

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЛИ

Сергей Станиславович

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИХ ЛЕЧЕНИЕ У
ЖЕНЩИН В РАННИЙ ПЕРИОД ХИРУРГИЧЕСКОЙ
МЕНОПАУЗЫ**

14.01.14 — Стоматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д-р мед. наук, проф.,
ОРЕШАКА Олег Васильевич

Барнаул—2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. РОЛЬ ЭСТРОГЕНОВ В ПОДДЕРЖАНИИ ГОМЕОСТАЗА ПОЛОСТИ РТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	10
1.1. Состав смешанной слюны и ее значение в сохранении гомеостаза полости рта.....	10
1.2. Диагностическая ценность слюны.....	17
1.3. Влияние дефицита эстрогенов на слюнные железы и стоматологический статус.....	22
Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И ИСПОЛЬЗОВАННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
2.1. Организация исследования и общая характеристика пациенток	28
2.2. Тип исследования.....	28
2.3. Критерии включения.....	28
2.4. Критерии исключения.....	29
2.5. Дизайн исследования.....	29
2.6. Критерии досрочного прекращения исследования.....	31
2.7. Методы исследования.....	32
2.7.1. Оценка стоматологического статуса.....	32
2.7.2. Исследование скорости секреции, состава и свойств смешанной слюны.....	38
2.7.3. Цитологическое исследование.....	40
2.7.4. Микробиологическое исследование.....	41
2.7.5. Оценка гормонального статуса.....	44
2.8. Лечебно-профилактические мероприятия.....	45
2.9. Методы статистической обработки материала.....	46
Глава 3. ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН В РАННИЕ	

СРОКИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗЫ.....	47
Глава 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОЧЕТАННОГО ЛЕЧЕНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН В РАННИЙ ПЕРИОД ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗЫ.....	66
Глава 5. ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ СМЕШАННОЙ СЛЮНЫ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН В РАННИЙ ПЕРИОД ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗЫ.....	82
Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	90
ВЫВОДЫ.....	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	121

ВВЕДЕНИЕ

Ведущая роль в поддержании гомеостаза полости рта принадлежит слюне. Слюна как естественная жидкая биологическая среда, оказывает огромное влияние на слизистую оболочку полости рта, твердые ткани зубов, ткани пародонта, их микробный пейзаж [16; 59].

Рядом исследований доказано, что слюнные железы меняют свое строение и функцию при различных колебаниях половых стероидов, что приводит и к качественным изменениям состава их секрета [64; 75; 124]. Помимо обильного поступления гормонов с кровотоком в силу высокой васкуляризации, ткани ротовой полости имеют дополнительный источник свободных эстрогенов — главных женских половых гормонов, содержащихся в слюне [15; 133].

Дефицит эстрогенов у женщин во время менопаузы оказывает такой же существенный эффект на ткани ротовой полости, как и на другие органы и системы женского организма благодаря наличию специфических ядерных рецепторов к эстрогенам в эпителии слизистой оболочки полости рта (СОПР) и десен, связках и сосудах пародонта, в тканях челюстных костей и височно-нижнечелюстных суставов, в клетках ацинусов и протоков слюнных желез [70; 140; 145].

Изменения стоматологического статуса, возникающие при дефиците эстрогенов у женщин с естественной менопаузой, которая представляет собой, как правило, плавный, генетически запрограммированный процесс с присущими для него механизмами адаптации, были изучены ранее [66; 119]. Хирургическая менопауза, представляющая собой одномоментное полное выключение функции яичников, является сильнейшим биологическим стрессом для организма [42]. Абсолютный и внезапный дефицит женских половых гормонов приводит к дезадаптации в нейроэндокринной системе. Развивающаяся при этом симптоматика выражена сильнее, чем при естественной менопаузе [18].

Изменения экзокринной функции слюнных желез, возникающие в ответ на резкий дефицит эстрогенов при хирургической менопаузе и способствующие развитию и прогрессированию стоматологических нарушений, прежде всего, воспалительных заболеваний тканей пародонта, остаются малоизученными. В связи с этим является актуальным поиск неинвазивных тестов, позволяющих прогнозировать развитие стоматологических заболеваний на ранних этапах, а также разработка оптимальных методов их лечения.

Цель исследования

Разработать прогностические критерии развития стоматологических заболеваний у женщин в ранний период хирургической менопаузы для оптимизации их лечения.

Задачи исследования

1. Изучить физические и биохимические параметры смешанной слюны и клиничко-лабораторные показатели состояния полости рта у женщин в ранний период хирургической менопаузы без гормональной коррекции.
2. Оценить клиническую эффективность лечения стоматологических заболеваний у женщин в ранний период хирургической менопаузы, проводимого на фоне системной заместительной эстрогенотерапии.
3. Определить взаимосвязь изменений параметров смешанной слюны с показателями стоматологического статуса путем корреляционного анализа у женщин в ранний период хирургической менопаузы.
4. Разработать алгоритм оказания стоматологической помощи женщинам в ранний период хирургической менопаузы.

Научная новизна

Выявлена тесная взаимосвязь между прогрессирующими нарушениями экзокринной функции слюнных желез и воспалительными заболеваниями пародонта у женщин в течение первого года хирургической менопаузы.

Установлена совокупность клинико-лабораторных критериев, позволяющих определить риск развития стоматологических заболеваний у женщин в ранний период хирургической менопаузы (патент на изобретение № 2568583 от 16.07.2014 г. «Способ прогнозирования риска развития патологических изменений в тканях пародонта и слюнных железах у женщин при эстрогендефицитных состояниях»).

Доказана выраженная эффективность лечения стоматологических заболеваний у женщин в ранний период хирургической менопаузы, проводимого на фоне системной заместительной гормональной терапии трансдермальным гелем «Эстрожель».

На основе клинико-лабораторных диагностических критериев риска развития стоматологических заболеваний у женщин в ранний период хирургической менопаузы разработан дифференцированный подход к выбору комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

Практическая ценность работы

Разработан алгоритм оказания стоматологической помощи женщинам в ранний период хирургической менопаузы, включающий определение риска развития патологических изменений в полости рта по концентрации эстрадиола в смешанной слюне и скорости ее секреции, а также предусматривающий дифференцированный подход к проведению лечебно-профилактических мероприятий.

Показана более выраженная эффективность стоматологического лечения ксеростомии, воспалительных заболеваний тканей пародонта у женщин в ранний

период хирургической менопаузы на фоне применения эстрадиолсодержащего трансдермального геля «Эстрожель».

Положения, выносимые на защиту

1. У женщин в течение первого года хирургической менопаузы выявлены нарушения функции слюнных желез и изменения состава их секрета, ведущие к прогрессированию воспалительных процессов в тканях пародонта, угнетению неспецифической резистентности полости рта, нарушению динамического равновесия микробного пейзажа.

2. Лечение стоматологических заболеваний у женщин в ранний период хирургической менопаузы более эффективно на фоне использования системной заместительной гормональной терапии в виде трансдермального геля «Эстрожель».

3. Совокупность показателей скорости секреции смешанной слюны и концентрации в ней эстрадиола позволяет прогнозировать риск развития стоматологических заболеваний у женщин в ранний период хирургической менопаузы.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 5 — в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ; 2 — в иностранной печати.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Алтайского государственного медицинского университета, в рамках отраслевой региональной программы «Стоматологическое здоровье населения Алтайского края». Номер государственной регистрации 01200101661. УДК 616.31-07:618.173-089.

Получен патент на изобретение «Способ прогнозирования риска развития патологических изменений в тканях пародонта и слюнных железах у женщин при эстрогендефицитных состояниях» № 2568583 от 16.07.2014 (приложение А).

Апробация работы

Основные результаты диссертационного исследования представлены на День науки Алтайского государственного медицинского университета (г. Барнаул, февраль 2013 г.); XIX Международном семинаре-выставке «Новые материалы и оборудование, технологии их применения в стоматологической практике» (г. Омск, март 2013 г.); XV научно-практической конференции «Молодежь — Барнаулу» (г. Барнаул, ноябрь 2013 г.); Всероссийском симпозиуме «Новые технологии в стоматологии» (г. Новосибирск, ноябрь 2013 г.); День Российской науки, посвященный 60-летию Алтайского государственного медицинского университета (г. Барнаул, февраль 2014 г.); VII Всероссийской научно-практической конференции «Инновационные подходы к образованию, науке и практике в стоматологии» (г. Красноярск, март 2014 г.); IV Итоговой конференции НОМУиС, посвященной 60-летию АГМУ (г. Барнаул, май 2014 г.); III Всероссийской конференции сиалологов СТАР (г. Барнаул, июнь 2014 г.); секции СТАР «Студенты-стоматологи и молодые врачи» VI Международного стоматологического симпозиума (г. Москва, октябрь 2014 г.); Всероссийском симпозиуме «Новые технологии в стоматологии» (г. Новосибирск, ноябрь 2014 г.); I Межрегиональной стоматологической конференции студентов и молодых ученых (г. Новосибирск, май 2015 г.); Всероссийском стоматологическом форуме «Стоматологическое образование. Наука. Практика» в рамках Дентал-Ревю (г. Москва, февраль 2016 г.).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в учебный процесс студентов стоматологического факультета; в образовательную программу клинической ординаторы по ортопедической стоматологии Алтайского государственного медицинского университета; в практику работы КГБУЗ «Краевая стоматологическая поликлиника» г. Барнаула, КГБУЗ «Стоматологическая поликлиника № 1, г. Барнаул», «Стоматологическая поликлиника» ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Работа изложена на 121 странице компьютерного текста, иллюстрирована 24 таблицами и 14 рисунками. Список литературы включает 157 источников, из них 89 отечественных и 68 иностранных.

Глава 1.

РОЛЬ ЭСТРОГЕНОВ В ПОДДЕРЖАНИИ ГОМЕОСТАЗА ПОЛОСТИ РТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Состав смешанной слюны и ее значение в сохранении гомеостаза полости рта

Гомеостаз характеризуется способностью сохранять постоянство внутреннего состояния системы благодаря скоординированным реакциям, направленным на сохранение динамического равновесия [83]. Механизмы регуляции, поддерживающие гомеостаз, протекают на разных уровнях: внутриклеточном, на уровне эндокринной и нервной системы. Все три уровня теснейшим образом взаимосвязаны и функционируют как единая система [128].

Ведущая роль в поддержании гомеостаза полости рта принадлежит слюне. Слюна, как естественная жидкая биологическая среда, оказывает огромное влияние на твердые ткани зубов, слизистую оболочку рта и ткани пародонта. Поддержание гомеостаза ротовой полости осуществляется за счет активных компонентов слюны, участвующих в реализации ее многочисленных функций (таблица 1) [28; 106].

Смешанная слюна представляет собой смесь секретов больших и малых слюнных желез с микроорганизмами полости рта и продуктами их жизнедеятельности, клетками слущенного эпителия, лейкоцитами, остатками пищи, жидкостью зубодесневого желобка и бронхиальными секретами [12; 47].

Таблица 1 — Функции слюны и обеспечивающие их компоненты

Функция	Компоненты, обеспечивающие выполнение функции
Защитная - антимикробная - иммунологическая - пелликулообразующая - смазывающая - смачивающая	лизоцим, лактоферрин, пероксидазы, ДНК-азы, РНК-азы, протеазы; IgA, IgG, IgM, белки системы комплемента, клеточные факторы защиты; муцины, белки богатые пролином, вода; муцины, статерины, белки богатые пролином; вода
Буферная	гидрокарбонаты, фосфат ионы, белки
Минерализующая	фосфор, кальций, белки богатые пролином, статерины
Пищеварительная	муцины, протеиназы, нуклеазы, амилаза, липаза, вода
Регуляторная	биологически активные вещества, гормоны

Слюна — не ультрафильтрат плазмы крови, а комплекс жидкостей, формирующихся в ходе активных энергозатратных процессов. Обменные процессы, обеспечивающие образование секрета в тканях слюнных желез, интенсивней метаболических процессов в клетках печени [30]. Формирование секрета слюнных желез происходит в несколько этапов: образование изотонического раствора; синтез специфических компонентов слюны, в том числе, белков; реабсорбция большей части ионов Na^+ , Cl^- ; секреция K^+ , HCO_3^- , небольшого количества белка [76].

Смешанная слюна – вязкая, бесцветная, непрозрачная жидкость, в составе которой содержится 97–99% воды и 1–3% растворенных органических и минеральных веществ. Удельный вес слюны характеризуется отношением доли воды к доле плотного остатка и варьируется в пределах 1,001–1,016 [15; 56].

Главным фактором, влияющим на состав слюны, является скорость ее секреции, которая, в свою очередь, имеет широкие колебания у разных людей, так же как и у отдельных индивидуумов при различных условиях [43; 97].

Скорость тока слюны может колебаться от 0,03 мл/мин до 2,4 мл/мин и зависит от многих факторов: пола и возраста, времени суток, степени гидратации

организма, положения тела, освещенности, применения медикаментов, курения, стимуляции слюноотделения, гормонального статуса, общесоматической патологии, эмоционального состояния [14]. В покое скорость саливации равна 0,31—0,60 мл/мин.

Вязкость слюны варьируется в пределах 1,2–2,4 сП и определяется консистенцией секрета, вырабатываемого слюнными железами, а именно содержанием муцина. Также была установлена зависимость вязкости слюны от ее кислотности и содержания кальция [59].

Кислотность смешанной слюны является одним из важнейших показателей гомеостаза полости рта. Величина водородного показателя в норме составляет 6,8–7,4, однако может колебаться в широком интервале от 5,3 до 7,8. Многие факторы влияют на рН слюны: скорость секреции слюны, ее состав и буферная емкость, возраст исследуемого и особенности его обмена веществ, характер питания, уровень гигиенического состояния полости рта [9].

Буферная емкость слюны является основным фактором в регуляции кислотно-щелочного равновесия и определяется функционированием трех буферных систем: бикарбонатной, фосфатной и белковой. При этом 80% буферной емкости слюны приходится на долю бикарбонатного буфера. Ионы бикарбоната продуцируются клетками эпителия, выстилающими слюнные протоки [87]. При стимуляции слюнных желез и повышении скорости секреции слюны увеличивается образование бикарбонат ионов. Таким образом, возрастает буферная емкость слюны, и уровень рН сохраняется близким к семи [117].

Различные буферные системы имеют свои диапазоны максимальной активности: фосфатная наиболее эффективна при рН 6,8–7,0; бикарбонатная - при рН 6,1–6,3; белковая работает в широком интервале значений рН. Буферные свойства слюны способствуют поддержанию значений рН, при которых ингибируется рост некоторых потенциально патогенных микроорганизмов полости рта [84].

Возможность слюны выполнять многочисленные функции обусловлена ее исключительно сложным биохимическим составом, в формировании которого

участвуют неорганические компоненты (Na, K, Ca, P, Cl, Mg, I, F, S, Li, Fe, Cu и др.), белки (по происхождению могут быть разделены на секреторные, сывороточные, бактериальные, лейкоцитарные и эпителиальные), углеводы (ди- и моносахариды, свободные гликозаминогликаны, полисахаридные компоненты муцинов), липиды (свободные жирные кислоты, холестерин, глицеролипиды и др.), азотсодержащие вещества (мочевая кислота, мочевины, аммиак, креатин), гормоны (эстрогены, тестостерон, прогестерон, кортизол, кортизон и др.), витамины (С, В1, В2, В3, В6, В9, РР и др.), циклические нуклеотиды и другие соединения [8; 16; 48; 57; 131].

Высокие концентрации кальция, магния, фосфата и хлора в слюне, способствуя транспорту ионов в эмаль, играют важную роль в процессах созревания эмали, делают ее твердой и устойчивой к развитию кариеса [20]. Пятьдесят процентов Ca^{2+} находится в ионизированной форме, а остальное количество связано с белками. Ионы кальция, изменяя проницаемость мембран железистых клеток и состояния Na/K ионных каналов, регулируют внутриклеточную секрецию воды и электролитов, а также являются вторичными мессенджерами передачи гормонального сигнала. Катионы натрия и калия, наряду с другими ионами, обуславливают ионную силу слюны, участвуют в формировании конформации высокомолекулярных белковых структур слюны, защищают мицеллы от разрушения [30; 50].

Концентрация электролитов неодинакова в слюне разных желез. Основным источником кальция в слюне являются поднижнечелюстные железы. Натрий и калий в смешанную слюну поступают с секретом околоушных и поднижнечелюстных слюнных желез [82].

Благодаря процессам активного транспорта, протекающим как в самой железе, так и в ее протоках, слюна имеет осмотическое давление, отличное от плазмы крови. В ней содержится больше фосфатов и меньше кальция, содержание которого не зависит от плазменной концентрации [14].

Содержание электролитов в смешанной слюне зависит от скорости саливации: с ее увеличением возрастает концентрация натрия, кальция, хлоридов и бикарбонатов, уменьшается содержание фосфатов, магния и мочевины [8].

При высоких концентрациях кальция в слюне могут образовываться слюнные камни в протоках слюнных желез и зубной камень, откладывающийся на зубах. Благодаря процессам реабсорбции натрия и экскреции калия, находящимся под контролем коры надпочечников и гипофиза, содержание натрия и калия в слюне значительно изменяется в течение суток. При низкой скорости секреции слюны концентрация натрия в ней минимальная (за счет интенсивной реабсорбции), с повышением интенсивности саливации уровень натрия повышается и приближается к таковому в плазме крови, поскольку натрий не успевает реабсорбироваться в протоках. Увеличение количества натрия и калия в слюне приводит к нарушению структурных и минерализующих свойств слюны за счет перехода мицеллы в изоэлектрическое состояние [81].

Описанные выше закономерности объясняют усиление эффективности слюны в предотвращении деминерализации твердых тканей зубов и их реминерализации при повышении скорости секреции слюны за счет перенасыщенности гидроксиапатитом. Однако при очень высоких показателях слюноотделения состав слюны приближается к плазме [55; 56].

Органические компоненты смешанной слюны довольно многочисленны, их содержание в 2-3 раза выше, чем содержание минеральных солей. По функциональным свойствам могут быть выделены 3 группы соединений белковой природы, входящие в состав слюны:

1. Пищеварительные ферменты: карбогидразы (α -амилаза, мальтаза), протеиназы (катепсины, калликреин, саливаин), липазы, кислые и щелочные фосфатазы, РНК-азы и др.

2. Иммунные факторы слюны: IgA, IgG, IgM и IgE. Белки, обладающие неспецифическими защитными свойствами: лизоцим (способствует регенерации тканей, стимулирует фагоцитарную активность лейкоцитов), лактоферрин (участвует в регуляции иммунитета и различных защитных реакциях организма).

Цистатины могут играть защитную роль при воспалении в ротовой полости благодаря ингибированию цистеиновых протеиназ. Важное значение в антибактериальном действии слюны имеют малые фосфопротеины, статерины и гистатины.

3. Биологические активные вещества: регуляторы функции кроветворной системы (эритропоэтин, тимоцитинтрансформирующий и колониестимулирующий фактор, фактор гранулоцитоза), кровеносной системы (каллекреин, ренин, гистамин, тонин), нервной и других систем организма, гормональные вещества (стероидные гормоны, инсулин и др.) ростовые регуляторы (факторы роста нервов и др.) и т. д. [40; 47; 57; 114].

Ферменты слюны по происхождению можно разделить на три группы: образующиеся в процессе жизнедеятельности бактерий, секретируемые тканью слюнных желез, формирующиеся в процессе распада лейкоцитов. Также могут быть выделены пять других групп: протеолитические ферменты, эстеразы, карбоангидразы, ферменты переноса и смешанной группой [84].

Протеолитические ферменты играют особую роль во многих процессах, происходящих в организме. Одна из представителей протеаз в полости рта – эластаза выступает важным деструктивным звеном вторичного метаболического повреждения. Высвобождение эластазы наблюдается при травмировании тканей и воспалительных процессах. Установлено, что этот фермент является индикатором воспаления в ротовой полости [9].

Часть белков слюны выполняет одновременно несколько функций. Например, α -амилаза, кроме участия в пищеварительных реакциях, связываясь со стенками некоторых бактерий, оказывает антисептическое действие. Ферменты слюны регулируют состав и количество микроорганизмов в полости рта [28].

Немаловажная роль в составе слюны принадлежит муцинам – крупным гликопротеинам, выполняющим множество функций. Муцины образуют пелликулу — защитную пленку на эмали зубов, которая препятствует воздействию кислот на эмаль и ее растворению. Способность муцинов связывать большое количество воды придает слюне вязкость. Они обволакивают

эпителиальные покровы, защищая их поверхность от микробного загрязнения. Антибактериальное действие осуществляется совместно с иммуноглобулинами и другими, прикрепленными к муцину белками. Муцины слюны способствуют смачиванию и склеиванию частиц в пищевой комок, его прохождению по пищеводу, играют роль хорошей смазки при глотании. Муцины поддерживают мицеллярный состав слюны, стабилизируя ее минеральные компоненты. [63].

Лизоцим способен растворять оболочку бактерий, проявляя тем самым антибактериальную активность. Этот фермент играет роль в реакциях местного иммунитета СОПР, в формировании неспецифического иммунного ответа, увеличивает образование антител, усиливает фагоцитоз и диапедез (повышая межклеточную проницаемость). Лизоцим участвует в процессах дифференцировки и пролиферации клеток [12; 87].

Участие слюнных желез в обеспечении гомеостаза организма подтверждается выделением из крови со слюной высокомолекулярных соединений: плазменных белков, некоторых гормонов и ферментов [71; 81].

Паротин - полипептидный гормон, обнаруженный в слюнных железах, связан с функционированием ряда желез внутренней секреции и оказывает многочисленные дозозависимые эффекты: стимулирует синтез нуклеиновых кислот и белка в одонтоблестах и клетках слюнных желез, способствует минерализации дентина и костей, усиливает пролиферацию хряща, ускоряет консолидацию костной ткани при переломах челюстей [82].

Обнаруженный в слюнных железах фактор роста нервов обладает достаточно узким спектром действия (поддерживает жизнеспособность нейронов, стимулирует их развитие и активность). Эпидермальный фактор роста стимулирует клеточный рост и дифференцировку эпителиального покрова [43].

Физико-химические характеристики слюны определяются несколькими факторами: составом и свойствами плазмы крови, нервной регуляцией слюнообразования и слюноотделения, влиянием гормонов, функциональной активностью почек [32].

Суммируя литературные данные, можно утверждать, что высокая адаптационная возможность организма к меняющимся условиям внутренней и внешней среды и способность транспортировать из крови в слюну многие вещества свидетельствуют о том, что одной из главных функций слюнных желез является поддержание гомеостаза ротовой полости и организма в целом.

Смешанная слюна представляет собой структурированную систему, обладающую рядом свойств и определённым постоянством состава. Нарушение динамического равновесия параметров слюны может привести к нарушению гомеостаза ротовой полости. Являясь связующим звеном между тканями полости рта и макроорганизмом в целом, слюна не только отражает процессы, происходящие на уровне органов и систем, но и воздействует на них, меняя соответствующим образом свои свойства.

1.2 Диагностическая ценность слюны

Интерес к саливодиagnosticике значительно вырос за последние десятилетия, что связано с развитием новых технологий и научно-техническим прогрессом в медицине. Так, в дополнение к имеющемуся арсеналу, появились новые методы исследования слюны: протеомика, транскриптомика, геномика, метаболомика и микробиомика [19; 121].

Слюна - биологическая жидкость с уникальным набором исследовательских возможностей, предусматривающих ряд преимуществ по сравнению с плазмой крови, мочой и спинномозговой жидкостью [14; 157].

Получение смешанной слюны не представляют трудностей для врача и минимизируют получение ущерба здоровью участника исследования в связи с полной неинвазивностью этого процесса и отсутствием стресса у пациента. При сборе слюны нет необходимости в специально обученном персонале. Эту процедуру можно выполнить и дома при соблюдении определенных условий. Забор материала может быть проведен многократно и почти не ограничен по объему. Во время проведения анализа слюны требуется выполнение меньшего

количества манипуляций по сравнению с сывороткой крови, при этом риск перекрестной контаминации минимален. Хранение и транспортировка образцов требует меньше экономических затрат по сравнению с плазмой крови [65; 131].

Слюна содержит большое количество биомаркеров, что обеспечивает ее ценность для комплексного и быстрого тестирования [59]. Различные биохимические методы исследования слюны широко используются в современной клинической и экспериментальной медицине для выявления общесоматических заболеваний, патологии полости рта и слюнных желез, мониторинга лекарств и других веществ, для определения генетических маркеров, для идентификации личности в судебной медицине, для оценки метаболического ответа на физические нагрузки в спортивной медицине, для оценки возрастного и физиологического статуса [61; 114].

Количественный и качественный состав слюны определяется множеством факторов, в том числе, и состоянием организма [31]. Именно поэтому ряд соматических заболеваний сопровождается определенными изменениями физико-химических свойств и состава слюны [29; 104; 128].

Слюна имеет важное диагностическое значение в раннем выявлении онкологических заболеваний: плоскоклеточной карциномы полости рта, рака поджелудочной железы, молочной железы, легкого, желудочно-кишечного тракта [29, 156]. Анти-Р53 антитела известны как онкомаркер для рака пищевода, желудка, толстого кишечника, плоскоклеточной карциномы полости рта [103]. При раке молочной железы в слюне определяются онкомаркеры СА 15-3 и с-erbB-2; при онкологии поджелудочной железы наблюдается повышенная экспрессия рецептора эпидермального фактора роста, а также наличие комбинации четырех РНК-биомаркеров (KRAS, MBD3L2, ACRV1 и DPM1) [92; 120]. Наличие трех слюнных протеинов: цистатина В, триозофосфатизомеразы и протеина DMBT1 позволяет дифференцировать рак желудка с 85% чувствительностью и 80% специфичностью [155]. В настоящее время обнаружено более 100 различных биомаркеров для выявления плоскоклеточной карциномы полости рта [49; 141]. При злокачественных опухолях печени в слюне

обнаруживается хорионический гонадотропин. При раке щитовидной железы в слюне увеличивается концентрация тиреоглобулина [157].

Слюна может быть использована для диагностики заболеваний бактериальной, грибковой и вирусной природы [91; 107]. *Helicobacter pylori*, вызывающая язвенные поражения двенадцатиперстной кишки и желудка, выявляется в слюне посредством полимеразной цепной реакции [46; 86; 132]. При гепатите увеличивается активность щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы слюны, снижается значение pH [68]. Вирусы гепатита А, В и С, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирусы герпеса (1, 2, 6, 7, 8 типа), вирус Зика также могут быть выделены из жидкости ротовой полости [34; 38; 98; 101; 105; 123; 125]. Более того, определение уровня антител в слюне позволяет выявить морбилливирус, вызывающий корь, парамиксовирус, вызывающий эпидемический паротит, и тогавирус, вызывающий краснуху [142; 150; 152]. У ВИЧ-инфицированных пациентов в слюне повышается концентрация IgG1, а уровень IgG2 и IgG4 снижается [121].

Саливодиagnostика успешно используется при аутоиммунных заболеваниях, таких как синдром Шегрена, целиакия и кистозный фиброз. Синдром Шегрена характеризуется повышением уровня интерлейкинов IL-2 и IL-6, значительным снижением стимулированной и нестимулированной саливации, а также увеличением содержания иммуноглобулинов, ионов натрия, кислых протеиназ и кислой фосфатазы, лизоцима и лактоферрина, β_2 -микроглобулина, α_2 -макроглобулина, цистатина С, простагландина E2 и тромбоксана B2 [136]. Другими исследователями был идентифицирован ряд протеинов и мРНК маркеров для диагностики синдрома Шегрена [100]. У больных целиакией, помимо сниженной скорости секреции слюны и буферной емкости, в слюне определяются антитела к тканевой трансглутаминазе 2 типа и IgA [102]. При кистозном фиброзе возрастает концентрация простагландинов E2, снижается активность протеаз и эпидермального фактора роста [113].

В эндокринологии анализ слюны позволяет определять концентрацию несвязанных стероидных гормонов и мелатонина, все чаще заменяя

использование других биологических жидкостей, таких как кровь и моча [96; 118]. Возможность многократного, неограниченного по объему сбора материала играет ключевую роль в использовании слюны для мониторинга циклов гормональной секреции, эндокринной функции при динамических тестах, контроля концентрации и метаболизма гормонов, используемых в качестве заместительной гормональной терапии и определения свободной фракции многих гормонов [65; 45; 131]. Концентрацию дегидроандростерона определяют для диагностики гирсутизма и опухолей надпочечников; прогестерона и эстрадиола — при нарушениях менструальной функции и бесплодии; эстриола — для оценки развития плода; кортизола - для диагностики синдрома Кушинга [99; 130].

Исследование слюны может иметь место и в психиатрии. Ряд исследователей обнаружили изменения концентрации кортизола и α -амилазы при тревожных расстройствах. Определение уровня тестостерона используется при оценке степени агрессивности, депрессии и асоциального поведения [25; 144].

В нефрологии определение уровня креатинина в слюне позволяет оценить функцию почек. При патологии почек, осложненной уремией, в слюне увеличивается содержание мочевины [149].

Саливодиagnostика выполняет роль скринингового инструмента в кардиологии: миоглобин, кардиотропонин, креатинфосфокиназа, миелопероксидаза, мозговой натрийуретический пептид, экзосомальная мРНК, С-реактивный белок, матриксная металлопротеиназа 8 и ее тканевой ингибитор, матриксная металлопротеиназа 9, лейкотриен В4 являются биомаркерами поражения сердечно-сосудистой системы [24; 85; 90]. При гипертонической болезни в слюне возрастает концентрация циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), общего кальция, снижается содержание ионизированного кальция и уменьшается К/Na коэффициент [68].

При сахарном диабете в слюне возрастает концентрация глюкозы, роданидов, появляется гликозилированный гемоглобин, уменьшается скорость секреции слюны [37; 94]. Важным диагностическим признаком может служить повышенная активность аланинаминотрансферазы (АлАт) и

аспартатаминотрансферазы (АсАт) и сниженное содержание иммунореактивного инсулина в смешанной слюне [139]. При гипотиреозе уменьшается содержание йода в слюне [134].

Слюна выступает в качестве информативной биологической жидкости при диагностике нейрогенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, при которой определяется повышенный уровень фосфорилированных и общих ТАУ-протеинов [121].

Анализ слюны может служить информативным методом диагностики при оценке стоматологического статуса, прогнозе заболеваний полости рта и результатов их лечения [1; 10; 74; 77].

При хроническом пародонтите в слюне возрастает активность катепсинов D и B, слабощелочных протеиназ, гиалуронидазы, коллагеназы, β -глюкуронидазы, интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли α , аннексина V, пероксидазы, тиоцианатов (в 2-3 раза), матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, плазменных иммуноглобулинов, уменьшается содержание лизоцима (на 20-40%) и активность нитратредуктазы [6; 13; 44; 52; 127; 143]. При острых формах воспалительных процессов пародонта отмечается повышение активности супероксиддисмутазы и аспартатаминотрансферазы, интерлейкина-6, профермента матриксной металлопротеиназы-1 на фоне снижения уровня тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы [11; 122]. У лиц с воспалительными заболеваниями пародонта и твердыми зубными отложениями нарушаются структурные свойства ротовой жидкости: повышается рН слюны, увеличивается коэффициент Са/Р неорганический [26; 68]. Важное значение в диагностике заболеваний пародонта имеет определение в слюне концентрации грамотрицательных анаэробных бактерий *Porphyromonas gingivalis* [5].

При кариесе зубов обнаружены изменения неорганического состава слюны: повышение содержания кальция, ионов натрия и калия, величины Са/Р коэффициента, снижение концентрации неорганического фосфора, закисление слюны [54; 58; 116]. При множественном кариесе в слюне увеличивается содержание глюкозы, органических кислот (лактата, цитрата, ацетата), активность

фермента гиалуронидазы [60]. Доказано, что распространенность кариеса позитивно коррелирует со степенью микробной обсеменённости слюны *Lactobacillus*, *Streptococcus mutans* и *Prevotella* [9]. Микробные индикаторы могут быть использованы для установления потенциального возникновения кариеса у лиц, не имеющих кариозных поражений [95].

Таким образом, слюна человека является уникальной жидкостью, которая может быть получена атравматичными методами, и содержит много соединений, представляющих интерес для диагностики и контроля эффективности лечения. Саливодиagnostика является перспективным методом диагностики, открывающим новые возможности для современной медицины.

1.3 Влияние дефицита эстрогенов на слюнные железы и стоматологический статус

Эстрогены являются главными женскими половыми гормонами, наиболее важным и биологически активным из них считается 17β -эстрадиол (E2) [79]. Они контролируют и регулируют множество клеточных процессов, включая рост, дифференцировку и функционирование репродуктивных и нерепродуктивных тканей и систем [33].

Эстрогены оказывают свои многочисленные биологические эффекты через воздействие на специфические ядерные рецепторы, которые локализуются в клетках-мишенях [17; 129]. Ранние исследования показали способность тканей полости рта связывать эстрогены [153; 111]. Позже с помощью иммуногистохимических методов было установлено наличие рецепторов к эстрогенам в тканях ротовой полости и слюнных желез. В настоящее время известны два типа ядерных рецепторов ER- α и ER- β [78]. Многочисленные исследования продемонстрировали наличие эстрогеновых рецепторов типа ER- β в стенках кровеносных сосудов СОПР и пародонта, базальном слое эпителия десны, клетках периодонтальной связки и челюстных костей [129; 140]. Использование специфических антител к ядерным рецепторам типа ER- β позволило доказать

наличие эстрогеновых рецепторов ER- β в клетках ацинусов и протоков околоушных, поднижнечелюстных и малых слюнных желез как у женщин, так и у мужчин [151]. Однако действие эстрогенов в оральных тканях осуществляется благодаря воздействию на оба вида рецепторов [145]. В отличие от тканей полости рта и слюнных желез, где преобладают рецепторы типа ER- β , в тканях височно-нижнечелюстного сустава обнаружены эстрогеновые рецепторы типа ER- α [135].

Благодаря геномным и множественным негеномным эффектам женские половые гормоны оказывают значительное воздействие на состояние слизистой оболочки полости рта: стимулируют синтез гиалуроновой кислоты, коллагена и эластина, улучшают васкуляризацию [7; 89].

Прямое действие эстрогенов на функцию слюнных желез доказано исследованиями, показывающими увеличение скорости слюноотделения, рН и буферной емкости, уменьшение дискомфорта в полости рта, снижение концентрации кальция и обсемененности лактобациллами при использовании заместительной гормональной терапии у женщин с естественной менопаузой [124; 126].

В дополнение к тому, что оральные ткани хорошо васкуляризированы, а это означает обильное поступление гормонов с кровотоком, ткани ротовой полости имеют дополнительный источник свободных эстрогенов, содержащихся в слюне [45; 133].

Колебания гормонального фона, характерные для различных периодов жизни женщин: полового созревания, половой зрелости, беременности, климактерического периода, оказывают значительное влияние на функционирование слюнных желез и стоматологическое здоровье в целом [23; 138].

Рядом исследователей, изучавших изменения свойств слюны во время нормального менструального цикла, установлена зависимость иммунологических показателей, рН и вязкости слюны от циклических изменений гонадотропных и стероидных гормонов [64; 137]. Выявлено снижение скорости секреции слюны до

менструации и в период овуляции, ее увеличение во время менструации. Сравнение электролитного состава в различные фазы менструального цикла продемонстрировало значительное снижение содержания Са и Na с увеличением концентрации К во время середины менструального цикла [69].

Поскольку беременность представляет собой непатологическое состояние, сопровождающееся множеством гормональных и метаболических изменений, особое внимание направлено к изучению слюны в этот период [60; 73]. Одним из значимых изменений является снижение водородного показателя: у небеременных женщин его средние значения составляют около 7,0, в то время как во время беременности происходит закисление смешанной слюны и значения pH опускаются до 6,5 [39]. Как следствие, снижается кариесрезистентность эмали, увеличивается распространенность кариеса и частота воспалительных заболеваний полости рта [53]. Наблюдаются изменения и в электролитном составе смешанной слюны беременных женщин: содержание натрия снижается, а калия возрастает, Na/K соотношение возвращается к норме только через 6 дней после родов [138]. Согласно данным В.А. Проходной с соавторами, в слюне беременных женщин увеличивается содержание интерлейкинов IL-4 и IL-8, что усиливает защитный потенциал биологической среды полости рта [73].

Во время менопаузы организм женщин претерпевает биологические и эндокринные изменения, прежде всего, связанные с продукцией половых гормонов, которые отражаются на их здоровье [33]. Дефицит эстрогенов во время менопаузы оказывает такой же существенный эффект на ткани ротовой полости, как и на другие органы и системы женского организма [70]. Доказано, что слизистая ротовой полости сходна со слизистой влагалища гистологически, так же как и по ответу на действие эстрогенов [148].

Существуют лишь единичные данные о влиянии эстрогенов на эпителий ротовой полости. Ранние исследования показали увеличение поверхностных и кератинизированных клеток в мазках со слизистой щеки у пациенток с высоким уровнем эстрогенов, увеличение клеток на промежуточных стадиях дифференцировки и уменьшение кератинизированных клеток у женщин с высокой концентрацией прогестерона [108]. При снижении продукции эстрогенов

истончается эпителиальный слой, уменьшается содержание коллагена, развивается атрофия эпителия, что приводит к понижению порога болевой чувствительности слизистой оболочки и способствует развитию воспаления в ней [4; 147].

Оральная симптоматика, связанная с недостатком женских половых гормонов, может проявляться в виде ксеростомии, синдрома жжения в полости рта, дизестезии или нарушения вкусовой чувствительности, увеличения распространенности кариеса, атрофических и воспалительных заболеваний пародонта, остеопоротических изменений челюстных костей [27; 64; 133]. Часто пациентки в состоянии гипоэстрогении не могут пользоваться качественными частичными или полными съемными протезами [21].

Wardrop с соавторами исследовал взаимоотношение между дискомфортом в полости рта и менопаузой у 149 женщин. Было установлено, что распространённость изучаемых проявлений значительно выше у женщин в перименопаузе и менопаузе (43%), чем в пременопаузальный период (6%) [154]. Другие исследователи обнаружили, что у женщин менопаузального периода жизни с синдромом жжения в полости рта концентрация фолликулостимулирующего гормона достоверно выше, а эстрадиола ниже, чем у женщин без оральной симптоматики [112].

Другим широко распространённым симптомом в период менопаузы является сухость в полости рта или ксеростомия [2; 62; 72]. Причем, частота встречаемости и тяжесть проявлений не всегда пропорциональна количеству секретируемой слюны [41]. Предполагают, что важную роль в развитии ощущения сухости в полости рта играет изменение свойств слюнной пленки на слизистой оболочке, образованной секретом малых слюнных желез [110].

По данным Jansson с соавторами ксеростомия встречается чаще среди женщин в состоянии менопаузы, не использующих системную заместительную гормональную терапию (СЗГТ), по сравнению с женщинами пременопаузального возраста или получающими СЗГТ. Авторы полагают, что ксеростомия может быть связана с дефицитом эстрогенов, однако симптомы не развиваются в течение нескольких лет после наступления менопаузы [119].

Agha-Hosseini с соавторами обнаружил негативную корреляционную связь между минеральной плотностью костной ткани и чувством сухости в полости рта у 60 менопаузальных женщин [93].

Установлено, что скорость секреции слюны зависит от гормонального статуса: у женщин в менопаузе скорость саливации ниже, чем в репродуктивном возрасте [3; 88]. Низкая скорость саливации оказывает неблагоприятное действие на твердые ткани зубов и слизистую полости рта [36; 55; 71]. Увеличивается микробная обсеменённость, в том числе, грибами рода *Candida* и другими ацидогенными микроорганизмами, как следствие, снижается рН слюны и активизируются кариозные процессы [109; 115].

При недостаточности половых гормонов в поверхностном слое эмали зубов женщин отмечается убыль кальция, снижается её кислотоподатливость, при этом преобладают процессы деминерализации [75].

Женские стероидные гормоны оказывают влияние и на состояние пародонта [27; 67]. Они регулируют проницаемость кровеносных сосудов, протекание воспалительного процесса, рост и дифференцировку фибробластов и остеобластов, что подтверждается рядом исследований [35; 80]. Доказано, что у женщин в состоянии менопаузы заболевания пародонта встречаются чаще, а их степень тяжелее [51]. Исследование, проведённое в Японии, показало, что эстрогены могут способствовать укреплению зубов за счет усиления их связочного аппарата без увеличения высоты костной ткани и изменений её пористости. Японскими учеными выявлена сильная корреляционная связь между длительностью использования эстрогенов и количеством оставшихся зубов [146]. Эстрогены влияют на уровень интерлейкинов у женщин с заболеваниями пародонта, тем самым ускоряя репаративные процессы при заместительной гормональной терапии [145].

Резюме.

Проведенный обзор литературы свидетельствует о новой волне интереса к слюнным железам [74]. Это объясняется тем, что функция слюнных желез далеко не ограничивается участием в процессах пищеварения, их биологическая

значимость гораздо больше, чем предполагалось до последнего времени [28]. Слюнные железы выполняют эндокринную функцию за счет секреции ряда биологически активных веществ, которые оказывают существенное влияние на нормальное развитие человека и на формирование систем регуляции [82; 106]. Благодаря экзокринной функции слюнных желез происходит поддержание гомеостаза полости рта. Слюна, как естественная жидкая биологическая среда, оказывает огромное влияние на твердые ткани зубов, слизистую оболочку рта и ткани пародонта [76].

Нарушения экзокринной функции слюнных желез, ведущие к развитию сухости и жжению в полости рта, воспалительным заболеваниям пародонта и кариесу зубов у пациенток позднего постменопаузального возраста изучены достаточно [4; 21; 27; 35; 70; 112; 119; 145; 146]. В отличие от естественной менопаузы (плавного, генетически запрограммированного процесса с присущими для него механизмами адаптации) хирургическая менопауза представляет собой одномоментное полное выключение функции яичников и является сильнейшим биологическим стрессом для организма [42; 70; 78]. Абсолютный и внезапный дефицит женских половых гормонов приводит к дезадаптации в нейроэндокринной системе [23]. Развивающиеся при этом патологические процессы в зубочелюстной системе выражены сильнее, чем при естественной менопаузе [18; 66].

Изменения стоматологического статуса и экзокринной функции слюнных желез при гипоэстрогении в результате хирургической менопаузы остаются малоизученными, а данных, описывающих процессы в динамике, на ранних стадиях после оперативного вмешательства, практически нет. В то же время неуклонный рост числа гинекологических операций, приводящих к тотальному выключению функции яичников, и прогрессивное развитие медицины, направленное на предупреждение развития патологических процессов, определяют высокую необходимость изучения данного вопроса с целью прогнозирования и профилактики осложнений со стороны зубочелюстной системы.

Глава 2.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И ИСПОЛЬЗОВАННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Организация исследования и общая характеристика пациенток

В исследование по изучению изменений клинико-лабораторных параметров смешанной слюны и состояния органов и тканей полости рта, возникающих на фоне резкого дефицита эстрогенов в результате менопаузы, индуцированной хирургическим путем, и оценки эффективности лечения стоматологических заболеваний, дополненного системной заместительной гормональной терапией эстрадиолсодержащим трансдермальным гелем «Эстрогель», было включено 104 женщины перименопаузального периода жизни в возрасте от 45 до 53 лет.

2.2 Тип исследования

Выполнено открытое простое проспективное многоцентровое исследование с контролем в параллельных группах и попарным отбором для построения изучаемых групп.

2.3 Критерии включения

Участники исследования, подписавшие добровольное информированное согласие, соответствовали следующим критериям:

1. Для группы наблюдения: женщины от 45 до 53 лет с менопаузой, индуцированной хирургическим путем, с легкой степенью постовариоэктомического синдрома, не использовавшие заместительную гормональную терапию, этнические жители Алтайского края.

2. Для группы сравнения: женщины от 45 до 53 лет, относительно здоровые, жители Алтайского края.
3. Свободное владение русским языком.

2.4 Критерии исключения

1. Лица, не понимающие целей и задач исследования, отказавшиеся подписывать добровольное информированное согласие.
2. Лица, не являющиеся коренными жителями Алтайского края.
3. Пациентки со средней и тяжелой степенью течения постовариоэктомического синдрома.
4. Пациентки с диагнозом сахарного диабета и заболеваниями щитовидной железы, принимающие гормональные препараты.
5. Пациентки с заболеваниями слюнных желез.
6. Постоянный прием медикаментов с выраженным ксерогенным действием, при невозможности замены на аналоги, не обладающие таким действием.
7. Наличие сопутствующих системных или стоматологических заболеваний в декомпенсированной форме, препятствующих проведению исследования.

2.5 Дизайн исследования

Согласно выдвинутым задачам проводилось клинико-лабораторное исследование состава и свойств смешанной слюны, состояния стоматологического статуса у 104 женщин перименопаузального возраста (45–53 года).

В группу наблюдения вошло 70 женщин, которым по гинекологическим показаниям было проведено двустороннее удаление яичников. Из них в первую группу было включено 34 пациентки, которым проводилось стоматологическое

лечение по традиционной схеме, а во вторую группу вошло 36 женщин, которым указанное лечение дополнялось системной заместительной гормональной терапией трансдермальным гелем «Эстрожель». Динамическое наблюдение за пациентками проводилось до операции, через три, шесть и двенадцать месяцев. Группу сравнения составили 34 относительно здоровых женщины в возрасте от 45 до 53 лет.

В таблице 2 представлена схема и структура проведенного исследования.

Таблица 2 — Схема исследования

Исследуемый показатель	Группа наблюдения, n=70				Группа сравнения n=34
	До операции	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	
Информированное согласие	+	-	-	-	+
Проверка критериев включения и исключения	+	+	+	+	+
Анкетирование для оценки ксеростомии	+	+	+	+	+
Клинический статус	+	+	+	+	+
Гормонального статус (кровь, слюна)	+	+	+	+	+
Состояние органов и тканей полости рта	+	+	+	+	+
Исследование смешанной слюны	+	+	+	+	+
Цитологическое исследование	+	+	+	+	+
Микробиологическое исследование	+	+	+	+	+

В ходе исследования проводились клинические (оценка стоматологического статуса, сиалометрия), социологические (анкетирование для оценки ксеростомии), рентгенологические (ортопантомография), биохимические (вязкость, pH, буферная емкость слюны, содержание в ней неорганических компонентов, эстрадиола, концентрация стероидных и гонадотропных гормонов в плазме

крови), цитологические (индексы дифференцировки и кератинизации эпителиоцитов слизистой полости рта), иммунологические (реакция адсорбции микроорганизмов эпителиоцитами), микробиологические методы исследования. Схема исследования была одобрена Этическим Комитетом Алтайского государственного медицинского университета.

Специализированное гинекологическое обследование, определение показаний и проведение хирургического лечения, определение тяжести постовариоэктомического синдрома, назначение заместительной гормональной терапии проводились на кафедре акушерства и гинекологии с курсом ДПО АГМУ (к.м.н., доцент А.И. Гальченко) на базе гинекологического отделения КГБУЗ «Городская клиническая больница № 4» и в гинекологическом отделении КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (зав. отделением, к.м.н. Т.В. Скориченко).

В течение первого месяца после оперативного вмешательства врачом-гинекологом определялись тяжесть постовариоэктомического синдрома, показания и противопоказания к проведению СЗГТ.

С целью определения клинической формы менопаузального синдрома и его тяжести использовался менопаузальный индекс по Купперман с соавторами (1959 г.) в модификации Е. В. Уваровой.

При наличии показаний и отсутствии противопоказаний женщинам с легкой степенью постовариоэктомического синдрома рекомендовалось использование эстрадиолсодержащего трансдермального геля «Эстрожель» (вторая группа). Часть женщин имели противопоказания к проведению системной заместительной гормональной терапии или отказались от нее по различным причинам (первая группа).

2.6 Критерии досрочного прекращения исследования

1. Отказ пациентки от участия на любом этапе исследования.

2. Решение лечащего врача, о нежелательности для пациентки продолжения исследования или лечения с использованием назначенного препарата.

2.7 Методы исследования

2.7.1 Оценка стоматологического статуса

Обследование пациенток и сбор материалов для лабораторных исследований на всех этапах проводились автором работы в период с 2013 г. по 2016 г. на базе кафедры ортопедической стоматологии АГМУ (КГБУЗ «Краевая стоматологическая поликлиника») под руководством д.м.н., профессора О.В. Орешаки, а также в специализированных стоматологических кабинетах на базах КГБУЗ «Городская клиническая больница № 4» и КГБУЗ «Краевая консультативная поликлиника». Все изучаемые показатели вносились в карты, специально разработанные для настоящего исследования.

Каждый этап обследования начинался с выяснения жалоб. Особое внимание уделялось сбору жалоб на сухость в полости рта, ее характеру (постоянная, эпизодическая, дневная, ночная), выяснялись возможные причины их появления и усиления со слов пациенток. Обращали внимание на симптомы ксеростомии: периодическое ощущение сухости во рту при долгом разговоре или волнении, затруднение приема пищи без ее запивания, необходимость в употреблении воды ночью и т.д. Уточнялась взаимосвязь между проявлениями ксеростомии с эмоциональными и психовегетативными состояниями. Выяснялся характер питания, наличие профессиональных вредностей, вредных привычек (курение), аллергических реакций, сопутствующих и перенесенных заболеваний. С целью выявления лекарственных препаратов с прямым ксерогенным действием совместно с клиническим фармакологом производилась оценка назначенной медикаментозной терапии у женщин с системной патологией. Для развернутой субъективной характеристики ксеростомии и определения ее степени тяжести

применяли валидированную русскоязычную версию опросника для комплексной оценки ксеростомии «The Summated Xerostomia Inventory — XI» [22], по результатам которого определяли субъективный индекс ксеростомии (таблица 3).

Таблица 3 — Анкета-самоопросник по оценке наличия и выраженности ксеростомии («The Summated Xerostomia Inventory – XI» в модификации Гилевой О.С. и соавт., 2014)

Уважаемый пациент, мы просим Вас заполнить эту анкету (обвести кругом вариант ответа на вопрос), самостоятельно оценить наличие и выраженность сухости в полости рта, наличие которой во многом отражает состояние Вашего стоматологического здоровья. Это поможет нам в диагностике и сделает лечебный процесс более эффективным!				
№	Жалобы	Никогда	Периодически	Часто
1.	Я запиваю пищу водой для облегчения глотания	1	2	3
2.	Я ощущаю сухость во рту во время приема еды	1	2	3
3.	Я просыпаюсь ночью, чтобы попить воды в связи с сухостью в полости рта	1	2	3
4.	Я ощущаю сухость в полости рта вне зависимости от приема пищи	1	2	3
5.	Я испытываю трудности при пережевывании сухой пищи	1	2	3
6.	Я вынужден использовать леденцы для уменьшения сухости в полости рта	1	2	3
7.	Я испытываю трудности при проглатывании пищи в связи с сухостью в полости рта	1	2	3
8.	Я отмечаю сухость кожи лица.	1	2	3
9.	Я ощущаю сухость глаз	1	2	3
10.	Я ощущаю сухость губ	1	2	3
11.	Я ощущаю сухость слизистой носа	1	2	3
Укажите причины, которые, по Вашему мнению, вызывают / усиливают ощущение сухости в полости рта (например, прием лекарственных препаратов (указать каких именно), наличие системной патологии и др.: _____				
Спасибо за Ваше участие в опросе!				

Пациентки оценивали каждое из 11 утверждений анкеты. Ответ «никогда» соответствовал 1 баллу, «периодически» — 2 баллам, «часто» — максимальным 3 баллам. Субъективный индекс ксеростомии варьировал от 11 (отсутствие сухости во рту) до 33 баллов (наличие выраженной ксеростомии). Сумма баллов от 12 до 18 соответствовала легкой ксеростомии (1 степени тяжести), от 19 до 28 — умеренной (2 степени тяжести), свыше 29 — выраженной ксеростомии (3 степени тяжести).

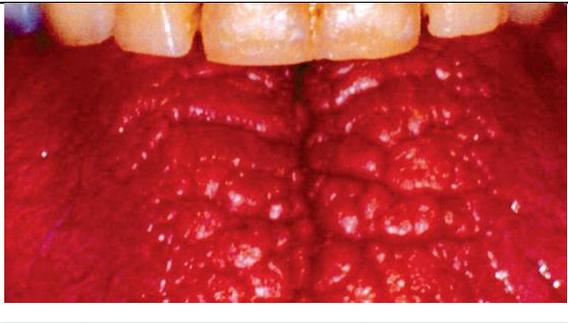
Проводили стандартный общий осмотр, пальпацию слюнных желез, во время которой оценивали их размеры, подвижность, плотность, болезненность. Осматривали устья протоков слюнных желез, фиксируя такие признаки как отечность, гипертрофия, атрофия, зияние протоков. Для получения секрета проводили легкий пальцевой массаж желез, оценивали количество и качество (цвет, консистенцию, гомогенность, пенистость) выделяемой слюны. При осмотре слизистой оболочки рта обращали внимание на ее цвет, увлажненность, наличие патологических элементов, характерных для ксеростомии (трещин, чешуек, лихенизаций, эскориаций и др.).

Для объективизации проявлений сухости в полости рта использовалась шкала клинической диагностики ксеростомии «The Challacombe Scale of Clinical Oral Dryness» (CSCOD) по Challacombe S.J. et al. (2008) (таблица 4).

С ее помощью визуально выявлялись объективные клинические признаки ксеростомии. Определение степени тяжести объективного показателя ксеростомии производилось путем суммирования баллов: по одному за каждый выявленный признак. Значения варьировались от 0 до 10 баллов, где 0 соответствовал отсутствию проявлений ксеростомии, а 10 баллов указывали на развившееся заболевание. Степень выраженности ксеростомии оценивали по трем степеням: от 1 до 3 баллов — легкая (I степень тяжести), от 4 до 6 баллов — средняя (II степень тяжести), от 7 до 10 баллов — тяжелая (III степень тяжести).

Таблица 4 — Шкала клинической диагностики ксеростомии CSCOD
(Challacombe S.J. et al., 2008)

№	Признаки (симптомы) ксеростомии	Клиническая иллюстрация признака (симптома)
1.	Стоматологическое зеркало прилипает к слизистой оболочке щеки	
2.	Стоматологическое зеркало прилипает к поверхности языка	
3.	Наличие пенистой слюны	
4.	Отсутствие слюны в подъязычной области	
5.	Атрофия сосочков на дорсальной поверхности языка	

6.	Утрата рельефа десны (сглаженность)	
7.	Блестящая поверхность слизистой рта, особенно твердого неба	
8.	Появление складчатости (борозды, трещины) на дорсальной поверхности языка	
9.	Пришеечный кариес (больше чем на двух зубах)	
10.	Наличие липкого бактериального налета на зубах или небе	

Для оценки стоматологического статуса использовались основные (осмотр, зондирование) и дополнительные (трансиллюминация, ортопатомография) методы исследования. Локализация кариозных полостей, пломб и удаленных

зубов фиксировалась в специальных картах. По значениям индексов КПУ и КПУп судили об интенсивности кариеса и темпах его прироста в течение 1 года наблюдений.

Уровень гигиенического состояния полости рта определялся по индексу Грина-Вермиллиона (1964), состоящего в определении площади поверхности зуба, покрытой зубным налетом и камнем. Исследовали вестибулярную поверхность 16, 11, 26 и 31, язычную поверхность 36 и 46.

Состояние десны оценивалось с помощью папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (ПМА) в модификации Парма (1960).

Индекс кровоточивости десен определялся по методу Мюллемана (1971) в модификации Коуэлла (1975). В области 16, 21, 24, 36, 41, 44 («зубов Рамфьерда») с щечной и язычной (небной) поверхностями кончиком пародонтального зонда, без давления, проводили от медиальной к дистальной поверхности зуба.

Критерии оценки:

0 — после исследования кровоточивость отсутствует;

1 — кровоточивость возникает через 30 секунд или позже;

2 - кровоточивость появляется в течение первых 30 секунд после проведения пробы;

3 — кровоточивость отмечается при чистке зубов или приеме пищи.

Значение индекса рассчитывалось как отношение суммы показателей всех зубов к числу исследуемых зубов.

Кариесогенность зубного налета определялась по Хардвику – Мэнлоу (1952) в модификации В.Б. Недосеко с соавторами (1991). Пациент в течение двух минут полоскал рот 1% раствором глюкозы. После этого с вестибулярной поверхности резцов, клыков, премоляров и моляров забирали мягкий зубной налет, который помещали на смоченную 0,1% метиленовым красным фильтровальную бумагу. Через 60 секунд оценивали изменение цвета красителя, по которому судили о кариесогенности зубного налета. Отрицательная реакция отмечалась при отсутствии изменения окраски (1 балл); слабо положительная реакция — при

окрашивании в розовый цвет (2 балла); положительная реакция — при изменении цвета на красный — (3 балла).

Для оценки кариесрезистентности эмали использовали тест эмалевой резистентности (ТЭР) по В.Р. Окушко (1978). На вестибулярную поверхность зуба 12, после снятия микробной бляшки и высушивания, наносили каплю 1Н соляной кислоты диаметром 1,5-2 мм. Через 5 секунд каплю убирала сухим ватным валиком, на обработанную и прилежащую интактную эмаль наносили каплю 1 % раствора метиленового синего на 5 секунд, после чего краситель вытирали сухим ватным валиком. Интенсивность окраски протравленного участка эмали сравнивалась с 10-балльной шкалой оттенков синего цвета: 1-3 балла (бледная окраска) соответствовали высокой кариесрезистентности; 4-5 баллов — умеренной; 6-7 баллов — низкой резистентности; 8 баллов и более (интенсивная окраска) — очень низкой кариесрезистентности.

2.7.2 Исследование скорости секреции, состава и свойств смешанной слюны

Учитывая, что в течение дня скорость секреции слюны может значительно меняться, её сбор осуществляли с 9 до 10 утра, натощак, по методике Navazesh M. (1993). Свободно вытекающую из полости рта слюну, без проглатывания, собирали в стерильные мерные пробирки в течение 5 минут (при очень низкой скорости саливации время сбора увеличивали до 15 минут). За 2 часа до начала исследования пациентам рекомендовали избегать жевания жевательной резинки, курения, употребления пищи и напитков, кроме воды.

Скорость саливации определяли как отношение объема выделенной слюны к времени ее сбора. Значения в пределах 0,03–0,30 мл/мин. свидетельствовали о гипосекреции, 0,31–0,60 мл/мин соответствовали нормальной скорости слюноотделения, свыше 0,61 мл/мин. — гиперсаливации (Рединова Т.Л., Поздеев А.Р., 1994).

Водородный показатель ротовой жидкости определяли с использованием потенциометра «Анализатор жидкости многопараметрический Экотест-2000И»

(Россия, НПП «ЭКОНИКС»). Для большей точности проводили трехкратное измерение одного образца, фиксировали среднее значение рН.

Вязкость смешанной слюны определяли по методике Рединовой–Поздеева (1994). Определяли объем слюны, вытекший из стандартной откалиброванной микропипетки за 5 секунд. Каждое измерение проводилось как минимум трехкратно до получения результатов, не отличающихся более чем на 0,02 мл. Рассчитывали вязкость слюны по формуле:

$$V_{\text{СЛЮНЫ}} = \frac{B_{\text{ВОДЫ}} \cdot V_{\text{ВОДЫ}}}{V_{\text{СЛЮНЫ}}}, \quad (1)$$

где $V_{\text{СЛЮНЫ}}$ и $V_{\text{ВОДЫ}}$ — вязкость слюны и воды соответственно;

$V_{\text{СЛЮНЫ}}$ и $V_{\text{ВОДЫ}}$ — средние объёмы слюны и воды соответственно.

Показатель вязкости воды определяли с учетом температуры в помещении, используя специальную таблицу.

Определение буферной ёмкости по кислоте и по щёлочи проводилось по методике, предложенной В. К. Леонтьевым (1974). Предварительно в слюне измерялось значение рН. Затем к 1,0 мл слюны добавляли 1,0 мл 0,01Н раствора HCl (для определения буферной ёмкости по кислоте) или 0,01Н NaOH (для определения буферной ёмкости по щёлочи) и вновь измеряли рН. Расчёт производили по формулам.

Исследование ионного состава смешанной слюны включало определение концентрации K и Na на ионоселективном анализаторе «Easylyte Calcium» (фирма Medica Corp, США). Ротовую жидкость из стерильной мерной пробирки переливали в пробирку типа эппендорф объёмом 0,5 мл, в которую погружался автоматический зонд анализатора. Для концентрации Na нормативный показатель находился в пределах 6-30 ммоль/л, для K – 12-25 ммоль/л.

Уровень общего Ca и неорганического P определялся на автоматическом биохимическом анализаторе «Sapphire-400» (TOKYO BOEKI, Япония) с использованием реактивов Кальций АС ДиаС (с арсеназо III) и Фосфор-Витал.

2.7.3 Цитологическое исследование

В качестве материала для цитологического исследования использовались мазки со слизистой рта. Забор производили с передней пары поперечных небных складок, с альвеолярных бугров верхней челюсти и ретромолярной области нижней челюсти.

Мазки брались с помощью одноразового стерильного зонда — «цитощетки» (Jiangsu Suyun Medical Materials Co., Китай). Материал наносили на предметное стекло, высушивали в течение 60 минут, фиксировали в 96% спиртовом растворе, затем окрашивали по Романовскому-Гимзе и микроскопировали в световом микроскопе «Микмед 2. вариант 2.» («ЛОМО», г. Санкт-Петербург) в масляной иммерсионной среде с увеличением $\times 1000$.

Стадии дифференцировки эпителиоцитов определяли по методике Быковой И.А. с соавторами (1987). С помощью окуляра-линейки вычисляли ядерно-цитоплазматическое соотношение (ЯЦС) ста эпителиальных клеток. Цитологические препараты оценивались по признакам, представленным в таблице 5.

Таблица 5 — Характеристика цитологических препаратов

Клетки	Форма клетки	Диаметр ядра (отн.ед.)	Диаметр цитоплазмы (отн.ед.)	ЯЦС	Стадии дифференцировки
Базальные	округлая	2–5	4–10	0,50–0,59	1
Парабазальные	округлая	3–6	10–15	0,40–0,49	2
Промежуточные	округлая или овальная	4–7	15–25	0,30–0,39	3
Промежуточные	округлая или овальная	5–8	28–40	0,20–0,29	4
Поверхностные	овальная	6–8	35–45	0,10–0,19	5
Чешуйки	полигональная	нет	25–40	–	6

По ЯЦС определяли стадию дифференцировки эпителиоцитов. После чего вычисляли индекс дифференцировки клеток (ИДК), используя формулу:

$$\text{ИДК} = 1\text{А} + 2\text{Б} + 3\text{В} + 4\text{Г} + 5\text{Д} + 6\text{Е}, \quad (2)$$

где 1–6 — цифровое обозначение стадий дифференцировки;

А, Б, В, Г, Д, Е - процент клеток соответствующей стадии дифференцировки.

Индекс кератинизации (ИК) определялся путем подсчета в цитологическом препарате процента безъядерных клеток по Данилевскому Н.Ф. (1997).

Реакцию адсорбции микроорганизмов (РАМ) эпителиоцитами слизистой рта определяли по методике Беленчук Т.А. (1985). По количеству прикрепленных к поверхности эпителиальной клетки бактерий определяли одну из 4 категорий: 1-ой категории соответствовали клетки, на поверхности которых отсутствовали микроорганизмы или же их количество было не более 10; ко 2-ой категории относили клетки с 10-25 адсорбированными микроорганизмами; к 3-ей — с 26-50 микроорганизмами; к 4-ой категории — свыше 50 различных микроорганизмов.

Эпителиоциты 1 и 2 категории относили к группе с отрицательной РАМ («РАМ–»), клетки 3 и 4 категории — к группе с положительной РАМ («РАМ+»).

О неспецифической резистентности каждого исследуемого участка судили по проценту клеток с «РАМ+»: при «РАМ+» от 70% и выше резистентность слизистой считалась хорошей, от 31 до 69 % — удовлетворительной, ниже 30% — неудовлетворительной.

2.7.4 Микробиологическое исследование

Забор материала для микробиологического исследования полости рта проводили утром, натощак, перед проведением каких-либо диагностических и лечебных стоматологических манипуляций. Взятие мазков производилось со слизистой щеки по линии смыкания зубов с помощью стандартного стерильного ватного тампона диаметром 3 мм и длиной 1 см. Транспортировка материала в лабораторию осуществлялась в стандартных пробирках с питательной средой

(Cary Blair Medium, CITOSWAB, Китай) в течение 6 часов после взятия материала.

В лаборатории готовили последовательные десятикратные разведения исходного материала в питательном бульоне. Полученные пробы культивировали на среды Чистовича, Эндо, Сабуро, 5% кровяной агар. Колонии, взятые с питательной среды из максимальных разведений, подвергали видовой (для стафилококков, грибов рода *Candida*) и родовой (для лактобацилл, стрептококков, нейссерий и энтеробактерий) идентификации. Для подсчета числа микроорганизмов в 1 мл смыва количество колоний с первичных чашек с питательными средами умножали на степень разведения материала.

Для культивирования микроорганизмов на питательных средах соблюдали температурный и временной режим: для среды Чистовича — 37С° в течение 24 часов, затем 22С° на такое же время; для среды Эндо — 37С° в течение 24 часов; для среды Сабуро — 37С° на 48 часов; для кровяного агара — 48 часов при температуре 37С°.

Для идентификации энтеробактерий подозрительные колонии (слизистые и не слизистые; выпуклые с правильными очертаниями; бесцветные, розовые, серые, с красным металлическим блеском или без него; с темным центром) переносили со среды Эндо на среду Клиглера. Колонии, изменившие цвет столбика среды Клиглера, окрашивали по Граму и микроскопировали. К энтеробактериям относили грамотрицательные, не образующие спор палочки.

Для идентификации бактерий рода *Staphylococcus*, белые и золотистые с различным оттенком колонии, выросшие на среде Чистовича, микроскопировали с окраской мазков по Граму (рисунок 1). Дальнейшую идентификацию стафилококков проводили на автоматическом бактериологическом анализаторе WalkAway 40 SI (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США).

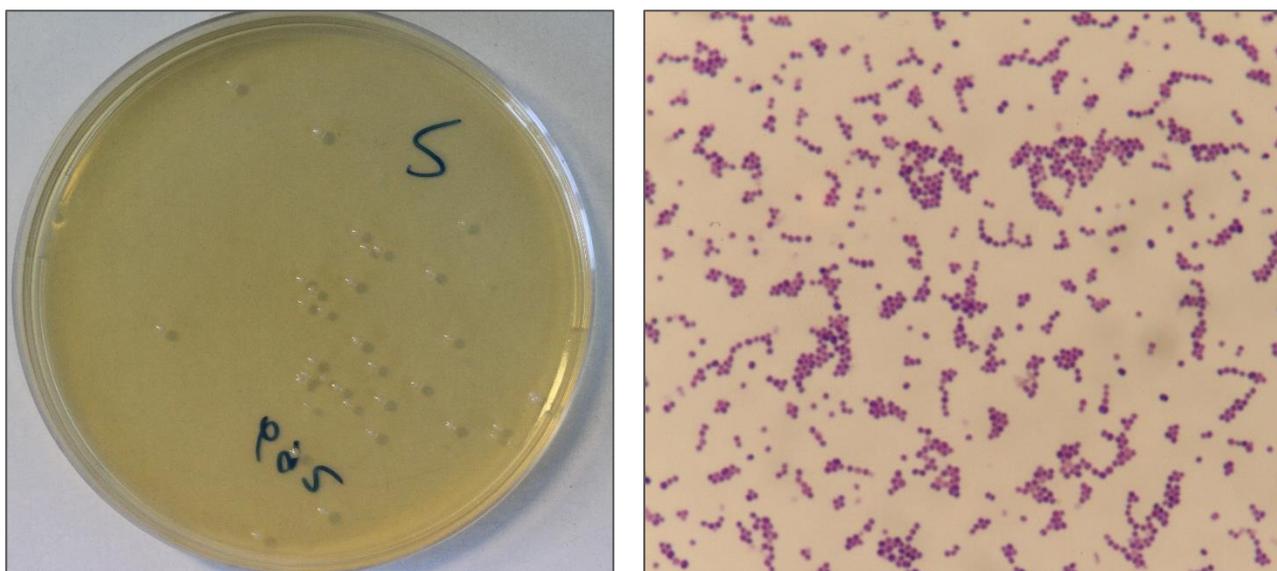


Рисунок 1 — Колонии *S. epidermidis* на среде Чистовича (слева); мазок из чистой культуры *S. epidermidis*, окраска по Граму (справа)

К роду *Lactobacillus* относили не образующие спор грамположительные палочки, не обладающие каталазной активностью, с характерным расположением.

К непатогенным нейссериям относили грамположительные, не образующие спор кокки, одиночные или в парах, оксидазо- и каталазоположительные.

Для определения микроорганизмов рода *Streptococcus* оценивали характер роста колоний на кровяном агаре и наличие зон гемолиза. Для α -гемолиза являлось характерным образование вокруг колоний полупрозрачной зеленоватой зоны, для β -гемолиза — наличие вокруг колоний полной зоны просветления.

Колонии, подозрительные в отношении *Streptococcus*, окрашивали по Граму и микроскопировали, ставили каталазный тест. Грамположительные, сферической формы микроорганизмы, вытянутые в длину, с заостренными наружными концами; образующие пары, небольшие цепочки и реже скопления; не обладающие каталазной активностью относили к роду *Streptococcus*.

Для идентификации грибов рода *Candida* белые или кремовые, непрозрачные, с гладкой, блестящей или зернистой поверхностью колонии брали со среды Сабуро с антибиотиками и микроскопировали с окраской по Граму. К грибам рода *Candida* относили одноклеточные микроорганизмы округлой или

овальной формы, образующие псевдомицелий, бластоспоры, хламидоспоры (для *Candida albicans*), но не имеющие аскоспоры и ферментирующие углеводы через 24-48 часов (рисунок 2). Для видовой идентификации использовали хромогенный агар для грибов рода *Candida* (CHROMagar™ *Candida*, DRG International, Inc., Франция).

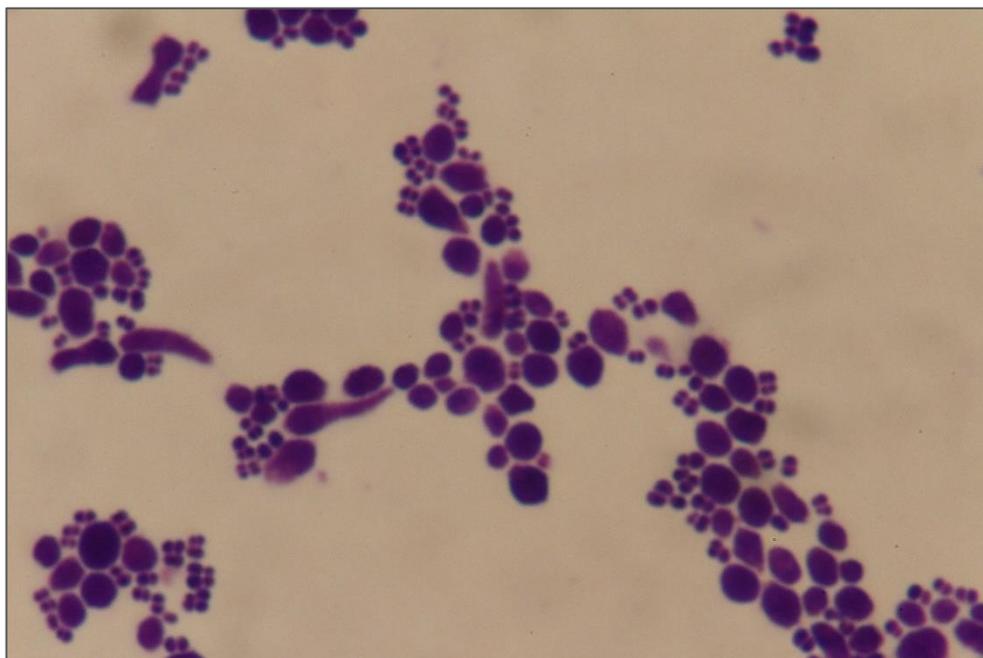


Рисунок 2 — Мазок из чистой культуры *C. albicans*, окраска по Граму

2.7.5 Оценка гормонального статуса

О состоянии гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы судили по плазменной концентрации фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, эстрадиола (E_2) и прогестерона (П). Для определения уровня указанных гормонов осуществляли забор крови из локтевой вены. Процедура осуществлялась натощак в утренние часы. Исследование производилось на вертикальном фотометре Multiscan (Labsystem, Финляндия) с использованием специального набора реактивов (DRG Diagnostics, Германия) методом твердофазного ферментсвязанного иммуно-сорбентного анализа.

Результаты выражались в международной системе СИ: ФСГ — мМЕ/мл, ЛГ — мМЕ/мл, E₂ — пг/мл, П — нмоль/л.

В смешанной слюне концентрация свободной фракции эстрадиола определялась конкурентным иммуноферментным методом с помощью микропланшетного спектрофотометра DYNEX MRX (Dynex Technologies, США) и набора реактивов 17beta-Estradiol Saliva ELISA (IBL International GMBH).

2.8 Лечебно-профилактические мероприятия

Лечебно-профилактические мероприятия проводились в следующем порядке:

Во время первичного осмотра пациенток после регистрации всех изучаемых параметров стоматологического статуса и забора материала для лабораторных исследований проводилось обучение правильной гигиене полости рта с последующей контролируемой чисткой зубов. В качестве средств гигиены рекомендовано использование зубной пасты «Лесной бальзам» для укрепления зубов и десен с экстрактом белого чая и соком алоэ (ООО «Юнилевер Русь», Россия), ополаскивателя для полости рта без содержания спирта «Асепта» (ЗАО «ВЕРТЕКС», Россия). В качестве предметов гигиены — зубная щетка с мягкой щетиной и объемная воощенная зубная нить SPLAT Professional DentalFloss (ООО «СПЛАТ-КОСМЕТИКА», Италия).

После первичного осмотра до оперативного вмешательства производилась санация полости рта, включающая снятие зубных отложений ручным и ультразвуковым способом, полировку поверхностей зубов, лечение кариеса и его осложнений, устранение дефектов твердых тканей зубов некариозной природы путем пломбирования, лечение заболеваний пародонта, удаление разрушенных зубов и корней, не подлежащих консервативному лечению.

На послеоперационных этапах исследования при наличии зубных отложений производилась профессиональная гигиена полости рта. При наличии воспалительных изменений в тканях пародонта назначалось использование лечебно-профилактической зубной пасты «Лесной бальзам» с экстрактом шалфея,

соком алоэ и отваром трав (ООО «Юнилевер Русь», Россия). Рекомендовалось полоскание полости рта 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата 3-4 раза в день в течение 10 дней.

При наличии жалоб на сухость в полости рта назначалось использование искусственной слюны-спрея «Гипосаликс» («Биокодекс», Франция). Спрей с помощью пульверизатора наносился на слизистую оболочку каждой щеки, языка и глотки. Рекомендовалось распределять препарат языком по всей поверхности полости рта, а избытки проглатывать. Процедуру повторяли по необходимости — при ощущении выраженной сухости.

Для осуществления системной заместительной гормональной терапии врачом-гинекологом назначался эстрадиолсодержащий трансдермальный гель «Эстрожель» (производитель: Vesins Healthcare, Бельгия). Использование СЗГТ начиналось с первого месяца после проведения оперативного вмешательства и продолжалось в течение всего срока исследования. Один раз в день в одно и то же время пациентки самостоятельно наносили тонким слоем 2,5 г геля (одну дозу аппликатора), что соответствует 1,5 мг эстрадиола, на чистую сухую кожу живота до полного всасывания.

2.9 Методы статистической обработки материала

Статистический анализ результатов выполнялся в программе Statistica 8.0 (StatSoftInc., США) с использованием стандартного пакета.

Значения показателей представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение и m — стандартная ошибка среднего.

Достоверность различий при сравнении данных группы сравнения и наблюдения, 1 и 2 группы наблюдения между собой определялась путем расчета критерия Манна-Уитни. Достоверность различий при сравнении одного и того же показателя внутри группы на различных этапах исследования оценивалась путем расчета критерия Вилкоксона. Различия считались достоверными при значениях $p \leq 0,05$. С целью статистического изучения связи между показателями определялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Глава 3.

ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН В РАННИЕ СРОКИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗЫ

С целью изучения динамики изменений клинико-лабораторных показателей, характеризующих состояние полости рта и слюнных желез, в исследование было включено 70 женщин в возрасте от 45 до 53 лет с менопаузой, индуцированной хирургическим путем (N95.3 состояния, связанные с искусственно вызванной менопаузой).

Причиной проведения хирургического вмешательства явились миома матки — у 36-ти (51,43%) пациенток; доброкачественные опухоли яичников — у 12-ти (17,14%); рецидивирующие гиперпластические процессы эндометрия — у 9-и (12,85%); эндометриоз — у 3-х (4,29%); воспалительные заболевания придатков матки — у 3-х (4,29%); сочетания данных патологий — у 7-ми (10%) обследованных женщин. Ведение пациенток врачом-гинекологом в послеоперационный период осуществлялось по протоколу, который предусматривал выдачу больничного листа сроком до 60-ти дней и диспансерным наблюдением после операции через три, шесть и двенадцать месяцев (регламентирован приказом Минздрава РФ № 572н от 1.11.2012 г.).

По анамнестическим данным 42 (60%) женщины из группы наблюдения имели различную общесоматическую патологию: заболевания сердечно-сосудистой системы — у 21-й (30%) пациентки; желудочно-кишечного тракта — у 15-и (21,42%); дыхательной системы — у 6-ти (8,57%); желчевыделительной системы — у 4-х (5,71%) и мочевыделительной системы у 3-х (4,28%) человек. При этом у 9-и (12,86%) женщин наблюдалась сочетанная патология. Все выявленные заболевания находились в стадии ремиссии либо компенсации на момент обследования.

Выявленная соматическая патология в ряде случаев требовала коррекции с применением различных лекарственных комплексов. Учитывая важную роль отдельных лекарственных препаратов в развитии сухости в полости рта, совместно с клиническим фармакологом были проанализированы схемы медикаментозной терапии, назначенной пациенткам по поводу системной патологии.

В назначениях 32-х (45,71%) женщин группы наблюдения было выявлено несколько фармакологических групп ксерогенных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл) — у 10-и (14,28%) пациенток; блокаторы Са каналцев (амлодипин, дилтиазем) — у 8-и (11,43%); β — адреноблокаторы (метапролол, бисопролол) — у 8-и (11,43%); диуретики (индопамид, лариста, дихлотиазид) — у 7-и (10%); антациды (маалокс, альмагель) — у 10-и (14,28%); ингибиторы протонной помпы (группа омепразола) — у 6-и (8,57%) пациенток. У 2-х (2,86%) пациенток прием вышеперечисленных медикаментов сопровождался выраженными жалобами на сухость во рту, которые были устранены после коррекции схемы лечения с лечащим врачом (исключения или замены ксерогенных препаратов).

По результатам первичного стоматологического обследования у женщин группы наблюдения были диагностированы следующие стоматологические заболевания: хронический гингивит (K05.10, простой маргинальный, в фазе ремиссии) локализованный у 7-и (10%) пациенток, генерализованный у 7-и (10%); хронический пародонтит локализованный (K05.30, легкой степени тяжести в фазе ремиссии) у 10-и (14,3%) женщин; хронический пародонтит генерализованный (K05.31, легкой степени тяжести в фазе ремиссии) у 27-и (38,6%) обследуемых; нарушения секреции слюнных желез, ксеростомия (K11.7) у 15-и (21,4%) человек. Всем женщинам с воспалительными изменениями в пародонте было проведено стоматологическое лечение согласно клиническим рекомендациям при диагнозе гингивит и пародонтит, утвержденных «Стоматологической Ассоциацией России». При этом 32-е (45,7%) пациентки нуждались в проведении

дополнительных мероприятий по санации полости рта, а 24-е (34,3%) пациентки — в ортопедическом лечении.

Для оценки соответствия уровня стоматологического здоровья обследуемых женщин возрастной норме в группу сравнения были включены 34 относительно здоровых женщины в возрасте 45-53 лет.

Результаты клинико-лабораторных исследований стоматологического статуса и функционального состояния слюнных желез не выявили значимых различий изучаемых показателей между женщинами группы сравнения и наблюдения до оперативного лечения.

Из общего числа женщин, которым была проведена двухсторонняя овариэктомия, в группу 1 были включены 34 пациентки, не использующие по разным причинам системную заместительную гормональную терапию.

Проведенное у женщин этой группы хирургическое вмешательство ожидаемо вызывало резкое снижение концентрации эстрадиола (рисунок 3). Его плазменный уровень, измеренный через 3 месяца после операции, отличался от исходного в 2 раза, в то время как в смешанной слюне отмечались более значимые изменения: содержание эстрадиола снижалось в 4,7 раза по сравнению с состоянием до операции. На этапах в шесть и двенадцать месяцев после хирургического лечения концентрация эстрадиола в плазме и слюне соответствовала трехмесячному уровню с небольшими колебаниями, которые достоверно не различались.

В ответ на выключение эндокринной активности яичников в гипофизе увеличивался выброс гонадотропинов ФСГ и ЛГ, о чем свидетельствовало увеличение их плазменной концентрации, выявленное через три месяца, с последующим ростом их содержания через шесть и двенадцать месяцев после операции. Концентрация прогестерона на протяжении всего исследования менялась незначительно (таблица 6).

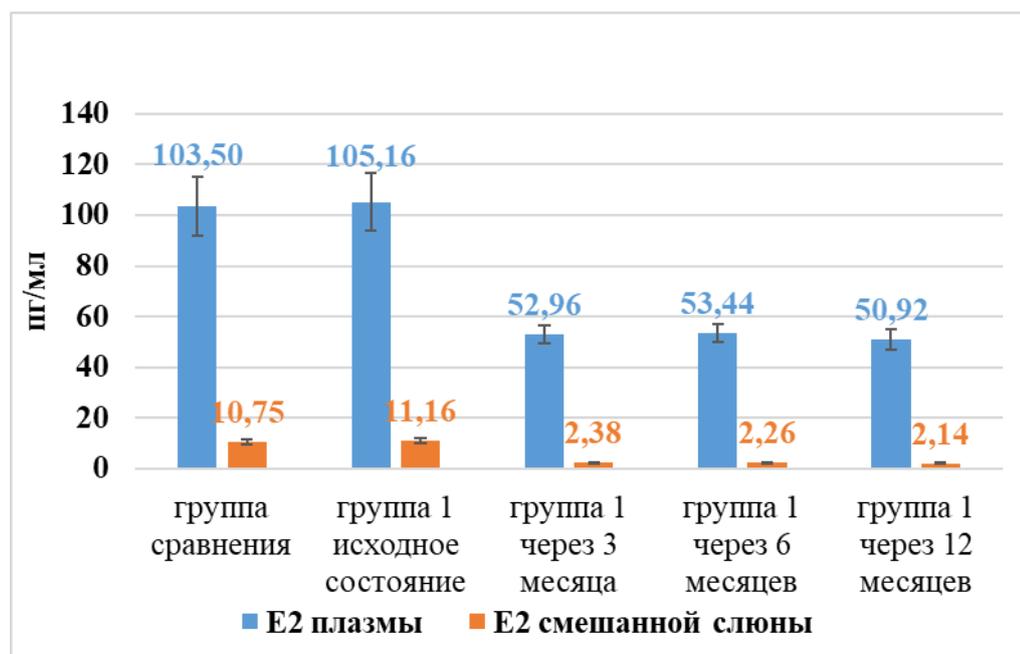


Рисунок 3 — Динамика значений концентрации эстрадиола в плазме крови и смешанной слюне у женщин с хирургической менопаузой без заместительной гормональной терапии ($M \pm m$)

Таблица 6 — Динамика значений уровня стероидных и гонадотропных гормонов в плазме крови у женщин с хирургической менопаузой без заместительной гормональной терапии ($M \pm m$)

Обследуемые группы		ФСГ, мМЕ/мл	ЛГ, мМЕ/мл	П, нмоль/л
Группа сравнения, n=34		4,56±0,32	4,87±0,50	0,51±0,04
Группа 1, n=34	Исходное состояние	5,58±0,33	5,87±0,58	0,47±0,05
	Через 3 месяца	26,92±0,68 * **	19,51±0,67 * **	0,4±0,04
	Через 6 месяцев	31,43±0,89 * ** ***	27,93±0,63 * ** ***	0,43±0,04
	Через 12 месяцев	45,46±1,01 * ** *** ****	37,26±0,91 * ** *** ****	0,46±0,04

Примечание: * — достоверные различия относительно группы сравнения (Mann-Whitney U-test, $p \leq 0,05$); ** — достоверные различия относительно исходных, *** — достоверные различия относительно данных через 3 месяца; **** — достоверные различия относительно данных через 6 месяцев (Wilcoxon Matched Pairs Test, $p \leq 0,05$).

После проведенного оперативного лечения у женщин без гормональной коррекции гипоэстрогенного состояния возникали и усиливались жалобы на сухость во рту. Если до хирургического вмешательства выявлялась только легкая степень ксеростомии у 17-и (50%) женщин, то через 3 месяца у 11-и (32,4%) пациенток регистрировалась легкая степень ксеростомии, у 21-ой (61,8%) — средняя, лишь у 2-х (5,8%) женщин не было жалоб. На последующих этапах исследования жалобы усугублялись, субъективные проявления ксеростомии становились постоянными. В результате через год после операции ксеростомия легкой степени диагностировалась у 12-и (35,3%) пациенток, средней — у 19-и (55,9%) женщин, тяжелой — у 3-х (8,8%) обследованных. Как отражение перечисленных негативных ощущений возрастала сумма баллов по опроснику для комплексной оценки ксеростомии «The Summated Xerostomia Inventory — XI» (рисунок 4). По значениям показателя, характеризующего субъективные проявления сухости во рту, к 12-му месяцу наблюдений отмечался переход легкой степени тяжести ксеростомии (12-18 баллов) в умеренную (19-28 баллов) у 18 женщин с выраженным дефицитом эстрогенов. Лишь у 7-ми пациенток из 1-ой группы (20,59%) не отмечалось усиления жалоб на проявления ксеростомии к концу наблюдений.

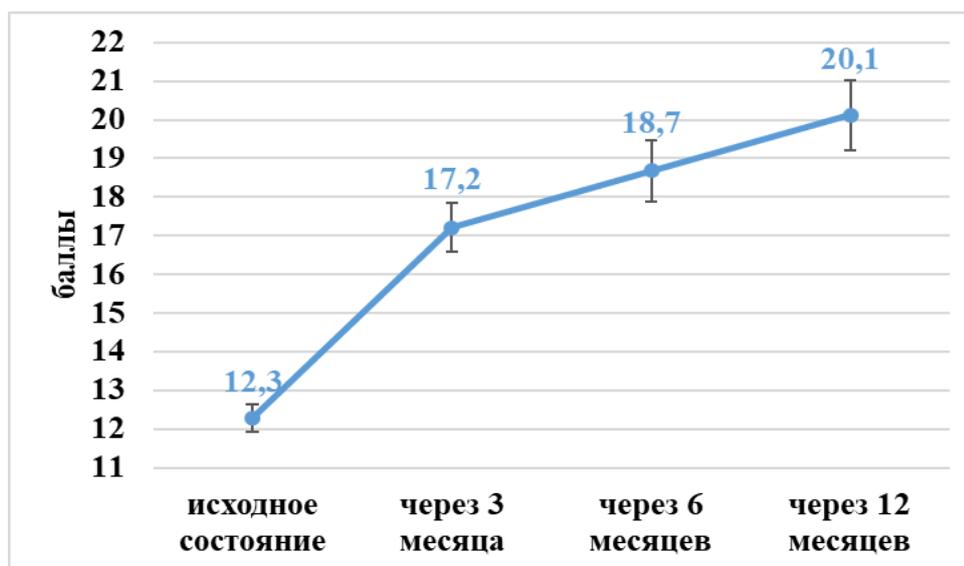


Рисунок 4 — Результаты анкетирования женщин с хирургической менопаузой без заместительной гормональной терапии по опроснику «The Summated Xerostomia Inventory – XI» (n=34, M±m)

Для объективизации проявлений сухости в полости рта была проведена клиническая диагностика ксеростомии по шкале CSCOD с определением степени ее выраженности по соответствующему балльному показателю Challacombe S.J. В соответствии с методикой расчета у 16-и (47,06%) пациенток из группы 1 до операции отмечалась ксеростомия легкой степени тяжести (наличие до 3-х ее признаков); средней и тяжелой степени не выявлялось, при этом среднее значение индекса CSCOD составило $0,79 \pm 0,18$ балла. В большинстве случаев определялось прилипание стоматологического зеркала к слизистой щеки и/или к поверхности языка. Объективные проявления ксеростомии, которые отмечались у 18-и (52,94%) женщин на этапе до операции, соответствовали субъективным ее проявлениям. Через 3 месяца после хирургического вмешательства отмечалось резкое и значительное увеличение показателя по шкале клинической диагностики ксеростомии CSCOD, который составил $2,18 \pm 0,18$ балла. Так, у 26-и (76,47%) женщин определялась ксеростомия легкой степени, а у 6-и (17,65%) — средней степени тяжести (наличие 4-6 признаков). Наиболее часто выявляемыми объективными симптомами ксеростомии оказались: прилипание стоматологического зеркала к слизистой щеки, к поверхности языка, наличие пенистой слюны или ее отсутствие в подъязычной области. Через 6 месяцев 33 (97,06%) женщины с хирургической менопаузой без гормональной коррекции имели клинические проявления ксеростомии: 26 (76,47%) пациенток — легкой степени тяжести, 7 (20,59%) — средней. Значение индекса CSCOD на данном этапе составило $2,47 \pm 0,24$ балла. К 12 месяцу наблюдений произошло дальнейшее ухудшение изучаемого показателя, характеризующего объективные признаки ксеростомии, до $3,03 \pm 0,3$ балла. Лишь у одной женщины из группы 1 не было клинических признаков сухости во рту к концу наблюдений, у 21-ой (61,76%) женщины определялась легкая степень тяжести ксеростомии, а у 12-и (35,29%) — средняя.

При анализе интенсивности кариозных процессов и темпов его прироста в течение 1 года по индексам КПУ и КПУ(п) значимых изменений у женщин 1

группы выявлено не было. Данные показатели не отличались от данных группы сравнения и варьировали в пределах $12,32 \pm 0,7$ ед. по индексу КПУ и $15,3 \pm 0,86$ ед. по индексу КПУ(п).

Оценка уровня гигиены полости рта свидетельствовала об отсутствии значимых различий между пациентками 1 группы в исходном состоянии и женщинами группы сравнения. Показатель гигиенического состояния полости рта по индексу Грина-Вермиллиона у женщин с хирургической менопаузой без гормонотерапии достоверно не изменялся через 3 и 6 месяцев после операции и соответствовал удовлетворительному уровню, однако на годовом этапе исследования было зафиксировано его значимое увеличение (таблица 7).

Динамика значений кариесогенности зубного налета у женщин из группы 1 была аналогична изменениям гигиенического состояния ротовой полости: только на двенадцатом месяце наблюдений отмечался существенный рост показателя, а на предшествующих этапах определялась лишь тенденция к его увеличению (таблица 7).

Оценка устойчивости эмали к растворению в кислоте по значениям ТЭР у женщин с хирургической менопаузой без гормональной коррекции также выявила негативные изменения на поздних этапах наблюдений: отмечался переход умеренной кариесрезистентности эмали (4-5 балла) в низкую (6-7 баллов) (таблица 7). Через 6 месяцев увеличение показателя было достоверным только относительно данных трехмесячного исследования, а к году наблюдений изменения были достоверными как по сравнению с группой наблюдения, так и относительно данных внутри группы на предыдущих этапах.

Таблица 7 — Динамика показателей гигиены полости рта и состояния твердых тканей зубов у женщин с хирургической менопаузой без заместительной гормональной терапии ($M \pm m$)

Обследуемые группы		Индекс Грина-Вермиллиона, баллы	Кариесогенность зубного налета, баллы	ТЭР, баллы
Группа сравнения, n=34		0,9±0,12	1,97±0,16	5,79±0,46
Группа 1, n=34	Исход	0,93±0,09	1,68±0,14	5,03±0,5
	Через 3 месяца	0,97±0,08	1,74±0,15	4,76±0,45
	Через 6 месяцев	1,02±0,09	2,06±0,15	6,21±0,44 ***
	Через 12 месяцев	1,43±0,1 * ** *** ****	2,44±0,14 * ** ***	7,65±0,43 * ** *** ****

Примечание: * — достоверные различия относительно группы сравнения (Mann-Whitney U-test, $p \leq 0,05$); ** — достоверные различия относительно исходных, *** — достоверные различия относительно данных через 3 месяца, **** — достоверные различия относительно данных через 6 месяцев (Wilcoxon Matched Pairs Test, $p \leq 0,05$).

Если изменения со стороны твердых тканей зубов и гигиенического состояния полости рта у пациенток с хирургической менопаузой без гормональной терапии проявлялись только на поздних сроках исследования, то изменения в мягких тканях пародонта фиксировались уже на ранних этапах. На первом, после проведения операции, этапе исследования определялось значительное нарастание воспалительных явлений в тканях пародонта, что подтверждалось увеличением значения индекса ПМА на 20,16% по сравнению с исходным состоянием (рисунок 5).

В дальнейшем, несмотря на проведенное лечение по традиционной схеме, включающее курсовое назначение противовоспалительной лечебно-профилактической зубной пасты и снятие зубных отложений врачом-стоматологом, у пациенток, не принимающих СЗГТ, наблюдалось увеличение

индекса ПМА до $22,3 \pm 1,73\%$ к шестому месяцу, достигая $25,12 \pm 1,84\%$ к году наблюдений, что на 54,87% больше исходного значения.

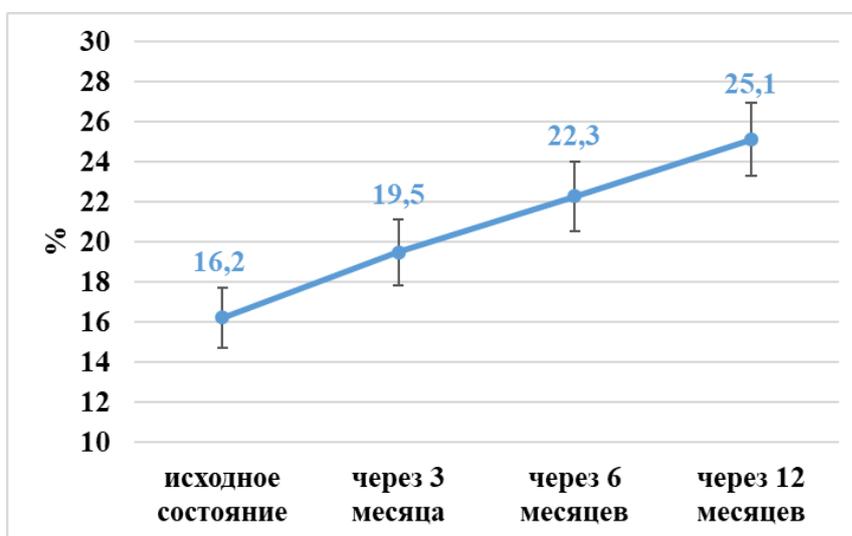


Рисунок 5 — Динамика значений папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса у женщин с хирургической менопаузой без заместительной гормональной терапии (n=34, M±m)

Еще одним показателем, отражающим негативные изменения в мягких тканях пародонта, явился индекс кровоточивости десен по Мюллеману-Коуэллу, который постепенно увеличивался на всех этапах исследования. В исходе индекс кровоточивости у женщин из группы 1 составлял $0,65 \pm 0,03$ балла; через 3 месяца отмечалось его увеличение в 1,9 раза до $1,22 \pm 0,04$ балла; через 6 месяцев — в 2,3 раза относительно исходного уровня до $1,52 \pm 0,03$ балла. Максимального значения $1,83 \pm 0,03$ балла показатель достигал к концу наблюдений, что соответствовало повышению исходного значения в 2,8 раза.

Таким образом, происходило увеличение числа женщин с воспалительными заболеваниями пародонта и усугубление тяжести патологии. Если до оперативного лечения у 8-и женщин первой группы выявлялся простой маргинальный хронический гингивит в фазе ремиссии (у 3-х локализованный, у 5-и генерализованный), пародонтит легкой степени тяжести в фазе ремиссии у 17-и пациенток (у 4-х локализованный, 13-и генерализованный), то через год после хирургического вмешательства простой маргинальный хронический

гингивит в фазе ремиссии диагностировался у 9-и пациенток (у 2-х локализованный, у 7-и генерализованный), локализованный пародонтит легкой степени тяжести в фазе ремиссии — у 4-х женщин, в фазе обострения — у одной, генерализованный пародонтит легкой степени тяжести в фазе ремиссии — у 12-и, в фазе обострения — у 2-х, генерализованный пародонтит средней степени тяжести в фазе ремиссии — у 3-х пациенток.

Важнейшей составляющей настоящего исследования явилось изучение основных клинико-лабораторных показателей смешанной слюны: скорости секреции, ее вязкости, рН, буферной емкости и содержания неорганических компонентов.

У 7-и (20,59%) пациенток из группы 1 до проведения хирургического вмешательства была выявлена скорость секреции ниже 0,3 мл/мин., что по используемой нами классификации Рединовой Т.Л., Поздеева А.Р. относится к гипосекреции. В исходном состоянии среднее значение изучаемого показателя находилось в пределах возрастной нормы (таблица 8). Через три месяца после хирургического вмешательства было зафиксировано значительное снижение скорости нестимулированного слюноотделения: у 21-ой (61,76%) обследованной определялась гипосекреция, при этом у 3-х (8,82%) из них скорость саливации была меньше 0,1 мл/мин. На последующих этапах отмечалось усугубление ситуации: через 6 месяцев у 26-и (76,47%) женщин из группы 1 скорость саливации была ниже 0,3 мл/мин., у 6-и (17,65%) — ниже 0,1 мл/мин.; к году наблюдений среднее значение изучаемого показателя снизилось в 2,1 раза по сравнению с исходным, гипосекреция наблюдалась у 27-и (79,4%) женщин; у 9-и (26,47%) скорость саливации была очень низкой (менее 0,1 мл/мин.).

Снижение скорости секреции слюны повлияло на увеличение ее вязкости, значение которой постепенно возрастало на каждом этапе наблюдений (таблица 8). Однако за рамки нормы (1,2-2,4 отн. ед.) значения показателя выходили только к 12-му месяцу наблюдений.

Анализ результатов водородного показателя смешанной слюны выявил достоверное ее закисление к году наблюдений, при этом колебания рН слюны на этапах 3 и 6 месяцев были незначительны и находились в пределах нормы (6,8–

7,4 отн. ед.) (таблица 8). Если до оперативного лечения только у 5-и (14,71%) женщин из группы 1 определялся рН нестимулированной слюны ниже 6,5 отн. ед. (при этом не было зафиксировано значений ниже 6,0 отн. ед.), то к концу наблюдений у 16-и (47,06%) пациенток водородный показатель был ниже 6,5 отн. ед., а у 3-х (8,82%) – ниже 6,0 отн. ед.

Таблица 8 — Динамика показателей смешанной слюны у женщин с хирургической менопаузой без заместительной гормональной терапии ($M \pm m$)

Обследуемые группы		Скорость секреции, мл/мин	Вязкость, отн. ед.	рН, отн. ед.
Группа сравнения, n=34		0,45±0,04	1,61±0,13	6,95±0,07
Группа 1, n=34	Исходное состояние	0,43±0,03	1,66±0,11	7,06±0,07
	Через 3 месяца	0,31±0,04 * **	2,14±0,18 * **	7,1±0,06
	Через 6 месяцев	0,22±0,03 * ** ***	2,39±0,16 * ** ***	6,89±0,06
	Через 12 месяцев	0,2±0,03 * ** *** ****	2,61±0,17 * ** *** ****	6,6±0,08 * ** *** ****

Примечание: * — достоверные различия относительно группы сравнения (Mann-Whitney U-test, $p \leq 0,05$); ** — достоверные различия относительно исходных, *** — достоверные различия относительно данных через 3 месяца, **** — достоверные различия относительно данных через 6 месяцев (Wilcoxon Matched Pairs Test, $p \leq 0,05$).

Изучение буферной емкости смешанной слюны по кислоте и по щелочи не выявило достоверных различий на всех этапах обследования (таблица 9).

Таблица 9 — Динамика значений буферной емкости смешанной слюны у женщин с хирургической менопаузой без заместительной гормональной терапии ($M \pm m$)

Обследуемые группы		Буферная емкость по кислоте, мг-экв	Буферная емкость по щелочи, мг-экв
Группа сравнения, n=34		6,19±0,43	5,95±0,4
Группа 1, n=34	Исходное состояние	6,31±0,41	5,73±0,42
	Через 3 месяца	6,05±0,38	5,83±0,42
	Через 6 месяцев	6,1±0,41	6,02±0,4
	Через 12 месяцев	5,88±0,37	6,36±0,44

Анализ изменений состава неорганических компонентов смешанной слюны женщин без заместительной гормональной терапии выявил постепенное снижение концентрации ионов натрия и увеличение содержания ионов калия в ответ на снижение скорости секреции слюны (рисунок 6).

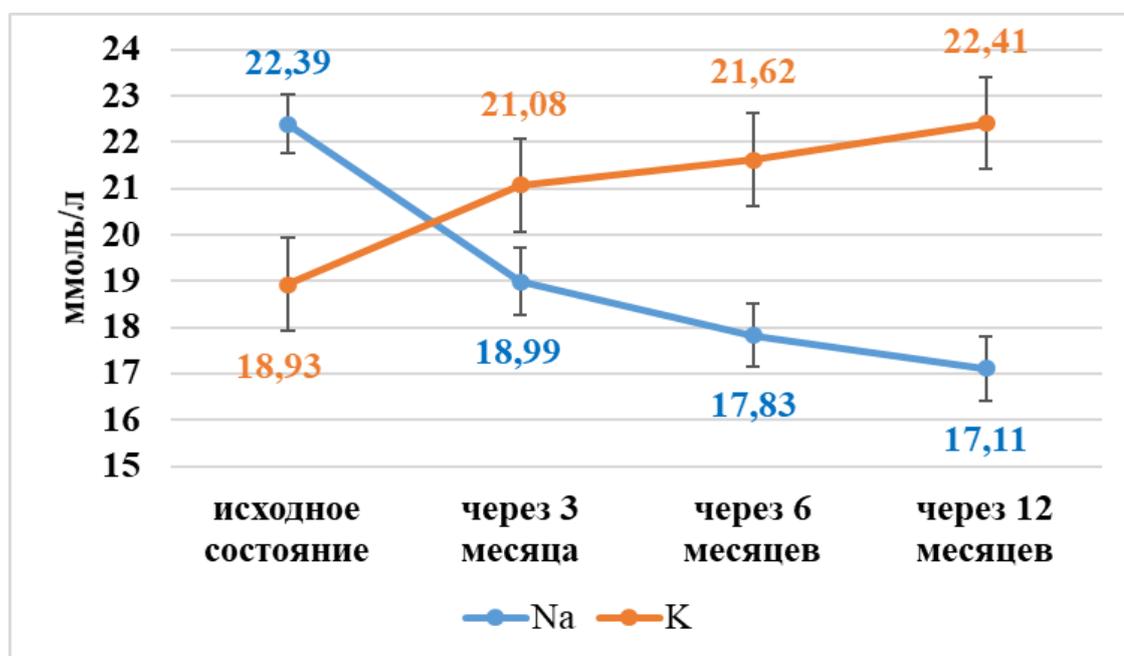


Рисунок 6 — Динамика значений концентрации ионов натрия и калия у женщин с хирургической менопаузой без заместительной гормональной терапии (n=34, M±m)

Вслед за изменением свойств слюны происходило снижение концентрации общего кальция, значения которого достоверно менялись на каждом этапе исследований, при этом содержание неорганического фосфора достоверно снизилось только через двенадцать месяцев после оперативного лечения (рисунок 7). К году наблюдений отмечалось снижение Са/Р коэффициента на 31,7% относительно исходного состояния.

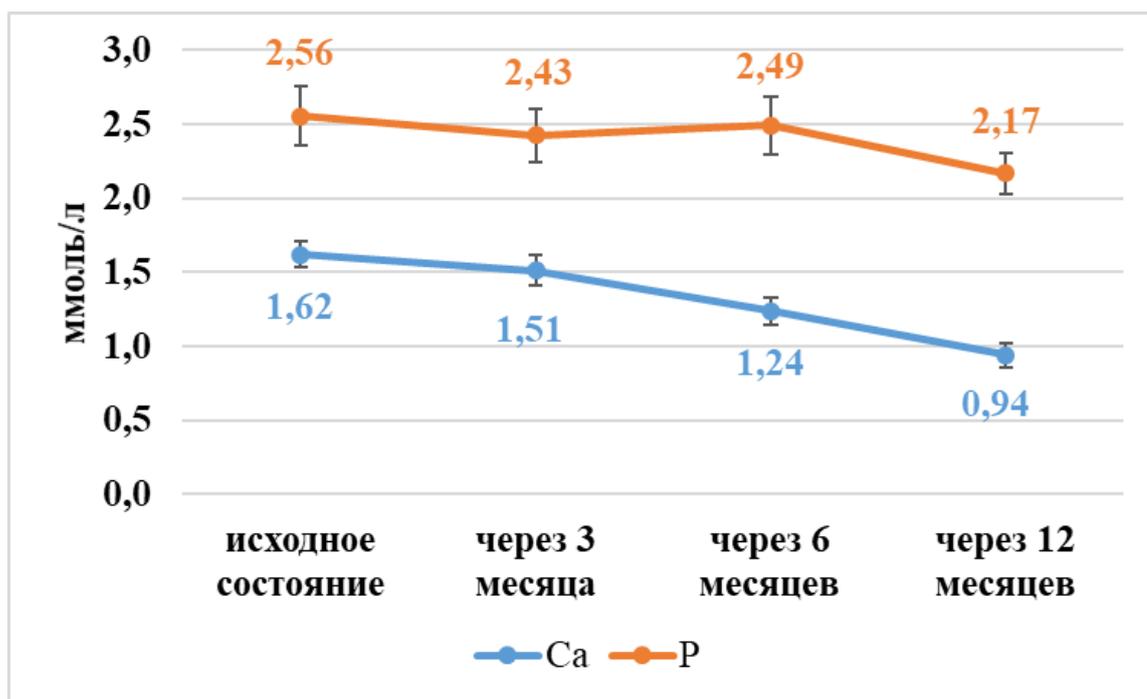


Рисунок 7 — Динамика значений концентрации общего кальция и неорганического фосфора у женщин с хирургической менопаузой без заместительной гормональной терапии (n=34, M±m)

Резкий дефицит эстрогенов – гормонов, регулирующих дифференцировку и функционирование многих тканей и органов, в том числе и эпителия ротовой полости, а также изменение свойств слюны, поддерживающей гомеостаз в полости рта, отразились на результатах цитологического исследования. Так, уже через 3 месяца после операции у женщин без СЗГТ отмечалось достоверное снижение индекса дифференцировки эпителиоцитов с последующим постепенным уменьшением значений данного показателя на полугодовом и годовом этапах (таблица 10).

Снижение изучаемого индекса отражало изменения в преобладании клеток на той или иной стадии дифференцировки: после хирургического вмешательства в условиях дефицита эстрогенов было зарегистрировано достоверное сокращение числа эпителиоцитов, находящихся на поздних стадиях дифференцировки (поверхностных и безъядерных чешуек) (рисунок 8).

Таблица 10 — Динамика значений индекса дифференцировки клеток эпителия слизистой полости рта у женщин с хирургической менопаузой без заместительной гормональной терапии ($M \pm m$, баллы)

Обследуемые группы		Область исследования		
		Поперечные небные складки	Альвеолярные бугры верхней челюсти	Ретромолярная область нижней челюсти
Группа сравнения, n=34		423,06 \pm 3,57	417,03 \pm 3,95	419 \pm 4,19
Группа 1, n=34	Исходное состояние	427,56 \pm 3,75	420,03 \pm 4,16	422 \pm 3,62
	Через 3 месяца	396,62 \pm 3,45 * **	392 \pm 3,65 * **	393,18 \pm 3,73 * **
	Через 6 месяцев	391 \pm 3,62 * ** ***	385,06 \pm 3,83 * ** ***	387,06 \pm 3,02 * ** ***
	Через 12 месяцев	382 \pm 3,61 * ** *** ****	374 \pm 3,02 * ** *** ****	376 \pm 3,63 * ** *** ****

Примечание: * — достоверные различия относительно группы сравнения (Mann-Whitney U-test, $p \leq 0,05$); ** — достоверные различия относительно исходных, *** — достоверные различия относительно данных через 3 месяца, **** — достоверные различия относительно данных через 6 месяцев (Wilcoxon Matched Pairs Test, $p \leq 0,05$).

Сходная динамика регистрировалась и при анализе значений индекса кератинизации у женщин из группы 1 на всех изучаемых участках слизистой оболочки рта (таблица 11). Наиболее резкое снижение индекса отмечалось на втором этапе исследования — через 3 месяца, затем происходило дальнейшее уменьшение показателя, который достигал минимума на последнем — годовом этапе наблюдений.

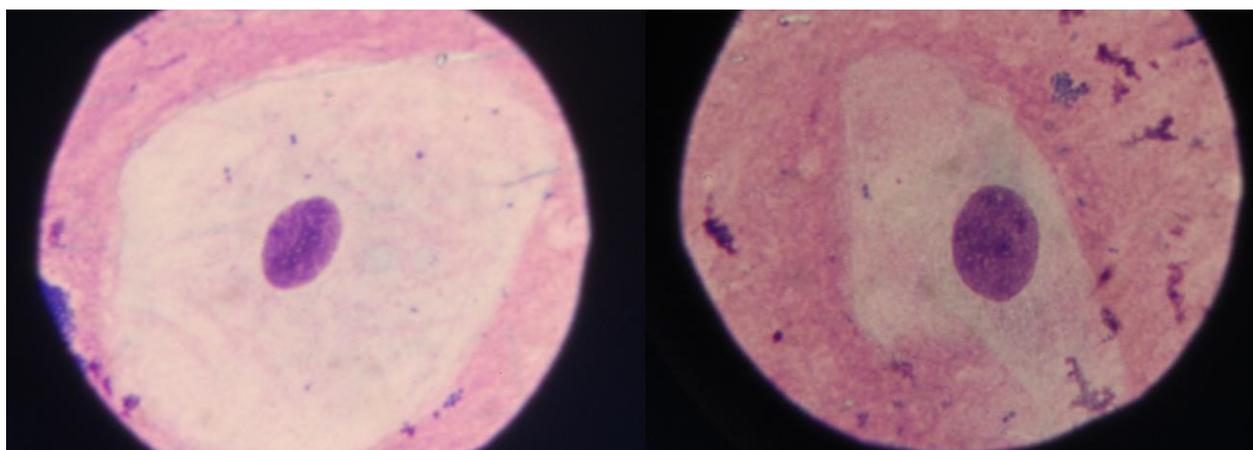


Рисунок 8 — Цитологическая картина эпителия со слизистой оболочки поперечных небных складок у женщин с хирургической менопаузой без заместительной гормональной терапии. Слева — эпителиоцит 4 стадии дифференцировки, пациентка Н. до операции. Справа — эпителиоцит 2 стадии дифференцировки, пациентка Н. через 12 месяцев.
Окраска по Романовскому-Гимзе, $\times 1000$ (иммерсия)

Таблица 11 — Динамика значений индекса кератинизации клеток эпителия слизистой полости рта у женщин с хирургической менопаузой без заместительной гормональной терапии ($M \pm m$, %)

Обследуемые группы		Область исследования		
		Поперечные небные складки	Альвеолярные бугры верхней челюсти	Ретромолярная область нижней челюсти
Группа сравнения, n=34		78,91 \pm 2,24	69,03 \pm 2,82	65,41 \pm 2,6
Группа 1, n=34	Исходное состояние	79,88 \pm 1,94	70,15 \pm 2,25	66,82 \pm 2,88
	Через 3 месяца	68,56 \pm 2,22 * **	59,21 \pm 2,4 * **	56,53 \pm 2,25 * **
	Через 6 месяцев	63,26 \pm 2,11 * ** ***	54,03 \pm 2,54 * ** ***	51,24 \pm 2,48 * ** ***
	Через 12 месяцев	57,35 \pm 2,39 * ** *** ****	49,06 \pm 2,11 * ** *** ****	45,94 \pm 2,19 * ** *** ****

Примечание: * — достоверные различия относительно группы сравнения (Mann-Whitney U-test, $p \leq 0,05$); ** — достоверные различия относительно исходных, *** — достоверные различия относительно данных через 3 месяца, **** — достоверные различия относительно данных через 6 месяцев (Wilcoxon Matched Pairs Test, $p \leq 0,05$).

Значения реакции адсорбции микроорганизмов эпителиоцитами слизистой оболочки исследуемых областей свидетельствовали об ослаблении защитной функции эпителия у женщин с хирургической менопаузой без гормональной терапии. Изучаемый показатель значимо снижался на всех этапах наблюдения во всех исследуемых областях (таблица 12).

Таблица 12 — Динамика значений реакции адсорбции микроорганизмов эпителиоцитами слизистой полости рта у женщин с хирургической менопаузой без заместительной гормональной терапии ($M \pm m$, %)

Обследуемые группы		Область исследования		
		Поперечные небные складки	Альвеолярные бугры верхней челюсти	Ретромолярная область нижней челюсти
Группа сравнения, n=34		60±1,72	59,03±1,82	58,26±2,13
Группа 1, n=34	Исходное состояние	59,29±2,27	57,03±2,37	60,24±2,61
	Через 3 месяца	50,03±1,78 * **	49,26±2,13 * **	48,03±2,43 * **
	Через 6 месяцев	47,21±1,66 * ** ***	46,68±2,23 * ** ***	46,24±1,96 * ** ***
	Через 12 месяцев	43,71±1,6 * ** *** ****	41,94±1,82 * ** *** ****	43,03±1,81 * ** *** ****

Примечание: * — достоверные различия относительно группы сравнения (Mann-Whitney U-test, $p \leq 0,05$); ** — достоверные различия относительно исходных, *** — достоверные различия относительно данных через 3 месяца, **** — достоверные различия относительно данных через 6 месяцев (Wilcoxon Matched Pairs Test, $p \leq 0,05$).

Если до оперативного вмешательства при микроскопировании цитологических препаратов в большинстве случаев определялись эпителиоциты III и IV категорий (с положительной РАМ, на поверхности которых адсорбировано от 26 микроорганизмов и более), то через 3 месяца соотношение клеток с положительной и отрицательной реакцией было равным. Через 6 месяцев динамика по снижению значений реакции адсорбции микроорганизмов сохранялась и к 12 месяцу наблюдений регистрировалось преобладание

эпителиоцитов I и II категорий (с отрицательной РАМ, на поверхности которых адсорбировано до 25 микроорганизмов) (рисунок 9).

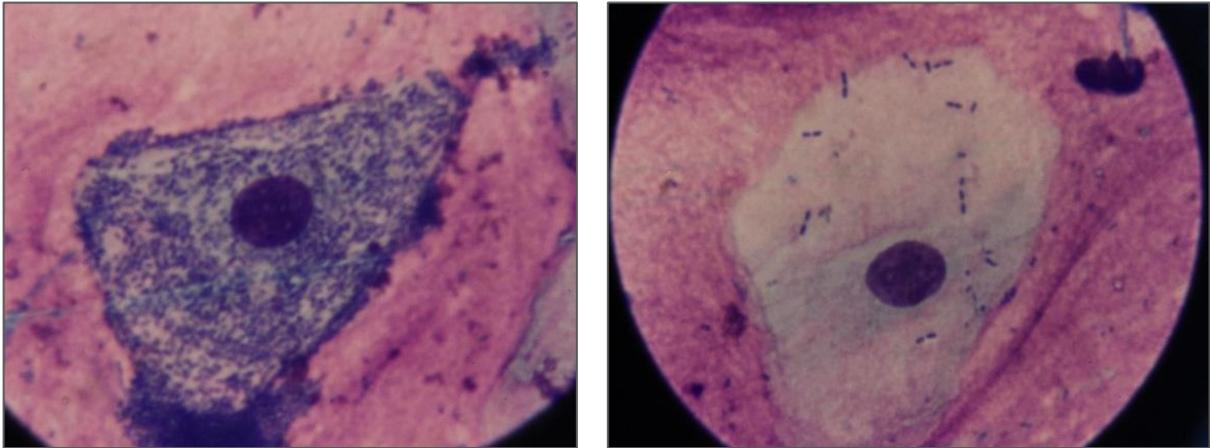


Рисунок 9 — Цитологическая картина эпителия со слизистой оболочки альвеолярных бугров верхней челюсти у женщин с хирургической менопаузой без заместительной гормональной терапии. Слева — эпителиоцит IV категории (положительная РАМ), пациентка Н. до операции. Справа — эпителиоцит II категории (отрицательная РАМ), пациентка Н. через 12 месяцев. Окраска по Романовскому-Гимзе, $\times 1000$ (иммерсия)

Микробный пейзаж слизистой рта у женщин до оперативного вмешательства и у женщин группы сравнения достоверно не отличался и был представлен микроорганизмами, составляющими основную флору полости рта здорового человека (таблица 13). Логично, что выявленное снижение количества слюны, изменения ее свойств и состава, наряду с ослаблением способности эпителиоцитов нейтрализовывать бактерии, могли оказать негативное влияние на микробный пейзаж полости рта у пациенток с выраженной гипоестрогенией. Согласно предположениям, микробиологическое исследование через 3 месяца после операции отличалось от исходного увеличением обсемененности эпидермальным стафилококком и лактобациллами, появлением условно патогенных золотистых стафилококков, снижением количества непатогенных нейссерий. Через 6 месяцев дисбиотические изменения нарастали: возрастало количество α и β гемолитических стрептококков, эпидермальных стафилококков, лактобацилл; наблюдалось дальнейшее снижение количества нейссерий; были выделены представители рода *Enterobacter*, не характерные для данного отдела желудочно-кишечного тракта; отмечалась тенденция к увеличению грибов рода

Candida. К 12-му месяцу наблюдались максимальные изменения микробной флоры ротовой полости, характерные для дисбактериоза: существенно возросла обсемененность α и β гемолитическим стрептококком, титр которых у большинства пациенток превышал 10^6 КОЕ/мл; наблюдалось увеличение содержания эпидермального и золотистого стафилококков, лактобактерий и энтеробактерий; снижалась частота выявления и количество нейссерий; регистрировалось достоверное увеличение обсемененности грибами рода *Candida*.

Таблица 13 — Динамика изменений количественного и качественного состояния микробного пейзажа слизистой оболочки щеки по линии смыкания зубов у женщин с хирургической менопаузой без заместительной гормональной терапии ($M \pm m$, lg/мл)

Микроорганизмы	Группа сравнения, n=34	Группа 1, n=34			
		Исход	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
<i>S. haemolyticus-α</i>	3,77 \pm 0,25	3,7 \pm 0,23	3,93 \pm 0,21	5,96 \pm 0,36 * ** ***	6,93 \pm 0,37 * ** *** ****
<i>S. haemolyticus-β</i>	2,48 \pm 0,16	2,45 \pm 0,13	2,69 \pm 0,16	5,08 \pm 0,3 * ** ***	6,13 \pm 0,37 * ** *** ****
<i>S. epidermidis</i>	3,11 \pm 0,25	3,25 \pm 0,24	3,86 \pm 0,28 * **	4,28 \pm 0,28 * ** ***	5,1 \pm 0,37 * ** *** ****
<i>S. aureus</i>	0	0	2,55 \pm 0,14 * **	2,52 \pm 0,13 * **	3,59 \pm 0,22 * ** *** ****
<i>Neisseria spp.</i>	6,1 \pm 0,18	6,07 \pm 0,21	5,59 \pm 0,22 * **	4,36 \pm 0,16 * ** ***	3,41 \pm 0,17 * ** *** ****
<i>Lactobacillus spp.</i>	4,52 \pm 0,27	4,48 \pm 0,27	5,03 \pm 0,3 * **	6,14 \pm 0,34 * ** ***	7,24 \pm 0,35 * ** *** ****
<i>C. albicans</i>	2,67 \pm 0,18	2,72 \pm 0,18	2,83 \pm 0,2	3,14 \pm 0,18	4,17 \pm 0,21 * ** *** ****
<i>Enterobacter</i>	0	0	0	2,63 \pm 0,16 * ** ***	3,19 \pm 0,19 * ** *** ****

Примечание: * — достоверные различия относительно группы сравнения (Mann-Whitney U-test, $p \leq 0,05$); ** — достоверные различия относительно исходных, *** — достоверные различия относительно данных через 3 месяца, **** — достоверные различия относительно данных через 6 месяцев (Wilcoxon Matched Pairs Test, $p \leq 0,05$).

Таким образом, у женщин в ранний период хирургической менопаузы без гормональной коррекции на фоне резкого дефицита эстрогенов, в большей степени проявляющегося в слюне, чем в плазме крови, наблюдалось значительное снижение скорости секреции слюны, повышение вязкости, изменение концентрации содержащихся в ней неорганических веществ (Na, K, Ca, P); на поздних этапах отмечалось снижение рН. В результате изменений свойств и состава слюны ослаблялись ее защитные функции. Уже на ранних этапах исследования было зафиксировано нарастание воспалительных явлений в пародонте. Через год после операции отмечалось ухудшение гигиенического состояния полости рта, возрастала кариесогенность зубного налета, а устойчивость эмали к растворению кислотами значительно снижалась. Субъективные проявления выражались усилением жалоб на сухость во рту.

Снижение способности эпителиоцитов адсорбировать микроорганизмы, а также ослабление защитной и регенераторной функции эпителия слизистой оболочки, выявленные после операции в условиях дефицита эстрогенов, наряду со снижением омывающих и антибактериальных свойств слюны, способствовали нарушению динамического равновесия биоценоза полости рта и развитию дисбактериоза.

Понимание характера и степени тяжести неблагоприятных изменений, касающихся стоматологического здоровья женщин, в условиях резко возникшего дефицита эстрогенов, и анализ их взаимосвязи позволит своевременно и эффективно проводить профилактику и лечение стоматологических заболеваний у данной группы лиц.

Глава 4.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОЧЕТАННОГО ЛЕЧЕНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН В РАННИЙ ПЕРИОД ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗЫ

Для установления взаимосвязи выявленных симптомов ксеростомии и воспалительных процессов в пародонте с дефицитом эстрогенов и, главное, для оценки эффективности традиционного стоматологического лечения на фоне системной заместительной гормональной терапии в их коррекции нами была изучена еще одна группа пациенток. Тридцати шести женщинам в течение первого месяца после оперативного вмешательства врачом-гинекологом назначалась заместительная гормональная терапия трансдермальным гелем «Эстрожель», содержащим эстрадиол.

Так же, как и у женщин 1 группы, у пациенток, принимающих СЗГТ, после хирургического исключения функции яичников отмечалось падение концентрации эстрадиола. Однако на фоне использования трансдермального геля «Эстрожель» снижение было не столь значительным: через 3 месяца после операции у женщин 2 группы уровень эстрадиола в крови уменьшался в 1,6 раза от исходного, в слюне - в 1,8 раза (рисунок 10). На этапах 6 и 12 месяцев на фоне проводимой гормональной коррекции у женщин 2 группы концентрация эстрадиола в плазме крови достоверно увеличивалась, а в слюне наблюдалась лишь тенденция к ее возрастанию. Однако восстановления концентрации эстрадиола до предоперационного уровня не происходило.

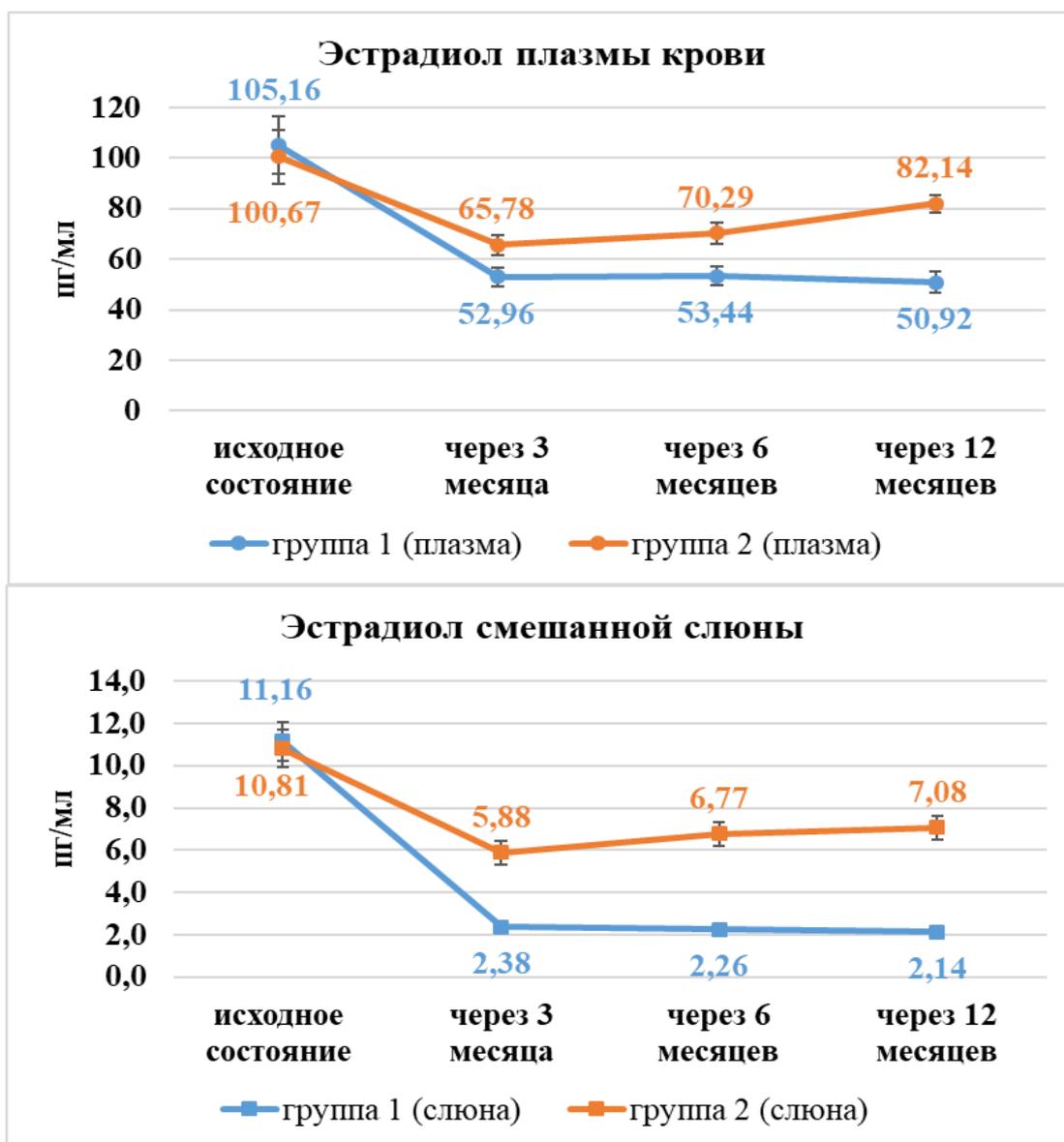


Рисунок 10 — Влияние системной заместительной гормональной терапии на уровень эстрадиола в плазме крови и смешанной слюне у женщин с хирургической менопаузой (М+т)

В результате снижения плазменной концентрации эстрадиола у пациенток 2 группы на трехмесячном этапе наблюдалось существенное повышение продукции гонадотропинов ФСГ и ЛГ, однако на фоне постоянного применения СЗГТ их концентрация постепенно снижалась на последующих этапах (таблица 14). При этом концентрации фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов значительно отличались у женщин без гормональной коррекции и у женщин, использующих СЗГТ, на полугодовом и годовом этапах исследования. Концентрация прогестерона не имела значимых различий у исследуемых групп.

Таблица 14 — Влияние системной заместительной гормональной терапии на уровень стероидных и гонадотропных гормонов в плазме крови у женщин с хирургической менопаузой (M±m)

Обследуемые группы		ФСГ, мМЕ/мл	ЛГ, мМЕ/мл	П, нмоль/л
Группа сравнения, n=34		4,56±0,32	4,87±0,50	0,51±0,04
Группа 1, n=34	Исходное состояние	5,58±0,33	5,87±0,58	0,47±0,05
	Через 3 месяца	26,92±0,68	19,51±0,67	0,4±0,04
	Через 6 месяцев	31,43±0,89	27,93±0,63	0,43±0,04
	Через 12 месяцев	45,46±1,01	37,26±0,91	0,46±0,04
Группа 2, n=36	Исходное состояние	5,03±0,33	5,95±0,55	0,5±0,05
	Через 3 месяца	27,79±0,71 *	18,45±0,99 *	0,45±0,04
	Через 6 месяцев	23,31±0,78 * ** *****	14,78±0,65 * ** *****	0,41±0,04
	Через 12 месяцев	19,72±0,66 * ** *****	10,58±0,78 * ** *****	0,49±0,04

Примечание: * — достоверные различия относительно исходных данных группы 2, ** — достоверные различия относительно данных группы 2 через 3 месяца, *** — достоверные различия относительно данных группы 2 через 6 месяцев (Wilcoxon Matched Pairs Test, $p \leq 0,05$); ***** — достоверные различия относительно данных группы 1 на аналогичном этапе (Mann-Whitney U-test, $p \leq 0,05$).

При детальном выяснении жалоб на сухость во рту у 19-ти (52,78%) женщин с СЗГТ до операции были зафиксированы незначительные периодические симптомы ксеростомии, лишь у одной пациентки отмечались частые и ярко выраженные ее проявления. Среднее значение по опроснику для комплексной оценки ксеростомии «The Summated Xerostomia Inventory — XI» у пациенток 2 группы до операции составило $12,19 \pm 0,28$ балла. Через 3 месяца после проведения хирургического вмешательства, несмотря на использование СЗГТ, у 22-х (61,11%) обследуемых отмечалось усиление жалоб (\geq чем на 3 балла по опроснику); у 5-и (13,89%) из них зарегистрирован переход легкой степени ксеростомии в среднюю; у остальных 14-и (38,89%) женщин субъективные

ощущения, касающиеся сухости во рту, оставались на прежнем уровне. На последующих этапах на фоне гормональной коррекции гипоестрогенного состояния наблюдалось ослабление субъективных проявлений ксеростомии. Так, через 6 месяцев после операции легкая степень ксеростомии отмечалась у 32-х (88,89%) женщин, средняя — у 3-х (8,33%); через 12 месяцев легкая степень ксеростомии выявлялась у 28-и (77,78%) пациенток, средняя — у 2-х (5,56%). Средние значения показателя, характеризующего субъективные проявления ксеростомии на этапах после оперативного вмешательства, значительно отличались между изучаемыми группами женщин (рисунок 11).

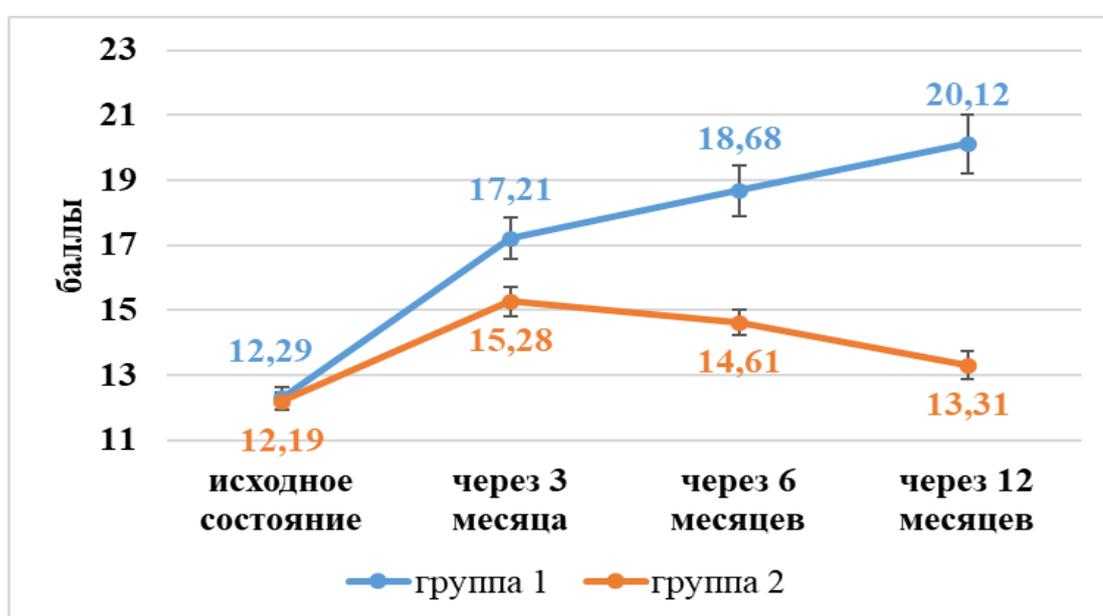


Рисунок 11 — Влияние системной заместительной гормональной терапии на результаты анкетирования женщин с хирургической менопаузой по опроснику «The Summated Xerostomia Inventory – XI» ($M \pm m$)

При объективном исследовании у 19-и (52,78%) пациенток группы 2 в исходном состоянии была зафиксирована ксеростомия легкой степени (до 3 баллов по шкале CSCOD), у одной — средней степени. После хирургического лечения, несмотря на проводимую СЗГТ, число пациенток с объективными проявлениями ксеростомии возросло: через 3 месяца у 25-и (69,44%) отмечалась ксеростомия легкой степени, у 5-и (13,89%) — средней; через 6 месяцев легкая степень ксеростомии выявлялась у 30-и (83,33%) женщин, средняя — у одной

(2,78%); через год у 29-и (80,56%) обследованных сохранялась легкая степень, у двух (5,56%) выявлялась средняя. Несмотря на то что значения индекса CSCOD возрастали у женщин 2 группы на этапе через 3 месяца после операции, на фоне проводимой гормональной терапии наблюдалось его постепенное снижение на последующих этапах, однако возвращения показателя к исходным данным не происходило. При сравнении значений индекса CSCOD у женщин 1 и 2 групп на первых двух этапах исследования достоверных различий не было, однако через 6 и 12 месяцев у женщин, принимающих СЗГТ, объективные проявления ксеростомии были достоверно менее выражены (рисунок 12).

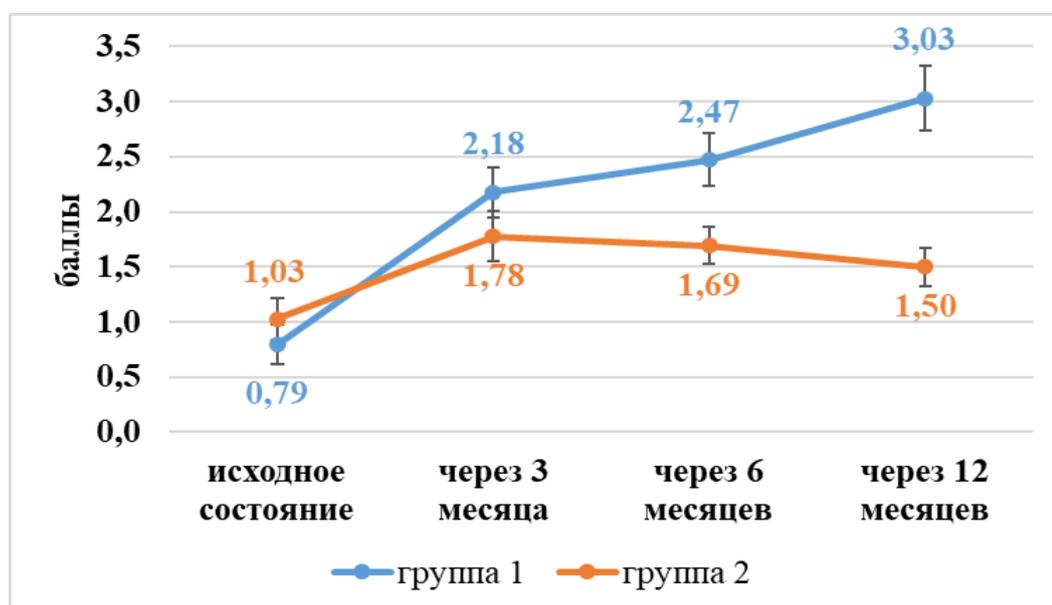


Рисунок 12 — Влияние системной заместительной гормональной терапии на показатели ксеростомии по шкале клинической диагностики «The Challacombe Scale of Clinical Oral Dryness» (CSCOD) у женщин с хирургической менопаузой (M±m)

Как и у женщин без гормональной коррекции, у пациенток из группы 2 не отмечалось существенных изменений значений индексов КПУ и КПУп. Однако показатели, характеризующие уровень гигиенического состояния, кариесогенность зубного налета и кислотоустойчивость эмали, значительно отличались у пациенток сравниваемых групп на годовом этапе исследования: если у женщин без СЗГТ регистрировалось ухудшение этих показателей, то у пациенток, принимающих СЗГТ, они оставались на прежнем уровне относительно исходных (таблица 15).

Таблица 15 — Влияние системной заместительной гормональной терапии на показатели гигиены полости рта и состояния твердых тканей зубов у женщин с хирургической менопаузой (M±m)

Обследуемые группы		Индекс Грина-Вермиллиона, баллы	Кариесогенность зубного налета, баллы	ТЭР, баллы
Группа сравнения, n=34		0,9±0,12	1,97±0,16	5,79±0,46
Группа 1, n=34	Исходное состояние	0,93±0,09	1,68±0,14	5,03±0,5
	Через 3 месяца	0,97±0,08	1,74±0,15	4,76±0,45
	Через 6 месяцев	1,02±0,09	2,06±0,15	6,21±0,44
	Через 12 месяцев	1,43±0,1	2,44±0,14	7,65±0,43
Группа 2, n=36	Исходное состояние	0,96±0,09	1,66±0,14	4,56±0,44
	Через 3 месяца	1,1±0,09	1,86±0,15	5,36±0,45
	Через 6 месяцев	1,06±0,08	2,08±0,13	5,03±0,41
	Через 12 месяцев	0,99±0,08 *	1,97±0,15 *	4,75±0,44 *

Примечание: * — достоверные различия относительно данных группы 1 через 12 месяцев (Mann-Whitney U-test, $p \leq 0,05$).

Аналогично женщинам 1 группы, у пациенток, использующих гормональную терапию, на первом после операции этапе отмечалось значительное увеличение индекса ПМА и кровоточивости десен. Однако стоматологическое лечение, дополненное восполнением дефицита эндогенных эстрогенов с помощью эстрадиолсодержащего геля, положительным образом повлияло на течение воспалительных процессов в пародонте женщин на последующих этапах. Если у женщин с персистирующим гипоэстрогенным состоянием, несмотря на проводимую традиционную терапию, отмечалось выраженное ухудшение состояния тканей пародонта, характеризующееся увеличением значений индекса ПМА и усилением кровоточивости десен на каждом из этапов исследования, то у пациенток с СЗГТ отмечалась качественно иная динамика. Через полгода после операции у женщин 2 группы происходила

стабилизация индекса ПМА, а к году наблюдений отмечалось его снижение до исходных значений (таблица 16). При этом значения индекса через 6 и 12 месяцев были достоверно ниже у женщин с гормональной коррекцией, чем у пациенток без нее.

Индекс кровоточивости десен у женщин 2 группы после значительного увеличения на трехмесячном этапе на фоне проводимой терапии стабилизировался и оставался на этом же уровне до конца наблюдений. Таким образом, через 12 месяцев после операции у пациенток 2 группы происходило возрастание кровоточивости десен в 1,6 раза относительно исхода, в то время как у женщин 1 группы на соответствующем этапе индекс возрастал в 2,8 раза. Через 6 и 12 месяцев после оперативного вмешательства значения индекса Мюллемана-Коуэлла у женщин, использующих гормональный гель, были достоверно ниже соответствующих показателей женщин без гормональной коррекции (таблица 16).

Таблица 16 — Влияние системной заместительной гормональной терапии на индексные показатели, характеризующие состояние тканей пародонта женщин с хирургической менопаузой ($M \pm m$)

Обследуемые группы		Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс, %	Индекс кровоточивости Мюллемана-Коуэлла, баллы
Группа сравнения, n=34		12,75±1,21	0,58±0,04
Группа 1, n=34	Исходное состояние	16,22±1,52	0,65±0,03
	Через 3 месяца	19,49±1,63	1,22±0,04
	Через 6 месяцев	22,3±1,73	1,52±0,03
	Через 12 месяцев	25,12±1,84	1,83±0,03
Группа 2, n=36	Исходное состояние	15,89±1,55 *** ****	0,68±0,06
	Через 3 месяца	18,44±1,58 **** ****	1,2±0,08 *
	Через 6 месяцев	16,92±1,48 * ***	1,05±0,06 * ***
	Через 12 месяцев	16,28±1,41 ** ***	1,1±0,05 * ***

Примечание: * — достоверные различия относительно исходных данных группы 2, ** — достоверные различия относительно данных группы 2 через 3 месяца (Wilcoxon Matched Pairs Test, $p \leq 0,05$); *** — достоверные различия относительно данных группы 1 на аналогичном этапе (Mann-Whitney U-test, $p \leq 0,05$).

На фоне СЗГТ, проводимой в комплексе с традиционным стоматологическим лечением, количество женщин с диагнозом хронический гингивит уменьшилось с 6-и (перед оперативным лечением) до 5-и (через 12 месяцев), а число пациенток с пародонтитом осталось неизменным, однако структура заболевания незначительно изменилась. Если до хирургического вмешательства локализованный пародонтит легкой степени тяжести в фазе ремиссии выявлялся у 6-и пациенток, генерализованный — у 14-и, то через год после операции у 4-х женщин регистрировался локализованный пародонтит легкой степени тяжести в фазе ремиссии, у 15-и — генерализованный пародонтит легкой степени тяжести в фазе ремиссии, у одной — генерализованный пародонтит средней степени тяжести в фазе ремиссии.

Особый интерес представляли данные, полученные при исследовании смешанной слюны у женщин с хирургической менопаузой на фоне проводимой системной заместительной гормональной терапии.

У 7-и (19,44%) пациенток из группы 2 до проведения хирургического вмешательства была выявлена скорость саливации ниже 0,3 мл/мин., при этом среднее значение не отличалось от исходного показателя у женщин 1 группы и группы сравнения. Через 3 месяца после проведенного оперативного лечения, несмотря на проводимую СЗГТ, в 1 и 2 группе наблюдалась сходная динамика, а именно увеличивалось количество женщин с гипосекрецией слюны и степень ее усугублялась. Так, у 17-и (47,22%) женщин 2 группы на трехмесячном этапе отмечалась скорость секреции ниже 0,3 мл/мин., тогда как в 1 группе гипосекреция выявлялась у 21-й (61,76%) пациентки. Однако на последующих этапах у пациенток, использующих СЗГТ, в отличие от женщин с выраженным дефицитом эстрогенов, не происходило дальнейшего снижения показателя (рисунок 13). К концу наблюдений лишь у 13-ти (36,11%) пациенток 2 группы регистрировалась скорость нестимулированной секреции смешанной слюны ниже 0,3 мл/мин и у двух (5,56%) – ниже 0,1 мл/мин.

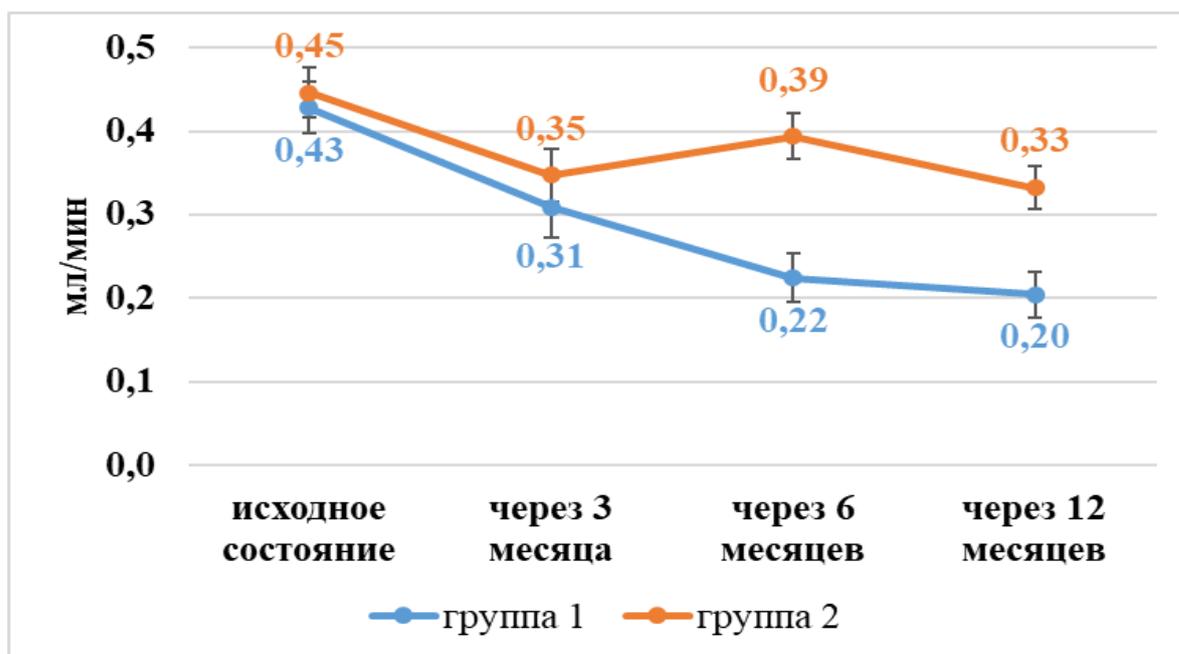


Рисунок 13 — Влияние системной заместительной гормональной терапии на значения скорости нестимулированной секреции смешанной слюны у женщин с хирургической менопаузой ($M \pm m$)

При анализе вязкости смешанной слюны у обследуемых 2 группы отмечалось ее увеличение на трехмесячном этапе с последующим восстановлением показателя до уровня, соответствующего исходному (таблица 17). Было выявлено достоверное различие показателей вязкости слюны на этапах через 6 и 12 месяцев после операции между женщинами 1 и 2 групп. Водородный показатель смешанной слюны не подвергался значительным изменениям у лиц 2 группы. Ни у одной из женщин с гормональной коррекцией не отмечалось закисление слюны ниже 6,0 отн.ед., а среднее значение водородного показателя через 12 месяцев после операции у лиц 2 группы было достоверно выше соответствующего показателя у пациенток 1 группы, у которых в этот период отмечалась значительное снижение рН слюны.

Таблица 17 — Влияние системной заместительной гормональной терапии на рН и вязкость смешанной слюны у женщин с хирургической менопаузой (M±m)

Обследуемые группы		Вязкость, отн. ед.	рН, отн. ед.
Группа сравнения, n=34		1,61±0,13	6,95±0,07
Группа 1, n=34	Исходное состояние	1,66±0,11	7,06±0,07
	Через 3 месяца	2,14±0,18	7,1±0,06
	Через 6 месяцев	2,39±0,16	6,89±0,06
	Через 12 месяцев	2,61±0,17	6,6±0,08
Группа 2, n=36	Исходное состояние	1,75±0,11	7,19±0,09
	Через 3 месяца	2,23±0,12 *	7,11±0,06
	Через 6 месяцев	1,98±0,16 **	6,83±0,05
	Через 12 месяцев	2,02±0,15 **	6,95±0,06 **

Примечание: * — достоверные различия относительно исходных данных группы 2 (Wilcoxon Matched Pairs Test, $p \leq 0,05$), ** — достоверные различия относительно данных группы 1 на аналогичном этапе (Mann-Whitney U-test, $p \leq 0,05$).

Изучение буферной емкости смешанной слюны по кислоте и по щелочи у женщин с гормональной терапией, так же как и у пациенток 1 группы, не показало достоверных различий на всех этапах обследования.

Вслед за снижением скорости секреции слюны и повышением ее вязкости у лиц 2 группы на трехмесячном этапе исследования происходило изменение состава некоторых неорганических компонентов смешанной слюны: снижение концентрации натрия и увеличение содержания калия. Однако на фоне проводимой СЗГТ уровень указанных электролитов восстанавливался до исходных значений на последующих этапах. Концентрация общего кальция и неорганического фосфора у женщин 2 группы незначительно колебалась на послеоперационных этапах исследования, не достигая достоверных различий с исходным состоянием. При сравнении неорганического состава смешанной слюны женщин 1 и 2 групп выявлено достоверное различие между

концентрациями натрия, калия и кальция на этапах 6 и 12 месяцев, неорганического фосфора на годовом этапе наблюдений (рисунок 14).

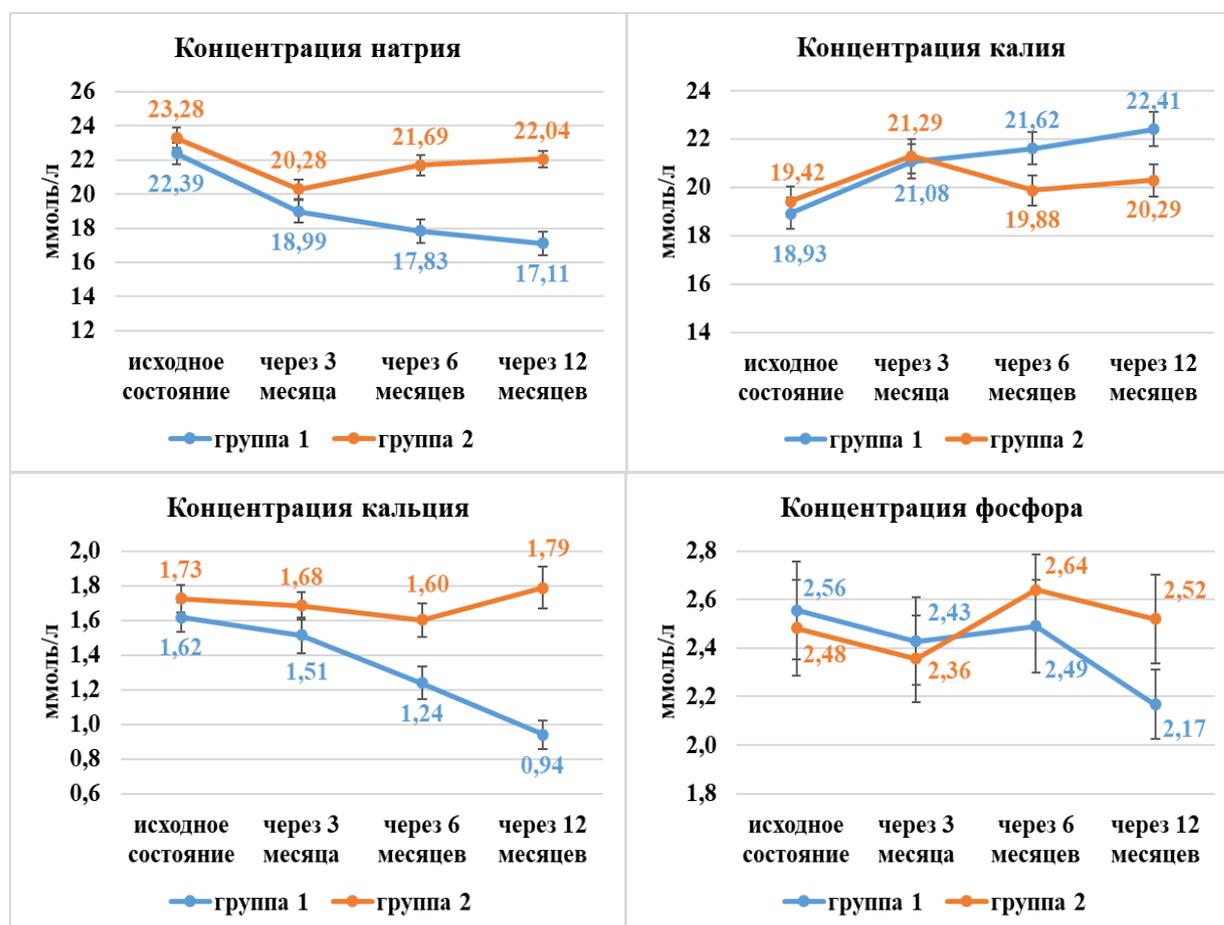


Рисунок 14 — Влияние системной заместительной гормональной терапии на значения концентрации ионов натрия, калия, общего кальция и неорганического фосфора в смешанной слюне у женщин с хирургической менопаузой ($M \pm m$)

Анализ результатов цитологического исследования у женщин без гормональной коррекции и у женщин, принимающих СЗГТ, свидетельствовал о благоприятном эффекте эстрогенов на эпителий ротовой полости. У женщин 2 группы через 3 месяца после оперативного вмешательства наблюдалось меньшее снижение индекса дифференцировки клеток чем у пациенток без СЗГТ. А на последующих этапах при восполнении эндогенного дефицита наружным применением геля, содержащего эстрадиол, цитологический показатель возрастал, приближаясь к исходным значениям в области поперечных небных складок и альвеолярных бугров верхней челюсти и достигая дооперационного

значения в ретромолярной области нижней челюсти (таблица 18). Значения ИДК на послеоперационных этапах исследования были достоверно выше у женщин 2 группы по сравнению с соответствующими показателями пациенток 1 группы.

Сходная динамика регистрировалась и при анализе значений индекса кератинизации у женщин 2 группы, который, снижаясь на трехмесячном этапе наблюдений, восстанавливался до исходного уровня на последующих этапах на фоне проводимой СЗГТ. Важным является то, что послеоперационные значения индекса были значительно выше у женщин с СЗГТ по сравнению с пациентками, не получавшими гормональную коррекцию (таблица 19).

Таблица 18 — Влияние системной заместительной гормональной терапии на значения индекса дифференцировки клеток эпителия слизистой полости рта у женщин с хирургической менопаузой (M±m, баллы)

Обследуемые группы		Область исследования		
		Поперечные небные складки	Альвеолярные бугры верхней челюсти	Ретромолярная область нижней челюсти
Группа сравнения, n=34		423,06 ±3,57	417,03±3,95	419±4,19
Группа 1, n=34	Исходное состояние	427,56±3,75	420,03±4,16	422±3,62
	Через 3 месяца	396,62±3,45	392±3,65	393,18±3,73
	Через 6 месяцев	391±3,62	385,06±3,83	387,06±3,02
	Через 12 месяцев	382±3,61	374±3,02	376±3,63
Группа 2, n=36	Исходное состояние	425,94±3,71	427,19±4,54	420,28±4,05
	Через 3 месяца	408,19±3,47 * ***	412,06±3,55 * ***	412,72±3,55 * ***
	Через 6 месяцев	419,25±3,5 * ** ***	418,17±3,97 * ** ***	417,69±3,55 * ** ***
	Через 12 месяцев	413,92±4,24 * ***	420,17±3,97 * ** ***	422,58±4,05 ** ***

Примечание: * — достоверные различия относительно исходных данных группы 2, ** — достоверные различия относительно данных группы 2 через 3 месяца (Wilcoxon Matched Pairs Test, $p \leq 0,05$); *** — достоверные различия относительно данных группы 1 на аналогичном этапе (Mann-Whitney U-test, $p \leq 0,05$).

Таблица 19 — Влияние системной заместительной гормональной терапии на значения индекса кератинизации клеток эпителия слизистой полости рта у женщин с хирургической менопаузой ($M \pm m$, %)

Обследуемые группы		Область исследования		
		Поперечные небные складки	Альвеолярные бугры верхней челюсти	Ретромолярная область нижней челюсти
Группа сравнения, n=34		78,91 ±2,24	69,03±2,82	65,41±2,6
Группа 1, n=34	Исходное состояние	79,88±1,94	70,15±2,25	66,82±2,88
	Через 3 месяца	68,56±2,22	59,21±2,4	56,53±2,25
	Через 6 месяцев	63,26±2,11	54,03±2,54	51,24±2,48
	Через 12 месяцев	57,35±2,39	49,06±2,11	45,94±2,19
Группа 2, n=36	Исходное состояние	75,72±1,86	71,33±2,28	66,47±2,57
	Через 3 месяца	69,19±2,15 *	65,78±2,32 * ****	58,11±2,39 *
	Через 6 месяцев	71,92±2,3 * ** ****	63,33±2,45 * ****	61,22±2,36 * ****
	Через 12 месяцев	73,53±2,37 ** ****	69,14±2,66 * ** *** ****	64,94±3,02 ** ****

Примечание: * — достоверные различия относительно исходных данных группы 2, ** — достоверные различия относительно данных группы 2 через 3 месяца, *** — достоверные различия относительно данных группы 2 через 6 месяцев (Wilcoxon Matched Pairs Test, $p \leq 0,05$); **** — достоверные различия относительно данных группы 1 на аналогичном этапе (Mann-Whitney U-test, $p \leq 0,05$).

Использование трансдермального геля «Эстрогель» в качестве препарата, восполняющего дефицит эстрогенов после хирургической менопаузы, способствовало поддержанию неспецифической резистентности слизистой рта. Если при выраженной длительно сохраняющейся гипоэстрогении происходило последовательное снижение индекса РАМ, то у женщин с гормональной коррекцией показатель (после снижения на трехмесячном этапе) возрастал,

приближаясь к исходному уровню, а в области поперечных небных складок достигал его к концу наблюдений (таблица 20).

Таблица 20 — Влияние системной заместительной гормональной терапии на значения реакции адсорбции микроорганизмов эпителиоцитами слизистой полости рта у женщин с хирургической менопаузой (M±m, %)

Обследуемые группы		Область исследования		
		Поперечные небные складки	Альвеолярные бугры верхней челюсти	Ретромолярная область нижней челюсти
Группа сравнения, n=34		60±1,72	59,03±1,82	58,26±2,13
Группа 1, n=34	Исходное состояние	59,29±2,27	57,03±2,37	60,24±2,61
	Через 3 месяца	50,03±1,78	49,26±2,13	48,03±2,43
	Через 6 месяцев	47,21±1,66	46,68±2,23	46,24±1,96
	Через 12 месяцев	43,71±1,6	41,94±1,82	43,03±1,81
Группа 2, n=36	Исходное состояние	60,75±1,7	60,08±1,9	61,47±2,62
	Через 3 месяца	50,25±1,94 *	52,25±2,05 *	55,31±1,97 * ***
	Через 6 месяцев	54,11±1,89 * ** ***	56,69±2,26 * ***	58,03±2,29 ** ***
	Через 12 месяцев	58,25±2,27 ** ***	55,61±2,24 * ***	57,22±2,13 * ***

Примечание: * — достоверные различия относительно исходных данных группы 2, ** — достоверные различия относительно данных группы 2 через 3 месяца (Wilcoxon Matched Pairs Test, $p \leq 0,05$); *** — достоверные различия относительно данных группы 1 на аналогичном этапе (Mann-Whitney U-test, $p \leq 0,05$).

При анализе микробного пейзажа у женщин после искусственно индуцированной менопаузы на фоне заместительной гормональной терапии сохранялось равновесие микробного состава, зафиксированного до проведения операции (таблицы 21). Микробиологический профиль слизистой ротовой полости у женщин 2 группы до операции значимо не отличался от микробного состава у женщин 1 группы в исходном состоянии, за исключением того, что с

мазков 7-и пациенток 2 группы высевался золотистый стафилококк, еще у 2-х были обнаружены энтеробактерии, в то время как у пациенток 1 группы данные представители не определялись. Однако после наступления искусственной менопаузы различия в степени микробной обсемененности появлялись и значительно усиливались. Так, через 6 месяцев у женщин с СЗГТ концентрация α и β гемолитических стрептококков, эпидермальных стафилококков, лактобацилл была достоверно ниже, а концентрация непатогенных нейссерий выше соответствующих показателей у женщин, не получающих гормональную терапию. К 12-му месяцу вышеописанные различия нарастали, помимо этого у женщин 2 группы отмечалось достоверно меньшее количество золотистого стафилококка и грибов рода *Candida*. Несмотря на то что применяемый метод статистической обработки не выявил достоверных различий по концентрации энтеробактерий, число женщин 2 группы, у которых высевался данный, не характерный для ротовой полости представитель, было значительно меньше (4-е пациентки 2 группы против 16-и пациенток 1 группы на годовом этапе исследования).

Исходя из результатов исследования следует, что у женщин в ранний период хирургической менопаузы использование системной заместительной гормональной терапии в виде трансдермального геля «Эстрожель» в лечении стоматологических заболеваний способствует купированию ксеростомии, уменьшению воспалительных изменений в тканях пародонта, нормализации неспецифической резистентности и микробного пейзажа полости рта.

Таблица 21 — Влияние системной заместительной гормональной терапии на изменения количественного и качественного состояния микробного пейзажа слизистой оболочки рта у женщин с хирургической менопаузой ($M \pm m$, lg/мл)

Микроорганизмы	Группа сравнения n=34	Группа 1, n=34				Группа 2, n=36			
		Исход	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Исход	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
<i>S. haemolyticus-α</i>	3,77±0,25	3,7±0,23	3,93±0,21	5,96±0,36	6,93±0,37	3,66±0,21	3,97±0,17	3,73±0,24 *	4,03±0,27 *
<i>S. haemolyticus-β</i>	2,48±0,16	2,45±0,13	2,69±0,16	5,08±0,3	6,13±0,37	2,5±0,12	2,7±0,14	2,96±0,17 *	2,84±0,16 *
<i>S. epidermidis</i>	3,11±0,25	3,25±0,24	3,86±0,28	4,28±0,28	5,1±0,37	3,43±0,22	3,73±0,23	3,27±0,24 *	3,2±0,21 *
<i>S. aureus</i>	0	0	2,55±0,14	2,52±0,13	3,59±0,22	3,0±0,14 *	2,45±0,16 *	2,5±0,13	2,78±0,11 *
<i>Neisseria spp.</i>	6,1±0,18	6,07±0,21	5,59±0,22	4,36±0,16	3,41±0,17	5,74±0,23	5,52±0,19	4,85±0,2	5,75±0,18 *
<i>Lactobacillus spp.</i>	4,52±0,27	4,48±0,27	5,03±0,3	6,14±0,34	7,24±0,35	4,5±0,3	4,54±0,27	3,96±0,24 *	4,11±0,31 *
<i>C. albicans</i>	2,67±0,18	2,72±0,18	2,83±0,2	3,14±0,18	4,17±0,21	2,72±0,14	2,56±0,1	2,74±0,11	2,65±0,12 *
<i>Enterobacter</i>	0	0	0	2,63±0,16	3,19±0,19	2,0±0	2,66±0,09	2,33±0,1	3±0,14

Примечание: * — достоверные различия относительно данных группы 1 на аналогичном этапе (Mann-Whitney U-test, $p \leq 0,05$).

Глава 5.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ СМЕШАННОЙ СЛЮНЫ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН В РАННИЙ ПЕРИОД ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗЫ

С целью определения степени взаимосвязи изменений параметров смешанной слюны с возникающими стоматологическими нарушениями и оценки возможности исследования уровня эстрадиола в смешанной слюне для прогнозирования риска развития стоматологических заболеваний (воспалительных заболеваний пародонта, кариеса зубов, ксеростомии) по результатам обследования 104 женщин (314 исследований) нами был проведен корреляционный анализ между физическими и биохимическими параметрами смешанной слюны и показателями стоматологического статуса.

При анализе корреляционных взаимосвязей учитывалось числовое значение коэффициента корреляции (r), которое от 0,3 до 0,49 означало наличие умеренной связи между сравниваемыми показателями; от 0,5 до 0,69 — средней зависимости; выше 0,7 — сильной зависимости; значения ниже 0,29 расценивались как слабая связь между сравниваемыми параметрами. Кроме этого учитывалось направление связи, которое обозначалось знаками «+» или «-»: взаимосвязь считалась прямой (положительной – знак «+») если при увеличении значений одной переменной происходило увеличение другой; взаимосвязь являлась обратной (отрицательной — знак «-») если увеличению значений одной переменной соответствовало снижение значений другой. В таблице 22 представлены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между концентрацией эстрадиола в смешанной слюне и плазме крови и некоторыми изученными параметрами в порядке ослабления силы взаимосвязи.

Таблица 22 — Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между концентрацией эстрадиола и изученными показателями (отн. ед., n=314)

Сравниваемые показатели	Эстрадиол смешанной слюны	Эстрадиол плазмы крови
Эстрадиол плазмы крови	0,73	-
Эстрадиол смешанной слюны	-	0,73
Скорость секреции смешанной слюны	0,65	0,59
Содержание натрия в слюне	0,64	0,56
Субъективные проявления ксеростомии	-0,56	-0,46
Индекс дифференцировки эпителиоцитов (поперечные небные складки)	0,53	0,48
Вязкость слюны	-0,51	-0,43
Индекс кровоточивости Мюлемана-Коуэлла	-0,5	-0,29
Содержание общего кальция в слюне	0,49	0,44
Содержание калия в слюне	-0,48	-0,46
Папиллярно-альвеолярно-маргинальный индекс	-0,48	-0,42
Объективные проявления ксеростомии	-0,45	-0,41
Индекс кератинизации эпителиоцитов (поперечные небные складки)	0,43	0,37
Реакция адсорбции микроорганизмов (поперечные небные складки)	0,36	0,23
Тест эмалевой резистентности	-0,26	-0,33
Индекс гигиены Грина-Вермиллиона	-0,26	-0,26
Кариесогенность зубного налета	-0,17	-0,27
pH слюны	0,17	0,27
Содержание фосфора в слюне	0,17	0,17

На основании полученных результатов сильная взаимосвязь была выявлена между концентрацией эстрадиола в смешанной слюне и плазме крови. Необходимо отметить, что большинство изученных показателей были в большей степени связаны с концентрацией эстрогена в слюне, чем в плазме крови. Связь средней силы регистрировалась между концентрацией гормона в слюне и такими параметрами, как скорость секреции смешанной слюны, её вязкость, содержание в ней натрия, субъективные проявления ксеростомии, индекс дифференцировки эпителиоцитов, индекс кровоточивости Мюлемана-Коуэлла. Также средняя степень силы связи наблюдалась между уровнем эстрадиола в плазме крови и скоростью секреции слюны, содержанием в ней натрия. Взаимосвязь умеренной силы была между эстрадиолом в слюне и содержанием в ней кальция и калия, индексом ПМА, объективными проявлениями ксеростомии, индексом кератинизации и реакцией адсорбции микроорганизмов эпителиоцитами. Не связанными с концентрацией эстрадиола можно считать индекс гигиенического состояния полости рта, кариесогенность зубного налета, pH слюны и содержание в ней неорганического фосфора.

В связи с высокой корреляционной связью концентрации эстрадиола с большинством исследуемых показателей, использование геля «Эстрогель» можно считать этиотропной терапией при гипоэстрогенных состояниях, вызванных хирургической менопаузой, в лечении ксеростомии, воспалительных заболеваний пародонта, обусловленных нарушением функции слюнных желез.

Для оценки влияния показателей смешанной слюны на состояние стоматологического статуса женщин был проведен корреляционный анализ, представленный в таблице 23.

Наиболее тесная взаимосвязь наблюдалась между показателями смешанной слюны и распространённостью воспаления десен, их кровоточивостью, субъективными и объективными признаками ксеростомии, индексом кератинизации эпителиоцитов, реакцией адсорбции микроорганизмов.

Таблица 23 — Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между показателями смешанной слюны и показателями, характеризующими стоматологический статус (отн. ед., n=314)

Сравниваемые показатели	Скорость секреции	Вязкость слюны	pH слюны
Индекс ПМА	-0,65	0,52	-0,22
Субъективные проявления ксеростомии	-0,52	0,36	-0,26
Объективные проявления ксеростомии	-0,46	0,39	-0,2
Индекс кровоточивости Мюллемана-Коуэлла	-0,43	0,29	-0,42
Индекс кератинизации	0,4	-0,33	0,39
Реакция адсорбции микроорганизмов	0,32	-0,3	0,34
Индекс дифференцировки клеток	0,26	-0,2	0,33
Кариесогенность зубного налета	-0,16	0,16	-0,06
Тест эмалевой резистентности	-0,16	0,2	-0,13
Индекс Грина-Вермиллиона	-0,1	0,08	-0,09

В связи с недостаточной эффективностью традиционного стоматологического лечения у женщин в ранний период хирургической менопаузы без гормональной коррекции и наличием большого числа противопоказаний и побочных эффектов системной заместительной гормональной эстрогенотерапии, препятствующих ее применению, необходимым является разработка прогностических критериев, позволяющих определить риск развития стоматологических заболеваний с целью дифференцированного выбора методов их профилактики и лечения.

На основании данных корреляционного анализа нами была разработана неинвазивная методика определения концентрации эстрадиола в смешанной слюне, позволяющая прогнозировать развитие ксеростомии и воспалительных заболеваний пародонта у женщин при дефиците эстрогенов (патент на изобретение № 2568583 от 16.07.2014 г. «Способ прогнозирования риска развития патологических изменений в тканях пародонта и слюнных железах у женщин при эстрогендефицитных состояниях»). Проведенный анализ показал, что концентрации эстрадиола в смешанной слюне менее $1,95 \pm 0,4$ пг/мл соответствуют

выраженные жалобы на сухость во рту (в пределах средней и тяжелой степени ксеростомии), наличие клинических признаков ксеростомии (в пределах средней степени тяжести), воспаление в деснах (легкой и средней степени по индексу ПМА, средней и тяжелой степени по индексу кровоточивости Мюллемана-Коуэлла). Уровню эстрадиола в слюне от $1,95 \pm 0,4$ пг/мл до $10,7 \pm 1,2$ пг/мл соответствуют умеренные жалобы на сухость во рту (в пределах легкой и средней степени ксеростомии), наличие клинических признаков ксеростомии (в пределах легкой и средней степени тяжести), воспаление в деснах (легкой степени по индексу ПМА, легкой и средней степени по индексу кровоточивости). При концентрации гормона выше $10,7 \pm 1,2$ пг/мл признаки ксеростомии и воспаления в деснах отсутствуют или минимальны (в пределах легкой степени тяжести).

По результатам статистического анализа было определено, что совокупность таких критериев как концентрация эстрадиола в смешанной слюне и скорость ее секреции позволяет определить принадлежность женщин к одной из трех групп: с низким, средним и высоким риском развития стоматологических заболеваний. В группу с низким риском развития стоматологических заболеваний вошли пациентки с концентрацией эстрадиола в смешанной слюне более $10,7 \pm 1,2$ пг/мл и скоростью слюноотделения $0,3$ мл/мин и более. Группа со средним риском включила женщин с концентрацией эстрадиола более $10,7 \pm 1,2$ пг/мл и скоростью секреции менее $0,3$ мл/мин; с концентрацией E_2 от $1,95 \pm 0,4$ пг/мл до $10,7 \pm 1,2$ пг/мл независимо от скорости слюноотделения; с концентрацией E_2 менее $1,95 \pm 0,4$ пг/мл и скоростью секреции $0,3$ мл/мин и более. В группу с высоким риском развития стоматологических заболеваний вошли пациентки с концентрацией эстрадиола в смешанной слюне менее $1,95 \pm 0,4$ пг/мл и скоростью ее секреции менее $0,3$ мл/мин. Средние значения некоторых показателей, характеризующих стоматологический статус пациенток различных групп риска развития стоматологических заболеваний представлены в таблице 24.

Таблица 24 — Распределение значений показателей стоматологического статуса женщин в зависимости от степени риска развития стоматологических заболеваний (M±m, n=314)

Показатель	Низкий риск, n=98	Средний риск, n=172	Высокий риск, n=44
Эстрадиол смешанной слюны, пг/мл	14,52±0,27	6,0±0,24	1,28±0,08
Скорость секреции смешанной слюны, мл/мин	0,54±0,01	0,35 ± 0,01	0,12±0,01
Субъективные проявления ксеростомии, баллы	12,51±0,16	15,22±0,28	20,3±0,77
Объективные проявления ксеростомии, баллы	0,87±0,09	1,77±0,1	3,09±0,27
Папиллярно-альвеолярно-маргинальный индекс, %	12,38±0,73	18,53±0,71	28,79±0,97
Индекс кровоточивости Мюлемана-Коуэлла, баллы	0,84±0,04	1,13±0,04	1,5±0,05
Тест эмалевой резистентности, баллы	4,27±0,24	5,73±0,21	6,93±0,4
Индекс гигиены Грина-Вермиллиона, баллы	0,8±0,05	1,11±0,04	1,25±0,09
Кариесогенность зубного налета, баллы	1,65±0,08	1,99±0,07	2,34±0,13
Ca/P коэффициент, отн. ед.	0,85±0,05	0,78±0,04	0,6±0,07

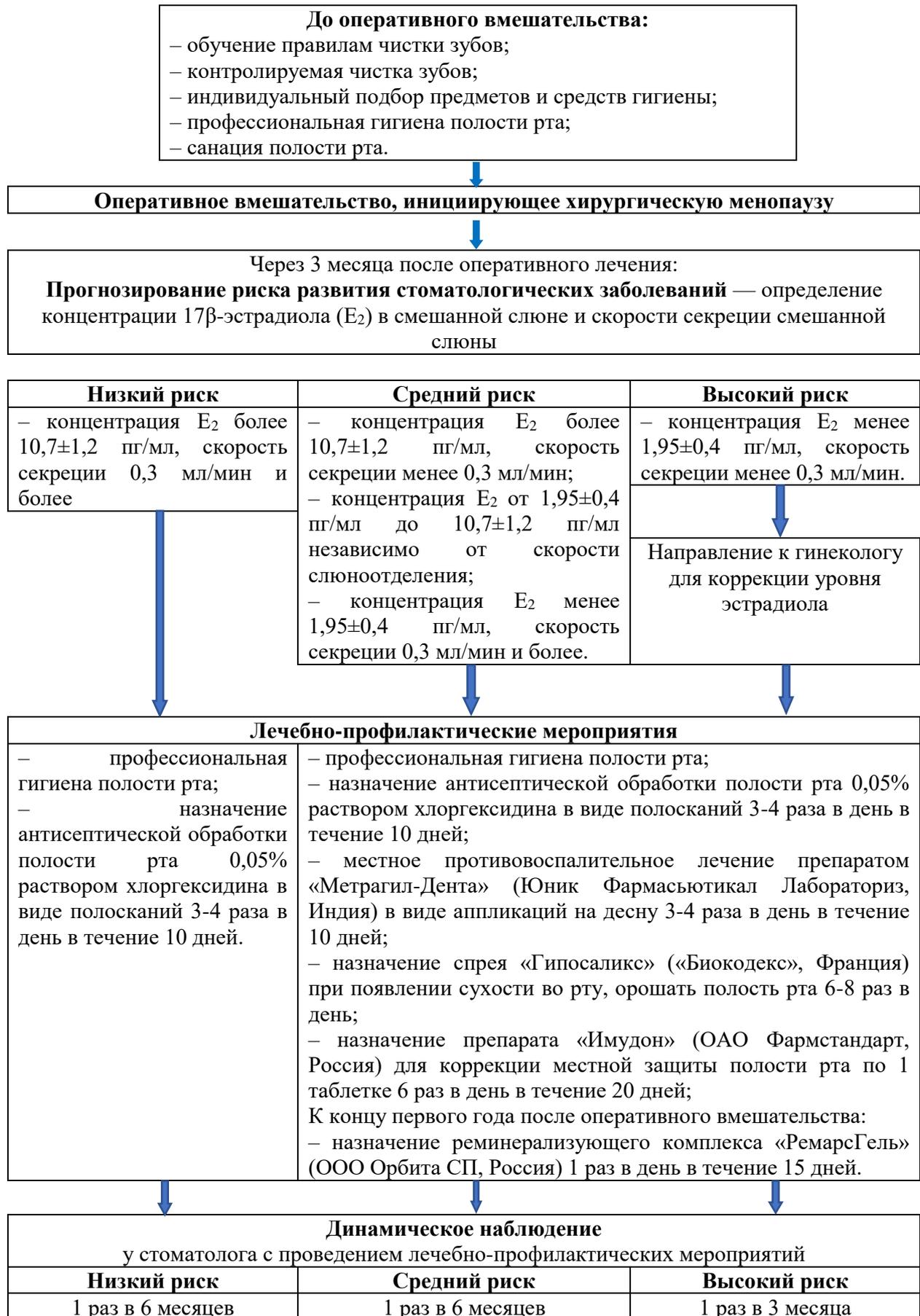
Примечание: различия показателей между группами достоверны (Wilcoxon Matched Pairs Test; $p \leq 0,05$).

По результатам собственных исследований в группе с низким риском развития стоматологических заболеваний в 17-ти (17,3%) случаях был поставлен диагноз K05.3 хронический пародонтит (в 1-ом случае — генерализованный легкой степени тяжести, в 4-х — локализованный средней степени тяжести, в 12-ти — локализованный легкой степени тяжести), в 15-ти (15,3%) случаях диагностировали хронический гингивит K05.1 (простой маргинальный). В группе со средним риском по результатам 85-ти (49,4%) наблюдений выявляли диагноз K05.3 хронический пародонтит (в 15-ти случаях — генерализованный средней степени тяжести, в 24-х — генерализованный легкой степени тяжести, в 20-ти — локализованный средней степени тяжести, в 26-ти — локализованный легкой

степени тяжести), хронический гингивит K05.1 диагностировали в 28-и (16,3%) случаях, ксеростомию K11.7 — в 89-и (51,7%) случаях. В группе с высоким риском развития стоматологических заболеваний в 100% случаев установлен диагноз ксеростомия K11.7 и хронический пародонтит K05.3 (в 10-ти случаях — генерализованный средней степени тяжести, в 25-ти — генерализованный легкой степени тяжести, в 6-ти — локализованный средней степени тяжести, в 3-х — локализованный легкой степени тяжести). Таким образом, подтверждается эффективность использования совокупности критериев (скорости секреции смешанной слюны и содержания в ней эстрадиола) в качестве прогностических признаков для определения риска развития стоматологических заболеваний.

На основании полученных результатов исследования нами был разработан алгоритм оказания стоматологической помощи женщинам в ранний период хирургической менопаузы, использование которого позволяет повысить эффективность ранней диагностики заболеваний пародонта и твердых тканей зубов и предусматривает дифференцированный подход к выбору лечебно-профилактических мероприятий.

Алгоритм оказания стоматологической помощи женщинам в ранний период хирургической менопаузы



Глава 6.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В связи с увеличением продолжительности жизни и изменением социально-экономических отношений в обществе, в котором все большая роль отводится женщинам старшей возрастной группы, увеличивается интерес к проблемам их здоровья, особенно связанным с таким периодом жизни как менопауза.

Актуальность медицинских и социальных проблем женщин перименопаузального возраста связана не только с высокой распространенностью гормонозависимых патологических состояний, но и с сохраняющейся высокой частотой хирургических вмешательств, ведущих к развитию постовариоэктомического синдрома. Поэтому предупреждение и коррекция последствий дефицита эстрогенов, связанного с хирургическим «выключением» функции яичников, являются актуальными и экономически значимыми задачами здравоохранения.

Согласно современным научным данным между уровнем женских половых гормонов и состоянием основных элементов зубочелюстной системы существует тесная взаимосвязь.

Высокая распространенность стоматологических заболеваний у женщин старшего возраста зачастую связана с эстрогендефицитными состояниями. Ряд исследований выявил ключевое значение дефицита половых гормонов у женщин после наступления менопаузы в развитии заболеваний слизистой оболочки полости рта, тканей пародонта, височно-нижнечелюстных суставов, ускорении процессов деминерализации эмали и резорбции костной ткани, нарушении функции слюнных желез. Участие эстрогенов в развитии стоматологических патологий обусловлено наличием специфических ядерных рецепторов в тканях полости рта. Этим же объясняется положительный эффект локальной и системной заместительной гормональной терапии при стоматологических нарушениях, возникших в результате недостатка эстрогенов.

На основе анализа литературных данных о механизмах гормональной регуляции тканей зубочелюстной системы и возможностях коррекции функциональных и морфологических нарушений состояния полости рта, связанных с дефицитом половых гормонов, а также ввиду недостаточной изученности ранних изменений стоматологического статуса у пациенток после хирургической менопаузы нами была поставлена цель — разработать прогностические критерии развития стоматологических заболеваний у женщин в ранний период хирургической менопаузы для оптимизации их лечения.

Для достижения поставленной цели были сформулированы соответствующие задачи и проведено исследование динамики изменений стоматологического статуса и функционального состояния слюнных желез у женщин перименопаузального возраста (45-53 года) как до оперативного лечения (билатеральная овариэктомия), так и после него через три, шесть и двенадцать месяцев на фоне проводимой традиционной терапии и лечения, дополненного системной заместительной эстрогенотерапией.

Целью первого этапа исследования явилась регистрация состояния изучаемых параметров до проведения хирургического вмешательства у женщин группы 1 и 2, сравнение их между собой и соответствующими показателями группы контроля. По результатам сравнения большинство параметров не имели достоверных различий и находились в рамках возрастной нормы. Это свидетельствует об однородности выбранного для исследования контингента лиц, что позволило нам с большей уверенностью утверждать о достоверности выявленных изменений.

После оперативного вмешательства, результатом которого было двустороннее иссечение яичников — главных продуцентов женских половых гормонов, у женщин без гормональной коррекции наблюдалось двукратное снижение концентрации эстрадиола в плазме крови. Столь резкое падение уровня эстрогенов обусловлено отсутствием адаптационной фазы, заключающейся в активации внегонадных путей синтеза женских половых гормонов, характерной для наступления естественной генетически запрограммированной менопаузы.

После инициирования менопаузы и в отсутствии поступления эстрогенов извне на последующих этапах уровень эстрадиола варьировался незначительно.

В попытке организма восстановить уровень наиболее активного женского полового гормона и в ответ на прекращение эндокринной деятельности яичников, по механизму отрицательной обратной связи возрастала секреция гонадотропных гормонов. На полугодовом и годовом этапах исследования концентрации ФСГ и ЛГ продолжали возрастать, что свидетельствовало о сохраняющемся гормональном дисбалансе.

Отсутствие достоверных изменений концентрации прогестерона у женщин после оперативного вмешательства можно связать с угасанием репродуктивной функции, начавшимся до операции в силу возраста исследуемых. Данное предположение подтверждается тем, что концентрация прогестерона у женщин в исходном состоянии находилась на характерном для климакса уровне.

Концентрация 17β -эстрадиола в слюне у женщин без гормональной терапии после хирургического вмешательства снижалась в 4,7 раза по сравнению с исходным состоянием. Различия в динамике изменений содержания гормонов в смешанной слюне и плазме крови объясняются особенностями их транспорта. Свободные стероидные гормоны из плазмы крови попадают в клетки слюнных желёз, а затем в слюнные протоки путём диффузии по градиенту концентрации. Однако процесс поступления эстрогенов (как и других веществ) из плазмы крови в слюну регулируется клетками слюнных желёз, которые, являясь чувствительными к женским половым гормонам, при их дефиците претерпевают негативные изменения. Важно отметить, что именно образцы слюны отражают уровень свободной, биологически доступной фракции эстрадиола, в отличие от плазмы крови, в которой часть гормонов связана с белками. Отсутствие прямой линейной связи между уровнем эстрадиола в плазме крови и смешанной слюне подтверждается результатами корреляционного анализа: коэффициент ранговой корреляции между этими показателями составил 0,73 ед.

При анализе индексов КПУ и КПУп, отражающих интенсивность кариеса, а также темпы его прироста, существенных изменений у всех обследованных не

выявлялось, так как перед проведением хирургического лечения пациенткам проводилась санация полости рта, а срок исследования в 12 месяцев является недостаточным для значимых изменений состояния твердых тканей зубов.

По причине наличия эстрогеновых рецепторов ER- β в клетках ацинусов и протоков слюнных желез, а также в силу того, что эстрогены участвуют во многих обменных процессах, прямо или косвенно влияющих на функционирование слюнных желез, логично, что при дефиците женских половых гормонов происходило нарушение их функции. Это проявлялось снижением скорости саливации, увеличением вязкости секрета, изменением состава неорганических компонентов.

Так как секреторная деятельность слюнных желез неразрывно связана с интенсивностью транскапиллярного кровотока, одной из причин снижения скорости секреции смешанной слюны могло быть ослабление протективного эффекта эстрогенов на капиллярное русло.

Вязкость слюны, определяющаяся наличием гликопротеинов муцинов, ожидаемо тонко реагировала на изменения скорости секреции слюны; так, снижение скорости саливации у женщин с дефицитом эстрогенов на каждом этапе сопровождалось повышением вязкости секрета. Коэффициент корреляции между этими показателями составил $-0,76$ ед., что подразумевает наличие сильной обратной взаимосвязи.

Происходящая при замедлении скорости саливации задержка первичной слюны в протоках слюнных желез, способствовала повышенной реабсорбции ионов Na и секреции в первичную слюну ионов K; по этой же причине снижалась концентрация Ca, зависящая от осмотической реабсорбции воды. Описанный механизм, наряду с вероятным нарушением проницаемости апикальных и базальных мембран клеток слюнных желез, объясняет снижение содержания Na и Ca, увеличение ионов K в слюне женщин при дефиците эстрогенов. Выявленные к 12-му месяцу наблюдений изменения содержания неорганического фосфора могут быть связаны с понижением водородного показателя слюны, также

регистрировавшимся в этот период, и являться следствием нарушения кислотно-щелочного равновесия ротовой полости.

Установленные нами изменения со стороны слюнных желез у женщин на ранних этапах после хирургической менопаузы соответствовали результатам авторов, изучавших проявления гипоэстрогении при естественной менопаузе на поздних сроках.

Субъективными проявлениями изменения свойств и состава смешанной слюны у женщин без гормональной коррекции явилось учащение и усиление жалоб на сухость в полости рта. Через 3 месяца после операции отмечался наибольший рост значений по опроснику «The Summated Xerostomia Inventory – XI», отражающего субъективные проявления ксеростомии; на последующих этапах показатель возрастал равномерно, достигая своего максимума к концу наблюдений. Жалобы пациенток подтверждались данными объективного исследования по шкале «The Challacombe Scale of Clinical Oral Dryness», динамика значений которого была аналогичной. Как известно, развитие симптомов ксеростомии не всегда напрямую связано со значительным падением скорости саливации. Некоторые авторы полагают, что в основе развития ощущения сухости в полости рта лежат другие механизмы, например, изменение свойств слюнной пленки на слизистой оболочке, образованной секретом малых слюнных желез [110]. Так, и в нашем исследовании среди женщин с дефицитом эстрогенов можно выделить несколько групп: у 21-ой (61,76%) женщины субъективные проявления ксеростомии соответствовали объективным симптомам и параметрам секреции слюны; у 7-и (20,59%) пациенток отмечались субъективные и объективные проявления сухости во рту, при этом отмечалась нормальная скорость секреции; у 3-х (8,82%) обследованных имелись жалобы при отсутствии объективных клинических признаков ксеростомии и снижения скорости саливации; у 2-х (5,88%) жалобы сочетались со сниженной саливацией при отсутствии клинических проявлений; а у одной женщины, несмотря на значительное снижение скорости секреции слюны, не выявлялось ни объективных, ни субъективных проявлений ксеростомии. Таким образом, наши данные

подтверждают отсутствие прямой линейной зависимости между скоростью саливации и развитием ксеростомии и оправдывают теории о наличии других патогенетических механизмов ее развития.

Снижение скорости фоновой секреции смешанной слюны, изменение ее свойств и состава, так же как и возможное уменьшение числа функционирующих малых слюнных желез, способствовали ухудшению омывающих и очищающих возможностей слюны, что на позднем этапе исследования проявилось ухудшением гигиены полости рта, усилением кариесогенности зубного налета и увеличением кислотности ротовой жидкости. В свою очередь, снижение Са/Р коэффициента, рН слюны и увеличение кариесогенности зубного налета отразились на снижении кислотоустойчивости эмали через 12 месяцев после операции на фоне дефицита эстрогенов.

Одним из главных проявлений снижения ангиопротективного действия эстрогенов можно считать усиление воспалительных изменений в тканях пародонта, которые проявлялись в виде увеличения индексов кровоточивости десен и ПМА уже на первом после операции этапе исследования. В условиях гормонального дисбаланса воспалительные процессы усугублялись вплоть до конца наблюдений, несмотря на проводимую терапию по традиционной схеме.

Негативные изменения в эпителии слизистой оболочки полости рта, выявленные у женщин после операции без гормональной терапии по результатам цитологического исследования (ИДК, ИК), могли быть вызваны нарушением гормональной регуляции процессов роста и деления эпителиальных клеток. Следствием этого являлась атрофия и истончение слизистой ротовой полости. Ослабление способности эпителиоцитов адсорбировать микроорганизмы могло быть связано с нарушением их функциональной активности вследствие дефицита эстрогенов, что приводило к нарушению барьерной функции слизистой оболочки рта.

Логично, что нарушение неспецифической резистентности полости рта (ослабление защитных свойств слюны и барьерной функции слизистой) на фоне дефицита эстрогенов, привело к выявленным изменениям микроэкологии полости

рта, которые в отсутствии этиологического лечения переходили в форму дисбактериоза полости рта. В свою очередь, увеличение обсемененности ротовой полости микроорганизмами, продуцирующими кислоты, в большей степени выраженное через 12 месяцев после операции, могло явиться причиной выявленных на этом этапе закисления слюны и усиления кариесогенности зубного налета у женщин без гормональной коррекции. К проявлениям дисбактериоза можно отнести развитие и усиление жалоб на неприятные ощущения в полости рта, которые в большинстве случаев сочетались с жалобами на проявления ксеростомии.

Не менее важными являются результаты исследования группы женщин, получающих заместительную гормональную терапию после проведенного хирургического вмешательства.

Раннее применение СЗГТ демонстрировало свою эффективность, проявляющуюся в достоверно больших концентрациях эстрадиола как в плазме крови, так и смешанной слюне прооперированных женщин 2 группы по сравнению с пациентками 1 группы. Однако проводимая гормональная терапия не предотвращала резкого падения эстрогенов на ранних предоперационных сроках и не восстанавливала уровень эстрогенов до исходного уровня в последующем. Продолжительное использование геля «Эстрогель» приводило к увеличению содержания эстрадиола к концу наблюдений, что способствовало стабилизации гонадотропной функции гипофиза, а именно снижению выработки ФСГ и ЛГ после их массивного выброса в результате выключения функции яичников.

Более высокая концентрация эстрадиола в смешанной слюне и плазме крови у женщин, использующих СЗГТ, по сравнению с пациентками 1 группы, объясняет отсутствие столь выраженных негативных изменений со стороны слюнных желез на поздних этапах исследования.

Ключевое значение эстрогенов в нарушении показателей слюноотделения у женщин 1 группы и их стабилизации на поздних этапах у пациенток 2 группы подтверждали результаты корреляционного анализа. Отмечалась взаимосвязь средней силы между концентрацией эстрадиола в слюне и такими показателями,

как скорость секреции, вязкость смешанной слюны, содержание в ней натрия; сила взаимосвязи между содержанием гормона в слюне и содержанием в ней калия и кальция была умеренной. Хочется отметить, что по результатам корреляционного анализа содержание эстрадиола в слюне в большей степени было связано с описанными показателями, чем его концентрация в плазме крови, что подтверждает высокую диагностическую ценность слюны. Это послужило основой при создании универсального и высокоинформативного метода прогнозирования риска развития стоматологических нарушений при гипоэстрогении.

Значительно меньшая степень субъективных и объективных проявлений ксеростомии у пациенток, использующих СЗГТ, объясняется относительной стабильностью показателей слюноотделения и свойств смешанной слюны. По этой же причине не отмечалось значимых изменений кариесогенности зубного налета, кислотоустойчивости эмали и гигиенического состояния полости рта. Сохранение защитных, омывающих и очищающих способностей слюны способствовало поддержанию баланса нормального биоценоза полости рта.

Эстрогены, поступающие извне, частично восполняя дефицит эндогенных гормонов, возникающий в результате иссечения яичников, выполняли их функции по регуляции процессов дифференцировки и пролиферации эпителиальных клеток. Таким образом, у женщин с СЗГТ через 6 и 12 месяцев после операции происходила нормализация результатов цитологических анализов.

Особый интерес представляют данные корреляционного анализа, которые убедительно подтверждают важность роли эстрогенов в возникновении патологических изменений стоматологического статуса. Наиболее тесную связь с концентрацией эстрадиола имели показатели, характеризующие функционирование слюнных желез, индексы, отражающие степень воспалительных явлений в мягких тканях пародонта, а также результаты цитологических исследований. Слабая корреляционная связь концентрации эстрадиола с гигиеническим состоянием ротовой полости, рН слюны, состоянием

твердых тканей зубов свидетельствовала об опосредованном действии дефицита эстрогенов на эти показатели.

Обобщая результаты проведенного исследования, можно констатировать, что у женщин в течение первого года хирургической менопаузы без гормональной коррекции на фоне резкого дефицита эстрогенов, в большей степени выраженного в слюне, чем в плазме крови, наблюдалось ухудшение ряда количественных и качественных параметров смешанной слюны и клинико-лабораторных показателей состояния полости рта, сопровождающихся развитием симптомов ксеростомии, воспаления в деснах, негативными изменениями со стороны микробного пейзажа и состояния эпителия слизистой оболочки рта. Причем, реакция со стороны слюнных желез и мягких тканей полости рта отмечалась у женщин уже через 3 месяца после оперативного вмешательства, в то время как изменения в твердых тканях зубов регистрировались к концу года наблюдений. Гормональная коррекция трансдермальным гелем «Эстрогель», назначенная в первый месяц после хирургического вмешательства, индуцирующего менопаузу, способствовала уменьшению жалоб на сухость во рту, купированию воспалительных изменений в тканях пародонта, нормализации показателей смешанной слюны, неспецифической резистентности и микробного пейзажа полости рта у обследуемых пациенток.

Сведения о сроках возникновения и тяжести течения зарегистрированных нарушений стоматологического статуса при дефиците эстрогенов легли в основу алгоритма лечебно-профилактических мероприятий, направленных на купирование ксеростомии, улучшение состояния тканей пародонта и твердых тканей зубов у женщин в ранний период хирургической менопаузы. Поскольку в ранние сроки хирургической менопаузы у женщин со средним и высоким риском развития стоматологических заболеваний происходило увеличение распространенности воспаления в деснах и их кровоточивости, в алгоритм были включены мероприятия, направленные на улучшение гигиены полости рта (обучение правилам чистки зубов, контролируемая чистка зубов, подбор средств гигиены), профессиональная гигиена полости рта, полоскания раствором

антисептика, местная противовоспалительная терапия. С целью уменьшения проявлений ксеростомии, возникающих в первые месяцы после оперативного вмешательства, назначалось применение заменителя слюны «Гипосаликс». Нарушение равновесия микробного пейзажа и снижение неспецифической резистентности полости рта определили необходимость применения препарата «Имудон», который активизирует фагоцитоз, способствует увеличению количества иммунокомпетентных клеток, повышает выработку лизоцима и интерферона, иммуноглобулина А в слюне. Так как на поздних сроках наблюдения были выявлены факторы, способствующие развитию кариеса зубов (закисление слюны, уменьшение Са/Р коэффициента, увеличение кариесогенности зубного налета, снижение кислотоустойчивости эмали), в алгоритм было включено применение реминерализующего комплекса «РемарсГель».

ВЫВОДЫ

1. У женщин к концу первого года хирургической менопаузы без гормональной коррекции выявлено развитие и прогрессирование ксеростомии за счет снижения скорости секреции смешанной слюны в 2 раза, увеличения ее вязкости в 1,6 раза; зарегистрировано изменение содержания неорганических компонентов смешанной слюны (снижение концентрации натрия на 23,6%, увеличение содержания калия на 18,4%, уменьшение Са/Р коэффициента на 31,7%), снижение рН на 6,5%.

2. У женщин с хирургической менопаузой без гормональной коррекции к концу первого года после оперативного вмешательства, зафиксировано увеличение распространенности воспалительного процесса в деснах в 1,5 раза, их кровоточивости в 2,8 раза; угнетение неспецифической резистентности слизистой полости рта (уменьшение значений индексов дифференцировки и кератинизации эпителиоцитов, реакции адсорбции ими микроорганизмов); нарушение динамического равновесия микробного пейзажа. На фоне ухудшения гигиенического состояния полости рта и увеличения кариесогенности зубного налета зарегистрировано ослабление устойчивости эмали к растворению кислотами на 52,1%.

3. Включение в комплекс лечения стоматологических заболеваний у женщин в ранний период хирургической менопаузы системной заместительной гормональной терапии в виде трансдермального геля «Эстрожель» способствует уменьшению жалоб на сухость во рту в 1,5 раза, увеличению скорости секреции смешанной слюны в 1,7 раза, снижению ее вязкости на 22,6%, купированию воспалительных изменений в тканях пародонта (уменьшению распространенности воспалительного процесса в деснах на 35% и их кровоточивости на 40%), нормализации неспецифической резистентности и микробного пейзажа полости рта.

4. Результаты корреляционного анализа основных параметров смешанной слюны с показателями стоматологического статуса у женщин в ранний период хирургической менопаузы свидетельствуют о наиболее высоких значениях коэффициента корреляции между уровнем эстрадиола в смешанной слюне и скоростью её секреции ($r = 0,65$), субъективными проявлениями ксеростомии ($r = -0,56$), вязкостью слюны ($r = -0,51$) и кровоточивостью десен ($r = -0,5$); значимая взаимосвязь определялась между скоростью саливации и распространенностью воспаления десен ($r = -0,65$), субъективными и объективными проявлениями ксеростомии ($r = -0,52$ и $r = -0,46$ соответственно), кровоточивостью десен ($r = -0,43$).

5. Разработан алгоритм оказания стоматологической помощи женщинам в ранний период хирургической менопаузы, позволяющий прогнозировать риск развития стоматологических заболеваний и предусматривающий дифференцированный подход к выбору лечебно-профилактических мероприятий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщинам через 3 месяца после оперативного вмешательства, инициирующего хирургическую менопаузу, рекомендовано определять концентрацию эстрадиола (E_2) в смешанной слюне и скорость ее секреции. При концентрации E_2 более $10,7 \pm 1,2$ пг/мл и скорости слюноотделения $0,3$ мл/мин и более риск развития стоматологических заболеваний считать низким; при концентрации E_2 более $10,7 \pm 1,2$ пг/мл и скорости секреции менее $0,3$ мл/мин., концентрации E_2 от $1,95 \pm 0,4$ пг/мл до $10,7 \pm 1,2$ пг/мл независимо от скорости слюноотделения, концентрации E_2 менее $1,95 \pm 0,4$ пг/мл и скорости секреции $0,3$ мл/мин и более – средним; при концентрации E_2 менее $1,95 \pm 0,4$ пг/мл и скорости саливации менее $0,3$ мл/мин. — высоким.

2. Лечебно-профилактические мероприятия, направленные на сохранение и улучшение стоматологического здоровья женщин в ранний период хирургической менопаузы, рекомендуем проводить дифференцированно в зависимости от риска развития стоматологических заболеваний с учетом предложенного алгоритма.

3. Женщины в течение первого года хирургической менопаузы должны находиться на динамическом наблюдении у врача-стоматолога и врача-гинеколога с периодичностью обследования 1 раз в 6 месяцев при низком и среднем риске развития стоматологических заболеваний, 1 раз в 3 месяца при высоком.

4. Для профилактики развития ксеростомии и воспалительных заболеваний пародонта у женщин в ранний период хирургической менопаузы целесообразно назначение и коррекция врачом-гинекологом системной заместительной гормональной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГМУ	Алтайский государственный медицинский университет
СЗГТ	системная заместительная гормональная терапия
ИДК	индекс дифференцировки клеток
ИК	индекс кератинизации
КОЕ	колониеобразующая единица
КПУ	индекс интенсивности кариеса (кариес, пломба, удаленный)
КПУ(п)	индекс интенсивности кариеса (кариес, пломба, удаленный, по поверхностям зуба)
ЛГ	лютеинизирующий гормон
мРНК	матричная рибонуклеиновая кислота
П	прогестерон
ПМА	папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс
РАМ	реакция адсорбции микроорганизмов
СОПР	слизистая оболочка полости рта
ТЭР	тест эмалевой резистентности
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ЯЦС	ядерно-цитоплазматическое соотношение
E ₂	17β-эстрадиол
ER-α и	
ER-β	рецепторы эстрогенов (α- и β- изоформы)
CSCOD	шкала клинической диагностики ксеростомии «The Challacombe Scale of Clinical Oral Dryness»

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анисимова, И. В. Характеристика данных анкетирования, микрокристаллизации и лабораторных показателей ротовой жидкости у пациентов с красным плоским лишаем / И. В. Анисимова, Л. Ю. Золотова, Л. М. Ломиашвили, Л. А. Симонян // Проблемы стоматологии. – 2018. – Т. 14, № 1. – С. 54–59.
2. Аракелян, М. Г. Основные причины и клинические проявления ксеростомии / М. Г. Аракелян, Н. В. Тамбовцева, А. В. Арзуканян // Российский стоматологический журнал. – 2016. – № 2. – С. 74–78.
3. Афанасьев, В. В. Взаимосвязь слюнных и половых желез. Экспериментальное исследование / В. В. Афанасьев, О. В. Зайратьянц, С. Ю. Калинин, Р. С. Степаненко // Стоматология. – 2012. – № 6. – С. 12–15.
4. Бабаджанян, С. Г. Влияние эндокринной патологии на развитие и течение заболеваний полости рта (обзор) / С. Г. Бабаджанян, Л. Н. Казакова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 366–369.
5. Барер, Г. М. Терапевтическая стоматология : учебник. Ч. 2. Болезни пародонта / под ред. Г. М. Барера. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 224 с.
6. Баяхметова, А. А. Иммунологические показатели периферической крови и ротовой жидкости больных с пародонтитом / А. А. Баяхметова, А. А. Екешева // Наука и мир. – 2017. – № 4. – С. 61–65.
7. Беляков, Ю. А. Зубочелюстная система при эндокринных заболеваниях / Ю.А. Беляков. – Москва : БИНОМ, 2014. – 176 с.
8. Березов, Т. Т. Биологическая химия / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. – Москва : Медицина, 2007. – 704 с.
9. Боровский, Е. В. Биология полости рта / Е. В. Боровский, В. К. Леонтьев. – Москва : Медицина, 2001. – 304 с.
10. Булкина, Н. В. Кристаллографическая картина десневой жидкости в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта / Н. В. Булкина, Г. Е. Бриль, В. Т. Поделинская // Стоматология. – 2012. – № 4. – С. 16–19.

11. Быков, И. М. Неинвазивная диагностика хронического генерализованного пародонтита по показаниям про/антиоксидантного статуса ротовой жидкости / И. М. Быков, С. П. Корочанская, Т. В. Еремина // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2015. – № 1. – С. 37–39.
12. Быков, И. М. Биохимия ротовой и десневой жидкости / И. М. Быков, А. А. Ладутько, Е. Е. Есауленко, И. В. Еричев. – Краснодар, 2008. – 100 с.
13. Вавилова, Т. П. Использование показателей смешанной слюны в оценке состояния тканей пародонта / Т. П. Вавилова, Л. Н. Штрунова, С. В. Шишкин // Российский стоматологический журнал. – 2010. – № 1. – С. 10–13.
14. Вавилова, Т. П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта / Т. П. Вавилова // Москва : ГЭОТАР-Мед, 2008. – 208 с.
15. Вавилова, Т. П. Биологическая химия. Биохимия полости рта : учебник / Т. П. Вавилова, А. Е. Медведев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 560 с.
16. Вавилова, Т. П. Слюна. Аналитические возможности и перспективы / Т. П. Вавилова, О. О. Янушевич, И. Г. Островская. – Москва : БИНОМ, 2014. – 312 с.
17. Верин, В. К. Гормоны и их эффекты: справочник / В. К. Верин, В. В. Иванов. – Санкт-Петербург : ФОЛИАНТ, 2012. – 136 с.
18. Вихляева, Е. М. Постменопаузальная терапия. Влияние на связанные с менопаузой симптомы, течение хронических заболеваний и качество жизни / Е. М. Вихляева. – Москва : МЕДпресс-информ, 2008. – 448 с.
19. Вотяков, С. Л. Минералогическая стоматология как междисциплинарная область исследований: некоторые итоги и перспективы развития / С. Л. Вотяков, Ю. В. Мандра, Д. В. Киселева, С. С. Григорьев, Г. И. Ронь [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2017. – № 1. – С. 3–16.
20. Галазина, О. А. Изменение минерального состава ротовой жидкости после применения фитопрепарата / О. А. Галазина, С. И. Морозова, Е. А. Рязанова // Институт стоматологии. – 2013. – Т. 3, № 60. – С. 68–69.

21. Ганисик, А. В. Влияние локальной эстрогенотерапии на слизистую рта и пародонт у женщин постменопаузального периода при пользовании съёмными протезами / А. В. Ганисик, О. В. Орешака // Пародонтология. – 2011. – № 4. – С.43–45.
22. Гилева, О. С. Особенности диагностики и лечения ксеростомического синдрома при заболеваниях пародонта и слизистой оболочки полости рта у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / О. С. Гилева, Е. Н. Смирнова, А. А. Позднякова, Т. В. Либик // Российский медицинский журнал. – 2016. – № 20. – С. 1340–1345.
23. Гилязутдинов, И. А. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве : руководство для врачей / И. А. Гилязутдинов, З. Ш. Гилязутдинова, И. М. Боголюбова. – Москва : МЕДпресс-информ, 2006. – 416 с.
24. Горячева, О. Г. Белки острой фазы ротовой жидкости при стоматологической и сердечно-сосудистой патологии / О. Г. Горячева, С. Э. Реук, Н. А. Терехина // Российский стоматологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 22–24.
25. Григорьев, И. В. Изменения белкового состава слюны при моделировании психоэмоционального напряжения / И. В. Григорьев, И. Д. Артамонов, В. В. Лапковский // Физиология человека. – 2006. – Т. 32, № 6. – С. 87–94.
26. Григорьев, С. С. Роль ротовой жидкости в процессах де- и реминерализации твердых тканей зубов у пациентов с синдромом Шегрена / С. С. Григорьев, В. А. Осягина // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 10. – С. 79–81.
27. Гринин, В. М. Колебания гормонального фона и влияние их на течение заболеваний пародонта у женщин / В. М. Гринин, А. В. Винниченко, Ш. З. Атаева // Стоматология. – 2012. – № 1. – С. 76–78.
28. Данилова, Л. А. Биохимия полости рта : учебное пособие / Л. А. Данилова, Н. А. Чайка. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2016. – 104 с.

29. Денисов, А. Б. Использование кристаллогенных свойств слюны для ранней диагностики рака предстательной железы / А. Б. Денисов, Д. Ю. Пушкарь, С. А. Денисов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 142, № 8. – С. 208–211.
30. Денисов, А. Б. Слюнные железы. Слюна : монография / А. Б. Денисов. – Москва : Изд-во РАМН, 2003. – 132 с.
31. Деркачева, Е. И. Клинические проявления в полости рта при ксеростомии различной этиологии / Е. И. Деркачева, Г. И. Ронь // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 5. – С. 44–47.
32. 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.
33. Древаль, А. В. Эндокринные синдромы. Диагностика и лечение / А. В. Древаль. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 416 с.
34. Желтякова, О. В. Возможности диагностики гепатита С по оценке показателей ротовой жидкости / О. В. Желтякова, О. А. Карташова, О. В. Кильдюшова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – № 9. – С. 32.
35. Изотова, Е. В. Ультраструктура эндотелиоцитов кровеносных капилляров поднижнечелюстной слюнной железы и слизистой оболочки десны в условиях дефицита эстрогенов / Е. В. Изотова, А. Ю. Козлова, Т. Г. Петрова // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2006. – Т. 4, № 2. – С. 84–89.
36. Иорданишвили, А. К. Гигиена полости рта и ткани пародонта у лиц, страдающих гипосаливацией вследствие патологии слюнных желез, и пути их улучшения / А. К. Иорданишвили, В. В. Лобейко, Д. В. Балин // Институт стоматологии. – 2015. – № 2. – С. 32–35.
37. Каминская, Л. А. Биохимические показатели ротовой жидкости при кратковременной и долговременной гипергликемии / Л. А. Каминская, И. Г. Данилова, И. Ф. Гетте // Вятский медицинский вестник. – 2007. – № 4. – С. 52–53.

38. Каспина, А. И. Герпесвирусная инфекция. Особенности проявлений в челюстно-лицевой области / А. И. Каспина, А. В. Силин, Э. Д. Сурдина. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2014. – 64 с.
39. Кисельникова, Л. П. Стоматологический статус и профилактика стоматологических заболеваний у беременных / Л. П. Кисельникова, Н. С. Попова // Институт стоматологии. – 2011. – № 1. – С. 86–87.
40. Кишкун, А. А. Клиническая лабораторная диагностика / А. А. Кикшун. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 976 с.
41. Кожевников, С. В. Синдром жжения полости рта: причины, дифференциальная диагностика / С. В. Кожевников, В. А. Вальков // Институт стоматологии. – 2012. – № 1. – С. 96–97.
42. Козлова, А. Ю. Использование фитоэстрогенов для коррекции состояния слизистой оболочки полости рта и слюнных желез в условиях овариэктомии / А. Ю. Козлова, Е. В. Изотова, Т. Г. Петрова // Современные проблемы науки и образования. – 2006. – № 3. – С. 26–27.
43. Комарова, Л. Г. Саливология / Л. Г. Комарова, О. П. Алексеева. – Нижний Новгород : НГМА. – 2006. – 180 с.
44. Коротина, О. Л. Диагностическое значение определения ферментов ротовой жидкости и каталитической активности IgA у пациентов с хроническим периодонтитом / О. Л. Коротина, Н. В. Железняк, И. И. Генералов // Стоматолог. Минск. – 2015. – № 3. – С. 47–54.
45. Коротько, Г. Ф. Гормоны гипофиза, надпочечников и половых желез в составе слюны / Г. Ф. Коротько, Л. П. Готовцева // Физиология человека. – 2002. – Т. 28, № 9. – С. 137–139.
46. Коротько, Г. Ф. Саливация здоровых и больных осложненной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в зависимости от контаминации слизистой оболочки желудка *Helicobacter Pylori* / Г. Ф. Коротько, Н. А. Чен, Н. В. Корочанская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2006. – № 2. – С. 20–23.

47. Коротько, Г. Ф. Секрция слюнных желез и элементы саливодианостики / Г. Ф. Коротько. – Москва : Академия естествознания, 2006. – 192с.
48. Коротько, Г. Ф. Физиология железистой ткани // Физиология человека : под ред. В. М. Покровского, Г. Ф. Коротько. – Москва : Медицина, 2003. – С. 93–95
49. 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. – № 1. – С. 103–107.
50. Кудрявцева, Т. В. Влияние минерального состава ротовой жидкости на стоматологическое и соматическое здоровье / Т. В. Кудрявцева, Н. Р. Чемиава // Пародонтология. – 2016. – № 4. – С. 17–23.
51. Кузнецова, О. Н. Динамика стоматологического статуса при лечении хронического генерализованного пародонтита у женщин с различным уровнем эстрадиола / О. Н. Кузнецова // Крымский терапевтический журнал. – 2009. – Т. 12, № 1. – С. 55–57.
52. Ларионова, Т. К. Метод лабораторной диагностики хронического генерализованного пародонтита по элементному составу ротовой жидкости / Т. К. Ларионова, А. Ш. Галикеева // Медицинский алфавит. – 2016. – № 19. – С. 87–88.
53. Левахина, О. Б. Динамика изменений клинико-лабораторных показателей состояния органов и тканей рта женщин в период беременности / О. Б. Левахина // Институт стоматологии. – 2006. – № 2. – С. 90–93.
54. Леонтьев, В. К. Методы исследования ротовой жидкости и состояния твердых тканей зубов : обзор литературы, часть 2 / В. К. Леонтьев, Г. Г. Иванова // Институт стоматологии. – 2014. – № 1. – С. 96–97.
55. Леонтьев, В. К. Свойства и состав слюны у взрослых в зависимости от пораженности кариесом зубов и наличия дефектов зубных рядов / В. К. Леонтьев,

К. С. Десятниченко, М. А. Божко // Институт стоматологии. – 2007. – № 2. – С. 86–89.

56. Леус, П. А. Смешанная слюна (состав, свойства, функции) : учебно-методическое пособие / П. А. Леус, О. С. Троцкая, С. С. Лобко, Л. И. Палий. – Минск : БГМУ, 2004. – 42 с.

57. Лихорад, Е. В. Слюна: значение для органов и тканей в полости рта в норме и при патологии / Е. В. Лихорад, Н. В. Шаковец // Медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 7–11.

58. Лобейко, В. В. Патология твердых тканей зубов у пожилых и старых людей при заболеваниях слюнных желез / В. В. Лобейко, А. К. Иорданишвили, А. Ф. Спесивец // Институт стоматологии. – 2017. – № 1. – С. 56–59.

59. Ломиашвили, Л. М. Оценка влияния электромагнитного излучения персонального компьютера на состояние ротовой жидкости операторов (исследование *in vitro*) / Л. М. Ломиашвили, В. В. Седельников, А. Н. Питаева, М. Б. Елендо, Н. А. Васильева // Институт стоматологии. – 2015. – № 2. – С. 58–60.

60. 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. – № 3. – С. 431–434.

61. Лущик, М. В. Оценка показателей оксидативного статуса в ротовой жидкости при различных заболеваниях / М. В. Лущик, В. И. Болотских, И. В. Гребенникова, Л. Н. Цветикова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2017. – № 1. – С. 60–63.

62. Макеева, И. М. Факторы, отягощающие проявление ксеростомии / И. М. Макеева, А. Г. Волков, М. Г. Аракелян, Н. В. Макаренко // Стоматология. – 2017. – № 1. – С. 25–27.

63. Миронова, Л. А. Влияние муцина ротовой жидкости на адаптацию к полным съемным протезам / Л. А. Миронова, А. Н. Миронов // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2015. – № 3. – С. 56–58.

64. Мирсаева, Ф. З. Изменение показателей ротовой жидкости у женщин репродуктивного возраста в разных фазах менструального цикла / Ф. З. Мирсаева,

Г. А. Файзуллина // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – № 3-4. – С. 169–173.

65. Носков, В. Б. Слюна в клинической лабораторной диагностике : обзор литературы / В. Б. Носков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 6. – С. 14–17.

66. Орешака, О. В. Особенности стоматологического статуса у женщин с естественной и хирургической менопаузой / О. В. Орешака, В. Б. Недосеко, Б. Я. Варшавский // Институт стоматологии. – 2003. – № 3. – С. 38–40.

67. Орешака, О. В. Применение комплексной системной и локальной заместительной эстрогенотерапии при нарушениях стоматологического статуса у женщин с естественной и хирургической менопаузой / О. В. Орешака // Институт стоматологии. – 2004. – № 1 – С. 64–67.

68. Переведенцева, С. Е. Биохимия слюны / С. Е. Переведенцева ; под ред. Е. Г. Бутолина. – Ижевск : ИГМА, 2013. – 102 с.

69. Писарева, Е. В. Концентрация натрия в ротовой жидкости женщин с нарушениями овариально-менструального цикла / Е. В. Писарева, М. Ю. Власов // Вестник СамГУ. Естественнонаучная серия. – 2006. – Т. 7, № 47. – С. 154–159.

70. Подзолкова, Н. М. Гормональная терапия в пери- и постменопаузе : руководство для врачей / Н. М. Подзолкова, И. В. Кузнецова, В. В. Коренная. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 112 с.

71. Пожарицкая, М. М. Роль слюны в физиологии и развитии патологического процесса твердых и мягких тканей полости рта. Ксеростомия : методическое пособие / М. М. Пожарицкая. – Москва : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 48 с.

72. Позднякова, А. А. Особенности клинической симптоматиологии заболеваний слизистой оболочки полости рта и влияние ксеростомического симптома на стоматологические показатели качества жизни / А. А. Позднякова, О. С. Гилева, Т. В. Либик, Л. Я. Сатюкова // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – С. 77.

73. Проходная, В. А. Особенности стероидной регуляции врожденных защитных факторов и остеотропных медиаторов ротовой жидкости у беременных женщин с воспалительными заболеваниями пародонта / В. А. Проходная, С. О. Сурменева, Е. Х. Чибичян // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – № 1. – С. 117–122.
74. Проходная, В. А. Методические подходы к сбору и исследованию биологических жидкостей ротовой полости в рамках преподавания пропедевтики стоматологических болезней / В. А. Проходная, Е. Х. Чибичян, А. С. Ломова, А. Ю. Косых // Главный врач Юга России. – 2018. – № 1. – С. 43–46.
75. Рединова, Т. Л. Влияние заместительной гормональной терапии на процессы минерализации и деминерализации эмали зубов у женщин с хирургической менопаузой / Т. Л. Рединова, Е. Ю. Леонтьева // Стоматология. – 2004. – Т. 83, № 5. – С. 17–19.
76. Ронь, Г. И. Ксеростомия / Г. И. Ронь. – Екатеринбург, 2008. – 136 с.
77. Скрипкина, Г. И. Ротовая жидкость и ее роль в определении уровня здоровья полости рта / Г. И. Скрипкина, А. П. Солоненко, А. Ж. Гарифуллина. – Омск : Образование информ, 2016. – 52 с.
78. Сметник, В. П. Медицина климактерия / под ред. В. П. Сметник. – Москва : Литера, 2006. – 848 с.
79. Сметник, В. П. Эстрогены: от синтеза до клинического применения / под ред. В. П. Сметника. – Москва : Практическая медицина, 2012. – 176 с.
80. Староверова, К. В. Пародонтологический статус женщин репродуктивного возраста, принимающих низкодозированные комбинированные оральные контрацептивы / К. В. Староверова // Институт стоматологии. – 2009. – № 4. – С. 64–65.
81. Степаненко, Р. С. Роль слюнных желез в гомеостазе организма / Р. С. Степаненко, В. В. Афанасьев, М. А. Полякова // Российский стоматологический журнал. – 2010. – № 5. – С. 26–27.

82. Сукманский, О. И. Аквапорины и слюнные железы / О. И. Сукманский, А. И. Гоженко, В. И. Колиев, И. О. Сукманский // Успехи современной биологии. – 2012. – Т. 132, № 2. – С. 167–180.
83. Сунцов, В. Г. Стоматологическая профилактика у детей. Руководство для студентов и врачей / В. Г. Сунцов, В. К. Леонтьев. – Москва : Медицинская книга, 2011. – 343 с.
84. Тарасенко, Л. М. Биохимия органов полости рта : учебное пособие / Л. М. Тарасенко, К. С. Непорада. – Полтава : Издательство «Полтава», 2008. – 70с.
85. Терехина, Н. А. Диагностическое значение определения активности ферментов ротовой жидкости больных инфарктом миокарда / Н. А. Терехина, О. Г. Горячева, М. А. Зубарев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 9. – С. 62а–62б.
86. Шушпанова, О. В. Оценка частоты распространения *Helicobacter Pylori* в ротовой жидкости / О. В. Шушпанова, В. Ю. Никольский, Е. П. Колеватых // Вятский медицинский вестник. – 2015. – № 4. – С. 28–31.
87. Щербак, И. Г. Биологическая химия / И. Г. Щербак. – Санкт-Петербург : СПбГМУ, 2005. – 480 с.
88. Щипский, А. В. Сиаладеноз. Взаимосвязь больших слюнных желез и яичников. Часть 2. Экспериментальные функционально-лабораторные исследования / А. В. Щипский, В. В. Афанасьев, А. Б. Денисов, И.А. Спирин // Российский стоматологический журнал. – 2003. – № 5. – С. 8–10.
89. Юренева, С. В. Влияние половых гормонов на барьерную функцию кожи и заживление ран у женщин в постменопаузе / С. В. Юренева, Л. М. Ильина // Пластическая хирургия и косметология. – 2011. – № 1. – С. 1–7.
90. Abdul Rehman, S. Role of salivary biomarkers in detection of cardiovascular diseases [Electronic resource] / S. Abdul Rehman, Z. Khurshid, F. Hussain Niazi // Proteomes. – 2017. – Vol. 21, № 5. – doi:10.3390/proteomes5030021
91. Acharya, A. Salivary microbiome in non-oral disease: A summary of evidence and commentary / A. Acharya, Y. Chan, S. Kheur // Archives of oral biology. – 2017. – Vol. 83. – P. 169–173.

92. Agha-Hosseini, F. Correlation of serum and salivary CA15-3 levels in patients with breast cancer / F. Agha-Hosseini, I. Mirzaii-Dizgah, A. Rahimi // *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal.* – 2009. – Vol. 14. – P. 521–524.
93. Agha-Hosseini, F. Relationship of lumbar spine bone mineral density and oral dryness feeling in menopause / F. Agha-Hosseini, I. Mirzaii-Dizgah, M. S. Moosavi // *Menopause.* – 2011. – Vol. 18. – P. 625–628.
94. Aitken, J. P. α -2-macroglobulin in saliva is associated with glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus / J. P. Aitken, C. Ortiz, I. Morales-Bozo // *Disease markers.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 128653.
95. Akiyama, T. Development of a novel PCR method to comprehensively analyze salivary bacterial flora and its application to patients with odontogenic infections / T. Akiyama, H. Miyamoto, K. Fukuda // *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics.* – 2010. – Vol. 109. – P. 669–676.
96. Almeida, E. A. Measurement of melatonin in body fluids: standards, protocols and procedures / E. A. de Almeida, P. Di Mascio, T. Harumi // *Child's nervous system.* – 2011. – Vol. 27. – P. 879–891.
97. Almeida, P. D. V. Saliva composition and functions: a comprehensive review / P. D. V. Almeida, A. M. Grégio, M. A. Machado // *The Journal of Contemporary Dental Practice.* – 2008. – № 3. – P. 72–80.
98. Amado Leon, L. A. Longitudinal study of hepatitis A infection by saliva sampling: the kinetics of HAV markers in saliva revealed the application of saliva tests for hepatitis A study / L. A. Amado Leon, A. J. de Almeida, V. S. de Paula // *PLoS One.* – 2015. – № 10. – P. e0145454.
99. Antonelli, G. Salivary cortisol and cortisone by LC-MS/MS: validation, reference intervals and diagnostic accuracy in Cushing's syndrome / G. Antonelli, F. Ceccato, C. Artusi // *Clinica chimica acta.* – 2015. – Vol. 451. – P. 247–251.
100. Baldini, C. Proteomic analysis of saliva: a unique tool to distinguish primary Sjogren's syndrome from secondary Sjogren's syndrome and other sicca syndromes / C. Baldini, L. Giusti, F. Ciregia // *Arthritis research and therapy.* – 2011. – Vol. 13. – P. 194.

101. Bonaldo, M. C. Isolation of infective Zika virus from urine and saliva of patients in Brazil / M. C. Bonaldo, I. P. Ribeiro, N. S. Lima // *PLoS neglected tropical diseases*. – 2016. – № 10. – P. e0004816.

102. Bonamico, M. First salivary screening of celiac disease by detection of antitransglutaminase autoantibodyradioimmunoassay in 5000 Italian primary schoolchildren / M. Bonamico, R. Nenna, M. Montuori // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2011. – Vol. 52. – P. 17–20.

103. Brinkmann, O. Oral squamous cell carcinoma detection by salivary biomarkers in a Serbian population / O. Brinkmann, D.A. Kastratovic, M.V. Dimitrijevic // *Oral oncology*. – 2011. – Vol. 47. – P. 51–55.

104. Buczko, P. Saliva and oxidative stress in oral cavity and in some systemic disorders / P. Buczko, A. Zalewska, I. Szarmach // *Journal of physiology and pharmacology*. – 2015. – Vol. 66. – P. 3–9.

105. Cardoso, E. S. The use of saliva as a practical and feasible alternative to urine in large-scale screening for congenital cytomegalovirus infection increases inclusion and detection rates / E. S. Cardoso, B. L. Jesus, L. G. Gomes // *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. – 2015. – Vol. 48. – P. 206–207.

106. Carpenter, G. H. The secretion, components, and properties of saliva / G. H. Carpenter // *Annual review of food science and technology*. – 2013. – № 4. – P. 267–276.

107. Corstjens, P. L. Saliva and viral infections / P. L. Corstjens, W. R. Abrams, D. Malamud // *Periodontology 2000*. – 2016. – Vol. 70. – P. 93–110.

108. Croley, T. E. Epithelial changes in the oral mucosa resulting from a variation in hormone stimulus / T. E. Croley, C. Miers // *Journal of oral medicine*. – 1978. – Vol. 33. – P. 86–89.

109. Dodds, M. W. Health benefits of saliva: a review / M. W. Dodds, D. A. Johnson, C. K. Yeh // *Journal of dentistry*. – 2005. – Vol. 33. – P. 223–233.

110. Eliasson, L. Feeling dry mouth in relation to whole and minor gland saliva secretion rate / L. Eliasson, D. Birkhed, A. Carlén // *Archives of oral biology*. – 2009. – Vol. 54. – P. 263–267.

111. Forabosco, A. Efficacy of hormone replacement therapy in postmenopausal women with oral discomfort / A. Forabosco, M. Criscuolo, G. Coukos // Oral surgery, oral medicine, and oral pathology. – 1992. – Vol. 73. – P. 570–574.
112. Gao, J. A case-control study on etiological factors involved in patients with burning mouth syndrome / J. Gao, L. Chen, J. Zhou, J. Peng // Journal of oral pathology and medicine. – 2009. – Vol. 38. – P. 24–28.
113. Goncalves, A. C. Saliva as a potential tool for cystic fibrosis diagnosis / A. C. Goncalves, F. A. Marson, R. M. Mendonca // Diagnostic pathology. – 2013. – № 8. – P. 46.
114. Groschl, M. Saliva: a reliable sample matrix in bioanalytics / M. Groschl // Bioanalysis. – 2017. – № 9. – P. 655–668.
115. Guggenheimer, J. Xerostomia: etiology, recognition and treatment / J. Guggenheimer, P. A. Moore // Journal of American Dental Association. – 2003. – Vol. 134. – P. 61–69.
116. Guo, L. Salivary biomarkers for caries risk assessment / L. Guo, W. Shi // Journal of the California Dental Association. – 2013. – Vol. 41. – P. 107–109.
117. Humphrey, S. P. A review of saliva: Normal composition, flow, and function / S. P. Humphrey, R. T. Williamson // The Journal of Prosthetic Dentistry. – 2001. – № 2. – P. 162–169.
118. Inder, W. J. Measurement of salivary cortisol in 2012 - laboratory techniques and clinical indications / W. J. Inder, G. Dimeski, A. Russell // Clinical endocrinology. – 2012. – Vol. 77. – P. 645–651.
119. Jansson, C. The prevalence of symptoms possibly related to the climacteric in pre- and postmenopausal women in Linköping, Sweden / C. Jansson, S. Johansson, L. Lindh-Astrand // Maturitas. – 2003. – Vol. 45. – P. 129–135.
120. Javaid, M. A. Saliva as a diagnostic tool for oral and systemic diseases / M. A. Javaid, A. S. Ahmed, R. Durand, S. D. Tran // Journal of oral biology and craniofacial research. – 2016. – № 6. – P. 66–75.
121. Karolina-Urbanowicz, K. E. Saliva diagnostics – current views and directions / K. E. Karolina-Urbanowicz, C. Martin Carreras-Presas, K. Aro //

Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.). – 2017. – Vol. 242. – P. 459–472.

122. Kaufman, E. Analysis of saliva for periodontal diagnosis – a review / E. Kaufman, I. B. Lamster // *Journal of clinical periodontology*. – 2000. – Vol. 27. – P. 453–465.

123. Khadse, S. V. Evaluation of specificity and sensitivity of oral fluid for diagnosis of hepatitis B / S. V. Khadse, G. Bajaj, P. Vibhakar // *Journal of clinical and diagnostic research*. – 2016. – № 10. – P. 12–14.

124. Konttinen, Y. T. Salivary glands - "an unisex organ"? / Y. T. Konttinen, V. Stegaev, Z. Mackiewicz // *Oral diseases*. – 2010. – Vol. 16. – P. 577–585.

125. Kwok, H. Distribution, persistence and interchange of Epstein-Barr virus strains among PBMC, plasma and saliva of primary infection subjects / H. Kwok, K. W. Chan, K. H. Chan, A. K. Chiang // *PLoS One*. – 2015. – № 10. – P. e0120710.

126. Laine, M. Effect of hormone replacement therapy on salivary flow rate, buffer effect and pH on perimenopausal and postmenopausal women / M. Laine, R. Leimola-Virtanen // *Archives of oral biology*. – 1996. – Vol. 41. – P. 91–96.

127. Lamster, I. B. Beta-glucuronidase activity in saliva: relationship to clinical periodontal parameters / I. B. Lamster, E. Kaufman, J. T. Grbic // *Journal of periodontology*. – 2003. – Vol. 74. – P. 353–359.

128. Lee, Y. H. Saliva: an emerging biofluid for early detection of diseases / Y. H. Lee, D.T. Wong // *American journal of dentistry*. – 2009. – Vol. 22. – P. 241–248.

129. Leimola-Virtanen, R. Expression of estrogen receptor (ER) in oral mucosa and salivary glands / R. Leimola-Virtanen, T. Salo, S. Toikkanen // *Maturitas*. – 2000. – Vol. 36. – P. 131–137.

130. Marrs, C. R. Salivary hormones and parturition in healthy, primigravid women / C. R. Marrs, D. P. Ferraro, C. L. Cross // *International journal of gynaecology and obstetrics*. – 2007. – Vol. 99. – P. 59–60.

131. Marti-Alamo, S. Saliva as a diagnostic fluid. Literature review / S. Marti-Alamo, A. Mancheno-Franch, C. Marzal-Gamarra, L. Carlos-Fabuel // *Journal of clinical and experimental dentistry*. – 2012. – № 4. – P. 237–243.

132. Medina, M. L. Molecular detection of *Helicobacter pylori* in oral samples from patients suffering digestive pathologies / M. L. Medina, M. G. Medina, G. T. Martín // *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. – 2010. – Vol. 15. – P. 38–42.
133. Meurman, J. H. The menopause and oral health / J. H. Meurman, L. Tarkkila, A. Tiitinen // *Maturitas*. – 2009. – Vol. 63. – P. 56–62.
134. Muralidharan, D. Qualitative and quantitative changes in saliva among patients with thyroid dysfunction prior to and following the treatment of the dysfunction / D. Muralidharan, N. Fareed, P. V. Pradeep // *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. – 2013. – Vol. 115. – P. 617–623.
135. Puri, J. Estrogen and inflammation modulate estrogen receptor alpha expression in specific tissues of the temporomandibular joint / J. Puri, B. Hutchins, L. L. Bellinger, P. R. Kramer // *Reproductive biology and endocrinology*. – 2009. – № 7. – P. 155.
136. Riega-Torres, J.C. Sjögren's syndrome (SS), a review of the subject and saliva as a diagnostic method / J. C. Riega-Torres, A. J. Villarreal-Gonzalez, L. A. Cecenas-Falcon, J. C. Salas-Alanis // *Gaceta medica de Mexico*. – 2016. – Vol. 152. – P. 371–380.
137. Saibaba, G. Ultrastructural and physico-chemical characterization of saliva during menstrual cycle in perspective of ovulation in human / G. Saibaba, M. Srinivasan, A. Priya Aarthy // *Drug discoveries and therapeutics*. – 2017. – № 11. – P. 91–97.
138. Saluja, P. Comparative evaluation of the effect of menstruation, pregnancy and menopause on salivary flow rate, pH and gustatory function / P. Saluja, V. Shetty, A. Dave // *Journal of clinical and diagnostic research*. – 2014. – № 10. – P. ZC81–85.
139. Satish, B. N. Saliva: a tool in assessing glucose levels in diabetes mellitus / B. N. Satish, P. Srikala, B. Maharudrappa // *Journal international oral health*. – 2014. – № 6. – P. 114–117.
140. Sawczuk, B. Evaluation of estrogen receptor- β expression in the epithelium of the oral mucosa in menopausal women under hormone replacement therapy /

B. Sawczuk, M. Golebiewska, A. Mazurek, L. Chyczewski // *Advances in medical sciences.* – 2014. – № 59. – P. 85-89.

141. Saxena, S. A review of salivary biomarker: a tool for early oral cancer diagnosis / S. Saxena, B. Sankhla, K. S. Sundaragiri, A. Bhargava // *Advanced biomedical research.* – 2017. – № 6. – P. 90.

142. Sheikhabari, S. The use of oral fluid samples spotted on filter paper for the detection of measles virus using nested rt-PCR / S. Sheikhabari, T. Mokhtari-Azad, V. Salimi // *Journal of clinical laboratory analysis.* – 2012. – Vol. 26. – P. 215–222.

143. Sorsa, T. Detection of gingival crevicular fluid MMP-8 levels with different laboratory and chair-side methods / T. Sorsa, M. Hernandez, J. Leppilahti // *Oral diseases.* – 2010. – Vol. 16. – P. 39–45.

144. Strahler, J. Salivary alpha-amylase stress reactivity across different age groups / J. Strahler, A. Mueller, F. Rosenloecher // *Psychophysiology.* – 2010. – Vol. 47. – P. 587–595.

145. Suri, V. Menopause and oral health / V. Suri, V. Suri // *Journal of mid-life health.* – 2014. – № 5. – P. 115–120.

146. Taguchi, A. Effect of estrogen use on tooth retention, oral bone height, and oral bone porosity in Japanese postmenopausal women / A. Taguchi, M. Sanada, Y. Suei // *Menopause.* – 2004. – № 11. – P. 556–562.

147. Thelin, W. R. The oral mucosa as a therapeutic target for xerostomia. Review / W. R. Thelin, M. T. Brennan, P. B. Lochart // *Oral diseases.* – 2008. – Vol. 14. – P. 683–689.

148. Thompson, I. O. A comparative light-microscopic, electron-microscopic and chemical study of human vaginal and buccal epithelium / I. O. Thompson, P. van der Bijl, C. W. van Wyk, A. D. van Eyk // *Archives of oral biology.* – 2001. – Vol. 46. – P. 1091–1098.

149. Tomas, I. Changes in salivary composition in patients with renal failure / I. Tomas, J. S. Marinho, J. Limeres // *Archives of oral biology.* – 2008. – Vol. 53. – P. 528–532.

150. Vainio, K. Detection of measles- and mumps-specific IgG antibodies in paired serum and oral fluid samples from Norwegian conscripts / K. Vainio, H. H. Samdal, G. Anestad // *European journal of clinical microbiology and infectious diseases*. – 2008. – Vol. 27. – P. 461–465.

151. Välimaa, H. Estrogen receptor-beta is the predominant estrogen receptor subtype in human oral epithelium and salivary glands / H. Välimaa, S. Savolainen, T. Soukka // *The journal of endocrinology*. – 2004. – Vol. 180. – P. 55–62.

152. Vijaylakshmi, P. Evaluation of a commercial rubella IgM assay for use on oral fluid samples for diagnosis and surveillance of congenital rubella syndrome and postnatal rubella / P. Vijaylakshmi, V. R. Muthukkaruppan, A. Rajasundari // *Journal of clinical virology*. – 2006. – Vol. 37. – P. 265–268.

153. Vittek, J. Specific estrogen receptors in human gingiva / J. Vittek, M. R. Hernandez, E. J. Wenk // *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 1982. – Vol. 54. – P. 608–612.

154. Wardrop, R., W. Oral discomfort at menopause / R. W. Wardrop, J. Hailes, H. Burger, P. C. Reade // *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*. – 1989. – Vol. 67. – P. 535–540.

155. Xiao, H. Differential proteomic analysis of human saliva using tandem mass tags quantification for gastric cancer detection / H. Xiao, Y. Zhang, Y. Kim // *Scientific reports*. – 2016. – № 6. – P. 22165.

156. Xiao, H. Proteomic analysis of human saliva from lung cancer patients using two-dimensional difference gel electrophoresis and mass spectrometry [Electronic resource] / H. Xiao, L. Zhang, H. Zhou // *Molecular and cellular proteomics*. – 2012. – № 1. – Doi:10.1074/mcp.M111.012112

157. Zhang, C. Z. Saliva in the diagnosis of diseases / C. Z. Zhang, X. Q. Cheng, J. Y. Li // *International journal of oral science*. – 2016. – Vol. 8. – P. 133–137.

ПРИЛОЖЕНИЕ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2568583

**СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ
ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНЯХ
ПАРОДОНТА И СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗАХ У ЖЕНЩИН ПРИ
ЭСТРОГЕНДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЯХ**

Патентообладатель(ли): *Щербаков Иван Владимирович (RU), Ли Сергей Станиславович (RU), Орешака Олег Васильевич (RU), Гальченко Анжелика Ивановна (RU), Скориченко Татьяна Викторовна (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2014129372

Приоритет изобретения **16 июля 2014 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **19 октября 2015 г.**

Срок действия патента истекает **16 июля 2034 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

 **Г.П. Ивлиев**

