відповіді, грає роль ключового фактора визначає відмінності в стрес-реактивності і резистентності [17].

Основою ендокринного стресу у людей є система гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози, головним елементом якої є рецептор глюкокорти-

коїдів, який кодується геном NR3C1. Глюкокортикоїди в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій осі регулюють безліч процесів, надаючи сильний вплив на центральну нервову систему. Сканування головного мозку підтвердили наявність загальних патофізіологічних шляхів – перекриття нейронних мереж емоцій і болю, особливо у префронтальних коркових ділянках мозку [18]. Він бере участь у запальних реакціях, клітинній проліферації і диференціюванні в тканинах-мішенях. Одною з основних функцій ГК є їх участь в адаптації організму до різних видів фізичного та психоемоційного стресу, а також в завершенні реакції на стрес шляхом запуску механізму негативного зворотного зв'язку, що знижує активність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи [19]. Було висунуто припущення, що емоційний і фізичний стрес вносить вклад у процес формування і збереження міофасціальних тригерних точок через периферичні і центральні механізми [20].

Периферично тривалі періоди стресу можуть призвести до стійкого підвищення м'язового тону і м'язового пошкодження, що призводять до загострення болю [21]. Мутації в NR3C1 гені пов'язані із загальною стійкістю до глюкокортикоїдів. Поліморфізм rs41423247, відомий як BclI, пов'язаний зі зміною цитозину (C) гуанін (G) в позиції 646, в інтроні зоні гена.

Проведено дослідження поліморфізму C> G гена глюкокортикоїдного рецептора (NR3C1). Виявлена наступна поширеність генотипів поліморфізму C646G гена NR3C1 у досліджуваній вибірці пацієнтів (табл. 1): Функціонально повноцінний генотип C/C становить 70,0%. Мінор генотип G/G серед досліджуваних пацієнтів виявлено у 20,0%. Найбільш поширений гетерозиготний варіант гена C646G – 50,0%. Алелі C і G складають 75% і 25% відповідно.

Ця мутація пов'язана з альтернативним сплайсингом мРНК і зміненою продукцією ізоформ рецептора. Частота мінорного алелю складає

26,4%. Поліморфізм пов'язаний з підвищеною чутливістю до глюкокортикоїдів, що приводить до зниження рівня кортикостерону [22]. За даними A.W. Bachmann et al. у генотипі GG при посттравматичному стресі спостерігалася тенденція до збільшення чутливості до дермально-вазоконстрикторного тесту і корельованість з тяжкістю симптомів посттравматичного стресового розладу. Крім того, показана значна негативна кореляція генотипу GG BclI з базальним рівнем кортизолу в плазмі [23]. Згідно з дослідженням, проведеним доктором Ф. Теннантом, пацієнти з тяжким хронічним болем, як правило, мають низький рівень кортизолу в сироватці крові. Хронічний біль часто лікують опіоїдами, а ці препарати можуть ще більше знизити рівень кортизолу. Запропоновано полегшувати хронічний біль за допомогою модуляції відповіді на стрес, який відбувається під впливом кортизолу [24].

У нашому дослідженні 25% пацієнтів, що несуть мінорний алель G гена глюкокортикоїдного рецептора (NR3C1), потенційно можуть мати низький рівень кортизолу, що необхідно враховувати при лікуванні опіоїдами.

Висновки. Результати генотипування пацієнтів з міофасціальним больовим синдромом обличчя показали, що 60% пацієнтів у досліджуваній групі, мають алель A в гомо- або гетерозиготній формі поліморфізму Val158Met, G472A гена COMT схильні до підвищеної чутливості до болю і сильнішою запальною реакції.

Пацієнтам, які мають знижену щільність дофамінових рецепторів D2 (наявність алелі A1) для зменшення хронічного болю і підвищення больового порогу необхідні препарати, що підвищують рівень дофаміну.

Наявність мінорного G-алелю у 15% пацієнтів обумовлює зниження ефективності наркотичних анальгетиків при терапії больового синдрому. 25% пацієнтів, що несуть мінорний алель G гена глюкокортикоїдного рецептора (NR3C1), потен-

Таблиця 1

Частота народження алелів і генотипів генів OPRM1 (A118G), COMT (Val158Met), DRD2 (C32806T), NR3C1 (646C>G), при міофасціальному больовому синдромі обличчя

OPRM1 A118G		COMT Val158Met, G4A		DRD2 C32806T		NR3C1 646C> G	
Алель, генотип	N = 10 n, %	Алель, генотип	N = 10 n, %	Алель, генотип	N = 10 n, %	Алель, генотип	N = 10 n, %
A	17 (85)	G	8 (40)	C	14 (70)	3	15 (75)
G	3 (15)	A	12 (60)	T	6 (30)	G	5 (25)
A / A	8 (80)	G / G	1 (10)	3 / C	4 (40)	3 / C	7 (70)
A / G	1 (10)	G / A	6 (60)	3 / T	6 (60)	C / G	1 (10)
G / G	1 (10)	A / A	3 (30)	T / T	0 (0)	G / G	2 (20)

ційно можуть мати низький рівень кортизолу, що необхідно враховувати при лікуванні опіоїдами.

Таким чином, дослідження генетичного поліморфізму пацієнтів з міофасціальним больовим синдромом обличчя показало можливості застосування генотипування для зниження факторів ризику формування хронічного міофасціального болю і своєчасної коректної терапії.

Література:

1. Орлова О.Р., Мингазова Л.Р., Вейн А.М. Миофасциальный болевой синдром лица: клиника, диагностика и лечение с применением ботулинического токсина типа А (Лантокс®). *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2010. № 1. С. 36–40.
2. Широков В.А. Миофасциальный болевой синдром: проблемы диагностики и лечения. *Эффективная фармакотерапия*. 2017. № 21. С. 22–29.
3. Diatchenko L., Slade G. D., Nackley A.G., Bhalang K., Sigurdsson A., Belfer I., Goldman D., Xu K., Shabalina S. A., Shagin D., Max M. B., Makarov S.S. Mainer Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Human Molecular Genetics*, 2005. №14 (1). P. 135–143.
4. Гандылян К.С., Карпов С.М., Пузин М.Н. Патогенетические механизмы формирования хронических непароксизмальных прозопалгий на примере височно-нижнечелюстного сустава. *Международ. журнал экспериментального образования*. 2014. № 3. С. 39–45.
5. P. Sean Walsh, David A. Metzger, Russell Higuchi. Chelex 100 as a Medium for Simple Extraction of DNA for PCR-Based Typing from Forensic Material. *BioTechniques*. 2013. Vol. 54, №. 3. P. 134–139.
6. Senagore A. J., Champagne B. J., Dosokey E., Brady J., Steele S. R., Reynolds H. L., et al. Pharmacogenetics-guided analgesics in major abdominal surgery: further benefits within an enhanced recovery protocol. *Am. J. Surg.* 2017. Vol. 213. № 3. P. 467–472. 10.1016/j.amjsurg.2016.11.008
7. Tammimaki A., Mannisto P.T. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and chronic human pain: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2012. № 22. P. 673–91. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283560c46
8. Спасова А.П., Барышева О.Ю., Тихова Г.П. Полиморфизм гена катехол-о-метил трансферазы и боль. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2017. Т. 11, №. 1. С. 6–12.
9. Scott D., Stohler C., Egnatuk C. et al. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2008. V. 65, № 2. P. 220–231.
10. Klaus K., Butler K., Curtis F., et al. The effect of ANKK1 Taq1A and DRD2 C957T polymorphisms on executive function: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019. № 100. P. 224–236.
11. Thompson J., Thomas N., Singleton A. et al. D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics*. 1997. Vol. 7, № 6. P. 479–484.
12. Богданова И.В. Роль дофамина в механизмах формирования некоторых расстройств ЦНС и состояний зависимости (обзор литературы). *Український вісник психоневрології*. 2011. Т. 19, № 2 (67). С. 5–8.
13. Циркин, В.И. Багаев, Б.Н. Бейн Роль дофамина в деятельности мозга (обзор литературы). *Вятский мед. вестник*. 2010. № 1. С. 7–18.
14. Crist R.C., Berrettini W.H. Pharmacogenetics of OPRM1. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2014. Vol. 123. P. 25–33. 10.1016/j.pbb.2013.10.018.
15. Huang P., Chen C., Mague S.D., Blendy J.A., Liu-Chen L.Y. A common single nucleotide polymorphism A118G of the μ -opioid receptor alters its N-glycosylation and protein stability. *Biochem. J.* 2012. № 441(1). P. 379–386.
16. Oertel B.G., Doebring A., Roskam B., Kettner M., Hackmann N., Ferreiros N. et al. Genetic-epigenetic interaction modulates m-opioid receptor regulation. *Hum. Mol. Genet.* 2012. № 21(21). P. 4751–60.
17. Орловский М.А. Аллельный полиморфизм глюкокортикоидного рецептора NR3C1 (GR): от молекулярной биологии до клинического применения. *Biopolymers and Cell*. 2012. Vol. 28. № 5. P. 338–351.
18. Левада О.А. Нейропсихология болю. *Нейронews*. 2011. № 3. С. 22–24.
19. Charmandari, E., Tsigos, C., Chrousos, G. Endocrinology of the stress response, *Annu. Rev. Physiol.*, 2005. № 67. P. 259–284.
20. Niddam, D.M., Chan, R.C., Lee, S.H., Yeh, T.C., Hsieh, J.C. Central representation of hyperalgesia from myofascial trigger point. *NeuroImage*. 2008 № 39. P. 1299–1306.
21. McEwen, B.S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*. 2007. № 87. P. 873–904.
22. Rossum E.F., Akker E.L. Glucocorticoid resistance. *Endocr. Dev.*—2011. №20. P. 127–136.
23. Bachmann A.W., Sedgley T.L., Jackson R.V., Gibson J.N., Young R.M., Torpy D.J. Glucocorticoid receptor polymorphisms and post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2005. Vol. 30. № 3. P. 297–306. doi: 10.1016/j.psyneuen.2004.08.006.
24. Anderson P. Intractable pain linked to low Cortisol. *Medscape*, 2016. № 03 (<http://www.medscape.com/viewarticle/869649>).

References:

1. Orlova, O.R., Mingazova L.R., & Vein A.M. (2010). Miofascialnyi bolevoi sindrom litsa: klinika, diagnostika

i lechenie s primeneniem botulinicheskogo toksina tipa A (Lantoks®) [Myofascial facial pain syndrome: clinic, diagnosis and treatment with botulinum toxin type A (Lantox®)]. *Effektivnaia farmakoterapiia. Nevrologiia i psikhatriia – Effective pharmacotherapy. Neurology and psychiatry*, 1, 36–40 [in Russian].

2. Shirokov, V.A. [2017]. Miofatsialnyi bolevoi sindrom: problemy diagnostiki i lecheniia [Myofascial pain syndrome: problems of diagnosis and treatment]. *Effektivnaia farmakoterapiia – Effective pharmacotherapy*, 21, 22–29 [in Russian].

3. Diatchenko, L., Slade, G.D., Nackley, A.G., Bhalang, K., Sigurdsson, A., Belfer, I., Goldman, D., Xu, K., Shabalina, S.A., Shagin, D., Max, M.B., & Makarov, S.S. (2005). Mainer Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Human Molecular Genetics*, 14 (1), 135–143.

4. Gandylian, K.S., Karpov S.M., & Puzin M.N. (2014). Patogeneticheskie mekhanizmy formirovaniia khronicheskikh neparoksizmalnykh prozopalgii na primere visochno-nizhnecheliustnogo sustava. [Pathogenetic mechanisms of the formation of chronic non-paroxysmal prosopalgia on the example of the temporomandibular joint.] *Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimentalnogo obrazovaniia – International Journal of Experimental Education*, 3. 39–45 [in Russian].

5. P. Sean Walsh, & David A. (2013). Metzger, Russell Higuchi. Chelex 100 as a Medium for Simple Extraction of DNA for PCR-Based Typing from Forensic Material. *BioTechniques*, 54(3):134–139.

6. Senagore, A.J., Champagne, B.J., Dosokey, E., Brady, J., Steele, S.R., & Reynolds, H.L., et al. (2017). Pharmacogenetics-guided analgesics in major abdominal surgery: further benefits within an enhanced recovery protocol. *Am. J. Surg.* 213(3): 467–472. 10.1016/j.amjsurg.2016.11.008

7. Tammimaki, A., & Mannisto, P.T. (2012). Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and chronic human pain: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*, 22: 673–91. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283560c46

8. Spasova, A. P., Barysheva, O.Iu., & Tikhova, G.P. (2017). Polimorfizm gena katekol-o-metil transferazy i bol [Polymorphism of the catechol-o-methyltransferase gene and pain]. *Regionarnaia anesteziia i lechenie ostroi boli - Regional anesthesia and treatment of acute pain*, 11, 1: 6–12 [in Russian].

9. Scott, D., Stohler, C., & Egnatuk, C. et al. (2008). Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch. Gen. Psychiatry*, 65, 2, 220–231.

10. Klaus, K., Butler, K., & Curtis, F., et al. (2019). The effect of ANKK1 Taq1A and DRD2 C957T polymorphisms on executive function: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.*, 100, 224–236.

11. Thompson, J., Thomas, N., & Singleton, A. et al. (1997). D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A

polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics*, 7, 6, 479–484.

12. Bogdanova, I.V. (2011). Rol dofamina v mekhanizmax formirovaniia nekotorykh rasstroistv TsNS i sostoianii zavisimosti (obzor literatury). [The role of dopamine in the mechanisms of formation of some CNS disorders and states of dependence (literature review)]. *Ukrai'ns'kyj visnyk psyhonevrologii' – Ukrainian Bulletin of psychoneurology*, 19, 2 (67): 5–8 [in Ukrainian].

13. Tsirkin, V.I. Bagaev, & B.N. Bein (2010). Rol dofamina v deiatelnosti mozga (obzor literatury) [The role of dopamine in brain activity (literature review)]. *Viatskii meditsinskii vestnik – Vyatka Medical Bulletin*, 1, 7–18 [in Russian].

14. Crist, R.C., & Berrettini, W.H. (2014). Pharmacogenetics of OPRM1. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 123, 25–33. 10.1016/j.pbb.2013.10.018.

15. Huang, P., Chen, C., Mague, S.D., Blendy, J.A., & Liu-Chen, L.Y. (2012). A common single nucleotide polymorphism A118G of the μ -opioid receptor alters its N-glycosylation and protein stability. *Biochem. J.*, 441(1), 379–386.

16. Oertel, B.G., Doeiring, A., Roskam, B., Kettner, M., Hackmann, N., & Ferreiros, N. et al. (2012). Genetic-epigenetic interaction modulates m-opioid receptor regulation. *Hum. Mol. Genet.* 21(21), 4751–60.

17. Orlovskii, M.A. (2012). Allelnyi polimorfizm gliukokortikoidnogo retseptora NR3C1 (GR): ot molekuliarnoi biologii do klinicheskogo primeneniia [Allelic polymorphism of the glucocorticoid receptor NR3C1 (GR): from molecular biology to clinical application] *Biopolymers and Cell*, 28, 5: 338–351 [in Russian].

18. Levada, O. A. (2011). Nejropsykhologija bolju [Neuropsychology of pain]. *Heiponews*, 3, 22–24 [in Ukrainian].

19. Charmandari, E., Tsigos, C., & Chrousos, G. (2005). Endocrinology of the stress response, *Annu. Rev. Physiol.*, 67, 259–284.

20. Niddam, D.M., Chan, R.C., Lee, S.H., Yeh, T.C., & Hsieh, J.C. (2008). Central representation of hyperalgesia from myofascial trigger point. *NeuroImage*, 39, 1299–1306.

21. McEwen, B.S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*, 87, 873–904.

22. Rossum, E. F., & Akker, E. L. (2011). Glucocorticoid resistance. *Endocr. Dev*, 20, 127–136.

23. Bachmann, A.W., Sedgley, T.L., Jackson, R.V., Gibson, J.N., Young R.M., & Torpy, D.J. (2005). Glucocorticoid receptor polymorphisms and post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 3: 297–306. doi: 10.1016/j.psyneuen.2004.08.006.

24. Anderson, P. (2016). Intractable pain linked to low Cortisol. *Medscape*, 03 (<http://www.medscape.com/viewarticle/869649>).

УДК 616-071+616-092+616.314.17-008.1+616-08+615.33+616.33-002+616.24-002+618.12-002
DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2021-41-3.3>

Т.І. Матвійків,

кандидат медичних наук, доцент кафедри терапевтичної стоматології, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, індекс 76000, Україна, matwey1980@yahoo.com

М.М. Рожко,

доктор медичних наук, професор кафедри стоматології післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, індекс 76000, Україна

Н.М. Павелко,

кандидатка медичних наук, доцентка кафедри терапевтичної стоматології, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, індекс 76000, Україна

**ОЦІНКА СТАНУ ТКАНИН ПАРОДОНТА
У ПАРОДОНТОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ
У ПОСТКОВІДНОМУ ПЕРІОДІ**

Мета дослідження: вивчити стан тканин пародонта за допомогою пародонтальних індексів в осіб після перенесеної коронавірусної хвороби та які перебувають на реабілітації. **Методи дослідження:** Індексна оцінка стану тканин пародонта включала визначення маргінально-альвеолярного індексу РМА (С. Parma, 1960), пародонтального індексу PI (A. Russel, 1956), індексу гігієни порожнини рота ОНІ-S (I. Greene, I. Vermillion et al., 1964), індексу кровоточивості ясен (Sulcus Bleeding Index – SBI) – за Н.Р. Мухлеманн, А.С. Мазор (1958), а також вимірювання глибини пародонтальних кишень. Рентгенологічний скринінг за допомогою панорамної рентгенографії. **Наукова новизна:** Під час вивчення особливостей стоматологічного статусу хворих у постковідному періоді патологічні зміни пародонта у хворих усіх обстежуваних груп характеризуються більш високими показниками пародонтальних індексів порівняно з групою контролю, які знаходяться у прямій кореляційній залежності від ступеня розвитку, перебігу генералізованого пародонтиту, його стрімкого прогресування, важкості перебігу та лікування з одного боку, і ускладнень перенесеної коронавірусної хвороби з іншого. **Висновки:** Аналіз результатів проведеного індексного оцінювання стану тканин пародонта у хворих у постковідному періоді виявив у них високий показник індексу гігієни ротової порожнини, активним проявом запальних та більшою мірою запально-дистрофічних уражень його тканин, про що свідчили дані папілярно-маргінально-альвеолярного, пародонтального індексів та глибини пародонтальних кишень. Майбутні дослідження мікрофлори пародонтальних кишень, цитологічний скринінг зішкрібів зі слизової язика, щік та маргінального краю ясен, вивчення патогенетичних механізмів прояву загальної поліорганної та локальної гіпоксії в тканинах пародонта сприятиме проведенню цілеспрямованих заходів профілактики і пошуку нових, обґрунтованих підходів до

профілактики та лікування генералізованого пародонтиту на тлі перенесеної коронавірусної інфекції.

Ключові слова: коронавірусна хвороба, генералізований пародонтит, пародонтальні індекси.

Т.І. Matviyukiv,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at Department of Therapeutic Dentistry, Ivano-Frankivsk National Medical University, 2 Galytska street, Ivano-Frankivsk, postal code 76000, Ukraine, matwey1980@yahoo.com

М.М. Rozhko,

Doctor of Medical Sciences, Professor at Department of Postgraduate Dental Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, 2 Galytska street, Ivano-Frankivsk, postal code 76000, Ukraine

N.M. Pavelko,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Therapeutic Dentistry, Ivano-Frankivsk National Medical University, 2 Galytska street, Ivano-Frankivsk, postal code 76000, Ukraine

**THE ASSESSMENT OF THE
PERIODONTAL TISSUES CONDITION
AMONG PERIODONTOLOGICAL
PATIENTS IN THE POSTCOVID PERIOD**

The purpose of the study: to study the condition of periodontal tissues using periodontal indices in persons after coronavirus disease and who are in rehabilitation period. **Research methods:** Index assessment of periodontal tissues includes determination of marginal-alveolar index of PMA (C. Parma, 1960), periodontal index PI (A. Russel, 1956), index of oral hygiene OHI-S (I. Greene, I. Vermillion et al., 1964), the index of gums bleeding (Sulcus Bleeding Index – SBI) – by HR Muhlemann, A.S. Mazor (1958), as well as measuring of the depth of periodontal pockets and the X-rays screening using panoramic radiography. **Scientific novelty:** When studying the features of the dental status of patients in the postcovid period the pathological changes of the periodontium of all examined groups of patients are characterized by higher periodontal indices compared with the control group, which are directly correlated with the degree of development, course of generalized periodontitis, its rapid progression course and treatment on the one hand, and complications of coronavirus disease on the other. **Conclusions:** The analysis of the index assessment results in the periodontal tissues of the patients in the postcovid period reveals a high index of oral hygiene, active manifestation of inflammatory and greater extent of inflammatory-dystrophic lesions of its tissues, as evidenced by papillary-marginal-alveolar index and depth's of periodontal pockets.

The future studies of the periodontal pockets microflora, cytological screening of scrapings from the mucous membrane of the tongue, cheeks and marginal gums, the study of pathogenetic mechanisms of general multiorgan and local hypoxia in periodontal tissues will contribute to targeted prevention, development of new treatment methods for periodontal patients after coronavirus disease.

Key words: coronavirus disease, generalized periodontitis, periodontal indices.

Постановка проблеми. Коронавірусна хвороба 2019 року (COVID-19), спричинена SARS-CoV-2, є найактуальнішою та найнеобхіднішою до вирішення проблемою здоров'я у всьому світі, [2]. Деякі клінічні випадки прогресують до важкої пневмонії, тромбозів, поліорганної недостатності, котра своєю чергою може призвести до смерті хворого. Пацієнти в постковідний період стикаються з різноманітними ускладненнями (тахікардія, головні болі, порушення сну та уваги, задишка, підвищена пітливість, легеневий фіброз) та потребують тривалої реабілітації [3]. Останні дослідження демонструють двонаправлений зв'язок між важким клінічним перебігом COVID-19 та хронічними захворюваннями, такими як: серцево-судинні захворювання, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, ожиріння, хронічна хвороба нирок, а також перебігом та прогресуванням стоматологічних захворювань, серед яких провідне місце займає генералізований пародонтит (далі – ГП) [2]. Усе частіше діагностується велика кількість клінічних випадків, що призводять до легких і важких пов'язаних з ротовою порожниною симптомів, включаючи гіпосалівацію, зміну смаку, спорадичне прикушування слизової, її витонченість, кровоточивість ясен, підвищення рухомості зубів, герпетичні та грибові ураження [4, 5].

Натепер практично не існує чіткого алгоритму обстеження, діагностики, та ефективного способу лікування генералізованого пародонтиту у хворих після перенесеної коронавірусної хвороби в її легкому чи важкому перебігу, зовсім не вивчено і не систематизовано проблеми і скарги таких стоматологічних хворих. Значна поширеність ГП, особлива тяжкість перебігу, «нетиповість» та серйозність виникаючих ускладнень (передчасна раптова «безкровна і безболісна» втрата зубів, довготривала цілковита або опосередкована відсутність смакових та нюхових відчуттів), погіршення якості життя пацієнтів, що загалом зумовлює велике медико-соціальне та економічне значення проблеми [2, 4].

Вивчення особливостей стоматологічного статусу хворих у постковідному періоді та шляхів його корекції є вкрай важливим етапом у комплексі лікувально-профілактичних заходів при такій патології.

Мета дослідження – вивчити стан тканин пародонта за допомогою пародонтальних індексів в осіб після перенесеної коронавірусної хвороби та які перебувають на реабілітації.

Матеріали і методи дослідження. На базі Центру Стоматології (клінічний зал кафедри

терапевтичної стоматології) нами проведено обстеження 180 пародонтологічних пацієнтів, рандомізованих за віком (40–70 років) та статтю (97 чоловіків та 83 жінки), які лікувалися з приводу коронавірусної хвороби в умовах стаціонару міської клінічної лікарні № 1 та Івано-Франківської обласної клінічної лікарні і на момент обстеження знаходилися на обліку у лікаря-стоматолога-пародонтолога з приводу тих чи інших скарг. Зокрема, при ГП I ступеня усі хворі скаржилися на відчуття свербіжу, печію ясен, у деяких випадках – на незначну болючість під час чищення зубів, кровоточивість ясен, наявність зубних відкладень. Об'єктивно: ясна змінені в кольорі – гіперемовані з ціанотичним відтінком, пастозні, нещільно прилягають до шийок зубів, рельєф змінений, верхівки сосочків згладжені, дещо деформовані з елементами гіпертрофії. Спостерігалися значні над'ясенні та під'ясенні зубні відкладення. У більшості пацієнтів відмічався неприємний запах із ротової порожнини за рахунок серозно-гнійного ексудату. При ГП II-III ступеня розвитку хронічного перебігу хворі скаржилися на неприємні відчуття в яснах, їхню кровоточивість під час чищення та вживанні твердої їжі (у деяких хворих відмічалася спонтанна, довготривала кровоточивість); на неприємний запах із ротової порожнини, наявність зубних відкладень; рухомість зубів. При об'єктивному обстеженні: ясна змінені в кольорі – гіперемійовані, із ціанотичним відтінком, набряклі, не охоплюють шийку зубів, ясенні сосочки значно деформовані, спостерігалися ознаки атрофії та гіпертрофії ясен, а також оголення кореня зубів. Із пародонтальних кишень виділявся серозно-гнійний ексудат.

Обстежуваних пацієнтів розділили на 4 групи: з них групу А склали 45 осіб, які під час стаціонарного лікування отримували курс оксигенотерапії, в основному через маску. У групу Б 45 осіб увійшли хворі, які лікувалися амбулаторно і не потребували госпіталізації. Група В складалася з 45 осіб, у яких після коронавірусної хвороби діагностували постковідний легеневий фіброз. Групою порівняння (Г) були 45 осіб із патологією пародонта, які на момент обстеження не хворіли на COVID-19.

Індексна оцінка тканин пародонта включала визначення маргінально-альвеолярного індексу РМА (С. Parma, 1960), пародонтального індексу РІ (А. Russel, 1956), індексу гігієни порожнини рота ОНІ-S (І. Greene, І. Vermillion et al., 1964), індексу кровоточивості ясен (Sulcus Bleeding Index – SBI) – за Н.Р. Muhlemann, А.С. Mazor

(1958), а також вимірювання глибини пародонтальних кишень. Проводили рентгенологічний скринінг за допомогою панорамної рентгенографії. Результати даних клінічного обстеження вносили в розроблену з цією метою карту пародонтологічного хворого. Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою прикладних програм Microsoft Office Excel. Показник вірогідності оцінювали за t-критерієм Стюдента.

Результати та їх обговорення. Відповідно до систематики хвороб пародонта за Н.Ф. Данилевським (1994), [6], з групи А у 8 осіб діагностовано ГП початкового й І ступеня, у 32 осіб – ГП ІІ ступеня, у 5 осіб – ГП ІІІ ступеня. З групи Б у 6 осіб діагностовано ГП початкового і І ступеня, у 32 осіб ГП ІІ, та 7 осіб з ГП ІІІ ступеню. З групи В обстежених ГП початкового та І ступеня діагностовано у 3 осіб, ГП ІІ ступеня у 39 осіб, ГП ІІІ ступеня у 3 осіб. У групі контролю Г ГП І та початкового ступеня констатували у 20 осіб, ГП ІІ ступеня у 23 осіб, ГП ІІІ ступеню розвитку у 2 осіб.

Під час оцінювання гігієнічного стану ротової порожнини та запального процесу у пародонтологічних хворих усіх груп гігієна відповідала задовільній, незадовільній і поганій (табл. 1). У групі протоколу А і більшою мірою в групі В стан гігієни ротової порожнини та запалення гірший порівняно з іншими групами. Можливо це пов'язано з тривалим перебуванням у стаціонарі, де пацієнти не мали можливості приділяти достатньо уваги індивідуальній гігієні ротової порожнини, що сприяло надмірному розвитку бактеріальної біляшки, яка ініціює швидкий розвиток запального процесу в тканинах пародонту у цих групах хворих (індекс РМА в групі А 27,7% до 46,5%, в групі В 28,5% та 48,7% відповідно). Дані показника індексу ОНІ-S у хворих з групи Б були у межах 1,49 до 1,77 бала, відповідно, індекс РМА (25,3% до 41,7%) теж охарактеризувався дещо нижчими показниками порівняно з групами А та В. На наш погляд, це пов'язано з амбулаторним лікуванням коронавірусної хвороби, перебуванням у домашніх умовах, менш стресовому середовищі, більш ретельним доглядом за ротовою порожниною. У групі контролю Г показники індексів гігієни та запалення діагностували з найменшими, типовими для відповідного ступеня ГП показниками порівняно з іншими групами, що, мабуть, зумовлено відсутністю інфікування коронавірусною інфекцією та обтяженого впливу її перебігу й лікування на тканини пародонта.

Оцінка пародонтального індексу під час середньостатистичного опрацювання показала, що

у хворих з групах протоколу А та В спостерігалось суттєве достовірне зростання його показників у залежності від ступеня тяжкості ГП. У обстежених пацієнтів, які повинні були увійти у групи протоколу А та В, діагностували також і загострення генералізованого пародонтиту у 3 та 5 осіб відповідно, яке супроводжувалось переважно виразково-некротичним гінгівітом, пародонтальними кишнями із гнійним ексудатом, пародонтальним абсцесом, травматичною оклюзією, прогресуючою резорбцією коміркового відростка щелеп на панорамних знімках. У цих пацієнтів при ГП ІІ і ІІІ ступенів індекс РМА становив 60–69%.

Кровоточивість із ясенної борізки діагностували у всіх групах обстежених хворих, проте найгірші її показники фіксували у групі протоколу В. Більшість пацієнтів цієї групи говорили і про кровоточивість, яка виникала без жодної на те причини, тобто спонтанно і без стимульованої травматизації пародонтальним зондом, в основному зранку.

Глибина пародонтальних кишень у всіх групах обстеження знаходилась у прямій пропорційній залежності від перебігу, тяжкості ГП. Проте у групах протоколу А та В при ГП ІІІ ступеня глибина ПК була помітно більшою порівняно з групами Б та Г. У ділянці обстежуваних зубів з приводу визначення глибини пародонтальних кишень помічали більш виражену рухомість окремих зубів. Слід сказати, що 2 пацієнтів з групи В з діагнозом ГП ІІ ступеня розвитку, після виписки зі стаціонару, розповіли про самовільне випадіння 2 зубів (латерального різця нижньої щелепи та першого премоляря верхньої щелепи), яке не супроводжувалось, до слова, кровоточивістю та больовими відчуттями з комірки.

В процесі збору анамнезу та спілкування з 8 пацієнтами з групи протоколу А та В, пред'являли ряд нетипових скарг з боку ротової порожнини, а саме: візуальну синюшність язика, червоної облямівки губ, часте випадіння постійних пломб, відломи коронкової частини окремих зубів, прогресуючу швидку рецесію ясен у ділянці опорних зубів ортопедичних конструкцій, зокрема мостоподібних протезів та коронок, їх розцементування. У більш ніж 25 осіб з цих груп були печія та сухість у ротовій порожнині, частіше на слизовій язика, наявність нашарувань, різних за консистенцією і кольором та в різних ділянках слизової оболонки, неприємний запах з рота, біль у ротовій порожнині за вживання подрознюючої їжі, що пов'язано з грибковою

Таблиця 1

Індексна оцінка стану тканин пародонта у хворих на ГП у постковідному періоді

ГРУПА	Показники	РМА, %	PI, бали	ОHI-S, бали	SBI, бали	Глибина пародонтальних кишень, в мм
	Діагноз					
ГРУПА А	ГП початкового, I ступеня n=8	27,7±3,11	1,33±0,11	1,53±0,07	1,01±0,07	2,35±0,07
	ГП, II ступеня n=32	37,7±2,31*	2,97±0,13	1,72±0,15	2,30±0,11	3,91±0,25
	ГП, III ступеня n=5	46,5±4,35	4,18±0,42	1,89±0,12	2,36±0,13	5,84±0,42
ГРУПА Б	ГП початкового, I ступеня n=6	25,3±2,11	1,21±0,13	1,49±0,07	0,98±0,09	2,31±0,09
	ГП, II ступеня n=32	34,3±1,31	2,80±0,13	1,69±0,17	2,21±0,15	3,87±0,25
	ГП, III ступеня n=7	41,7±2,35	3,96±0,73	1,77±0,13	2,19±0,15	6,11±0,43
ГРУПА В	ГП початкового, I ступеня n=3	28,5±3,13	1,39±0,15	1,73±0,05*	1,21±0,05*	2,49±0,09*
	ГП, II ступеня n=39	38,7±2,33*	3,01±0,17	1,79±0,19	2,47±0,15	4,01±0,25
	ГП, III ступеня n=3	47,7±4,37	4,21±0,45	1,97±0,12	2,49±0,17	6,24±0,43
ГРУПА Г	ГП початкового, I ступеня n=20	21,7±3,13	1,21±0,09	1,33±0,09	0,93±0,07	2,15±0,03
	ГП, II ступеня n=23	31,1±1,31	2,79±0,15	1,57±0,15	2,19±0,11	3,44±0,27
	ГП, III ступеня n=2	41,1±3,37	3,76±0,37	1,69±0,13	2,16±0,11	5,57±0,41

Примітка: статистично вірогідна різниця між основною і групою порівняння ($p < 0,05$).

інвазією внаслідок обтяженого прийому кількох антибактеріальних препаратів у процесі лікування коронавірусної хвороби (Табл.1).

Висновки. 1. Аналіз результатів проведеного індексного оцінювання стану тканин пародонта у хворих у постковідному періоді виявив у них високий показник індексу гігієни ротової порожнини, що вказує на поганий рівень гігієнічного стану. Це супроводжувалось активним проявом запальних та більшою мірою запально-дистрофічних уражень його тканин, про що свідчили дані папілярно-маргінально-альвеолярного (РМА), пародонтального індексу (PI) та глибини пародонтальних кишень.

2. Патологічні зміни пародонта у хворих усіх груп в постковідному періоді характеризуються більш високими показниками пародонтальних індексів порівняно з групою контролю, які перебувають у прямій кореляційній залежності від ступеня розвитку, перебігу ГП, його стрімкого прогресування, важкості перебігу, з одного боку та лікування і ускладнень перенесеної коронавірусної хвороби – з іншого.

3. У перспективі – дослідження мікрофлори пародонтальних кишень, цитологічний скринінг зішкрібів зі слизової язика, щік та маргінального

краю ясен, вивчення патогенетичних механізмів прояву загальної поліорганної та локальної гіпоксії в тканинах пародонта сприятиме проведенню цілеспрямованих заходів профілактики і пошуку нових, обґрунтованих підходів до профілактики та лікування ГП на тлі перенесеної коронавірусної інфекції.

Література:

1. Sukumar K., Tadepalli A. Nexus between COVID-19 and periodontal disease. J Int Med Res. 2021;49(3):3000605211002695.
2. Lipsky M.S., Hung M. Men and COVID-19: a pathophysiologic review. Am J Mens Health. 2020;14(5):1557988320954021.
3. Hui D.S., Madani E.I.A., Ntoumi T.A., Kock F., Dar R.O et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health – The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. Int J Infect Dis. 2020;91:264–6.
4. Badran Z., Gaudin A., Struillou X., Amador G., Soueidan A. Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? Med Hypotheses. 2020;143:109907.
5. Борисенко А.В., Воловик И.А. Состояние стоматологического статуса у лиц молодого возраста в зависимости от наличия заболеваний пародонта. *Совр. стомат.* 2016; 1: 28–30.

6. Данилевський Н. Ф. Заболевания пародонта / Н. Ф. Данилевський, А.В. Борисенко. Київ : Здоров'я, 2000. С. 462.

References:

1. Sukumar K., Tadepalli A. Nexus between COVID-19 and periodontal disease. J Int Med Res. 2021;49(3):3000605211002695.
2. Lipsky M.S., Hung M. Men and COVID-19: a pathophysiologic review. Am J Mens Health. 2020; 14(5):1557988320954021.
3. Hui D.S., Madani E.I.A., Ntoumi T.A., Kock F., Dar R.O et al. The continuing 2019-nCoV epidemic

threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. Int J Infect Dis. 2020; 91: 264–6.

4. Badran Z., Gaudin A., Struillou X., Amador G., Soueidan A. Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? Med Hypotheses. 2020;143:109907.

5. Borisenko A.V., Volovik I.A. (2016). Sostoyanie stomatologicheskogo statusa u lits molodogo vozrasta v zavisimosti ot nalichiya zbolevaniy parodonta [The state of dental status in young people depending on the presence of periodontal disease]. *Sovr.stom.* 2016; 1: 28–30 [in Russian].

6. Danilevsky N.F. (2000). Zabolevaniya parodonta [Periodontal diseases. K.: Zdorovja [in Russian].

ХІРУРГІЧНА СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 611.1/8:612.312.3- 616-006.61

DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2021-41-3.4>**А.О. Кушта,**

кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, індекс 21000, dr_anna9@ukr.net

С.М. Шувалов,

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, індекс 21000, surgeon.shuvalov@gmail.com

ТОПОГРАФО-АНАТОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВАЖКОСТІ КОВТАННЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ВЕЛИЧИННИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ДЕФЕКТУ ТКАНИН ПОРОЖНИНИ РОТА

У статті деталізовано опис об'єму дефектів, де в основу оцінки післяопераційного дефекту покладені анатомо-фізіологічні дані груп м'язів та органів, що відповідають етапам формування харчової грудки і ковтання. Так, анатомо-фізіологічні структури систематизовані нами залежно від послідовності акту жування та ковтання. До м'язів, які приймають участь в акті відкушування, розжовування та жування, належать переднє черевце двочеревцевого м'язу, щелепно-під'язиковий та жувальний, скроневий, латеральний і медіальний криловидні м'язи, які іннервуються нижньощелепною гілкою трійчастого нерву. М'язи, які беруть участь в підйомі кореня язика догори і вкорочують його, таким чином готуючи харчову грудку до проштовхування в гортаноглотку за межі глотково-надгортанної згортки – це заднє черевце двочеревцевого м'язу, шилопід'язиковий, під'язиково-язиковий. Іннервація здійснюється лицевим нервом, який забезпечує повільне, регульоване скорочення м'язів. Третій нейром'язовий комплекс – це м'язи гортані та глотки. Тут відбувається мимовільний етап ковтання, неконтрольоване проходження їжі в гортаноглотку і стравохід. Іннервація відбувається переважно язикоглотковим нервом.

Мета роботи. Провести топографо-анатомічний аналіз механізму ковтання і розподіл нейром'язових комплексів рота та глотки, які беруть участь у формуванні харчової грудки та проковтуванні її, на три відділи, які пов'язані онтогенетично як похідні I, II та III зябрових дуг. Провести оцінку важкості порушення ковтання в залежності від виду і величини післяопераційного дефекту.

Наукова новизна. Внаслідок клінічних спостережень на основі анатомічного розподілу та онтогенетич-

ного походження був проведений аналіз порушення ковтання в післяопераційному періоді залежно від величини дефекту. Вперше розподілені на групи пацієнти від об'єму видалених тканин та пов'язаних з ними порушень. Виявлені межі проведення оперативного втручання для збереження функції ковтання. **Висновки:** 1. Розподіл нервово-м'язового апарату рота та ротоглотки за функціями надзвичайно важливий при плануванні оперативних втручань і передбачення можливих порушень формування харчової грудки і ковтання. 2. Межа нейром'язових комплексів між похідними II та III зябрових дуг надзвичайно важлива для збереження функції ковтання. 3. Враховуючи особливості онтогенетичного походження та іннервацію нейром'язових комплексів, особливого значення набуває розробка провідникових блоkad для знеболення тканин в післяопераційному періоді.

Ключові слова: ковтання, зяброві дуги, порожнина рота, язик.

А.О. Kushta,

PhD, Associate Professor at the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, National Pirogov Memorial Medical University, 56 Pirogova street, Vinnytsya, Ukraine, postal code 21000, dr_anna9@ukr.net

S.M. Shuvalov,

MD, Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, National Pirogov Memorial Medical University, 56 Pirogova street, Vinnytsya, Ukraine, postal code 21000, surgeon.shuvalov@gmail.com

TOPOGRAPHIC AND ANATOMICAL SUBSTANTIATION OF THE DIFFICULTY OF SWALLOWING DEPENDING ON THE SIZE OF THE POSTOPERATIVE DEFECT OF THE TISSUES OF THE ORAL CAVITY

The article describes in detail the volume of defects, where the assessment of the postoperative defect is based on anatomical and physiological data of muscle groups and organs that correspond to the stages of formation of food lumps and swallowing. Thus, anatomical and physiological structures are systematized by us depending on the sequence of act of chewing and swallowing. The muscles involved in the act of biting, chewing and chewing include the anterior abdomen of the biceps, submandibular and masticatory, temporal, lateral and medial pterygoid muscles, which are innervated by the mandibular branch of the trigeminal nerve. The muscles that take part in lifting the root of the tongue up and shortening it, thus preparing the food lump to be pushed into the larynx beyond the pharyngeal-epiglottis fold – is the posterior abdomen of the biceps, sublingual, sublingual. Innervation is performed by the facial nerve, which provides a slow, adjustable muscle contraction. The third neuromuscular

complex is the muscles of the larynx and pharynx. Here is a spontaneous stage of swallowing, uncontrolled passage of food into the larynx and esophagus. Innervation occurs mainly by the lingual-pharyngeal nerve.

Purpose of the study. Topographic and anatomical analysis of the mechanism of swallowing and distribution of neuromuscular complexes of the mouth and pharynx, which participate in the formation of food lumps and swallowing, into three sections, which are ontogenetically related as derivatives of I, II and III gill arches. Assess the severity of swallowing disorders depending on the type and size of the postoperative defect.

Scientific novelty. As a result of clinical observations based on anatomical distribution and ontogenetic origin, an analysis of swallowing disorders in the postoperative period from the size of the defect was performed. For the first time, patients were divided into groups from the volume of tissue removed and related disorders. The limits of surgery to preserve the swallowing function have been identified.

Conclusions. 1. The distribution of the neuromuscular apparatus of the mouth and oropharynx by function is extremely important when planning surgical interventions and anticipating possible disorders of the formation of food lumps and swallowing.

2. The boundary of neuromuscular complexes between derivatives of the II and III gill arches is extremely important for the preservation of swallowing function.

3. Given the peculiarities of ontogenetic origin and innervation of neuromuscular complexes, the development of conduction blockades for tissue anesthesia in the postoperative period is of particular importance.

Key words: swallowing, gill arches, oral cavity, tongue.

Межа рота та ротового відділу глотки розділяє органи даних утворень, як окремі нейром'язеві комплекси, похідні I-II зябрових дуг. Лінія поділу цих відділів проходить по граничній борозді язика (sulcus terminalis), криловидно-нижньощелепний згортці (plica pterygomandibularis) і межею між твердим та м'яким піднебінням. Іннервація тканин рота здійснюється насамперед трійчастим нервом (похідне мезенхіми I зябрової дуги).

Межею нейром'язових комплексів, похідних II-III зябрових дуг, тобто рота та ротоглотки, слід вважати глоткове кільце, що включає корінь язика, м'яке піднебіння і глотково-надгортанну згортку, за межами яких починається гортанний відділ глотки (С.С. Михайлов, 1984, П. Янфаза та співавт., 2014). Порушення проходження харчової грудки з ротоглотки в її гортанний відділ є основним фактором, який призводить до дисфункції ковтання різної ступені важкості [1, с. 487]. Таким чином, збереження можливості подолання цього бар'єру є основним завданням планування функціонально-зберігаючих операцій і можливостей збереження гортані.

Оцінці післяопераційних функціональних порушень присвячена невелика кількість робіт, в яких, як правило, основна увага приділяється проблемам загоювання післяоперацій-

них ран, у зв'язку з проведеними реконструктивно-пластичними операціями А.А. Уваров, 1997, В.Л. Любаєв, 1999, А.М. Пачес, 2000, А.І. Неробеев, Є.Г. Матякін, 2009, Кравець О.В., 2018 [2, с. 67; 3. с. 32].

Мета роботи. Провести топографо-анатомічний аналіз механізму ковтання і розподіл нейром'язових комплексів рота та глотки, які беруть участь у формуванні харчової грудки та проковтуванні її, на три відділи, які пов'язані онтогенетично як похідні I, II та III зябрових дуг. Провести оцінку важкості порушення ковтання залежно від виду і величини післяопераційного дефекту.

Матеріали та методи. Були проаналізовані післяопераційні дефекти і функціональні порушення при них у 17 хворих віком від 23 до 70 років при резекції передньої, середньої та задньої третини язика, кореня язика та бічної стінки глотки, які перебували на лікуванні у відділенні пухлин голови та шиї Подільського регіонального центру онкології. Передопераційний курс променевої терапії в дозі 40 Гр проведений 14 пацієнтам. Два пацієнта оперовані з приводу рецидиву пухлини. В даних групах пацієнтів ми прослідковували насамперед відновлення функції ковтання, загоювання ран і знеболення в післяопераційному періоді.

Результати дослідження. При резекції передньої третини язика (рис. 1) чи при проведенні кріодеструкції даної області порушується здатність язика скорочуватись і впирається в піднебінну площадку, що значно зменшує якість формування харчової грудки і різко погіршує акт ковтання (кінчик язика не фіксований до верхньої щелепи!). Цей елемент акту ковтання недостатньо описаний у літературі і недооцінюється хірургами при проведенні реабілітаційних заходів (С.М. Шувалов, А.О. Кушта, Г.І. Криничних, 2021).

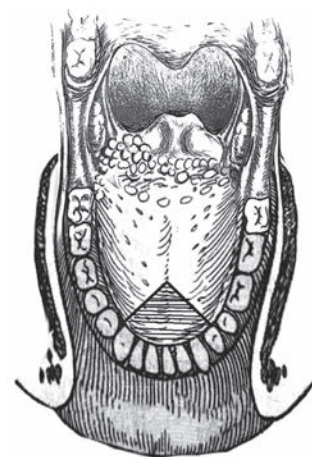


Рис. 1. Об'єм тканин, що видаляються при резекції передньої третини язика і його кінчика

Клінічний приклад 1.

Хворий Х., 69 років, історія хвороби 49 знаходився в відділенні пухлин голови ший Подільського регіонального центру онкології в січні 2021 року з діагнозом «Рак передньої третини язика II стадія, $T_2N_0M_0$ ». Предопераційний курс променевої терапії 40 Гр. Гістологічне дослідження № 539-37 від 28.01.21 Плоскоклітинний ороговіваючий рак. 23.01.2021 р. проведена операція «Резекція передньої третини язика з пластикою дефекту місцевими тканинами».

Під час спостереження в післяопераційному періоді виявлено, що під час прийому їжі кінчик язика пацієнта не фіксований до передніх зубів та піднебінню, що не дозволяло пацієнту сформувати повноцінну харчову грудку і виконати повноцінне ковтання, що відображалось в необхідності додаткової напруги та ковтання з зусиллям.

В наслідок операції були резецовані ділянки м'язів (*m. genio- et hyoglossus*, власні м'язи язика), які іннервуються трійчастим і під'язиковим нервами, що призвело до розвитку відносно неважких функціональних порушень. Зондового харчування не потребував. Загоювання рани відбулось первинним натягом на 7 добу.

Локалізація пухлини в середній та задній третині язика (рис. 2), як правило, потребує проведення операції, яка включає резекцію язика і фасціально-футлярне висічення клітковини ший. Внаслідок цих операцій резекуються *m. genioglossus, palatoglossus, hyoglossus, styloglossus* і частково *mylohyoideus*, що призводить до повної неможливості прийому їжі через рот. Крім того, дефект також був закритий місцевими тканинами. Зондове харчування проводилося протягом 15 діб. Післяопераційні рани загоїлись з утворенням щільної фіброзної тканини, яка обмежувала рухи язика. Знеболення таких післяопераційних дефектів і забезпечення безболісного ковтання являє собою складну проблему.

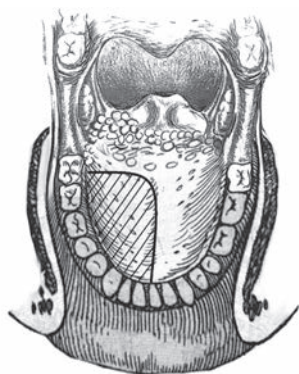


Рис. 2. Об'єм резецованих тканин при пухлинах середньої та задньої третини язика

Клінічний приклад 2. Хворий П., 61 рік, історія хвороб 301 діагноз «Рак задньої і середньої третини язика з переходом на дно порожнини рота справа, III стадія, $T_3N_1M_0$ ». Предопераційний курс променевої терапії 40 Гр. Гістологічне дослідження № 23645-47 від 28.04.2016 Плоскоклітинний ороговіваючий рак G_2 . Знаходився на лікуванні з 18.04.2016 р. по 3.05.2016 р.

23.05.2019 р. проведена операція «Гемірезекція язика і дна порожнини рота справа, верхньошийна ексцизія лімфатичного апарату».

Особливу групу пацієнтів склали прооперовані з приводу раку кореня язика (рис. 3.).

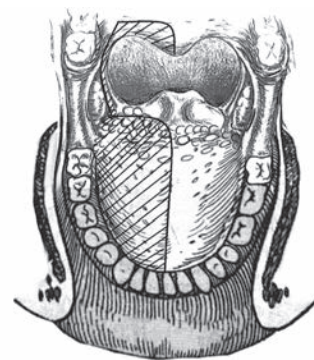


Рис. 3. Об'єм резецованих тканин при раку кореня язика

Особливістю цього захворювання є локалізація епітеліальної пухлини в тканинах, що містить велику кількість лімфоїдних клітин (язикова мигдалина), що сприяє ранньому метастазуванню в лімфатичні вузли ший і, насамперед, у глибокий верхній шийний. Ця особливість метастазування потребує практично у всіх випадках проведення верхньошийної ексцизії лімфатичного апарату. Ранньому метастазуванню сприяють особливості будови слизової оболонки, яка, на відміну від епітелію порожнини рота, вкрита багатошаровим плоским неороговілим епітелієм і не утворює справжніх сосочків (А.В.Нам, Д.Н.Согмак, 1983). З такого виду епітелію значно частіше розвиваються неороговіваючі, низько- та недиференційовані форми раку, що призводить до відсутності груп пацієнтів з п'ятирічним виживанням та зниження трирічного до 3–4% (С.М. Шувалов, 1996), незважаючи на проведення комплексного та комбінованого лікування [4, с. 54].

Серед особливостей місцевого розповсюдження ракової пухлини слід відзначити її схильність до розповсюдження по піднебінних дужках до піднебіння і за глотково-надгортанну згортку в гортаноглотку [3, с. 33; 4, с. 89].

Практично у всіх випадках операції вказаного виду потребують проведення розширення меж резекції кореня язика з включенням піднебінних дужок, бокової стінки ротоглотки і м'якого піднебіння. В ряді випадків розповсюдження пухлини спрямоване до глотково-надгортанної згортки в гортаноглотку. Розширення меж резекції в ділянці кореня язика призводить до таких серйозних порушень акту ковтання, які неможливо подолати будь-якими хірургічними чи консервативними методами. Термін зондового харчування має свої межі, внаслідок чого постає питання про ларингектомію, що вкрай важко і травматично для пацієнта, як з фізіологічної, так і з психологічної сторони [5, с. 99; 6, с. 245].

З появою нових хіміопрепаратів таких, як цисплатин та 5 фторурацил значно розширено покази до консервативного хіміопроменевого лікування при I-IV стадіях раку. Проте загроза ларингектомії пов'язана з різким порушенням ковтання, що викликало необхідність розробки спеціальної програми «Збереження гортані при III-IV стадіях раку ротоглотки» (Larynx preservation program in advanced oropharynx cancer). Дана програма розроблена в Слоан-Кеттеринг онкологічному центрі в Нью-Йорку в 1983 році (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, 1983). Комплекс лікувальних міроприємств по даній програмі спрямований насамперед на збереження гортані, навіть при розширених операціях. Проте можливості збереження акту ковтання і тим самим гортані з точки зору хірургічної анатомії не обговорюються.

При резекції кореня язика в блок тканин, які видаляють, як правило потрапляє нейром'язовий комплекс язика і бічної стінки глотки, похідний I-II зябрової дуги. Відступивши від видимих меж пухлини не менше одного сантиметру, в комплекс тканин, що видаляються, крім пухлини і власних м'язів язика, зазвичай включена половина м'якого піднебіння, бічна стінка глотки з *m. palatoglossus*, *m. palatopharyngeus* і верхній констриктор глотки. Особливо важливі в плані подальшої компенсації акту ковтанням м'язи шилодіафрагми, які підтримують язиково-надгортанний комплекс та глотку (*m.m. styloglossus, stylohyoideus* та *m. stylopharyngeus*). Крім того, резецується значна частина *m. hyoglossus* (рис. 4).

Таким чином, скорочення м'язів язика, підйом його кореня до піднебіння для проштовхування харчової грудки може здійснюватись лише м'язами протилежної сторони.

Іншим важливим фактором в акті ковтання є підйом глотки та гортані доверху, що забезпечує про-

ходження їжі в стравохід і закриває вхід в гортань. Цю функцію виконує один з достатньо об'ємних м'язів шилодіафрагми *m. stylopharyngeus*. Для його виділення під час операції необхідні спеціальні орієнтири, оскільки виділення його в рані є складним завданням (рис. 5).

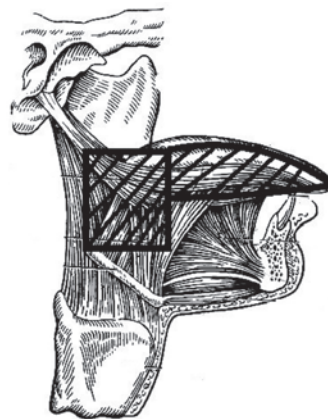


Рис. 4. Об'єм резецуємих м'язів при раку кореня язика і бічної стінки глотки

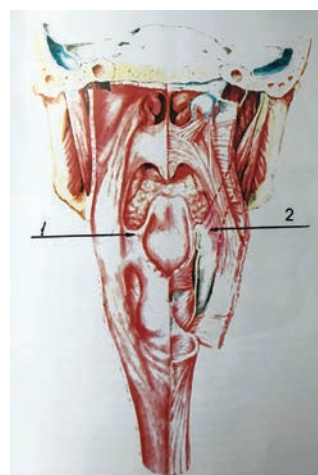


Рис. 5. Вид ротоглотки ззаду (схематичне зображення по С.М. Шувалову, 1996)

1. Глотково-надгортанна згортка;

2. Шилоглотковий м'яз

Клінічний приклад операції зі збереженням функції рото- та гортаноглотки та можливості ковтання.

Хворий Л., 52 роки, історія хвороби 89 Діагноз: «Рак кореня язика справа III ст., $T_3N_1M_0$ з переходом на бічну стінку ротоглотки». Передопераційна променева терапія 40 Гр. Гістологічне заключення: Плоскоклітинний високодиференційований рак. Знаходився на лікуванні в відділенні пухлин голови та шиї Подільського регіонального центру онкології з 28.09.2018 р. по 14.12.2018 р. 2.11.2018 проведена операція «Видалення пухлини кореня язика зліва, резекція кута нижньої щелепи з пластикою

дефекту шкірно-м'язевим клаптом грудинно-ключично-сосцевидним м'язом. Фасціально-футлярне висічення клітковини шиї».

Першим етапом операції було фасціально-футлярне висічення клітковини шиї з видаленням лімфатичного апарату, з видаленням щільного, збільшеного лімфатичного вузла (післяопераційне гістологічне дослідження «Метастаз вискодиференційованого раку»). Для доступу до пухлини був застосований зовнішній доступ з розсіченням нижньої губи і резекцією кута нижньої щелепи зліва.

По передньому краю шилопід'язикового м'язу і задньому черевцю двочеревцевого, а також по внутрішній поверхні медіально-криловидного м'язу тупим та гострим шляхом препаровано біялотковий простір до стінки глотки (верхнього констриктора глотки). Відступивши від видимої межі пухлини 1,5-2,0 см, провели розріз слизової навколо пухлини, продовжуючи його на корінь язика і м'яке піднебіння. В передньому відділі лінію резекції проводили вздовж криловидно-нижньощелепної згортки. У ділянці задньої піднебінної дужки лінію резекції проведено паралельно їй, відступивши не менш 1 см допереду від глотково-надгортанної згортки. У верхньому відділі піднебінні дужки і м'яке піднебіння резецовані в залежності від розповсюдження процесу. Аналізуючи об'єм видалюваних і збережених тканин, варто відзначити, що за такого підходу до резекції кореня язика і бічної стінки глотки були збережені двочеревцевий, піднебінно-глотковий та шилопід'язиковий м'язи, що забезпечують підйом глотки, звуження та замикання ротоглоткового сфінктера. Дефект кореня язика та глотки був закритий «острівцевим» шкірно-м'язовим клаптом на грудинно-ключично-сосцевидному м'язі.

Післяопераційний період протікав без особливостей. Відновлення акту ковтання відбулось на 14 добу, після чого зонд був видалений і пацієнт був повністю переведений на звичайне харчування. Знеболення включало в себе застосування місцевих та загальних анальгетиків.

Таким чином, проведення резекції кореня язика та глотки допереду від глотково-надгортанної згортки, включаючи нейром'язовий комплекс I-II зяберних дуг, не захоплюючи групу м'язів сформованих з III зябрової дуги, сприяє збереженню ряду м'язів, що приймають участь в акті ковтання (шилоглотковий, піднебінно-глотковий, двочеревцевий та шилопід'язикові м'язи). При розширенні меж резекції і включення цих м'язів в блок тканин, що видаляється, збереження акту

ковтання є малоімовірним, у зв'язку з чим за необхідності проведення розширених операцій, ймовірно, хірургу необхідно пояснити пацієнту до операції, сказати про необхідність видалення гортані, тобто в комплекс операції включається «Ларингектомія».

Стійке порушення ковтання до 2-3 місяців спостерігалось у двох пацієнтів. Їм для припинення зондового харчування та загроз, пов'язаних з його тривалим застосуванням, була запропонована операція «Ларингектомія», на яку погодився один пацієнт, інший відмовився і, за даними статистичного відділу, помер від ракової кахексії і віддалених метастазів.

Нами були також ретроспективно проаналізований один випадок стійкої дисфагії після операції «Резекція кореня язика та бічної стінки глотки» з приводу рака кореня язика $T_3N_0M_0$. Аналізуючи опис ходу операції, бачимо, що масив видалюваних тканин, окрім кореня язика та бічної стінки і м'якого піднебіння, включав тканини гортаноглотки, тобто межа резекції проходила за глотково-надгортанною згорткою в гортанному шлуночку, де можливо було пошкодження верхнього гортанного нерва (що вже само по собі призводить до стійкої дисфагії).

Іншим важливим фактором обмеження рухомості гортані є рубцеве зрощення тканин гортаноглотки з шкірно-жировим клаптом шиї (він був відпрепарований для проведення фасціально-футлярного висічення лімфатичного апарату шиї). Щільний рубець заважає підйому гортані і призводить до дисфагії (А.Р. Kagan, 1989).

Дещо інший механізм дисфагії розвивається у пацієнтів з резицованою верхньою щелепою, коли не проводиться одразу пластичне закриття дефекту.

Під наглядом були 4 хворих, яким верхня щелепа була резицована з приводу раку. Вік пацієнтів знаходився в діапазоні 45-66 років. Гістологічне дослідження: плоскоклітинний орогіваючий рак. Стадії $T_2-T_3N_0M_0$. Аналізуючи післяопераційні дефекти та опис ходу операцій, бачимо, що в комплекс тканин, що видаляються, часто включаються також криловидні (латеральний та медіальний) м'язи. Але більшою мірою розвитку дисфагії сприяє об'ємний дефект твердого і м'якого піднебіння. Проблема дисфагії в таких випадках може бути вирішена шляхом тампонування післяопераційного дефекту, тоді пацієнти приймають їжу без будь-яких суттєвих проблем, а після протезування дефекту явища дисфагії практично не спостерігаються.

Обговорення результатів.

Порушення акту ковтання спостерігаються навіть при невеликих, відносно нетравматичних операціях у порожнині рота. Але особливо гостро ця проблема з'являється при операціях, що переходять межу рото- та гортаноглотки. Іннервація тканин даного відділу здійснюється насамперед язикоглотковим нервом, похідним мезенхіми II зябрової дуги. N. glossopharyngeus в першу чергу дає чутливі гілки до органів ротоглотки і єдиною руховою гілкою є n. stylopharyngeus, який іннервує однойменний м'яз, що складає глотково-надгортанну згортку і є межею між рото- та гортаноглоткою. Ця особливість іннервації язикоглотковим нервом і чутливих закінчень кореня язика і єдиною руховою гілкою до шилоглоткового м'язу підкреслює важливість глотково-надгортанної згортки як основного бар'єру з гортаноглоткою.

Таким чином, ступінь дисфагії у пацієнтів з патологією щелепно-лицевої ділянки залежить насамперед від таких факторів, як об'єм дефекту нейром'язового комплексу рота та глотки, а також від вираженості болю. Зв'язування ступеня порушення акту ковтання від локалізації дефекту з нейром'язовими блоками сформованими з I-II-III зябрових дуг доцільне і особливо виправдано при оцінці дефекту на межі анатомічних утворень сформованих II-III зябровими дугами. Саме в цій ділянці здійснюється акт ковтання і відбувається змикання піднебінно-глоткового сфінктера. У цій ділянці для здійснення названого акту відбувається підйом спинки кореня язика, змикання піднебінних м'язів, підйом гортані і закриття її надгортанником. Порушення будь-якого з цих механізмів призводить до дисфагії. Планування операцій у вказаній ділянці потребує ретельного аналізу можливих патологічних процесів і збереження акту ковтання. У оперованих нами пацієнтів акт ковтання відновлювався в різні терміни після операції, залежно від величини післяопераційного дефекту.

Висновки: 1. Розподіл нервово-м'язового апарату рота та ротоглотки за функціями надзвичайно важливий при плануванні оперативних втручань і передбачення можливих порушень формування харчової грудки і ковтання.

2. Межа нейром'язових комплексів між похідними II та III зябрових дуг надзвичайно важлива для збереження функції ковтання.

3. Враховуючи особливості онтогенетичного походження та іннервацію нейром'язових комп-

лексів, особливого значення набуває розробка провідникових блокад для знеболення тканин у післяопераційному періоді.

Література:

1. Bryan Bell R. Oral, head and neck oncology and reconstructive surgery. / R. Bryan Bell, R. Fernandes, P. Andersen. – Elsevier, 2018. 968 P. ISBN: 9780323265683
2. Галай О.О. Оптимізація хірургічних методів лікування хворих з місцево-розповсюдженим раком слизової порожнини рота і ротової частини глотки : автореф. дис. ... докт. мед. наук : спец. 14.01.07 «Онкологія» Київ, 2012. 34 с.
3. Кравець О.В. Пластичне усунення дефектів дна порожнини рота шкірно-м'язовим клаптом підшкірного м'яза шиї / О.В. Кравець, В.С. Процик, О.В. Хлінін. *Клінічна онкологія*. 2017. №3(27). С. 32–34.
4. Шувалов С.М. Избранные работы по челюстно-лицевой хирургии. Винница, «ПрАО Виноблтипография», 2018. 264 с. ISBN 978-966-621-636-9
5. Head and Neck Oncology : Clinical Management / eds. A.R. Kagan, J.W. Miles. Oxford : Pergamon Press, 1989. 192 p.
6. Хендерсон Дж.М. Патофизиология органов пищеварения. 3-е изд., испр. Москва : Издательство БИНОМ, 2015. 272 с

References:

1. Bryan Bell R., Fernandes R. & Andersen P. (2018) Oral, head and neck oncology and reconstructive surgery. Elsevier
2. Galay O. (2012) Optimizacia hirurgichnuh metodiv likuvannia hvoruh z miscevo-rozpovsudzhenum rakom sluzovoi porozhnunu rota I rotovoi chastunu glotku. [Optimization of surgical methods of treatment of patients with locally advanced cancer of the oral mucosa and oral pharynx]. Extended abstract of candidate's thesis. Kiev [in Ukrainian].
3. Kravets O.B., Protsyk V.S., & Khlinin O.V. (2017) Plastichne ysynennia defektiv dna porozhnunu rota shkirno-miazovum klaptom pidshkirnogo viazu shui [Plastic removal of defects of the bottom of the oral cavity by the skin-muscle flap of the subcutaneous muscle of the neck]. *Klinichna onkologiya*, 3(27), 32–34.
4. Shuvalov S.M. (2018) Izbrannue rabotu po chelustno-litsevoi hirurgii [Selected works on maxillofacial surgery]. Vinnytsia; Vinobltypografiya [in Ukrainian].
5. Kagan, A.R., & Miles, J.W. (Eds.). (1989). Head and Neck Oncology: Clinical Management. Pergamon Press.
6. Henderson, J.M. (2015). Patofiziologiya organov pishchevareniya [Gastrointestinal pathophysiology] (3rd ed.). Izdatel'stvo BINOM. [in Russian]

СТОМАТОЛОГІЯ ДИТЯЧОГО ВІКУ

УДК 616.314.2-048.53-053.5

DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2021-41-3.5>**В.С. Мельник,**

кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри дитячої стоматології, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», вул. Університетська, 16-а, м. Ужгород, Україна, індекс 88000, volodymyr.melnyk@uzhnu.edu.ua

Л.Ф. Горзов,

кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри терапевтичної стоматології, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», вул. Університетська, 16-а, м. Ужгород, Україна, індекс 88000, liudmyla.horzov@uzhnu.edu.ua

К.В. Зомбор,

кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри дитячої стоматології, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», вул. Університетська, 16-а, м. Ужгород, Україна, індекс 88000, kateryna.zombor@uzhnu.edu.ua

С.В. Мельник,

аспірант кафедри терапевтичної стоматології, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», вул. Університетська, 16-а, м. Ужгород, Україна, індекс 88000, sofiia.melnyk@uzhnu.edu.ua

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЗУБОЩЕЛЕПНИХ АНОМАЛІЙ ТА СОМАТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ СТАРШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ

Мета дослідження – вивчити взаємодію зубощелепних аномалій та соматичної патології у дітей старшого шкільного віку м. Ужгорода у віці 15–18 років. **Методи дослідження.** Клінічні: стоматологічне обстеження дітей старшого шкільного віку м. Ужгорода у віці 15–18 років в діагностиці зубощелепних аномалій, видів прикусу з соматичною патологією; статистичні методи: пакет програми Microsoft Excel 2010, критерій для аналізу якісних ознак з поправкою Єйтса на неперервність. **Об'єкт дослідження:** 360 дітей старшого шкільного віку, які навчаються у загальноосвітніх навчальних закладах м. Ужгорода, батьки яких підписали інформовану згоду на стоматологічне обстеження. **Предмет дослідження:** стоматологічне обстеження у віковій групі: 15–18 років за традиційною схемою з поглибленим вивченням ортодонтичного статусу в умовах стоматологічного кабінету. Всього обстежено 360 дітей старшого шкільного віку, 198 (55%) хлопців і 162 (45%) дівчат. Інформацію про загальні захворювання отримали шляхом опрацювання даних

з індивідуальних медичних карт. **Наукова новизна.** Поширеність та розвиток зубощелепних аномалій знаходиться в тісному взаємозв'язку з іншими соматичними захворюваннями. Проведене нами дослідження дає змогу показати прямий взаємозв'язок між загальносоматичною патологією (захворювання ЛОР-органів, шлунково-кишкового тракту, ендокринної та кістково-м'язової систем) і аномаліями зубощелепної системи. Зважаючи на отримані нами статистичні показники, це сприятиме підвищенню якості надання стоматологічної допомоги. **Висновки.** Загальносоматична патологія безпосереднім чином впливає на формування зубощелепних аномалій у дітей старшого шкільного віку. Особливо ця закономірність відзначається при наявності таких порушень, як ЛОР-захворювання, захворювання кістково-м'язової та ендокринної систем, множинний карієс зубів. Взаємне поєднання деяких захворювань супроводжується різким зростанням поширеності зубощелепних аномалій, що наближається до 100%.

Ключові слова: зубощелепні аномалії, соматична патологія, підлітки.

V.S. Melnyk,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Children's Dentistry, Uzhhorod National University, 16 Universytetska street, Uzhgorod, Ukraine, post code 88000, volodymyr.melnyk@uzhnu.edu.ua

L.F. Horzov,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Uzhhorod National University, 16 Universytetska street, Uzhgorod, Ukraine, post code 88000, liudmyla.horzov@uzhnu.edu.ua

K.V. Zombor,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Children's Dentistry, Uzhhorod National University, 16 Universytetska street, Uzhgorod, Ukraine, post code 88000, kateryna.zombor@uzhnu.edu.ua

S.V. Melnyk,

Postgraduate Student at the Department of Therapeutic Dentistry, Uzhhorod National University, 16 Universytetska street, Uzhgorod, Ukraine, post code 88000, sofiia.melnyk@uzhnu.edu.ua

INTERCONNECTION OF DENTAL ANOMALIES AND SOMATIC PATHOLOGIES IN CHILDREN OF SENIOR SCHOOL AGE

The purpose of the study – is to study the mutual correlation of dental anomalies and somatic pathologies

in children of senior school age in Uzhgorod aged 15–18 years. **Research methods.** Clinical: Dental examination of children of senior school age in Uzhgorod at the age of 15–18 years in diagnostics of dental anomalies, species of bite with somatic pathology; Statistical methods: Microsoft Excel 2010 Package, criterion for analyzing high-quality signs with the ambitious amendment to continuity. **The object of research:** 360 children of senior school age studying in general educational institutions in Uzhgorod, whose parents signed informed consent to a dental examination. **Subject of research:** Dental examination in the age group: 15–18 years in a traditional scheme with in-depth study of orthodontic status in a dental office. In total, 360 children of senior school age were examined, 198 (55%) of boys and 162 (45%) girls. Information about general diseases was obtained by working out data from individual medical cards. **Scientific novelty.** The prevalence and development of dental anomalies is in close interconnection with other somatic diseases. The study conducted by us, allows you to show a direct interconnection between the unimportant pathology (illness of Lor organs, gastrointestinal tract, endocrine and bone and muscular systems) and anomalies of the toothpell system. Given the statistical indicators received by us, it will contribute to improving the quality of providing dental care. **Conclusions.** Samous pathology directly affects the formation of dental anomalies in children of older school age. Particularly given, the regularity is observed in the presence of such violations as ENT-diseases, diseases of bone and endocrine systems, multiple caries of teeth. The mutual combination of some diseases is accompanied by a sharp increase in the prevalence of dental anomalies approaching 100%. **Key words:** toothpit abnormalities, somatic pathology, adolescents.

Постановка проблеми. Збереження та зміцнення здоров'я молоді визначаються пріоритетними завданнями соціальної політики нашої держави. Стоматологічні захворювання займають одну з провідних позицій в загальній системі захворюваності населення України, питома вага їх становить понад 20% від загального числа осіб, які звертаються за медичною допомогою. Збільшення показників захворюваності на сучасному етапі свідчить про недостатність проведених профілактичних заходів [6, 8, 9].

Порушення в розвитку зубощелепного апарату завдають шкоди не тільки здоров'ю дитини, але й негативно впливають на її адаптацію в соціальному середовищі. Поширеність та розвиток зубощелепних аномалій (далі – ЗЩА) перебуває в тісному взаємозв'язку з іншими соматичними захворюваннями [1, 10].

В якості основних етіологічних чинників в розвитку ЗЩА зазвичай виділяють генетичні фактори і ранню втрату тимчасових або постій-

них зубів Також багато авторів відзначають наявність прямого взаємозв'язку між загальносоматичною патологією й аномаліями зубощелепної системи [3, 7].

Під час аналізу літературних джерел автори виділяють кілька основних груп захворювань, які мають найбільший вплив на поширеність зубощелепних аномалій: захворювання ЛОР-органів, шлунково-кишкового тракту, ендокринної та кістково-м'язової систем. Розвитку ЗЩА також сприяє затримка фізичного розвитку в результаті вторинного порушення обмінних процесів [2, 5, 11]. Однак недостатньо вивчено їхній вплив на ріст та розвиток зубощелепної системи.

Мета дослідження – вивчити взаємкореляцію зубощелепних аномалій та соматичної патології.

Матеріал та методи дослідження. Для досягнення поставленої мети в грудні 2020 року проведено стоматологічне обстеження у дітей старшого шкільного віку м. Ужгорода у віці 15–18 років. Стоматологічне обстеження проводили співробітники кафедри дитячої стоматології стоматологічного факультету УжНУ разом зі студентами 5 курсу під час проходження ними виробничої практики. Лікарі та студенти, які брали участь у стоматологічному огляді, попередньо пройшли курс навчання (калібровки) для забезпечення стандартного підходу в діагностиці зубощелепних аномалій та видів прикусу.

Об'єктами обстеження були діти старшого шкільного віку, які навчаються у загальноосвітніх навчальних закладах. Тільки підлітки, чий батьки підписали інформовану згоду на обстеження, були включені до вибірки. Критеріями виключення були: непідписання інформованої згоди та дітей з особливими потребами.

Стоматологічне обстеження проводилося відповідно до рекомендацій ВООЗ у віковій групі: 15–18 років за традиційною схемою з поглибленим вивченням ортодонтичного статусу в умовах стоматологічного кабінету. Дані клінічних спостережень фіксували в картах обстеження стану ротової порожнини. Всього було обстежено 360 дітей старшого шкільного віку, 198 (55%) хлопців і 162 (45%) дівчат. Що стосується їхнього віку, то середнє значення становило 14,17 ($\pm 1,06$) років з числа практично здорових дітей, що постійно проживають у даній місцевості. Інформацію про загальні захворювання у підлітків отримали шляхом опрацювання даних з індивідуальних медичних карт, діагноз в яких виставлявся на підставі діючої Міжнародної класифікації захворювань МКХ-10.

Для діагностики зубощелепних аномалій використовували класифікацію Д.А. Калвеліса [12]. Для оцінки потреби в ортодонтічному лікуванні використали клінічний індекс – Index Of Treatment Need (IOTN) описаний Brook and Shaw (1989) і модифікований Richmond (1990), який поєднує в собі естетичні компоненти (АС) та компоненти стоматологічного здоров'я (DHC), призначений для визначення наявності та орієнтовної оцінки вираженості зубощелепних аномалій безпосередньо при огляді пацієнта або за клінічними моделям зубних рідів [13].

Статистичну обробку матеріалу проводили з використанням пакету програми Microsoft Excel 2010. В оцінці відмінностей між двома вибірками використовували критерій (аналогічний критерію Стюдента t) для аналізу якісних ознак з поправкою Єйтса на неперервність. Оскільки обсяг вибірки досить великий і число ступенів свободи значно перевищує 200, критичне значення для критерію Стюдента і довірчого інтервалу складе 1,96–5%-вий і 2,58–1%-вий рівні значимості [4].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Ця робота є фрагментом НДР кафедри дитячої стоматології ДВНЗ «Ужгородський національний університет»: «Клініко-експериментальне обґрунтування підвищення якості лікування, діагностики та профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей» (номер державної реєстрації 0121U109292).

Результати дослідження та їх обговорення. З усіх оглянутих дітей старшого шкільного віку наявність супутніх захворювань не було відзначено лише у 130 (36,12 $\pm$ 0,85%). Всі інші 230 осіб (63,88 $\pm$ 0,85%) мали ті чи інші супутні захворювання. Найбільш поширені захворювання: патологія ЛОР-органів – 19,35 $\pm$ 0,82% (хронічний тонзиліт, гіпертрофія піднебінних мигдаликів, аденоїди, викривлення носової перегородки, хронічний риніт, синусит, ларинготрахеїт, туговухість, хронічний отит); захворювання кістково-м'язової системи – 17,28 $\pm$ 0,75% (плоскостопість, сколіоз, порушення постави, клишоногість, деформація грудної клітини, сколіотична постава, артралгія); порушення зору – 19,34 $\pm$ 0,76%; ендокринні порушення – 7,73 $\pm$ 0,65%, множинний карієс зубів – 9,21 $\pm$ 0,53%.

У середньому поширеність аномалій зубощелепної системи в підлітків по місту Ужгороду склала 58,22 $\pm$ 1,01%. За наявності будь-якої патології показник збільшується до 68,18 $\pm$ 1,14%. Якщо порівнювати цю цифру з поширеністю зубощелепних аномалій у практично здорових дітей (35,54 $\pm$ 1,57%), то відмінності значні –

32,64 $\pm$ 2,02% – і статистично достовірні ($Z \gg 2,58$ –1%-ний рівень значущості), довірчий інтервал – 35,54% $< p_1 - p_2 < 28,04\%$.

Іншими словами, за наявності будь-якої патології в дитячому віці порівняно з практично здоровими дітьми поширеність зубощелепних аномалій зростає з 33,42 $\pm$ 1,52% до 67,52 $\pm$ 1,27%, більш ніж удвічі.

Окремі види супутніх захворювань вказують на ще більш тісну кореляцію з зубощелепними аномаліями (рис. 1). При порівнянні показників із середніми даними по місту Ужгород відмінності завжди статистично достовірні ($Z \gg 2,58$ –1%-вий рівень значущості) і досить великі.

Вроджені вади розвитку зубощелепної системи (незрошення губи, піднебіння, альвеолярного відростка) завжди, в 100% випадків супроводжувалися аномаліями прикусу і положення зубів, що очевидно.

Високі показники поширеності ЗЩА у дітей з такими порушеннями, як ЛОР-захворювання, поєднується з ЗЩА в 85,17 $\pm$ 1,44% випадків, поширеність вище середнього показника на 28,64 $\pm$ 2,17%, і захворювання кістково-м'язової системи – 81,54 $\pm$ 1,63% – на 25,35 $\pm$ 2,41%.

При захворюваннях ендокринної системи та множинному карієсі зубів захворюваність дещо нижча – 72,11 $\pm$ 3,06% (вище середнього показника на 15,73 $\pm$ 3,56%) і 74,57 $\pm$ 2,67% (вище на 17,34 $\pm$ 3,35%).

Такі захворювання, як анемія, бронхолегенева патологія, захворювання шлунково-кишкового тракту і дислалія (розлад мовлення), також показали досить високу ступінь кореляції з зубощелепними аномаліями (від 75% до 80%), проте через обмеженість вибірки статистичний аналіз зробити складно, оскільки всі результати на межі статистичної достовірності.

За наявності в анамнезі двох і більше захворювань поширеність зубощелепних аномалій зростає до 80,12 $\pm$ 1,45%, а взаємне поєднання деяких захворювань супроводжується різким зростанням поширеності аномалій зубощелепної системи, яка наближається до 100%.

Можливо, подібне поєднання загальносоматичної патології та зубощелепних аномалій можна вважати симптомокомплексом, проте в рамках даного дослідження це не можна ні підтвердити, ні спростувати. Для подібних висновків необхідні більш детальні дослідження з великим обсягом вибірки і ретельним їх опрацюванням.

Висновки. Таким чином, на підставі отриманих нами даних можна зробити висновок,



Рис. 1. Поширеність зубощелепних аномалій при супутніх захворюваннях у дітей старшого шкільного віку

що загальносоматична патологія безпосереднім чином впливає на формування зубощелепних аномалій у дітей старшого шкільного віку. Особливо ця закономірність відзначається при наявності таких порушень, як ЛОР-захворювання, захворювання кістково-м'язової та ендокринної систем, множинний карієс зубів. Взаємне поєднання деяких захворювань супроводжується різким зростанням поширеності зубощелепних аномалій, що наближається до 100%.

Література:

1. Бойцанюк С.І., Фалінський М.М., Островський П.Ю. Поширеність зубощелепних аномалій серед дітей шкільного віку міста Тернополя. *Young Scientist*. 2017; 5 (45): 57–60.
2. Голованова І.А., Ляхова Н.О. Медико-соціальне обґрунтування оптимізованої моделі надання ортодонтичної допомоги дитячому населенню на регіональному рівні. *Економіка і право охорони здоров'я*. 2018; 2 (8): 11–16.
3. Дорошенко С.І., Кульгінський Є.А. Розповсюдженість зубощелепних аномалій та деформацій, а також дефектів зубів та зубних рядів серед дітей шкільного віку м. Києва. *Вісник стоматології*. 2009; 2: 76–81.
4. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика – Санкт-Петербург : Фолиант; 2003. 432 с.
5. Казакова Р.В., Мельник В.С., Булей Л.Ф. Рівень стоматологічної захворюваності у підлітків м. Ужгорода. *Вісник стоматології*. 2012; 4(81): 103–105.

6. Каськова Л.Ф., Тараненко Н.М. Поширеність зубощелепних аномалій та стан твердих тканин зубів і тканин пародонта в дітей 11–16 років. *Український стоматологічний альманах*. 2005; 1: 51–54.

7. Костенко Є.Я., Мельник В.С. Поширеність та структура зубощелепних аномалій у дітей Закарпатської області. *Науковий вісник Ужгородського університету*. Сер. : Медицина. 2016; 1. (53): 102–105.

8. Лучинський М.А. Частота зубощелепних аномалій та деформацій у дітей різних адаптивних типів Прикарпаття. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2013; 1: 31–34.

9. Мельник В.С., Горзов Л.Ф. Поширеність зубощелепових аномалій у дітей в залежності від особливостей сімейного анамнезу. Збірник наукових праць III Міжнародного наукового конгресу молодих вчених Європи м. Відень, Австрія. 2019. 109–112.

10. Мірчук Б.М., Деньга А.Е., Завойко О.Б. Вплив зубощелепних аномалій на стан функціональних реакцій і неспецифічної резистенції дітей. *Інновації в стоматології*. 2013; 1: 30–34.

11. Міськів А.Л., Безвушко Е.В. Структура зубощелепних аномалій у дітей Львівської області. *Acta medica Leopoliensia*. 2015; 21 (2): 10–13.

12. Ортодонтія. Зубощелепні аномалії та деформації – Dentognathic Anomalies and Deformation / П.С. Фліс та ін. Київ : ВСВ «Медицина»; 2015. 176 с.

13. Use of orthodontic treatment needs indices for oral health survey Mater Sociomed / Enita Nakas et al. 2016 Apr; 28(2): 138–140.

References:

1. Boitsaniuk S.I., Falinskyi M.M., Ostrovskyi P.Iu. Poshyrenist zuboshchelepnykh anomalii sered ditei shkilnoho viku mista Ternopolia. *Young Scientist*. 2017; 5 (45): 57–60. [in Ukrainian].
2. Holovanova I.A., Liakhova N.O. Medyko-sotsialne obgruntuvannia optymizovanoi modeli nadannia ortodontychnoi dopomohy dytiachomu naselenniu na rehionalnomu rivni. *Ekonomika i pravo okhorony zdorovia*. 2018; 2 (8): 11–16. [in Ukrainian].
3. Doroshenko S.I., Kulhinskyi Ye.A. Rozpovsiudzenist zuboshchelepnykh anomalii ta deformatsii, a takozh defektiv zubiv ta zubnykh riadiv sered ditei shkilnoho viku m. Kyieva. *Visnyk stomatolohii*. 2009; 2: 76–81. [in Ukrainian].
4. Zaitsev V.M., Lyfliandskyi V.H., Marynkyn V.Y. *Prykladnaia medytsynskaia statystyka* – SPb: Folyant; 2003. 432 s. [in Russian].
5. Kazakova R.V., Melnyk V.S., Bulei L.F. Riven stomatolohichnoi zakhvoriuvanosti u pidlitkiv m. Uzhhoroda. *Visnyk stomatolohii*. 2012; 4(81): 103–105. [in Ukrainian].
6. Kaskova L.F., Taranenko N.M. Poshyrenist zuboshchelepnykh anomalii ta stan tverdykh tkanyn zubiv i tkanyn parodonta v ditei 11–16 rokiv. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*. 2005; 1: 51–54. [in Ukrainian].
7. Kostenko Ye.Ia., Melnyk V.S. Poshyrenist ta struktura zuboshchelepnykh anomalii u ditei Zakarpatskoi oblasti *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Ser.: Medytsyna*. 2016; 1. (53): 102–105. [in Ukrainian].
8. Luchynskyi M.A. Chastota zuboshchelepnykh anomalii ta deformatsii u ditei riznykh adaptyvnykh typiv Prykarpattia *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy*. 2013; 1: 31–34. [in Ukrainian].
9. Melnyk V.S., Horzov L.F. Poshyrenist zuboshchelepnykh anomalii u ditei v zalezhnosti vid osoblyvosti simeinoho anamnezu. *Zbirnyk naukovykh prats III Mizhnarodnoho naukovoho konhresu molodykh vchenykh Yevropy m. Viden, Avstriia*. 2019. 109–112. [in Ukrainian].
10. Mirchuk B.M., Dienha A.E., Zavoiko O.B. Vplyv zuboshchelepnykh anomalii na stan funktsionalnykh reaksii i nespetsyfichnoi rezystentsii ditei. *Innovatsii v stomatolohii*. 2013; 1: 30–34. [in Ukrainian].
11. Miskiv A.L., Bezvushko E.V. Struktura zuboshchelepnykh anomalii u ditei Lvivskoi oblasti *Acta medica Leopoliensia*. 2015; 21 (2): 10–13. [in Ukrainian].
12. Flis P.S. Ortodontiia. Zuboshchelepni anomalii ta deformatsii – Dentognathic Anomalies and Deformation // P.S. Flis, H.P. Leonenko, V.V. Filonenko, N.M. Doroshenko / – K.: VSV "Medytsyna"; 2015. 176 s. [in English].
13. Enita Nakas, Alisa Tiro, Lejla Redzepagic Vrazalica, Dzana Hadzihanovic, Vildana Dzemic. Use of orthodontic treatment needs indices for oral health survey. *Mater Sociomed*. 2016 Apr; 28(2): 138–140.

ОГЛЯДИ

УДК 611.013.395:602.9

DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2021-41-3.6>

О.І. Годованець,

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри стоматології дитячого віку, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, індекс 58002, office@bsmu.edu.ua

К.Л. Гальчук,

асистент кафедри стоматології дитячого віку, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, індекс 58002, office@bsmu.edu.ua

Т.І. Муринок,

асистент кафедри стоматології дитячого віку, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, індекс 58002, office@bsmu.edu.ua

Е.О. Саука,

студентка стоматологічного факультету, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, індекс 58002, office@bsmu.edu.ua

МЕЗЕНХІМАЛЬНІ СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ ОДОНТОГЕННОГО ПОХОДЖЕННЯ: ПЕРСПЕКТИВИ ТА МОЖЛИВОСТІ РЕГЕНЕРАТИВНОЇ МЕДИЦИНИ

Мета: Провести аналіз літературних джерел у напрямку науково-теоретичних та клінічних аспектів щодо можливостей використання мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з різних джерел щелепно-лицевої ділянки.

Матеріали і методи: Під час дослідження використано бібліосемантичний метод та структурно-логічний аналіз. Для пошуку сучасної наукової літератури були використані електронні бази даних PubMed, MEDLINE, Scopus, Web of Science та EMBASE за ключовими словами «regenerative medicine», «regenerative dentistry», «stem cells», «dental mesenchymal stem cells», «stem cell therapy», «tissue engineering».

Висновки: На основі проведеного аналізу літератури прослідковується неабиякий інтерес науковців до стовбурових клітин одонтогенного походження та їх використання у регенеративній практиці не лише стоматологічного спрямування, але і для лікування соматичних хвороб різного генезу. Це пов'язано із неінвазивним та більш простим методом забору матеріалу, порівняно із кістковим мозком людини чи ембріональними тканинами. Стовбурові клітини різняться за походженням, диференційною активністю

та джерелом їх отримання, а також мають вагомий потенціал до диференціації за напрямком різних клітинних ліній залежно від впливу факторів росту та живильного середовища. При одержанні нових чистих культур вдається встановити їх походження шляхом ідентифікації експресії маркерів, характерних для стовбурових клітин. Тим не менш, незважаючи на високі очікування від подальшого розвитку регенеративної терапії, науковцям необхідно детальніше вивчити можливості використання цих клітин на етапах клінічного випробування, дослідити імунологічну поведінку стовбурових клітин одонтогенного походження в тому чи іншому середовищі.

Ключові слова: регенеративна медицина, регенеративна стоматологія, стовбурові клітини, мезенхімальні стовбурові клітини зубів, тканинна інженерія.

О.І. Godovanets,

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Paediatric Dentistry, Bukovinian State Medical University, 2 Teatralna Square, Chernivtsi, Ukraine, postal code 58002, office@bsmu.edu.ua

K.L. Halchuk,

Assistant of the Department of Paediatric Dentistry, Bukovinian State Medical University, 2 Teatralna Square, Chernivtsi, Ukraine, postal code 58002, office@bsmu.edu.ua

T.I. Murinyuk,

Assistant at the Department of Paediatric Dentistry, Bukovinian State Medical University, 2 Teatralna Square, Chernivtsi, Ukraine, postal code 58002, office@bsmu.edu.ua

Ye.O. Sauka,

Student of Dental Faculty, Bukovinian State Medical University, Teatralna Square, 2, Chernivtsi, Ukraine, postal code 58002, office@bsmu.edu.ua

ODONTOGENIC MESENCHYMAL STEM CELLS: PROSPECTS AND POSSIBILITIES OF REGENERATIVE MEDICINE

Objective: To analyze the literature in the direction of scientific-theoretical and clinical aspects of the possibilities of using mesenchymal stem cells obtained from different sources of the maxillofacial area.

Research methods: In the course of the research the bibliosemantic method and structural-logical analysis were used. A literature search was done using electronic databases PubMed, MEDLINE, Scopus, Web of Science and EMBASE by keywords "regenerative medicine", "regenerative dentistry", "stem cells", "dental mesenchymal stem cells", "stem cell therapy", "tissue engineering".

Conclusions: Based on the analysis of the literature, there is a great interest of scientists in dental stem cells and their use in regenerative practice, not only for dental purposes, but also for the treatment of somatic diseases of various origins. This is due to the non-invasive and simpler method of material collection, compared to human bone marrow or embryonic tissues. Stem cells differ in origin, differential activity and source, and have a significant potential for differentiation in the direction of different cell lines depending on the influence of growth factors and nutrient medium. After obtaining new pure cultures, it is possible to establish their origin by identifying the expression of distinctive markers of stem cells. However, despite the high expectations from the further development of regenerative therapy, scientists need to study deeper the possibilities of using these cells in the clinical trial, to investigate the immunological behavior of stem cells of odontogenic origin in varied environments.

Key words: regenerative medicine, regenerative dentistry, stem cells, dental mesenchymal stem cells, tissue engineering.

Вступ. Новим перспективним напрямком розвитку медичної науки стає галузь регенеративної медицини, яка вивчає можливість лікування різних захворювань із використанням стовбурових клітин. Аутогенні стовбурові клітини забезпечують регенерацію тканин з низькою ймовірністю розвитку імунної відповіді з боку захисної системи організму. Регенеративна медицина є сучасним напрямком та сферою дослідження можливостей лікування захворювань тяжкого перебігу шляхом заміщення ушкоджених структур за допомогою клітинної терапії або тканинної інженерії [1].

Завдяки дослідженням останнього десятиліття були винайдені нові джерела використання стовбурових клітин, удосконалені методи лікування захворювань різної етіології, зокрема, вдалося регенерувати та замінити тканини багатьох органів, таких як шкіра, серце, нирки, печінка і навіть виправити деякі вроджені вади [2]. Водночас із популяризацією регенеративної медицини високого попиту серед науковців набула і регенеративна стоматологія. Цей напрямок заснований на синергічному використанні біоміметичних середовищ, факторів росту та стовбурових клітин, а саме клітин мезенхімального одонтогенного походження, у межах стоматологічних маніпуляцій [3]. Регенеративна стоматологія націлена забезпечити «біологічну альтернативу» заміщення та регенерації органів ротової порожнини та тканин зубів, що наразі відновлюються стоматологічними матеріалами або замінюються протезними конструкціями. Одонтогенні стовбурові клітини мають низку переваг у використанні, серед яких доступність забору матеріалу й аутогенне походження клітин.

Однак, оскільки технології застосування стовбурових клітин ще перебувають у зародковому стані, для досягнення успішних клінічних випробувань необхідна міждисциплінарна співпраця та інтеграція. Методологія тканинної інженерії в поєднанні з глибоким розумінням біології є потужними інструментами для більш широкого спектру застосування стовбурових клітин у різних напрямках медицини. Численні дослідження свідчать про успішне вивчення окремих факторів тканинної інженерії та навіть успіхи у відновленні тканин чи певних їх структур, однак створення повноцінного зубного органу разом із розвиненим пародонтом усе ще залишається викликом для сучасних дослідників. Для вирішення цієї проблеми вчені у всьому світі шукають безпечні, ефективні та легкодоступні джерела стовбурових клітин з високим потенціалом диференціації для регенеративної медицини. Тому систематизація теоретичних знань та клінічних досліджень у цьому напрямку є підґрунтям для подальшого вибору та розробки найоптимальніших методів регенерації та їх успішного застосування у практичній медицині.

Мета. Провести аналіз літературних джерел у напрямку науково-теоретичних та клінічних аспектів щодо можливостей використання мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з різних джерел щелепно-лицевої ділянки.

Матеріали і методи. Під час дослідження використано бібліосемантичний метод та структурно-логічний аналіз. Для пошуку сучасної наукової літератури були використані електронні бази даних PubMed, MEDLINE, Scopus, Web of Science та EMBASE за ключовими словами «regenerative medicine», «regenerative dentistry», «stem cells», «dental mesenchymal stem cells», «stem cell therapy», «tissue engineering».

Результати та їх обговорення. Стовбурові клітини – це незрілі клітини, які характеризуються високим потенціалом проліферації та диференціації за різними клітинними лініями залежно від сигналів внутрішнього та зовнішнього біологічного середовища. Ці неспеціалізовані клітини мають дві важливі характеристики: по-перше, вони здатні до самостійного відновлення шляхом поділу клітин навіть після тривалих періодів призупиненого поділу генетичними сигналами, по-друге, за певних фізіологічних чи експериментальних умов вони можуть утворювати функціональні клітини тієї чи іншої тканини або органу [4].

Загальноприйняте визначення стовбурових клітин говорить про те, що ці клітини можуть

піддаватися поділу в необмеженій кількості [5], підтримуючи початковий склад у межах тканин та органів. Стовбурові клітини відрізняються від інших типів клітин організму тим, що вони здатні підтримувати самооновлення та є малодиференційованими клітинами, у результаті поділу яких утворюються тотожні дочірні, які надалі, у разі отримання біологічного сигналу, можуть набувати ознак більш вираженої проліферації та диференціації морфологічних і функціональних властивостей, що визначає їхню наступну спеціалізацію. Диференціацію можна впізнати за зміною морфології клітини та шляхом виявлення тканиноспецифічних білків [6]. Стовбурові клітини можуть залишатися в спокої (неподільними) протягом тривалого часу, доки вони не активізуються фізіологічною потребою для підтримання пулу клітин нормальної тканини. Також активаторами їхньої проліферації та диференціації стають хвороби або травми органів і тканин. Таким чином, першочергова роль стовбурових клітин полягає в підтримці та репарації тканини, в якій вони виявляються [7].

Джерела стовбурових клітин. Є два першоджерела стовбурових клітин: ембріональні та постнатальні. Також нещодавно штучно були створені індуковані плюрипотентні стовбурові клітини за допомогою генетичних маніпуляцій над соматичними клітинами [8].

У 2006 році лікар Яманака виявив, що зрілі фібробласти шкіри дорослих мишей можуть бути перепрограмовані в ембріональні клітини шляхом введення за допомогою ретровірусів чотирьох генетичних факторів: Oct3/4, Sox2, Klf4 та c-Мус. Отримані клітини були названі індукованими стовбуровими клітинами [9]. Вже через рік після проведеного експерименту на мишах подібні результати були отримані в аналогічних дослідженнях на клітинах шкіри людини [8, 10], які відкрили нові можливості для генерування еквівалента стовбурових клітин з соматичних для кожного конкретного пацієнта [11].

Ембріональні стовбурові клітини можуть бути виділені на ранніх стадіях ембріогенезу з внутрішньої клітинної маси бластоцистів. І хоча ембріональні стовбурові клітини мають тривалий термін життя і потужний потенціал диференціації, біоетичні аспекти, пов'язані з їхнім джерелом та методом отримання, зосередили увагу на дослідженнях постнатальних стовбурових клітин [12, 13].

Більшість стовбурових клітин постнатального періоду, або, як їх ще називають, соматичні стовбурові клітини, є мультипотентними. Пере-

вага їх використання зумовлена здатністю диференціюватися майже в будь-які стадії клітинних ліній [14], а також їхніми імунологічними властивостями, зокрема протизапальною, імуnoreгуляторною та імунодепресивною активністю, що сприяють реакції імунологічної толерантності організму у відповідь на їх введення з метою відновлення пошкоджених структур [15].

Мезенхімальні стовбурові клітини (mesenchymal stem cells, MSCs) беруть участь у рості та розвитку, загоєнні ран і заміні клітин, які щодня втрачаються під час фізіологічних та патологічних процесів. Дослідження різних авторів (Y.K. Choi et al., M.J. Kim et al. 2016, W.T Su et al. 2014) показали, що вони зумовлюють регенерацію нейронів, клітин печінки та скелетних м'язів після їх введення у пошкоджених ділянках на етапах як доклінічного, так і клінічного дослідження [16-18]. Ця якість робить їх потужним потенційним інструментом для тканинної інженерії та відновлення тканин. Найбільш вивченими є MSCs, виділені з кісткового мозку, де вони містяться у своєрідному депо. Проте популяції стовбурових клітин можна виділити і з різних тканин щелепно-лицевої ділянки: пульпи зубів, тимчасових зубів, що випали, періодонтальної зв'язки, зубних фолікулів, альвеолярних кісток, апікального сосочка, зубних зачатків та ясен [3, 17, 19, 20, 21, 22, 23].

Мезенхімальні стовбурові клітини одонтогенного походження (dental mesenchymal stem cells, DMSCs). На початку 2000-х років вченими (Gronthos S. et al., Erices et al., Mitchell et al. 2003, Zuk et al. 2001) було доведено належність клітин-попередників одонтобластів до стовбурових. Відбулося це під час проведення порівняльного дослідження м'яких тканин пульпи зуба з тканиною кісткового мозку, в якій депонуються MSCs. У результаті науковці отримали подібні між собою культури клітин, які мали однакову проліферативну здатність, містили подібні фактори росту та компоненти мінералізованого матриксу. Отримані результати дали змогу прирівняти попередників одонтобластів до стовбурових клітин з подібними властивостями – мезенхімальних малодиференційованих клітин кісткового мозку. Наступні дослідження DMSCs були спрямовані на пошук методів отримання та ізоляції клітин, а також опис популяцій з генетичної, молекулярної, морфологічної, функціональної та імунологічної точки зору [20].

Натепер використовують 2 методи ізоляції DMSCs. Перший метод – це перетравлення ферментами. Досліджуваний матеріал подрібнюють

на шматки та перетравлюють у розчині колагенази I типу та диспази (Huang et al. 2006). Перетравлена тканина збирається і пропускається через сітчастий фільтр для отримання одноклітинної суспензії. Інший метод – експлантаційна культура, коли тканина досліджуваного матеріалу розрізається на шматочки розміром приблизно 1 мм³, а потім висівається у чашки Петрі або пробірки. Для отримання чистої лінії клітин проводять наступні посіви до одержання бажаних культур. У 2013 році вчені з Бельгії (Hilkens P. et al.) довели, що обидва методи можуть бути ефективно застосовані для ізоляції відповідних аутологічних DMSCs, проте перший метод у різних дослідженнях зустрічається частіше [24].

Стовбурові клітини пульпи зуба (dental pulp stem cells, DPSCs) були першим типом DMSCs, отриманим шляхом ферментативного перетравлення тканини пульпи видалених третіх молярів. Ці мультипотентні клітини демонстрували типову фібробластоподібну морфологію [20]. Після ізоляції DPSCs вчені (Gronthos et al. 2000; Gronthos et al. 2002; Struys et al. 2010) проводили посів у різних середовищах і одержали різні колонії клітин, таким чином було продемонстровано їх широкий диференційний потенціал: дентиногенний, остеогенний, адипогенний, нейрогенний, хондрогенний та міогенний. Більш того, дослідження Gronthos et al. та Huang et al. (2010) показали, що DPSCs, водночас із можливістю диференціюватися в одонтобласти *in vitro*, здатні утворювати організований дентино-пульпоподібний комплекс разом із одонтобластами при висіванні на скаффолд і трансплантації мишам з ослабленим імунітетом. DPSCs спроможні синтезувати великий обсяг мінералізованої матриці, що дає підстави стверджувати про перспективність використання цих клітин у майбутніх методах регенеративної стоматологічної практики [25, 26, 27].

Незначна популяція стовбурових клітин знаходиться у тканині **періодонтальної зв'язки зуба (periodontal ligament stem cells, PDLSCs)** як підтримуюча популяція клітин, що відповідає за регенерацію структури та функцій періодонту у разі пошкоджень. У 2004 році американські вчені B.M. Seo et al. проводили дослідження для оцінки здатності до регенерації тканин та відновлення пародонта шляхом пересадження людських PDLSCs мишам з ослабленим імунітетом. Результат показав успішну трансплантацію цих клітин, що свідчить про те, що періодонт містить стовбурові клітини, які потенційно можуть генерувати цемент та періодонтоподібну тканину *in vivo*.

Трансплантація PDLSCs, культивованих *in vitro*, є новим терапевтичним підходом до реконструкції тканин, зруйнованих захворюваннями пародонта [28, 29].

У 2006 році були знайдені та ізольовані **стовбурові клітини з апікального сосочка (stem cells from the apical papilla, SCAP)** недорозвинutoго зуба та описані їхні властивості командою науковця W. Sonoyama et al [30]. У своїх дослідженнях вони провели успішну трансплантацію SCAP від людини до моделі міні-свині для формування кореня, який був здатний підтримувати порцелянову коронку. Апікальний сосочок представлений м'якою сполучною тканиною, яка нещільно прикріплюється до верхівок коренів несформованих постійних зубів і яку легко можна відокремити стоматологічним пінцетом. Варто зазначити, що SCAP можуть бути виділені лише у певному проміжку часу, оскільки в процесі формування зуба апікальний сосочок диференціюється у тканини кореневої пульпи. Ці клітини володіють високою експресією антиапоптичного білка сурвівіну, пов'язаного з тривалістю життя та проліферацією [24].

Окрім вищевказаних джерел, **стовбурові клітини простежуються і у тканині зубного фолікула (dental follicle progenitor cells, DFPCs)**, яку можна отримати від видаленого зачатку третього моляра. Це зародкова тканина, яка складається з колагеноподібної стромы, містить дрібні судини та клітини навколо них [31, 32]. Німецькими вченими F. Völlner et al. (2009) під час дослідження одноклітинної суспензії, отриманої в результаті механічної обробки та ферментації зубних фолікулів, виділено недиференційовані стовбурові клітини та фібробласти, що можуть утворювати колонії щонайменше впродовж 6 пасажів та диференціюватися у функціональні клітини тканин, такі як фібро-, osteo-, цементобласти та нейрони (включаючи гліальні клітини) [33].

Перспективним джерелом стовбурових клітин одонтогенного походження також є **стовбурові клітини пульпи молочних зубів, що отримана під час зміни тимчасового прикусу на постійний (stem cells from human exfoliated deciduous teeth, SHED)**. Науковцями з Американського національного інституту стоматологічних та черепно-лицевих досліджень M. Miura et al. (2003) встановлено, що SHED є популяцією з високим рівнем проліферації та є клоногенними. Після трансплантації *in vivo* було виявлено, що популяції цих клітин індукують формування кісток, генерують утворення дентину і навіть здатні експресувати нейронні маркери у тканині головного

мозку мишей. Для виділення стовбурових клітин одноклітинні суспензії отримували із коронкової пульпи і поміщували в рідкому культуральному середовищі. Для перевірки здатності SHED утворювати одонтобласти, ex-vivo вирощені клітини пересаджували мишам з ослабленим імунітетом. Трансплантовані клітини диференціювали у alu-позитивні одонтобласти, які безпосередньо належать до дентиноподібних структур. Важливо зазначити, що регенований дентин був імуно-реактивним до дентин-сіалофосфопропротеїнових (DSPP) антитіл, що свідчить про здатність диференціації в одонтобласти in vivo [34].

Нову перспективну популяцію було виявлено в мезенхімі зачатків третіх молярів, так звані **прогеніторні клітини зубних зачатків (tooth germ progenitor cells, TGPCs)** [35]. Їх популяцію можна розширити та підтримати майже на 60 поділів, протягом яких вони зберігають свою веретеноподібну морфологію і високий рівень проліферації. TGPCs подібні за диференційною здатністю до інших популяцій DPSCs, серед яких підтримується здатність диференціюватися в адипоцити, остеобласти, одонтобласти, хондроцити, гепатоцити та нейрони. У своїх дослідженнях M.E. Yalvac et al. (2011) провели імплантацію гідроксиапатиту у комбінації з TGPCs, що призвела до формування нової кісткової тканини із присутністю остеоцитів у новоутвореному кістковому матриксі та активних остеобластів кубоподібної форми на поверхні матриці. Також TGPCs можуть диференціюватися in vitro в клітини з морфологічними, фенотиповими та функціональними характеристиками гепатоцитів, що свідчить про те, що можна використовувати цю популяцію клітин у лікуванні захворювань печінки [36]. У 2010 році Yalvac M. et al. виділили TGSCs із видалених зачатків третього моляра, кріоконсервували їх при -80 °C протягом 6 місяців. Після цього TGSCs експресували ті ж поверхневі антигени, що були типові і для незаморожених TGSCs. Кріоконсервовані TGSCs змогли диференціюватися на osteo-, адипоцити та нейрогенні клітини. Вони також показали нормальний каріотип після великої кількості подвоєнь популяції [36].

Стовбурові клітини вдалося одержати також з тканин **ясен ротової порожнини (gingival mesenchymal stem cells, GMSCs)**, які доступні для виділення з мінімальним дискомфортом [37]. GMSCs є клоногенними, здатні до самовідновлення, демонструють мультипотентну здатність до диференціації, а також володіють імуномодуючими властивостями [38, 39]. Q. Zhang et al.

(2009) провели клітинну терапію із застосуванням системної інфузії GMSCs при експериментальному коліті, що значно покращувало як клінічну, так і гістопатологічну тяжкість запалення, відновлювало пошкоджені тканини слизової оболонки шлунково-кишкового тракту та пригнічувало загальну активність захворювання у мишей. Терапевтичний ефект GMSCs був опосередкований, зокрема, придушенням запальних інфільтратів, цитокінів/медіаторів та посиленою інфільтрацією регуляторних Т-клітин, експресією протизапального цитокіну IL-10 у ділянках товстої кишки. Таким чином, GMSCs можуть функціонувати як імуномодуючий та протизапальний компонент імунної системи in vivo. Цікаво те, що GMSCs характеризуються високою активністю теломери у довготривалих культурах і не є пухлинно-генними [39]. GMSCs володіють багатолінійним потенціалом диференціації, здатністю до самовідновлення та утворення сполучнотканинних структур in vivo, а також мінеральну, жирову та хрящоподібну структури in vitro. Дослідження також продемонстрували, що GMSCs мають остеогенний потенціал диференціації in vivo після інкубації в osteo-індукуючому середовищі in vitro [40]. Ці властивості свідчать про те, що клінічне застосування GMSCs є перспективним для регенерації та відновлення тканин.

Успішне виділення та культивування **мезенхімальних стовбурових клітин альвеолярного гребеня (alveolar bone mesenchymal stem cells, ABMSCs)** було проведено командою науковця Matsubara. Ізольовані клітини після культивування характеризувалися веретеноподібною морфологією, пластичною адгезією та здатністю до формування колоній. ABMSCs можуть диференціювати в остеобласти з високою експресією лужної фосфатази [22]. Ця популяція клітин виражає також хондрогенний та адипогенний потенціали, подібні до інших популяцій стовбурових клітин [41].

Маркери стовбурових клітин. Для визначення походження клітин використовують різні методи дослідження з ідентифікацією специфічних білків, які, залежно від їх розташування, можуть бути позаклітинними або внутрішньоклітинними маркерами-ідентифікаторами. Стовбурові клітини, вилучені з тканини пульпи зуба, під час одонтогенезу розвиваються з мезенхіми, тому під час ідентифікації цих клітин досліджують експресію маркерів, специфічних для клітин мезенхімального походження.

M. Yalvac et al. провели аналіз проточної цитометрії TGSCs, які були позитивними щодо

CD73, CD90, CD105 та CD166, але негативними для CD34, CD45 та CD133, вказуючи на те, що ці клітини є MSCs [36]. А також TGSCs схильні до експресії генів, пов'язаних із властивостями плюрипотентних клітин (nanog, Oct4, Sox2, Klf4 та c-Myc) [36–37].

За допомогою імуногістохімічних досліджень були виявлені клітини (DPSCs) навколо кровеносних судин коронкової пульпи, що здатні експресувати STRO-1 та CD146 – два ранніх маркери MSCs. SHED експресували остеогенні та ангіогенні маркери, такі як ALP, MEPE, bFGF, а також ендостатин. M. Miura et al. (2003) проводили дослідження потенціалу диференціації клітин популяції SHED у мінералізовану тканину. Відповідно до результатів імуноблотингу, різні маркери кісткової тканини, серед яких CBFA1, ALP, MEPE та кістковий сіалопротейн, експресуються популяцією клітин під час культивування [34]. DFSCs містять такі маркери, як Nestin та Notch-1, а також інші типові маркери MSCs, такі як CD105. Популяції клітин PDLSCs та SCAP також характеризуються експресією STRO-1 та CD146 [30]. Під час досліджень у 2004 році PDLSCs демонстрували експресію специфічного маркера фактору транскрипції сухожиль [27]. Маркер CD24 відрізняє SCAP від DMSCs з інших джерел. Крім того, M. Jamal et al. (2015), R. Patil et al. (2014), A. Bakoroulou et al., N.B. Ruparel et al. (2013) виявили експресію таких маркерів, як CD13, CD24, CD29, CD44, CD49, CD51, CD56, CD61, CD73, CD90, CD105, CD106, CD166, NOTCH3 та віментин [23, 42–44]. Водночас, SCAP не експресують CD14, CD18, CD34, CD45, CD117 та CD150, що вказує на те, що вони не мають гемопоетичного походження [30].

Дослідження F. Wang et al. показали, що GMSCs мають гомогенний імунофенотип CD34-, CD45-, CD29+, CD105+, CD90+, STRO-1+ [40]. Клітини популяції ABMSCs експресують поверхневі маркери стовбурових клітин CD73, CD90, CD105 та STRO-1 та є негативними при експресії гемопоетичних маркерів CD14, CD34 та CD45 [22]. Правильна ідентифікація стовбурових клітин є базовим етапом для подальшого успішного їх культивування та використання у клінічній практиці з прогнозованим результатом.

Клітинні матриці (скаффолди) та фактори росту є невід'ємними компонентами тканинної інженерії. Описано кілька критеріїв ідеального скаффолду, включно з хімічною стабільністю, механічною міцністю, біосумісністю, контролюваною деградацією, адгезією та проліферацією

клітин. Матеріали клітинних матриць, що мають потенціал для регенеративної стоматології, включають природні полімери (наприклад, колаген, хітозан, альгінат та гіалуронову кислоту); синтетичні матеріали (наприклад, полігліколеву кислоту, полімолочну кислоту, полімолочну полігліколеву кислоту) та біоактивну кераміку (наприклад, гідроксиапатит та біоскло) [24, 45, 46]. Хоча, ці матриці показали ефективність у спробах регенерації зубів, потенційна проблема їхнього використання пов'язана з ризиком зараження та запалення, що спонукає до дослідження нових незалежних методів та протоколів регенерації [46].

У цьому контексті було описано новий підхід, згідно з яким були створені тривимірні клітинні конструкції без скаффолдів, але із застосуванням термореактивного гідрогелю та з використанням DPSCs. Їхня життєздатність оцінювалась *in vitro* та *in vivo* під час регенерації зубної пульпи [47]. Результати через 6 тижнів після імплантації свідчать про утворення пульпоподібних тканин з багатими кровеносними судинами в кореновому каналі попередньо депульпованого зуба.

Велика кількість факторів росту використовується для регулювання проліферації та індукції диференціації стовбурових клітин у бажані клітини; ці молекули зв'язуються зі специфічними рецепторами, пов'язаними з клітинною мембраною, тим самим мобілізуючи каскад реакцій та процесів, що призводить до утворення тканин [48, 49]. Наприклад, кістковий морфогенетичний білок (BMP)-2 опосередковує зумовлену дентином одонтобластичну диференціацію стовбурових клітин пульпи зубів. З іншого боку, трансформуючий фактор росту β (TGF- β) може стимулювати диференціювання клітин, подібних до одонтобластів, та опосередковану DPSCs мінералізацію [48].

Епідермальний фактор росту (EGF) відіграє роль підсилювача остеогенної диференціації, оскільки він здатний збільшити мінералізацію позаклітинного матриксу. EGF стимулює ангіогенез та васкуляризацію. Дослідження Н.Н. Енезеї et al. у 2020 році показали, що цей фактор росту прямопропорційно сприяє активації як проліферації DPSCs, так і їх диференціації [50]. Відомо, що інсуліноподібні фактори росту (IGF) модулюють ключові властивості DPSCs, такі як швидкість їх проліферації, потенціал диференціації та мінералізації [51]. Тому встановлення відповідних факторів росту або їх комбінацій, які сприятимуть регенерації зубного комплексу або суміжних структур, є важливим напрямком досліджень.

Висновки. На основі проведеного аналізу літератури прослідковується неабиякий інтерес науковців до стовбурових клітин одонтогенного походження та їх використання у регенеративній практиці не лише стоматологічного спрямування, але і для лікування соматичних хвороб різного генезу. Це пов'язано із неінвазивним та більш простим методом забору матеріалу порівняно з використанням кісткового мозку людини чи ембріональних тканин, що може порушувати деякі моральні та етичні принципи. Тому останнім часом увагу дослідників із різних країн усе частіше привертають стовбурові клітини видалених третіх молярів чи їх зачатків, які зазвичай видаляють за ортодонтними показами або у профілактичних цілях. Ці клітини різняться за походженням, диференційною активністю та джерелом їх отримання, а також мають вагомий потенціал до диференціації у різні клітинні лінії залежно від впливу факторів росту та живильного середовища. Під час одержання нових чистих культур вдається встановити їх походження шляхом ідентифікації експресії маркерів, характерних для стовбурових клітин. Результат впливу факторів росту визначається різноманітністю активації процесів та синтезу пластичних речовин, що відіграють важливу роль у початку росту та наступної диференціації названих клітин.

Тим не менш, незважаючи на високі очікування від подальшого розвитку регенеративної терапії, науковцям необхідно детальніше вивчити можливості використання цих клітин на етапах клінічного випробування, дослідити імунологічну поведінку стовбурових клітин одонтогенного походження в тому чи іншому середовищі. Одержання та використання стовбурових клітин одонтогенного походження у подальшій лікарській практиці є перспективним напрямком розвитку медицини, оскільки дає змогу винайти сучасніші методи лікування захворювань різного генезу, зокрема стоматологічних.

References:

1. Bakopolou A. Prospects of Advanced Therapy Medicinal Products-based Therapies in Regenerative Dentistry: Current Status, Comparison with Global Trends in Medicine, and Future Perspectives. *JOE*. 2020. Vol. 46(9). P. 175–188.
2. Dzobo K. et al. Advances in Regenerative Medicine and Tissue Engineering: Innovation and Transformation of Medicine. *Stem Cells Int*. 2018. Vol. 2018. P. 1–24.
3. Tatullo M. About stem cell research in dentistry: many doubts and too many pitfalls still affect the regenerative dentistry. *Int. J. Med. Sci*. 2018. Vol. 15. P. 1616–1618.

4. Mozaffari M. et al. Stem cells and tooth regeneration: prospects for personalized dentistry. *EPMA J*. 2019. Vol. 10(1). P. 31–42.
5. Slack J.M. Origin of stem cells in organogenesis. *Science*. 2008. Vol. 322. Issue 5907. P. 1498–1501.
6. Weissman I.L. Stem cells – scientific, medical, and political issues. *N Engl J Med*. 2002. Vol. 346(20). P. 1576–1579.
7. Scadden D.T. The stem-cell niche as an entity of action. *Nature*. 2006. Vol. 441. P. 1075–1079.
8. Takahashi K. et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007. Vol. 131(5). P. 861–872.
9. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006. Vol. 126(4). P. 663–676.
10. Yu J. et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*. 2007. Vol. 318. P. 1917–1920.
11. Egusa H. et al. Stem cells in dentistry – Part I: Stem cell sources. *J. Prosthodontic Research*. 2012. Vol. 56. P. 151–165.
12. Hyun I. The bioethics of stem cell research and therapy. *J. Clin. Investig*. 2010. Vol. 120(1). P. 71–75.
13. Xiao L., Tsutsui T. Human dental mesenchymal stem cells and neural regeneration. *Hum. Cell*. 2013. Vol. 26. P. 91–96.
14. Chen Y. et al. Mesenchymal stem cells: A promising candidate in regenerative medicine. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2008. Vol. 40(5). P. 815–820.
15. Gao F. et al. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: Current status and future prospects. *Cell Death Dis*. 2016. Vol. 7.
16. Choi Y.K. et al. Effect of human mesenchymal stem cell transplantation on cerebral ischemic volume-controlled photothrombotic mouse model. *Biotechnol. J*. 2016. Vol. 11. P. 1397–1404.
17. Su W.T., Chen X.W. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth differentiate into functional hepatocyte-like cells by herbal medicine. *Biomed. Mater. Eng*. 2014. Vol. 24. P. 2243–2247.
18. Kim M.J. et al. Conditioned medium derived from umbilical cord mesenchymal stem cells regenerates atrophied muscles. *Tissue Cell*. 2016. Vol. 48(5). P. 533–543.
19. Karbanová J. et al. Characterization of dental pulp stem cells from impacted third molars cultured in low serum-containing medium. *Cells Tissues Organs*. 2011. Vol. 193(6). P. 344–365.
20. Gronthos S. et al. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci*. 2000. Vol. 97(25). P. 13625–13630.
21. Matsubara T. et al. Alveolar bone marrow as a cell source for regenerative medicine: differences between alveolar and iliac bone marrow stromal cells. *J Bone Miner Res*. 2005. Vol. 20(3). P. 399–409.

22. Ruparel N.B. et al. Characterization of a stem cell of apical papilla cell line: Effect of passage on cellular phenotype. *Journal of Endodontics*. 2013. Vol. 39. Issue 3. P. 357–363.
23. Hashemi-Beni B., Khoroushi M., Foroughi M.R., Karbasi S., Khademi A.A. Tissue engineering: dentin–pulp complex regeneration. *Tissue and Cell*. Vol. 49. Issue 5. 2017. P. 552–564.
24. Kang J. et al. Stem Cells from the Apical Papilla: A Promising Source for Stem Cell-Based Therapy. *Biomed Res Int*. 2019. P. 1–8.
25. Hilkens P. et al. Effect of isolation methodology on stem cell properties and multilineage differentiation potential of human dental pulp stem cells. *Cell Tissue Res*. 2013. Vol. 353(1). P. 65–78.
26. Zhang W. et al. Multilineage differentiation potential of stem cells derived from human dental pulp after cryopreservation. *Tissue Eng*. 2006. Vol. 12(10). P. 2813–2823.
27. Davies O.G. et al. A comparison of the in vitro mineralisation and dentinogenic potential of mesenchymal stem cells derived from adipose tissue, bone marrow and dental pulp. *J Bone Miner Metab*. 2014. Vol. 33(4). P. 371–382.
28. Gay I.C., Chen S., MacDougall M. Isolation and characterization of multipotent human periodontal ligament stem cells. *Orthod Craniofac Res*. 2007. Vol. 10(3). P. 149–160.
29. Seo B.M. et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet*. 2004. Vol. 364(9429). P. 149–155.
30. Sonoyama W. et al. Mesenchymal stem cells mediated functional tooth regeneration in Swine. *PLoS One*. 2006. Vol. 1(1). P. 1–8.
31. Morsczeck C. et al. In vitro differentiation of human dental follicle cells with dexamethasone and insulin. *Cell Biol Int*. 2005. Vol. 29(7). P. 567–575.
32. Hermann A. et al. Efficient generation of neural stem cell-like cells from adult human bone marrow stromal cells. *J Cell Sci*. 2004. Vol. 117(19). P. 4411–4422.
33. Völlner F. et al. A two-step strategy for neuronal differentiation in vitro of human dental follicle cells. *Differentiation*. 2009. Vol. 77(5). P. 433–441.
34. Miura M. et al. SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003. Vol. 100(10). P. 5807–5812.
35. Ikeda E. et al. Multipotent cells from the human third molar: feasibility of cell-based therapy for liver disease. *Differentiation*. 2008. Vol. 76(5). P. 495–505.
36. Yalvac M.E. et al. Differentiation and neuro-protective properties of immortalized human tooth germ stem cells. *Neurochem Res*. 2011. Vol. 36(12). P. 2227–2235.
37. Mitrano T.I. et al. Culture and characterization of mesenchymal stem cells from human gingival tissue. *J Periodontol*. 2010. Vol. 81(6). P. 917–925.
38. Du L., Yang P., Ge S. Isolation and characterization of human gingiva-derived mesenchymal stem cells using limiting dilution method. *J Den Sci*. 2016. Vol. 11(3). P. 304–314.
39. Zhang Q. et al. Mesenchymal stem cells derived from human gingiva are capable of immunomodulatory functions and ameliorate inflammation-related tissue destruction in experimental colitis. *J Immunol*. 2009. Vol. 184(3). P. 7787–7798.
40. Wang F. et al. Gingiva-derived mesenchymal stem cell-mediated therapeutic approach for bone tissue regeneration. *Stem Cells Dev*. 2011. Vol. 20(12). P. 2093–2102.
41. Pekovits K. et al. Human mesenchymal progenitor cells derived from alveolar bone and human bone marrow stromal cells: a comparative study. *Histochem Cell Biol*. 2013. Vol. 140(6). P. 611–621.
42. Patil R. et al. Multilineage potential and proteomic profiling of human dental stem cells derived from a single donor. *Experimental Cell Research*. 2014. Vol. 320. Issue 1. P. 92–107.
43. Bakopoulou A. et al. Comparative characterization of STRO-1(neg)/ CD146(pos) and STRO-1(pos)/ CD146(pos) apical papilla stem cells enriched with flow cytometry. *Archives of Oral Biology*. 2013. Vol. 58. Issue 10. P. 1556–1568.
44. Jamal M. et al. NOTCH3 is expressed in human apical papilla and in subpopulations of stem cells isolated from the tissue. *Genes and Diseases*. 2015. Vol. 2(3). P. 261–267.
45. Amrollahi P., Shah B., Seifi A., Tayebi L. Recent advancements in regenerative dentistry: a review. *Materials Science and Engineering: C*. Vol. 69. 2016. P. 1383–1390.
46. Hu L., Liu Y., Wang S. Stem cell-based tooth and periodontal regeneration. *Oral Diseases*. Vol. 24. Issue 5. 2018. P. 696–705.
47. Chang Y.C. et al. Basic fibroblast growth factor regulates gene and protein expression related to proliferation, differentiation, and matrix production of human dental pulp cells. *J Endod*. 2017. Vol. 43. Issue 6. P. 936–942.
48. Lynch S.E. et al. A new era in periodontal and periimplant regeneration: use of growth-factor enhanced matrices incorporating rhPDGF. *Compend Contin Educ Dent*. 2006. Vol. 27(12). P. 672–679.
49. Tabatabaei F.S., Torshabi M. Effects of non-collagenous proteins, TGF- β 1, and PDGF-BB on viability and proliferation of dental pulp stem cells. *J Oral Maxillofac Res*. 2016. Vol. 7(1). P. 1–9.
50. Enezei H.H. et al. The Effect of Strontium on Osteoblastogenesis and Osteoclastogenesis in Dental Stem Cells-induced Epidermal Growth Factor at Molecular Level: In Vitro Study. *Journal of Hard Tissue Biology*. 2020. Vol. 29(1). P. 1–8.
51. Bashir N.Z. The role of insulin-like growth factors in modulating the activity of dental mesenchymal stem cells. *Archives of Oral Biology*. 2021. Vol. 122.

ЗМІСТ

ТЕРАПЕВТИЧНА СТОМАТОЛОГІЯ

О.А. Глазунов, В.І. Фесенко, К.В. Пенський. Зв'язок хвороб пародонта з соматичними захворюваннями (огляд літератури).....	2
С.А. Гулюк, Т.Г. Вербицька. Поліморфізм генів <i>comt</i> (Val158Met), <i>DRD2</i> (C32806T), <i>OPRM1</i> (A118G), <i>NR3C1</i> (646C> G) при міофасціальному больовому синдромі обличчя.....	11
Т.І. Матвійків, М.М. Рожко, Н.М. Павелко. Оцінка стану тканин пародонта у пародонтологічних хворих у постковідному періоді.....	17

ХІРУРГІЧНА СТОМАТОЛОГІЯ

А.О. Кушта, С.М. Шувалов. Топографо-анатомічне обґрунтування важкості ковтання залежно від величини післяопераційного дефекту тканин порожнини рота.....	22
---	----

СТОМАТОЛОГІЯ ДИТЯЧОГО ВІКУ

В.С. Мельник, Л.Ф. Горзов, К.В. Зомбор, С.В. Мельник. Взаємозв'язок зубощелепних аномалій та соматичної патології у дітей старшого шкільного віку.....	28
---	----

ОГЛЯДИ

О.І. Годованець, К.Л. Гальчук, Т.І. Муринюк, Е.О. Саука. Мезенхімальні стовбурові клітини одонтогенного походження: перспективи та можливості регенеративної медицини.....	33
---	----

CONTENTS

THERAPEUTIC DENTISTRY

- O.A. Glazunov, D.V. Fesenko, K.V. Penskyj.** Association of periodontal diseases with somatic diseases (literature review).....2
- S.A. Guljuk, T.G. Verbycka.** COMT (VAL158MET), DRD2 (C32806T) GENE POLYMORPHISM, OPRM1 (A118G), NR3C1 (646C> G) IN MYOFASCIAL FACIAL PAIN SYNDROME.....11
- T.I. Matviyiv, M.M. Rozhko, N.M. Pavelko.** The Assessment of the periodontal tissues condition among periodontological patients in the postcovid period.....17

SURGICAL DENTISTRY

- A.O. Kushta, S.M. Shuvalov.** Topographic and anatomical substantiation of the difficulty of swallowing depending on the size of the postoperative defect of the tissues of the oral cavity...22

PEDIATRIC DENTISTRY

- V.S. Melnyk, L.F. Horzov, K.V. Zombor, S.V. Melnyk.** Interconnection of dental anomalies and somatic pathologies in children of senior school age.....28

OBITUARY

- O.I. Godovanets, K.L. Halchuk, T.I. Murinyuk, Ye.O. Sauka.** Odontogenic mesenchymal stem cells: prospects and possibilities of regenerative medicine.....33