

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КУБГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

На правах рукописи

Хагурова Сусана Батырбиевна

**ОСОБЕННОСТИ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА,
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ
В РОТОВОЙ ПОЛОСТИ ПРИ КАРИЕСЕ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ
С ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ**

03.01.04 – биохимия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Быков Илья Михайлович

Научный консультант:

кандидат медицинских наук,
доцент

Гуленко Ольга Владимировна

Краснодар – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Эпидемиология и современные представления о патогенезе кариеса зубов и факторах риска его развития у детей, в том числе с психоневрологическими расстройствами	13
1.2. Физико-химические свойства ротовой жидкости, ее основные функции и особенности биохимического состава	26
1.3. Особенности организации функционирования антиоксидантной и антимикробной защиты в ротовой полости	38
1.4. Использование ротовой жидкости для неинвазивной диагностики и мониторинга	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1. Общая характеристика и схема исследования	46
2.2. Материалы и методы стоматологического обследования	51
2.3. Методика сбора ротовой жидкости	60
2.4. Методы изучения физико-химических показателей в ротовой полости у пациентов с психоневрологическими расстройствами	61
2.5. Методы исследования у пациентов с психоневрологическими расстройствами показателей иммунологической реактивности в ротовой жидкости	64
2.6. Методы изучения в ротовой жидкости у пациентов с психоневрологическими расстройствами низкомолекулярного звена прооксидантно-антиоксидантных систем	66

- 2.7. Методы исследования у пациентов с психоневрологическими
расстройствами активности ферментов неспецифической защиты
в ротовой жидкости 68
- 2.6. Статистическая обработка полученных в исследовании результатов .. 73

**ГЛАВА 3. ИЗМЕНЕНИЕ МИНЕРАЛИЗУЮЩЕГО ПОТЕНЦИАЛА
И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ РОТОВОЙ
ЖИДКОСТИ У ДЕТЕЙ С ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ
ПАТОЛОГИЕЙ ПРИ КАРИЕСЕ ЗУБОВ 74**

- 3.1. Состояние минерального обмена и физико-химических свойств
ротовой жидкости у детей в возрасте от 7 до 12 лет
с психоневрологической патологией и кариесом зубов 75
- 3.2. Состояние минерального обмена и физико-химических свойств
ротовой жидкости у детей в возрасте от 13 до 17 лет
с психоневрологической патологией и кариесом зубов 81

**ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ
ЛОКАЛЬНОЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ
И ПРОДУКЦИИ ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ЗАЩИТЫ
У ДЕТЕЙ С ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ
ПАТОЛОГИЕЙ ПРИ КАРИЕСЕ ЗУБОВ 88**

- 4.1. Состояние антиоксидантной и иммунной защиты полости рта
у детей в возрасте от 7 до 12 лет с психоневрологической
патологией и кариесом зубов 89
- 4.2. Состояние антиоксидантной и иммунной защиты полости рта
у детей в возрасте от 13 до 17 лет с психоневрологической
патологией и кариесом зубов 96

ГЛАВА 5. ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ КЛИНИЧЕСКИМ СОСТОЯНИЕМ НА МЕСТНОМ УРОВНЕ У ДЕТЕЙ С ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПРИ КАРИЕСЕ ЗУБОВ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ	104
5.1. Распространенность и интенсивность заболеваемости кариесом у детей в разных возрастных группах с психоневрологическими расстройствами	104
5.2. Оценка взаимосвязи биохимических параметров ротовой жидкости и клинического течения кариеса зубов у детей с психоневрологической патологией	111
ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	119
ВЫВОДЫ	130
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	132
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	134
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	136
ПРИЛОЖЕНИЯ	164

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации (2012) абсолютное число детей с психоневрологическими расстройствами (ПНР) в Краснодарском крае составило 41931 человек, в ЮФО – 110442 человек и по России 1091538 человек. Показатели детской заболеваемости ПНР достаточно значимые, чтобы не игнорировать проблемы данной категории населения. Большинство литературных источников свидетельствуют о высокой распространенности и интенсивности кариеса зубов у детей с психоневрологической патологией [Н.В. Тарасова и соавт., 2014; Е.Н. Анисимова и соавт., 2014, 2016; В.В. Волобуев и соавт., 2015, 2016; А.Р. Brauna et al., 2016]. Однако данные некоторых авторов значительно отличаются в оценке ключевых эпидемиологических параметров кариеса [М.А. Данилова и соавт., 2012; Р.Р. Галеева, С.В. Чуйкин, 2014; Ю.В. Скрипник и соавт., 2014; С.В. Чуйкин и соавт., 2014]. Существующие методы диагностики заболеваемости кариесом зубов не адаптированы для детей с ПНР [Р. Karmakar et al., 2016].

Кариес зубов считается на сегодняшний день достаточно изученным заболеванием, его распространённость и интенсивность во всем мире, в том числе в России, не имеет тенденции к снижению [Е.М.Размахнина, Е.А. Киселева, 2015]. Контроль над кариесогенной ситуацией может обеспечить выявление неустановленных и устранение известных факторов риска заболевания. Таким образом, полноценная реализация контроля над заболеваемостью кариесом зубов возможна только после установления полного спектра причин болезни [В.Р. Окушко, 2013]. Основной жидкостью в полости рта, реализующей ионообменные реакции между различными зонами, тканями и органами, является смешанная слюна, изменением свойств которой во многом и определяется кариесогенная ситуация [М.А. Данилова и соавт., 2012; О.В. Гуленко и соавт., 2015; Е.В. Екимов и соавт., 2016;

J. Cunha-Cruz, et al., 2013]. Различные механизмы регуляции кислотно-основного состояния (КОС), связанные с составом и свойствами смешанной слюны, препятствуют развитию ацидоза или алкалоза. Наиболее важные ферментативные процессы в ротовой жидкости (РЖ), связанные с ферментацией углеводов, обусловлены количественным и качественным составом микрофлоры полости рта [Т. Тауаб et al., 2012]. Из вышеизложенного вытекает необходимость выявления количественных и качественных отклонений показателей РЖ от средних возрастных норм у детей с ПНР.

Степень разработанности темы

Несмотря на большое число работ, посвященных исследованиям состава смешанной слюны у детей различных возрастов, констатируется дефицит информации о РЖ детей с ПНР. Приводимые в литературе параметры свойств слюны здоровых детей одного возраста, находящихся в одинаковых условиях, существенно колеблются [Е.В. Екимов и соавт., 2016]. При лечении психоневрологических заболеваний пожизненно применяются различные группы психотропных препаратов, которые оказывают различное действие на состояние зубочелюстной системы, вызывая гипер- или гипосаливацию, снижая болевую чувствительность, меняя рН и состав РЖ [V. Vinayak et al., 2013], что необходимо учитывать при интерпретации полученных данных. В целях повышения эффективности профилактики кариеса зубов и управления эпидемиологической ситуацией у детей с ПНР представляет большой интерес поиск современных методов прогнозирования кариеса [К.А. Дятленко, 2012]. Перспективным методом донозологической диагностики является изучение минерализующего, антиоксидантного и иммунологического статуса слюны и поиск биохимических маркеров, определение которых будет способствовать контролю над заболеваемостью кариесом зубов у детей с ПНР [Е.С. Иощенко и соавт., 2010].

Кроме того, известно, что помимо физико-химических свойств РЖ, антиоксидантная защита и иммунологическая реактивность оказывают непосредственное воздействие на функционирование всех органов полости рта [В.В. Гилязева, 2012; А.В. Хейгетян и соавт., 2012; F. Agha-Hosseini et al., 2012; H. Abdolsamadi et al., 2014]. Причем было показано, что при нарушениях функциональной активности антиоксидантных и иммунных защитных механизмов увеличивается встречаемость кариеса [А.С.О. Silva et al., 2009], особенно на фоне уменьшения бактерицидного потенциала РЖ [L.C.F. Henriques et al., 2011; S.M. Slotwinska, M. Zaleska, 2012; В.В. Гилязева и соавт., 2012; M. Elsalhy et al., 2013], что в целом подтверждает целесообразность изучения ряда параметров РЖ: активности каталазы (КАТ) и супероксиддисмутазы (СОД), цитокинового дисбаланса, содержания лактоферрина (ЛФ), хемилюминесценции, суммарной антиокислительной активности низкомолекулярных субстратов у пациентов с ПНР.

Таким образом, увеличение численности детей с ПНР различной степени тяжести вследствие резидуально-органического поражения нервной системы, высокая распространенность кариеса зубов с тенденцией к росту, свидетельствуют об актуальности проблемы и диктуют необходимость дальнейшего изучения параметров РЖ и особенностей кариесогенной ситуации у детей с ПНР разных возрастных групп.

Цель исследования: изучить состояние минерального обмена, антибактериальной и антиоксидантной показателей местной защиты в ротовой жидкости, их влияние на кариесогенный статус у детей разных возрастных групп с психоневрологическими расстройствами и оценить эффективность регламента комплексной стоматологической реабилитации.

Задачи исследования:

1. Установить распространенность и интенсивность заболеваемости кариесом у детей в разных возрастных группах с психоневрологическими расстройствами.

2. Выявить особенности количественного и качественного состава минерализующих компонентов и направленность изменений активности щелочной фосфатазы у детей в разных возрастных группах с психоневрологическими расстройствами.

3. Изучить особенности иммунной регуляции и состояние отдельных факторов местной защиты в полости рта у детей в разных возрастных группах с психоневрологическими расстройствами.

4. Провести корреляционный анализ между значениями биохимических параметров ротовой жидкости и интенсивностью поражения твердых тканей зуба у детей в разных возрастных группах с психоневрологическими расстройствами.

5. На основании проведенного исследования определить дополнительные маркеры кариеса в ротовой жидкости для прогнозирования кариесогенного статуса у детей в разных возрастных группах с психоневрологическими расстройствами и провести оценку эффективности коррекции местных биохимических нарушений после комплексной стоматологической реабилитации («Multistep»-регламента).

Научная новизна:

1. Впервые у детей разных возрастных групп с психоневрологическими расстройствами исследована распространенность и интенсивность заболеваемости кариесом, а с помощью малоинвазивных методов изучен количественный и качественный состав ротовой жидкости, в том числе особенности состава минерализующих компонентов, показатели антибактериальной и неспецифической местной защиты в ротовой жидкости при кариесе зубов, полученные результаты позволили раскрыть особые механизмы, обеспечивающие резистентность твердых тканей зубов к кариесогенным факторам при психоневрологических заболеваниях.

2. Впервые выявленные взаимосвязи у детей с психоневрологическими расстройствами между стоматологическими

индексами (РНР, КПУ) и показателями вязкости ротовой жидкости, данными антибактериальной (IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, провоспалительного индекса (ПВИ)) защиты ротовой полости, позволили установить наличие достоверных корреляций в разных возрастных группах: $R = 0,32-0,72$ у пациентов от 7 до 12 лет и $R = 0,51-0,78$ у пациентов от 13 до 17 лет, что расширяет имеющиеся представления о патогенезе кариеса зубов при психоневрологической патологии.

3. Впервые разработаны оптимальные конstellации дополнительных лабораторных критериев (интегрального показателя функционирования ферментов антирадикальной защиты (ИПФФАРЗ), IL-2, IL-8, IL-10, содержания общего белка, вязкости ротовой жидкости) для прогнозирования течения заболеваемости кариесом зубов у детей в разных возрастных группах с психоневрологическими расстройствами, а также предложены способы оценки эффективности коррекции местных биохимических нарушений после комплексной стоматологической реабилитации («Multistep»-регламента) при психоневрологических заболеваниях.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Выявленные взаимосвязи в регуляции отдельных звеньев антибактериальной и местной неспецифической защиты, а также ионного состава минерализующих компонентов ротовой жидкости у детей в разных возрастных группах с психоневрологическими расстройствами, дают возможность своевременного выявления латентных нарушений локального гомеостаза в ротовой полости при развитии кариозного процесса, что обеспечивает возможность персонифицированного подхода и повышает эффективность проводимых лечебных мероприятий.

Динамическое наблюдение за биохимическим статусом ротовой полости у детей с психоневрологическими расстройствами в разных возрастных группах позволило доказать эффективность коррекции

патобиохимических сдвигов в функционировании антибактериальной защиты и прооксидантно-антиоксидантной системы на местном уровне после комплексной стоматологической реабилитации («Multistep»-регламента).

Методология и методы исследования

В соответствии с разработанной схемой исследования диссертантом был осуществлен сбор данных и выполнена обработка результатов работы, в ходе которой использовались современные экспериментальные, биохимические, клинические и статистические методы, адекватные поставленным в диссертации задачам. Методологический принцип исследования представлял собой сравнительный анализ (по типу «случай-контроль») эффективности комплексной стоматологической реабилитации («Multistep») у пациентов в возрасте от 7 до 17 лет, имеющих ПНР.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Развитие сочетанного дисбаланса в функционировании защитных систем ротовой полости, характеризующееся большей интенсивностью свободнорадикальных процессов по сравнению с активностью антиоксидантных факторов, преобладанием провоспалительных (IL-2, IL-8) цитокинов над содержанием противовоспалительных интерлейкинов (IL-4, IL-10) с одновременным снижением минерализующих компонентов (кальция и фосфора), создает условия для поражения зубочелюстной системы у детей в разных возрастных группах с психоневрологическими расстройствами, в том числе является одним из ведущих механизмов прогрессирования кариеса.

2. Комплексная стоматологическая реабилитация («Multistep») эффективно корригирует биохимические нарушения в ротовой полости у детей с психоневрологическими расстройствами и позволяет в течение 12 месяцев достоверно уменьшить патобиохимические сдвиги на местном

уровне, что подтверждается большим увеличением в РЖ антиоксидантной активности (на 21,4 % и 34,3 %), меньшим значением провоспалительного индекса (на 54,2 % и 44,5 %), более высоким показателем активности щелочной фосфатазы (на 27,6 % и 61,5 %) и снижением дисбаланса в работе ферментов антиокислительной защиты (в 2,9 раза и в 5,1 раза) в возрастных группах от 7 до 12 лет и от 13 до 17 лет соответственно.

Степень достоверности и апробации работы

Достоверность полученных результатов и выводов проведенного исследования подтверждается достаточным количеством биохимических анализов и клинических наблюдений ($n = 176$), включающих, помимо основных групп, также контрольные группы (К1 и К2) и группы сравнения, непосредственным участием диссертанта в выполнении экспериментальных разделов и проведении клинической работы, осуществлении статистической обработки всех клинических и лабораторных данных. Результаты диссертационной работы неоднократно были обсуждены на расширенных межкафедральных заседаниях кафедры фундаментальной и клинической биохимии и профильных стоматологических кафедр ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, а также доложены на VI Международной конференции «Global Science and Innovation» (г. Чикаго, США, 2015), IV Российско-Европейском конгрессе по детской стоматологии, посвященном 25-летию кафедры детской стоматологии МГМСУ им. Евдокимова (г. Москва, 2015), VI Международной научно-практической конференции «Теоретические и прикладные аспекты современной науки» (г. Белгород, 2015).

Внедрение результатов исследования

Полученные в диссертации результаты внедрены в учебный процесс на профильных кафедрах ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, а также в клинико-диагностический процесс отдельных ведущих медицинских

учреждений города Краснодара (СП ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, МБУЗ Детская стоматологическая поликлиника № 1, МБУЗ Детская стоматологическая поликлиника № 2).

Публикации

Всего по материалам диссертационной работы опубликовано 13 статей и тезисов, в том числе 9 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и издания, приравненные к ним, в том числе 1 патент.

Личный вклад автора в исследование

Выполнение разработки схемы исследования (92 %), обзор источников литературы, участие в выполнении клинического и биохимического разделов исследования, статистическая обработка полученных результатов (98 %). Соискатель непосредственно наблюдал в клинических условиях пациентов с ПНР и осуществлял их лечение (100 %), формулировал выводы и научные положения, разрабатывал практические рекомендации (96 %), участвовал в подготовке к публикации статей (74 %), тезисов (89 %), написании текста и оформлении в целом всей диссертационной работы.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 170 страницах машинописного текста, состоит из следующих разделов: введение, 3 главы собственных исследований, заключение, 5 выводов, 4 практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования и список литературы, включающий 228 источников, из которых 97 составляют отечественные и 131 зарубежные авторы, содержит 21 таблицу и 48 рисунков.

ГЛАВА 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология и современные представления о патогенезе кариеса зубов и факторах риска его развития у детей, в том числе с психоневрологическими расстройствами

По данным современных исследований [Л.П. Кисельникова, 2010; С.М. Черкасов, 2014; L.M. Pereira, 2010; D.A. Devine, 2015; A.D. Hartwig, 2016; N.B. Pitts, 2017], наиболее распространенным заболеванием из всевозможных нозологических форм является кариес зубов. Одновременно с этим кариес зубов представляет собой международную проблему здравоохранения в странах с различным уровнем жизни, особенно у детей младшего возраста [Л.П. Кисельникова, 2010]. Оценить масштабность заболеваемости кариесом (распространённость и интенсивность) в рамках отдельно взятого государства способны эпидемиологические исследования, проводимые в строгом соответствии с рекомендациями Всемирной организацией здравоохранения [N.B. Pitts, 2017; В.А. Дые, 2016]. По данным ВОЗ, заболеваемость кариесом зубов в различных странах и у разновозрастного контингента колеблется от 80 % до 98 %. За последние 20 лет констатируется уверенная тенденция роста заболеваемости кариесом среди детей, в том числе, в экономически развитых странах, где к 6–7 годам у 80–90 % детей диагностируется кариес зубов разной степени тяжести [С.М. Черкасов, 2014]. По данным Росстата (2015), в среднем, показатели распространенности кариеса постоянных зубов у детей 6 лет – 13 %, у детей 12 лет – 73 %, у детей 15 лет – 82 %, а показатели интенсивности поражения зубов кариесом 0,23 до 2,51 и 3,81 соответственно [Аверьянов С.В. и соавт., 2016].

В последние годы острой медико-социально-педагогической проблемой является нервно-психическое здоровье детей, что обусловлено

увеличением численности детей с психоневрологическими расстройствами (ПНР) [Е.А. Воробьева, 2010; Е.Е. Яцкевич, 2010]. Причины формирования данной патологии различны. По данным ВОЗ, 20 % детского населения в мире имеют нервно-психические расстройства и в 65–80 % всех случаев ПНР гипоксически-ишемического генеза [Е.А. Воробьева, 2010]. По данным отечественных и зарубежных источников, у детей на фоне гипоксического поражения ЦНС, уже на первом году жизни и далее констатируются нарушения активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты [Е.Е. Яцкевич, 2010; В.Т. Rosier, 2014; A. Sheiham et al., 2014; P.J. Moynihan et al., 2014; R.N. Patel et al., 2016; N.B. Pitts, 2017].

Значительное количество коморбидной патологии у детей с последствиями перинатальных нарушений нервной системы обуславливает интенсивное развитие стоматологических заболеваний, в том числе, кариеса зубов [Е.Т. Лильин и соавт., 2011; F.S. Bayoumi et al., 2012; Р.Р. Галеева и соавт., 2014; А.А. Беликова и соавт., 2015; Е.А. Залазаева, 2016]. Соматическая патология у детей приводит к дезорганизации несовершенных компенсаторно-адаптационных механизмов и все ткани зуба реагируют на подобное «вмешательство» коморбидного фона снижением собственной резистентности. Особенно значимым это может быть в «критические периоды формирования кариесрезистентности зубов». Все группы временных и постоянных зубов имеют свои индивидуальные сроки закладки фолликулов, их дифференцировки и минерализации. В данные периоды состояние гомеостаза макроорганизма непосредственно влияет на формирование уровня кариесрезистентности зубов. Определены следующие «критические периоды» в развитии зубов и формирования кариесрезистентности (таблица 1.1).

Факторы, снижающие кариесрезистентность, связанные с течением беременности:

- Очень молодой возраст беременной.
- Профессиональные вредности.

- Токсикоз первой и второй половины беременности.
- Соматическая патология беременной.
- Инфекционные заболевания беременной.

Таблица 1.1 – Критические периоды формирования кариесрезистентности зубов

Период жизни	Процессы формирования зубов
6–8 неделя	Закладка зачатков временных зубов
15–16 неделя	Дифференцировка тканей временных зубов
17–20 неделя	Начало минерализации коронок временных зубов. Закладка зачатков 6-х зубов
23–25 неделя	Минерализация коронок временных зубов. Закладка зачатков 1, 2, 3 зубов
30 неделя	Начало минерализации 6-х зубов
3–8-й месяцы жизни	Начало минерализации 1–3 зубов
2–3 года	Закладка зачатков 4, 5, 7 зубов. Начало минерализации 4-х зубов
2,5–3,5 года	Начало минерализации коронок 5, 7 зубов
4–5 лет	Закладка зачатков 8-х зубов

Исследования Г.Ф. Киселева (1990) и Е.Г. Соколинской (1998) доказали прямую корреляционную зависимость распространенности, интенсивности и прироста кариеса у детей от степени тяжести гестоза во всех триместрах беременности. В позднем периоде гестоза беременных происходит неполноценная минерализация эмали временных зубов у детей. Клинические проявления гестоза связаны с поступлением в циркуляторное русло беременной большого количества гормона серотонина, что способствует явлениям хронической внутриутробной гипоксии плода. А гипоксия плода, в свою очередь, приводит к значительным нарушениям фосфорно-кальциевого обмена. Поэтому изучение стоматологической заболеваемости и поиск возможностей для совершенствования стоматологического пособия детям с разными видами ПНР на сегодняшний день актуально для исследования. Однако, несмотря на значительное

количество исследований, посвящённых проблеме лечения и профилактике кариеса зубов у детей с ПНР, статистика стоматологической заболеваемости у детей с исследуемой коморбидной патологией, неуклонно растёт [Н.О. Савичук и соавт., 2011; A.R. Normastura et al., 2013]. По данным ряда исследователей, высокий уровень интенсивности кариеса зубов у пациентов с психоневрологической патологией обусловлен изменением скорости выделения слюны (снижением) и сдвигом рН ротовой жидкости в кислую сторону [M.L. Sierant, J.D. Bartlett, 2012]. Снижение слюноотделения также может влиять на изменение микробного пейзажа ротовой полости и возникновение кариеса [P.D. Marsh et al., 2006; M.I. Klein et al., 2015]. Данные о подробных исследованиях процессов перекисного окисления липидов в ротовой жидкости детей с ПНР и возможной их связи с активностью ферментов антиокислительной защиты (АОЗ) минимальны [Т.П. Вавилова, 2008; И.М. Быков и соавт., 2015]. Активация процессов ПОЛ вызывает деструкцию клеточных мембран (рисунок 1.1), модуляцию апоптоза клеток и формирует «окислительный стресс», негативно влияющий на стоматогнатическую систему в целом [Н.Ю. Часовских и соавт., 2009; S.M. San Miguel, 2011; S. Aksakalli, 2013].

У детей с ПНР отмечаются нарушения коммуникации, заторможенность, плохая гигиена полости рта, гипер- или гипосаливация, острое течение кариозного процесса [A.D. Hartwig, 2016]. Кроме этого, названные причины способствуют формированию привычных невротических действий и формированию патологии прикуса [Ф.Я. Хорошилкина, 2006]. Лечение психоневрологической патологии включает пожизненное применение психотропных препаратов (нейролептиков, антидепрессантов, антиконвульсантов и пр.), которые дестабилизируют функцию незрелой вегетативной нервной системы, и, как следствие, обменные и эндокринные нарушения [О.А. Юнилайнен и соавт., 2012]. По данным И.М. Лосика (2012) у детей с детским церебральным параличом (ДЦП) выявляются более выраженные проявления стоматологической патологии, чем у здоровых.

Средние значения индексов гигиены (ИГ) у таких детей составляют $2,69 \pm 0,14$ усл. ед., что соответствует плохой гигиене полости рта. Исследования И.М. Лосик и Т.Н. Тереховой (2011) выявили большую распространенность кариеса у детей с ДЦП ($97,0 \pm 2,2$ %), а интенсивность кариеса постоянных зубов у таких детей 12-ти лет составила $4,67 \pm 0,24$ (высокая интенсивность кариозного процесса). Также, по данным Е.А. Красновой (2011), у детей с ДЦП был выявлен множественный кариес, что напрямую коррелирует с низким уровнем гигиены.

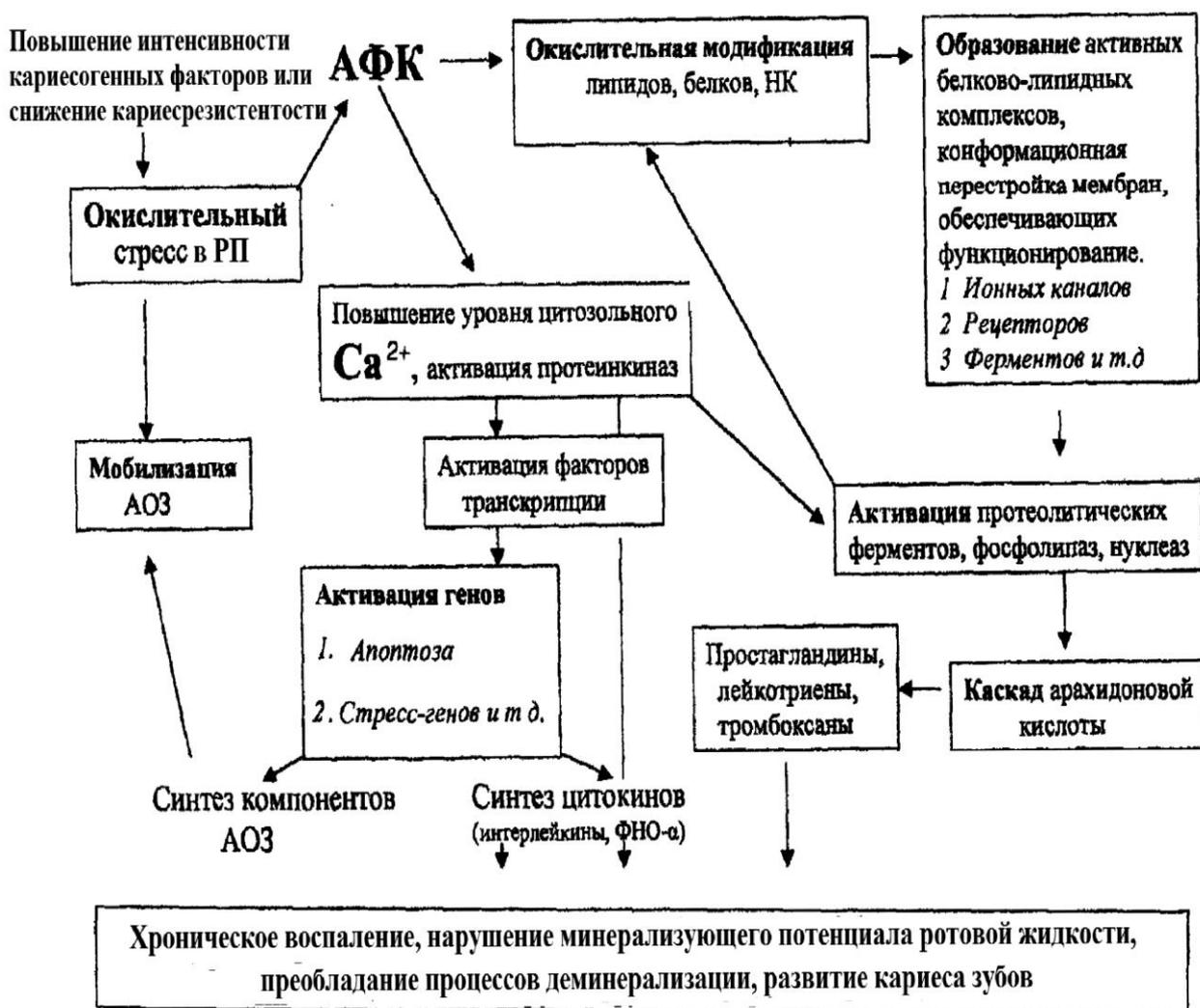


Рисунок 1.1 – Основные механизмы повреждения структур полости рта при формировании окислительного стресса:

РП – ротовая полость; АФК – активные формы кислорода; АОЗ – антиокислительная защита; НК – нуклеиновые кислоты; ФНО – фактор некроза опухоли

В исследованиях заболеваемости кариесом у детей с задержкой психического развития Ю.В. Скрипник (2014, 2016) оценила распространенность процесса в 66,7 %, среднее значение индекса интенсивности кариеса КП(У) составило 4,37, а индекса кп(п) 7,74. По активности доминировала субкомпенсированная форма (59,2 %), где показатель кариозных зубов превышал показатель пломбированных зубов. Уровень гигиены полости рта у этих детей соответствовал «плохому» и составил 2,92 усл. ед.

Анализ Э.М. Кузьминой и соавт. (2008) стоматологических проблем у детей с умственной отсталостью говорит о высокой распространенности кариеса зубов (до 100 %). Показатель интенсивности кариеса у пациентов со снижением интеллекта легкой степени составил $5,9 \pm 0,3$, при умеренной степени – $9,1 \pm 0,51$, а при тяжелой – $10,60 \pm 0,46$. У той же категории пациентов с умственной отсталостью Н.О. Савичук и соавт. (2011) определил следующие значения тех же показателей: распространенность кариеса $89,8 \pm 3,94$; интенсивность кариеса (КПУ + кп(у)) $4,54 \pm 0,39$. Компенсированная форма кариеса выявлена у $57,6 \pm 6,43$ % пациентов, субкомпенсированная форма у $30,5 \pm 5,99$ %, а декомпенсированная у $11,8 \pm 4,2$ %. У детей с умственной отсталостью отмечена наибольшая частота кариеса у 8- и 14-летних – 85,8 и 91,7 % [Н.В. Тарасова и соавт., 2014], а осложнения кариеса были диагностированы у 38 % от общего числа кариозных зубов в группе обследованных. Интенсивность кариеса у детей с умственной отсталостью, по данным тех же авторов, была в среднем 3,1, а верхняя граница значения КПУ у 7 и 8-летних детей была соответственно 4,4 и 4,0. По данным М.Х. Гусейновой и соавт. (2013) частота возникновения кариеса в разных возрастных группах около 97,9–100 %, а средние значения индекса КПУ $5,08 + 0,47 - 6,53 + 0,59$, что соотносится с вышеописанными данными.

При обследовании детей с аутизмом К. Delli et al. (2013) выявил более высокие цифры заболеваемости кариесом зубов и худшие значения индекса

гигиены в сравнении с показателями здоровых детей. Многочисленные исследования посвящены стоматологическому статусу детей с синдромом Дауна [E. Ranadheer et al., 2010; С.М. Areias, 2011; S.A. Al-Maweri, 2014]: распространенность кариеса постоянных зубов 47,8 %, у 10 % обследованных детей констатировалась повышенная стираемость зубов, что может быть связано с неполноценной анатомией твердых тканей зубов, нарушением окклюзии и наследственной предрасположенностью. Согласно работам A.R. Normastura et al. (2013) и T.M. Benítez et al. (2014) высокая распространенность кариеса зубов (около 97 %) у детей с синдромом Дауна связана с общими и местными факторами риска [Е.Г. Денисова и соавт., 2011; Е.А. Олейник и соавт., 2013].

Доступные современные исследования о состоянии полости рта у детей с ПНР констатируют высокие значения распространенности кариеса зубов и не достаточную адаптацию существующих методов диагностики для данного контингента [Е.Н. Анисимова и соавт., 2014, 2016]. По данным большинства источников [Е.О. Иванова и соавт., 2008; Елизарова В.М. и соавт., 2012; Н.П. Ванчакова, 2013; А.А. Беликова и соавт., 2015], стоматологическое пособие таким детям продолжает оставаться недостаточным, оказывается несвоевременно и в минимальном объеме. Сложившаяся ситуация обусловлена техническими сложностями и коморбидными особенностями лечения таких детей [A.C.O. Lemos et al., 2012]. Следствием этого является рост интенсивности и распространенности стоматологической патологии, в том числе кариеса зубов у детей с ПНР. Очевидно, что большая часть проблем обусловлена проблемностью обучения и последующей реализации гигиены полости рта исследуемым контингентом [И.М. Лосик, Т.Н. Терехова, 2011; Ю.В. Скрипник, 2014].

Кариес зубов является хронической инфекционной болезнью, вызванной взаимодействием бактерий, в основном *S. mutans* и простых легкоусвояемых углеводов на зубной эмали. *S. mutans* могут инокулировать в

полость рта ребенка от матери при повседневном контакте до прорезывания временных зубов. Большая часть детей приобретают *S. mutans* в возрасте от 1,5 до 3 лет и данный период называют «окном инфицирования». Кариесогенные бактерии ферментируют углеводы, инициируя возникновение кислой среды в полости рта, что приводит к деминерализации эмали зубов и возникновению кариеса [P.D. Marsh, 2006; S. Uribe, 2009; C.J. Wright, 2013; N.S. Jakubovics, 2014]. Помимо микробного, международными и отечественными исследованиями с разным уровнем доказательности определены не менее значимые факторы риска возникновения кариеса, которые принято подразделять на общие и местные. К общим факторам риска относят: характер питания (мягкая, липкая углеводистая пища), низкий уровень фтора в питьевой воде, функциональные сдвиги в организме в период закладки и формирования зубных тканей, экстремальные (в том числе тератогенные) воздействия на макроорганизм, наследственность [Е.А. Давидович, 2010; И.М. Косенко, 2010; Ю.В. Клещина, 2012; E. Ranadheer, 2011; P.K. Meurman, 2010; A. Sheiham et al., 2015]. К местным факторам риска возникновения кариеса относят: зубную бляшку и зубной налет (неудовлетворительная гигиена полости рта), нарушение состава и свойств ротовой жидкости (вязкость, pH, ионный и ферментный состав, АОЗ), анатомическая форма зубов (выраженные фиссуры на жевательной поверхности), функциональная несостоятельность эмали зубов (гипоплазия, несовершенный амелогенез), патологический прикус (скученность зубов, аномалия положения отдельных зубов). Наибольшим уровнем доказательности характеризуются следующие факторы риска: плохое состояние гигиены полости рта; низкая скорость саливации и высокая вязкость слюны; скученность зубов и аномалии прикуса; низкий минерализующий потенциал слюны.

Кариес зубов является мультифакторным стоматологическим заболеванием со сложной этиологией. Основными фигурантами в патогенезе

дентального кариеса являются: кооперация зубного налета, компонентов ежедневного рациона питания, твердых тканей зубов, а также экологические и генетические факторы риска. Наиболее доказательными сегодня считают несколько основных научных концепций, резюмирующих современные представления о патогенезе кариеса зубов:

1. Зубной налет полости рта представлен сложной биоплёнкой, обладающей исключительными свойствами, отличными от свойств отдельно взятых планктонных микроорганизмов, входящих в ее состав. Фактически, это полимикробные бактериальные сообщества, фиксированные в синтезированном ими полимерном матриксе и адгезированные к поверхности зуба. Данные представления укладываются в «дизайн» хронических инфекций и обосновывают полярно новые подходы к их диагностике и лечению.

2. Кариес зубов является следствием микробиологического дисбаланса в зубном налете: преобладание патогенной флоры над непатогенной.

3. Кариес есть процесс, а не результат, и до момента формирования дефекта эмали этот процесс может быть подвержен стагнации или реверсу.

4. Кариозный процесс в результате изменения динамического баланса между защитными и патологическими факторами в сторону преобладания последних может прогрессировать или может быть подвержен реверсу в случае доминирования защитных факторов.

Важнейшим условием для возникновения кариеса зуба, по мнению современных исследователей, является длительный контакт зубного налета с сахаросодержащими остатками пищи и поверхностью зуба [A. Sheiham, 2015]. Взаимосвязь указанных трех факторов впервые представил Р.Н. Keyes (1968) в виде диаграммы Venn (рисунок 1.2).

Причём время взаимодействия компонентов диаграммы является критическим и основополагающим фактором, определяющим степень тяжести кариозного процесса. Ряд авторов дополнили свои концепции

развития кариеса фактором «времени взаимодействия», а также добавили дополнительные: функциональные особенности ротовой жидкости, поведенческие особенности индивида, уровень образования и социально-экономический статус [A. Sheiham, 2015].



Рисунок 1.2 – Диаграмма Venn с основными критическими факторами развития кариеса зубов

Зубной налет обладает всем набором свойств, характерных для биопленки. Он представлен весьма сложной архитектурой с беспрецедентными возможностями метаболической клеточной кооперации. Высокоорганизованное пространство биоплёнки создает равные условия для симбиоза бактерий разных видов и сигнальной передачи, влияющей на экспрессию генов в бактериальной популяции. Такой дизайн бактериального сообщества определяет высокую метаболическую активность, устойчивость к негативным воздействиям, высокую вирулентность зубного налета в целом. Стабильность бактериального пейзажа может быть нарушена изменениями в полости рта, что приводит к оппортунистическому росту малочисленных патогенных видов микробного сообщества.

Связующим звеном биоплёнки выступает гликановая экзосахаридная матрица, обеспечивая надёжную адгезию к поверхности зубной эмали. *Streptococcus mutans* в процессе жизнедеятельности синтезируют ферменты гликозилтрансферазы (GTFs/ГТФ), которые способствуют образованию гликана из сахарозы. Таким образом, эти процессы способствуют накоплению критической массы *Streptococcus mutans*, обеспечивая тем самым триггерный механизм кариозного процесса.

Многочисленные исследования установили прямую связь между присутствием ферментируемых сахаров, «метаболическим взрывом» с образованием кислот на поверхности зубов и развитием кариеса. Достаточное количество кислоты, воздействующее на эмаль в течение определенного времени, формируют условия для очаговой деминерализации эмали (при растворении кальция и фосфата). По исследованиям D. Cummins (2006) снижение pH до 4,0 на поверхности эмали происходит уже через 10–15 минут после воздействия сахаросодержащих продуктов [D. Cummins et al., 2013]. В качестве деминерализующего агента чаще всего выявлялись уксусная, молочная, и муравьиная кислоты. Влияние сахаров на pH зубного налёта отражает кривая «Stephan»: снижение pH в течение определенного времени определяет степень деминерализации зубной эмали. Слюна играет важную роль в модуляции кривой Stephan. Описанные выше негативные эффекты от сахаросодержащих продуктов нивелирует ротовая жидкость, способствуя вымыванию, разбавлению и нейтрализации кислоты биопленки за счёт буферного действия слюны.

Современные представления кариесологии построены на понятии «одновременной динамичности и обратимости» кариозного процесса [J.D. Featherstone, 2006]. Это возможно благодаря процессам деминерализации и реминерализации. Деминерализация – процесс элиминации фосфат-ионов и ионов кальция из эмали под воздействием кислот биоплёнки [P.D. Marsh, 2006] реминерализация – насыщение зоны деминерализации кристаллической решётки эмали ионами фосфата и кальция из ротовой жидкости [P.D. Marsh,

2006]. Кариозный процесс берет начало в «подповерхностной» зоне эмали, которая локализуется ниже неповреждённой поверхности. Эта зона «подповерхностной» деминерализации именуется «начальным кариозным поражением», которое можно подвергнуть стагнации или реверсу путем реминерализации участка деминерализованной эмали. Формирование кариозной полости с дефектом эмали (клиническое проявление кариеса) происходит в случае продолжения процессов деминерализации и наступления «точки невозврата», когда реминерализация невозможна.

Фториды ускоряют процессы реминерализации, действуя непосредственно на минеральный компонент зубной эмали, блокируя утрату минералов. Использование фторсодержащей зубной пасты или ополаскивателя для полости рта позволяет небольшим количествам фторидов проникать в полость рта, где они образуют «депо фторида», фиксируясь на поверхности эмали и мягких тканей полости рта. Благодаря этому механизму, меняется критическое значение рН зубного налёта, и создаются условия, препятствующие вымыванию фосфатов и ионов кальция из структуры эмали и, собственно, процессу деминерализации.

Также, постоянный низкий уровень фтора способствует образованию фторида кальция на поверхности эмали, формируя своеобразный резервуар в период равновесия, но при снижении рН фторид кальция является источником ионов кальция для поступления оных в зоны «кальциевого дефицита». Таким образом, по современным научным представлениям [D. Cummins et al., 2013], кариесстатический эффект фторидов реализуется посредством следующих ключевых механизмов:

- 1) препятствие или стагнация процесса деминерализации здоровой эмали;
- 2) влияние на механизмы реминерализации деминерализованной поверхности зуба;
- 3) оптимизация кристаллического состава эмали (за счет фторапатита и фторида кальция).

Многолетние исследования установили, что одним из важнейших факторов развития кариеса зубов является наличие ферментируемых сахаров в пище [P.D. Marsh, 2006]. Процесс развития кариеса предполагает быстрый метаболизм сахаров кислотопродуцирующими бактериями зубного налета с образованием кислот на поверхности эмали. Поэтому сахара и кариесогенные бактерии представляют собой важнейшую основу патогенности и вирулентности зубной бляшки.

Около десятилетия назад, впервые американские исследователи ввели в мировую науку понятие «концепции кариозного баланса» [J.D. Featherstone, 2006; D. Cummins et al., 2013], так как, фактически, процесс развития кариозного дефекта запускается при нарушении баланса между защитными и патологическими факторами (рисунок 1.1). Баланс между патологическими и защитными факторами риска развития кариеса влияет на запуск и прогрессирование патологического процесса.

Обобщая полученные данные литературы, привлекают внимание высокие показатели распространенности и тяжести течения кариеса зубов у детей, имеющих различные психоневрологические нарушения, которые, по всей видимости, могут провоцироваться и поддерживаться коморбидным фоном. Кариес зубов влияет на непосредственное и долгосрочное качество жизни ребенка и семьи, а также имеет значительные социальные и экономические последствия [N.V. Pitts et al., 2017]. Таким образом, приведенный анализ современных профессиональных литературных источников говорит о полифоничности и, одновременно, разобщённости тенденций в поиске решений обсуждаемой проблемы – высокого уровня заболеваемости кариесом зубов детей с различными видами психоневрологических расстройств. Все существующие на сегодняшний день методы и средства не способствуют снижению заболеваемости кариесом данной категории детей. В связи с этим, исследование этиологии и патогенеза кариеса зубов с учётом всех нюансов коморбидной патологии

(ПНР), изучения параметров ротовой жидкости, параметров антибактериальной и местной защиты ротовой жидкости, особенностей кариесогенной ситуации, продолжает оставаться актуальным и позволит увеличить эффективность профилактики и лечения кариеса зубов у детей с ПНР разных возрастных групп.

1.2. Физико-химические свойства ротовой жидкости, ее основные функции и особенности биохимического состава

Ротовая жидкость представляет собой физиологичную среду, обеспечивающую существование и функционирование всех органов ротовой полости, а ее общее количество и скорость секреции, физико-химические свойства, иммунологическая реактивность, биохимический состав и другие показатели постоянно оказывают непосредственное воздействие на функциональную состоятельность полости рта в целом. РЖ обеспечивает разные важные функции для организма, включая минерализующую, пищеварительную, включая восприятие вкуса, защитную (местную гомеостатическую), коммуникативную и другие. Данный факт полностью объясняет существенную необходимость тщательного изучения РЖ как в физиологических условиях, так и при стоматологической патологии.

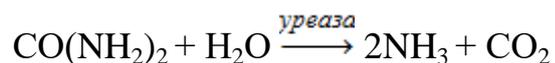
При приеме пищи РЖ участвует в формировании пищевого комка и облегчает глотание (пищеварительная функция). Пропитанные в полости рта слюной пищевые субстраты начинают подвергаться гидролизу, при этом α -амилаза углеводы расщепляет до декстринов и мальтозы; липаза, синтезируемая железами, находящимися в корне языка разрушает триацилглицеролы до жирных кислот и глицерола. Растворяющиеся в РЖ химические соединения, входящие в состав пищевых продуктов, обеспечивают восприятие вкуса соответствующими анализаторами. Помимо этого, она необходима при общении для формирования речи (коммуникативная функция).

Защитная и минерализующая функции слюны будут описаны подробнее далее в этом и следующем разделах обзора литературы.

Известно, что РЖ является достаточно вязкой жидкостью с относительной плотностью 1,001–1,018 г/см³, ее рН близок к нейтральным значениям, а сам водородный показатель играет очень важную роль для гомеостаза ротовой полости и колеблется в пределах 6,5–7,7 единиц. Для него также характерны циркадные ритмы (например, рН РЖ несколько ниже в утренние часы, по сравнению с вечерними). На рН влияют многие факторы, такие как характер пищи, скорость секреции слюны слюнными железами (рН РЖ сдвигается в кислую сторону при низкой скорости секреции слюны, а в условно щелочную – на фоне стимуляции слюноотделения), а также биохимический состав и буферная емкость секрета каждой из слюнных желез, особенности обменных процессов в организме в целом, возраст человека и гигиеническое состояние его ротовой полости [B.P. Preethi et al., 2010]. Без сомнения значительное воздействие на рН полости рта оказывают кислотофильные микроорганизмы, что обусловлено их способностями образовывать органические кислоты (обладающие деминерализующим действием на эмаль зубов) в процессе своей жизнедеятельности. Буферная емкость РЖ представляет собой количественную характеристику действия всех ее буферных систем, которые функционируют по принципу саморегуляции кислотно-основного баланса и играют важную защитную роль для органов в ротовой полости, где эти системы выполняют нейтрализацию кислот, вырабатываемых множеством патогенных микроорганизмов, а также нейтрализуют кислое содержимое желудка, которое может быть заброшено в полость рта при гастроэзофагеальном рефлюксе. Доказано, что высокая буферная емкость РЖ является одним из факторов, увеличивающих кариесорезистентность зубов, так как ее кислотно-основное равновесие существенно влияет на процессы реминерализации и деминерализации, происходящие в эмали зубов [P. Pandey et al., 2015], а также на образование зубного налета, и регулируя в том числе и другие

защитные механизмы полости рта. Так известно, что нарушение кислотно-основного гомеостаза вызывает активацию протеолитической деградации белковых компонентов, прежде всего компонентов зубной пелликулы, усиливая деминерализацию эмали [S. Valiga et al., 2013]. В РЖ содержатся следующие буферные системы: фосфатная, бикарбонатная и белковая, среди которых доля бикарбонатного буфера составляет до 80 % буферной емкости. Все перечисленные факты подтверждают важность поддержания гигиенического состояния полости рта на хорошем уровне для предупреждения любых неблагоприятных последствий, связанных с нарушениями pH в ротовой полости [Galgut P.N., 2001]. Во время усиления слюноотделения количество ионов Na^+ и HCO_3^- в РЖ возрастает, при этом экскреция анионов HCO_3^- осуществляется путем активного транспорта прежде всего из околоушной и поднижнечелюстной слюнных желез, что в значительной мере определяет буферную ёмкость РЖ в целом. Содержание HCO_3^- в нестимулированной слюне порядка 5 ммоль/л, тогда как при стимуляции эта величина достигает 60 ммоль/л.

Определенное значение для регуляции pH РЖ представляют основные пептиды, включающие в своем составе достаточное количество диаминомонокарбоновых аминокислот (аргинина и лизина), прежде всего речь идет о тетрапептиде сиалине, с «глицин–глицин–лизин–аргинин» аминокислотной последовательностью. Кроме того, смещение pH в основную сторону наблюдается и при участии NH_3 , образующегося в полости рта под воздействием уреазы уреолитических бактерий из мочевины, которая экскретируется в ротовую полость слюнными железами:



При этом малые слюнные железы выделяют наибольшее количество мочевины, несколько меньше – околоушные и поднижнечелюстные. В целом концентрация поступающей в РЖ мочевины обратно пропорциональна

количеству экскретируемой слюны, однако может повышаться при некоторых соматических заболеваниях.

Находящаяся в ротовой полости жидкость, помимо слюны, выделяемой различными слюнными железами, содержит и многие другие компоненты, в том числе видоизмененные клетки, слизь носоглотки, микроорганизмы, так называемые слюнные тельца (например, нейтрофильные, эпителиальные, лимфоцитные), а также остатки пищи (B.S. Michalowicz et al., 2000). Поэтому в каждом миллилитре РЖ может в физиологических условиях содержаться до 4000 лейкоцитов и порядка 35000–40000 разных микроорганизмов.

Имеющаяся в ротовой полости слюна является коллоидным раствором [Е.В. Лукашева, Е.А. Рыскина, 2011], состоящим из мицелл (рисунок 1.3), ядра которых содержат кальция фосфат, с расположенными вокруг него HPO_4^{2-} , а затем имеется диффузионный слой, включающий Ca^{2+} , в то время как наружный слой такой мицеллы представлен водно-белковой оболочкой.



Рисунок 1.3 – Формирование мицеллы в РЖ на основе нерастворимого ядра (фосфата кальция)

Устойчивость указанных мицелл в РЖ определяется в значительной степени рН, при этом сдвиги как в кислую (когда смешанная слюна из минерализующей становится деминерализующей жидкостью, способствуя развитию кариеса зубов), так и щелочную (когда появляются условия для

формирования зубного камня) стороны нарушают их стабильность. В связи с этим у лиц с пониженной секрецией слюны или с ее сниженной буферной емкостью гораздо более высока вероятность деминерализации эмали зубов.

В физиологических условиях у каждого человека образуется порядка 1100–1500 мл РЖ, которая состоит из воды (на 97–99,5 %) и сухого остатка, представленного различными органическими и неорганическими соединениями (таблица 1.2). Осмотическое давление РЖ составляет от 50 % до 75 % аналогичного показателя в крови, равного 742–781 кПа. Колебания осмотического давления в продуцируемом железами секрете является следствием реабсорбции Na^+ , происходящего в системе протоков во время прохождения слюны, когда из первичного секрета с изотоническими показателями формируется конечная слюна с гипотоническими свойствами.

Таблица 1.2 – Основные показатели и химический состав ротовой жидкости в физиологических условиях

Отдельные компоненты ротовой жидкости	Единицы измерения	Количественная характеристика
Секреция	мл/мин	≈ 0,4
рН	единиц	6,5–7,7
Вода	проценты, %	97,0–99,5
Осадок	мг/л	до 70,0
Хлориды	мг/л	2,4–3,0
Фосфаты	мг/л	до 200,0
Фтор	мг/л	0,07–1,9
Сухой остаток	проценты, %	0,5–3,0
Органические вещества	проценты, %	≈ 1,0
Остаточный азот	мг/л	100,0–200,0
Ионы кальция	мг/л	40,0–50,0

Содержащиеся в РЖ муцины (рисунок 1.4), представляющие собой крупные гликопротеины, обеспечивают в основном ее вязкость, равную в норме 1,2–2,5 пуаз [Т.П. Вавилова, 2011], при этом вязкость слюны разная в зависимости от ее происхождения и нарастает в ряду околоушные <

подчелюстные < подъязычные слюнные железы. При поступающем потоке воздуха во время речи или приёме пищи муцины, также как и другие гликопротеины, участвуют в поддержании оптимальной влажности в ротовой полости.

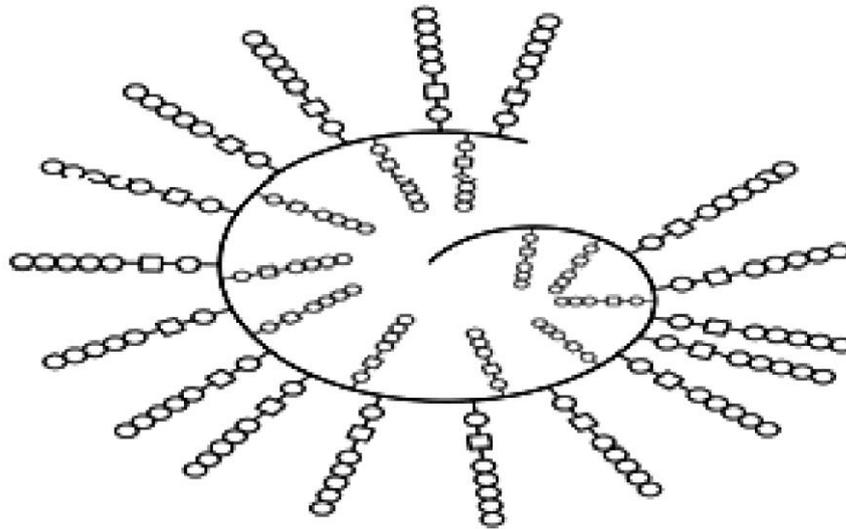


Рисунок 1.4 – Схематичное строение молекулы муцина, показывающее сплошную полипептидную цепь с прикрепленными полисахаридными цепочками

Соотношение химических элементов в РЖ характеризуется циркадными изменениями. Известно, что скорость слюноотделения изменяется в течение суток в достаточно широком диапазоне (от 0,03 до 2,4 мл в минуту) и зависит от множества факторов, в том числе состояния нервной системы и, прежде всего, ее вегетативного отдела (рисунок 1.5 [А.Б. Денисов, 2003]), функционирование которого может иметь существенные нарушения у детей с ПНР. При этом слюноотделение регулируется не только при участии парасимпатического (нейротрансмиттер ацетилхолин) и симпатического (нейротрансмиттер норадреналин и адреналин) звеньев вегетативной иннервации, но и различными нейропептидами, например нейропептидом Р и вазоактивным кишечным полипептидом, под воздействием которых концентрация Ca^{2+} увеличивается в ацинарных клетках, происходит расширение каналов, что ведет к выделению секрета.

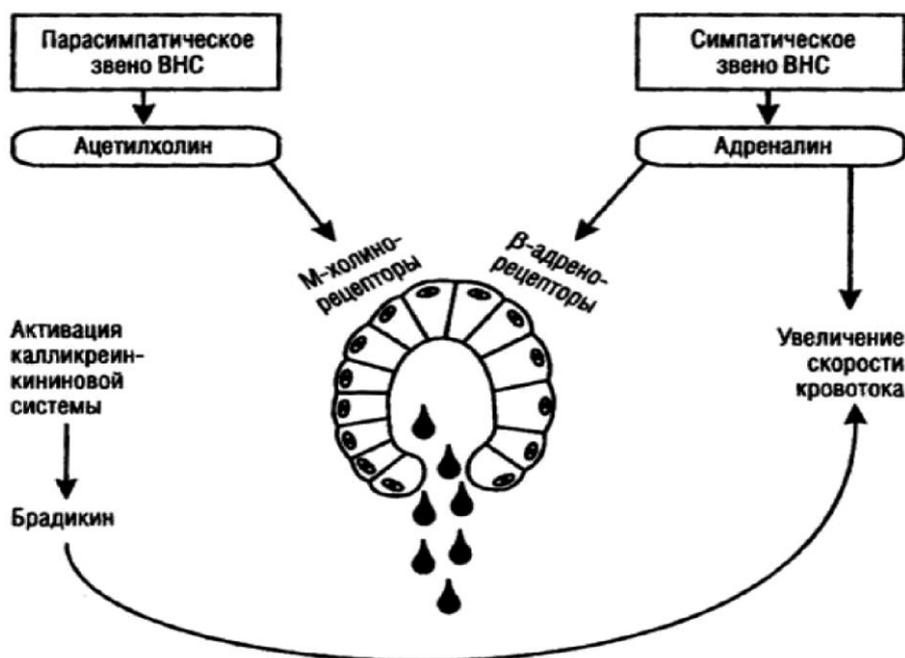


Рисунок 1.5 – Влияние парасимпатической и симпатической иннервации на слюноотделение: ВНС – вегетативная нервная система

Так, во время сна скорость слюноотделения падает до 0,05 мл в минуту, тогда как утром она возрастает в разы и достигает максимальных физиологических значений к 12–14 часам, постепенно снижаясь к 18 часам. Следует отметить, что кариес значительно чаще наблюдается у людей при низкой секреторной активности, в связи с тем, что уменьшение скорости слюноотделения способствует большему эффекту воздействия кариесогенных факторов на эмаль зубов. Важно помнить о том, что состав слюны и ее секреция также зависят также от пола и возраста, а, кроме того, изменения в ее химическом составе нередко связаны с приемом лекарственных веществ и соматическими заболеваниями [A. Zalewska et al., 2013], что необходимо учитывать при обследовании и лечении детей с кариесом и коморбидной патологией, например с ПНР.

Органические вещества РЖ в основном представлены азотсодержащими соединениями (например, белками, пептидами и аминокислотами) и углеводами, которые зачастую находятся в ее осадке (таблица 1.3), сформированном из слущенных клеток эпителия, лейкоцитов и

микроорганизмов, которые в свою очередь усваивают поступающие в полость рта пищевые субстраты, а токсичные метаболиты высвобождают в РЖ, повреждая зубочелюстную систему.

Таблица 1.3 – Содержание веществ органической природы в ротовой жидкости

Отдельные компоненты ротовой жидкости	Количественная характеристика	Единицы измерения
Белок	0,9–2,8	(г/л)
Ig M	2,1–4,6	(мг/л)
Ig G	10,6–18,3	(мг/л)
Ig A	39,2–58,7	(мг/л)
Альбумин	31,4	(мг/л)
Мочевая кислота	0,17	(ммоль/л)
Нейраминовая кислота	12,1	(мг/л)
Пировиноградная кислота	8,9	(мг/л)
Фукоза	90,3	(мг/л)
Холестерин	78,5	(мг/л)
Гексозамины	105,2	(мг/л)
Креатинин	2,1–9,8	(ммоль/л)
Глюкоза	0,05–0,16	(ммоль/л)
Молочная кислота	32,4	(мг/л)
Общие гексозы	195,8	(мг/л)
Мочевина	201,2	(мг/л)

Примечание: Ig – иммуноглобулин.

Важными органическими компонентами РЖ являются различные белки [Е.В. Кочурова, В.Н. Николенко, 2017а], (например, альбумины, муцин, иммуноглобулины, глобулины, ряд ферментов), липиды (холестерин и его эфиры, глицеролипиды, свободные жирные кислоты), углеводы (свободные гликозаминогликаны, дисахариды и моносахариды), а также азотсодержащие небелковые соединения, циклические нуклеотиды, витамины.

Среди органических компонентов РЖ значительную часть составляют соединения белковой природы, которые представлены теми же белковыми

фракциями, что и в плазме крови, но со значительно меньшим уровнем альбуминов и в несколько раз большим содержанием β -глобулинов. Важную роль играют белки РЖ богатые тирозином, гистидином и пролином, имеющие низкую молекулярную массу и включающие фосфопротеиды, кислые и основные кальцийреактивные гликопротеины. От общего содержания белков РЖ до 70 % составляют богатые пролином белки, пролинобогатые кислые белки имея достаточно высокое сродство к гидроксиапатитам, способны ингибировать в перенасыщенных гидроксиапатитом растворах кристаллизацию Са-фосфатных солей, связывая ионы Ca^{2+} а также обладают возможностью взаимодействовать с бактериями, которые адсорбируются на гидроксиапатите. Кислые белки, образующие зубную пелликулу, притягиваются положительно заряженным кальцием, тогда как основные белки, обладающие свойствами ионообменника, способны адсорбироваться на эмали и защищать положительно заряженные ионы в гидратной оболочке гидроксиапатита.

Необходимо отметить, что целостность пелликулы зубов очень зависит от рН и буферной емкости РЖ. Кислый фосфопептид характеризуется выраженной способностью ингибировать преципитацию фосфата Са из его перенасыщенных растворов. Цистатины и гистатины, обладающие также сродством к минеральным компонентам поверхности, тоже могут ингибировать выпадение в осадок Са-фосфатных солей и участвовать в обеспечении целостности зубных структур. Также в составе РЖ можно обнаружить более 100 различных ферментов включающих амилазу, гликолитические ферменты, лизоцим, гиалуронидазу, щелочную и кислую фосфатазы, ферменты тканевого дыхания и цикла трикарбоновых кислот, ферменты антиоксидантной защиты, липазу, аргиназу и многие другие. Помимо них в РЖ находятся и низкомолекулярные соединения, влияющие на показатель остаточного азота: мочевины, мочевая кислота и креатинин (таблица 1.3).

Углеводы в РЖ находятся главным образом в связанном с некоторыми белками состоянии, а после гидролиза полисахаридов и гликопротеинов (прежде всего α -амилазой и гликозидазами микроорганизмов) могут появляться и свободные углеводы, однако их концентрация невелика, так как образующиеся моносахариды (глюкоза, манноза, галактоза, гексозамины) и сиаловые кислоты достаточно скоро утилизируются микрофлорой и образуют органические кислоты. Определенное содержание глюкозы в полости рта обусловлено поступлением из слюнных желёз и отражает её концентрацию в крови. Кроме того, РЖ содержит нитриты, нитраты и различные органические кислоты (пируват, лактат и другие). Причем в ее осадке содержание лактата обычно в 2–4 раза больше, чем в надосадочной жидкости, в то время как в жидкой части больше выявляется пируват. Следует отметить, что увеличение уровня органических кислот, прежде всего, лактата в зубном налете и РЖ в целом, ведет к очаговой деминерализации эмали и прогрессированию кариеса зубов.

Суммарная концентрация липидов в РЖ изменчива и обычно не бывает более 80 мг/л. Жирные кислоты (ненасыщенные и насыщенные – олеиновая, эйкозопентаеновая, пальмитиновая, стеариновая и другие) составляют основную долю липидов в РЖ, кроме того, она содержит триациглицеролы и глицерофосфолипиды, а холестерин можно обнаружить как в виде сложных эфиров, так и в свободном состоянии. Значительная часть их в ротовую полость поступает вместе с секретами слюнных желёз (околоушных, поднижнечелюстных) и порядка 2–2,5 % – непосредственно из клеток и сыворотки крови.

Выявлено наличие в РЖ некоторых циклических нуклеотидов (цАМФ, цГМФ – причем концентрация цАМФ примерно на два порядка больше, чем концентрация цГМФ), которые играют важную роль вторичных мессенджеров при регуляции биосинтеза (поли-)пептидов, синтезе и выделении α -амилазы и прочих компонентов РЖ. Надо отметить, что стимуляция вкусовых рецепторов дополнительно повышает уровень цАМФ в

РЖ. Кроме того, в физиологических условиях РЖ может содержать витамины (водорастворимые – С, В₆, В₁, В₁₂, В₂, Н – и жирорастворимые – К, D, А, Е), а также факторы свертывания крови, гистамин, холин и ряд других органических соединений.

У здоровых людей РЖ является для эмали основным источником Ca²⁺ и фосфора (таблица 1.4), которые поступая через пелликулу, сформированную из белков (например, белков, богатых пролином и других), регулирующую как поступление в эмаль зуба минеральных компонентов [M. Jawed et al., 2009], так и высвобождение их из её состава, обеспечивают в целом минерализующую функцию РЖ.

Таблица 1.4 – Концентрация различных минеральных компонентов в ротовой жидкости здорового человека

Отдельные компоненты ротовой жидкости	Единицы измерения	Количественная характеристика
Калий:		
без стимуляции	ммоль/л	11,69–27,82
со стимуляцией	ммоль/л	18,1–19,3
Натрий:		
без стимуляции	ммоль/л	6,5–21,7
со стимуляцией	ммоль/л	43,0–46,0
Хлор	ммоль/л	21,6
Фосфор неорганический	г/л	≈ 0,017
Фосфор органический	ммоль/л	до 1,83
Магний	ммоль/л	0,08–0,53
Кальций общий	ммоль/л	1,28 ± 0,08
Фториды	мкмоль/л	5,26–10,53
Кобальт	нмоль/л	118,8
Медь	мкмоль/л	4,09
Иод	нмоль/л	275,8–1891,2
Гидрокарбонат	ммоль/л	19,8–59,5
Бром	мкмоль/л	1,25
Тиоцианат	ммоль/л	0,4–1,1
Железо	мкмоль/л	0,9

Содержание кальция в РЖ колеблется достаточно вариабельно, он, как и фосфаты, находится не только в ионизированной форме, но соединяется с белковыми молекулами, поэтому соотношение ионизированного и общего кальция (Ca^{2+}/Ca -общий) составляет порядка 0,53–0,69 единиц. В РЖ фосфат находится в виде 2-х форм – неорганического фосфата, на долю которого приходится от 70 % до 95 %, и связанного с белковыми молекулами или другими органическими субстанциями. Концентрация неорганического фосфата, представленного в виде анионов HPO_4^{2-} и H_2PO_4^- (моногидрофосфата и дигидрофосфата соответственно), изменяется для моногидрофосфата от примерно 1 ммоль/л при нестимулированном слюноотделении до 3,2 ммоль/л при стимулированном, для дигидрофосфата она достигает 5,9 ммоль/л (при нестимулированном слюноотделении), а при стимуляции его содержание становится меньше 1 ммоль/л.

Указанное содержание Ca^{2+} и фосфора необходимо для поддержания тканей зубов в нормальном состоянии, что реализуется через 3 ключевых процесса, протекающих в ротовой полости: ингибирование растворения эмали, регуляцию pH и включение перечисленных катионов и анионов в минерализованные структуры. Особую роль в поддержании соответствующего уровня фосфатов играет фермент щелочная фосфатаза (фосфогидролаза моноэфиров ортофосфорной кислоты; К.Ф. 3.1.3.1), отщепляющая неорганический фосфат от фосфорных эфиров органической природы и содержащаяся, прежде всего, в костной ткани. Активность данного фермента крайне низкая в собственно слюне, поэтому ее происхождение в РЖ связывают с клеточными элементами ротовой полости, причем ее активность зачастую изменяется при воспалительных процессах и кариесе зубов.

Кроме того, неорганические вещества, выделяемые из РЖ, могут быть представлены различными анионами HCO_3^- , Cl^- , F^- , SCN^- , PO_4^{3-} , I^- , SO_4^{2-} , Br^- и катионами Mg^{2+} , Na^+ , K^+ , а также рядом микроэлементов: Fe, Zn, Cu, Ni, Li, Mn и другие. Все перечисленные минеральные компоненты (макроэлементы

и микроэлементы) могут находиться не только в виде простых ионов, но и в составе более сложных соединений, например, с белками или хелатами. В РЖ Na^+ и K^+ поступают вместе со слюной преимущественно околоушных (2–8 ммоль/л и 25–49 ммоль/л) и подчелюстных (6–12 ммоль/л и 8–14 ммоль/л) желёз соответственно. Фториды и тиоцианаты также поступают из плазмы крови в РЖ, причем количество SCN^- существенно возрастает при воспалительных процессах, запуская реакции свободнорадикального окисления и пероксидации биомолекул.

1.3. Особенности организации функционирования антиоксидантной и антимикробной защиты в ротовой полости

РЖ выполняет защитную функцию, очищая зубы и слизистую оболочку в ротовой полости от остатков пищи, микроорганизмов и продуктов их метаболизма. Эту функцию выполняют разные белки, например иммуноглобулины, лактоферрин (ЛФ), гистатины, лизоцим, ингибиторы протеолитических ферментов, α - и β -дефензины, кателидин, факторы роста, муцин и другие. Особо многие авторы отмечают хорошо выраженный антимикробный эффект у ЛФ, который как считается оказывает его за счет связывания ионы железа (Fe^{3+}), лишая тем самым бактерии этого жизненно важного элемента и ограничивая в итоге их рост и размножение, вызывая нарушение окислительно-восстановительных процессов [А.С. Ломова и соавт., 2016]. Помимо этого, установлено, что кроме противобактериальных свойств ЛФ обладает и выраженной иммуномодуляторной активностью, а также определенными антиоксидантными свойствами, обусловленными уменьшением в РЖ в его присутствии металлов переменной степени окисления.

В обеспечении противомикробной защиты в РЖ также участвуют мощные по окислительному потенциалу реактивные молекулы, такие как гипохлорит и гипотиоцианат, которые проявляют свои эффекты в зависимости от величины рН смешанной слюны:

[pH ≥ 7]



[pH < 7]

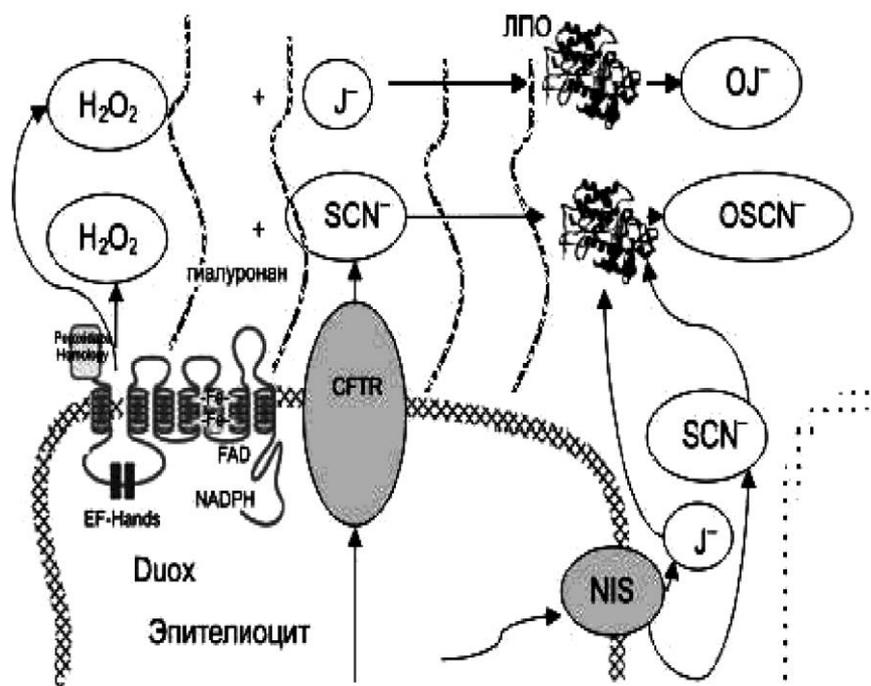
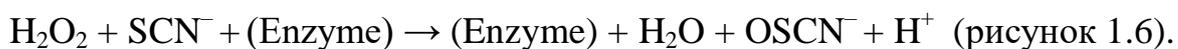


Рисунок 1.6 – Механизмы противомикробной защиты в ротовой полости, протекающие при участии реактивных молекул:

Duox – оксидаза эпителиоцита; CFTR – белок-регулятор мембранной проводимости хлорных каналов; NIS – натрий-йодный симпортер; I⁻ – анион йода; OSCN⁻ – гипотиоцианат; ЛПО – лактопероксидаза

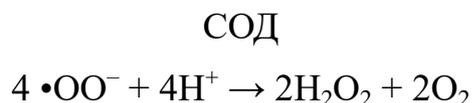
Количество тиоцианатов (S-CN⁻) также зависит и от интенсивности слюноотделения, снижаясь при усилении секреции (таблица 1.4). Появление в ротовой полости молекул гипохлорита и гипотиоцианата со столь мощным окислительным потенциалом нередко ведет окислительной модификации органических соединений РЖ [А.И. Лукаш и соавт., 1997], прежде всего липидов и белков [F. Agha-Hosseini et al., 2009], а также клеток в слизистой оболочке, что обосновывает целесообразность присутствия компонентов антиоксидантной системы (АОС) в ротовой полости в физиологических условиях [R. Diab-Ladki et al., 2003; M.C. De Sousa et al., 2015].

Ферментной звено АОС представлено прежде всего каталазой и супероксиддисмутазой, функционирование которых тесно взаимосвязано, при этом продукты их реакций являются для обоих энзимов аллостерическими эффекторами (положительными и отрицательными [P. Chelikani et al., 2004]). Так, супероксидный анион-радикал для каталазы представляет собой отрицательный эффектор, а пероксид водорода – положительный, тогда как для СОД H_2O_2 является отрицательным эффектором [О.Н. Gurer et al., 2004; И.И. Павлюченко и соавт., 2006].

Каталаза (КФ 1.11.1.6., H_2O_2 -оксидоредуктаза) защищает ротовую полость избыточного количества H_2O_2 , разрушая последний до воды [D. Scibior, H. Czczot, 2006]: $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$.

Пероксид водорода, генерируемый в процессе дисмутации $\cdot\text{OO}^-$, является основным источником гидроксильных радикалов в ротовой полости. Распад H_2O_2 при наличии в РЖ ионов металлов с переменной валентностью может происходить, например, при недостаточном содержании ЛФ, что является одним из примеров тесной взаимосвязи различных компонентов АОС и факторов гуморальной иммунной защиты в обеспечении гомеостаза полости рта (рисунок 1.7), а также в регуляции других функций РЖ [F. Agha-Hosseini et al., 2009; A.M. Hegde et al., 2012; E. Shahar et al., 2014].

СОД (КФ 1.15.1.1 супероксид: супероксид-оксидоредуктаза) представляет собой металлопротеин, осуществляющий превращение супероксидных анион-радикалов в пероксид водорода и триплетный молекулярный кислород по реакции:



Этот фермент, являющийся одним из ключевых ферментов АОС, также известен как единственный среди изученных антиоксидантных энзимов, непосредственно осуществляющий обрыв цепей в свободнорадикальных кислородзависимых реакциях, то есть уже на стадии инициации процессов пероксидации [В.З. Ланкин, 1989; G. Varvara et al., 2005].



Рисунок 1.7 – Взаимосвязь окислительного стресса, иммунологической реактивности и минерализующего потенциала ротовой жидкости:

АОС – антиоксидантная система; (+) – активирующие влияния; РЖ – ротовая жидкость; СРО – свободнорадикальное окисление; (−) – ингибирующие влияния

Существенную роль в реализации иммунного ответа играют ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8 и ИЛ-10 (рисунок 1.8), с помощью которых реализуется координация врожденного и адаптивного звеньев иммунитета.

Когда происходит воздействие на Тх₀-клетку ИЛ-1 и продуктов деградации антигена в ротовой полости (например, бактерии), начинается выделение ИЛ-2, вызывающего стимуляцию роста иммунокомпетентных клеток и выброс различных гуморальных иммунных факторов (цитолизин, фактора некроза опухолей, интерферона [S.L. Gaffen, K.D. Liu, 2004; K.K. Hoyer et al.,

2008]). Также иммунный ответ стимулируется при участии семейства хемокинов (например, IL-8 [D.G. Remick, 2005]), приводящего в том числе к усилению хемотаксиса при воспалении и повышающего фагоцитарную активность моноцитов и нейтрофилов. В свою очередь стимулированные T_H2 выделяют IL-4, способствуя росту и дифференцировке ряда клеток иммунной системы, и снижая макрофагальную активность. T_H2 продуцируют лимфокин IL-10, являющийся антагонистом некоторых других цитокинов, уменьшающий пролиферативный ответ Т-клеток на определенные факторы (митогенные и антигенные), понижающий продукцию фактора некроза опухоли, IL-6, IL-1 β моноцитами [F. Vazzoni et al., 2010].



Рисунок 1.8 – Участие различных цитокинов в развитии хронического воспаления (схема): ФНО – фактор некроза опухоли; ИЛ – интерлейкин; ИФН – интерферон; ТРФ – трансформирующий ростовой фактор

Клинические ситуации, сопровождающиеся усилением продукции IL-10 и IL-4 при отсутствии увеличения содержания IL-8 и IL-2 можно рассматривать как более щадящие по выраженности иммунного ответа для окружающих тканей без риска хронизации воспалительного процесса [A.R. Kitching et al., 1999; M. Zehnder et al., 2003; D.M. Mosser, X. Zhang, 2008; M. Kopf et al., 2010].

1.4. Использование ротовой жидкости для неинвазивной диагностики и мониторинга

Хотя к настоящему времени накоплен достаточно весомый опыт в исследовании биохимических параметров РЖ [А.И. Воложин и соавт., 2005; Гильмиярова Ф.Н. и соавт., 2006; D. Aizenbud et al., 2008; A. Zhang et al., 2012; М.Г. Литвинова и соавт., 2012; T. Pfaffe et al., 2013; A.A. Basov et al., 2013; Е.В. Кочурова, С.В. Козлов, 2014; S. Trivedi et al., 2015; S.S. Dzhimak et al., 2015; V.N. Nikolenko et al., 2015; N. Vykova et al., 2016; P.V.D. Silva et al., 2016], данная область требует дальнейшего изучения особенностей изменений ее состава при отдельных нозологиях и расширения клинического использования для неинвазивной диагностики и мониторинга эффективности лечения ряда соматических и стоматологических заболеваний [Е.В. Кочурова, В.Н. Николенко, 2017б; Е.В. Кочурова и соавт., 2017]. Повышенный интерес к выполнению диагностических процедур с использованием смешанной слюны существенно вырос в связи с возросшим уровнем технологических возможностей ее изучения, с увеличением количества данных о взаимосвязи функций слюнных желез со многими системами организма, а также потому, что она представляет собой комплексную биологическую жидкость, позволяющую проводить исследования с практически неограниченным по объему забором биоматериала, в том числе с возможностью многократного и неинвазивного обследования в процессе лечения не только в госпитальных и амбулаторных условиях, но и на дому, что имеет особую актуальность для пациентов с

врожденной патологией, характеризующейся длительным течением коморбидных состояний, а излишние госпитализации для таких детей зачастую обладают дополнительным стрессогенным эффектом.

Принимая во внимание многофакторность развития кариеса на фоне соматических заболеваний (рисунок 1.9 [D.J. Bradshaw, R.J.M. Lynch, 2013]), необходимо продолжать поиск новых дополнительных неинвазивных критериев для диагностики и прогнозирования тяжести коморбидных состояний, в том числе при ПНР, особенно в случае формирования локальных изменений в ротовой полости у детей с подобной патологией [G. Vadiakas, 2008; K. Grund et al., 2015; J.J. Warren et al., 2016].



Рисунок 1.9 – Схема взаимодействия отдельных кариесогенных факторов

Следует отметить, что до сих пор имеется ограниченное количество научных работ, посвященных изучению коморбидных состояний, возникающих при ПНР и связанных с изменениями в ротовой полости, а также усовершенствованию диагностических и прогностических алгоритмов, базирующихся на биохимическом исследовании РЖ. С учетом того, что при многих соматических нозологиях в условиях эндогенной интоксикации происходит усиление интенсивности реакций СРО и понижение активности АОС [D.V. Sculley, S.C. Langley-Evans, 2003; И.И. Павлюченко и соавт., 2003, 2004б; И.Н. Пасечник, 2004; P. Celec et al., 2005; B.K.S. Rai et al., 2006; A.C. Аметов и соавт., 2007; A.B. Lisicin et al., 2014; A. Zalewska et al., 2014; M.I. Вуков, A.A. Basov, 2015; M. Choromańska et al., 2017; M. Maciejczyk et al., 2017], в ряде работ были исследованы в РЖ показатели антиоксидантного статуса и окислительного стресса при патологии зубочелюстной системы [И.В. Николаев и соавт., 2009; И.А. Омаров и соавт., 2011; F. Ahmadi-Motamayel et al., 2013; J.M. Almerich-Silla et al., 2015; S. Muchandi et al., 2015].

Кроме того, нередко можно найти публикации, посвященные изучению иммунохимических нарушений, фосфатазной активности, параметрам минерального обмена (неорганического кальция и фосфора), рН и общего белка при стоматологических заболеваниях, позволяющие проследить определенные закономерности функциональной активности слюнных желез, а также физико-химические особенности РЖ при различных заболеваниях [G. Sarode et al., 2012; A.P. Горкунова и соавт., 2014; A. Klein Kremer et al., 2014; M. Knaś et al., 2016; С.В. Сирак и соавт., 2016; M. Vandenberghe-Descamps et al., 2016; U. Kołodziej et al., 2017; A. Jurczak et al., 2017].

В связи с вышеизложенным актуальным является проведение оценки состояния различных звеньев защиты полости рта, в том числе минерального состава, гуморальных компонентов антиоксидантной и иммунной систем РЖ у детей, страдающих ПНР, с целью выяснения основных механизмов возникновения и прогрессирования кариеса зубов при данной патологии, что будет рассмотрено в 3, 4 и 5 главах диссертационной работы.

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика и схема исследования

Для решения задач исследования и реализации его цели было проведено клинико-лабораторное обследование детей, проживающих в г. Краснодаре.

Основную группу исследования (группа ПНР) составили 84 человека, в возрасте от 7 до 17 лет, учащиеся профильной коррекционной школы VIII типа с различными психоневрологическими расстройствами (ПНР). Диапазон психоневрологических заболеваний включал разную степень тяжести патологии: умственная отсталость (УО), аутизм, задержка психического развития (ЗПР), синдром Дауна, детский церебральный паралич (ДЦП); (коды перечисленных диагнозов по МКБ-10: F00-F99 и G80). Согласно данным медицинских карт, у всех обследованных детей с ДЦП (G80) в качестве сопутствующего диагноза наблюдалась умственная отсталость легкой или среднетяжелой степени (F70-79).

Для статистической достоверности были введены контрольная группа (группа К – 45 человек) и группа сравнения (группа Ср – 47 человек), учащиеся общеобразовательных школ г. Краснодара, соматически здоровые и не имеющие психоневрологических расстройств.

Дети всех трех групп (группа ПНР, группа Ср, группа К) были подразделены по возрастному признаку внутри этих групп: от 7 до 12 лет (период сменного прикуса) и от 13 до 17 лет (период постоянного прикуса). Согласно данным анамнеза все дети постоянно проживали в г. Краснодаре. Гендерное распределение всех обследованных детей 1 : 1,2 в пользу девочек.

Клиническое обследование, последующее наблюдение и лечение, а также забор биоматериала (ротовая жидкость) для лабораторных

исследований проводились на базе детского стоматологического отделения стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Родители/опекуны всех детей, участвующих в исследовательском проекте, были проинформированы о целях и задачах совместной работы, ориентированных на комплексное клинично-лабораторное обследование детей с последующей стоматологической реабилитацией. Существенным пунктом информированного согласия, требующим внимания со стороны родителей/опекунов, явилось условие обязательного соблюдения установленной кратности посещений и детального выполнения всех рекомендаций. В соответствии с Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964 г. и пр. ред.), распоряжением ВАК «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека» (публикация в Бюллетене ВАК (2002, № 3)), положением о Межвузовском Комитете по этике при Ассоциации медицинских и фармацевтических вузов (от 22.02.2006 г.) законные представители (родители/опекуны) детей дали добровольное информированное согласие на осуществление всех требуемых манипуляций.

Критерии включения пациентов в группу ПНР:

- возраст пациентов: 7–12 лет и 13–17 лет;
- информированное согласие родителей на комплексное клинично-лабораторное обследование детей с последующей комплексной стоматологической реабилитацией;
- наличие психоневрологических расстройств по МКБ-10: F00-F99 и G80.

Критерии исключения из группы ПНР:

- наличие у пациента коморбидной патологии кроме психоневрологической направленности;
- возраст до 7 лет.

Критерии включения детей в группу К:

- возраст пациентов: 7–12 лет и 13–17 лет;
- информированное согласие родителей на комплексное клинико-лабораторное обследование детей;
- отсутствие у пациента коморбидной (в том числе, стоматологической) патологии.

Критерии исключения из группы К:

- возраст пациентов до 7 лет;
- наличие у пациента коморбидной патологии
- наличие у пациента кариеса зубов и его осложнений.

Критерии включения детей в группу Ср:

- возраст пациентов: 7–12 лет и 13–17 лет;
- информированное согласие родителей на комплексное клинико-лабораторное обследование детей с последующей комплексной стоматологической реабилитацией;
- отсутствие у пациента коморбидной патологии, в том числе ПНР;
- наличие у пациентов кариеса зубов и его осложнений.

Критерии исключения из группы Ср:

- возраст пациентов до 7 лет;
- наличие у пациента коморбидной патологии, в том числе ПНР.

Следует отметить, что в понятие «последующей комплексной стоматологической реабилитации» входила длительная работа с указанным контингентом по протоколу мультинаправленной, индивидуальной стоматологической помощи детям с психоневрологическими нарушениями [В.В. Волобуев и соавт., 2017], который получил название «Multistep»-регламента (акт внедрения от 4 октября 2016 г., стоматологическая поликлиника ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России). Многоступенчатый

регламент оказания стоматологической помощи детям с ПНР базируется на принципах «визуальной педагогики» и направлен на повышение уровня стоматологического комплаенса. Регламент «Multistep» подразумевает создание особого «реабилитационного пространства» стоматологической индивидуализированной помощи детям с ПНР, где на центральном месте взаимодействие ребенка, врача и родителей/опекунов в условиях особой медико-коррекционной среды, создающей благоприятные условия для компенсации полиморфных нарушений, стоматологической адаптации с полноценной реабилитацией. Продолжительность стоматологической помощи в рамках указанного регламента составила 1 год. Регламент «Multistep» включает четыре основных последовательных этапа, выполнение каждого из которых возможно при успешной реализации предыдущего.

Кроме того, внутри основной группы были сформированы дополнительные группы в соответствии с целью и задачами выполняемого диссертационного исследования (таблица 2.1), отличающиеся по возрасту и способу лечения.

Таблица 2.1 – Характеристика основных групп исследования

Название группы	Количество человек	Характеристика группы
группа ПНРс ₁	17	ПНР, возраст от 7 до 12 лет, до лечения
группа ПНРс ₂	17	ПНР, возраст от 7 до 12 лет, после лечения ПО РЕГЛАМЕНТУ
группа ПНРс ₃	18	ПНР, возраст от 13 до 17 лет, до лечения
группа ПНРс ₄	18	ПНР, возраст от 13 до 17 лет, после лечения ПО РЕГЛАМЕНТУ
группа ПНРбп ₁	23	ПНР, возраст от 7 до 12 лет до лечения
группа ПНРбп ₂	23	ПНР, возраст от 7 до 12 лет после лечения ВНЕ РЕГЛАМЕНТА
группа ПНРбп ₃	26	ПНР, возраст от 13 до 17 лет до лечения
группа ПНРбп ₄	26	ПНР, возраст от 13 до 17 лет после лечения ВНЕ РЕГЛАМЕНТА

Из группы Ср 47 детей полностью завершили санацию полости рта в течение года. Группа сравнения также была разделена на дополнительные группы (Ср₁₋₄, таблица 2.2)), отличающиеся по возрасту и способу лечения.

Основные этапы диссертационного исследования представлена ниже в виде схемы (рисунок 2.1).

В контрольную групп 1 (К1) входил 21 ребенок в возрасте от 7 до 12 лет, в контрольную групп 2 (К2) входило 24 подростка в возрасте от 13 до 17 лет.



Рисунок 2.1 – Дизайн (схема) диссертационного исследования

Таблица 2.2 – Характеристика групп сравнения

Название группы	Количество человек	Характеристика группы
группа Ср ₁	22	кариес, возраст от 7 до 12 лет, до санации
группа Ср ₂	22	кариес, возраст от 7 до 12 лет, после санации
группа Ср ₃	25	кариес, возраст от 13 до 17 лет, до санации
группа Ср ₄	25	кариес, возраст от 13 до 17 лет после санации

2.2. Материалы и методы стоматологического обследования

Основой диагностики в терапевтической стоматологии являются критерии оценки стоматологического здоровья (объективные клинические признаки и индексы), определение которых является основанием для оценки стоматологического статуса пациента. В данном исследовании методика стоматологического обследования и используемые индексы рекомендованы Всемирной организацией здравоохранения (1989). Учитывая, что в задачи диссертационного исследования не входил весь спектр стоматологической патологии, для скрининговой диагностики применялись лишь определенные стоматологические индексы, характеризующие кариес зубов и направленные на выявление факторов риска его возникновения.

Следует отметить, что субъективные методы обследования (жалобы пациента) в данной работе были малоинформативны, так как в силу особенностей контингента детей с ПНР, жалобы практически не предъявлялись. Данные анамнеза, особенно в части используемых пациентом лекарственных средств для лечения коморбидной патологии, имели особое значение для исследования. Это объясняется тем, что употребление многих лекарственных средств может быть определяющим фактором для этиологии и клинического течения ряда стоматологических заболеваний. Однако часть пациентов основной группы являлась на осмотры без родителей/опекунов, что послужило причиной неполноценного сбора анамнеза жизни, болезни (недостаточная информация о систематически используемых лекарственных

средствах). Внести некоторую ясность в эту часть обследования удалось с помощью данных школьных медицинских карт.

Осмотр пациента подразумевал экстра- и интраоральное обследование. Интраоральное обследование включало визуальные (в том числе, оценка наличия «запаха изо рта») и инструментальные этапы. Основные тесты инструментального этапа использовались в полной мере: зондирование, перкуссия, пальпация, определение подвижности зуба. Из дополнительных тестов применяли в случае необходимости: высушивание, окрашивание, рентгендиагностику и трансиллюминацию.

Критериями оценки состояния твердых тканей зубов служили: анатомическая форма зубов, цвет зубов, целостность поверхности зубов, зубная формула, индекс КПУ, рентгенологические методы обследования.

Критериями оценки пломб явились: анатомическая форма зуба с пломбой, краевое прилегание пломбы, наличие или отсутствие краевого окрашивания, наличие или отсутствие вторичного кариеса, цвет пломбы (наличие дисколорита, связанного с проникновением пищевых красителей или давностью пломбы), качество поверхности реставрации, наличие сформированного плоскостного контактного пункта (рисунок 2.2).



Рисунок 2.2 – Пациент А., (8 лет), умственная отсталость.
Дефект пломбы 74 зуба и контактный кариес 75 зуба

В диагностике кариеса крайне важно выявление ведущих факторов риска развития кариеса: бактериальные патогены зубного налёта (плохая гигиена полости рта), дефицит фторидов (количество фтора в питьевой воде региона исследования), алиментарные факторы (характеристика пищевых пристрастий).

По данным Управления Роспотребнадзора по Краснодарскому краю (2016) уровень фторидов в питьевой воде г. Краснодара соответствует норме («СанПиН 2.1.4.1074-01», 2010).

Индексная диагностика представляет собой цифровое выражение результата теста, способствующее объективной оценке выявленных факторов риска (развития кариеса в нашем случае), ранних клинических симптомов (кариеса) и степени распространенности и тяжести кариозного процесса. Индексами также можно обосновывать необходимость профилактики (кариеса зубов), оценивать эффективность лечебно-профилактических мероприятий, определять потребность в лечении кариеса и необходимый объем стоматологической помощи.

С учетом поставленных задач, в исследовании использовались индекс оценки эффективности гигиены полости рта (РНР), как одного из основных факторов риска развития кариеса, индекс интенсивности поражения кариесом зубов (КПУ), а также оценивали распространенность кариеса внутри обследованного контингента.

Индекс эффективности гигиены полости рта (РНР) (Podschadley, Haley, 1968): для количественной оценки зубного налета оценивают результаты окрашивания 6-ти зубов: вестибулярные поверхности 16, 26, 11, 31; язычные поверхности 36, 46 зубов (рисунок 2.3–2.7). При отсутствии указанного «индексного» зуба обследуется соседний, из одноименной группы зубов. Поверхность каждого зуба условно делится на 5 участков: медиальный, дистальный, срединно-окклюзионный, центральный, срединно-пришеечный. В качестве красителя был выбран Plaque Indicator (GC, рисунок 2.3), который

позволяет выявить не только факт присутствия зубного налета, но и давность его образования (интенсивность окраски участков зуба с налетом меняется в зависимости от его плотности [Скатова Е.А., 2010]).



Рисунок 2.3 – Plaque Indicator Gel (GC)



Рисунок 2.4 – Подготовка Plaque Indicator Gel к работе



Рисунок 2.5 – Нанесение Plaque Indicator Gel на исследуемые поверхности зубов



Рисунок 2.6 – Окрашенные поверхности исследуемых зубов



Рисунок 2.7 – Результат окрашивания после ополаскивания полости рта водой:
разноцветная индикация зубного налета

Коды и критерии оценки зубного налета индексом РНР:

0 баллов – отсутствие окрашивания

1 балл – выявлено окрашивание

Расчеты индекса РНР:

1. Определяется код каждого «индексного» зуба путем сложения полученных баллов после окрашивания каждого участка.

2. Суммируются коды всех обследованных зубов и полученная сумма делится на общее число обследованных зубов (таблица 2.3).

$$\text{РНР} = \frac{(\text{Сумма кодов всех зубов})}{(\text{Количество обследованных зубов})}$$

Таблица 2.3 – Интерпретация цифровых значений индекса РНР

Значение индекса	Уровень гигиены
0	Отличный
0,1–0,6	Хороший
0,7–1,6	Удовлетворительный
Более 1,7	Неудовлетворительный

Распространенность кариеса зубов определяли как отношение числа лиц, имеющих кариозные поражения к числу обследованных (в процентном отношении).

Для оценки интенсивности поражения кариесом зубов использовался индекс КПУ – среднее число зубов, пораженных кариесом и его осложнениями (К), запломбированных зубов (П) и удаленных зубов (У) у одного пациента или группы обследованных. Обследованию (в рамках данного индекса) подлежат все зубы, за исключением 8-х зубов. Для постоянных зубов это индекс «КПУз» (таблица 2.4); для смешанного прикуса – это индекс «КПУ + кп».

Таблица 2.4 – Интерпретация цифровых значений индекса КПУз

Индекс КПУз	Интенсивность кариеса
0,0–1,1	Очень низкая
1,2–2,6	Низкая
2,7–4,4	Средняя
4,5–6,5	Высокая
$\geq 6,6$	Очень высокая

На основании индекса КПУ оценивалась активность кариеса зубов по Т.Ф. Виноградовой (1988):

- компенсированная форма (индекс КПУ < 3);
- субкомпенсированная форма (индекс 3 < КПУ < 6);
- декомпенсированная форма (индекс КПУ > 6).

Зубы, имеющие герметизированные фиссуры не включались в подсчеты.

При необходимости (напр. дифференциальная диагностика кариеса с некариозными поражениями, глубокими пигментированными фиссурами, диагностика скрытых подповерхностных дефектов) использовались дополнительные методы диагностики: высушивание, окрашивание кариес-маркерами, рентгенологический метод (визиография, ортопантомография) и трансиллюминация.

В процессе высушивания (пустером или ватными шариками), участок поражения лишался естественного блеска здоровой эмали и становился матовым, что свидетельствовало о наличии кариозного процесса.

Принцип метода окрашивания заключается в том, что деминерализованные участки эмали активно поглощают органический краситель (рисунок 2.8), чаще метиленовый синий или фуксин (рисунок 2.9), после чего границы дефекта хорошо визуализируются (рисунок 2.10).

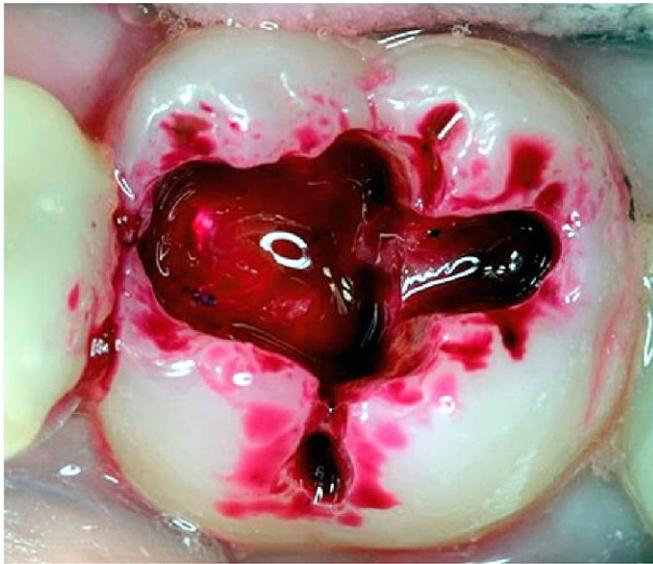


Рисунок 2.8 – Кариозная полость после нанесения кариес-маркера



Рисунок 2.9 – Кариес-маркер («Омега», Россия)

В работе использовались рентгенологические методы обследования двух видов: прицельные и панорамные. Прицельная радиовизиография удобна для оперативной диагностики скрытых кариозных поражений, глубокого кариеса (рисунок 2.11), а также для обнаружения дефекта твердых тканей зуба,

локализующихся под десной (рисунок 2.12). Ярким преимуществом данного метода считается сравнительно низкий уровень облучения.



Рисунок 2.10 – Окрашивание очагов деминерализации в кариозной полости после смывания красителя



Рисунок 2.11 – Прицельная визиограмма 46 зуба: глубокая кариозная полость на жевательной поверхности



Рисунок 2.12 – Прицельная визиограмма 75 зуба: неравномерная резорбция корней, задержка физиологической смены

Ортопантомограмма позволяет в скрининговом режиме анализировать состояние зубочелюстной системы пациента (рисунок 2.13).

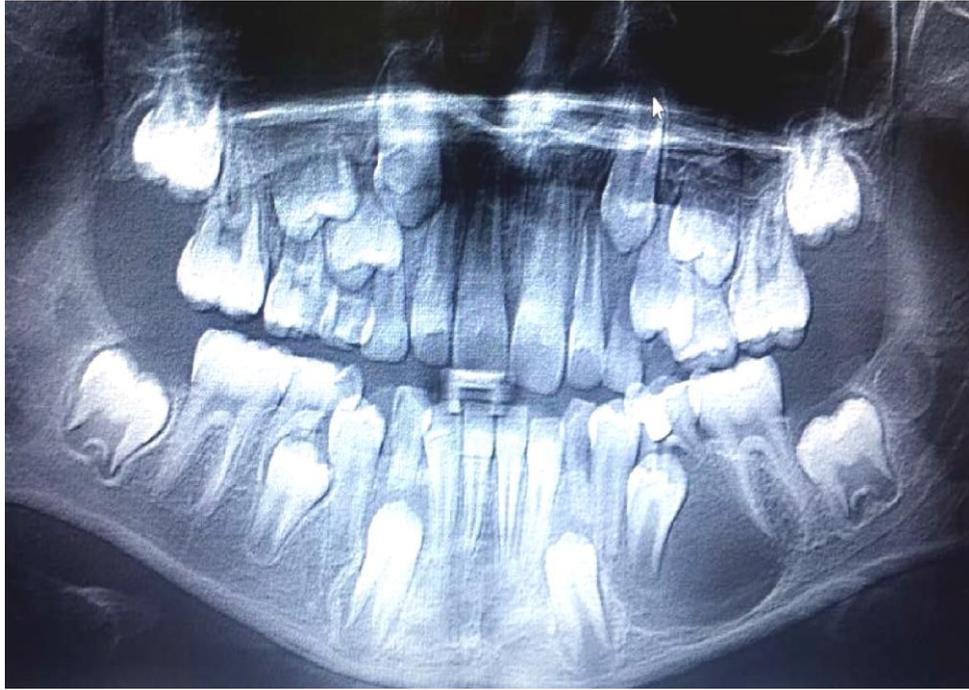


Рисунок 2.13 – Ортопантомограмма пациента 9 лет: субкомпенсированная форма кариеса, фолликулярная киста в области зачатка 35 зуба, патология прикуса

Для трансиллюминационного метода диагностики кариозных дефектов использовалась лампа VALO Translume (Ultradent, США), которая при работе с зеленым полимерным фильтром позволяет выявить очаги скрытого контактного кариеса (рисунок 2.14). При интактной коронке зуба пучок света равномерно проходит сквозь твердые ткани зуба, не создавая «тени». При наличии кариеса наблюдается гашение свечения лампы (эффект «темного пятна» на зубе, рисунок 2.15), что объясняется изменением оптической плотности зуба.



Рисунок 2.14 – Лампа VALO Translume (Ultradent, США), цветной (зеленый) полимерный светофильтр, концентратор светового потока

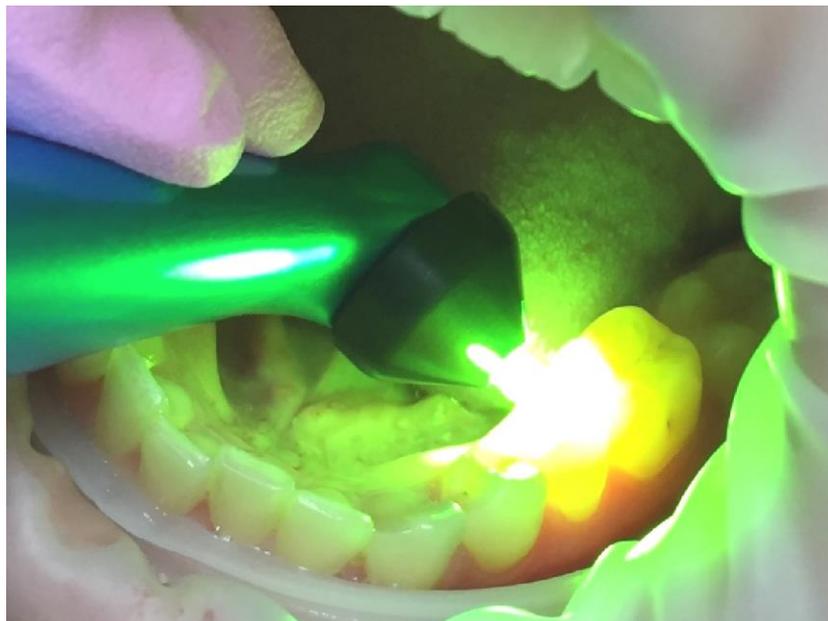


Рисунок 2.15 – Диагностика подповерхностных кариозных дефектов лампой VALO Translume: кариозный дефект на вестибулярной поверхности 36 зуба

Полученные данные клинического обследования вносились в медицинскую карту стоматологического больного (форма 043/У, утверждена приказом Минздрава СССР от 04-10-80 1030 (ред. От 31-12-2002) «Об утверждении форм первичной медицинской документации учреждений»).

Повторные стоматологические осмотры осуществляли через 6 и 12 месяцев при отсутствии необходимости проведения осмотра в более ранние сроки.

2.3. Методика сбора ротовой жидкости

Сбор ротовой жидкости (НСРЖ) проводили по методике М.М. Пожарицкой (2001), рекомендованной ВОЗ [Чугаева У.Ю., 2013]. Сбор ротовой жидкости производился утром, в среднем, через 1 час и более после завтрака. Перед процедурой рекомендовали: не чистить зубы, не полоскать полость рта, не жевать жевательную резинку. В течение 10 минут дети сплевывали слюну в одноразовые градуированные пробирки (рисунок 2.16).



Рисунок 2.16 – Одноразовая пластиковая пробирка для сбора слюны

Скорость выделения смешанной слюны без стимуляции в среднем составляет от 0,3 до 0,4 мл/мин (таблица 2.5 [Пожарицкая М.М., 2001]).

Таблица 2.5 – Интерпретация цифровых значений скорости выделения смешанной слюны без стимуляции

показатели нормы НСРЖ	3,5–4,6 мл за 10 мин.
легкая степень ксеростомии	2,4–3,4 мл за 10 мин.
средняя степень ксеростомии	1,1–2,3 мл за 10 мин.
тяжелая степень ксеростомии	0,1–1 мл за 10 мин.

Полученную ротовую жидкость (без признаков крови) центрифугировали в течение 20 минут при 2600 g, затем для дальнейших биохимических исследований использовали отобранный прозрачный супернатант.

2.4. Методы изучения физико-химических показателей в ротовой полости у пациентов с психоневрологическими расстройствами

Состояние минерального обмена в ротовой полости изучали на основании концентрации кальция и по содержанию фосфора в смешанной

слюне. Также определяли рН, буферную емкость и вязкость ротовой жидкости.

Определение уровня кальция в ротовой жидкости проводили с помощью фотометрического метода, основанного на реакции с глиоксаль-бис-(2-гидроксианилом), образующим с Ca^{2+} в щелочной среде комплекс, который имеет красный цвет, интенсивность которого регистрируется фотометрически [В.С. Камышников, 2009]. Для определения общего Ca^{2+} в опытной пробе в пробирку последовательно добавляли 0,75 мл боратного буфера, 0,01 мл ротовой жидкости, 0,75 мл раствора глиоксаль-бис-(2-гидроксианила), перемешивали и затем через 10 минут проводили измерение оптической плотности при длине волны равной 540 нм в кювете толщиной 10 мм (относительно воды). Одновременно готовили холостую пробу, для этого в пробирку вносили 0,75 мл боратного буфера, 0,75 мл раствора глиоксаль-бис-(2-гидроксианила), перемешивали и через 10 минут измеряли оптическую плотность в аналогичных условиях (как и в опытной пробе).

В стандартную пробу вносили вместо ротовой жидкости 0,01 мл стандартного раствора с концентрацией ионов кальция 2,5 ммоль/л. Содержание ионов кальция рассчитывают как произведение концентрации ионов кальция в стандартной пробе на отношение разности оптических плотностей опытной и холостой проб к разности оптических плотностей стандартной и холостой проб. Результаты, полученные в исследовании, выражали в мг/л.

Содержания неорганического фосфора в ротовой жидкости исследовали по восстановлению фосфорномолибденовой кислоты [В.С. Камышников, 2009]. При этом после осаждения белков центрифугированием находящийся в супернатанте неорганический фосфор взаимодействовал с молибденовой кислотой (с образованием фосфорномолибденовой кислоты). Фосфорномолибденовую кислоту восстанавливали раствором аминафтаолсульфоновой кислоты до синего фосфорномолибденового

комплекса, интенсивность окрашивания которого через 20 минут соответствовала содержанию неорганического фосфора в ротовой жидкости. Измерения проводили при длине волны 680 нм в кювете толщиной оптического слоя 10 мм. Полученные результаты сравнивали с данными контрольной пробы, которую ставили аналогично опытной, но брали дистиллированную воду и раствор трихлоруксусной кислоты вместо центрифугата, отбираемого в опытную пробу. Результаты, полученные в исследовании, выражали в мг/л.

Также рассчитывали соотношение концентраций кальция и фосфора (Ca/P) для интегральной оценки минерализующей функции РЖ. Результаты, полученные в исследовании, выражали в долях единицы (д.е.).

Определение pH ротовой жидкости проводили потенциометрическим методом с помощью pH-метра «pH-150МИ» (с преобразователем, соответствующим техническим условиям ТУ 4215-051-35918409-2005) со стеклянным комбинированным электродом (ЭКС-10603, изготовленным в соответствии с ГОСТ 22261-94 и техническими условиями ТУ 4215-004-35918409-2009). При оценке уровня водородного показателя выполняли измерение не менее 5 раз, рассчитывая далее среднее значение.

Буферную емкость ротовой жидкости исследовали на основании метода, разработанного В.К. Леонтьевым (1974) и рассчитывали по формуле:

$$V_k = 10 / ((pH_0 - pH_1) \cdot V),$$

где V_k – буферная ёмкость слюны по кислоте; pH_0 – исходная pH слюны; pH_1 – кислотность ротовой жидкости после добавления раствора HCl (с концентрацией 0,01 моль·экв/л); V – количество слюны, взятой для определения.

Вискозиметрию ротовой жидкости проводили с помощью вискозиметра капиллярного стеклянного (ВПЖ-1 с капилляром 10 см длиной и 0,54 мм диаметром), предназначенного для определения кинематической вязкости жидкостей по ГОСТ 36-66 в сравнении с показателями вязкости

воды. Для этого перед определением добавлением ротовой жидкости в вискозиметр в течение 5 минут прогревали до температуры 37 °С.

Кинематическую вязкость РЖ и воды определяли по формуле:

$$V_i = (g/9,807) \cdot T \cdot C,$$

где C – постоянная ($0,01132 \text{ мм}^2/\text{с}^2$) вискозиметра; V_i – кинематическая вязкость (в $\text{мм}^2/\text{с}^2$) ротовой жидкости или воды; T – время истечения (в секундах); g – ускорение свободного падения (в $\text{м}/\text{с}^2$);

Об относительной вязкости РЖ судили по формуле:

$$V = V_1/V_2,$$

где V_1 – время вискозиметрии ротовой жидкости; V_2 – время вискозиметрии H_2O , результаты V выражали в относительных единицах (отн. ед.).

2.5. Методы исследования у пациентов с психоневрологическими расстройствами показателей иммунологической реактивности в ротовой жидкости

При оценке направленности изменений в состоянии иммунной защиты в ротовой жидкости применяли методики определения уровня ЛФ, содержания про- и противовоспалительных интерлейкинов (IL-2, IL-4, IL-8, IL-10). Исследование содержания IL-2, IL-4, IL-8, IL-10 и ЛФ в РЖ проводили, используя наборы реагентов для иммуноферментного анализа (ИФА), изготовленных фирмой ЗАО «Вектор-Бест» (в г. Новосибирске, РФ), на Multiscan FC: иммуноферментный полуавтоматический анализатор (фирмы Thermo Fisher Scientific, USA). Данный способ, основанный на 3-х-стадийном варианте твердофазного ИФА («сэндвич») с использованием поли- и моноклональных антител соответственно к IL-2, IL-4, IL-8 или IL-10

предназначен для определения различных, в том числе и вышеперечисленных цитокинов, а также ЛФ.

В стадию № 1 цитокин, содержащийся в изучаемых пробах и стандартах взаимодействует с антителами, иммобилизованными в лунке, далее на стадии № 2 такой связанный ПЛ взаимодействует с антителами к нему же, образуя «конъюгат 1», в свою очередь на стадии № 3, образованный «конъюгат 1» связывается с другим «конъюгатом», который уже содержит стрептавидин (с пероксидазой из хрена). В дальнейшем с помощью H_2O_2 и тетраметилбензидин (специального хромогенного субстрата) осуществляется цветная реакция (желтого окрашивания), интенсивность которой прямопропорциональна концентрации в изучаемой пробе одного из вышеперечисленных ПЛ. Для определения содержания исследуемого ПЛ выполняли построение калибровочного графика, который составляли с учетом значений экстинкции стандартных растворов ПЛ-2 (концентрации в диапазоне от 0 до 500 нг/л), ПЛ-6 (концентрации в диапазоне от 0 до 300 нг/л), ПЛ-8 (концентрации в диапазоне от 0 до 250 нг/л), ПЛ-10 (концентрации в диапазоне от 0 до 500 нг/л). Уровень ЛФ в РЖ также изучали методом ИФА с использованием тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест» (РФ), Результаты, полученные в исследовании, выражали в мкг/л.

Кроме того, рассчитывали интегральный показатель, характеризующий состояние регуляции гуморальных факторов защиты, – провоспалительный индекс (ПВИ) по формуле:

$$\text{ПВИ} = \frac{(\text{ПЛ} - 8 / \text{ПЛ} - 8k) + (\text{ПЛ} - 2 / \text{ПЛ} - 2k)}{(\text{ПЛ} - 10 / \text{ПЛ} - 10k) + (\text{ПЛ} - 4 / \text{ПЛ} - 4k)},$$

где ПВИ – провоспалительный индекс; ПЛ-8 – концентрация интерлейкина-8 в опытном образце; ПЛ-8k – среднее значение концентрации интерлейкина-8 в соответствующей возрастной контрольной группе; ПЛ-2 – концентрация интерлейкина-2 в опытном образце; ПЛ-2k –

среднее значение концентрации интерлейкина-2 в соответствующей возрастной контрольной группе; IL-4 – концентрация интерлейкина-4 в опытном образце; IL-4к – среднее значение концентрации интерлейкина-4 в соответствующей возрастной контрольной группе; IL-10 – концентрация интерлейкина-10 в опытном образце; IL-10к – среднее значение концентрации интерлейкина-10 в соответствующей возрастной контрольной группе.

Результаты ПВИ, полученные в диссертационном исследовании, выражали в условных единицах (усл. ед.).

2.6. Методы изучения в ротовой жидкости у пациентов с психоневрологическими расстройствами низкомолекулярного звена прооксидантно-антиоксидантных систем

В РЖ изучали содержание следующие показатели, отражающие состояние низкомолекулярных прооксидантных и антиоксидантных факторов, – вспышку люминол-зависимой H_2O_2 -индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) и суммарную антиокислительную активность (АОА [А.А. Басов, И.М. Быков, 2013а]).

Исследование интенсивности СРО проводили с определением в каждой пробе РЖ (объемом 100 мкл) максимума вспышки ХЛ (МаксВХЛ) и площади ХЛ (ПлХЛ) по методике люминол-зависимой H_2O_2 -индуцированной ХЛ [И.И. Павлюченко и соавт., 2006], механизм которой представлен далее (рисунок 2.17), с использованием люминотестера LT-01 (НПО «Люмин», РФ) и дополнительного оборудования [А.А. Басов и соавт., 2003], а также специализированного программного обеспечения [И.И. Павлюченко и соавт., 2006].

Реакцию радикального окисления люминола запускали впрыскиванием через инжектор с помощью дозатора 0,05 мл 3 % H_2O_2 . Результаты,

полученные в исследовании в течение 30 секунд, далее сравнивали со значениями вспышки стандартного раствора, содержащего трис-НСI буфер (рН=6,8) и люминол, и затем выражали МаксВХЛ и ПлХЛ в условных единицах (у.е.).

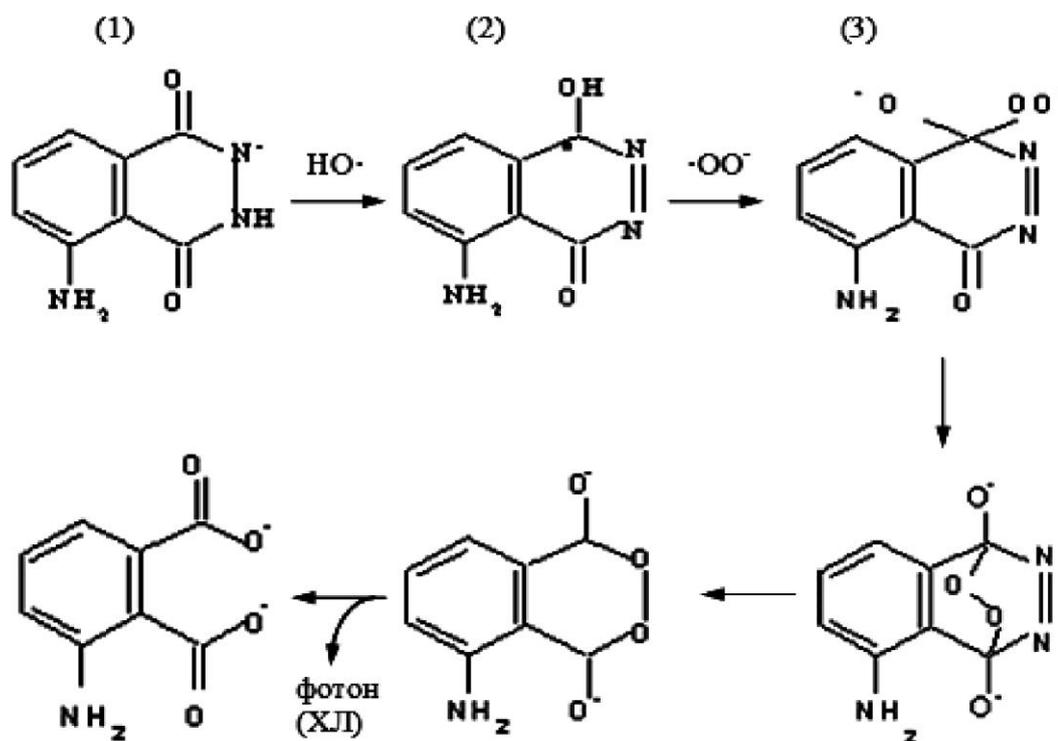


Рисунок 2.17 – Люминол-зависимая H₂O₂-индуцированная хемилюминесценция (механизм): ХЛ – хемилюминесценция; (1) – люминола анион; (2) – люминола радикал; (3) – люминола гидропероксид; (4) – люминола диоксид; (5) – окисленно-модифицированное промежуточное соединение; (6) – 3-аминофталат (устойчивое соединение)

Метод изучения АОА РЖ был основан на способности низкомолекулярных восстановительных субстратов, выступающих в роли доноров H⁺, окисляться на поверхности сероуглеродного электрода при напряжении 1,3 В с одновременным изменением силы электрического тока [А.А. Басов, И.М. Быков, 2013б], регистрируемого на аппарате Яуза-ААА-01 (производства НПО «Химвавтоматика», РФ [А.Я. Яшин, 2008]). При этом сигнал каждой пробы РЖ сравнивали с калибровочным стандартом (например, кислотой аскорбиновой [А.А. Басов и соавт., 2012]), а результаты, полученные в исследовании, выражали в виде мкг/мл вит. С [И.М. Быков и соавт., 2014].

2.7. Методы исследования у пациентов с психоневрологическими расстройствами активности ферментов неспецифической защиты в ротовой жидкости

Для оценки состояния прооксидантно-антиоксидантной системы оценивали интенсивность процессов свободнорадикального окисления по максимум и площади вспышки хемилюминесценции, а также Ферментного звено антиоксидантной защиты организма оценивали по изменению активности КАТ и СОД (которую в дальнейшем рассчитывали на 1 мг белка ротовой жидкости), а также по значениям интегрального показателя функционирования ферментов антирадикальной защиты (ИПФФАРЗ). Кроме того, в ротовой жидкости определяли общий белок и активность щелочной фосфатазы.

Для изучения активности СОД использовали метод, который был адаптирован для изучения активности СОД в РЖ, базирующийся на определении выраженности ингибирования окисления кверцетина РЖ [В.А. Костюк и соавт., 1990]. При этом аутоокисление кверцетина, инициируемое N,N,N₁,N₁-тетраметилэтилендиамином (ТМЭДА) в присутствии O₂ воздуха [I.M. Vukov et al., 2017]. К опытным образцам сначала добавляли 0,05 мл РЖ, а в контрольные пробы вносили только дистиллированную H₂O. Далее при комнатной температуре запускали окисление 1,4 мкМ раствора кверцетина в натрий-калиевом фосфатном буфере (рН = 8,0, концентрация 0,1 М) с диметилсульфоксидом, а затем вносили ТМЭДА (0,8 мМ в общем объеме реакционной смеси). Степень замедления окисления кверцетина находили по разнице уменьшившихся экстинкций между контрольным и опытным растворами, измеряя их через 15 минут после начала инкубирования при длине волны 406 нм, что соответствовало максимуму поглощения у раствора кверцетина. Полученное значение делили на показатель уменьшения экстинкции контрольного раствора (через 15 минут):

$$\text{Активность СОД} = ((\Delta E_{\text{К}} - \Delta E_{\text{О}}) / \Delta E_{\text{К}}) \cdot 100,$$

где $\Delta E_{\text{К}}$ – разница экстинкций контрольного раствора в начале инкубации и через 15 минут; $\Delta E_{\text{О}}$ – разница экстинкций опытной пробы в начале инкубации и через 15 минут.

Показатель активности СОД выражали в единицах активности в 1 литре на 1 грамм белка ($\text{акт.} \cdot \text{г(белка)}^{-1}$) [М.Г. Литвинова и соавт., 2012]).

Дополнительно в РЖ колориметрическим методом по реакции с реактивом Брэдфорда изучали концентрацию общего белка. Принцип метода был основан на изменении оранжевого цвета красителя Кумасси G-250 на синий при взаимодействии с белком, что характеризовалось максимумом поглощения при длине волны 595 нм. Для этого к 100 мкл РЖ добавляли 5 мл реактива Брэдфорда и через 2 минуты измеряли при длине волны 595 нм оптическую плотность (в кювете с длиной оптического пути равной 10 мм). Построение калибровочной кривой, с которой сравнивали полученные оптические плотности опытных образцов, выполняли с использованием стандартного раствора альбумина с концентрациями в диапазоне от 0,1 г/л до 0,5 г/л. Результаты, полученные в исследовании, выражали в граммах на литр (г/л).

Исследование активности каталазы было основано на определении скорости утилизации H_2O_2 (максимум поглощения при длине волны 260 нм, [А.И. Карпищенко, 2002]) в реакционной системе, содержащей РЖ. Скорость разрушения пероксида водорода находили по степени снижения оптической плотности в данной реакционной смеси. В ходе эксперимента в 2,5 мл 0,3 % раствору пероксида водорода вносили 200 мкл РЖ и в течение 10 минут при температуре равной 37 °С проводили реакцию, которую останавливали с помощью 50 % раствора трихлоруксусной кислоты, вносимого в объеме 300 мкл. Параллельно с опытными образцами ставили и контрольные пробы, но в них с целью предварительной инактивации фермента добавляли трихлоруксусную кислоту ещё до того, как вносили РЖ. В дальнейшем все

образцы центрифугировали 15 минут при 3000 оборотах в минуту и отбирали супернатант, который фотометрировали против 5 % раствора трихлоруксусной кислоты. Активность фермента рассчитывали с учетом разности оптических плотностей опытной и контрольной проб. Результаты, полученные в исследовании, выражали в $\text{мкмоль} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{г(белка)}^{-1}$ (с учетом содержащегося в РЖ белка).

Учитывая, что выявить дисбаланс функционирования ферментов антиокислительной защиты достаточно не просто, особенно на ранних этапах заболеваний [И.И. Павлюченко и соавт., 2004а], сопровождающихся окислительным стрессом, для повышения эффективности диагностики и мониторинга был использован интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты, определяемый по способу [А.А. Басов и соавт., 2011], основанному на определении соотношения активностей каталазы и СОД, а также показателей МаксХЛ и ПлХЛ в РЖ и рассчитываемому по формуле:

$$\text{ИПФФАРЗ} = 100 \cdot \left(\frac{A_{\text{КАТ}_i}}{A_{\text{КАТ}_k}} : \frac{A_{\text{СОД}_i}}{A_{\text{СОД}_k}} \right)^{\frac{\text{ПлХЛ}_i / \text{ПлХЛ}_k \cdot \text{МаксВХЛ}_i}{\text{МаксВХЛ}_k}},$$

где 100 – коэффициент; ИПФФАРЗ – интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты в РЖ, в единицах соотношения каталаза/супероксиддисмутаза (ед. КАТ/СОД); $A_{\text{КАТ}_i}$ – активность каталазы РЖ обследуемого, выраженная в $\text{мкмоль} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{г(белка)}^{-1}$; $A_{\text{КАТ}_k}$ – среднее значение активности каталазы РЖ в соответствующей по возрасту контрольной группе, выраженное в $\text{мкмоль} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{г(белка)}^{-1}$; ПлХЛ_i – площадь хемилюминесценции РЖ обследуемого, выраженная в у.е.; ПлХЛ_k – среднее значение площади хемилюминесценции РЖ в соответствующей по возрасту контрольной группе, выраженное в у.е.; МаксВХЛ_i – максимум вспышки хемилюминесценции РЖ обследуемого, выраженный в у.е.; МаксВХЛ_k – среднее значение максимума вспышки хемилюминесценции РЖ в соответствующей по возрасту контрольной группе, выраженное в у.е.; $A_{\text{СОД}_i}$ – активность супероксиддисмутазы

РЖ обследуемого, выраженная в акт·г(белка)⁻¹; $A_{\text{СОДк}}$ – среднее значение активности супероксиддисмутазы РЖ в соответствующей по возрасту контрольной группе, выраженное в акт·г(белка)⁻¹.

Данный показатель позволяет оценивать баланс функционирования каталазы и СОД, что создает основу для проведения лечебных мероприятий адекватных тяжести патологического процесса (например, окислительного стресса [И.И. Павлюченко и соавт., 2003в]), а также ИПФФАРЗ может служить для персонифицированного подхода при определении показаний к назначению средств с антиоксидантной активностью (в том числе содержащих ферменты КАТ и СОД, или их имитаторы).

Изучение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в РЖ осуществляли методом конечной точки (по Бессею, Лоури, Броку), базирующемся на учете количества образовавшегося в ходе ферментного расщепления р-нитрофенилфосфата р-нитрофенола, имеющего желтое окрашивание в щелочной среде, которое пропорционально активности ЩФ.

Для этого в опытные и контрольные пробы вносили по 0,5 мл субстратно-буферного раствора, затем их прогревали в течение 5 минут при температуре 37 °С; далее в опытные образцы добавляли по 50 мкл РЖ. Содержимое перемешивали и инкубировали в течение 30 минут при 37 °С. После инкубации в каждую из проб вносили по 5 мл раствора гидроксида натрия, а в контрольные образцы добавляли по 50 мкл РЖ. Затем все пробы перемешивали и фотометрировали при длине волны 415 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Полученные данные опытных проб сравнивали с соответствующими данными контрольных проб и по разности их оптических плотностей с использованием калибровочной кривой (полученной при использовании рабочего стандартного раствора, содержащего соответственно 0,05; 0,10; 0,15; 0,25 и 0,35 мкмоль р-нитрофенола) определяли активность ЩФ. Результаты, полученные в исследовании, выражали в единицах активности (ед. акт.).

В целом все вышеперечисленные биохимические методы, описанные в разделах 2.4–2.7 диссертационного исследования, можно представить в виде следующей схемы (дизайна) эксперимента (рисунок 2.18).



Рисунок 2.18 – Общая схема лабораторного этапа изучения биохимических показателей в ротовой жидкости: ПВИ – провоспалительный индекс; СОД – супероксиддисмутаза; ПлХЛ – площадь вспышки хемилюминесценции; IL – интерлейкин; РЖ – ротовая жидкость; МаксВХЛ – максимум вспышки хемилюминесценции; ИПФФАРЗ – интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты; Са – кальций; Р – фосфор; АОА – антиокислительная активность; ЩФ – щелочная фосфатаза

2.8. Статистическая обработка полученных в исследовании результатов

Полученные в ходе выполнения диссертационного исследования данные обрабатывали с помощью методов вариационной статистики [О.Ю. Реброва, 2003] с использованием специализированного программного обеспечения. Выраженность дисперсии оценивали с помощью среднеквадратичного отклонения (σ). Оценку достоверности найденных различий для средних (M) значений в группах осуществляли с использованием непараметрического U-критерия (Манна-Уитни). Значимость найденных взаимосвязей для исследованных биохимических и клинических показателей выполняли с использованием ранговой корреляции Спирмена (с расчетом R-коэффициента и его достоверности). Статистически достоверными считали различия, для которых p было меньше 0,05, то есть вероятность возможной ошибки была ниже 5 %.

ГЛАВА 3.

ИЗМЕНЕНИЕ МИНЕРАЛИЗУЮЩЕГО ПОТЕНЦИАЛА И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ДЕТЕЙ С ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПРИ КАРИЕСЕ ЗУБОВ

При врожденной патологии, например поражении нервной системы, по данным различных исследований может формироваться и стабильно протекать гипоксический синдром, характеризующийся дисбалансом процессов окисления и восстановления [Е.Е. Яцкевич и соавт., 2010], что в ротовой полости неизменно ведет к увеличению содержания пировиноградной и молочной кислот, продуктов перекисной модификации, и, как следствие, вызывает нарушение обмена Ca^{2+} , создавая предпосылки для возникновения кариеса зубов.

Известно, что у пациентов, имеющих ПНР (МКБ-10: F00-F99 и G80) нередко наблюдается дроулинг РЖ (птиализм, непроизвольное ее изливание из ротовой полости [G. Bavikatte et al., 2012]), причинами которого является, в том числе нарушение акта глотания РЖ и невозможность удержать слюну в полости рта, что зачастую встречается у детей с ПНР. Дроулинг РЖ ведет к различным функциональным нарушениям, прежде всего на местном уровне, способствуя развитию кариеса зубов. Этот феномен ухудшает процесс самоочищения ротовой полости, нарушает минерализации зубов, снижает концентрацию эссенциальных компонентов полости рта, обеспечивающих ее гомеостаз [Л.Р. Мухамеджанова и соавт., 2012; V. Alyamovskiy et al., 2013]. Вследствие уменьшения защитного действия РЖ наблюдается активный рост микроорганизмов, в том числе за счет понижения суммарного содержания защитных факторов, что становится причиной воспаления слизистой оболочки, эрозий, пародонта, повышается образование зубного налета и, в

конце концов, развивается множественный кариес зубов [A. Villa et al., 2011, 2015; J.-S. Choi, J.-Y. Lim, 2016]. Поэтому особенно важным представляется изучение качественного и количественного состава РЖ у детей при ПНР.

3.1. Состояние минерального обмена и физико-химических свойств ротовой жидкости у детей в возрасте от 7 до 12 лет с психоневрологической патологией и кариесом зубов

Минерализующий потенциал РЖ в первую очередь влияет на резистентность к кариесу твердых тканей зубов за счет обеспечения процессов сохранения эмали, при этом ключевая роль в обеспечении ее минерализующей функции принадлежит Ca^{2+} и фосфору, являющимся в эмали основными структурообразующими компонентами гидроксиапатитов [M. Jawed et al., 2009; В.Р. Preethi et al., 2010].

Исследование кальция в РЖ детей с ПНР в возрасте от 7 до 12 лет показало, что до лечения в группах ПНРс1 и ПНРбп1 наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) понижение его уровня на 24,9 % и 27,7 % соответственно (таблица 3.1), тогда как у детей с кариесом без ПНР в группе Ср1 отмечено наоборот увеличение содержания кальция на 29,1 % ($p < 0,05$) в сравнении с группой К1. При этом концентрация фосфора у детей с ПНР до лечения в группах ПНРс1 и ПНРбп1 было также достоверно ($p < 0,05$) сниженным на 24,2 % и 28,3 % соответственно, в то время как у пациентов в группе Ср1 (при кариесе без ПНР) аналогичный показатель статистически значимо не отличался от значений в группе К1 ($p > 0,05$), но был достоверно выше значений в группе ПНРс1 на 37,9 % ($p < 0,05$).

Все это сопровождалось увеличением Са/Р соотношения в РЖ детей в группе Ср1 на 23,0 % по сравнению с группой К1 ($p < 0,05$, рисунок 3.1), тогда как в группах ПНРс1 и ПНРбп1 достоверных различий с контролем не зафиксировано, что однако не позволяет говорить о нормальном

минеральном обмене в РЖ у двух последних групп, так как сонаправленное снижение концентрации кальция и фосфора у таких детей свидетельствует об истощении у них минерализующего потенциала.

Таблица 3.1 – Физико-химические свойства и минерализующий потенциал ротовой жидкости у детей при кариесе зубов (в возрасте от 7 до 12 лет)

Показатель	Единицы измерения	К1	ПНРс1	ПНРбп1	Ср1
		М ± σ	М ± σ	М ± σ	М ± σ
Са	(мг/л)	49,4 ± 5,7	37,1 ± 12,9*	35,7 ± 5,4*	63,8 ± 10,2*,#
Р	(мг/л)	135,8 ± 19,3	102,9 ± 31,8*	97,5 ± 13,2*	142,0 ± 15,9#
ЩФ	(ед. акт.)	9,4 ± 1,6	13,6 ± 2,7*	14,1 ± 1,5*	7,2 ± 1,1*,#
рН	(ед.)	6,92 ± 0,23	6,29 ± 0,42*	6,34 ± 0,39*	6,62 ± 0,47*
Вязкость	(отн. ед.)	1,59 ± 0,21	2,39 ± 0,44*	2,46 ± 0,48*	2,13 ± 0,28*
Показатель	Единицы измерения	К1	ПНРс2	ПНРбп2	Ср2
		М ± σ	М ± σ	М ± σ	М ± σ
Са	(мг/л)	49,4 ± 5,7	46,4 ± 7,8#	41,0 ± 6,8	44,1 ± 12,5◇
Р	(мг/л)	135,8 ± 19,3	147,4 ± 17,8#	172,1 ± 51,5*,□	129,4 ± 46,9
ЩФ	(ед. акт.)	9,4 ± 1,6	9,7 ± 2,9#	7,6 ± 3,2*,□	8,8 ± 3,4
рН	(ед.)	6,92 ± 0,23	7,03 ± 0,75#	6,47 ± 0,68*	7,11 ± 0,69◇
Вязкость	(отн. ед.)	1,59 ± 0,21	1,67 ± 0,36#	1,85 ± 0,30*,□	1,52 ± 0,34◇

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы К1; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс1; □ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРбп1; ◇ – $p < 0,05$ по сравнению со средними значениями группы Ср1; Са – кальций; ЩФ – щелочная фосфатаза; Р – фосфор.

Подобная ситуация может быть спровоцирована, например, дроблингом РЖ, значительно понижающим содержание эссенциальных компонентов полости рта, обеспечивающих ее гомеостаз [Л.Р. Мухамеджанова и соавт., 2012; V. Alyamovskiy et al., 2013], что ведет, в том числе к уменьшению кальция и фосфора в РЖ, хотя количество фосфатов в ней в физиологических условиях должно быть даже выше, чем в крови. Вместе с тем, учитывая, что фосфаты находятся в РЖ как в виде ионов (гидрофосфата и дигидрофосфата),

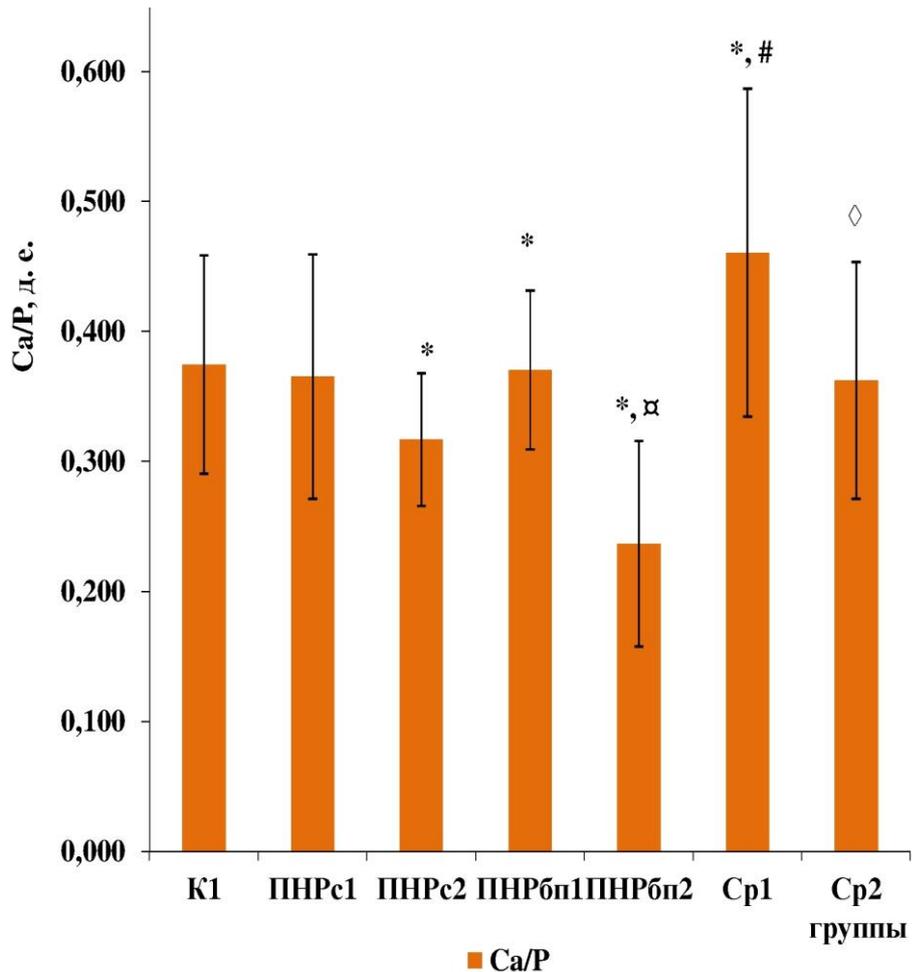


Рисунок 3.1 – Изменение кальций-фосфорного соотношения в ротовой жидкости у детей в возрасте от 7 до 12 лет при кариесе зубов:

* – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы K1; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс1; ♂ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРбп1; ◇ – $p < 0,05$ по сравнению со средними значениями группы Ср1; данные представлены в виде $M \pm \sigma$; д.е. – доли единицы; Са – кальций; ЩФ – щелочная фосфатаза; Р – фосфор

формирующих фосфатную буферную систему, на которую приходится от 70 % до 95 % всего фосфата, так и в виде связанных соединений, например, с белками и другими органическими веществами, можно ожидать не только нарушения минерализующей функции РЖ, но и изменения ее рН и буферной емкости, а также дисфункций обусловленных недостатком фосфорсодержащих макроэргов и регуляторных субстанций (например, вторичных мессенджеров).

При исследовании рН и буферной емкости нами были отмечены существенные нарушения, свидетельствующие в целом о закислении среды в полости рта у детей с кариесом зубов (таблица 3.1, рисунок 3.2).

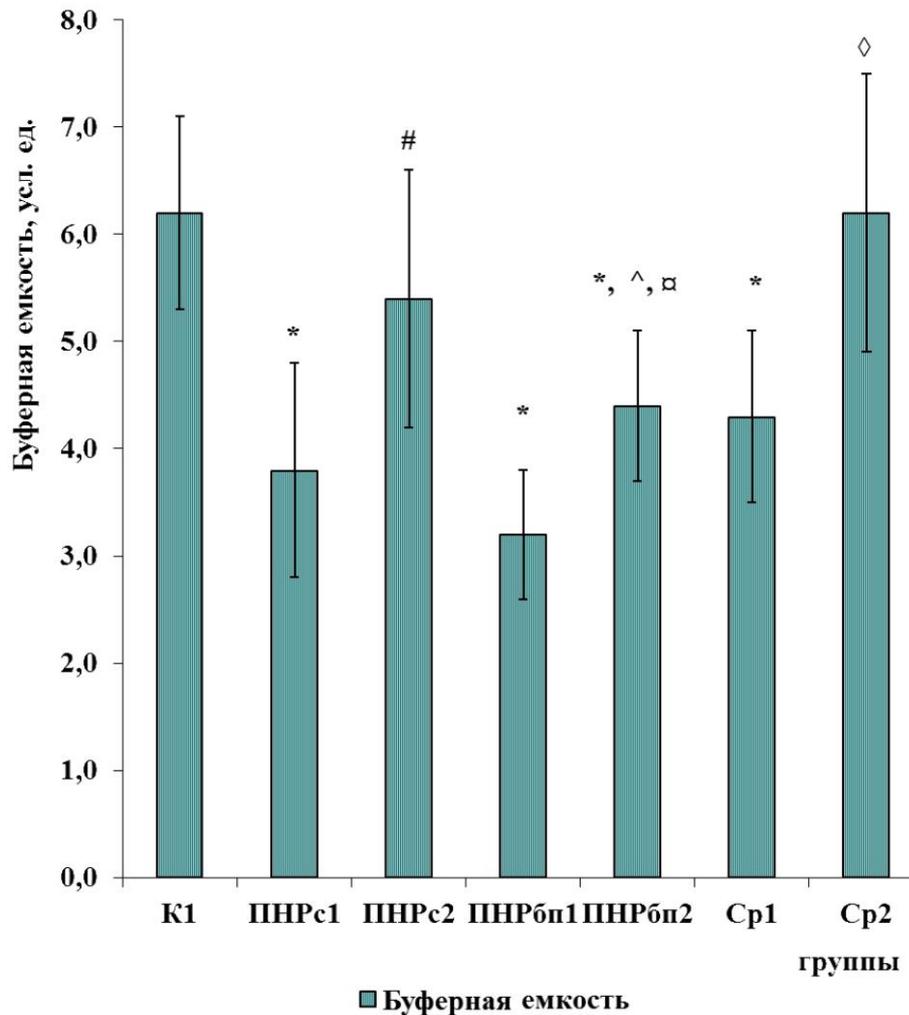


Рисунок 3.2 – Изменение буферной емкости ротовой жидкости у детей в возрасте от 7 до 12 лет при кариесе зубов:

* – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы K1; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс1; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс2; □ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРбп1; ◇ – $p < 0,05$ по сравнению со средними значениями группы Ср1; данные представлены в виде $M \pm \sigma$; усл. ед. – условные единицы

И хотя в группах ПНРс1 и ПНРбп1 показатель рН был снижен всего на 9,1 % и 8,3 % соответственно, но в тоже время буферная емкость была понижена уже на 38,7 % и 48,4 % ($p < 0,05$), что свидетельствует о глубоких и хронических нарушениях кислотно-основного равновесия на местном уровне у таких пациентов [A. Vhayat et al., 2013]. Следует отметить, что данная ситуация могла усугубляться помимо дробления РЖ еще и более высокой ее вязкостью (таблица 3.1), а также, возможно, гипосаливацией, что

подтверждалось более выраженным повышением уровня общего белка у детей в группах ПНРс1 и ПНРбп1 (рисунок 3.3). Так, увеличение вязкости РЖ у детей с ПНР до лечения составило 50,3 % и 54,7 % в группах ПНРс1 и ПНРбп1 соответственно ($p < 0,05$), что может вести к ухудшению химического и механического очищения ротовой полости, понижению скорости реминерализации зубов и приводить к развитию кариесогенных микроорганизмов.

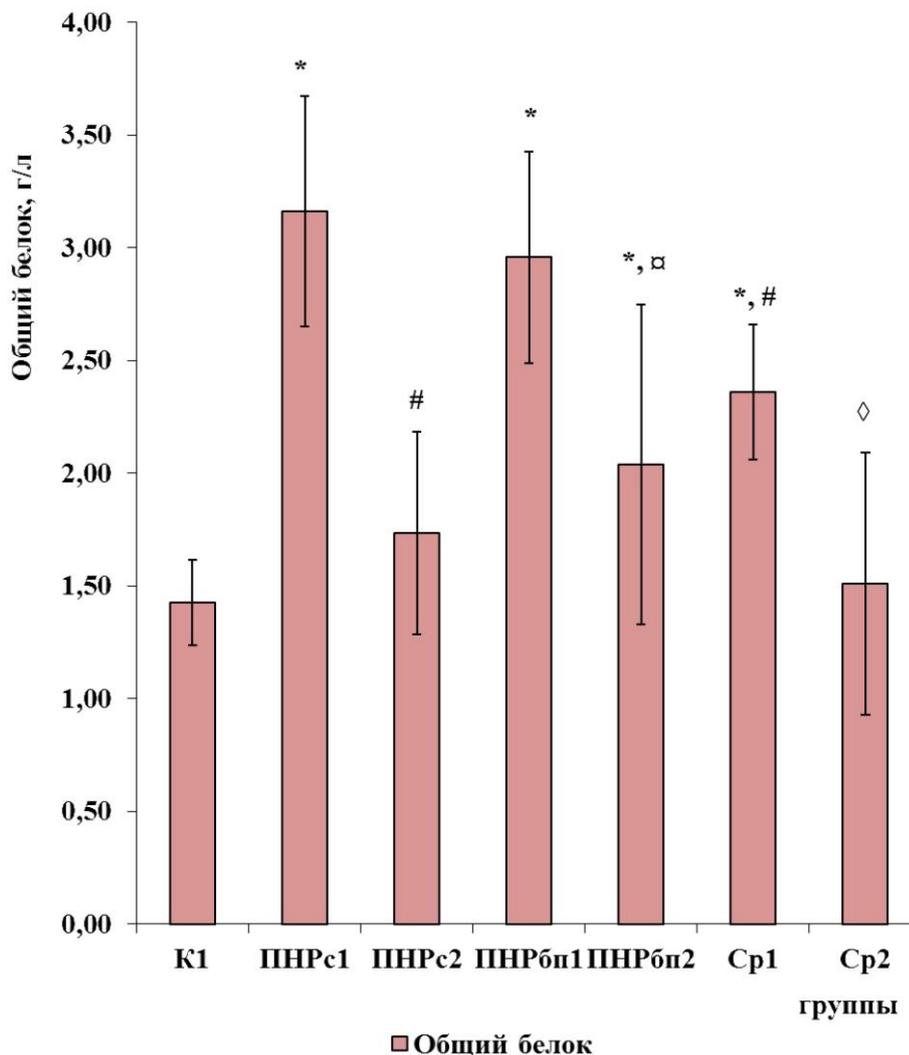


Рисунок 3.3 – Изменение общего белка в ротовой жидкости у детей в возрасте от 7 до 12 лет при кариесе зубов:

* – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы К1; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс1; α – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРбп1; ◇ – $p < 0,05$ по сравнению со средними значениями группы Ср1; данные представлены в виде $M \pm \sigma$

При этом увеличение вязкости и повышение белка у детей в группе Ср1 было менее выраженным (на 10,9 % – 13,4 % и на 25,3 % – 20,2 % соответственно), чем у соответствующих по возрасту больных с ПНР, что указывает на более адекватную регуляцию слюноотделения у детей с кариесом, но в отсутствие коморбидной патологии.

Все вышеперечисленные факторы, между которыми существует тесная связь, влияют на минеральный обмен в полости рта, и, прежде всего, снижение рН значительно нарушающее реминерализующие свойства РЖ [S. Valiga et al., 2013], например за счет протонирования фосфатных групп в поверхностном слое мицеллы с уменьшением ее отрицательного заряда, что уменьшает устойчивость последней и ведет к вымыванию ионов кальция. При этом активность ЩФ компенсаторно потерям фосфатов с дроулингом РЖ была повышена в группах ПНРс1 и ПНРбп1 на 44,7 и 50,1 % соответственно ($p < 0,05$), тогда как в группе СР1 значения ее активности были снижены по сравнению с данными группы К1 на 23,4 %, что указывает на менее выраженные нарушения у детей без ПНР. Увеличение активности ЩФ при ПНР можно также объяснить более выраженным воспалительным процессом в полости рта у таких детей, например наличием гингивита, при котором также может возрастать активность ЩФ.

После лечения отмечено улучшение показателей минерального обмена и физико-химических свойств РЖ (таблица 3.1), более выраженное в группе ПНРс2, получающей лечение в соответствии с разработанным регламентом, по сравнению с ПНРбп2, что характеризовалось отсутствием у детей прошедших лечение по регламенту «Multistep» статистически значимого изменения содержания кальция и фосфатов, активности ЩФ, данных рН, буферной емкости, общего белка и вязкости РЖ от данных группы К1 ($p > 0,05$). Однако соотношение Са/Р у них было пониженным на 15,4 %, что требует поддержания соответствующей профилактики развития кариеса зубов.

В группе ПНРбп2 относительно аналогичных данных в группе ПНРс2 выявлены достоверно более высокие показатели содержания в РЖ общего белка (рисунок 3.2), вязкости (на 10,7 %), фосфора (на 16,8 %) с одновременным снижением соотношения Ca/P (на 25,6 %), и меньшие значения активности ЩФ (на 21,7 %) и буферной емкости (на 18,5 %), что свидетельствует у них о большем риске быстрого развития кариеса [A.R. Prabhakar et al., 2009; P. Pandey et al., 2015], несмотря на проведенное лечение (но без разработанного протокола). Тогда как у детей в группе Ср2 без коморбидной патологии значения перечисленных показателей минерального обмена и физико-химических свойств РЖ в большинстве своем достоверно улучшались по сравнению с данными в группе Ср1 ($p < 0,05$; таблица 3.1) и не отличались статистически значимо от данных группы К1 ($p > 0,05$).

3.2. Состояние минерального обмена и физико-химических свойств ротовой жидкости у детей в возрасте от 13 до 17 лет с психоневрологической патологией и кариесом зубов

Исследование у детей с ПНР в возрасте от 13 до 17 лет выявило в целом такие же, как и у детей с ПНР в возрасте от 7 до 12 лет, но существенно более выраженные биохимические изменения в РЖ. Так, до лечения в группах ПНРс3 и ПНРбп3 наблюдалось достоверное понижение уровня кальция на 34,5 % и 31,6 % соответственно ($p < 0,05$; таблица 3.2), одновременно концентрация фосфора у детей с ПНР до лечения в группах ПНРс1 и ПНРбп1 тоже была достоверно пониженной на 44,3 % и 42,4 % соответственно ($p < 0,05$). Тогда как у детей с кариесом без ПНР в группе Ср3 отмечено наоборот увеличение содержания кальция на 44,6 % в сравнении с группой К2 ($p < 0,05$) на фоне статистически значимого снижения фосфора (на 9,8 %), который был все же достоверно ($p < 0,05$) выше значений в группе ПНРс3 на 61,9 %. Все вышеперечисленные биохимические нарушения характеризовались возрастанием Ca/P

соотношения в РЖ детей в группах ПНРс3 (на 15 %), ПНРбп3 (на 18,6 %), Ср3 (на 54,8 %) по сравнению с группой К2 (рисунок 3.4).

Таблица 3.2 – Физико-химические свойства и минерализующий потенциала ротовой жидкости у детей при кариесе зубов (в возрасте от 13 до 17 лет)

Показатель	Единицы измерения	К2	ПНРс3	ПНРбп3	Ср3
		М ± σ	М ± σ	М ± σ	М ± σ
Са	(мг/л)	50,2 ± 6,7	32,9 ± 5,6*	34,3 ± 7,6*	72,6 ± 14,8*,#
Р	(мг/л)	164,5 ± 24,1	91,6 ± 7,3*	94,9 ± 18,7*	148,3 ± 25,2*,#
ЩФ	(ед. акт.)	10,7 ± 1,9	15,2 ± 2,8*	14,9 ± 1,6*	5,9 ± 2,4*,#
рН	(ед.)	7,27 ± 0,21	6,38 ± 0,39*	6,40 ± 0,42*	6,48 ± 0,35*
Вязкость	(отн. ед.)	1,43 ± 0,16	3,14 ± 0,48*	2,89 ± 0,58*	2,26 ± 0,21*,#
Показатель	Единицы измерения	К2	ПНРс4	ПНРбп4	Ср4
		М ± σ	М ± σ	М ± σ	М ± σ
Са	(мг/л)	50,2 ± 6,7	50,8 ± 5,9#	46,2 ± 5,1□	65,9 ± 11,7*,^
Р	(мг/л)	164,5 ± 24,1	168,3 ± 27,0#	254,7 ± 33,8*,^,□	175,7 ± 16,4◇
ЩФ	(ед. акт.)	10,7 ± 1,9	8,4 ± 1,3#	5,2 ± 1,1*,^,□	8,3 ± 1,3◇
рН	(ед.)	7,27 ± 0,21	7,09 ± 0,34#	6,59 ± 0,41*	7,31 ± 0,43◇
Вязкость	(отн. ед.)	1,43 ± 0,16	1,93 ± 0,23*,#	2,04 ± 0,27*,□	1,60 ± 0,38◇

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы К2; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс3; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс4; □ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРбп3; ◇ – $p < 0,05$ по сравнению со средними значениями группы Ср3; Са – кальций; ЩФ – щелочная фосфатаза; Р – фосфор.

Однако, несмотря на видимое возрастание Са/Р соотношения имеющиеся нарушения минерализующего потенциала РЖ подтверждались более значительным возрастанием активности ЩФ в группах ПНРс3 (на 42,1 %) и ПНРбп3 (на 39,3 %), что также возможно объяснить усиленным воспалительным процессом в ротовой полости. В тоже время понижение ее активности на 22,4 % у детей в группе Ср3 можно объяснить прогрессирующим кариесом, но без тотального вовлечения в воспалительный процесс других структурных компонентов полости рта.

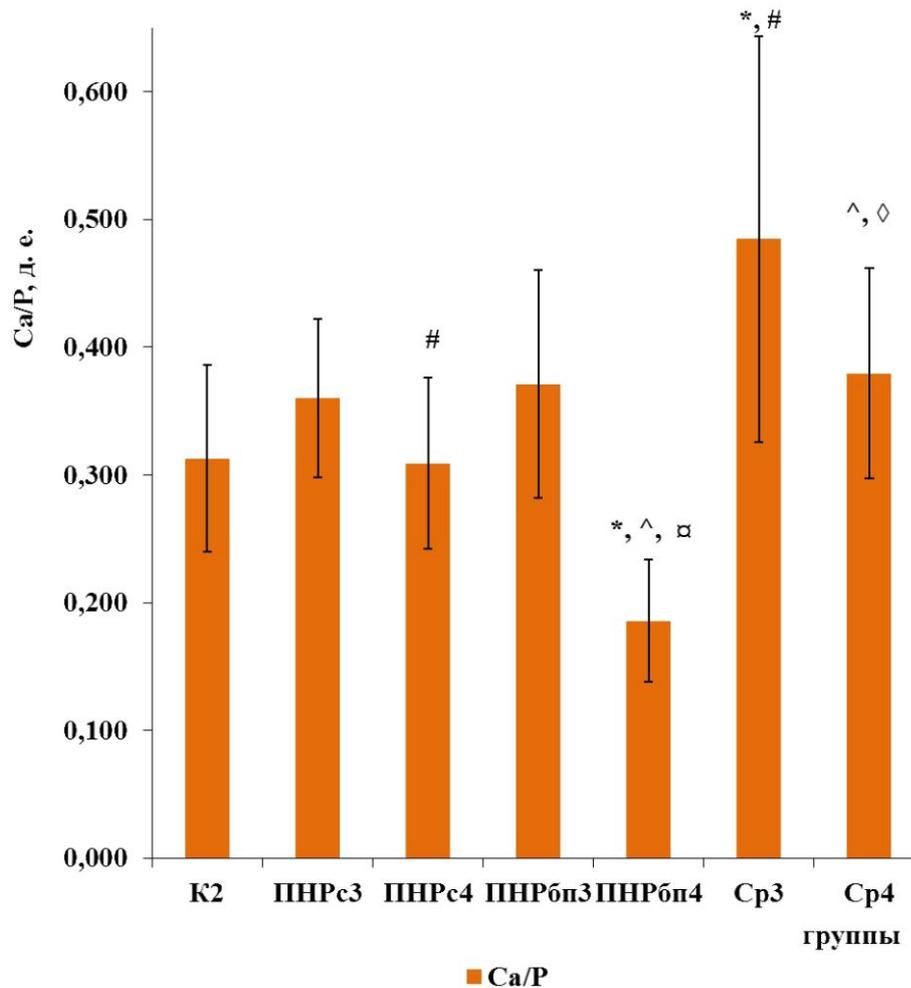


Рисунок 3.4 – Изменение кальций-фосфорного соотношения в ротовой жидкости у детей в возрасте от 13 до 17 лет при кариесе зубов:

* – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы K2; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс3; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс4; □ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРбп3; ◇ – $p < 0,05$ по сравнению со средними значениями группы Ср3; данные представлены в виде $M \pm \sigma$; д.е. – доли единицы; Са – кальций; ЩФ – щелочная фосфатаза; Р – фосфор

Изучение кислотно-основного состояния выявило сходные (таблица 3.2, рисунок 3.5), но более существенные биохимические нарушения по сравнению с такими же у детей в возрасте от 7 до 12 лет с ПНР, характеризующиеся снижением ($p < 0,05$) в полости рта в группах ПНРс3 и ПНРбп3 рН (на 12,2 % и 11,9 %) и буферной емкости (на 55,1 % и 58,0 %), что в целом создает еще более негативные условия для процесса реминерализации эмали.

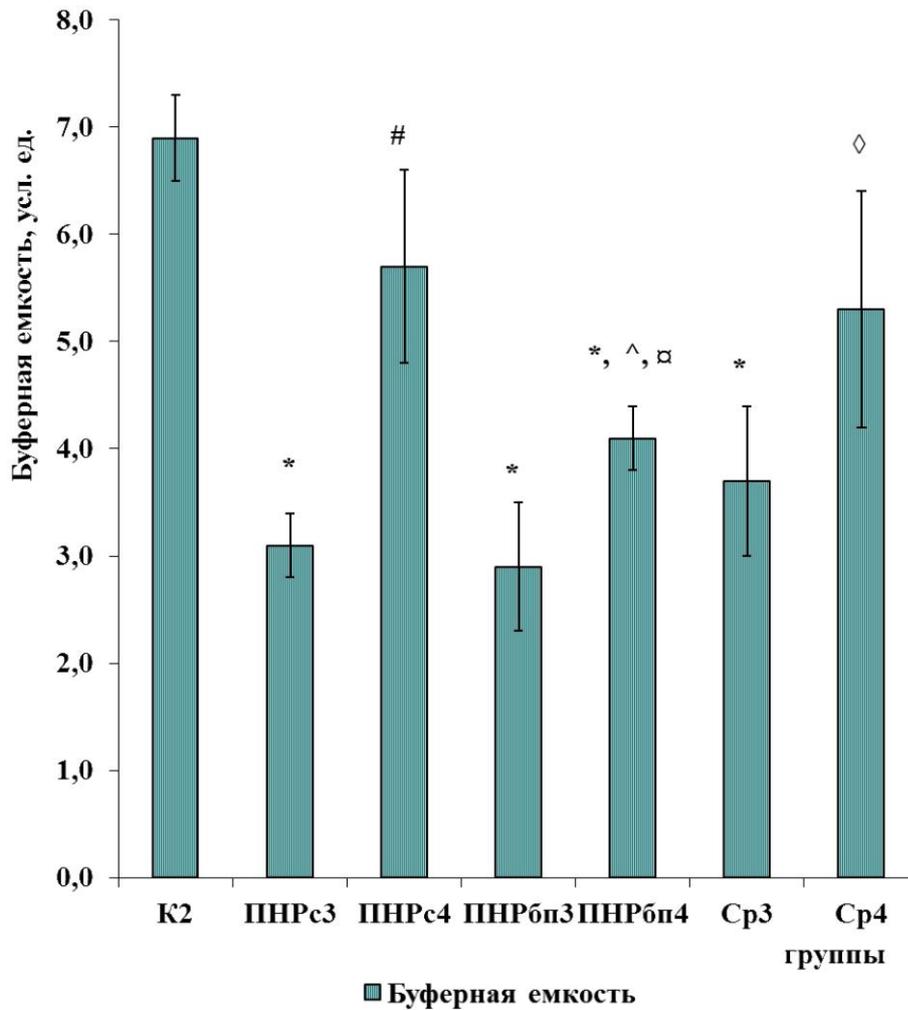


Рисунок 3.5 – Изменение буферной емкости ротовой жидкости у детей в возрасте от 13 до 17 лет при кариесе зубов:

* – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы К2; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс3; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс4; □ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРбп3; ◇ – $p < 0,05$ по сравнению со средними значениями группы Ср3; данные представлены в виде $M \pm \sigma$;
усл. ед. – условные единицы

Кроме того, до лечения наблюдалось повышение вязкости РЖ у детей с ПНР на 119,6 % и 102,1 % в группах ПНРс3 и ПНРбп3 соответственно ($p < 0,05$) и увеличение уровня общего белка у детей в этих же группах на 89,5 % и 105,2 % по сравнению с группой К2 (рисунок 3.6). Следует отметить, что в группе Ср3 эти же показатели отличались от контрольных значений меньше по сравнению с данными пациентов с ПНР (таблица 3.2), но более существенно по сравнению с аналогичными показателями у детей с кариесом

без коморбидной патологии, и в целом характеризовались снижением рН (на 10,9 %), буферной емкости (на 46,4 %), повышением общего белка (на 48,1 %) и вязкости (на 58,0 %) по сравнению с данными группы К2.

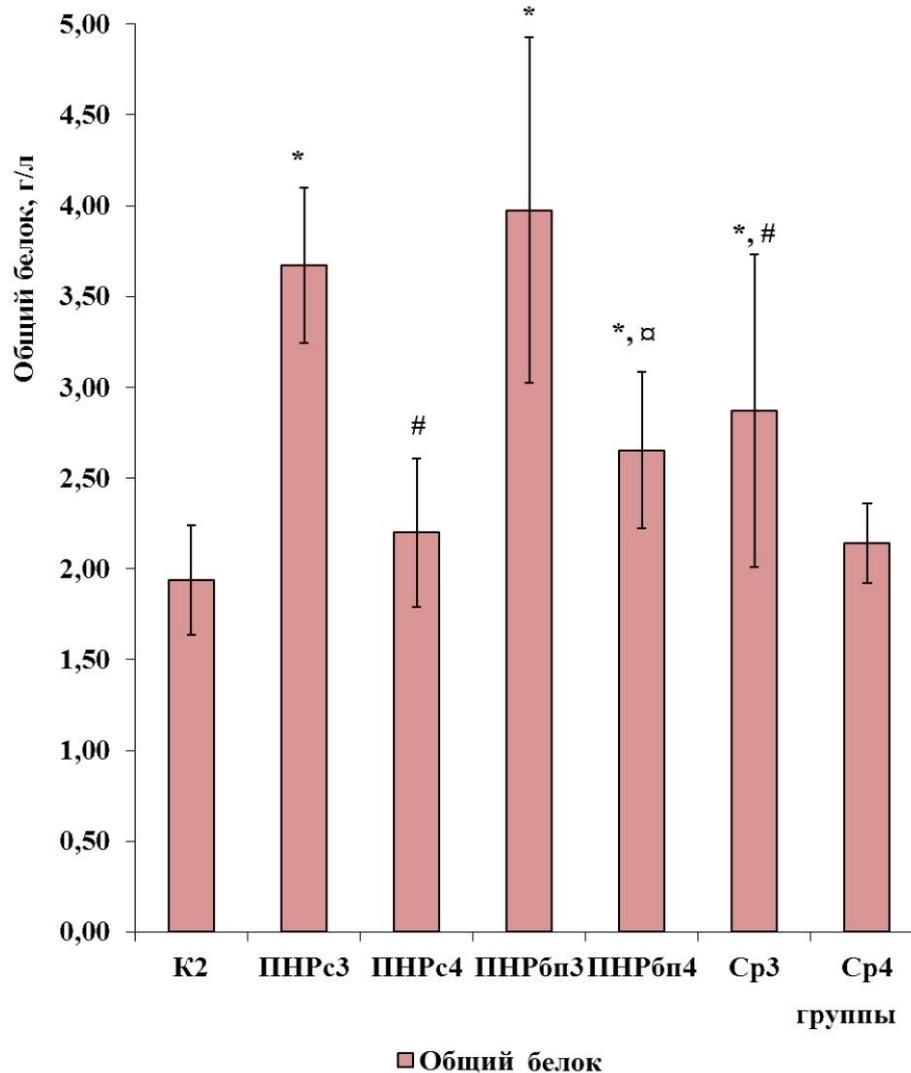


Рисунок 3.6 – Изменение общего белка в ротовой жидкости у детей в возрасте от 13 до 17 лет при кариесе зубов:

* – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы К2; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс3; α – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРбп3; ◇ – $p < 0,05$ по сравнению со средними значениями группы Ср3;
данные представлены в виде $M \pm \sigma$

Проведенное лечение привело к улучшению биохимических показателей РЖ, более выраженному в группе, получающей терапию по регламенту «Multistep» (таблица 3.2), что проявлялось в группе ПНРс4 в

сравнении с данными ПНРс3 увеличением кальция (на 54,4 %), фосфора (на 83,7 %), рН (на 11,0 %), буферной емкости (на 83,9 %), снижением общего белка и вязкости РЖ (на 40,1 % и 38,6 % соответственно).

При этом соотношение Са/Р, также как и активность ЩФ, у них достоверно не отличалось от значений в группе К2, что свидетельствует о возрастании реминерализующей функции РЖ после проведенного лечения. В тоже время в группе ПНРбп4 относительно аналогичных данных в группе ПНРс4 в РЖ были выявлены достоверно более высокие показатели фосфора (на 51,3 %) с одновременным снижением соотношения Са/Р (на 39,8 %), активности ЩФ (на 38,1 %), а также буферной емкости (на 28,0 %), что дополнительно подтверждает большую эффективность лечебных мероприятий в соответствии с регламентом «Multistep». Кроме того, установлено, что у подростков, возможно в связи с большей длительностью ПНР и меньшим контролем со стороны родителей (или опекунов) в процессе лечения выраженность биохимических нарушений в целом сильнее, чем у детей в возрасте от 7 до 12 лет.

В целом, результаты выполненных исследований в обеих возрастных группах детей с коморбидной патологией говорят о низком минерализующем потенциале РЖ, связанным как с недостатком кальция, так и сниженным содержанием фосфора и активности ЩФ, усугубляемыми на фоне понижения рН, буферной емкости в сочетании с увеличением вязкости РЖ, что существенно уменьшает кариесрезистентность у этих пациентов [С.Э. Османов, 2010; В.Р. Preethi et al., 2010; Н.О. Савичук и соавт., 2011; Е.И. Деркачева, Г.И. Ронь, 2015; Н.А. Diab et al., 2017].

Установленные в ходе диссертационного исследования биохимические нарушения минерального обмена и физико-химических свойств РЖ свидетельствуют о целесообразности применения в лечении этих пациентов комплексных витаминно-минеральных препаратов для улучшения ее минерализующего потенциала, а также могут быть использованы для

диагностики и прогнозирования активности течения кариозного процесса. Более подробно патобиохимические механизмы приводящие в прогрессированию кариеса при дисфункции защитных систем РЖ будут рассмотрены в следующей главе.

ГЛАВА 4.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЛОКАЛЬНОЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ПРОДУКЦИИ ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ЗАЩИТЫ У ДЕТЕЙ С ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПРИ КАРИЕСЕ ЗУБОВ

Известно, что помимо физико-химических свойств РЖ, антиоксидантная защита и иммунологический состав оказывают также непосредственное воздействие на функционирование всех органов полости рта [O. Tulonoglu et al., 2006; V.K. Gopinath, 2006; M. Greabu et al., 2007; E.B. Маркелова и соавт., 2011; R. Dodwad et al., 2011; В.В. Гилязева, 2012; А.В. Хейгетян и соавт., 2012; F. Agha-Hosseini et al., 2012; H. Abdolsamadi et al., 2014]. Сведения об изменениях иммунологической реактивности при кариесе зубов достаточно разнообразны и обусловлены зависимостью от возраста, стадии заболевания, степени тяжести и наличия коморбидной патологии [C.-L. Hahn et al., 2000; X. Guo et al., 2000; L.C.F. Henriques et al., 2011; S.M. Slotwinska, M. Zaleska, 2012; В.В. Гилязева и соавт., 2012; M. Elsalhy et al., 2013]. В ряде этих и других работ показано, что при нарушениях функциональной активности иммунных защитных механизмов увеличивается встречаемость кариеса [A.C.O. Silva et al., 2009], особенно на фоне уменьшения бактерицидного потенциала РЖ, приводящего к активации инфекционного фактора. При этом на системном, так и на локальном уровнях наблюдается сочетание дисфункции иммунной системы с дисбалансом в работе системы неспецифической защиты, в том числе ее прооксидантного и антиоксидантного звеньев [A. Surdacka et al., 2011; M.N. Hegde et al., 2013]. Тем не менее отдельные вопросы взаимодействия антиоксидантной и иммунной защиты при кариесе и сочетанном течении ПНР остаются не до конца раскрытыми, что привлекает внимание исследователей в изучении таких особенностей и взаимосвязи между данными заболеваниями. В связи с чем актуально изучение цитокинового дисбаланса, содержания

лактоферрина, функционирования каталазы и СОД, интенсивности генерации свободных радикалов в РЖ и ее суммарной антиоксидантной активности для выявления дополнительных биохимических критериев при разработке неинвазивной экспресс-диагностики метаболических нарушений при кариесе.

4.1. Состояние антиоксидантной и иммунной защиты полости рта у детей в возрасте от 7 до 12 лет с психоневрологической патологией и кариесом зубов

При изучении интенсивности СРО в РЖ детей с ПНР в возрасте от 7 до 12 лет установлено, что до лечения в группах ПНРс1 и ПНРбп1 наблюдалось достоверное увеличение МаксВХЛ в 3,79 раза и 3,65 раза соответственно (таблица 4.1), при этом у детей с кариесом без ПНР в группе Ср1 этот показатель также был увеличен в 3,21 раза ($p < 0,05$) в сравнении с группой К1. Значения ПлХЛ у детей с ПНР до лечения в группах ПНРс1 и ПНРбп1 были достоверно повышенными на 91,5 % и 85,6 % соответственно, а у пациентов в группе Ср1 (при кариесе без ПНР) аналогичный показатель хотя и был увеличен, но менее значимо – в среднем на 33,1 % по сравнению с данными в группе К1 ($p < 0,05$), кроме того, он достоверно отличался от значений в группе ПНРс1 и был ниже последних на 30,6 % ($p < 0,05$).

В дополнение к выявленному усилению продукции свободных радикалов в РЖ у детей с ПНР было обнаружено снижение ее суммарной АОА на 34,4 % (группа ПНРс1) и 35,6 % (группа ПНРбп1), тогда как у детей с кариесом, но без коморбидной патологии (группа Ср1) достоверного уменьшения этого показателя по сравнению с данными контрольной группы К1 отмечено не было, при этом АОА в группе Ср1 была выше аналогичных значений в группе ПНРс1 на 31,5 % ($p < 0,05$).

Подобные изменения отражают преобладание интенсивности процессов СРО над способностью низкомолекулярных компонентов АОС нейтрализовать

генерируемые радикалы и реактивные молекулы в полости рта, что является неблагоприятным предиктором развития различных осложнений на местном уровне, в том числе прогрессирования кариеса зубов.

Таблица 4.1 – Состояние низкомолекулярного звена прооксидантно-антиоксидантной системы ротовой жидкости у детей при кариесе зубов (в возрасте от 7 до 12 лет)

Показатель	Единицы измерения	K1	ПНРс1	ПНРбп1	Ср1
		М ± σ	М ± σ	М ± σ	М ± σ
МаксВХЛ	(у.е.)	0,029 ±	0,110 ±	0,106 ±	0,093 ±
		0,006	0,014*	0,027*	0,014*
ПлХЛ	(у.е.)	0,118 ±	0,226 ±	0,219 ±	0,157 ±
		0,013	0,039*	0,052*	0,028*,#
АОА	(мкг/мл вит. С)	0,276 ±	0,181 ±	0,178 ±	0,238 ±
		0,042	0,047*	0,026*	0,021#
Показатель	Единицы измерения	K1	ПНРс2	ПНРбп2	Ср2
		М ± σ	М ± σ	М ± σ	М ± σ
МаксВХЛ	(у.е.)	0,029 ±	0,041 ±	0,054 ±	0,021 ±
		0,006	0,005*,#	0,007*,⊠	0,003*,^,◇
ПлХЛ	(у.е.)	0,118 ±	0,147 ±	0,166 ±	0,126 ±
		0,013	0,021*,#	0,020*,^,⊠	0,037◇
АОА	(мкг/мл вит. С)	0,276 ±	0,232 ±	0,190 ±	0,281 ±
		0,042	0,043#	0,032*,^	0,035^

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы К1; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс1; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс2; ⊠ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРбп1; ◇ – $p < 0,05$ по сравнению со средними значениями группы Ср1; МаксВХЛ – максимум вспышки хемиллюминесценции; АОА – антиокислительная активность; ПлХЛ – площадь вспышки хемиллюминесценции.

Помимо нарушений в работе низкомолекулярного звена АОЗ были выявлены патологические изменения в функционировании ферментов антиокислительной защиты (каталазы и СОД), которые характеризовались возрастанием их активности на фоне усиленной продукции прооксидантных

факторов в ротовой полости (таблица 4.2). Так, активность каталазы увеличивалась у детей в группах ПНРс1 и ПНРбп1 на 27,3 % и 32,6 %, а СОД – на 53,9 % и 50,7 % соответственно ($p < 0,05$), в то время как активность этих ферментов у пациентов в группе Ср1 статистически значимо не отличалась от значений в группе К1 ($p > 0,05$), что свидетельствует о более существенных нарушениях в работе высокомолекулярного звена АОЗ у детей при наличии коморбидной патологии.

Таблица 4.2 – Состояние высокомолекулярного звена антиоксидантной защиты ротовой жидкости у детей при кариесе зубов (в возрасте от 7 до 12 лет)

Показатель	Единицы измерения	К1	ПНРс1	ПНРбп1	Ср1
		М ± σ	М ± σ	М ± σ	М ± σ
КАТ	(мкмоль·мин ⁻¹ × г(белка) ⁻¹)	32,6 ± 4,7	41,5 ± 5,8*	43,2 ± 3,9*	33,7 ± 4,2#
СОД	(акт.·г(белка) ⁻¹)	17,8 ± 2,6	27,4 ± 2,1*	26,8 ± 2,2*	20,4 ± 3,4#
ИПФФАРЗ	(ед. КАТ/СОД)	102,3 ± 21,1	43,3 ± 19,6*	50,6 ± 24,8*	108,8 ± 16,9#
Показатель	Единицы измерения	К1	ПНРс2	ПНРбп2	Ср2
		М ± σ	М ± σ	М ± σ	М ± σ
КАТ	(мкмоль·мин ⁻¹ × г(белка) ⁻¹)	32,6 ± 4,7	33,1 ± 2,4#	28,4 ± 2,6□	31,9 ± 5,3
СОД	(акт.·г(белка) ⁻¹)	17,8 ± 2,6	18,0 ± 2,7#	22,7 ± 3,8	17,5 ± 4,7
ИПФФАРЗ	(ед. КАТ/СОД)	102,3 ± 21,1	109,6 ± 25,9#	43,9 ± 26,2*,^	104,0 ± 22,8

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы К1; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс1; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс2; □ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРбп1; КАТ – каталаза; ИПФФАРЗ – интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты; СОД – супероксиддисмутаза.

Все вышеперечисленное также сопровождалось изменением индекса ИПФФАРЗ, со снижением данного показателя в группах ПНРс1 и ПНРбп1 на 57,8 % и 50,5 % соответственно ($p < 0,05$) по сравнению с группой К1 и отсутствием достоверных изменений в группе Ср1, в которой значения

ИПФФАРЗ превышали аналогичные данные в группе ПНРс1 на 151,3 %, что указывает на участие ферментов АОЗ в несбалансированном образовании супероксидного-аниона радикала и пероксида водорода в полости рта, создавая тем самым дополнительную прооксидантную нагрузку на органы зубочелюстной системы.

После проведенного лечения у детей всех перечисленных групп выявлено снижение активности СОД и каталазы: в группе ПНРс2 – на 34,3 % и 20,2 %; в группе ПНРбп2 – на 15,3 % и 34,2 %, что отражает уменьшение прооксидантной нагрузки на ключевые ферменты АОЗ.

Однако, несмотря на имеющиеся отдельные улучшения в функционировании прооксидантно-антиоксидантной системы в группах ПНРс2 и ПНРбп2 (таблица 4.1), проявляющиеся в снижении МаксВХЛ (на 62,7 % и на 49,1 %) и ПлХЛ (на 34,9 % и на 24,2 %), у детей с коморбидной патологией при лечении без протокола «Multistep» сохранялся дисбаланс в работе СОД и каталазы, подтверждаемый более низкими по сравнению с ПНРс2 показателями ИПФФАРЗ (на 59,9 %, $p < 0,05$), а также АОА РЖ (на 18,1 %, $p < 0,05$), что указывает на большую эффективность мультинаправленной, индивидуальной стоматологической помощи.

Известно также, что патологические изменения среди показателей иммунобиологического состояния ротовой полости нередко являются причиной острого течения кариеса, увеличивая поражаемость зубов пропорционально иммунобиологической резистентности организма на местном (полость рта) и в определенной степени системном уровнях. При этом микроорганизмы из зубного налета способны стимулировать продукцию интерлейкинов, прежде всего провоспалительных, которые играют непосредственную роль в патогенезе кариеса зубов, усиливая проницаемость тканей зубочелюстной системы, поэтому с целью оценки степени участия провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов в развитии кариеса зубов нами были изучены следующие показатели регуляции антимикробной защиты у детей с коморбидной патологией (таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Показатели продукции интерлейкинов в ротовой жидкости у детей при кариесе зубов (в возрасте от 7 до 12 лет)

Показатель	Единицы измерения	K1	ПНРс1	ПНРбп1	Ср1
		М ± σ	М ± σ	М ± σ	М ± σ
IL-2	(нг/л)	38,2 ± 5,4	62,5 ± 13,1*	59,8 ± 6,9*	41,3 ± 5,8#
IL-4	(нг/л)	14,7 ± 1,6	17,2 ± 2,2*	16,7 ± 2,8*	11,2 ± 2,0*,#
IL-8	(нг/л)	64,9 ± 6,2	106,8 ± 15,3*	98,4 ± 24,1*	83,5 ± 8,1*,#
IL-10	(нг/л)	6,1 ± 1,3	8,9 ± 2,7*	9,1 ± 1,2*	5,9 ± 1,1#
Показатель	Единицы измерения	K1	ПНРс2	ПНРбп2	Ср2
		М ± σ	М ± σ	М ± σ	М ± σ
IL-2	(нг/л)	38,2 ± 5,4	31,7 ± 3,6*,#	43,2 ± 6,1*,^,□	36,0 ± 12,7
IL-4	(нг/л)	14,7 ± 1,6	16,3 ± 2,3*	11,0 ± 1,3*,^,□	15,9 ± 3,6◇
IL-8	(нг/л)	64,9 ± 6,2	72,5 ± 12,9*,#	80,9 ± 10,7*,^,□	60,1 ± 13,5^,◇
IL-10	(нг/л)	6,1 ± 1,3	9,2 ± 1,5*	8,2 ± 1,6*	7,3 ± 2,4^,◇

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы К1; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс1; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс2; □ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРбп1; ◇ – $p < 0,05$ по сравнению со средними значениями группы Ср1; IL – интерлейкин.

В результате изучения содержания IL-2, IL-4, IL-8 и IL-10 в сравнении с контрольной группой К1 было установлено, что продукция гуморальных факторов защиты характеризовалась увеличением как в группе ПНРс1 (на 63,6 %, 17,0 %, 64,7 % и 45,9 % соответственно), так и в группе ПНРбп1 (на 56,5 %, 10,9 %, 51,6 % и 49,2 % соответственно), в то время как в группе Ср1, хотя достоверных различий по IL-10 и IL-2 зафиксировано не было ($p > 0,05$), наблюдалось одновременное возрастание уровня IL-8 на 28,7 % и уменьшение уровня IL-4 на 23,8 % ($p < 0,05$). Все это в целом отражает усиление продукции как провоспалительных, так и в меньшей степени противовоспалительных цитокинов у детей с ПНР с преобладанием провоспалительных IL-8 и IL-2, что можно объяснить длительным течением воспалительных процессов и влиянием системного заболевания на состояние местных защитных механизмов в ротовой полости.

В тоже время у детей без коморбидной патологии при кариесе зубов отмечено усиление продукции только провоспалительных цитокинов, при этом данные ПВИ были выше в группе ПНРс1 на 26,0 % (рисунок 4.1), в группе ПНРбп1 – на 16,6 %; а в группе Ср1 – на 37,4 % ($p < 0,05$) в сравнении с группой К1, что также сопровождалось увеличением уровня ЛФ (рисунок 4.2).

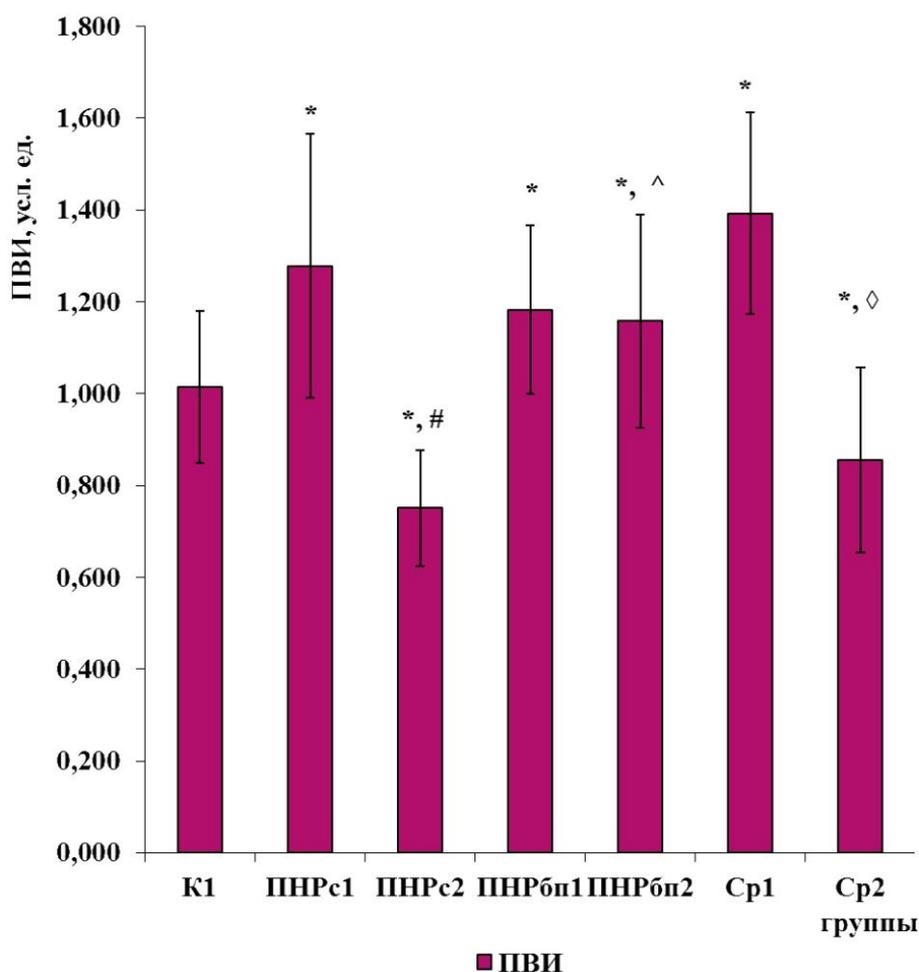


Рисунок 4.1 – Изменение провоспалительного индекса в ротовой жидкости у детей в возрасте от 7 до 12 лет при кариесе зубов:

* – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы К1; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс1; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс2; ◻ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРбп1; ◊ – $p < 0,05$ по сравнению со средними значениями группы Ср1; данные представлены в виде $M \pm \sigma$;
усл. ед. – условные единицы; ПВИ – провоспалительный индекс

Так до лечения в РЖ у детей от 7 до 12 лет во всех группах концентрация ЛФ повышалась ($p < 0,05$): в группе ПНРс1 – на 47,7 %, в группе ПНРбп1 – на

52,1 %, в группе Ср1 – на 22,6 %, что свидетельствует об активации врожденного иммунитета при увеличении микробной агрессии в ротовой полости [Т.В. Гайворонская и соавт., 2014; А.С. Ломова и соавт., 2016].

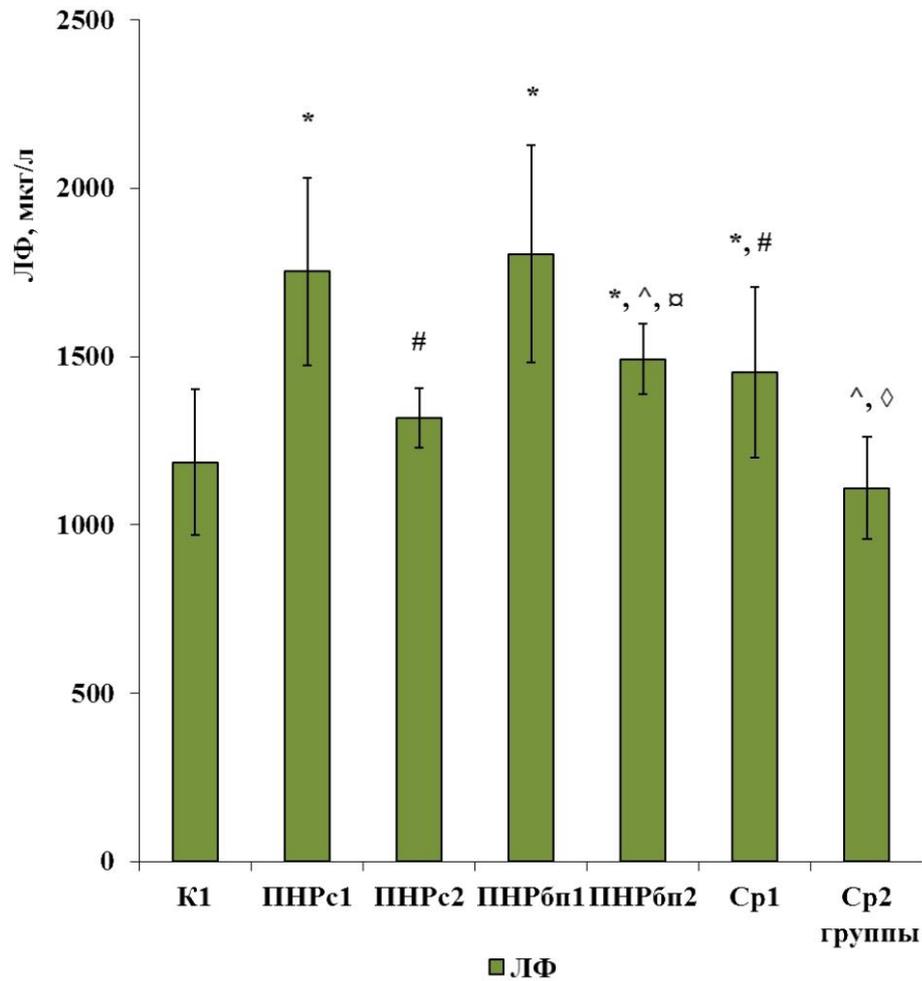


Рисунок 4.2 – Содержание лактоферрина в ротовой жидкости у детей в возрасте от 7 до 12 лет при кариесе зубов:

* – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы К1; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс1; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс2; □ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРбп1; ◇ – $p < 0,05$ по сравнению со средними значениями группы Ср1; данные представлены в виде $M \pm \sigma$; ЛФ – лактоферрин

После проведенного лечения отмечено уменьшение содержания ЛФ во всех группах (более существенно в группе ПНРс2, рисунок 4.2) и цитокинового дисбаланса со снижением продукции провоспалительных ИЛ в группе ПНРс2 – ИЛ-2 на 49,3 % и ИЛ-8 на 32,1 %, в группе ПНРбп2 – ИЛ-2 на

27,8 % и IL-8 на 17,9 %, в группе Ср2 – IL-2 на 12,8 % и IL-8 на 28,0 %, тогда как концентрация противовоспалительных IL в группе ПНРс2 была выше, чем в группе ПНРбп2 для IL-4 на 48,2 %, а в группе Ср2 она возрастала для IL-4 на 41,9 % и IL-10 на 23,7 %, что отражает большую эффективность при лечении по протоколу «Multistep» в группе ПНРс2, а также стимуляцию синтеза провоспалительных у детей с кариесом, но без коморбидной патологии.

4.2. Состояние антиоксидантной и иммунной защиты полости рта у детей в возрасте от 13 до 17 лет с психоневрологической патологией и кариесом зубов

Исследование интенсивности СРО в РЖ детей с ПНР в возрасте от 13 до 17 лет выявило (таблица 4.4) до лечения в группах ПНРс3 и ПНРбп3 достоверное возрастание МаксВХЛ в 4,36 раза и 4,09 раза соответственно ($p < 0,05$), при этом у детей в группе Ср3 данный показатель был увеличен в 2.69 раза ($p < 0,05$) в сравнении с группой К2. В тоже время ПлХЛ у детей в группах ПНРс3 и ПНРбп3 были достоверно увеличены на 122,9 % и 105,8 % соответственно, тогда как у пациентов в группе Ср3 – лишь на 29,4 % по сравнению с данными в группе К2 ($p < 0,05$), что указывает на более существенное развитие дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы при коморбидной патологии у детей с ПНР [P. Subramaniam et al., 2014].

Помимо преобладания прооксидантных факторов в ротовой полости у детей старшей возрастной группы с ПНР также установлено понижение АОА (в группе ПНРс3 на 59,8 %, в группе ПНРбп3 на 57,4 %, $p < 0,05$), в тоже время у детей с кариесом в группе Ср3 уменьшение данного показателя по сравнению со средним значением контрольной группы К2 составило только 27,6 % ($p < 0,05$). Все это указывает на более высокую устойчивость АОС на местном уровне у детей старшей возрастной группы с кариесом [A.M. Hegde et al., 2009;

Таблица 4.4 – Состояние низкомолекулярного звена прооксидантно-антиоксидантной системы ротовой жидкости у детей при кариесе зубов (в возрасте от 7 до 12 лет)

Показатель	Единицы измерения	К2	ПНРс3	ПНРбп3	Ср3
		М ± σ	М ± σ	М ± σ	М ± σ
МаксВХЛ	(у.е.)	0,042 ± 0,009	0,183 ± 0,036*	0,172 ± 0,021*	0,113 ± 0,009*,#
ПлХЛ	(у.е.)	0,153 ± 0,017	0,341 ± 0,038*	0,315 ± 0,056*	0,198 ± 0,027*,#
АОА	(мкг/мл вит. С)	0,289 ± 0,032	0,116 ± 0,025*	0,123 ± 0,018*	0,209 ± 0,036*,#
Показатель	Единицы измерения	К2	ПНРс4	ПНРбп4	Ср4
		М ± σ	М ± σ	М ± σ	М ± σ
МаксВХЛ	(у.е.)	0,042 ± 0,009	0,058 ± 0,013#	0,079 ± 0,010*,^,□	0,049 ± 0,007◇
ПлХЛ	(у.е.)	0,153 ± 0,017	0,180 ± 0,029#	0,201 ± 0,034*,□	0,175 ± 0,033
АОА	(мкг/мл вит. С)	0,289 ± 0,032	0,204 ± 0,022*,#	0,174 ± 0,029*,^,□	0,252 ± 0,028^,◇

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы К2; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс3; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс4; □ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРбп3; ◇ – $p < 0,05$ по сравнению со средними значениями группы Ср3; МаксВХЛ – максимум вспышки хемиллюминесценции; АОА – антиокислительная активность; ПлХЛ – площадь вспышки хемиллюминесценции.

D. Kumar et al., 2011], но без коморбидной патологии, хотя и несколько менее выраженную (таблица 4.4), в сравнении с аналогичными показателями младшей возрастной группы (Ср1), данные которых не отличались достоверно от значения контрольной группы К1 (таблица 4.1).

Кроме того, у пациентов этих групп также выявлено патологическое изменение функционирования ферментного звена АОЗ (таблица 4.5), которые характеризовались увеличением активности каталазы и еще

большим возрастанием активности СОД у детей в группах ПНРс3 (на 59,4 % и 110,9 %) и ПНРбп3 (на 64,3 % и 123,0 %), тогда как у пациентов в группе Ср3 подобные изменения были соразмерными (на 31,7 % и 26,8 %) и скорее отражали адаптивные перестройки АОС в полости рта.

Таблица 4.5 – Состояние высокомолекулярного звена антиоксидантной защиты ротовой жидкости у детей при кариесе зубов (в возрасте от 13 до 17 лет)

Показатель	Единицы измерения	К2	ПНРс3	ПНРбп3	Ср3
		М ± σ	М ± σ	М ± σ	М ± σ
КАТ	(мкмоль·мин ⁻¹ × г(белка) ⁻¹)	24,9 ±	39,7 ±	40,9 ±	32,8 ±
		4,2	5,3*	5,2*	3,0#
СОД	(акт.·г(белка) ⁻¹)	15,3 ±	32,4 ±	34,1 ±	19,4 ±
		2,6	4,1*	5,6*	3,3#
ИПФФАРЗ	(ед. КАТ/СОД)	101,5 ±	12,1 ±	14,5 ±	154,3 ±
		18,7	4,6*	3,4*	28,9*,#
<hr/>					
Показатель	Единицы измерения	К2	ПНРс4	ПНРбп4	Ср4
		М ± σ	М ± σ	М ± σ	М ± σ
КАТ	(мкмоль·мин ⁻¹ × г(белка) ⁻¹)	24,9 ±	34,8 ±	21,6 ±	29,0 ±
		4,2	4,1*	1,7*,^,□	3,2
СОД	(акт.·г(белка) ⁻¹)	15,3 ±	21,9 ±	25,2 ±	21,6 ±
		2,6	3,8 #	4,9*,□	3,5
ИПФФАРЗ	(ед. КАТ/СОД)	101,5 ±	100,7 ±	23,9 ±	84,3 ±
		18,7	26,9#	16,4*,^	31,6^,◇

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы К2; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс3; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс4; □ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРбп3; ◇ – $p < 0,05$ по сравнению со средними значениями группы Ср3; КАТ – каталаза; ИПФФАРЗ – интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты; СОД – супероксиддисмутаза.

Следует отметить, что у детей в старших возрастных группах (ПНРс3, ПНРбп3, Ср3) нарушения в работе ферментов АОЗ были выражены существенно сильнее, чем у детей в соответствующих младших возрастных

группах, что, возможно, объясняется как более длительным течением заболевания у этих пациентов, так и меньшей приверженностью к профилактическому наблюдению и, соответственно, поздним выявлением стоматологической патологии. Все это подтверждается также и значительно более выраженным изменением ИПФФАРЗ: со снижением в группах ПНРс3 и ПНРбп3 (на 88,1 % и 85,7 % соответственно, $p < 0,05$) и повышением в группе Ср3 (на 52,0 %, $p < 0,05$), указывающим на наличие у пациентов перечисленных выше групп стойкого дисбаланса в инактивации свободных радикалов и реактивных молекул в полости рта.

После проведенного лечения у детей во всех обследованных старших возрастных группах было установлено улучшение показателей, отражающих функционирование как низкомолекулярного, так и ферментного звеньев прооксидантно-антиоксидантной системы на местном уровне, что проявлялось в уменьшении интенсивности СРО, увеличении АОА, улучшении функционирования каталазы и СОД. МаксВХЛ и ПлХЛ понижались в группе ПНРс4 на 68,3 % и 47,1 %, в группе ПНРбп4 – на 54,1 % и 36,2 %, в группе Ср4 – на 56,6 % и 11,6 %, при этом необходимо указать, что в группе ПНРс4 и у детей с кариесом, но без коморбидной патологии, после лечения отмечено отсутствие достоверных различий по сравнению с аналогичными показателями в группе К2 ($p > 0,05$). АОА увеличивалась в группе ПНРс4 на 75,8 %, в группе ПНРбп4 – на 41,3 %, в группе Ср4 – на 20,6 %, что является положительным прогностическим фактором при стоматологической патологии [J. Uberos et al., 2008; K. Rai et al., 2012; D. Krawczyk, 2012; P. Subramaniam et al., 2014; I. Lettrichova et al., 2015]. Также выявлено снижение активности СОД и каталазы в группе ПНРс4 – на 12,4 % и 32,1 %; в группе ПНРбп4 – на 47,2 % и 26,1 %, тогда как в группе Ср3 изменение активности ферментов АОЗ было разнонаправленным (таблица 4.5). Возрастание ИПФФАРЗ было более выраженным в группе ПНРс4 по сравнению с группой ПНРбп4 (таблица 4.5), что отражает как и другие вышеописанные показатели большую эффективность

лечения по протоколу «Multistep». В группе у детей с кариесом (группа Ср4) отмечено снижение ИПФФАРЗ на 45,3 %, что указывает на сохраняющуюся избыточную прооксидантную нагрузку на ферменты антирадикальной защиты в старшей возрастной группе, в отличие от младшей группы Ср2.

На фоне имеющегося дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы была выявлена нарушенная продукция местных гуморальных факторов защиты (таблица 4.6), что проявлялось достоверным увеличением в сравнении с контрольной группой К2 в группе ПНРс3 концентрации ИЛ-2 (на 97,4 %), ИЛ-4 (на 50,8 %), ИЛ-8 (на 114,3 %) и ИЛ-10 (на 75,4 %); в группе ПНРбп3 возрастание концентрации ИЛ-2 (на 107,2 %), ИЛ-4 (на 68,3 %), ИЛ-8 (на 124,7 %) и ИЛ-10 (на 66,2 %), тогда как в группе Ср3 были повышены только ИЛ-2 (на 34,6 %) и ИЛ-8 (на 46,4 %).

Таблица 4.6 – Показатели продукции интерлейкинов в ротовой жидкости у детей при кариесе зубов (в возрасте от 13 до 17 лет)

Показатель	Единицы измерения	К2	ПНРс3	ПНРбп3	Ср3
		М ± σ	М ± σ	М ± σ	М ± σ
ИЛ-2	(нг/л)	45,9 ± 7,1	90,6 ± 14,3*	95,1 ± 24,7*	61,8 ± 9,1*,#
ИЛ-4	(нг/л)	12,0 ± 2,2	18,1 ± 1,9*	20,2 ± 3,1*	10,7 ± 1,4#
ИЛ-8	(нг/л)	58,6 ± 9,0	125,6 ± 10,4*	131,7 ± 19,1*	85,8 ± 21,2*,#
ИЛ-10	(нг/л)	6,5 ± 1,1	11,4 ± 2,3*	10,8 ± 2,6*	6,2 ± 0,9#
Показатель	Единицы измерения	К2	ПНРс4	ПНРбп4	Ср4
		М ± σ	М ± σ	М ± σ	М ± σ
ИЛ-2	(нг/л)	45,9 ± 7,1	62,1 ± 10,2*,#	70,4 ± 16,5*,□	57,2 ± 10,6◇
ИЛ-4	(нг/л)	12,0 ± 2,2	19,5 ± 4,6*	15,1 ± 1,8^,□	15,4 ± 1,7
ИЛ-8	(нг/л)	58,6 ± 9,0	83,0 ± 7,2#	94,6 ± 16,7*,□	61,9 ± 12,8◇
ИЛ-10	(нг/л)	6,5 ± 1,1	10,7 ± 1,9*	8,7 ± 2,5	7,0 ± 1,2^

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы К2; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс3; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс4; □ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРбп3; ◇ – $p < 0,05$ по сравнению со средними значениями группы Ср3; ◇ – $p < 0,05$ по сравнению со средними значениями группы Ср3; ИЛ – интерлейкин.

Следует отметить, что увеличение синтеза провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у детей старшей возрастной группы с ПНР было существенно больше, чем у пациентов в возрасте от 7 до 12 лет, и сопровождалось как возрастанием ПВИ (рисунок 4.3), так и усилением продукции ЛФ в РЖ (рисунок 4.4).

Известно, что повышенное содержание IL-2 и IL-8 может приводить к развитию окислительного стресса и часто наблюдается при воспалении,

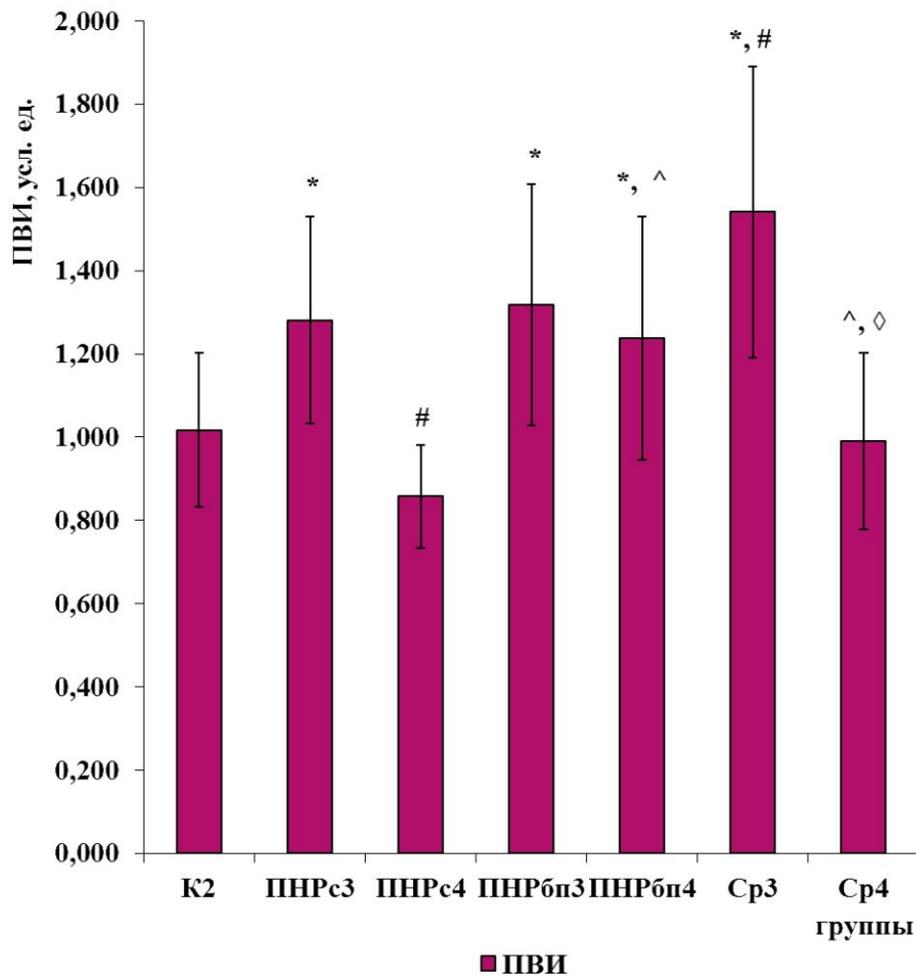


Рисунок 4.3 – Изменение провоспалительного индекса в ротовой жидкости у детей в возрасте от 13 до 17 лет при кариесе зубов:

* – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы К2; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс3; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс4; ◊ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРбп3; ◻ – $p < 0,05$ по сравнению со средними значениями группы Ср3; данные представлены в виде $M \pm \sigma$; усл. ед. – условные единицы; ПВИ – провоспалительный индекс

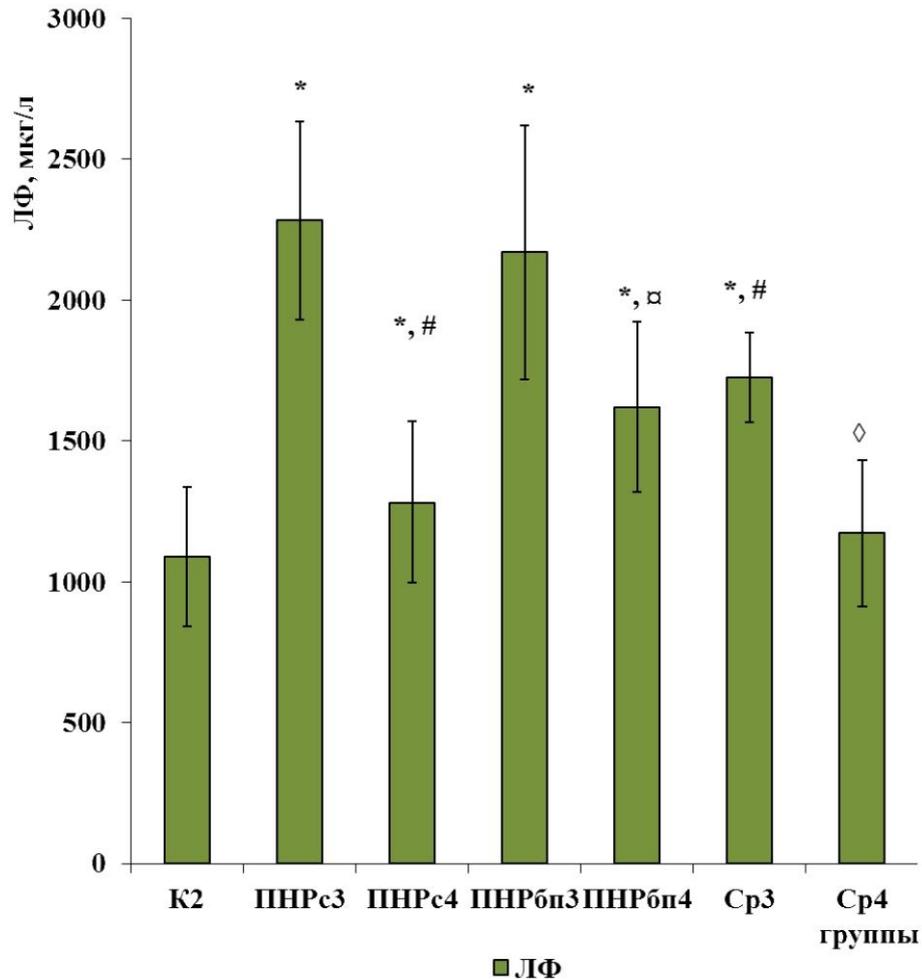


Рисунок 4.4 – Содержание лактоферрина в ротовой жидкости у детей в возрасте от 13 до 17 лет при кариесе зубов:

* – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы К2; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс3; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРс4; α – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ПНРбп3; ◇ – $p < 0,05$ по сравнению со средними значениями группы Ср3; данные представлены в виде $M \pm \sigma$; ЛФ – лактоферрин

отягощая нарушения в работе АОЗ. При этом повышение продукции IL-4 и IL-10 в РЖ детей с ПНР указывает на способность хронической системной патологии влиять на иммунологическую реактивность всего организма, в том числе и полости рта, вызывая сбои в работе иммунной и антиоксидантной систем [L. Tothova et al., 2013]. При этом у детей с кариесом зубов, но без коморбидной патологии в группе Ср3 наблюдалось увеличение продукции только провоспалительных цитокинов (при умеренном угнетении противовоспалительных интерлейкинов), что характеризовалось наибольшим

возрастанием ПВИ (на 51,4 %). В целом можно отметить, что нарушения функционирования АОЗ и регуляции иммунной системы у детей с системной патологией (ПНР) выражены сильнее, чем у пациентов без коморбидной патологии, а в младших возрастных группах (ПНРс1, ПНРбп1, Ср1) перечисленные изменения были менее существенны у детей соответствующих старших возрастных групп (ПНРс3, ПНРбп3, Ср3).

Увеличение концентрации ЛФ в РЖ до лечения наблюдалось у детей всех групп в возрасте от 13 до 17 лет: в группе ПНРс3 – на 109,3 %, в группе ПНРбп3 – на 98,7 %, в группе Ср3 – на 58,2 %, что превосходило аналогичные показатели у детей младших возрастных групп и указывает на стремление местных защитных приспособительных реакций усилить антимикробный потенциал РЖ [А.С. Ломова и соавт., 2016].

После проведенного лечения на фоне снижения количества прооксидантных факторов в ротовой полости и повышения АОЗ РЖ у пациентов также отмечено уменьшение цитокинового дисбаланса, характеризующееся понижением продукции в группе ПНРс4 – IL-2 на 45,8 % и IL-8 на 33,9 %, в группе ПНРбп4 – IL-2 на 26,0 %, IL-8 на 28,2 % и IL-10 на 25,3 %, в группе Ср4 – IL-2 на 7,4 % и IL-8 на 27,9 %, что сопровождалось, кроме того, уменьшением концентрации ЛФ в группе ПНРс4 на 43,9 %, в группе ПНРбп4 – на 25,3 %, в группе Ср4 – IL-2 на 32,0 %.

Все перечисленное в целом отражает сложную организацию функционирования и существенное взаимовлияние ведущих звеньев защиты ротовой полости друг на друга, а также показывает большую эффективность при лечении по протоколу «Multistep» в группе ПНРс4.

В следующей главе будут рассмотрены взаимосвязи нарушения минерального обмена, лабораторных данных физико-химического состояния РЖ, особенностей функционирования антиоксидантной и иммунной защиты полости рта с клиническими стоматологическими показателями у детей с психоневрологической патологией и кариесом зубов в возрасте от 7 до 12 лет и от 13 до 17 лет.

ГЛАВА 5.

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ КЛИНИЧЕСКИМ СОСТОЯНИЕМ НА МЕСТНОМ УРОВНЕ У ДЕТЕЙ С ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПРИ КАРИЕСЕ ЗУБОВ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ

Известно, что на кариесрезистентность оказывают влияние, помимо непосредственного состояния тканей зуба, еще и местные факторы (в ротовой полости), среди которых ведущую роль играет состав РЖ, зависящий как от локальных особенностей, так и от состояния организма в целом. Поэтому для уточнения механизмов кариесвосприимчивости и кариесрезистентности у детей с ПНР при кариесе зубов, которые в большей мере зависят от качественных, либо количественных особенностей РЖ, а также от ее буферной емкости, вязкости, рН, состава компонентов минерального обмена и характера слюноотделения, требуется изучение корреляционных связей между клиническим состоянием на местном уровне и физико-химическими свойствами смешанной слюны, а также ее биохимическими показателями, отражающими состояние минерализующего потенциала, антиоксидантной и иммунобиологической защиты в полости рта.

5.1. Распространенность и интенсивность заболеваемости кариесом у детей в разных возрастных группах с психоневрологическими расстройствами

В процессе исследования установлен факт значительно большей распространенности и интенсивности кариеса зубов у детей с психоневрологическими расстройствами в сравнении с детьми аналогичного возраста с кариесом зубов без коморбидной патологии (рисунок 5.1, 5.2).

Распространенность кариеса зубов у обследованных детей с ПНР в обеих возрастных группах составила 100 %. Аналогичный показатель у детей из группы сравнения от 7 до 12 лет – 73,4 %, от 13 до 17 лет – 84,1 %. По системе оценки эпидемиологических показателей кариеса ВОЗ (1980), распространенность кариеса в основной группе считается высокой, а показатели группы сравнения оцениваются как средний уровень распространенности кариеса в обеих возрастных группах (рисунок 5.1).

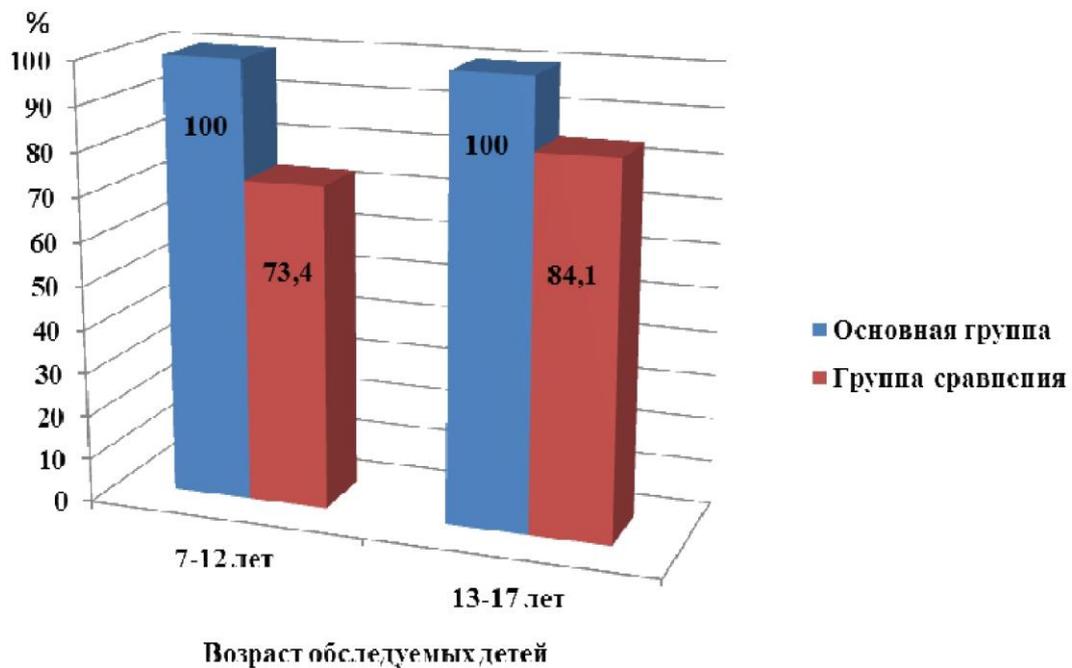


Рисунок 5.1 – Распространенность кариеса у детей основной группы и группы сравнения обеих возрастных групп

Интенсивность поражения зубов кариесом определяется по числу поражённых кариозным процессом зубов. По представлениям ВОЗ (1962) интенсивность кариозного процесса в основной группе оценивается как «очень высокая», у детей группы сравнения как «умеренная», причем в старшей возрастной группе сравнения интенсивность поражения максимально приближена к нижней границе «умеренного» уровня (рисунок 5.2).

По классификации Т.Ф. Виноградовой (1988) активность кариозного процесса при наличии психоневрологических расстройств у детей

характеризуется преобладанием декомпенсированной формы кариеса (в среднем у 50,0 % детей основной группы), напротив, в группе сравнения превалировала субкомпенсированная форма (55,4 %).

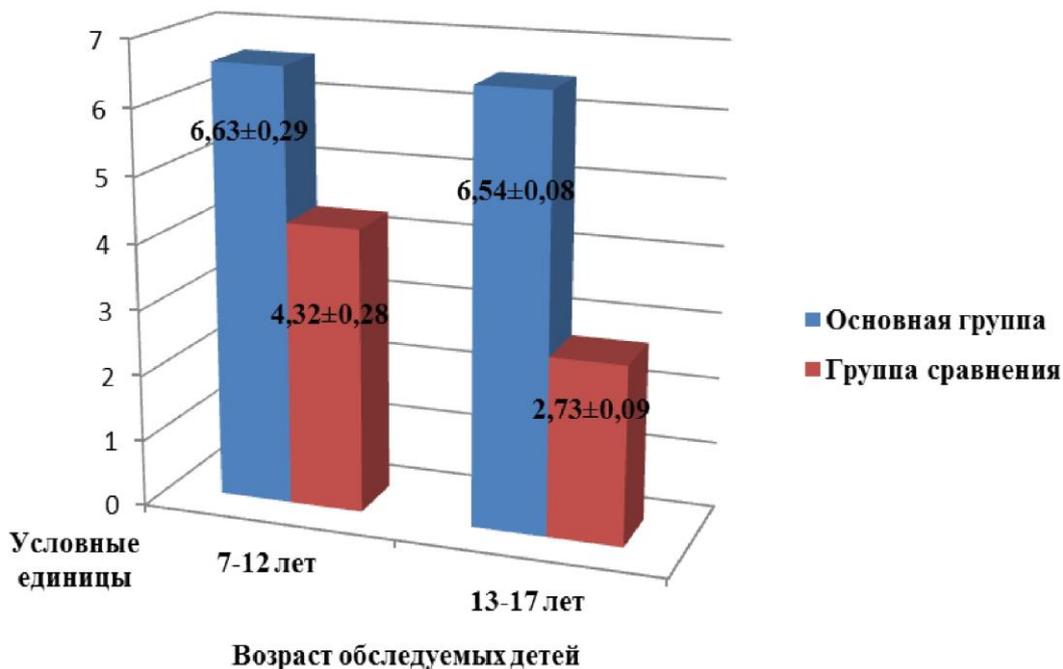


Рисунок 5.2 – Интенсивность кариеса (КПУ/КПУ+кп) у детей основной группы и группы сравнения обеих возрастных групп

Показатели индекса эффективности гигиены полости рта (РНР) коррелируют с основными эпидемиологическими характеристиками кариеса зубов у детей всех обследуемых групп. У детей с ПНР обеих возрастных групп индексная оценка РНР свидетельствует о неудовлетворительной гигиене полости рта на фоне «очень высокой» интенсивности и 100 %-ной распространенности кариеса (рисунок 5.3, 5.4). В группе сравнения числовые значения индекса РНР констатируют факт удовлетворительной гигиены полости рта в обеих возрастных группах на фоне «умеренной» интенсивности кариеса (рисунок 5.5). Это можно объяснить адекватными коммуникативными навыками, стабильной эмоционально-волевой сферой, устойчивым стоматологическим комплаенсом, отсутствием двигательных нарушений и прочим.

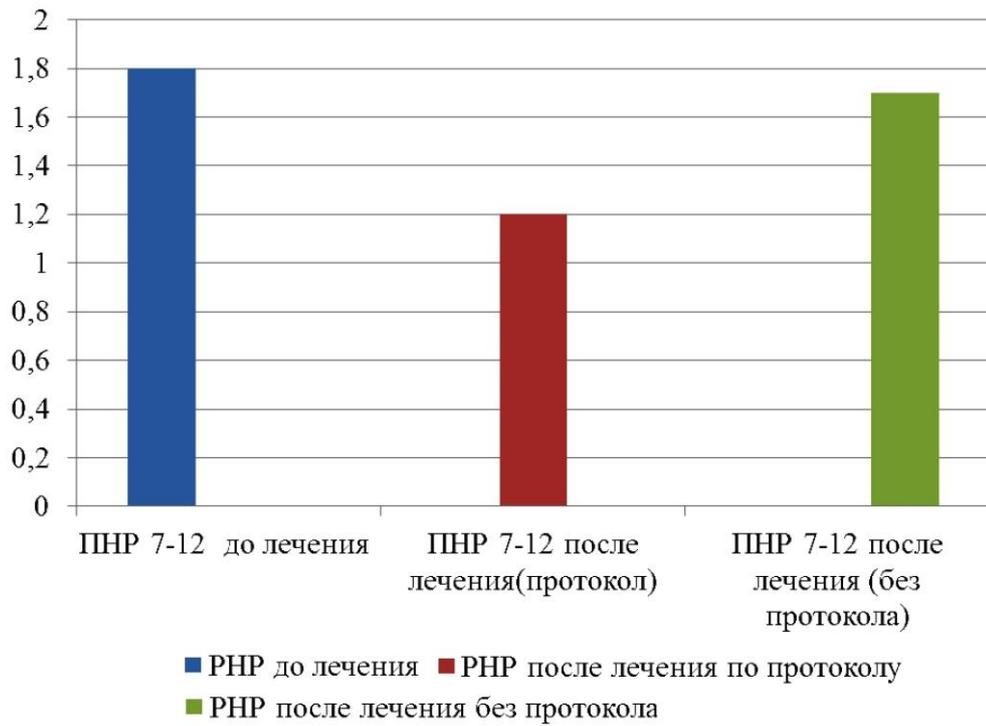


Рисунок 5.3 – Динамика индекса эффективности гигиены полости рта (РНР) у детей с ПНР от 7 до 12 лет до и после лечения (усл.ед.)

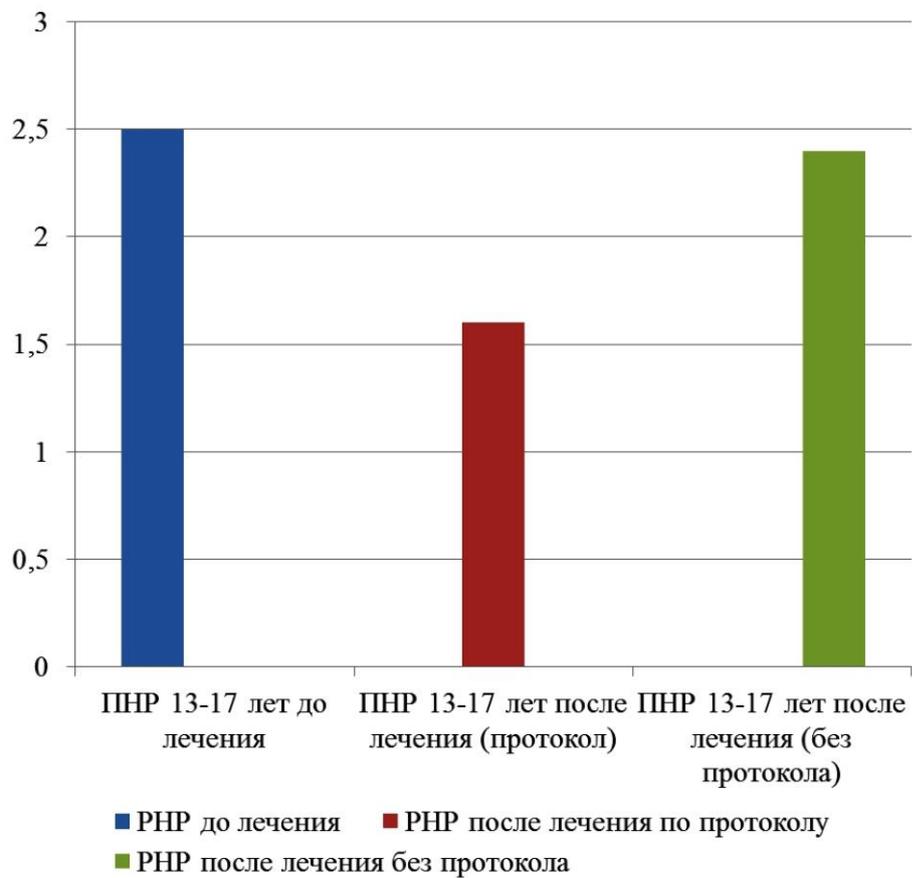


Рисунок 5.4 – Динамика индекса эффективности гигиены полости рта (РНР) у детей с ПНР от 13 до 17 лет до и после лечения (усл.ед.)

После стоматологического лечения по протоколу реабилитации «Multistep» у детей с ПНР от 7 до 12 лет и от 13 до 17 лет индекс эффективности гигиены полости рта снизился (улучшился) на 33 % и 36 % соответственно, в отличие от детей с ПНР, не прошедших полноценной реабилитации по протоколу, где имело место снижение (улучшение) индекса лишь на 5 % и 4 % соответственно.

Факт снижения показателя интенсивности кариеса у детей с ПНР от 7 до 12 лет после лечения (у санированных по протоколу на 9 %) объясняется физиологической сменой зубов в данном возрастном сегменте и не может достоверно свидетельствовать об эффективности санации полости рта, учитывая статичность данной методики (рисунок 5.5) но, косвенно, может указывать на стабилизацию кариозного процесса. У детей с ПНР от 7 до 12 лет, не получивших полную реабилитацию в рамках протокола, интенсивность кариеса за год возросла на 6 % (рисунок 5.5).

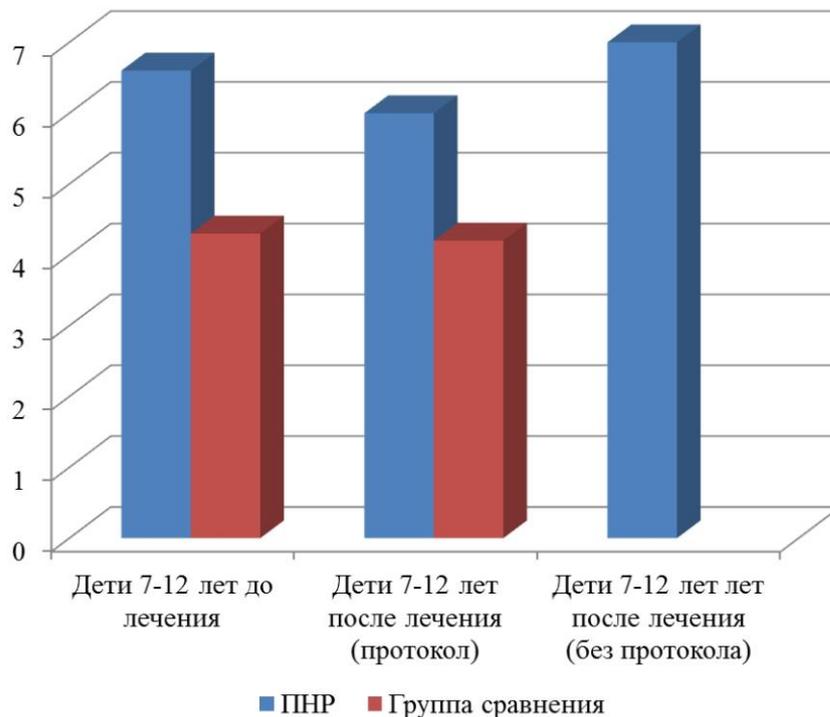


Рисунок 5.5 – Динамика индекса интенсивности кариеса у детей от 7 до 12 лет обеих групп на фоне стоматологической реабилитации

Та же тенденция наблюдается и в старшей возрастной группе: на 7,6 % увеличилась интенсивность кариеса у детей с ПНР, не получивших

полноценной реабилитации. Вероятнее всего данный факт можно объяснить появлением новых кариозных полостей, что вполне логично на фоне декомпенсированной формы кариеса у детей с ПНР. Однако в той же возрастной группе интенсивность кариеса у детей с ПНР до лечения и после (по протоколу) не претерпела изменений, что свидетельствует о стабилизации кариозного процесса (рисунок 5.6). В группе сравнения во всех возрастных периодах показатель интенсивности кариеса после санации так же достоверно не изменялся (рисунок 5.5, 5.6).

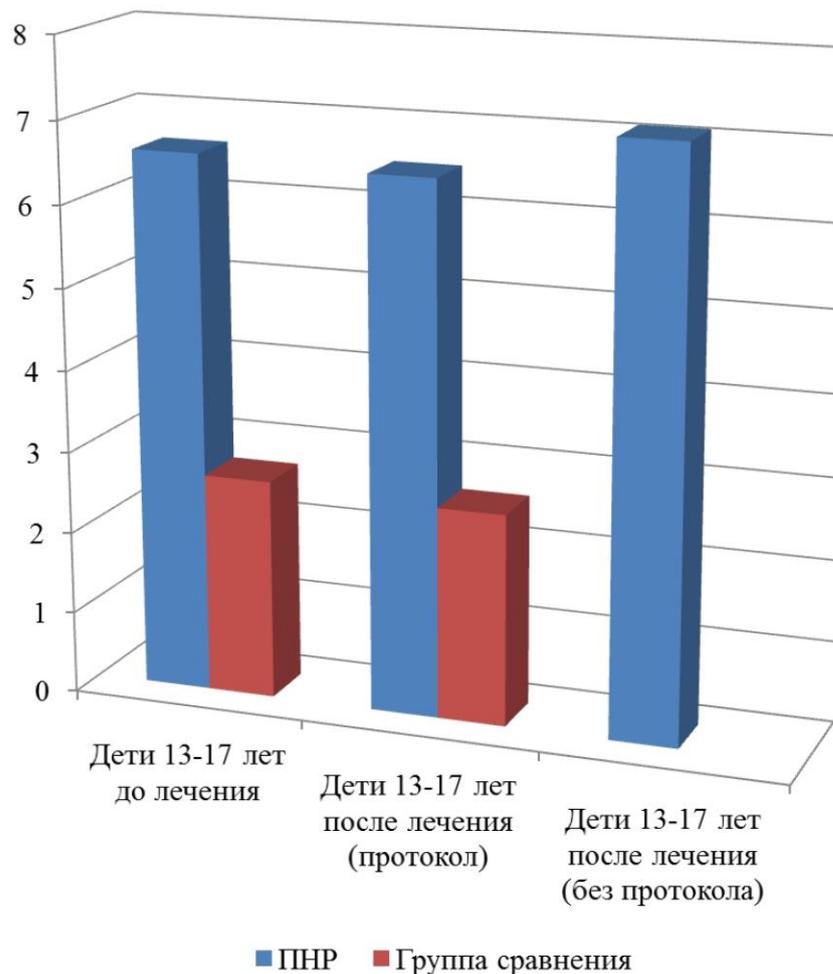


Рисунок 5.6 – Динамика индекса интенсивности кариеса у детей от 13 до 17 лет обеих групп на фоне стоматологической реабилитации

После стоматологической реабилитации детей с ПНР в обеих возрастных группах по протоколу индекс РНР изменился с «неудовлетворительно» до «удовлетворительно», что свидетельствует об улучшении гигиенического состояния ротовой полости. У детей группы сравнения всех возрастов также

наблюдалась положительная динамика после полноценной стоматологической реабилитации: от «удовлетворительно» до «хорошо» (рисунок 5.7–5.9).

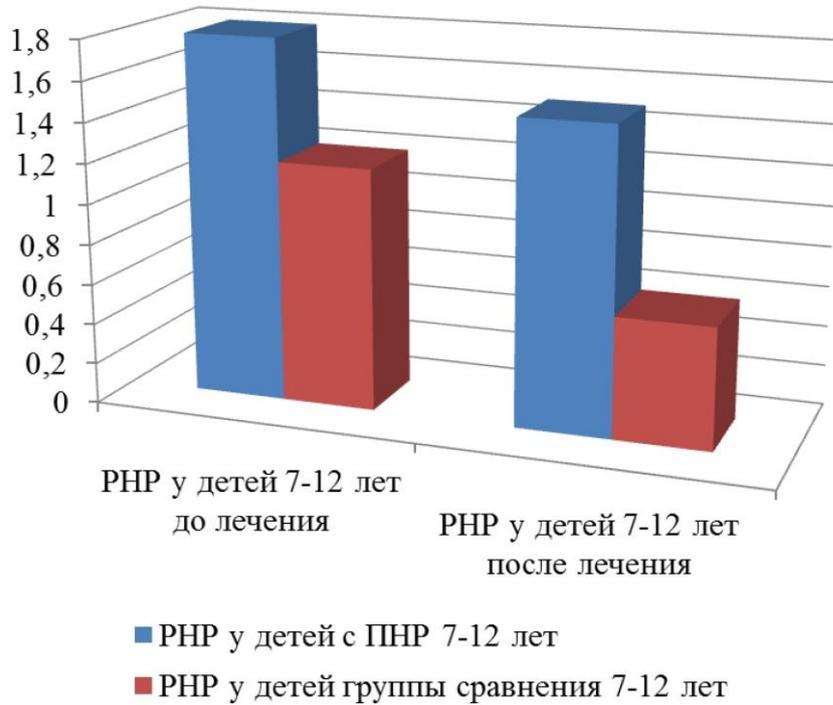


Рисунок 5.7 – Индекс эффективности гигиены полости рта (РНР) у детей с ПНР и группы сравнения от 7 до 12 лет до и после лечения (усл. ед.)

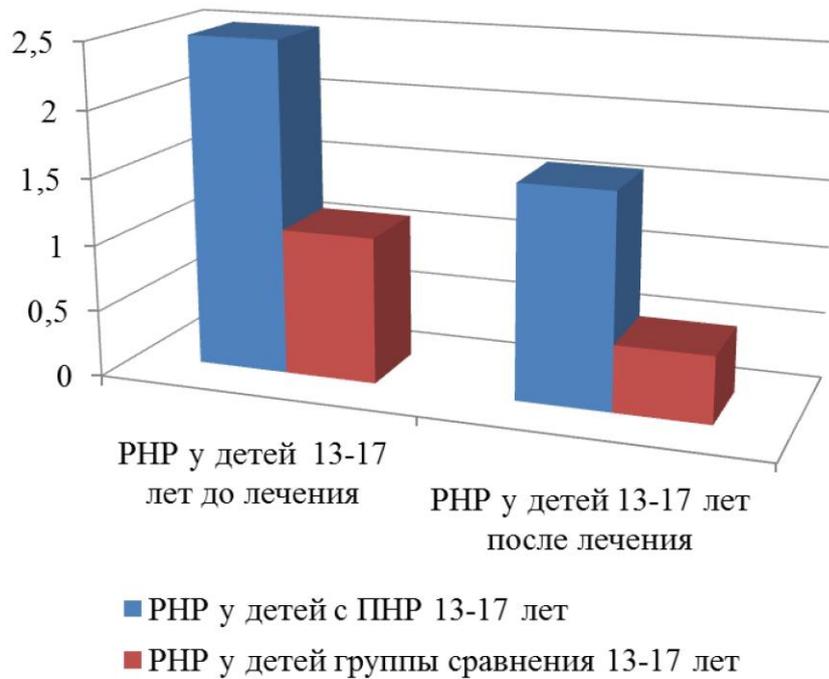


Рисунок 5.8 – Индекс эффективности гигиены полости рта (РНР) у детей с ПНР и группы сравнения от 13 до 17 лет до и после лечения (усл. ед.)

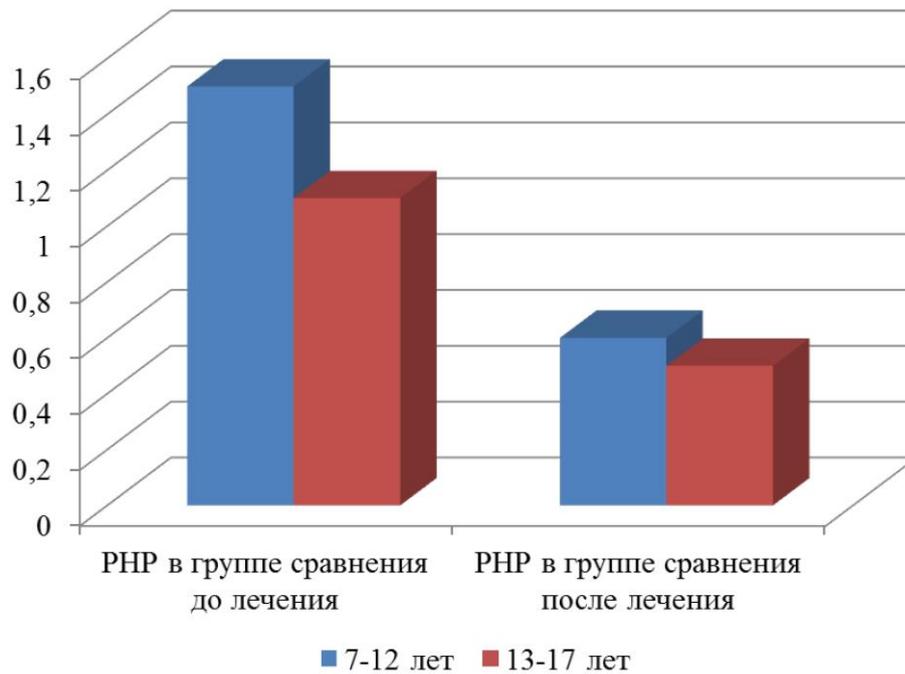


Рисунок 5.9 – Динамика индекса эффективности гигиены полости рта (РНР) у детей группы сравнения обоих возрастов до и после лечения (усл. ед.)

5.2. Оценка взаимосвязи биохимических параметров ротовой жидкости и клинического течения кариеса зубов у детей с психоневрологической патологией

Проведенный анализ, направленный на поиск взаимосвязей между клиническими стоматологическими индексами (РНР, КПУ/КПУ+кп) и полученными лабораторными данными, показал наличие ряда достоверных положительных и отрицательных корреляций во всех группах обследованных детей. Так, между вязкостью ротовой жидкости и РНР корреляция была положительной в обеих возрастных группах с ПНР : $R = 0,63$ (рисунок 5.10) и $R = 0,68$ (таблица 5.1), что указывает на ухудшение гигиенического состояния полости рта при повышении вязкости слюны у детей с ПНР независимо от возраста (таблица 5.2). Выявленная зависимость с точки зрения практической стоматологии указывает на снижение процессов самоочищения полости рта и увеличение риска микробной экспозиции и, как следствие, инвазии кариесогенной микрофлоры в эмаль зубов. Однако в обеих возрастных группах

у детей с кариесом, но без коморбидной патологии, этот показатель не менее выражен: $R = 0,67$ (таблица 5.3) и $R = 0,65$ (таблица 5.4), чем у детей с ПНР, что означает наличие парной корреляции и подтверждает факт неблагоприятной по риску развития кариеса ситуации в полости рта.

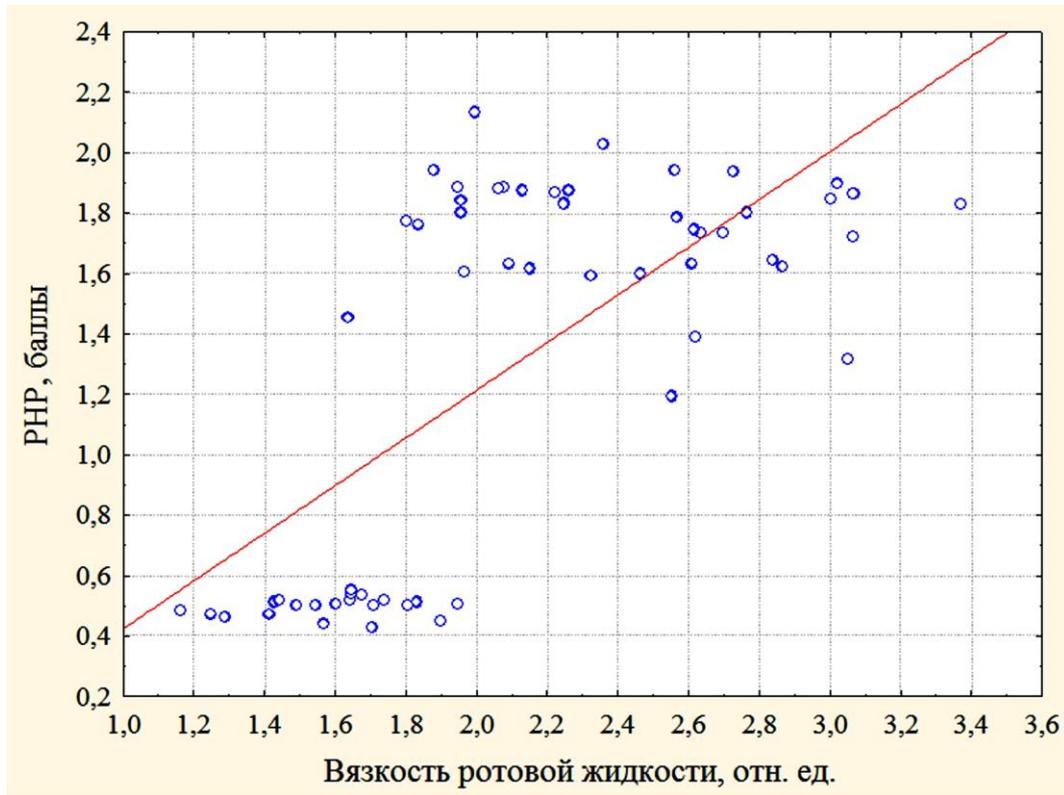


Рисунок 5.10 – Оценка взаимосвязи между вязкостью ротовой жидкости и индексом эффективности гигиены полости рта у детей в возрасте от 7 до 12 лет с психоневрологической патологией: РНР – индекс эффективности гигиены полости рта

Корреляция индекса КПУ и вязкости РЖ также была положительной для всех обследованных групп детей при начальном обследовании, что подтверждает роль этого показателя как местного фактора риска возникновения кариеса зубов и маркера кариозного процесса.

Корреляция между индексом РНР и содержанием общего белка в РЖ была положительная ($R = 0,43-0,76$) у детей во всех возрастных группах, но большая в возрасте от 7 до 12 лет как при наличии ПНР, так и у пациентов с кариесом без коморбидной патологии, что характеризует рост «белкового профиля» как ответную реакцию защитных свойств РЖ при плохом

гигиеническом состоянии полости рта (белки ЗЖ препятствуют преципитации и росту колоний микроорганизмов на поверхности зубной эмали).

Корреляция между индексом КПУ и концентрацией общего белка также была положительная ($R = 0,40-0,89$) у детей во всех возрастных группах независимо от наличия коморбидной патологии, что указывает на напряжённость защитных реакций в полости рта при кариесе зубов.

Кроме того, установлена прямая зависимость между РНР и ПВИ РЖ, причем у детей с ПНР в возрасте от 13 до 17 лет она существенно выше ($R = 0,51$, таблица 5.1), чем при той же патологии в возрасте от 7 до 12 лет ($R = 0,32$), что характеризует участие дисбаланса продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в снижении местного «иммунологического ответа» на фоне истощения компенсаторных механизмов при значительном стаже коморбидной патологии.

Таблица 5.1 – Коэффициенты корреляции биохимических показателей в ротовой жидкости и клинических индексов у детей с психоневрологической патологией при кариесе зубов (в возрасте от 13 до 17 лет)

Показатели	Коэффициент R	p-level
РНР – вязкость РЖ	0,68	< 0,05
РНР – ПВИ	0,51	< 0,05
РНР – ИПФФАРЗ	-0,64	< 0,05
РНР – Са/Р	-0,29	< 0,05
РНР – общий белок	0,62	< 0,05
IL-2 – КПУз	0,67	< 0,05
IL-4 – КПУз	0,78	< 0,05
IL-8 – КПУз	0,66	< 0,05
IL-10 – КПУз	0,58	< 0,05
Общий белок – КПУз	0,71	< 0,05
Вязкость РЖ – КПУз	0,69	< 0,05
ИПФФАРЗ – КПУз	-0,68	< 0,05
ПВИ – КПУз	0,41	< 0,05
Са/Р – КПУз	-0,23	0,058

Примечание: IL – интерлейкин; ИПФФАРЗ – интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты; Р – фосфор; РЖ – ротовая жидкость; ПВИ – провоспалительный индекс; Са – кальций; РНР – индекс эффективности гигиены полости рта; КПУз – индекс интенсивности кариеса зубов.

Отрицательная корреляционная зависимость была обнаружена при оценке дисбаланса функционирования ферментного звена АОС и РНР, которая тоже была более выражена в возрастной группе детей с ПНР от 13 до 17 лет ($R = -0,64$), нежели в младшей возрастной группе ($R = -0,50$), что подтверждает активное участие каталазы и СОД в обеспечении неспецифической защиты ротовой полости у детей с ПНР и характеризует выраженную положительную ответную реакцию со стороны полости рта в ответ на терапевтические вмешательства (снижение индекса РНР на 33 % у детей с ПНР от 13 до 17 лет).

Таблица 5.2 – Коэффициенты корреляции биохимических показателей в ротовой жидкости и клинических индексов у детей с психоневрологической патологией при кариесе зубов (в возрасте от 7 до 12 лет)

Показатели	Коэффициент R	p-level
РНР – вязкость РЖ	0,63	< 0,05
РНР – ПВИ	0,32	< 0,05
РНР – ИПФФАРЗ	-0,50	< 0,05
РНР – Са/Р	-0,14	0,298
РНР – общий белок	0,67	< 0,05
IL-2 – КПУ+кп	0,66	< 0,05
IL-4 – КПУ+кп	0,39	< 0,05
IL-8 – КПУ+кп	0,72	< 0,05
IL-10 – КПУ+кп	0,63	< 0,05
Общий белок – КПУ+кп	0,65	< 0,05
Вязкость РЖ – КПУ+кп	0,64	< 0,05
ИПФФАРЗ – КПУ+кп	-0,55	< 0,05
ПВИ – КПУ+кп	0,38	< 0,05
Са/Р – КПУ+кп	-0,01	0,94

Примечание: IL – интерлейкин; ИПФФАРЗ – интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты; Р – фосфор; РЖ – ротовая жидкость; ПВИ – провоспалительный индекс; Са – кальций; РНР – индекс эффективности гигиены полости рта; КПУ+кп – индекс интенсивности кариеса зубов.

В тоже время у детей без коморбидной патологии (группы Ср1 и Ср3) в развитии кариеса большую роль играет преобладание провоспалительных цитокинов над противовоспалительными (рис. 5.11), чем дисбаланс в работе

ферментов антиокислительной защиты, что объясняется сочетанием низкого уровня окислительного стресса и хронизацией кариесогенного процесса в полости рта у детей без ПНР.

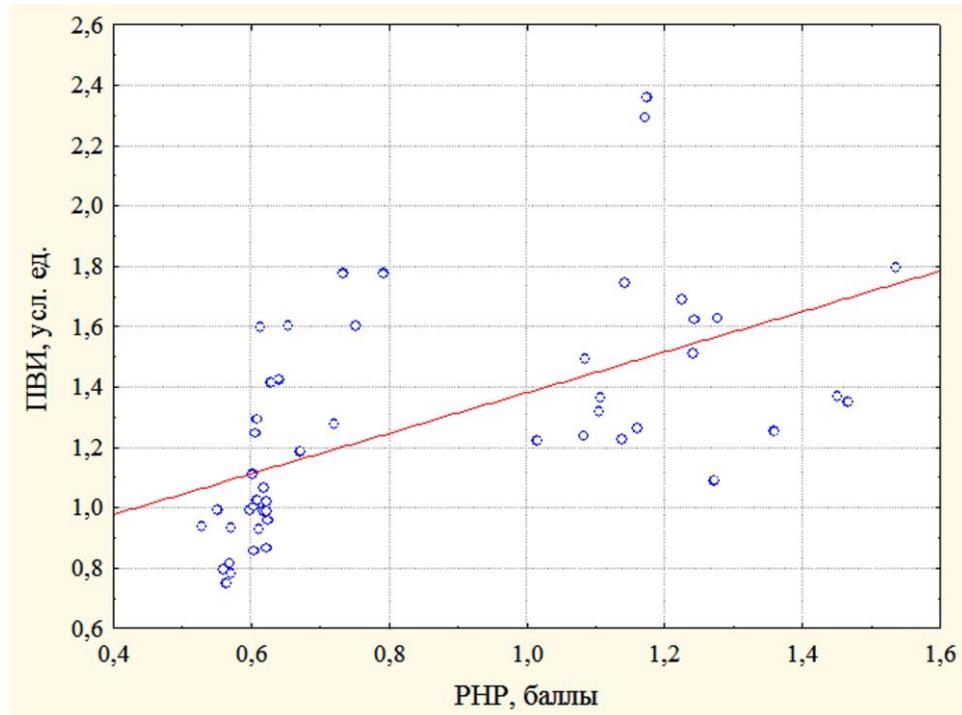


Рисунок 5.11 – Оценка взаимосвязи между индексом эффективности гигиены полости рта и провоспалительным индексом у детей в возрасте от 13 до 17 лет без коморбидной патологии при кариесе зубов: РНР – индекс эффективности гигиены полости рта

Также показано, что нарушение соотношения состава минеральных компонентов РЖ играет в развитии кариеса зубов большую роль у детей без коморбидной патологии старшей возрастной группы ($R = 0,64$ между КПУ и Ca/P), чем у детей в возрасте от 7 до 12 лет (таблица 5.3), что, возможно, обусловлено «физиологическим дисгормонозом», как следствие, нарушением реминерализующих свойств РЖ и интенсивным ростом скелета, в том числе лицевого, и прочих анатомических структур.

Отсутствие достоверных корреляций между показателем соотношения Ca/P и клиническими стоматологическими индексами у детей с ПНР можно объяснить примерно одинаково пропорционально выраженными изменениями количественного состава кальция и фосфора в РЖ, обусловленными их потерями в результате дроулинга смешанной слюны.

Таблица 5.3 – Коэффициенты корреляции биохимических показателей в ротовой жидкости и клинических индексов у детей без коморбидной патологии при кариесе зубов (в возрасте от 7 до 12 лет)

Показатели	Коэффициент R	p-level
РНР – вязкость РЖ	0,67	< 0,05
РНР – ПВИ	0,63	< 0,05
РНР – ИПФФАРЗ	-0,19	0,214
РНР – Са/Р	-0,16	0,311
РНР – общий белок	0,76	< 0,05
IL-2 – КПУ+кп	-0,01	0,938
IL-4 – КПУ+кп	-0,65	< 0,05
IL-8 – КПУ+кп	0,69	< 0,05
IL-10 – КПУ+кп	-0,11	0,512
Общий белок – КПУ+кп	0,89	< 0,05
Вязкость РЖ – КПУ+кп	0,69	< 0,05
ИПФФАРЗ – КПУ+кп	-0,20	0,184
ПВИ – КПУ+кп	0,57	< 0,05
Са/Р – КПУ+кп	0,33	< 0,05

Примечание: IL – интерлейкин; ИПФФАРЗ – интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты; Р – фосфор; РЖ – ротовая жидкость; ПВИ – провоспалительный индекс; Са – кальций; РНР – индекс эффективности гигиены полости рта; КПУ+кп – индекс интенсивности кариеса зубов.

Таблица 5.4 – Коэффициенты корреляции биохимических показателей в ротовой жидкости и клинических индексов у детей без коморбидной патологии при кариесе зубов (в возрасте от 13 до 17 лет)

Показатели	Коэффициент R	p-level
1	2	3
РНР – вязкость РЖ	0,65	< 0,05
РНР – ПВИ	0,72	< 0,05
РНР – ИПФФАРЗ	-0,04	0,768
РНР – Са/Р	0,48	< 0,05
РНР – общий белок	0,43	< 0,05
IL-2 – КПУз	0,68	< 0,05
IL-4 – КПУз	-0,23	0,123
IL-8 – КПУз	0,49	< 0,05

Продолжение таблицы 5.4

1	2	3
IL-10 – КПУз	-0,21	0,139
Общий белок – КПУз	0,40	< 0,05
Вязкость РЖ – КПУз	0,78	< 0,05
ИПФФАРЗ – КПУз	-0,09	0,547
ПВИ – КПУз	0,62	< 0,05
Ca/P – КПУз	0,64	< 0,05

Примечание: IL – интерлейкин; ИПФФАРЗ – интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты; P – фосфор; РЖ – ротовая жидкость; ПВИ – провоспалительный индекс; Ca – кальций; РНР – индекс эффективности гигиены полости рта; КПУз – индекс интенсивности кариеса зубов.

Анализ взаимосвязи индекса КПУ выявил наличие положительных корреляций между ним и интерлейкинами как в младшей ($R = 0,39-0,72$), так и в старшей ($R = 0,58-0,78$) возрастных группах детей с ПНР, что может символизировать несостоятельность адаптационных механизмов и позволяет рекомендовать выполнение цитокинового профиля РЖ при обследовании таких пациентов в клинической практике у стоматолога. При этом у детей без коморбидной патологии установлена отрицательная корреляция между КПУ и противовоспалительными цитокинами (IL-4, IL-10), что указывает на одномоментную генерацию воспалительной реакции и репаративного механизма при кариесе зубов в полости рта.

Наличие достоверных отрицательных корреляций между следующими параметрами: индексом КПУ и данными ИПФФАРЗ у детей с ПНР в возрасте от 7 до 12 лет ($R = -0,55$) и в возрасте от 13 до 17 лет ($R = -0,68$) подтверждает активное участие патобиохимических нарушений в работе высокомолекулярного звена АОС в развитии и прогрессировании кариеса зубов у таких пациентов.

В целом необходимо отметить, что с точки зрения диагностической значимости в клинической практике у детей с ПНР в отличие от детей без

коморбидной патологии большее значение имеет определение показателя ИПФФАРЗ, интерлейкинов (IL-2, IL-4, IL-8, IL-10), вязкости и содержания общего белка в РЖ, особенно выражены указанные взаимосвязи у детей в возрасте от 13 до 17 лет. Тогда как у детей без коморбидной патологии, помимо вязкости и содержания общего белка в РЖ, информативными являются показатели соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также соотношения кальция и фосфора, причем более существенно эти взаимосвязи также выражены у старшей возрастной группы (Ср3).

ГЛАВА 6.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кариес зубов представляет собой международную проблему здравоохранения в странах с различным уровнем жизни, особенно у детей младшего возраста [А. Sharma, А. Hegde, 2008; Л.П. Кисельникова, 2010; Р. Verma et al., 2013; Х. Hu et al., 2015]. По данным ВОЗ, заболеваемость кариесом зубов в различных странах и у разновозрастного контингента колеблется от 80 % до 98 %. За последние 20 лет констатируется уверенная тенденция роста заболеваемости кариесом среди детей, в том числе, в экономически развитых странах, где к 6–7 годам у 80–90 % детей диагностируется кариес зубов разной степени тяжести [С.М. Черкасов, 2014; F. Yang et al., 2015]. Также в последние годы острой медико-социально-педагогической проблемой является нервно-психическое здоровье детей, что обусловлено увеличением численности детей с психоневрологическими расстройствами [Е.А. Воробьева, 2010; Е.Е. Яцкевич, 2010].

Доступные современные исследования о состоянии полости рта у детей с ПНР констатируют высокие значения распространенности кариеса зубов и не достаточную адаптацию существующих методов диагностики для данного контингента [Е.Н. Анисимова и соавт., 2014, 2016]. По данным большинства источников [Е.О. Иванова и соавт., 2008; Елизарова В.М. и соавт., 2012; Н.П. Ванчакова, 2013; А.А. Беликова и соавт., 2015], стоматологическое пособие таким детям продолжает оставаться недостаточным, оказывается несвоевременно и в минимальном объеме. Сложившаяся ситуация обусловлена техническими сложностями и коморбидными особенностями лечения таких детей [А.С.О. Lemos et al., 2012]. У детей с ПНР отмечаются нарушения коммуникации, заторможенность, плохая гигиена полости рта, гипер- или гипосаливация, острое течение кариозного процесса [А.Д. Hartwig, 2016]. Кроме этого, названные причины способствуют формированию привычных

невротических действий и формированию патологии прикуса [Ф.Я. Хорошилкина, 2006]. Лечение психоневрологической патологии включает пожизненное применение психотропных препаратов (нейролептиков, антидепрессантов, антиконвульсантов и пр.), которые дестабилизируют функцию незрелой вегетативной нервной системы, и, как следствие, обменные и эндокринные нарушения [О.А. Юнилайнен и соавт., 2012]. Следствием этого является рост интенсивности и распространенности стоматологической патологии, в том числе кариеса зубов у детей с ПНР.

Исследование кальция в РЖ детей с ПНР в возрасте от 7 до 12 лет показало, что до лечения в группах ПНРс1 и ПНРбп1 наблюдалось достоверное понижение его уровня на 24,9 % и 27,7 % соответственно, тогда как у детей с кариесом без ПНР в группе Ср1 отмечено наоборот увеличение содержания кальция на 29,1 % в сравнении с группой К1. При этом концентрация фосфора у детей с ПНР до лечения в группах ПНРс1 и ПНРбп1 было также достоверно сниженным на 24,2 % и 28,3 % соответственно, в то время как у пациентов в группе Ср1 (при кариесе без ПНР) аналогичный показатель статистически значимо не отличался от значений в группе К1, но был достоверно выше значений в группе ПНРс1 на 37,9 %. Все это сопровождалось увеличением Са/Р соотношения в РЖ детей в группе Ср1 на 23,0 % по сравнению с группой К1, тогда как в группах ПНРс1 и ПНРбп1 достоверных различий с контролем не зафиксировано, что однако не позволяет говорить о нормальном минеральном обмене в РЖ у двух последних групп, так как сонаправленное снижение концентрация кальция и фосфора у таких детей свидетельствует об истощении у них минерализующего потенциала. Подобная ситуация может быть спровоцирована, например, дроблением РЖ, значительно понижающим содержание эссенциальных компонентов полости рта, обеспечивающих ее гомеостаз [Л.Р. Мухамеджанова и соавт., 2012; V. Alyamovskiy et al., 2013], что ведет, в том числе к уменьшению кальция и фосфора в РЖ.

При исследовании рН и буферной емкости нами были отмечены существенные нарушения, свидетельствующие в целом о закислении среды в полости рта у детей с кариесом зубов. И хотя в группах ПНРс1 и ПНРбп1 показатель рН был снижен всего на 9,1 % и 8,3 % соответственно, но в тоже время буферная емкость была понижена уже на 38,7 % и 48,4 %, что свидетельствует о глубоких и хронических нарушениях кислотно-основного равновесия на местном уровне у таких пациентов [А. Vhayat et al., 2013]. Увеличение вязкости РЖ у детей с ПНР до лечения составило 50,3 % и 54,7 % в группах ПНРс1 и ПНРбп1 соответственно, что может вести к ухудшению химического и механического очищения ротовой полости, понижению скорости реминерализации зубов и приводить к развитию кариесогенных микроорганизмов.

После лечения отмечено улучшение показателей минерального обмена и физико-химических свойств РЖ, более выраженное в группе ПНРс2, получающей лечение в соответствии с разработанным регламентом, по сравнению с ПНРбп2, что характеризовалось отсутствием у детей прошедших лечение по регламенту «Multistep» статистически значимого изменения содержания кальция и фосфатов, активности ЩФ, данных рН, буферной емкости, общего белка и вязкости РЖ от данных группы К1. Однако соотношение Са/Р у них было пониженным на 15,4 %, что требует поддержания соответствующей профилактики развития кариеса зубов. В группе ПНРбп2 относительно аналогичных данных в группе ПНРс2 выявлены достоверно более высокие показатели содержания в РЖ общего белка, вязкости (на 10,7 %), фосфора (на 16,8 %) с одновременным снижением соотношения Са/Р (на 25,6 %), и меньшие значения активности ЩФ (на 21,7 %) и буферной емкости (на 18,5 %), что свидетельствует у них о большем риске быстрого развития кариеса [А.Р. Prabhakar et al., 2009; Р. Pandey et al., 2015], несмотря на проведенное лечение (но без разработанного протокола). При этом у детей в группе Ср2 без коморбидной

патологии значения перечисленных показателей минерального обмена и физико-химических свойств РЖ в большинстве своем достоверно улучшались по сравнению с данными в группе Ср1 и не отличались статистически значимо от данных группы К1.

Исследование у детей с ПНР в возрасте от 13 до 17 лет выявило в целом такие же, как и у детей с ПНР в возрасте от 7 до 12 лет, но существенно более выраженные биохимические изменения в РЖ. При этом несмотря на видимое возрастание Са/Р соотношения имеющиеся нарушения минерализующего потенциала РЖ подтверждались более значительным возрастанием активности ЩФ в группах ПНРс3 (на 42,1 %) и ПНРбп3 (на 39,3 %), что также возможно объяснить усиленным воспалительным процессом в ротовой полости. В тоже время понижение ее активности на 22,4 % у детей в группе Ср3 можно объяснить прогрессированием кариеса, но без тотального вовлечения в воспалительный процесс других структурных компонентов полости рта. Проведенное лечение привело к улучшению биохимических показателей РЖ, более выраженному в группе, получающей терапию по регламенту «Multistep», что проявлялось в группе ПНРс4 в сравнении с данными ПНРс3 увеличением кальция (на 54,4 %), фосфора (на 83,7 %), рН (на 11,0 %), буферной емкости (на 83,9 %), снижением общего белка и вязкости РЖ (на 40,1 % и 38,6 % соответственно).

В целом, результаты выполненных исследований в обеих возрастных группах детей с коморбидной патологией говорят о низком минерализующем потенциале РЖ, связанным как с недостатком кальция, так и сниженным содержанием фосфора и активности ЩФ, усугубляемыми на фоне понижения рН, буферной емкости в сочетании с увеличением вязкости РЖ, что существенно уменьшает кариесорезистентность у этих пациентов [С.Э. Османов, 2010; В.Р. Preethi et al., 2010; Н.О. Савичук и соавт., 2011; Е.И. Деркачева, Г.И. Ронь, 2015; Н.А. Diab et al., 2017]. Установленные в ходе диссертационного исследования биохимические нарушения минерального обмена и физико-

химических свойств РЖ свидетельствуют о целесообразности применения в лечении этих пациентов комплексных витаминно-минеральных препаратов для улучшения ее минерализующего потенциала, а также могут быть использованы для диагностики и прогнозирования активности течения кариозного процесса.

При изучении интенсивности СРО в РЖ детей с ПНР в возрасте от 7 до 12 лет установлено, что до лечения в группах ПНРс1 и ПНРбп1 наблюдалось достоверное увеличение МаксВХЛ в 3,79 раза и 3,65 раза соответственно, при этом у детей с кариесом без ПНР в группе Ср1 этот показатель также был увеличен в 3,21 раза в сравнении с группой К1. Значения ПлХЛ у детей с ПНР до лечения в группах ПНРс1 и ПНРбп1 были достоверно повышенными на 91,5 % и 85,6 % соответственно, а у пациентов в группе Ср1 (при кариесе без ПНР) аналогичный показатель хотя и был увеличен, но менее значимо – в среднем на 33,1 % по сравнению с данными в группе К1, кроме того, он достоверно отличался от значений в группе ПНРс1 и был ниже последних на 30,6 %. Также в РЖ у детей с ПНР было обнаружено снижение ее суммарной АОА на 34,4 % (группа ПНРс1) и 35,6 % (группа ПНРбп1), тогда как у детей с кариесом, но без коморбидной патологии (группа Ср1) достоверного уменьшения этого показателя по сравнению с данными контрольной группы К1 не отмечено. Подобные изменения отражают преобладание интенсивности процессов СРО над способностью низкомолекулярных компонентов АОС нейтрализовать генерируемые радикалы и реактивные молекулы в полости рта, что является неблагоприятным предиктором развития различных осложнений на местном уровне, в том числе прогрессирования кариеса зубов [А.М. Hegde et al., 2011].

Активность каталазы увеличивалась у детей в группах ПНРс1 и ПНРбп1 на 27,3 % и 32,6 %, а СОД – на 53,9 % и 50,7 % соответственно ($p < 0,05$), в то время как активность этих ферментов у пациентов в группе Ср1 статистически значимо не отличалась от значений в группе К1 ($p > 0,05$),

что свидетельствует о более существенных нарушениях в работе высокомолекулярного звена АОЗ у детей при наличии коморбидной патологии. После проведенного лечения у детей всех перечисленных групп выявлено снижение активности СОД и каталазы, однако несмотря на имеющиеся отдельные улучшения в функционировании прооксидантно-антиоксидантной системы в группах ПНРс2 и ПНРбп2, проявляющиеся в снижении МаксВХЛ (на 62,7 % и на 49,1 %) и ПлХЛ (на 34,9 % и на 24,2 %), у детей с коморбидной патологией при лечении без протокола «Multistep» сохранялся дисбаланс в работе СОД и каталазы, подтверждаемый более низкими по сравнению с ПНРс2 показателями ИПФФАРЗ (на 59,9 %), а также АОА РЖ (на 18,1 %), что указывает на большую эффективность мультинаправленной, индивидуальной стоматологической помощи.

Кроме того, было установлено, что в сравнении с показателями контрольной группы продукция гуморальных факторов защиты характеризовалась увеличением как в группе ПНРс1 (на 63,6 %, 17,0 %, 64,7 % и 45,9 % соответственно), так и в группе ПНРбп1 (на 56,5 %, 10,9 %, 51,6 % и 49,2 % соответственно), в то время как в группе Ср1, хотя достоверных различий по IL-10 и IL-2 зафиксировано не было, наблюдалось одновременное возрастание уровня IL-8 на 28,7 % и уменьшение уровня IL-4 на 23,8 %. Все это в целом отражает усиление продукции как провоспалительных, так и в меньшей степени противовоспалительных цитокинов у детей с ПНР с преобладанием провоспалительных IL-8 и IL-2, что можно объяснить длительным течением воспалительных процессов и влиянием системного заболевания на состояние местных защитных механизмов в ротовой полости. При этом до лечения в РЖ у детей от 7 до 12 лет во всех группах концентрация ЛФ повышалась: в группе ПНРс1 – на 47,7 %, в группе ПНРбп1 – на 52,1 %, в группе Ср1 – на 22,6 %, что свидетельствует об активации врожденного иммунитета при увеличении микробной агрессии в ротовой полости [Т.В. Гайворонская и соавт., 2014;

А.С. Ломова и соавт., 2016]. После проведенного лечения отмечено во всех группах уменьшение содержания ЛФ (более существенно в группе ПНРс2) и цитокинового дисбаланса со снижением продукции провоспалительных ИЛ в группе ПНРс2 – ИЛ-2 на 49,3 % и ИЛ-8 на 32,1 %, в группе ПНРбп2 – ИЛ-2 на 27,8 % и ИЛ-8 на 17,9 %, в группе Ср2 – ИЛ-2 на 12,8 % и ИЛ-8 на 28,0 %, тогда как концентрация противовоспалительных ИЛ в группе ПНРс2 была выше, чем в группе ПНРбп2 для ИЛ-4 на 48,2 %, а в группе Ср2 она возрастала для ИЛ-4 на 41,9 % и ИЛ-10 на 23,7 %, что отражает большую эффективность при лечении по протоколу «Multistep» в группе ПНРс2, а также стимуляцию синтеза провоспалительных у детей с кариесом, но без коморбидной патологии.

Анализ биохимических показателей прооксидантно-антиоксидантной системы и иммунной защиты у детей с ПНР в возрасте от 13 до 17 лет выявил еще более существенные изменения, чем и у детей с ПНР в возрасте от 7 до 12 лет. В том числе было отмечено возрастание МаксВХЛ в 4,36 раза и 4,09 раза соответственно, при этом у детей в группе Ср3 данный показатель был увеличен в 2,69 раза в сравнении с группой К2. Также установлено увеличение активности каталазы и еще большее возрастание активности СОД у детей в группах ПНРс3 (на 59,4 % и 110,9 %) и ПНРбп3 (на 64,3 % и 123,0 %), тогда как у пациентов в группе Ср3 подобные изменения были соразмерными (на 31,7 % и 26,8 %) и скорее отражали адаптивные перестройки АОС в полости рта. Следует отметить, что у детей в старших возрастных группах (ПНРс3, ПНРбп3, Ср3) нарушения в работе ферментов АОЗ были выражены существенно сильнее, чем у детей в соответствующих младших возрастных группах, что, возможно, объясняется как более длительным течением заболевания у этих пациентов, так и меньшей приверженностью к профилактическому наблюдению и, соответственно, поздним выявлением стоматологической патологии [S. Mahjoub et al., 2014]. Все это подтверждаются также и значительно более выраженным изменением ИПФФАРЗ: со снижением в

группах ПНРс3 и ПНРбп3 (на 88,1 % и 85,7 % соответственно) и повышением в группе Ср3 (на 52,0 %), указывающим на наличие у пациентов перечисленных выше групп стойкого дисбаланса в инактивации свободных радикалов и реактивных молекул в полости рта [I. Peluso, A. Raguzzini, 2016].

После проведенного лечения у детей во всех обследованных старших возрастных группах было установлено улучшение показателей, отражающих функционирование как низкомолекулярного, так и ферментного звеньев прооксидантно-антиоксидантной системы на местном уровне. Возрастание ИПФФАРЗ было более выраженным в группе ПНРс4 по сравнению с группой ПНРбп4, что отражает как и другие вышеописанные показатели большую эффективность лечения по протоколу «Multistep». В группе у детей с кариесом (группа Ср4) отмечено снижение ИПФФАРЗ на 45,3 %, что указывает на сохраняющуюся избыточную прооксидантную нагрузку на ферменты антирадикальной защиты в старшей возрастной группе, в отличие от младшей группы Ср2. Кроме того, продукция местных гуморальных факторов защиты, проявлялась достоверным увеличением в сравнении с контрольной группой К2 в группе ПНРс3 концентрации IL-2 (на 97,4 %), IL-4 (на 50,8 %), IL-8 (на 114,3 %) и IL-10 (на 75,4 %); в группе ПНРбп3 возрастание концентрации IL-2 (на 107,2 %), IL-4 (на 68,3 %), IL-8 (на 124,7 %) и IL-10 (на 66,2 %), тогда как в группе Ср3 были повышены только IL-2 (на 34,6 %) и IL-8 (на 46,4 %), что в целом сопровождалось также возрастанием ПВИ и усилением продукции ЛФ в РЖ. Увеличение концентрации ЛФ в РЖ до лечения наблюдалось у детей всех групп в возрасте от 13 до 17 лет: в группе ПНРс3 – на 109,3 %, в группе ПНРбп3 – на 98,7 %, в группе Ср3 – на 58,2 %, что превосходило аналогичные показатели у детей младших возрастных групп и указывает на стремление местных защитных приспособительных реакций усилить антимикробный потенциал РЖ [А.С. Ломова и соавт., 2016].

Следует отметить, что после проведенного лечения на фоне снижения количества прооксидантных факторов в ротовой полости и повышения АОЗ РЖ у пациентов также отмечено уменьшение цитокинового дисбаланса, в

целом указывающую на большую эффективность при лечении по протоколу «Multistep» (в группе ПНРс4).

В процессе исследования также был установлен факт значительно большей распространенности и интенсивности кариеса зубов у детей с психоневрологическими расстройствами в сравнении с детьми аналогичного возраста с кариесом зубов без коморбидной патологии. Распространенность кариеса зубов у обследованных детей с ПНР в обеих возрастных группах составила 100 %. Аналогичный показатель у детей из группы сравнения от 7 до 12 лет – 73,4 %, от 13 до 17 лет – 84,1 %. В целом распространенность кариеса в основной группе была высокой, а показатели группы сравнения оценивались как средний уровень распространенности кариеса в обеих возрастных группах. Интенсивность кариозного процесса в основной группе оценивалась как «очень высокая», у детей группы сравнения как «умеренная», причем в старшей возрастной группе сравнения интенсивность поражения максимально приближена к нижней границе «умеренного» уровня.

Показатели индекса эффективности гигиены полости рта коррелировали с основными эпидемиологическими характеристиками кариеса зубов у детей всех обследуемых групп. У детей с ПНР обеих возрастных групп индексная оценка РНР свидетельствует о неудовлетворительной гигиене полости рта на фоне «очень высокой» интенсивности и 100 %-ной распространенности кариеса. В группе сравнения числовые значения индекса РНР констатировали факт удовлетворительной гигиены полости рта в обеих возрастных группах на фоне «умеренной» интенсивности кариеса, что можно объяснить адекватными коммуникативными навыками, стабильной эмоционально-волевой сферой, устойчивым стоматологическим комплаенсом, отсутствием двигательных нарушений и др.

После стоматологического лечения по протоколу реабилитации «Multistep» у детей с ПНР от 7 до 12 лет и от 13 до 17 лет индекс эффективности гигиены полости рта снизился (улучшился) на 33 % и 36 % соответственно, в отличие от детей с ПНР, не прошедших полноценной

реабилитации по протоколу, где имело место снижение (улучшение) индекса лишь на 5 % и 4 % соответственно. После стоматологической реабилитации детей с ПНР в обеих возрастных группах по протоколу индекс РНР изменился с «неудовлетворительно» до «удовлетворительно», что свидетельствует об улучшении гигиенического состояния ротовой полости. У детей группы сравнения всех возрастов также наблюдалась положительная динамика после полноценной стоматологической реабилитации: от «удовлетворительно» до «хорошо».

Проведенный анализ, направленный на поиск взаимосвязей между клиническими стоматологическими индексами (РНР, КПУ/КПУ+кп) и полученными лабораторными данными, показал наличие ряда достоверных положительных и отрицательных корреляций во всех группах обследованных детей. Так, между вязкостью ротовой жидкости и РНР корреляция была положительной в обеих возрастных группах с ПНР: $R = 0,63$ и $R = 0,68$, что указывает на ухудшение гигиенического состояния полости рта при повышении вязкости слюны у детей с ПНР независимо от возраста. Выявленная зависимость с точки зрения практической стоматологии указывает на снижение процессов самоочищения полости рта и увеличение риска микробной экспозиции и, как следствие, инвазии кариесогенной микрофлоры в эмаль зубов. Корреляция между индексом РНР и содержанием общего белка в РЖ была положительная ($R = 0,43-0,76$) у детей во всех возрастных группах, но большая в возрасте от 7 до 12 лет как при наличии ПНР, так и у пациентов с кариесом без коморбидной патологии. Кроме того, установлена прямая зависимость между РНР и ПВИ РЖ, причем у детей с ПНР в возрасте от 13 до 17 лет она существенно выше ($R = 0,51$), чем при той же патологии в возрасте от 7 до 12 лет ($R = 0,32$), что характеризует участие дисбаланса продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в снижении местного «иммунологического ответа» на фоне истощения компенсаторных механизмов при значительном стаже коморбидной патологии.

Отрицательная корреляционная зависимость была обнаружена при оценке дисбаланса функционирования ферментного звена АОС и РНР, которая тоже была более выражена в возрастной группе детей с ПНР от 13 до 17 лет ($R = -0,64$), нежели в младшей возрастной группе ($R = -0,50$), что подтверждает активное участие каталазы и СОД в обеспечении неспецифической защиты ротовой полости у детей с ПНР и характеризует выраженную положительную ответную реакцию со стороны полости рта в ответ на терапевтические вмешательства (снижение индекса РНР на 33 % у детей с ПНР от 13 до 17 лет). Отсутствие достоверных корреляций между показателем соотношения Ca/P и клиническими стоматологическими индексами у детей с ПНР можно объяснить примерно одинаково пропорционально выраженными изменениями количественного состава кальция и фосфора в РЖ, обусловленными их потерями в результате дрюлинга смешанной слюны. Наличие достоверных отрицательных корреляций между следующими параметрами: индексом КПУ и данными ИПФФАРЗ у детей с ПНР в возрасте от 7 до 12 лет ($R = -0,55$) и в возрасте от 13 до 17 лет ($R = -0,68$) подтверждает активное участие патобиохимических нарушений в работе высокомолекулярного звена АОС в развитии и прогрессировании кариеса зубов у таких пациентов.

В целом необходимо отметить, что с точки зрения диагностической значимости в клинической практике у детей с ПНР в отличие от детей без коморбидной патологии большее значение имеет определение показателя ИПФФАРЗ, интерлейкинов (IL-2, IL-4, IL-8, IL-10), вязкости и содержания общего белка в РЖ, особенно выражены указанные взаимосвязи у детей в возрасте от 13 до 17 лет. Тогда как у детей без коморбидной патологии, помимо вязкости и содержания общего белка в РЖ, информативными являются показатели соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также соотношения кальция и фосфора, причем более существенно эти взаимосвязи также выражены у старшей возрастной группы.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность и интенсивность кариеса у детей во всех возрастных группах с психоневрологическими расстройствами достоверно превышает аналогичные показатели у детей без сопутствующей патологии в среднем на 21,25 % и 45,73 % соответственно, причем данные показатели равнозначны в обеих возрастных группах.

2. Интенсивность кариозного процесса при наличии психоневрологических расстройств у детей характеризуется преобладанием декомпенсированной формы кариеса (в среднем у 50,0 % детей основной группы), напротив, в группе сравнения превалировала субкомпенсированная форма (55,4 %).

3. Доказано наличие существенных нарушений количественного состава минерализующих компонентов, показателей антибактериальной и местной неспецифической защиты в ротовой полости у детей с психоневрологическими расстройствами, которые проявляются: усилением продукции в большей степени провоспалительных интерлейкинов (на 51,6–124,7 %), увеличением содержания лактоферрина (на 47,7–109,3 %), возрастанием интенсивности процессов свободнорадикального окисления (в 1,8–2,2 раза) с одновременным понижением активности антиоксидантных факторов (на 34,4–59,8 %) и формированием дисбаланса в работе ферментов антиокислительной защиты, снижением концентрации минерализующих компонентов (на 24,9–44,3 %), развитием патологических изменений буферной емкости и вязкости ротовой жидкости, приводящих в целом к значительно более стойкому дисбалансу функционирования локальных механизмов, обеспечивающих резистентность зубочелюстной системы, по сравнению с пациентами без сопутствующей патологии.

4. Анализ взаимосвязи выраженности биохимических нарушений в ротовой полости и клинических индексов у детей с психоневрологическими

расстройствами выявил наличие достоверных прямых корреляций между индексом РНР и вязкостью ротовой жидкости ($R = 0,63$ и $R = 0,68$), индексом КПУ и IL-8 ($R = 0,72$ и $R = 0,66$), а также имеющиеся обратные корреляции между индексом РНР и интегральным показателем функционирования ферментов антирадикальной защиты ($R = -0,50$ и $R = -0,64$) в возрастных группах от 7 до 12 лет и от 13 до 17 лет соответственно, что указывает на низкий уровень кариесрезистентности ротовой жидкости у детей с ПНР и может служить дополнительными критериями кариесогенного риска.

5. Установленная эффективность коррекции местных биохимических нарушений у детей в обеих возрастных группах с психоневрологическими расстройствами доказывает необходимость комплексной стоматологической реабилитации («Multistep»), что подтверждается после проведенного лечения более высокими значениями антиоксидантной активности ротовой жидкости (на 22,1 % и 17,2 %), буферной емкости (на 22,7 % и 39,0 %), активности щелочной фосфатазы (на 27,6 % и 61,5 %), уменьшением провоспалительного индекса (на 35,1 % и 30,8 %) и дисбаланса в работе ферментов антиокислительной защиты (в 2,5 и 4,2 раза) в возрастных группах от 7 до 12 лет и от 13 до 17 лет соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На этапе первичного обращения к врачу-стоматологу детей с ПНР по поводу заболеваемости кариесом рекомендуется проведение неинвазивной экспресс-диагностики ротовой жидкости для выявления степени нарушений количественного состава ее минерализующего потенциала (Са, Р, ЩФ), а также показателей антибактериальной и местной антиоксидантной защиты ротовой полости (IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, ПВИ, ИПФФАРЗ). Это позволит спланировать индивидуальный протокол лечения детей с ПНР и повысить стабильность полученных результатов.

2. Рекомендованная кратность биохимического исследования ротовой жидкости у детей с ПНР за 12 месяцев стоматологической реабилитации – 3 раза с интервалом в 4 месяца. Первичная диагностика необходима для детекции локальных факторов риска развития кариеса зубов, промежуточная – для контроля эффективности коррекции выявленного биохимического дисбаланса. Заключительная диагностика статуса ротовой жидкости (в конце 12-ти месячной стоматологической реабилитации) необходима для верификации клинических улучшений, коррекции поддерживающих лечебно-профилактических схем и прогнозирования течения заболеваемости кариесом зубов у детей с ПНР.

3. Для оптимизации реологических и буферных свойств ротовой жидкости (вязкости и буферной емкости ротовой жидкости) у детей с ПНР рекомендовано увеличить количество потребляемой воды в школе и дома. Нормализация реологических показателей ротовой жидкости способствует снижению активности микробной «атаки» на твердые ткани зубов.

4. В практической работе врача-стоматолога детского при обследовании детей с ПНР следует учитывать влияние количественного состава минерализующих компонентов и показателей антибактериальной и местной неспецифической защиты ротовой жидкости как потенциальных

факторов риска развития кариеса зубов и с учетом этого индивидуализировать подбор лечебно-профилактических средств с необходимым содержанием фосфатов, солей кальция, фторидов, ферментов, антиоксидантных и противовоспалительных активных компонентов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОА	– антиокислительная активность
АОЗ	– антиокислительная защита
АОС	– антиоксидантная система
АФК	– активные формы кислорода
ВНС	– вегетативная нервная система
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
д.е.	– доли единицы
ДЦП	– детский церебральный паралич
ЗПР	– задержка психического развития
ИФА	– иммуноферментный анализ
ИФН	– интерферон
ИПФФАРЗ	– интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты
КОС	– кислотно-основное состояние
КПУ	– индекс интенсивности поражения кариесом зубов
ЛПО	– лактопероксидаза
ЛФ	– лактоферрин
МаксВХЛ	– максимума вспышки хемилюминесценции
НК	– нуклеиновые кислоты
ПВИ	– провоспалительный индекс
ПлХЛ	– площадь хемилюминесценции
ПНР	– психоневрологические расстройства
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
РЖ	– ротовая жидкость
РНР	– индекс эффективности гигиены полости рта
РП	– ротовая полость
СОД	– супероксиддисмутаза

СРО	– свободнорадикальное окисление
ТРФ	– трансформирующий ростовой фактор
ФНО	– фактор некроза опухоли
ХЛ	– хемилюминесценция
ЩФ	– щелочная фосфатаза
CFTR	– белок-регулятор мембранной проводимости хлорных каналов
Doux	– оксидаза эпителиоцита
Ig	– иммуноглобулин
IL	– интерлейкин
NIS	– натрий-йодный симпортер

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянов, С.В. Распространенность и интенсивность кариеса зубов, заболеваний пародонта и зубочелюстных аномалий у детей города Уфы / С.В. Аверьянов, И.Р. Исхаков, А.И. Исаева, К.Л. Гараева // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – URL : <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24341>.

2. Аметов, А.С. Про- и антиоксидантная система у больных гипотиреозом и ее изменения под влиянием препаратов липоевой кислоты / А.С. Аметов, Е.С. Белоножкина, И.И. Павлюченко, А.А. Басов // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 53. – № 2. – С. 49–54.

3. Анисимова, Е.Н. Оценка психоэмоционального состояния пациентов в условиях амбулаторного стоматологического приёма / Е.Н. Анисимова, Е.А. Ерилин // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – № S1. – С. 70–71.

4. Анисимова, Е.Н. Особенности стоматологического лечения пациентов с проблемами в сфере психического здоровья / Е.Н. Анисимова, Е.А. Ерилин // Эндодонтия today. – 2014. – № 4. – Р. 3–7.

5. Басов, А.А. Изменение антиоксидантного потенциала крови экспериментальных животных при нутриционной коррекции окислительного стресса / А.А. Басов, И.М. Быков // Вопросы питания. – 2013. – Т. 82. – № 6. – С. 75–81.

6. Басов, А.А. Способ диагностики нарушений метаболизма в организме в условиях окислительного стресса / А.А. Басов, И.И. Павлюченко, И.М. Быков, С.Р. Федосов, Е.А. Губарева // Патент на изобретение № 2436101, Российская Федерация, МПК G01N 33/573. – Заявл. 25.06.2010; опубл. 10.12.2011. – Бюл. № 34. – 20 с.

7. Басов, А.А. Способ оценки антиоксидантно-энергетического потенциала пищевых веществ / А.А. Басов, И.И. Павлюченко, И.М. Быков, Е.А. Губарева, С.Р. Федосов // Патент на изобретение № 2452947, Российская

Федерация, МПК G01N 33/02. – Заявл. 11.01.2011; опубл. 10.06.2012. – Бюл. № 16. – 12 с.

8. Басов, А.А. Использование аналогово-цифрового преобразователя в составе системы сбора и обработки информации с хемилюминитестером LT-01 / А.А. Басов, И.И. Павлюченко, А.М. Плаксин, С.Р. Федосов // Вестник новых медицинских технологий. – 2003. – Т. 10. – № 4. – С. 67–68.

9. Басов, А.А. Сравнительная характеристика антиоксидантного потенциала и энергетической ценности некоторых пищевых продуктов / А.А. Басов, И.М. Быков // Вопросы питания. – 2013. – Т. 82. – № 3. – С. 77–80.

10. Беликова, А.А. Особенности ведения стоматологических пациентов со стойкими нарушениями центральной нервной системы / А.А. Беликова, Т.А. Микляева, А.Р. Шамшадинова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5. – № 10. – С. 1242–1243.

11. Быков, И.М. Перспективы использования ротовой жидкости в клинической практике для неинвазивной лабораторной диагностики при соматической и стоматологической патологии / И.М. Быков, А.А. Басов, В.А. Аكوпова, Е.В. Гизей, Э.А. Дегтярь, А.С. Кочконян, А.Р. Горкунова, М.М. Совмиз, Л.В. Аكوпова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 6 (141) – С. 45–49.

12. Быков, И.М. Сравнительная оценка антиокислительной активности и содержания прооксидантных факторов у различных групп пищевых продуктов / И.М. Быков, А.А. Басов, М.И. Быков, Р.А. Ханферьян // Вопросы питания. – 2014. – Т. 83. – № 4. – С. 75–81.

13. Вавилова, Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта : учебное пособие. 2-е изд., испр. и доп. / Т.П. Вавилова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 208 с.

14. Вавилова, Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта : учебное пособие / Т.П. Вавилова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 208 с.

15. Ванчакова, Н.П. Трудные больные в стоматологии: психиатрические и психологические проблемы / Н.П. Ванчакова //

Сб. Научных трудов конференции «Трудный стоматологический пациент». – Изд-во «Человек», Петрозаводск, 2013. – С. 32–37.

16. Волобуев, В.В. Анализ стоматологической заболеваемости детей с различными формами психоневрологических нарушений / О.В. Гуленко, В.В. Волобуев // Успехи современной науки. – 2016. – Т. 4. – № 6. – С. 134–140.

17. Волобуев, В.В. Динамика показателей стоматологической заболеваемости у детей с умственной отсталостью / О.В. Гуленко, В.В. Волобуев // Современные концепции научных исследований: Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). – 2015. – № 3(12). – С. 160–164.

18. Волобуев, В.В. Регламент «Multistep» стоматологической помощи детям с психоневрологическими расстройствами / В.В. Волобуев, С.Н. Алексеенко, О.В. Гуленко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 1. – С. 21–28.

19. Воложин, А.И. Иммунологические нарушения в патогенезе хронического генерализованного пародонтита / А.И. Воложин, Г.В. Порядин, А.Н. Казимирский // Стоматология. – 2005. – № 5. – С. 24–27.

20. Воробьева, Е.А. Особенности нервно-психического развития детей раннего возраста с последствиями перинатального поражения ЦНС, воспитывающихся в разных условиях, и его взаимосвязь с функциональным состоянием гипофиз-тиреоидной системы, перекисным окислением липидов и антиоксидантной активностью / Е.А. Воробьева, Н.В. Долотова, Г.Н. Кузьменко, И.Г. Попова, Л.А. Пыхтина, О.Г. Ситникова, О.М. Филькина, Т.Г. Шанина // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – № 1. – Электронное издание.

21. Гайворонская, Т.В. Состояние врожденного иммунитета ротовой полости у беременных женщин с кариесом зубов / Т.В. Гайворонская, В.А. Проходная, С.О. Сурменова // Практическая медицина. – 2014. – № 7 (83). – С. 96–99.

22. Галеева, Р.Р. Клинические результаты стоматологического обследования детей с детским церебральным параличом / Р.Р. Галеева, С.В. Чуйкин // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 36–38.

23. Гильмиярова, Ф.Н. Аналитические подходы к изучению показателей метаболизма в ротовой жидкости : учеб. пособ. / Ф.Н. Гильмиярова, В.М. Радомская, Н.И. Гергель, А.В. Бабичев, Г.М. Баишева, Е.А. Рыскина, О.А. Карташева, С.Р. Нуретдинова, И.Ф. Сидорова, Н.В. Спиридонова. – М. : изд-во Известия, 2006. – 312 с.

24. Гилязева, В.В. Оценка состояния мукозального иммунитета полости рта у больных, страдающих кариесом зубов, по цитокиновому профилю смешанной слюны / В.В. Гилязева, С.Р. Абдулхаков, И.И. Гиниятуллин, И.Х. Валеева // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1. – URL : www.science-education.ru/101-5548

25. Гилязева, В.В. Современные аспекты донозологической диагностики кариеса зубов / В.В. Гилязева // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5. – URL : <https://www.science-education.ru/article/view?id=7090>

26. Горкунова, А.Р. Изменение иммунологической реактивности и функционирование тиоловой системы антиоксидантной защиты на локальном и системном уровне при хроническом пародонтите и коморбидной патологии / А.Р. Горкунова, И.М. Быков, А.А. Басов, Н.В. Лапина // Аллергология и иммунология. – 2014. – Т. 15. – № 3. – С. 186–190.

27. Гуленко, О.В. Клинико-биохимическая оценка «окислительного стресса» при кариесе зубов у детей с психоневрологическими расстройствами / О.В. Гуленко, В.В. Волобуев, С.Б. Хагурова // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2015. – № 1 (52). – С. 3–6.

28. Давидович, Е.А. Роль углеводов в здоровье детей и подростков / Е.А. Давидович // Экологическая безопасность в АПК : реферативный журн. – 2010. – № 4. – С. 1156.

29. Данилова, М.А. Особенности микрокристаллизации слюны и течения кариеса у детей со спастическими формами детского церебрального паралича / М.А. Данилова, Г.Е. Кирко, Е.А. Залазаева // *Стоматология детского возраста и профилактика*. – 2012. – № 3. – С. 52–56.

30. Данилова, М.А. Речевые нарушения и варианты развития зубочелюстной системы у детей со спастическими формами церебрального паралича / М.А. Данилова, В.А. Бронников, Е.А. Залазаева // *Сборник тезисов II ежегодной междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей»*. – М., 2012. – С. 56.

31. Денисов, А.Б. Слюнные железы. Слюна / А.Б. Денисов. – М. : Изд-во РАМН, 2003. – 136 с.

32. Денисова, Е.Г. Определение риска развития кариеса у детей с синдромом Дауна / Е.Г. Денисова, Е.А. Олейник // *Научные ведомости БелГУ. Серия «Медицина. Фармация»*. – 2011. – № 16(111). – Вып. 15/1. – С. 69–77.

33. Деркачева, Е.И. Причины возникновения гипофункции слюнных желез и ксеростомии / Е.И. Деркачева, Г.И. Ронь // *Медицинская наука и образование Урала*. – 2015. – № 4. – С. 140–143.

34. Дятленко, К.А. Диагностика слюны как способ профилактики кариеса / К.А. Дятленко // *Вестник Здоровье и образование в XXI веке*. – 2012. – № 7. – С. 126.

35. Екимов, Е.В. Оценка изменений клинико-лабораторных показателей гомеостаза полости рта при лечении начального кариеса эмали зубов у детей с компенсированной формой кариеса / Е.В. Екимов, Г.И. Скрипкина, А.П. Солоненко // *Проблемы стоматологии*. – 2016. – № 4. – С. 57–60.

36. Елизарова, В.М. Стоматологическая помощь детям с ограниченными возможностями, детям с ДЦП / В.М. Елизарова,

Н.В. Баширова // Актуальные вопросы стоматологии детского возраста и профилактики стоматологических заболеваний : Мат-лы VIII науч.-практ. конф. с межд. уч. – М.-СПб, 2012.

37. Заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2011 году. Статистические материалы. Часть V / ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. – М., 2012. – 145 с.

38. Заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2014 году. Статистические материалы. Часть V / ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. – М., 2015. – 145 с.

39. Заболеваемость детского населения России (15–17 лет) в 2014 году. Статистические материалы. Часть IX / ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. – М., 2015. – 147 с.

40. Залазаева, Е.А. Уровень стоматологического здоровья у детей с церебральным параличом / Е.А. Залазаева // Medicus. – 2016. – № 3(9). – С. 123–127.

41. Здравоохранение в России. 2015: Стат.сб. / Росстат. – М., 2015. – 174 с.

42. Иванова, Е.О. Стоматологическая заболеваемость у детей с синдромом Дауна / Е.О. Иванова, С.В. Дьякова // Детская и подростковая реабилитация. – 2008. – № 2 (11). – С. 25–27.

43. Иощенко, Е.С. Прогнозирование и индивидуальная профилактика кариеса зубов у детей краткое изложение диссертационного исследования Иощенко Е.С. / Е.С. Иощенко, Е.С. Бимбас, С.Н. Козлова // Детская стоматология и ортодонтия. – 2010. – № 5. – С. 42–46.

44. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – 3-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 896 с.

45. Карпищенко, А.И. Медицинские лабораторные технологии. Справочник / А.И. Карпищенко. – СПб. : Интермедика, 2002. – 600 с.

46. Кисельникова, Л.П. Кариес временных зубов у детей раннего возраста : проблемы и пути их решения / Л.П. Кисельникова, Е.В. Кириллова // Мед. совет. – 2010. – № 3. – С. 99–102.

47. Клещина, Ю.В. Особенности формирования нарушений питания у детей / Ю.В. Клещина, Ю.Ю. Елисеев, Н.Н. Павлов // Здоровье населения и среда обитания. – 2012. – № 8. – С. 20–22.

48. Косенко, И.М. Здоровье детей – нужна ли коррекция питания? / И.М. Косенко // Педиатрическая фармакология. – 2010. – № 5. – С. 60–70.

49. Кочурова, Е.В. Диагностические возможности слюны / Е.В. Кочурова, С.В. Козлов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т. 59. – № 1. – С. 13–15.

50. Кочурова, Е.В. Матриксины в ротовой жидкости пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области на этапе ортопедической реабилитации различными протетическими конструкциями / Е.В. Кочурова, В.Н. Николенко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017 а. – Т. 163. – № 5. – С. 622–625.

51. Кочурова, Е.В. Оценка экспрессии биомаркеров ротовой жидкости в диагностике предопухолевых заболеваний слизистой оболочки полости рта / Е.В. Кочурова, В.Н. Николенко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017 б. – Т. 163. – № 1. – С. 103–107.

52. Кочурова, Е.В. Современные подходы к диагностике и комплексному лечению новообразований челюстно-лицевой области / Е.В. Кочурова, В.Н. Николенко, В.А. Кочуров // Российский онкологический журнал. – 2017. – Т. 22. – № 2. – С. 101–106.

53. Краснова, Е.А. Стоматологическое здоровье детей дошкольного возраста, страдающих детским церебральным параличом / Е. А. Краснова // Вісник стоматології. – 2011. – № 1. – С. 80–85.

54. Кузьмина Э.М. Особенности профилактики основных стоматологических заболеваний у умственно отсталых людей / Э.М. Кузьмина, А.С. Молчанов, А.И. Исмаилов // Dental Forum. – 2008. – № 3. – С. 28–32.

55. Ланкин, В.З. Антиоксидантные ферменты / В.З. Ланкин // Тез. докл. III Всесоюз. конф. – М., 1989. – Т. 2. – С. 33.

56. Лильин Е.Т., Доскин В.А. Детская реабилитология : учебное пособие / Е.Т. Лильин, В.А. Доскин. – Литтерра, 2011. – 640 с.

57. Литвинова, М.Г. Показатели свободнорадикального окисления в крови и ротовой жидкости у больных при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2 типа / М.Г. Литвинова, А.А. Басов, И.М. Быков // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – Т. 132. – № 3. – С. 94–98.

58. Ломова, А.С. Клинико-диагностическая значимость лактоферрина и С-реактивного белка в ротовой жидкости при различных стоматологических заболеваниях у беременных женщин / А.С. Ломова, В.А. Проходная, Е.Х. Чибичян, В.А. Пшеничный // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 4 (159). – 76–78.

59. Ломова, А.С. Лактоферрин ротовой жидкости как маркер активности кариеса зубов у беременных женщин / А.С. Ломова, В.А. Проходная, И.М. Быков // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11. – № 3. – С. 431–434.

60. Лосик, И.М. Биохимические показатели ротовой жидкости детей, страдающих детским церебральным параличом / И.М. Лосик, А.В. Бутвиловский, К.Г. Прокопчик // Стоматология детского возраста и профилактика стоматологических заболеваний : сб. тр. VII науч.-практ. конф. с междунар. участием. – М.-СПб., 2011. – С. 98–101.

61. Лосик, И.М. Дифференцированный подход к профилактике кариеса зубов и болезней периодонта у детей, страдающих детским церебральным параличом / И.М. Лосик // VI съезд стоматологов Республики Беларусь : материалы (Минск, 25–26 окт. 2012 г.). – Минск, 2012. – С. 82–85.

62. Лосик, И.М. Состояние полости рта у детей с детским церебральным параличом / И.М. Лосик, Т.Н. Терехова // Современная стоматология. – 2011. – № 1. – С. 112–115.

63. Лукаш, А.И. Свободнорадикальные процессы в слюне людей при эмоциональном стрессе / А.И. Лукаш, В.В. Внуков, А.О. Кучеренко, А.А. Ананян, Н.П. Милютин, В.Н. Прокофьев // Физиология человека. – 1997. – Т. 23. – № 6. – С. 106–109.

64. Лукашева, Е.В. Жидкости полости рта. Биохимия зубного налета и зубного камня: Материалы к лекциям: Учебно-методическое пособие для студентов медицинского факультета специальности «Стоматология» / Е.В. Лукашева, Е.А. Рыскина. – М. : РУДН, 2011. – 48 с.

65. Маркелова, Е.В. Роль локального цитокинового дисбаланса в патогенезе кариеса у детей / Е.В. Маркелова, С.А. Милехина, Л.С. Шушанян // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 5. – С. 104–108.

66. Мухамеджанова, Л.Р. Особенности клинического проявления гипертрофического гингивита на фоне приема антиконвульсантов. Оригинальное исследование / Л.Р. Мухамеджанова, Р.Ю. Ильина, Л.Е. Зиганшина // Dental Magazine. – 2012. – № 11(107). – С. 16–17.

67. Николаев, И.В. Антиоксидантная и пероксидазная активность слюны при воспалительных заболеваниях пародонта и возможность их коррекции / И.В. Николаев, Л.Н. Колобкова, Е.О. Ландесман // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 54. – Вып. 4. – С. 454–462.

68. Окушко, В.Р. Проблема кариеса с позиций естественнонаучной фактологии. Предиктивность в фундаментальной и клинической стоматологии: Материалы V Научно-практической конференции Ассоциации стоматологов Приднестровья / В.Р. Окушко. – Тирасполь : Изд-во Приднестр. ун-та, 2013. – 160 с.

69. Олейник, Е.А. Определение риска развития кариеса у детей с синдромом Дауна / Е.А. Олейник, Б.В. Трифонов, Е.Г. Денисова // Научные

ведомости БелГУ. Серия «Медицина. Фармация». – 2013. – № 11(154). – Вып. 22/1. – С. 52–56.

70. Омаров, И.А. Окислительный стресс и комплексная антиоксидантная энергокоррекция в лечении пародонтита / И.А. Омаров, С.Б. Болевич, Т.Н. Саватеева-Любимова, Е.В. Силина, К.В. Сивак // Стоматология. – 2011. – № 1. – С. 10–17.

71. Османов, С.Э. Некоторые показатели стоматологической заболеваемости у детей с умственной отсталостью / С.Э. Османов // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2010. – № 2. – С. 694–696.

72. Павлюченко, И.И. Интегральные показатели эндогенной интоксикации и окислительного стресса у больных с почечной недостаточностью / И.И. Павлюченко, Ю.В. Дынько, А.А. Басов, С.Р. Федосов // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5. – № S1. – С. 28–32.

73. Павлюченко, И.И. Изменение активности ферментов антирадикальной защиты как прогностический критерий развития и прогрессирования сахарного диабета / И.И. Павлюченко, А.А. Басов, С.В. Орлова, И.М. Быков // International Journal on Immunorehabilitation. – 2004 а. – Т. 6. – № 1. – С. 14–19.

74. Павлюченко, И.И. Комплексная оценка состояния системы про-антиоксиданты в различных биологических средах у хирургических больных с гнойно-септическими осложнениями / И.И. Павлюченко, М.И. Быков, С.Р. Федосов, А.А. Басов, И.М. Быков, А.Э. Моргоев, Т.В. Гайворонская // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 6. – С. 82–83.

75. Павлюченко, И.И. Показатели эндогенной интоксикации и окислительного стресса у больных с сахарным диабетом на фоне декомпенсированного кетоацидоза / И.И. Павлюченко, Ю.В. Дынько, А.А. Басов // Вестник интенсивной терапии. – 2004 б. – № 5. – С. 116–120.

76. Павлюченко, И.И. Программа регистрации сигналов хемилюминотестера ЛТ-1 / И.И. Павлюченко, С.Р. Федосов, А.А. Басов //

Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2006611562. – Заявл. № 2006610783 от 16.03.2006. – 1 с.

77. Павлюченко, И.И. Система лабораторной диагностики окислительного стресса / И.И. Павлюченко, А.А. Басов, С.Р. Федосов // Патент на полезную модель № 54787, Российская Федерация, МПК А61К 33/00. – Заявл. 19.01.2006; опубл. 27.07.2006. – Бюл. № 21. – 2 с.

78. Павлюченко, И.И. Способ диагностики окислительного стресса организма человека / И.И. Павлюченко, А.А. Басов, С.Р. Федосов // Патент на изобретение № 2236008, Российская Федерация, МПК G01N33/48.– Заявл. 28.07.2003; опубл. 10.09.2004 в.– Б. № 25. – 10 с.

79. Пасечник, И.Н. Окислительный стресс и критические состояния у хирургических больных / И.Н. Пасечник // Вестн. интенсив. терапии. – 2004. – № 3. – С. 27–30.

80. Пожарицкая, М.М. Роль слюны в физиологии и развитие патологического процесса в твердых и мягких тканях полости рта: Ксеростомия : метод. пособие для преподавателей и студентов стомат. фак. / М.М. Пожарицкая; М-во здравоохранения Рос. Федерации, Всерос. учеб. науч.-метод. центр по непрерыв. мед. и фармац. образованию. – Москва : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 47 с.

81. Размахнина, Е.М. Прогнозирование риска развития кариеса у детей 8–11 лет / Е.М. Размахнина, Е.А. Киселева // Медицина в Кузбассе. – 2015. – № 2 (61). – С. 48–51.

82. Размахнина, Е.М. Характеристика уровней кариесрезистентности в зависимости от свойств ротовой жидкости у жителей г. Кемерово / Е.М. Размахнина, Е.А. Киселева // Медицина в Кузбассе. – 2015. – Т. 14. – № 1. – С. 44–47.

83. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2003. – 312 с.

84. Савичук, Н.О. Оценка стоматологического статуса детей с психоневрологическими расстройствами / Н.О. Савичук, С.А. Дзюба, Л.В. Степаненко // Современная стоматология. – № 4. – 2011. – С. 46–50.

85. Сирак, С.В. Динамика биохимических показателей ротовой жидкости у детей и подростков при использовании разработанного зубного эликсира / С.В. Сирак, А.Г. Сирак, И.М. Быков // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2013. – Т. 12. – № 4 (47). – С. 61–65.

86. Скатова, Е.А. Практические аспекты определения риска развития кариеса / Е.А. Скатова, М.К. Макеева, А.А. Шакарьянц // Вестник стоматологии. – 2010. – № 2. – С. 41–46.

87. Скрипник, Ю.В. Кариес временных зубов у детей с задержкой психического развития, имеющих тяжелые нарушения речи / Ю.В. Скрипник // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2014. – № 1. – С. 18–21.

88. Скрипник, Ю.В. Рекомендации по созданию алгоритма оказания стоматологической помощи детям с задержкой психического развития / Ю.В. Скрипник, Т.О. Бучинская, И.И. Якубова // Современная стоматология. – 2016. – № 1 (80). – С. 71–74.

89. Тарасова, Н.В. Стоматологический статус детей-инвалидов с различной степенью умственной отсталости, проживающих в России / Н.В. Тарасова, В.В. Алямовский, В.Г. Галонский // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 14–17.

90. Хейгетян, А.В. Иммунологические показатели у больных с кариесом контактных поверхностей боковых зубов / А.В. Хейгетян, Е.А. Брагин, С.Ю. Максюков, А.В. Лабушкина, Э.Л. Алутина, Г.Г. Харсеева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – № 8. – С. 52–54.

91. Часовских, Н.Ю. Апоптоз и окислительный стресс / Н.Ю. Часовских, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий. – Томск : Изд-во «Печатная мануфактура», 2009. – 148 с.

92. Черкасов, С.М. Анализ распространенности заболеваний зубочелюстной системы, формирующих спрос на стоматологические услуги / С.М. Черкасов // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 2. – С. 186–189.

93. Чугава, У.Ю. Результаты анализа скорости секреции слюны у детей с хроническим пиелонефритом / У.Ю. Чугаева, Т.В. Муравьева, М.А. Быстрова // *Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150)*. – 2013. – Т. 3. – № 3. – С. 601.

94. Чуйкин, С.В. Изучение стоматологического статуса у детей с ДЦП после применения жевательного комплекса / С.В. Чуйкин, Н.В. Кудашкина, Р.Р. Галеева // *Международный журнал экспериментального образования*. – 2014. – № 11–2. – С. 71.

95. Юнилайнен, О.А. Влияние антипсихотических препаратов на обмен веществ / О.А. Юнилайнен, Е.Г. Старостина // *Ожирение и метаболизм*. – 2012. – № 3. – С. 11–13.

96. Яцкевич, Е.Е. Клинические проявления поражения твердых тканей временных и постоянных зубов у детей с врожденными и наследственными болезнями / Е.Е. Яцкевич, Э.А. Юрьева, Е.С. Воздвиженская, З.М. Омарова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2010. – Т. 55. – № 6. – С. 42–45.

97. Яшин, А.Я. Инжекционно-проточная система с амперометрическим детектором для селективного определения антиоксидантов в пищевых продуктах и напитках / А.Я. Яшин // *Рос. хим. журнал*. – 2008. – Т. LII. – № 2. – С. 130–135.

98. Abdolsamadi, H. Levels of salivary antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with oral lichen planus and healthy individuals / H. Abdolsamadi, N. Rafieian, M.T. Goodarzi // *Chonnam Medical Journal*. – 2014. – Vol. 50(2). – P. 58–62.

99. Agha-Hosseini, F. Increased salivary lipid peroxidation in human subjects with oral lichen planus / F. Agha-Hosseini, I. Mirzaii-Dizgah,

N. Farmanbar, M. Abdollahi // *International Journal of Dental Hygiene*. – 2009. – Vol. 7(4). – P. 246–250.

100. Agha-Hosseini, F. Oxidative stress status and DNA damage in saliva of human subjects with oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma / F. Agha-Hosseini, I. Mirzaii-Dizgah, N. Farmanbar, M. Abdollahi // *Journal of Oral Pathology and Medicine*. – 2012. – Vol. 41(10). – P. 736–740.

101. Ahmadi-Motamayel, F. Total antioxidant capacity of saliva and dental caries / F. Ahmadi-Motamayel, M.-T. Goodarzi, S.-S. Hendi, S. Kasraei, A. Moghimbeigi // *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*. – 2013. – Vol. 18 (4). – P. e553–e556.

102. Aizenbud, D. Salivary analysis and antioxidants in cleft lip and palate children / D. Aizenbud, Y. Peri-Front, R.M. Nagler // *Archives of Oral Biology*. – 2008. – Vol. 53 (6). – P. 517–522.

103. Aksakalli, S. Antioxidants in dentistry: review of literature / S. Aksakalli // *Dentistry*. – 2013. – Vol. 4. – P. 181.

104. Al-Maweri, S.A. Dental caries and treatment needs of Yemeni children with down syndrome / S.A. Al-Maweri // *Dental research journal*. – 2014. – № 11(6). – P. 631–635.

105. Almerich-Silla, J.M. Oxidative stress parameters in saliva and its association with periodontal disease and types of bacteria / J.M. Almerich-Silla, J.M. Montiel-Company, S. Pastor, F. Serrano, M. Puig-Silla, F. Dasí // *Disease Markers*. – 2015. – Art. no. 653537.

106. Alyamovskiy, V. Oral hygiene education in children with sensory hearing deprivation / V. Alyamovskiy, N. Tarasova, V. Galonskiy // *International Dental Journal*. – 2013. – Vol. 63 (1). – P. 195–196.

107. Areias, C.M. Caries in Portuguese children with Down syndrome / C.M. Areias, B. Sampaio-Maia, H. Guimaraes, P. Melo, D. Andrade // *CLINICS*. – 2011. – № 66(7) – P. 1183–1186.

108. Baliga, S. Salivary pH: a diagnostic biomarker / S. Baliga, S. Muglikar, R. Kale // *J. Indian. Soc. Periodontol*. – 2013. – Vol. 17. – P. 461–465.

109. Basov, A.A. Changing the parameters of prooxidant-antioxidant system in blood and oral fluid of patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus / A.A. Basov, V.A. Akopova, I.M. Bykov // *International Journal on Immunorehabilitation*. – 2013. – Vol. 1 (2). – P. 84–86.

110. Bavikatte, G. Management of drooling of saliva / G. Bavikatte, P.L. Sit, A. Hassoon // *BJMP*. – 2012. – Vol. 5(1). – P. a507.

111. Bayoumi, F.S. Genotypic diversity of *Streptococcus Mutans* in group of caries-free and caries active normal and mentally retarded Egyptian children / F.S. Bayoumi, S.M.A. Al Hadidi, I.R. Hussein, H.M. Abbas, E.H.A. Abouel-Ezz // *Journal of American Science*. – 2012. – № 8(4). – P. 295–302.

112. Bazzoni, F. Understanding the molecular mechanisms of the multifaceted IL-10-mediated anti-inflammatory response: lessons from neutrophils / F. Bazzoni, N. Tamassia, M. Rossato, M.A. Cassatella // *European Journal of Immunology*. – 2010. – Vol. 40 (9). – P. 2360–2368.

113. Benítez, T.M. Periodontal disease in adolescent Down' syndrome patients / T.M. Benítez, M. P. López, N.A. Yamamoto // *Revista Odontológica Mexicana*. – 2014. – № 18 (3). – P. 191–198.

114. Bhayat, A. Correlating dental caries with oral bacteria and the buffering capacity of saliva in children in Madinah, Saudi Arabia / A. Bhayat, M.S. Ahmad, T. Hifnawy, M.S. Mahrous, H. Al-Shorman, L. Abu-Naba'a // *J. Int. Soc. Prevent. Communit. Dent*. – 2013. – Vol. 3. – P. 38.

115. Bradshaw, D.J. Diet and the microbial aetiology of dental caries: new paradigms / D.J. Bradshaw, R.J.M. Lynch // *Int. Dent. J*. – 2013. – Vol. 63(2). – P. 64–72.

116. Braúna, A.P. Risk factors for dental caries in children with developmental disabilities / A.P. Braúna, M.H. Abreu, V.L. Resende, L.S. Castilho // *Braz. oral res*. – 2016. – Vol. 30 (1). – doi: 10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0079.

117. Bykov, I.M. Dynamics of the pro-oxidant/antioxidant system parameters in wound discharge and plasma in experimental purulent wound during

its technological liquid phase treatment / I.M. Bykov, A.A. Basov, V.V. Malyshko, S.S. Dzhimak, S.R. Fedosov, A.V. Moiseev // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2017. – Vol. 163 (2). – P. 268–271.

118. Bykov, M.I. Change of parameters in prooxidant-antioxidant bile system in patients with the obstruction of bile-excreting ducts / M.I. Bykov, A.A. Basov // *Medical news of North Caucasus*. – 2015. – Vol. 10. – Iss. 2. – P. 131–135.

119. Bykova, N. Non-invasive monitoring for local immune and antioxidant resistance in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes / N. Bykova, A. Basov, K. Melkonyan, E. Alekseenko, K. Popov, I. Bykov // *Medical news of North Caucasus*. – 2016. – Vol. 11(2). – P. 147–149.

120. Celec, P. Salivary thiobarbituric acid reacting substances and malondialdehyde – Their relationship to reported smoking and to parodontal status described by the papillary bleeding index / P. Celec, J. Hodosy, V. Celecová, J. Vodrážka, T. Červenka, L. Halčák, P. Božek, M. Kúdela // *Disease Markers*. – 2005. – Vol. 21 (3). – P. 133–137.

121. Chelikani, P. Diversity of structures and properties among catalases / P. Chelikani, I. Fita, P.C. Loewen // *Cell. Mol. Life Sci*. – 2004. – Vol. 61. – P. 192–208.

122. Choi, J.-S. Diagnosis and treatment of xerostomia / J.-S. Choi, J.-Y. Lim // *Korean Journal of Otorhino-laryngology-Head and Neck Surgery*. – 2016. – Vol. 59 (6). – P. 424.

123. Choromańska, M. Antioxidant defence, oxidative stress and oxidative damage in saliva, plasma and erythrocytes of dementia patients. Can salivary AGE be a marker of dementia? / M. Choromańska, A. Klimiuk, P. Kostecka-Sochoń, K. Wilczyńska, M. Kwiatkowski, N. Okuniewska, N. Waszkiewicz, A. Zalewska, M. Maciejczyk // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2017. – Vol. 18 (10). – № 2205: doi: 10.3390/ijms18102205.

124. Cummins, D. Biotechnology in oral care / D. Cummins, W.H. Bowen // *Cosmetic Science and Technology Series*. – 2006. – Vol. 29. – P. 323–352.

125. Cummins, D. Dental caries: a disease which remains a public health concern in the 21st century-the exploration of a breakthrough technology for caries prevention / D. Cummins // *J. Clin. Dent.* – 2013. – Vol. 24 Spec no A. – P. A1–14.

126. Cunha-Cruz, J. Salivary characteristics and dental caries: Evidence from general dental practices / J. Cunha-Cruz, J. Scott, M. Rothen // *Journal of the American Dental Association (1939)*. – 2013. – Vol. 144(5). – P. e31–e40.

127. De Sousa, M.C. Antioxidants and biomarkers of oxidative damage in the saliva of patients with Down's syndrome / M.C. De Sousa, R.B. Vieira, D.S. Dos Santos // *Archives of Oral Biology*. – 2015. – Vol. 60 (4). – P. 600–605.

128. Delli, K. Management of children with autism spectrum disorder in the dental setting: Concerns, behavioural approaches and recommendations / K. Delli, P.A. Reichart, M.M. Bornstein, C. Livas // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* – 2013. – № 18 (6). – P. 862–868.

129. Devine, D.A. Modulation of host responses by oral commensal bacteria / D.A. Devine, P.D. Marsh, J. Meade // *J. Oral Microbiol.* – 2015. – Vol. 7. – P. 26941.

130. Diab, H.A. Evaluation of periodontal status and treatment needs of institutionalized intellectually disabled individuals in Lebanon / H.A. Diab, G.N. Hamadeh, F. Ayoub // *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. – 2017. – Vol. 7(3). – P. 76–83.

131. Diab-Ladki, R. Decrease in the total antioxidant activity of saliva in patients with periodontal diseases / R. Diab-Ladki, B. Pellat, R. Chahine // *Clinical Oral Investigations*. – 2003. – Vol. 7 (2). – P. 103–107.

132. Dodwad, R. Estimation of total antioxidant capacity levels in saliva of caries-free and caries-active children / R. Dodwad, A.V. Betigeri, B.P. Preeti // *Contemp. Clin. Dent.* – 2011. – Vol. 2. – P. 17–20.

133. Dye, B.A. Oral health status of children in Los Angeles County and in the United States, 1999–2004 / B.A. Dye, C.M. Vargas, C.D. Fryar, F. Ramos-Gomez, R. Isman // *Community Dent. Oral Epidemiol.* – 2016. – Vol. 45. – P. 135–144.

134. Dzhimak, S.S. Content of deuterium in biological fluids and organs: influence of deuterium depleted water on d/h gradient and the process of adaptation / S.S. Dzhimak, M.G. Baryshev, A.A. Basov // *Doklady Biochemistry and Biophysics*. – 2015. – V. 465. – № 1. – C. 370–373.

135. Elsalhy, M. Cytokines as diagnostic markers of pulpal inflammation / M. Elsalhy, F. Azizieh, R. Raghupathy // *International Endodontic Journal*. – 2013. – Vol. 46 (6). – P. 573–580.

136. Featherstone, J.D. Caries prevention and reversal based on the caries balance / J.D. Featherstone // *Pediatr Dent*. – 2006. – Vol. 28. – P. 128–132.

137. Gaffen, S.L. Overview of interleukin-2 function, production and clinical applications / S.L. Gaffen, K.D. Liu // *Cytokine*. – 2004. – Vol. 28 (3). – P. 109–123.

138. Galgut, P.N. The relevance of pH to gingivitis and periodontitis / Galgut P.N. // *J. Int. Acad. Periodontol*. – 2001. – Vol. 3. – P. 61–67.

139. Gopinath, V.K. Saliva as a diagnostic tool for assessment of dental caries / V.K. Gopinath // *Arch. Orofac. Sci*. – 2006. – Vol. 1. – P. 57–59.

140. Greabu, M. Could constitute saliva the first line of defence against oxidative stress? / M. Greabu, M. Battino, M. Mohora // *Romanian Journal of Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 45 (2). – P. 209–213.

141. Grund, K. Clinical consequences of untreated dental caries in German 5- and 8-year-olds / K. Grund, I. Goddon, I.M. Schailer, T. Lehmann, R. Heinrich-Weltzien // *BMC Oral Health*. – 2015. – Vol. 15 (1). – Art. no. 140.

142. Guo, X. Detection of interleukin-8 in exudates from normal and inflamed human dental pulp tissues / X. Guo, Z. Niu, M. Xiao, L. Yue, H. Lu // *The Chinese journal of dental research : the official journal of the Scientific Section of the Chinese Stomatological Association (CSA)*. – 2000. – Vol. 3 (1). – P. 63–66.

143. Gurer, O.H. Correlation between clinical indicators of lead poisoning and oxidative stress parameters in controls and lead-exposed workers / O.H. Gurer, H.U. Sabir, H. Ozgunes // *Toxicology*. – 2004. – Vol. 195. – № 2–3. – P. 147–154.

144. Hahn, C.-L. Cytokine induction by *Streptococcus mutans* and pulpal pathogenesis / C.-L. Hahn, A.M. Best, J.G. Tew // *Infection and Immunity*. – 2000. – Vol. 68 (12). – P. 6785–6789.

145. Hartwig, A.D. Experience of dental caries and use of continuous medication in children with neuropsychomotor disorders / A.D. Hartwig, L. Moreira Ferreira, F. dos Santos Costa, M. Gonzalez Cademartori, M.L. Goettems, L.R. Schardosim // *Brazilian Research in Pediatric Dentistry and Integrated Clinic*. – 2016. – Vol. 16 (1). – P. 59–67.

146. Hegde, A.M. Evaluation of oral hygiene status, salivary characteristics and dental caries experience in Acute Lymphoblastic Leukemic (ALL) children / A.M. Hegde, S. Joshi, K. Rai, S. Shetty // *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. – 2011. – Vol. 35 (3). – P. 319–323.

147. Hegde, M.N. Evaluation of total antioxidant capacity of saliva and serum in caries-free and caries-active adults: an in-vivo study / M.N. Hegde, N.D. Hegde, A. Ashok, S. Shetty // *Indian Journal of Dental Research*. – 2013. – Vol. 24 (2). – P. 164–167.

148. Hegde, A.M. Relation of caries status on the salivary total antioxidant levels in asthmatic children / A.M. Hegde, K. Raj, S. Shetty // *Contemporary Clinical Dentistry*. – 2012. – Vol. 3 (4). – P. 402–405.

149. Hegde, A.M. Total antioxidant capacity of saliva and its relation with early childhood caries and rampant caries / A.M. Hegde, K. Rai, V. Padmanabhan // *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. – 2009. – Vol. 33 (3). – P. 231–234.

150. Henriques, L.C.F. Cytokine analysis in lesions refractory to endodontic treatment / L.C.F. Henriques, L.C.N. De Brito, W.L.F. Tavares, L.Q. Vieira, A.P. Ribeiro Sobrinho // *Journal of Endodontics*. – 2011. – Vol. 37 (12). – P. 1659–1662.

151. Hoyer, K.K. Interleukin-2 in the development and control of inflammatory disease / K.K. Hoyer, H. Doms, L. Barron, A.K. Abbas // *Immunological Reviews*. – 2008. – Vol. 226 (1). – P. 19–28.

152. Hu, X. Caries experience in the primary dentition and presence of plaque in 7-year-old Chinese children: a 4-year time-lag study / X. Hu, M. Fan, J. Mulder, J.E. Frencken // *J. Int. Soc. Prevent. Communit. Dent.* – 2015. – Vol. 5. – P. 205–210.

153. Jakubovics, N.S. Community interactions of oral streptococci / N.S. Jakubovics, S.A. Yassin, A.H. Rickard // *Adv. Appl. Microbiol.* – 2014. – Vol. 87. – P. 43–110.

154. Jawed, M. Serum and salivary minerals in dental caries / M. Jawed, S.M. Shahid, A. Rehman // *J. Dow. University of Health Sciences.* – 2009. – Vol. 3. – № 2. – P. 61–65.

155. Jurczak, A. The role of the saliva antioxidant barrier to reactive oxygen species with regard to caries development / A. Jurczak, D. Kościelniak, A. Skalniak, M. Papież, P. Vyhouskaya, W. Krzyściak // *Redox Report.* – 2017. – doi: 10.1080/13510002.2017.1301625.

156. Karmakar, P. Caries risk in children of Udaipur City, India using genetic taste sensitivity to 6-n-propylthiouracil / P. Karmakar, R. Arora, C. Patel, B. Sarvaiya, A. Singh, M. Patel // *J. Int. Soc. Prevent. Communit. Dent.* – 2016. – Vol. 6. – P. 523–528.

157. Kitching, A.R. IL-10 treatment of experimental mesangial proliferative glomerulonephritis reduces glomerular inflammatory cell recruitment and cellular proliferation / A.R. Kitching, P.G. Tipping, P.A. Power, M. Katerelos, S.R. Holdsworth // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999. – Vol. 10. – P. 514a–515a.

158. Klein Kremer, A. Salivary and serum analysis in children diagnosed with pneumonia / A. Klein Kremer, E. Kuzminsky, L. Bentur, R.M. Nagler // *Pediatric Pulmonology.* – 2014. – Vol. 49 (6). – P. 569–573.

159. Klein, M.I. Streptococcus mutans-derived extracellular matrix in cariogenic oral biofilms / M.I. Klein, G. Hwang, P.H. Santos, O.H. Campanella, H. Koo // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2015. – Vol. 5. – P. 10.

160. Knaś, M. Impact of morbid obesity and bariatric surgery on antioxidant/oxidant balance of the unstimulated and stimulated human saliva /

M. Knaś, M. Maciejczyk, K. Sawicka, H.R. Hady, M. Niczyporuk, J.R. Ładny, J. Matczuk, D. Waszkiel, M. Żendzian-Piotrowska, A. Zalewska // *J. Oral Pathol. Med.* – 2016. – Vol. 45. – P. 455–464.

161. Kołodziej, U. Oxidative modification in the salivary glands of high fat-diet induced insulin resistant rats / U. Kołodziej, M. Maciejczyk, A. Miąsko, J. Matczuk, M. Knaś, P. Żukowski, M. Żendzian-Piotrowska, J. Borys, A. Zalewska // *Front. Physiol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 20.

162. Kopf, M. Averting inflammation by targeting the cytokine environment / M. Kopf, M.F. Bachmann, B.J. Marsland // *Nature Reviews Drug Discovery.* – 2010. – Vol. 9 (9). – P. 703–718.

163. Krawczyk, D. Dental caries and total antioxidant status of unstimulated mixed whole saliva in patients aged 16–23 years / D. Krawczyk, M.H.J. Sikorska-Jaroszyńska, M. Mielnik-Błaszczak, K. Pasternak, E. Kapeć, M. Sztanke // *Advances in Medical Sciences.* – 2012. – Vol. 57 (1). – P. 163–168.

164. Kumar, D. An estimation and evaluation of total antioxidant capacity of saliva in children with severe early childhood caries / D. Kumar, R.K. Pandey, D. Agrawal // *International Journal of Paediatric Dentistry.* – 2011. – Vol. 21 (6). – P. 459–464.

165. Lemos, A.C.O. Condições de saúde bucal e acesso ao tratamento odontológico de pacientes com paralisia cerebral atendidos em um centro de referência do nordeste / A.C.O Lemos, C.R.T Katz // *Brasil. Rev CEFAC.* – 2012. – Vol. 14(5). – P. 861–871.

166. Lettrichova, I. Variability of salivary markers of oxidative stress and antioxidant status in young healthy individuals / I. Lettrichova, L. Tothova, J. Hodosy, M. Behuliak, P. Celec // *Redox Report.* – 2015. – doi: 10.1179/1351000215y.0000000009.

167. Lisicin, A.B. Influence of deuterium depleted water on the organism of laboratory animals in various functional conditions of nonspecific protective systems / A.B. Lisicin, A.S. Didikin, L.V. Fedulova, I.M.Chernuha,

M.G. Barishev, E.E. Tekutskaya, S.S. Dzhimak, A.A. Basov, E.V. Barisheva, I.M. Bikov, A.A. Timakov // *Biophysics*. – 2014. – V. 59. – № 4. – С. 620–627.

168. Maciejczyk, M. Oxidative stress, mitochondrial abnormalities and antioxidant defense in Ataxia-telangiectasia, Bloom syndrome and Nijmegen breakage syndrome / M. Maciejczyk, B. Mikoluc, B. Pietrucha, E. Heropolitanska-Pliszka, M. Pac, R. Motkowski, H. Car // *Redox Biol.* – 2017. – Vol. 11. – P. 375–383.

169. Mahjoub, S. Comparison of total antioxidant capacity in saliva of children with severe early childhood caries and caries-free children / S. Mahjoub, M. Ghasempour, A. Gharage, A. Bijani, J. Masrourrudsari // *Caries Research*. – 2014. – Vol. 48 (4). – P. 271–275.

170. Marsh, P.D. The oral microflora friend or foe? Can we decide? / P.D. Marsh, R.S. Percival // *Int. Dent. J.* – 2006. – Vol. 56(Suppl 1). – P. 233–239.

171. Meurman, P.K. Factors associated with caries increment: a longitudinal study from 18 months to 5 years of age / P.K. Meurman, K. Pienihäkkinen // *Caries Res.* – 2010. – Vol. 44(6). – P. 519–524.

172. Michalowicz, B.S. Human herpesviruses and *Porphyromonas gingivalis* are associated with juvenile periodontitis / B.S. Michalowicz, M. Ronderos, R. Camara-Silva // *J. Periodontol.* – 2000. – Vol. 71. – P. 981–988.

173. Mosser, D.M. Interleukin-10: New perspectives on an old cytokine / D.M. Mosser, X. Zhang // *Immunological Reviews*. – 2008. – Vol. 226 (1). – P. 205–218.

174. Moynihan, P.J. Effect on caries of restricting sugars intake: systematic review to inform WHO guidelines / P.J. Moynihan, S.A. Kelly // *J. Dent. Res.* – 2014. – Vol. 93. – P. 8–18.

175. Muchandi, S. Comparative evaluation and correlation of salivary total antioxidant capacity and salivary pH in caries-free and severe early childhood caries children / S. Muchandi, H. Walimbe, M.N. Bijle, M. Nankar, S. Chaturvedi, P. Karekar // *The Journal of Contemporary Dental Practice*. – 2015. – Vol. 16 (3). – P. 234–237.

176. Nikolenko, V.N. The effect of risk factors for a malignant neoplasm in the maxillofacial region on the expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in elderly and old patients / V.N. Nikolenko, S.V. Kozlov, E.V. Kochurova // *Advances in Gerontology*. – 2015. – V. 5. – № 1. – С. 50–53.

177. Normastura, A.R. Saliva and Dental Caries in Down Syndrome Children / A.R. Normastura, Z. Norhayani, Y. Azizah, M.D. MohdKhairi // *Sains Malaysiana*. – 2013. – № 42(1). – P. 59–63.

178. Pandey, P. Estimation of salivary flow rate, pH, buffer capacity, calcium, total protein content and total antioxidant capacity in relation to dental caries severity, age and gender / P. Pandey, N.V. Reddy, V.A.P. Rao, A. Saxena, C.P. Chaudhary // *Contemporary Clinical Dentistry*. – 2015. – Vol. 6 (5). – P. S65–S71.

179. Patel, R.N. Variability of methodologies used to determine national mean DMFT scores for 12-year-old children in European countries / R.N. Patel // *Community Dent. Health*. – 2016. – Vol. 33. – P. 286–291.

180. Peluso, I. Salivary and urinary total antioxidant capacity as biomarkers of oxidative stress in humans / I. Peluso, A. Raguzzini // *Patholog. Res. Int*. – 2016. – doi: 10.1155/2016/5480267.

181. Pereira, L.M. Atenção odontológica em pacientes com deficiências: a experiência do curso de Odontologia da ULBRA (Canoas/RS) / L.M. Pereira, E. Mardero, S.H. Ferreira, P.F. Kramer, R.B. Cogo // *Stomatos*. – 2010. – Vol. 16(31). – P. 92–99.

182. Pfaffe, T. Diagnostic potential of saliva: Current state and future applications / T. Pfaffe, J. Cooper-White, P. Beyerlein, K. Kostner, C. Punyadeera // *Clinical Chemistry*. – 2013. – Vol. 57(5). – P. 675–687.

183. Pitts, N.B. Dental caries / N.B. Pitts, D.T. Zero, P.D. Marsh, K. Ekstrand, J.A. Weintraub, F. Ramos-Gomez, J. Tagami, S. Twetman, G. Tsakos, A. Ismail // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2017. – Vol. 3. – Article number: 17030.

184. Pitts, N.B. White paper on dental caries prevention and management / N.B. Pitts, D.T. Zero // FDI World Dental Federation.

185. Prabhakar, A.R. Evaluation of flow rate, pH, buffering capacity, calcium, total protein and total antioxidant levels of saliva in caries free and caries active children – an in vivo study / A.R. Prabhakar, R. Dodawad, R. Os // International Journal of Clinical Pediatric Dentistry. – 2009. – Vol. 2 (1). – P. 9–12.

186. Preethi, B.P. Evaluation of flow rate, pH, buffering capacity, calcium, total protein and total antioxidant levels of saliva in caries free and caries active children / B.P. Preethi, A. Pyati, R. Dodawad // Biomed. Research. – 2010. – Vol. 21. – № 3. – P. 289–294.

187. Preethi, B.P. Evaluation of flow rate, pH, buffering capacity, calcium, total proteins and total antioxidant capacity levels of saliva in caries free and caries active children: an in vivo study / B.P. Preethi, D. Reshma, P. Anand // Indian Journal of Clinical Biochemistry. – 2010. – Vol. 25 (4). – P. 425–428.

188. Rai, B.K.S. Salivary LPO product malonaldehyde in various dental diseases / B.K.S. Rai, R. Jain, S.C. Anand // World Journal of Medical Sciences. – 2006. – № 1. – P. 100–101.

189. Rai, K. Salivary antioxidants and oral health in children with autism / K. Rai, A.M. Hegde, N. Jose // Archives of Oral Biology. – 2012. – Vol. 57 (8). – P. 1116–1120.

190. Ranadheer, E. The relationship of salivary immunoglobulin-A with dental caries and oral hygiene status in Down's syndrome children / E. Ranadheer, R.N. Venugopal, R.V. Arun Prasad, K. Kumar // Annals and Essences of Dentistry. – 2010. – Vol. II. – Issue 2. – P. 10–17.

191. Ranadheer, E. The relationship between salivary IgA levels and dental caries in children / E. Ranadheer, U.A. Nayak, N.V. Reddy, V.A. Rao // J. Indian. Soc. Pedod. Prev. Dent. – 2011. – Vol. 29(2). – P. 106–112.

192. Remick, D.G. Interleukin-8 / D.G. Remick // Critical Care Medicine. – 2005. – Vol. 33 (12). – P. S466–S467.

193. Rosier, B.T. Historical and contemporary hypotheses on the development of oral diseases: are we there yet? / B.T. Rosier, M. De Jager, E. Zaura, B.P. Krom // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2014. – Vol. 4. – P. 92.

194. San Miguel, S.M. Use of antioxidants in oral healthcare / S.M. San Miguel, L.A. Opperman, E.P. Allen, K.K. Svoboda // *Compend Contin Educ Dent.* – 2011. – Vol. 32. – P. E156–159.

195. Sarode, G. Association between dental caries and lipid peroxidation in saliva / G. Sarode, A. Shelar, S. Sarode, N. Bagul // *International Journal of Oral and Maxillofacial Pathology.* – 2012. – № 3. – P. 02–04.

196. Scibior, D. Catalase: structure, properties, function / D. Scibior, H. Czechtot // *Postery Hig. Med. Dsw.* – 2006. – Vol. 60. – P. 170–180.

197. Sculley, D.V. Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation / D.V. Sculley, S.C. Langley-Evans // *Clinical Science.* – 2003. – Vol. 105 (2). – P. 167–172.

198. Shahar, E. Oxidative stress, metalloproteinase and LDH in children with intractable and non-intractable epilepsy as reflected in salivary analysis / E. Shahar, U. Attias, D. Savulescu, J. Genizin, M. Gavish, R. Nagler // *Epilepsy Research.* – 2014. – Vol. 108 (1). – P. 117–124.

199. Sharma, A. Genetic sensitivity to 6n propylthiouracil (prop) as a screening tool for obesity and dental caries in children / A. Sharma, A. Hegde // *J. Clin. Pediatr. Dent.* – 2008. – Vol. 33. – P. 107–111.

200. Sheiham, A. A reappraisal of the quantitative relationship between sugar intake and dental caries: the need for new criteria for developing goals for sugar intake / A. Sheiham, W.P. James // *BMC Public Health.* – 2014. – Vol. 14. – P. 863.

201. Sheiham, A. Diet and dental caries: the pivotal role of free sugars reemphasized / A. Sheiham, W.P. James // *J. Dent. Res.* – 2015. – Vol. 94. – P. 1341–1347.

202. Sierant, M.L. Stress Response Pathways in ameloblasts: implications for amelogenesis and dental fluorosis / M.L. Sierant, J.D. Bartlett // *Cells.* – 2012. – № 1. – P. 631–645.

203. Silva, P.V.D. Increased activity of the antioxidants systems modulate the oxidative stress in saliva of toddlers with early childhood caries / P.V.D. Silva, J.A. Troiano, A.C.M.S. Nakamune, J.P. Pessan, C. Antoniali // *Archives of Oral Biology*. – 2016. – Vol. 70. – P. 62–66.

204. Silva, A.C.O. Interleukin-1 beta and interleukin-8 in healthy and inflamed dental pulps / A.C.O. Silva, M.R. Faria, A. Fontes, M.S. Campos, B.N. Cavalcanti // *Journal of Applied Oral Science*. – 2009. – Vol. 17 (5). – P. 527–532.

205. Slotwinska, S.M. Salivary interleukin-1 β and *Streptococcus mutans* level in oral cavity / S.M. Slotwinska, M. Zaleska // *Central European Journal Immunology*. – 2012. – Vol. 37 (2). – P. 151–153.

206. Subramaniam, P. Assessment of salivary total antioxidant levels and oral health status in children with cerebral palsy / P. Subramaniam, L. Mohan Das, K.L. Babu // *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. – 2014. – Vol. 38 (3). – P. 235–239.

207. Subramaniam, P. Assessment of salivary total antioxidant levels and oral health status in children with Down syndrome / P. Subramaniam, K. Girish Babu, L. Mohan Das // *Special Care in Dentistry*. – 2014. – Vol. 34 (4). – P. 193–200.

208. Surdacka, A. Relation of salivary antioxidant status and cytokine levels to clinical parameters of oral health in pregnant women with diabetes / A. Surdacka, E. Ciężka, M. Pioruńska-Stolzmann // *Archives of Oral Biology*. – 2011. – Vol. 56 (5). – P. 428–436.

209. Tayab, T. Evaluating the physicochemical properties and inorganic elements of saliva in caries-free and caries-active children: an in vivo study / T. Tayab, K. Rai, A.V. Kumari // *Eur. J. Paediatr. Dent*. – 2012. – Vol. 13(2). – P. 107–112.

210. Tothova, L. Salivary markers of oxidative stress and their relation to periodontal and dental status in children / L. Tothova, V. Celecová, P. Celec // *Disease Markers*. – 2013. – Vol. 34 (1). – P. 9–15.

211. Trivedi, S. Association of salivary lipid peroxidation levels, antioxidant enzymes, and chronic periodontitis / S. Trivedi, N. Lal, A.A. Mahdi, B. Singh, S. Pandey // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* – 2015. – Vol. 35. – P. e14–e19.

212. Tulonoglu, O. Total antioxidant levels of saliva in children related to caries, age and gender / O. Tulonoglu, S. Demirtas, I. Tulonoglu // *Int. J. Paediatr. Dent.* – 2006. – Vol. 16. – P. 186–191.

213. Uberos, J. Influence of the antioxidant content of saliva on dental caries in an at-risk community / J. Uberos, J.A. Alarcón, M.A. Peñalver // *British Dental Journal.* – 2008. – Vol. 205 (2, article E5). – doi: 10.1038/sj.bdj.2008.520.

214. Uribe, S. Early childhood caries-risk factors / S. Uribe // *Evid Based Dent.* – 2009. – Vol. 10(2). – P. 37–38.

215. Vadiakas, G. Case definition, aetiology and risk assessment of early childhood caries (ECC): a revisited review / G. Vadiakas // *European archives of paediatric dentistry : official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry.* – 2008. – Vol. 9 (3). – P. 114–125.

216. Vandenberghe-Descamps, M. Salivary flow decreases in healthy elderly people independently of dental status and drug intake / M. Vandenberghe-Descamps, H. Labouré, A. Prot, C. Septier, C. Tournier, G. Feron, C. Sulmont-Rossé // *J. Texture Stud.* – 2016. – Vol. 47. – P. 353–360.

217. Varvara, G. Copper-zinc superoxide dismutase activity in healthy and inflamed human dental pulp / G. Varvara, T. Traini, P. Esposito, S. Caputi, G. Perinetti // *International Endodontic Journal.* – 2005. – Vol. 38 (3). – P. 195–199.

218. Verma, P. Hormonal fingerprints: a key to early diagnosis of caries / P. Verma, A.M. Hegde, R. Narayanacharyulu // *Indian. J. Dent. Res.* – 2013. – Vol. 24. – P. 674–677.

219. Villa, A. Dental patients' self-reports of xerostomia and associated risk factors / A. Villa, A. Polimeni, L. Strohmer, D. Cicciù, E. Gherlone, S. Abati // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2011. – Vol. 142 (7). – P. 811–816.

220. Villa, A. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation / A. Villa, C.L. Connell, S. Abati // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. – 2015. – Vol. 11. – P. 45–51.

221. Vinayak, V. Adverse affects of drugs on saliva and salivary glands / V. Vinayak, R.G. Annigeri, H.A. Patel, S. Mittal // *J. Orofac. Sci.* – 2013. – Vol. 5. – P. 15–20.

222. Warren, J.J. Factors associated with dental caries in a group of American Indian children at age 36 months / J.J. Warren, D. Blanchette, D.V. Dawson, T.A. Marshall, K.R. Phipps, D. Starr, D.R. Drake // *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. – 2016. – Vol. 44 (2). – P. 154–161.

223. Wright, C.J. Microbial interactions in building of communities / C.J. Wright // *Mol. Oral Microbiol.* – 2013. – Vol. 28. – P. 83–101.

224. Yang, F. Caries experience and its association with weight status among 8-year-old children in Qingdao, China / F. Yang, Y. Zhang, X. Yuan, J. Yu, S. Chen, Z. Chen // *J. Int. Soc. Prev. Community Dent.* – 2015. – Vol. 5. – P. 52–58.

225. Zalewska, A. Antioxidant profile of salivary glands in high fat diet-induced insulin resistance rats / A. Zalewska, M. Knaś, M. Zendzian-Piotrowska, N. Waszkiewicz, J. Szulimowska, S. Prokopiuk, D. Waszkiel, H. Car // *Oral Dis.* – 2014. – Vol. 20. – P. 560–566.

226. Zalewska, A. Rheumatoid arthritis patients with xerostomia have reduced production of key salivary constituents / A. Zalewska, M. Knaś, N. Waszkiewicz, D. Waszkiel, S. Sierakowski, K. Zwierz // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* – 2013. – Vol. 115. – P. 483–490.

227. Zhang, A. Saliva metabolomics opens door to biomarker discovery, disease diagnosis, and treatment / A. Zhang, H. Sun, X. Wang // *Applied Biochemistry and Biotechnology*. – 2012. – Vol. 168(6). – P. 1718–1727.

228. Zehnder, M. Cytokine gene expression – part of host defence in pulpitis / M. Zehnder, N. Delaleu, Y. Du, M. Bickel // *Cytokine*. – 2003. – Vol. 22 (3-4). – P. 84–88.

ПРИЛОЖЕНИЯ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2644688

**Способ экспресс-выявления острого воспалительного
процесса в зубе и окружающих его тканях**

Патентообладатели: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) (RU), Гуленко Ольга Владимировна (RU), Быкова Наталья Ильинична (RU), Хагурова Сусана Батырбиевна (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2017104399

Приоритет изобретения 09 февраля 2017 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 13 февраля 2018 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 09 февраля 2037 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев



УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач
 ГБУЗ "Детская
 стоматологическая поликлиника №1"



В.А. Китов

2018 г.

АКТ

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения: алгоритм неинвазивной диагностики дисбаланса антибактериальной и неспецифической местной защиты у больных с кариесом зубов с психоневрологическими расстройствами.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация "Особенности минерального обмена, антибактериальной и антиоксидантной защиты в ротовой полости при кариесе зубов у детей с психоневрологическими расстройствами".
3. Исполнитель: аспирант кафедры фундаментальной и клинической биохимии С.Б. Хагурова.
4. Дата использования предложения: с февраля 2018 года
5. Эффективность внедрения:
Предложенный диссертантом алгоритм неинвазивной диагностики дисбаланса антибактериальной и неспецифической местной защиты у больных с кариесом зубов с психоневрологическими расстройствами дает возможность своевременного выявления латентных нарушений локального гомеостаза в ротовой полости при развитии кариозного процесса, что обеспечивает возможность персонифицированного подхода и повышает эффективность проводимых лечебных мероприятий, тем самым улучшая качество жизни. Результаты клинических испытаний свидетельствуют о высоком диагностическом эффекте предложенного алгоритма.

Зав. терапевтическим отделением

Т.В. Галстян

Автор предложения

С.Б. Хагурова



АКТ

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения: алгоритм неинвазивной диагностики дисбаланса антибактериальной и неспецифической местной защиты у больных с кариесом зубов с психоневрологическими расстройствами.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация "Особенности минерального обмена, антибактериальной и антиоксидантной защиты в ротовой полости при кариесе зубов у детей с психоневрологическими расстройствами".
3. Исполнитель: аспирант кафедры фундаментальной и клинической биохимии С.Б. Хагурова.
4. Дата использования предложения: с декабря 2017 года
5. Эффективность внедрения:
Предложенный диссертантом алгоритм неинвазивной диагностики дисбаланса антибактериальной и неспецифической местной защиты у больных с кариесом зубов с психоневрологическими расстройствами дает возможность своевременного выявления латентных нарушений локального гомеостаза в ротовой полости при развитии кариозного процесса, что обеспечивает возможность персонализированного подхода и повышает эффективность проводимых лечебных мероприятий, тем самым улучшая качество жизни. Результаты клинических испытаний свидетельствуют о высоком диагностическом эффекте предложенного алгоритма.

Зав. отделением детской стоматологии

В.В. Волобуев

Автор предложения

С.Б. Хагурова

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по учебной и воспитательной работе
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России



Т.В. Гайворонская

" 11.01.18 " 2018 г.

АКТ

об использовании предложения в учебном процессе

1. Наименование предложения: алгоритм неинвазивной диагностики дисбаланса антибактериальной и неспецифической местной защиты у больных с кариесом зубов с психоневрологическими расстройствами.

2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация "Особенности минерального обмена, антибактериальной и антиоксидантной защиты в ротовой полости при кариесе зубов у детей с психоневрологическими расстройствами".

3. Исполнитель: аспирант кафедры фундаментальной и клинической биохимии С.Б. Хагурова.

4. Дата использования предложения: с марта 2018 года

5. Эффективность внедрения:

Предложенный диссертантом алгоритм неинвазивной диагностики дисбаланса антибактериальной и неспецифической местной защиты у больных с кариесом зубов с психоневрологическими расстройствами дает возможность своевременного выявления латентных нарушений локального гомеостаза в ротовой полости при развитии кариозного процесса, что обеспечивает возможность персонализированного подхода и повышает эффективность проводимых лечебных мероприятий, тем самым улучшая качество жизни. Результаты клинических испытаний свидетельствуют о высоком диагностическом эффекте предложенного алгоритма.

Зав. кафедрой детской стоматологии,
ортодонтии и ЧЛХ

М.Н. Митропанова

Автор предложения

С.Б. Хагурова

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по научно-исследовательской работе
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

 А.Н. Редько
2018 г.

АКТ

об использовании предложения в учебном процессе

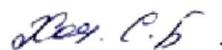
1. Наименование предложения: алгоритм неинвазивной диагностики дисбаланса антибактериальной и неспецифической местной защиты у больных с кариесом зубов с психоневрологическими расстройствами.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация "Особенности минерального обмена, антибактериальной и антиоксидантной защиты в ротовой полости при кариесе зубов у детей с психоневрологическими расстройствами".
3. Исполнитель: аспирант кафедры фундаментальной и клинической биохимии С.Б. Хагурова.
4. Дата использования предложения: с марта 2018 года
5. Эффективность внедрения:
Предложенный диссертантом алгоритм неинвазивной диагностики дисбаланса антибактериальной и неспецифической местной защиты у больных с кариесом зубов с психоневрологическими расстройствами дает возможность своевременного выявления латентных нарушений локального гомеостаза в ротовой полости при развитии кариозного процесса, что обеспечивает возможность персонифицированного подхода и повышает эффективность проводимых лечебных мероприятий, тем самым улучшая качество жизни. Результаты клинических испытаний свидетельствуют о высоком диагностическом эффекте предложенного алгоритма.

Зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией



Н.В. Колесникова

Автор предложения



С.Б. Хагурова