

DOI 10.35220/2078-8916-2020-36-2-10-16

УДК 616.314.17/18+611.08

**Г.О. Вишневська, к. мед. Н., \*З.Ш. Какабадзе,  
С.А. Шнайдер, д. мед. н.**

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

\*Тбіліський Державний Медичний Університет

### **ВІДНОВЛЕННЯ КІСТКОВОГО ПАРОДОНТАЛЬНОГО ДЕФЕКТУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИМ МАТРИКСОМ З ГІАЛУРОНОВОЮ КИСЛОТОЮ ТА ТРОМБОЦИТАРНИМИ ФАКТОРАМИ РОСТУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

Порівняльний аналіз загоєння пародонтального кісткового дефекту в ділянці молярів на нижній щелепі з використанням різних видів біологічно активних матеріалів, а саме децелюляризованої амніотичної мембрани, децелюляризованої амніотичної мембрани в поєднанні з факторами росту PRP і децелюляризованої амніотичної мембрани в поєднанні з факторами росту PRP і гіалуроновою кислотою, показав, що регенерація кісткового дефекту при ушиванні його слизовою оболонкою за 2 місяці відбувається у всіх порівняльних групах. Але якість отриманої кістки дуже відрізняється за наявністю кількості кровоносних судин. Так в першій групі (контрольній) судини практично відсутні, а в 3 і 4 групі наявність судин відзначається на препаратах вже з 14 доби. Так само і сам процес створення новосформованої кістки відбувається швидше в 3 і 4 групах порівняно з 1 і 2. Після проведених морфологічних досліджень можна рекомендувати застосування біологічно активних матеріалів в комбінації з факторами росту PRP та гіалуроновою кислотою для регенерації кісткових пародонтальних дефектів.

**Ключові слова:** фактори росту PRP, гіалуронова кислота, регенерація, неоангеогенез, пародонтальний дефект.

**А.А. Вишневская, \*З.Ш. Какабадзе,  
С.А. Шнайдер**

Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Национальной академии медицинских наук Украины»

\*Тбилисский Государственный Медицинский Университет

### **ВОССТАНОВЛЕНИЕ КОСТНОГО ПАРОДОНТАЛЬНОГО ДЕФЕКТА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМ МАТРИКСОМ С ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ И ТРОМБОЦИТАРНЫМИ ФАКТОРАМИ РОСТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Сравнительный анализ заживления пародонтального костного дефекта в области моляров на нижней челюсти с использованием различных видов биологиче-

ски активных материалов, а именно децелюляризованной амниотической мембраны, децелюляризованной амниотической мембраны в сочетании с факторами роста PRP и децелюляризованной амниотической мембраны в сочетании с факторами роста PRP и гиалуроновой кислотой, показал, что регенерация костного дефекта при ушивании его слизистой оболочкой за 2 месяца происходит во всех группах сравнения. Но качество полученной кости очень отличается по наличию количества кровеносных сосудов. Так в первой группе (контрольной) сосуды практически отсутствуют, а в 3 и 4 группах наличие сосудов отмечается на препаратах уже с 14 суток. Так же сам процесс образования вновь сформированной кости происходит быстрее в 3 и 4 группах в сравнении с 1 и 2. После проведенных морфологических исследований можно рекомендовать применение биологически активных материалов в комбинации с факторами роста PRP и гиалуроновой кислотой для регенерации костных пародонтальных дефектов.

**Ключевые слова:** факторы роста PRP, гиалуроновою кислота, регенерація, неоангеогенез, пародонтальний дефект.

**G.A. Vyshnevskaya, \*Z.Sh. Kakabadze,  
S.A. Schneider**

State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Science of Ukraine»

\*Tbilisi State Medical University

### **THE RESTORATION OF A BONE PERIODONTAL DEFECT WITH A BIOLOGICALLY ACTIVE MATRIX WITH HYALURONIC ACID AND PLATELET GROWTH FACTORS IN THE EXPERIMENT**

#### **ABSTRACT**

A comparative analysis of the healing of a periodontal bone defect in the area of molars in the lower jaw using various types of biologically active materials, namely, a decellularized amniotic membrane, a decellularized amniotic membrane in combination with PRP growth factors and a decellularized amniotic membrane in combination with PRP growth factors and hyaluronic acid, that regeneration of a bone defect when suturing it with a mucous membrane in 2 months occurs in all comparison groups. But the quality of the resulting bone is very different in the number of blood vessels. So in the first group (control) vessels are practically absent, and in groups 3 and 4 the presence of vessels is noted on the preparations already from 14 days. Also, the process of formation of a newly formed bone itself occurs faster in groups 3 and 4 compared with groups 1 and 2. After morphological studies, it is possible to recommend the use of biologically active materials in a combination of PRP and hyaluronic acid growth factors for the regeneration of oblique periodontal defects.

**Key words:** PRP growth factors, hyaluronic acid, regeneration, neoanogenesis, periodontal defect.

Сучасна стоматологія широко використовує велику кількість регенеративних матеріалів таких як алотрансплантати, ксенотрансплантати та синтетичні матеріали для загоєння пародонтальних дефектів. Крім того є біологічно активні мембрани, які також застосовують для регенерації пародонта. Науково доведено, що ці замісники кістки мають остеокондуктивні властивості при загоєнні дефектів та слугують механічним каркасом для формування нової кістки [1]. Тромбоцитарні фактори росту PRP такі як трансформуючий фактор росту- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), фактор росту тромбоцитів (PDGF), судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), інсуліноподібний фактор росту (IGF), епітеліальний фактор росту (EGF) та фактор росту фібробластів- $\beta$  (FGF- $\beta$ ) мають потенціал для покращення загоєння ран за рахунок посилення неоангіогенеза, проліферації та диференціювання [2]. Алогенний амніотичний матрикс є тонкою, пружною, прозорою, абсорбуючою мембраною яка має велику кількість факторів росту, індукує ангіогенез, поліпшує міграцію клітин, має протизапальні, антимікробні та імуностимулюючі властивості які допомагають прискорити формування нової тканини [3-6].

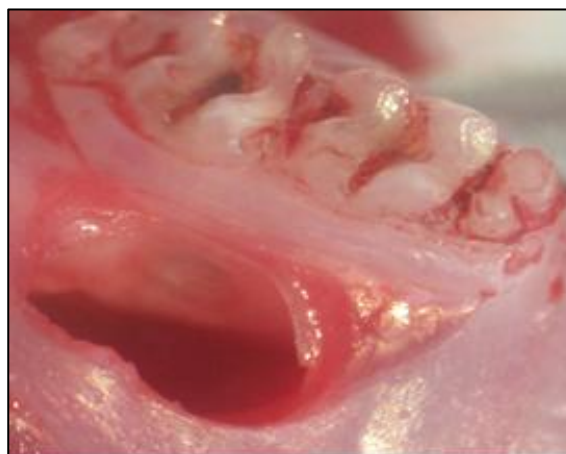
В літературі можна знайти велику кількість публікацій, які оцінюють вплив біологічно активних матеріалів на регенерацію тканин пародонта та результати цих досліджень часто суперечливі [7]. Тому і зараз лишається відкритим питання про те чи доцільно застосовувати біологічно активні препарати для прискорення регенерації пародонтального дефекту.

**Мета дослідження.** Оцінка додаткових біологічно активних матеріалів, таких як децелюляризована амніотична мембрана, фактори росту PRP та гіалуронова кислота для відновлення кісткової тканини при пародонтальних дефектах в експерименті.

**Матеріали і методи дослідження.** Для досліджень в якості експериментальної тварини були обрані 96 білих лабораторних щурів лінії Вістар, обох статей, масою 200-250 г і 1 щур був донором для отримання крові для виготовлення PRP. Після евтаназії шляхом внутрішньочеревного введення летальної дози 0,5 % розчину тіопенталу натрію у щура збирали кров в пробірку, яку потім поміщали в центрифугу Kokusan H-9R (Японія). Виконували центрифугування в режимі 1600 обертів протягом 20 хвилин при температурі 29°C. Після центрифугування з пробірки відбирали верхній і середній шари і переносили їх в чисту пробірку, яку поміщали в центрифугу, і виконували друге центрифугування в режимі 400 обертів протягом 15 хвилин. Таким чином була отримана плазма, розділена на 2 фракції: верхній шар – плазма, збіднена тромбоцитами; нижній

шар – плазма, збагачена тромбоцитами. Для отримання біологічно-активної мембрани в комбінації з факторами росту PRP та гіалуроновою кислотою 1 мл PRP змішували з 0,5 мл гіалуронової кислоти в стерильній чашці. Ліофілізовану амніотичну мембрану поміщали в чашку Петрі і проводили регідратацію 0,9 % розчином NaCl протягом 40 хвилин. Далі, регідровану амніотичну мембрану поміщали на стерильний столик і покривали її передню поверхню PRP з гіалуроновою кислотою. Після цього мембрану перевертали і покривали зворотній бік мембрани також використовуючи PRP і гіалуронову кислоту.

Тварини були розділені на 4 групи по 24 в кожній. Всім тваринам попередньо створювали моделі дефекту кістки альвеолярного відростка нижньої щелепи. В умовах загальної анестезії слизову оболонку і окістя альвеолярного відростка нижньої щелепи відшаровували від кістки, створюючи повношаровий клапоть і хірургічним бором з водяним охолодженням (швидкість обертання 10000 оборотів) створювали дефект кістки з вестибулярної сторони в ділянці молярів на нижній щелепі (мал. 1). Після формування дефекту кістки округлої форми, діаметром 3 мм у тварин першої групи (n = 24, 12 самців і 12 самок) відсепарований клапоть повертали на місце (мал. 2) та ушивали його вузловими швами з використанням атравматическої голки 7/0 (Ethicon). Ця група була контрольною.



Мал. 1. Дефект кістки з вестибулярної сторони в ділянці молярів на нижній щелепі.

Тваринам другої групи (n = 24, 12 самців і 12 самок) дефект кістки відновлювали децелюляризованою регідрованою амніотичною мембраною, і закривали відсепарованим клаптем, який фіксували вузловими швами з використанням атравматическої голки 7/0 (Ethicon). Розмір і форма амніотичної мембрани була адаптована до розміру дефекту.

Тваринам третьої групи (n = 24, 12 самців і 12 самок) дефект кістки відновлювали децелю-

лярізованною регідрованою амніотичною мембраною з нанесеним на її поверхню PRP.



Мал. 2. Дефект кістки покривали слизовою та ушивали вузловими швами.

Тваринам четвертої групи (n = 24, 12 самців і 12 самок) дефект кістки відновлювали децелюлярізованною регідрованою амніотичною мембраною з нанесеним на її поверхню PRP та гіалуроновою кислотою.

У другій, третій і четвертій групах після відновлення дефекту кістки ДАМ, ДАМ + PRP і ДАМ + PRP + ГК закривали відсепарованим клаптом, який фіксувався вузловими швами з використанням атравматичної голки 7/0 (Ethicon).

Після операції тварини утримувалися в стандартних умовах віварію і виводилися з експерименту на 7, 14, 20 добу та 2 місяці після операції внутрішньочеревною ін'єкцією летальної дози 0,5 % розчину тіопенталу натрію.

Оцінку регенерації кісткового дефекту проводили за допомогою морфологічних досліджень. Посічені тканини поміщали в 10 % розчин формаліну, потім заливали в парафінові блоки і готували зрізи товщиною 5 мкм. Зрізи фарбували гематоксилін-еозин. Візуалізацію мікропрепаратів проводили на світловому мікроскопі (Олімпус, Японія).

**Результати та їх обговорення.** В групі з природньою регенерацією кісткової тканини на 7-й день було виявлено, що отвір частково заповнено елементами крові, на деяких ділянках в дефекті кістки були присутні елементи сполучної і грануляційної тканини (мал. 3.). На 14-й день на тлі грануляційної тканини зазначалась наявність острівців хрящової тканини. Також можна відзначити наявність в дефекті ділянок молоді кісткової тканини (мал. 4.). На 20-й день кістковий дефект практично повністю був закритий молодію кістковою тканиною, в якій зазначалося хаотичне розташування кісткових балок (мал. 5.). Через 2 місяці кістковий дефект був повністю закритий кістковою тканиною. Про наявність де-

фекту можна було судити по збереженому хаотичному розташуванню кісткових балок (мал. 6.).

При закритті кісткового дефекту децелюлярізованною і ліофілізованою амніотичною мембраною (друга група) відзначався процес активної регенерації. Так як амніотична мембрана людини має гладку поверхню, добре розташовується в ділянці дефекту кістки, заповнюючи його. На мікропрепаратах на 7 день дослідження можна виявити наявність частково збереженої мембрани з великою кількістю клітинних елементів крові (мал. 7.).

На 14-й день, отвір було частково закрито новоствореною кістковою тканиною з наявністю кровоносних судин по межі дефекту. Багатоядерні клітини остеобласти та неангеогенез судин (мал. 8.).

На 20-й день кістковий дефект був закритий новоствореною кістковою тканиною з великою кількістю кровоносних судин. В полі зору на препаратах відмічалась велика кількість клітин остеобластів (мал. 9.).

Через 2 місяці зазначалося наявність сформованої кісткової тканини в області дефекту, в полі зору були остецити та судини. (мал. 10.).

У третій групі щурів після закриття кісткового дефекту децелюлярізованною і ліофілізованою амніотичною мембраною з PRP вже через тиждень з'являлась наявність великої кількості ділянок новосформованої кістки, але при цьому можна було виявити і велику кількість запальних клітинних елементів (мал. 11.).

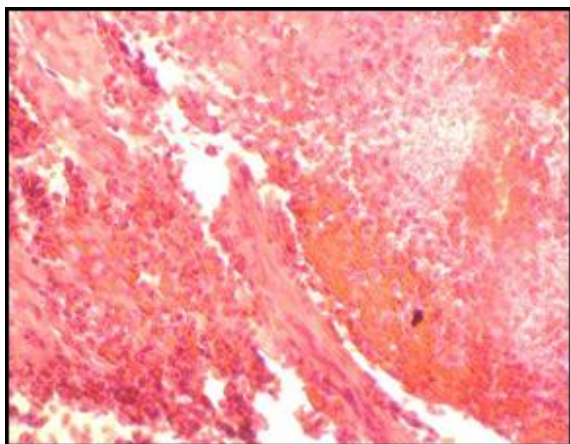
На 14-й день дефект кістки був закритий молодію кістковою тканиною з великою кількістю повнокровних кровоносних судин по краю дефекту. Клітинні елементи, що вказують на наявність запалення, були відсутні. В полі зору були присутні остеобласти та судини (мал. 12.).

На 20-й день отвір в кістці було повністю закрито кістковою тканиною з хаотично розташованими кістковими балками, кісткова тканини відрізнялась від попередніх двох груп великою кількістю кровоносних судин (мал. 13.).

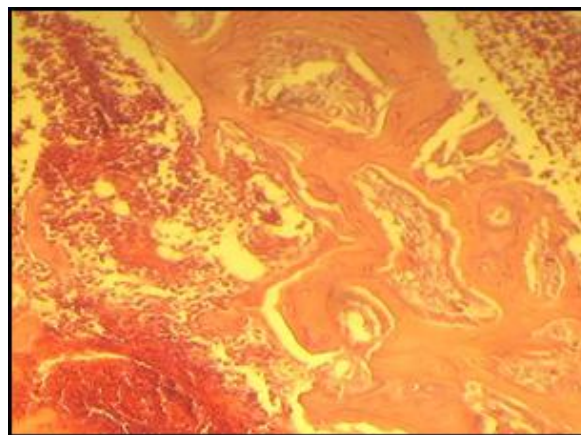
Через 2 місяці, як і в інших двох групах, під час гістологічного дослідження відзначалась сформована кісткова тканина (мал. 14.).

У четвертій групі тварин після закриття кісткового дефекту децелюлярізованою і ліофілізованою амніотичною мембраною з гелем PRP та гіалуроновою кислотою вже через 7 днів зазначалась наявність великої кількості ділянок «молодої» кістки, але при цьому також були присутні запальні елементи (мал. 15.).

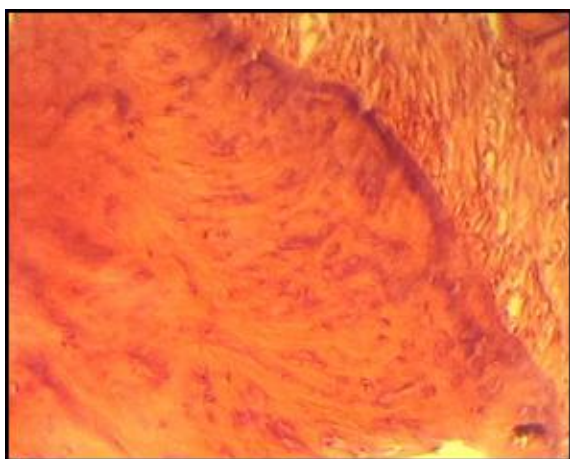
На 14-й день дефект кістки був закритий відновленою кістковою тканиною з великою кількістю кровоносних судин, але все ще лишались в полі зору елементи запалення (мал. 16.).



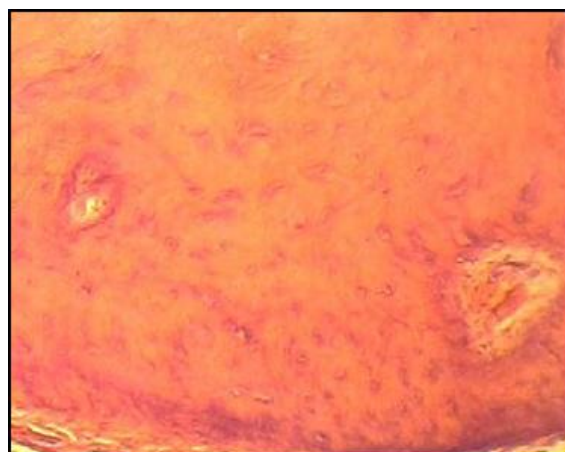
Мал. 3. Регенерація кісткового дефекту нижньої щелепи при природному ході репаративного процесу, 7 доба. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення x 200.



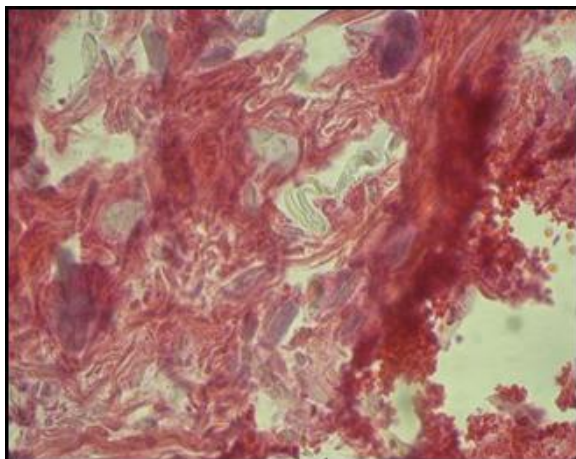
Мал. 4. Регенерація кісткового дефекту нижньої щелепи при природному ході репаративного процесу, 14 доба. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення x 200.



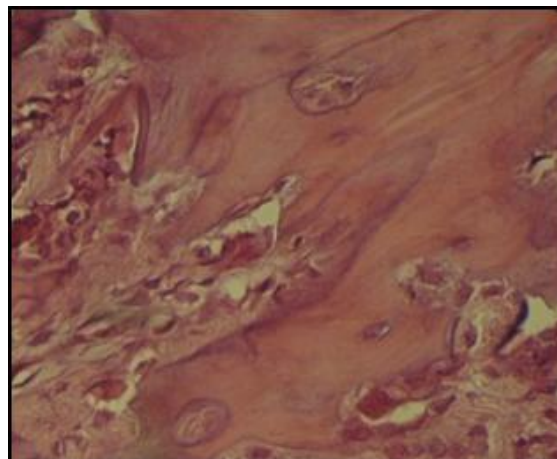
Мал. 5. Регенерація кісткового дефекту нижньої щелепи при природному ході репаративного процесу, 20 доба. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення x 200.



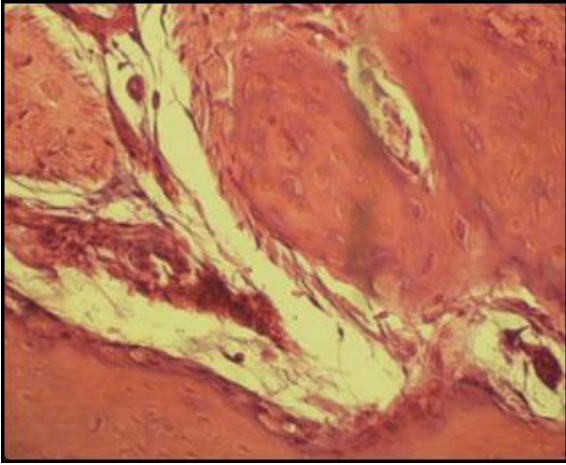
Мал. 6. Регенерація кісткового дефекту нижньої щелепи при природному ході репаративного процесу, 2 місяці. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення x 200.



Мал. 7. Регенерація при закритті кісткового дефекту децелюляризованою і ліофілізованою амніотичною мембраною, 7 доба. Забарвлення гематоксилін- еозин. Збільшення x 200.



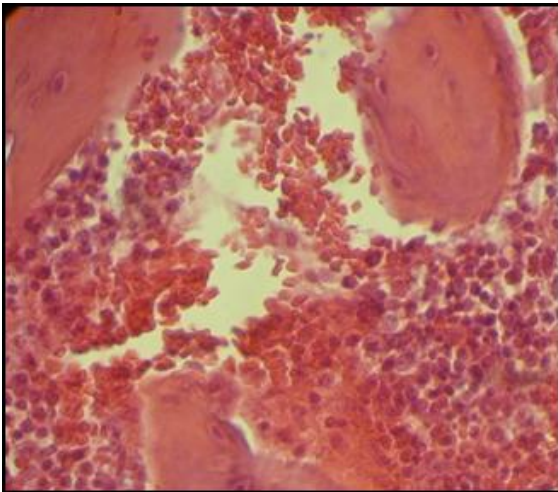
Мал. 8. Регенерація при закритті кісткового дефекту децелюляризованою і ліофілізованою амніотичною мембраною, 14 доба. Забарвлення гематоксилін- еозин. Збільшення x 200.



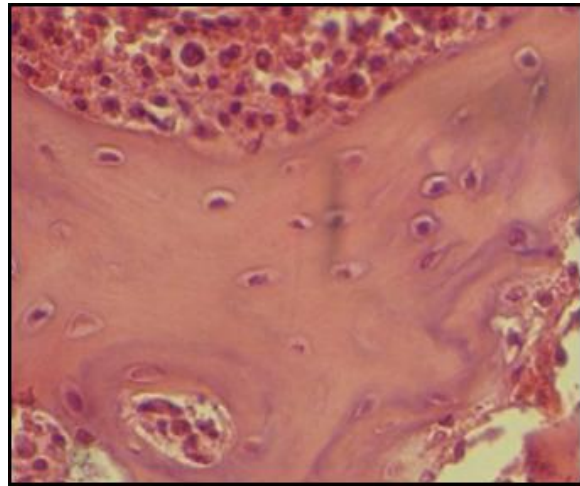
Мал. 9. Регенерація при закритті кісткового дефекту децелюляризованою і ліофілізованою амніотичною мембраною, 20 доба. Забарвлення гематоксилін- еозин. Збільшення x 200.



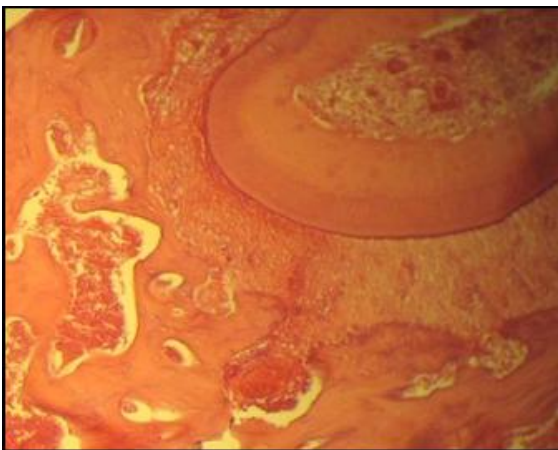
Мал. 10. Регенерація при закритті кісткового дефекту децелюляризованою і ліофілізованою амніотичною мембраною, 2 місяці. Забарвлення гематоксилін- еозин. Збільшення x 200.



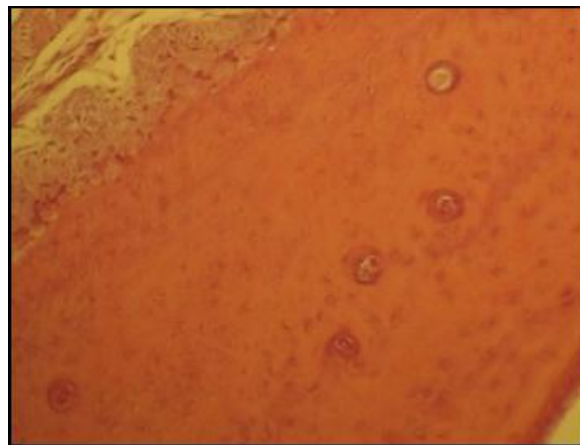
Мал. 11. Регенерація при закритті кісткового дефекту децелюляризованою і ліофілізованою амніотичною мембраною з PRP, 7 доба. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення x 200.



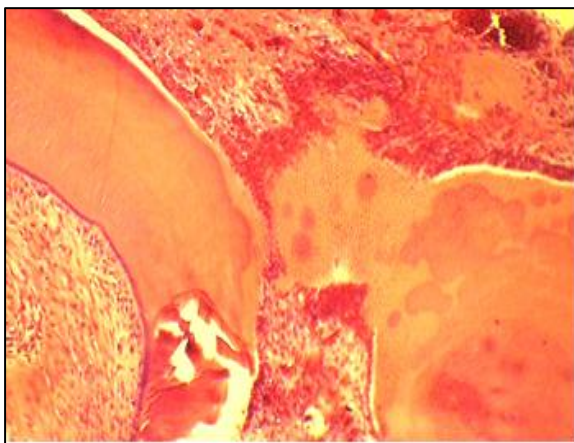
Мал. 12. Регенерація при закритті кісткового дефекту децелюляризованою і ліофілізованою амніотичною мембраною з PRP, 14 доба. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення x 200.



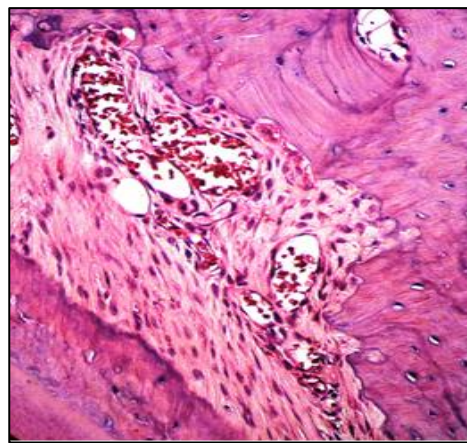
Мал. 13. Регенерація при закритті кісткового дефекту децелюляризованою і ліофілізованою амніотичною мембраною з PRP, 20 доба. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення x 200.



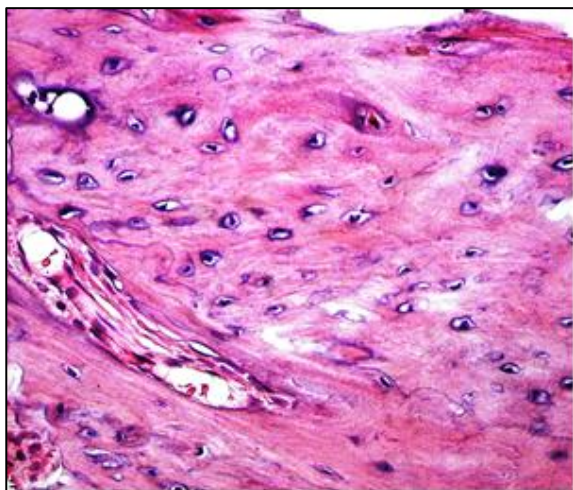
Мал. 14. Регенерація при закритті кісткового дефекту децелюляризованою і ліофілізованою амніотичною мембраною з PRP, 2 місяці. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення x 200.



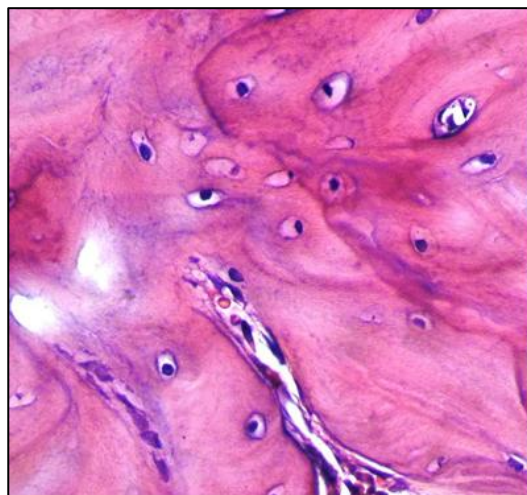
Мал.15. Регенерація при закритті кісткового дефекту децелюляризованою і ліофілізованою амніотичною мембраною з PRP та гіалуроновою кислотою, 7 доба. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення x 200.



Мал.16. Регенерація при закритті кісткового дефекту децелюляризованою і ліофілізованою амніотичною мембраною з PRP та гіалуроновою кислотою, 14 доба. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення x 200.



Мал. 17. Регенерація при закритті кісткового дефекту децелюляризованою і ліофілізованою амніотичною мембраною з PRP та гіалуроновою кислотою, 20 доба. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення x 200.



Мал. 18. Регенерація при закритті кісткового дефекту децелюляризованою і ліофілізованою амніотичною мембраною з PRP та гіалуроновою кислотою, 2 місяці. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення x 200.

На 20-й день ділянку дефекту було повністю відновлено кістковою тканиною зі сформованими судинами (мал. 17.) .

Через 2 місяці під час морфологічного дослідження у препаратах була наявна сформована кісткова тканина (мал. 18.).

**Висновки.** Таким чином, за результатами гістологічних досліджень можна зробити висновок, що регенерація кісткового дефекту через 2 місяці відбулась у всіх трьох групах. Але на 14-й день в першій групі, на відміну від другої, третьої та четвертої груп, практично не відзначається судин. У третій групі на відміну від другої на 7-й день відзначається наявність запальних елементів, але при цьому вже виявляються ділянки новоформованої кістки, що вказує на активну регенерацію кісткової тканини. В четвертій групі

так само довше ніж у 1 та 2 групах присутні елементи запалення, але і в більш ранні строки відмічається поява новоформованої кістки та більша кількість судин. Що дає можливість рекомендувати використання додаткових біологічно активних матеріалів, децелюляризованої амніотичної мембрани, факторів росту PRP та гіалуронової кислоти для відновлення кісткової тканини при пародонтальних дефектах.

**Висновки.** Таким чином, за результатами гістологічних досліджень можна зробити висновок, що регенерація кісткового дефекту через 2 місяці відбулась у всіх трьох групах. Але на 14-й день в першій групі, на відміну від другої, третьої та четвертої груп, практично не відзначається судин. У третій групі на відміну від другої на 7-й день відзначається наявність запальних еле-

ментів, але при цьому вже виявляються ділянки новосформованої кістки, що вказує на активну регенерацію кісткової тканини. В четвертій групі так само довше ніж у 1 та 2 групах присутні елементи запалення, але і в більш ранні строки відмічається поява новосформованої кістки та більша кількість судин. Що дає можливість рекомендувати використання додаткових біологічно активних матеріалів, децелюляризованої амніотичної мембрани, факторів росту PRP та гіалуронової кислоти для відновлення кісткової тканини при пародонтальних дефектах.

#### REFERENCES

1. **Kao R. T., Conte G., Nishimine D. et al.** Tissue engineering for periodontal regeneration. Journal of the California Dental Association. 2005;3(33): 205–215.
2. **Dohan D. M., Choukroun J., A. Diss et al.** Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 2006; 3(101): E37–E44.
3. **Rana M. P., Mehrotra N.** Human amniotic membrane: hope in periodontal regeneration. International Journal of Science and Research (IJSR). 2016;4(5): 564–569.
4. **Mishra S., Singh S.** Human amniotic membrane: Can it be a ray of hope in periodontal regeneration? Indian Journal of Medical Research, vol. 3, no. 9, pp. 118–121, 2014.
5. **Niknejad H., Peirovi H., Jorjani M. et al.** Properties of the Amniotic membrane for potential use in tissue engineering. European Cells & Materials Journal. 2008; 1(5):88-89.
6. **Takizawa S., Yamamoto T., Honjo K.I., Sato Y., Nakamura K., Yamamoto K., Adachi T., Uenishi T., Oseko F., Amemiya T., Yamamoto Y., Kumagai W., Kita M., Kanamura N.** Transplantation of dental pulp-derived cell sheets cultured on human amniotic membrane induced to differentiate into bone. Oral Dis. 2019 Jul;25(5):1352-1362. doi: 10.1111/odi.13096. Epub 2019 Apr 29.
7. **Zhou S., Sun C., Huang S., Wu X., Zhao Y., Pan C., Wang H., Liu J., Li Q., Kou Y.** Efficacy of Adjunctive Bioactive Materials in the Treatment of Periodontal Intra-bony Defects: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2018 May 27;2018:8670832. doi: 10.1155/2018/8670832. eCollection 2018.

Надійшла 11.05.2020



DOI 10.35220/2078-8916-2020-36-2-16-22

УДК 616.311+599.323.4:591.13

**В.С. Иванов, к.мед.н., С.А. Шнайдер, д.мед.н.,  
О.В. Деньга, д.мед.н., Е.К. Ткаченко, к.биол.н.**

Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Национальной академии медицинских наук Украины»

### КОРРЕКЦИЯ КОМПЛЕКСАМИ АНТИГИПОКСАНТОВ И АНТИОКСИДАНТОВ СОСТОЯНИЯ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ И ТКАНЕЙ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ ГИПОКСИИ И КАРИЕСОГЕННОГО РАЦИОНА

*Цель.* Изучение влияния комплекса диетических добавок, содержащих янтарную кислоту и глицин, на состояние зубочелюстной системы и тканей ротовой полости крыс в условиях действия внутриутробной гипоксии и кариезогенного рациона.

*Материалы и методы.* Объектами исследования служили 57 белых крыс линии Вистар. В 4-х группах у крыс-самок в течении 10 дней беременности воспроизвели тканевую гипоксию. После рождения крысят в 1-мес возрасте сажали на кариезогенный рацион. В продолжении 30 дней крысы на фоне полученных экспериментальных воздействий получали *per os* растворы смеси комплексов диетических добавок «Янтарная кислота» и «Глицин».

*Выводы.* Результаты проведенных исследований по влиянию сочетанного действия янтарной кислоты и глицина в условиях воспроизведения гипоксии и содержания потомства от этих крыс на кариезогенном рационе продемонстрировали значительное кариес-профилактическое и пародонто-протекторное действие.

*Ключевые слова:* тканевая внутриутробная гипоксия, кариезогенный рацион, антигипоксические и антиоксидантные эффекты, зубочелюстная система, крысы.

**В.С. Иванов, С.А. Шнайдер, О.В. Деньга,  
Е.К. Ткаченко,**

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

### КОРРЕКЦІЯ КОМПЛЕКСАМИ АНТИГИПОКСАНТІВ І АНТИОКСИДАНТІВ СТАНУ ЗУБОЩЕЛЕПНОЇ СИСТЕМИ І ТКАНИН РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ЩУРІВ В УМОВАХ ДІЇ ГІПОКСІЇ ТА КАРИЕСОГЕННОГО РАЦІОНУ

*Мета* – вивчення впливу комплексу дієтичних добавок, що містять буриштинову кислоту і глицин, на стан зубощелепної системи і тканини ротової порожнини щурів в умовах дії внутрішньоутробної гіпоксії і карієсогенного раціону.