

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»

Л.А. Каминская

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СЛЮНЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

Монография

Екатеринбург
2021

УДК 577:616.316-008.8
ББК 56.6
К 182

Печатается по решению
Ученого совета педиатрического факультета
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
(протокол № 11 от 11.06.2021)

Ответственный редактор
д-р биол. наук, доц. И.Г. Данилова

Рецензенты:
д-р мед. наук, проф. Н.А. Терехина
д-р мед. наук, доц. И.Н. Костина

Каминская, Л.А.

К 182 **Биохимические исследования слюны в клинической стоматологии** : в 2 т : монография / Л. А. Каминская. – Екатеринбург : ООО «ИИЦ «Знак качества», 2021. – 260 с. : ил., табл. – Библ. 240-259. – ISBN 978-589895-889-3 – Текст : непосредственный.

В монографии представлены систематизированные данные исследований слюны в клинической стоматологии. В томе 1 представлены сведения о доступных методах исследования слюны и об изменении состава, физико-химических и биохимических свойств слюны под влиянием эндогенных и экзогенных факторов. В томе 2 обсуждаются результаты современных клинических исследований биохимических свойств слюны при различных стоматологических заболеваниях, ряде соматических заболеваний и нарушении гормональной системы, патогенетические механизмы развития изменений. Рассматриваются особенности биохимических свойств слюны у детей при развитии патологических состояний в полости рта и организме. Обсуждены направления и принципы создания, действия средств заместительной терапии при нарушении саливации. При отборе материала оказан приоритет достижениям отечественных исследователей, работающих в области биохимических исследований в стоматологии, начиная с конца XX века.

Монография предназначена для широкого круга специалистов в области стоматологии и других направлений медицины.

УДК 577:616.316-008.8
ББК 56.6

ISBN 978-5-89895-889-3

© Каминская, Л.А., 2021
© ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 2021

От автора

Выражаю благодарность за поддержку моей деятельности руководству ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ в лице ректора Ковтун Ольги Петровны, за совместное сотрудничество профессору Ронь Галине Ивановне, моим близким друзьям по жизни и работе, соавторам научных исследований профессору Кисельниковой Л.П., зав. кафедрой детской терапевтической стоматологии МГМСУ; д.б.н. Даниловой И.Г., зав. кафедрой медицинской биохимии и биофизики. УРФУ им. Б.Н. Ельцина, к.б.н., ст.н.с. Гетте И.Ф., за ценные замечания профессору кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии УГМУ Сергееву А.Г. и доценту Козлову А.М., за проявленное уважение к моему направлению научной и педагогической деятельности зав. кафедрой биохимии профессору Мещанинову В.Н., коллегам по кафедре биохимии, студентам стоматологического факультета УГМУ, которые принимали участие в исследованиях и были первыми «рецензентами» содержания этой книги в рамках дисциплины «Клиническая биохимия для стоматологов» и в настоящее время уже занимаются лечебной и научной деятельностью.

Терпение моей семьи также неоценимо.

Выражаю уважение всем авторам научных работ, чьи ценные исследования были привлечены при создании настоящего печатного труда, без исследований которых эта книга не была бы написана. Выражаю уважение всем исследователям, работы которых не менее ценны и значительны, но не были использованы при создании книги.

С глубоким уважением, Л. Каминская

Оглавление

Список сокращений	6
--------------------------------	----------

Предисловие. Исторический экскурс	9
--	----------

Том 1.

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ, БИОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СЛЮНЫ	12
---	-----------

Глава 1. Биохимические исследования в клинической лабораторной диагностике	12
---	----

Глава 2. Биохимические механизмы функционирования гематосаливарного барьера	15
--	----

Глава 3. Биохимические методы и диагностическое значение исследования слюны для оценки функции гематосаливарного барьера	26
---	----

Глава 4. Ферменты слюны	36
-------------------------------	----

Глава 5. Микроэлементы слюны, состав, биохимические функции	63
--	----

Глава 6. Обмен кальция, фосфата и гомеостаз полости рта	78
--	----

Глава 7. Обмен фтора в организме человека. Биохимические механизмы действия фторсодержащих лечебных средств	84
---	----

Глава 8. Изменение биохимических показателей слюны под влиянием микрофлоры полости рта	92
---	----

Том 2.

БИОХИМИЯ СЛЮНЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЛОСТИ РТА И ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ	103
---	------------

Глава 9. Биохимические показатели свободно-радикального окисления и перекисного окисления липидов в слюне в диагностике состояния полости рта	103
--	-----

Глава 10. Биохимические свойства ротовой жидкости при использовании гигиенических средств для полости рта	108
Глава 11. Биохимические свойства слюны при использовании зубных паст	115
Глава 12. Биохимические исследования слюны при заболеваниях пародонта	123
Глава 13. Биохимические показатели слюны при кариесе	145
Глава 14. Биохимические показатели слюны при адентиях и проведении стоматологического лечения	155
Глава 15. Гормоны в слюне. Направления биохимических исследований	163
Глава 16. Биохимические процессы в полости рта и биохимические показатели слюны при диабете	175
Глава 17. Биохимические исследования слюны у детей	185
Глава 18. Биохимические показатели слюны при воздействии экзо- и эндотоксикантов	199
Глава 19. Биохимические показатели слюны при соматических патологиях	211
Глава 20. Препараты заместительной терапии при ксеростомии	229
Приложение. Информация о биохимическом составе слюны (данные различных авторов)	236
Список литературы	240

Список сокращений

АДГ	– антидиуретический гормон (вазопрессин)
АНЦА	– антитела, реагирующие со специфическими белками цитоплазмы нейтрофилов
АОЗ	– антиоксидантная защита
АФК	– активные формы кислорода
ГТПП	– гаммаглутамилтранспептидаза
ГПО	– глутатионпероксидаза
ГР	– глутатионредуктаза
ДАГ	– диацилглицерол
ДНК-аза	– ДНК-гидролаза
ИЛ	– интерлейкин
ИТФ	– инозитолтрифосфат
ИФР	– инсулиноподобный фактор роста
ИФ	– интерфероны (α-ИФ (α-IFN), γ-ИФ (γ-IFN))
ЙЧС	– йодное число Свракова
КОСРЭ	– клиническое определение скорости реминерализации эмали (тест)
КТ	– кальцитонин
КЩФ	– костная щелочная фосфатаза
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
ЛПО	– лактопероксидаза
ЛФ	– лактоферрин
МДА	– малатдегидрогеназа
ММП	– матриксные металлопротеины
МПО	– миелопероксидаза
МСО	– микросомальное окисление

ОДК	– орнитиндекарбоксилаза
ПАВ	– поверхностно-активное вещество
ПДК	– предельно допустимая концентрация
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
ПЩФ	– печеночная щелочная фосфатаза
РНК-аза	– РНК-гидролаза
СОД	– супероксиддисмутаза
СРО	– свободнорадикальное окисление
ТБК	– тиобарбитуровая кислота
ТБК-РП	– ТБК-реактивные продукты (реагирующие с ТБК)
ТИМП	– тканевые ингибиторы металлопротеиназ
ТПО	– тиреопероксидаза
ФИДФ	– фосфатидилинозитолдифосфат
ФЛ (А)	– фосфолипаза А
ФЛ(С)	– фосфолипаза С
ФНО-а	– фактор некроза опухолей-альфа (TNF-а)
ХЛ	– холестерин (холестерол)
ХГП	– хронический генерализованный пародонтит
ХГПТС	– хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени
ХГПСС	– хронический генерализованный пародонтит средней степени
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ЭГДЗ	– эзофагогастродуоденальная зона
ЭДТА	– этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭПР	– эндоплазматический ретикулум
ЭФР	– эпидермальный фактор роста
ЭТЦ	– электронотранспортная цепь
CL C	– терминальный телопептид коллагена 1 типа
ОРГ	– остеопротегерин

PG	– простагландин
PYD	– пиридинолин
RANK	– рецептор активатора ядерного фактора активации и дифференциации остеокластов
RANKL	– лиганд рецептора активатора ядерного фактора, фактор инициации и дифференциации остеокластов
VIP	– вазоактивный кишечный пептид

Предисловие. Исторический экскурс

*Наука бесконечна, в ней являются с каждым днем
новые и новые задачи, и университетское образование
должно стараться возбудить желание внести свою лепту
в сокровищницу науки.*

Д.И. Менделеев

Слюна (saliva) — одна из десяти биологических жидкостей организма — привлекает пристальное внимание специалистов, работающих во всех областях медицины: стоматологии, неврологии, педиатрии, токсикологии, эндокринологии. Название этой биологической жидкости сформировалось не сразу. В.И. Даль в «Толковом словаре живого великорусского языка» (1863-1869 гг.) приводит три варианта: «слина» с двумя возможными ударениями и современное «слюна»; характеризует как «светлую, густоватую влагу, отделяемую во рту слюнными железами через слюнные протоки». Информация об исследованиях физических свойств, состава, значения в организме обсуждалась уже около полутора веков назад в энциклопедии Ф.А. Брокгауза и И.А. Ефрона (С-Петербург, 1890-1907 гг.), в «Энциклопедическом словаре» братьев А. и И. Гранат и Ко (1891 г.). В руководстве по «Физиологическому и патохимическому анализу» для врачей и студентов (авторы профессор F. Horpe-Seyler и приват-доцент Н. Thierfelder, С-Петербург, 1895 г.) представлены научные сведения о составе слюны и способах определения химических компонентов.

В XIX веке было известно, что «слюна есть продукт отделения или секреции прежде всего трех пар больших слюнных желез и затем множества мелких железок, расположенных в слизистой оболочке языка и стенок ротовой полости». Отмечено, «что слюноотделение находится в ближайшем соотношении с миром психических явлений..., смешанная слюна имеет непостоянный состав в зависимости от характера введенной пищи и степени участия различных желез в общем деле образования слюны». Были изучены физико-химические свойства слюны: пониже-

ние точки замерзания от $-0,2^{\circ}\text{C}$ до $-0,4^{\circ}\text{C}$; реакция щелочная, удельный вес 1.002-1.004. Заложены основы исследования ферментов слюны, найден муцин, идентифицированы неорганические и органические соединения. Обнаружено, что «выделяемый околоушной железой продукт содержит фермент, называемый пттиалином, или диастазой; этот фермент превращает проваренный крахмал в декстрины и мальтозу». Отмечено, что «обильное отделение слюны наступает у младенцев только спустя два месяца после рождения. Пттиалин с первого дня жизни находится только в отделении околоушной железы, в соке же подчелюстной железы он появляется на третьем месяце после рождения. Эти факты ... ясно указывают, почему питание младенцев мучнистыми, крахмалистыми веществами является нецелесообразным и вредным. При поражении у младенцев полости рта плесневым грибом, известным под названием молочницы, слюна утрачивает совершенно способность превращать крахмал в сахар».

Были заложены основы изучения регуляции метаболизма в слюнных железах: опыты показали, что «слюнные железы во время работы поглощают из крови больше кислорода, отдают крови больше угольной кислоты, развивают больше тепла, чем в покое и ... являются, таким образом, очагами очень оживленных химических процессов». Проведено изучение секретов желез. «Отделение околоушной железы представляет собой жидкость прозрачную, как вода, и стекающую подобно последней по каплям..., следовательно, не содержащую ничего слизистого, ... имеется еще калий и натрий, связанные с серной, фосфорной и соляной кислотами, человеческая слюна из околоушной железы часто содержит роданистый калий. Подчелюстная слюна является щелочной, слизистой, тянущейся в нити, в ней найдены муцин, небольшое количество белкового вещества и фермент, переводящий крахмал в сахар».

В этот же период возник клинический взгляд на диагностическую роль слюны. Исследование слюны показало, что «хотя при лихорадочных болезнях, насколько известно, не наступает никаких качественных изменений в составе слюны, но количество ее бывает гораздо меньше, отделение ее иногда совершенно прекращается; вследствие этого является обложенный язык, сухость рта и глотки, измененный вкус. В слюне диабетиков никогда не бывает сахара (единственное неточное утверждение! — приме-

чение автора), но часто ее реакция бывает кислой, зависящая от присутствия молочной кислоты. Кислая реакция наблюдается и при расстройствах пищеварения, при воспалении почек слюна обыкновенно содержит мочевины, обнаружена мочевая кислота».

Посылком для написания книги явилось стремительное обращение стоматологической науки к биохимическим исследованиям и высокий научный уровень их выполнения. В нашей стране фундаментальные исследования биохимических свойств ротовой жидкости и их применения в клиническом направлении инициированы в 70 гг. XX века академиком В.К. Леонтьевым. В развитии этого научного направления вклад внесли профессора Е.В. Боровский, М.М. Пожарицкая, П.А. Леус, коллективы Московского государственного медико-стоматологического университета под руководством профессоров Ю.А. Петровича, А.Б. Денисова, Т.П. Вавиловой и многие другие. Необходимо отметить, что отечественные исследования представляют не меньшую научную ценность, чем исследования коллег в других странах. Можем обратить внимание читателей на обзор *Role of Saliva and Salivary Diagnostics in the Advancement of Oral Health* C. Dawes and D.T.W. Wong (J Dent Res. – 2019.– Vol. 98 (2). – P. 133–141), в котором использован около 100 источников за период около 80 лет и которые не повторяются в нашем издании. Книга ориентирована на достижения отечественной науки и предназначена для расширения профессиональных знаний в направлении применения биохимических исследований слюны (ротовой жидкости) в клинической стоматологии с учетом молекулярных процессов, которые характерны для органов полости рта и связи с процессами в организме.

Том 1.
ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ,
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА,
БИОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СЛЮНЫ

Глава 1.
Направления биохимических исследований состава
и физико-химических свойств слюны

*Учиться и время от времени повторять изученное,
разве это не приятно?*

Конфуций (551 -479 г. до н.э)

1. Саливалоги́я — наука о слюне.
2. Саливо́метрия.
3. Фунќции слюны.
4. Основные направления исследования физико-химических свойств и состава слюны.
5. Диагностическое значение определения состава и свойств ротовой жидкости.

Главный принцип биохимического тестирования — при заболеваниях изменяется активность или направление метаболических процессов на клеточном уровне, изменяется баланс одного или нескольких химических компонентов биологической жидкости, появляются нехарактерные компоненты.

Главная задача — определить, какие биохимические показатели адекватно отражают происходящие изменения или указывают на развитие патологического процесса. Биохимический показатель, адекватно указывающий на развитие патологического процесса, называется предиктором. Стабильные стандартные физиологические интервалы определяемых компонентов в биохимических исследованиях представляют референтные (референсные) нормы. Область референтных значений определяется на основании результатов измерения показателя в большой популяции практически здоровых людей.

Задачи биохимических исследований:

1. Диагностика или дифференциальная диагностика (при сходстве симптомов, возникающих при патологическом процессе).
2. Мониторирование эффективности лечения.
3. Предупреждение развития патологического процесса, в том числе обнаружение алиментарных дефицитов (белков, витаминов и др. веществ).

Саливология — наука о слюне

Саливология — раздел медицины, изучающий эмбриогенез, морфологию, физиологию слюнных желез и их секрета (слюны) в жизнедеятельности организма человека в условиях нормы и патологии. В научной литературе используют понятия «слюна», «смешанная слюна», «ротовая жидкость», «секреты слюнных желез». В англоязычной литературе им адекватны saliva, mixed saliva, oral fluid, secrets of the salivary glands. Если нет особых указаний, мы применяем термин «слюна» в понимании «ротовая жидкость». В полости рта образуется ротовая жидкость. Состав ротовой жидкости (РЖ) формирует множество источников (рис. 1).

Основные функции слюны: **пищеварительная** (обеспечивает формирование пищевого комка; содержит ферменты, гидролизующие компоненты пищи уже в полости рта: представителем является амилаза, необходимая для начала переваривания крахмала растительных продуктов), **защитная** (осуществляет очищение слизистой полости рта и зубов от бактерий и продуктов их обмена, остатков пищи; содержит муцин, иммуноглобулины (гуморальный иммунитет), лизоцим и другие бактерицидные ферменты (бактерицидное действие)).



Рис. 1. Формирование биохимического состава ротовой жидкости

Функции слюны: коммуникативная (поддерживает речевое общение), *регуляторная* (в слюне присутствуют гормоны, факторы роста), *трофическая* (слюна — источник поступления в эмаль ионов кальция, магния, натрия, фосфата, фторида, цитрата; в ткани полости рта — аминокислот, глюкозы, витаминов, электролитов и других веществ), *выделительная* (в составе слюны находятся продукты метаболизма, конечные продукты обмена: мочевины, мочевая кислота, аммонийные соли, лекарственные препараты, токсины и т.д.), *интегративная* (циркуляция кальция, фосфата, электролитов (ионов калия, натрия, хлоридов, гидрокарбонатов), мочевины, глюкозы в единой системе «слюна – желудочно-кишечный тракт – кровь – слюна»).

Диагностическое значение определения состава и свойств ротовой жидкости

Знание характеристик ротовой жидкости позволяет оценить тяжесть заболеваний слизистой полости рта, зубов, периодонта, челюстно-лицевой области, правильно провести профилактику и лечение, использовать в диагностике заболеваний внутренних органов. Состав слюны, как и крови, может отражать состояние биохимических процессов в целом организме. Доступность исследования слюны (неинвазивная диагностика) для получения объективной информации привлекает не только для исследователей, но и стоматологов, и клиницистов в лабораторной практике.

Направления биохимических исследований слюны (ротовой жидкости)

1. Определение физико-химических свойств слюны.

Физико-химические свойства слюны: значение pH, плотность, вязкость, буферная емкость, удельная электропроводность, коллоидная устойчивость (порог коагуляции), минерализующий потенциал, текстурообразование (метод кристаллографии).

2. Количественное определение компонентов слюны: электролитов, низкомолекулярных органических соединений, высокомолекулярных органических соединений (ферменты, гормоны, иммуноглобулины и др.).

3. Изучение ферментного состава и активности ферментов.

Глава 2.

Биохимические механизмы функционирования гематосаливарного барьера

Не впасть в заблуждение — это уже успех.

Хун Цзычен (XVI – XVII век)

1. Гематосаливарный барьер (ГСБ): биологическая роль, строение, биохимические процессы с его участием.
2. Физико-химические свойства, биохимический состав ротовой жидкости, содержание основных компонентов.
3. Внутриклеточный механизм регуляции слюноотделения.
4. Возрастные изменения ГСБ.
5. Влияние внешних факторов на состояние ГСБ.

Гистогематические барьеры (ГГБ) разделяют на специализированные и неспециализированные. Неспециализированные барьеры представляют собой стенку капилляра и состоят из эндотелия и базальной мембраны. Специализированные барьеры — гематоэнцефалический, гематотиреоидный, гематотестикулярный и ряд других — включают дополнительные структуры, которые существенно влияют на их проницаемость.

Гематосаливарный барьер (ГСБ)

Между кровью и внутренним содержимым слюнных желез существует гематосаливарный барьер. Интерстициальные клетки участвуют в формировании ГСБ, обладающего высокой селективностью к ионам. Пионерские работы в нашей стране в этом направлении принадлежат биохимику — профессору Ю.А. Петровичу, большой вклад внес профессор А.Б. Денисов. В серии работ еще в 1955-1966 гг. показано, что транспорт различных веществ из крови в слюну животных и человека высокоизбирателен.

Морфология гематосаливарного барьера

Структурные компоненты ГСБ: стенка капилляра; подлежащая соединительная ткань + тканевая жидкость, являющаяся гелеподобным веществом, образующим с водой вязкие растворы; миоэпителиальные клетки, сокращение которых способствует выделению слюны; базофилы и плазматические клетки синте-

зируют биологически активные вещества (БАВ) и иммуноглобулины, регулирующие местные метаболические; процессы; секреторный клетки двух типов, которые имеют специфические отличия в строении и составе.



IgA вырабатывается плазматическими клетками соединительной ткани, окружающей концевые отделы. Слюна образуется преимущественно в секреторных концевых отделах – в клетках glanduloцитах

Механизмы формирования состава слюны

В протоках желез осуществляется контроль и коррекция первичного секрета в зависимости от его состава и физиологической необходимости.

Этапы секреции слюны

В ацинусах слюнных желез образуется первичный изотонический секрет, состав и свойства которого определяются пассивным транспортом ионов и действием электрофизиологических механизмов. По мере прохождения первичного секрета по протокам происходят активные транспортные процессы, которые изменяют ионный состав жидкости, формирующей слюну. Процесс секреции слюны двухэтапный. На первом этапе фильтрации состав первичной слюны мало отличается от плазмы крови и межклеточной жидкости. Вначале переносится ион хлора, за

ним ион натрия, возникновение градиента NaCl вызывает движение воды по водным каналам в просвет ацинусов. Образуется изоосмолярная первичная слюна. Этот процесс может обеспечиваться активной секрецией ионов гидрокарбоната (участвует фермент карбоангидраза), пассивным обменом ионов гидрокарбоната на ионы хлорида. На втором этапе происходят реабсорбция или секреция отдельных компонентов во внутридольковых протоках. В кровь обратно реабсорбируются ионы натрия и хлорида, в слюну дополнительно секретируются калий и гидрокарбонат. Концентрация ионов хлорида в слюне падает соразмерно с уменьшением содержания ионов натрия в протоках до очень низких значений (табл. 2.1). Транспорт кальция зависит от количества кальций-транспортирующих белков (их синтез регулирует витамин Д₃), а уровень фосфата зависит от интенсивности метаболических процессов в тканях железы: фосфат используется в синтезе макроэргов, нуклеотидов, активации моносахаридов и т.д. При увеличении скорости движения первичной слюны (стимулированное слюноотделение) процесс происходит неполноценно, тогда состав конечной слюны становится близок к составу плазмы крови. Повышение скорости секреции увеличивает концентрацию кальция в слюне, а фосфата снижает. В образовании ионов водорода и гидрокарбоната участвует Zn-зависимый фермент карбоангидраза (см. главу 4). Ионы водорода вместе с ионами натрия из протока железы поступают в кровь путем пассивной реабсорбции, что ведет к снижению кислотности слюны.

Таблица 2.1

Содержание электролитов в крови и секретах слюнных желез

Электролиты	Кровь	Слюна	
		паротидная	подчелюстная
Натрий (мм/л)	135-145	1,5-2,5	3-4
Калий (мм/л)	3,5-5,5	24-28	14-15
Кальций (мм/л)	2,2-2,7	1,0	1,0-1,6
Хлорид (мм/л)	95-105	17-22	11-12
Фосфат(неорг. мм/л)	1,0 -1,5	10	15
Иодид (мг/100 мл)	3-8 (связанный)	4-10	12
Фторид (мг/100 мл)	10-20	3	-

Из сыворотки крови и тканевой жидкости путем активного транспорта избирательно поступают в слюну ионы гидрокарбоната, повышая основную буферную емкость и значение рН (схема 1).

Направление транспорта электролитов

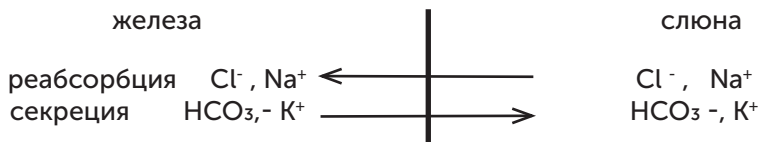


Схема 1. Движение электролитов между железой и слюной

В итоге этих транспортных процессов концентрация ионов натрия и хлорида в слюне в состоянии покоя около 15 мэкв/л для каждого, что примерно в 7-10 меньше их концентрации в плазме. Ионы Na^+ и K^+ поступают в смешанную слюну из секретов околоушных и подчелюстных слюнных желез. Подчелюстные слюнные железы вырабатывают слюну, содержащую 8-14 ммоль/л калия и 6-12 ммоль/л натрия. В паротидной слюне больше содержание калия (около 25-49 ммоль/л) и значительно меньше натрия (2-8 ммоль/л). Обмен натрия находится под контролем альдостерона. Во время стимулированной саливации концентрация ионов в слюне значительно изменяется из-за того, что скорость образования первичного секрета ацинусами может увеличиваться в 20 раз, а системы транспорта не успевают за большим потоком выделяемого секрета. Концентрация ионов калия оказывается равной около 30 мэкв/л и в 7 раз превышает концентрацию в плазме. Содержание ионов гидрокарбоната составляет от 50 до 70 мэкв/л, что примерно в 2-3 раза выше, чем в плазме. При выделении обильного количества слюны концентрация натрия лишь в 2-3 раза меньше содержания его в плазме, концентрация калия увеличивается лишь в 4 раза по сравнению с плазмой.

Соотношение элементов K, Na в слюне отличается от крови

Кровь $\text{Na} > \text{K}$

Слюна $\text{K} > \text{Na}$

Транспорт воды

В слюнных железах присутствуют транспортные белки водных каналов биологических мембран аквапорины.

У человека известно 11 изоферментов AQP, которые пропускают воду из крови в ткани или в обратном направлении (1 тип). Иные аквапорины способны транспортировать низкомолекулярные вещества — мочевины, глицерин и другие (2 тип). Обе подгруппы непроницаемы для иона водорода (H⁺). Трансцеллюлярный ток воды при образовании первичной слюны формируют AQP3, AQP5. Во всех трех крупных слюнных железах содержатся изомеры AQP1, AQP3, AQP5. В околоушной и подчелюстной железе преобладает AQP3, меньше содержится изофермента AQP 5, который также участвует в образовании слезы.

Механизм активации аквапорина

Под действием ацетилхолина, адреналина, при повышении концентрации иона кальция в течение 1 мин. AQP5 перемещается из интрацеллюлярного пространства в апикальные мембраны клеток; гистамин действует через H1-рецепторы и вызывает также экспрессию AQP5 в мембрану. Антигистаминные препараты развивают ксеростомию, поскольку становится невозможным включение аквапорина в мембрану. В опыте с животными исключение функции AQP5 снижает секрецию околоушной железы на 65%, подъязычной — на 77%. Формируется более вязкая гиперосмолярная слюна, но содержание белка и амилазы не изменяется. Адреналин, норадреналин, дофамин снижают скорость секреции слюны. Содержание AQP 5 в слюне может быть индикатором скорости слюноотделения. Генетический или приобретенный дефект AQP приводит к развитию ксеростомии (синдром Сьегрена и пострадиационные нарушения). При радиотерапии опухолей шеи, головы, щитовидной железы воздействию подвергаются слюнные железы. Облучение не изменяет активность AQP1, Na⁺/K⁺-АТФ-азы, но существенно изменяется активность AQP5 в связи с нарушением процессов транскрипции и трансляции.

Глюкоза в слюне

Клиницисту-стоматологу важно иметь представление о соотношении содержания глюкозы в крови и слюне, поскольку угле-

воды в слюне — среда для развития патогенной микрофлоры. У здоровых людей глюкоза почти не проходит из крови в слюну. У здоровых детей после нагрузки глюкозой повышение уровня в крови сопровождается незначительным подъемом глюкозы в слюне. Проведено изучение содержания глюкозы в слюне у взрослых при физиологической гипергликемии, обусловленной кратковременной нагрузкой глюкозой (молодые) и патологической гипергликемии в случае ИЗСД (пожилые в стадии обострения) (табл. 2.2). Здоровые молодые испытуемые принимали 150 г 30%-го раствора глюкозы однократно, после чего тщательно полоскали полость рта. Ротовую жидкость собирали в условиях нестимулированного слюноотделения.

Таблица 2.2

Содержание глюкозы в ротовой жидкости при гипергликемии
(Каминская Л.А с соавт., 2007)

Показатель (ммоль/л)	Гипергликемия			
	Физиологическая, молодые		Патологическая, пожилые	
	до приема	через 30 мин.	здоровые	диабет
Глюкоза	$0,30 \pm 0,03^*$	$0,21 \pm 0,038^*$	$0,024 \pm 0,003^{**}$	$0,143 \pm 0,019^{**}$

Примечание: *, ** — достоверные отличия.

У больных диабетом уровень глюкозы в слюне достоверно повышен по сравнению со здоровыми пациентами одновозрастной контрольной группы.

Индивидуальные секреторные особенности различных слюнных желез

Электролитный состав секретов различных желез и объем секреции имеет отличия (табл. 2.3). *Околоушная железа* выделяет максимальное количество фосфатов, средний уровень карбонатов; в слюне покоя секрет околоушной железы занимает 20-25% объема, в стимулированной слюне — 50%. *Поднижнечелюстные и подъязычные железы* продуцируют слюну со средним содержанием фосфатов с высоким содержанием карбонатов; поднижнечелюстные железы обеспечивают 60-65% объема слюны покоя, подъязычные — 7-8%.

Таблица 2.3

Вклад слюнных желез в общий объем слюны, вязкость слюны
(Леус П.А., 2004)

Секретирующая железа	Доля от общего объема слюны (%)	Величина вязкости (среднее значение, у.е.)
околоушная	20	1,5
подчелюстная	60	3,4
подъязычная	7 - 8	13,4
малые слюнные	7 - 8	-

Малые слюнные железы выделяют секрет, который отличается минимумом фосфатов и полным отсутствием буферных возможностей, объем слюны в покое составляет 10% объема.

Влияние нервной регуляция слюнных желез на состав слюны

Секреция слюны контролируется вегетативной нервной системой (в.н.с.)

- п.с.н.с. —————> увеличение объема водянистой слюны,
низкое содержание белка,
высокое электролитов,
- с.н.с. —————> небольшое количество вязкой слюны,
высокое содержание слизистого компонента,
органических веществ,
относительно мало солей.

Условно действие различных звеньев *в.н.с.* можно разделить на два направления, которые реализуются через соответствующие рецепторы:

- 1) участие в регуляции ионного гомеостаза;
- 2) участие в синтезе и секреции белковых веществ.

Образование белковых соединений контролирует *с.н.с.* Симпатические окончания, связываясь с β -адренергическими рецепторами на поверхности ацинарных клеток, выделяют норадреналин, который контролирует продукцию цАМФ в клетке. Денервация слюнных желез приводит к возникновению непрерывной (паралитической) секреции.

Механизмы передачи сигнала

Различные типы нейромедиаторов обнаружены иммуногистохимически в аксонах нервных волокон слюнных желез. Син-

тез нейромедиаторов происходит местно, из субстратов, вырабатываемых в структурах слюнных желез и поступающих из крови. В связи с этим слюнные железы поглощают для синтеза норадреналина аминокислоты фенилаланин или тирозин; для синтеза ацетилхолина аминокислоты серин, метионин, спирт холин. АцКоА вырабатывают из глюкозы, важна обеспеченность организма витаминами В6 и В12, фолиевой кислотой, Тип обмена в этих структурах аэробный.

Внутриклеточный механизм регуляции слюноотделения

Нервная регуляция больших слюнных желез осуществляется по трем внутриклеточным сигнальным путям. Общим является участие клеточных рецепторов семейства семидоменных трансмембранных G-белков, которые передают сигнал внутрь клетки через GTP-связывающие белки.

1. Сигнал включает рецепторы в мембране клетки, связанные с активацией аденилатциклазы (АЦ). Образуется цАМФ, который далее активирует соответствующие протеинкиназы, осуществляющие фосфорилирование белков-ферментов, что вызывает усиление секреции.

*Стимуляция с.н.с —————> выделение норадреналина —————>
активация адренэргических рецепторов ацинарных и протоко-
вых эпителиальных клеток активация АЦ —————> выделение
секрета*

2. Концентрация цАМФ снижается за счет угнетения активности цАМФ-зависимой протеинкиназы или активации фосфодиэстеразы (ФДЭ).

3. Сигнал включает рецепторы в мембране клетки, связанные с активацией ФЛ (С) и образованием внутриклеточных молекул ИТФ и ДАГ, повышением концентрации внутриклеточного кальция.

*Активация п.с.н.с —————> выделение ацетилхолина —————>
G-белок —————> ФЛ(С) —————> гидролиз ФИДФ —————>
(ИТФ + ДАГ) —————> повышение внутриклеточного Ca^{+2}
↓
открываются ионные каналы —————> образование секрета*

Эти три внутриклеточных сигнальных механизма на завершающем этапе приводят к экзоцитозу секреторных гранул, содержащих определенные белковые компоненты: цАМФ активирует секрецию органических компонентов слюны (слизи и ферментов); система ИТФ/ Ca^{2+} участвует в секреции жидкости и электролитов. В слюнных железах в крупных пузырьках с плотным центром локализованы нейропептидные медиаторы: вещество (субстанция) Р, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), пептид, связанный с кальцитониновым геном (ПСКГ), краевой пептид нейропептида Y (CPON), гистидин-метионин. Вышеназванные пептиды вырабатываются в мозге, желудочно-кишечном тракте. Выявлена их связь с обеспечением систем секреции, транспорта электролитов, тонуса мышц. Гуморальный механизм активации секреции действует через мобилизацию пула внутриклеточного кальция, через активацию ФЛ (С) (см. схему выше).

Биохимический состав ротовой жидкости

Состав ротовой жидкости формируется из различных источников (см. рис. 1). Исследования состава ротовой жидкости выявили большое количество белков – ферментов (табл. 2.4) и позволили использовать их в диагностических целях как при оценке патологии полости рта, так и при соматических заболеваниях.

Таблица 2.4

Белки, ферменты, гликопротеины в составе секретов слюнных желез

Железа	Секретируемые белки, ферменты
околоушная	амилаза, ДНК-азы каталаза, кислая и щелочная РНК-азы, лактоферрин, лизоцим, щелочная фосфатаза
нижнеподчелюстная	гландулаин, калликреиноподобная пептидаза, лактоферрин, лизоцим, саливаин, фукомуцины, кислая и щелочная рибонуклеаза, щелочная фосфатаза
подъязычная	саливаин, щелочная фосфатаза
мелкие слюнные	пероксидаза

Качественные изменения слюноотделения под воздействием местных и общих факторов

На секрецию слюны оказывают влияние многие факторы: состояние слюнных желез, СОПР, продолжительность стимуляции, состав крови, состояние эндокринной системы, характер и температура пищи, воздействие внешних неблагоприятных факторов.

При раздражении вкусовых рецепторов выделяется густая слюна, содержащая органические вещества и ферменты; при раздражении терморецепторов — жидкая, бедная органическими веществами. Самое существенное негативное влияние на состав слюны оказывает гипосаливация. При болезни Сьегрена (Шегрена) обнаружено уменьшение содержания белка в 1,5 раза по сравнению с контролем, изменение электрофореграммы белковых фракций слюны в зоне альбумина, иммуноглобулинов, гликопротеидов; уменьшение активности кислой и щелочной фосфатаз в 1,5 раза, лактатдегидрогеназы в 3 раза. Содержание кальция и фосфора в смешанной слюне снижается в 2,5 раза по сравнению с контролем. Выявленные изменения имеют решающее значение в развитии множественного кариеса.

Влияние внешних факторов на состояние ГСБ

Механизм развития патогенетических изменений при поражении ГСБ представлен ниже:

Воздействие патогенного фактора —→ снижение саливации, изменение состава —→ снижение всех функций слюны —→ развитие метаболических нарушений (заболевания полости рта, ж.к.т., СОПР, бронхо-легочной системы) —→ изменения со стороны нервной системы.

Актуальным является обнаружение влияния электромагнитного излучения персональных компьютеров на состояние ГСБ. В 1995 году ВОЗ был официально введен термин «глобальное электромагнитное загрязнение окружающей среды» и включен в приоритетные направления изучения. Возникло понятие «компьютерных некрозов» (Федоров, 1997). В исследованиях (Бельская Л.В, 2009; Елендо М.Б., 2013; Каминская Л.А., 2014; Васильева Н.А., 2015.) показано изменение физико-химических свойств ротовой жидкости у пользователей компьютером, снижение концентрации калия на 48%).

В таблице 2.5 представлены результаты определения в слюне содержания белка и ионов хлорида до начала и после 2 часов работы у 20 сотрудниц — пользователей персональными компьютерами.

Таблица 2.5

Содержание белка и иона хлорида в ротовой жидкости
до и после воздействия компьютера (Каминская, 2014)

Показатели	Содержание		Достоверность отличий
	до работы	после работы	
белок (г/л)	$6,8 \pm 0,9$	$4,2 \pm 1,1$	$p < 0,05$
хлориды (ммоль/л)	$18,9 \pm 2,1$	$25,8 \pm 3,7$	$p < 0,05$

Глава 3.

Биохимические методы и диагностическое значение исследований ротовой жидкости для оценки функции гематосаливарного барьера

*Нет таких отдаленных явлений,
познания которых нельзя было бы понять.*

Рене Декарт

1. Методы сиалометрии.
2. Исследования физико-химических свойств ротовой жидкости (вязкость, поверхностное натяжение, электропроводность), кислотно-основные свойства слюны (рН, буферная емкость), клиренс слюны.
3. Кривая Стефана.
4. Карбамидный тест.

Знание состава, физико-химических свойств ротовой жидкости (слюны) позволяет оценить состояние и тяжесть заболеваний слизистой полости рта, периодонта, челюстно-лицевой области; целенаправленно провести профилактику и лечение. Исследования слюны возможно использовать в диагностике заболеваний внутренних органов. Набор методик исследований слюны представлен также в книге Вавиловой Т.П. (2014). Мы предлагаем вниманию теоретическое обоснование ряда доступных для широкого использования методик.

Методы сиалометрии

Сиалометрия — количественное определение объема выделенной слюны, скорости секреции. Комиссия по стоматологическому здоровью, исследованиям и эпидемиологии (CORE), Международная федерация стоматологов (FDI, 1991) дали рекомендацию проводить сбор смешанной слюны путем самоистечения из полости рта или при сплевывании в мерную емкость в течение 6 минут. Если выделение слюны снижено, то время сбора слюны можно проводить до 10 минут.

$$\vartheta \text{ (скорость секреции)} = V / \tau \text{ (мл / мин.)}$$

Для обычных измерений собирают слюну утром натощак или через 1,5-2 часа после еды после тщательного очищения полости рта от остатков пищи путем полоскания. Пик выделения слюны приходится на дневное время. В сиалометрии различают стимулированную и нестимулированную слюну. Стимулированная слюна, по сравнению с нестимулированной, характеризуется заметным преимуществом по целому ряду показателей, отражающих ее защитный противокариозный потенциал: скорость секреции, нейтрализующая способность, минерализующий потенциал, содержание факторов местного иммунитета.

Нормальные показатели сиалометрии

Скорость секреции слюны — простой, доступный, но чрезвычайно важный показатель состояния слюнных желез. Нестимулированная слюна формируется крупными и мелкими слюнными железами. В сутки выделяется от 1,5 до 2 л слюны. Изучен вклад каждой железы в общий объем (см. табл. 2.3). Скорость выделения смешанной слюны без стимуляции в среднем составляет от 0,3 до 0,4 мл/мин., стимуляция может увеличить значение до 1-2 мл/мин. Для оценки средней возрастной нормы количества смешанной слюны (мл/мин.) предложены формулы с учетом возраста (Пожарицкая М.М., Водолацкая А.М., 1994) Секретция обеспечивает эффективность очистительной и защитной функции слюны, скорость реминерализации эмали, скорость снижения концентрации углеводов и органических кислот в полости рта (клиренс). Различают 3 стадии снижения объема выделяемой слюны — ксеростомия (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Показатели сиалометрии при ксеростомии

Стадии	Часовой объем смешанной слюны (мл)
1 стадия	4,0-2,7
2 стадия	2,7-1,5
3 стадия	1,5-0,5 и ниже

Чем больше скорость слюноотделения, тем ниже риск развития кариеса. Вместо термина «ксеростомия» иногда применяют понятие «сухой синдром», который сопровождается затруднением глотания, нарушением вкусовых ощущений, коммуникативных возможностей; увеличивается риск развития кариеса,

инфекционных заболеваний полости рта бактериальной, грибковой, вирусной природы. Происхождение ксеростомии в ряде случаев достаточно хорошо поддается объяснению. При диабете причиной развития ксеростомии является гипергликемия, которая сопровождается повышением осмотического давления крови, возникает обезвоживание тканей, уменьшение объема клеточной и тканевой жидкости; происходит гликозилирование белков аквапоринов, транспортных каналов, рецепторов, нервных оболочек, клеточных мембран. Возникает нарушение функции ГСБ, которое сопровождается выраженной ксеростомией. Повышение уровня АКТГ при диабете вызывает не только усиленную секрецию кортизола, но и альдостерона, который усиливает реабсорбцию натрия и воды в протоках слюнных желез и снижает секрецию слюны.

Основное диагностическое назначение сиалометрии в стоматологии — определение функции слюнных желез и риска развития кариеса.

Снижение слюноотделения развивается с возрастом при заболеваниях щитовидной, поджелудочной желез, угасании функции половых желез, диабете, применении ряда групп лекарственных препаратов, лучевой терапии, при психо-эмоциональных напряжениях различного происхождения. Сведения о скорости слюноотделения в здоровых разновозрастных группах и с различными заболеваниями представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2
Скорость слюноотделения в здоровых разновозрастных группах и с различными заболеваниями

Обследованная группа	Слюноотделение(мл/мин.)	
	Нестимулированное	Стимулированное (жевательная резинка)
Здоровые ,18-20 лет (30 чел.) *	$0,53 \pm 0,06$	$0,75 \pm 0,13$
Здоровые, 35 -45 лет (15 чел.)*	$0,43 \pm 0,07$	
Здоровые, 20-25 лет, (Кисельникова Л.П.)	$0,45 \pm 0,06$	$0,85 \pm 0,11$
Госпитализированные больные с ИЗСД в период обострения (15 чел.) *	$0,16 \pm 0,02$	

Пациенты 60-70 лет (25 чел.) ревматологическое отделение*	$0,25 \pm 0,10$	$0,81 \pm 0,19$
Женщины с угасанием репродуктивной функции *	$0,32 \pm 0,08$	
Дети без кариеса (7-16 лет)*	0,38-0,39	
Дети с кариесом (7-16 лет)*	0,28-0,30	
Дошкольники (4-6 лет) (Гаврилова О.А.)	$0,26 \pm 0,02$	
Здоровые подростки	$1,05 \pm 0,08$	$1,58 \pm 0,04$
Подростки принимают опиаты до 1 года	$0,54 \pm 0,04$	$0,76 \pm 0,06$
Принимающие более 3 лет (Бимбас Е.С.)	$0,25 \pm 0,06$	$0,32 \pm 0,08$

Примечание: * — собственные исследования.

Прогностическую ценность сиалометрии при определении риска развития кариеса демонстрируют данные, представленные в таблице 3.3.

Таблица 3.3
Показатели сиалометрии у детей в возрасте 9-10 лет
при различных степенях поражения кариесом (Гетте И.Ф., 2015)

Показатель саливации	Значение КПУ+кп			
	0	1-2	3-4	> 4,
Скорость (мл/мин.)	$0,70 \pm 0,09$	$0,60 \pm 0,10$	$0,40 \pm 0,06^*$	$0,30 \pm 0,05^*$

Примечание: * — отличия достоверны с группой (0) при $p < 0,05$.

Исследования физико-химических свойств слюны

Основные физико-химические показатели представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4
Физиологические показатели слюны

Показатель	Величина показателя
Скорость саливации	1,4-2 л в сутки
Вязкость при 38 °С	2.2-2.3 у.е.
Относительная плотность	1,001-1,017 г/ мл
Удельная электропроводность	0,28-0,36 Ом*М
рН	6,5-7,5

Вязкость

Вязкость, внутреннее трение — свойство текучих веществ (газообразных или жидких) оказывать сопротивление собственному течению. Вязкость исследуемых систем сравнивают с водой. Определение проводится с помощью вискозиметра Освальда (или других моделей). Методика определения вязкости слюны в условных единицах предложена (И.Ф. Ромачева, 1987).

$$V \text{ (скорость истечения)} = t_1 / t_2,$$

где t_1 — время вискозиметрии слюны

t_2 — время вискозиметрии воды.

Вязкость слюны, измеренная по методу Освальда, составляет 1,2-2,4 ед., среднее значение величины $V = 1,46$; колебание возможно от 1,03 до 3,74. В норме вязкость смешанной слюны у детей в пределах 1,5-3,5 сп.

Клиническое значение определения вязкости

Отмечена связь вязкости слюны с риском развития кариеса: низкая — у кариесрезистентных людей, высокая — у кариесвосприимчивых. Вязкость возрастает при синдроме Шегрена: 6,4 ед. по сравнению с контролем ($2,1 \pm 0,3$) (Великовская Н.В., 2008). Вязкая слюна более плотно покрывает поверхность зуба, возникают препятствия поступлению ионов кальция в эмаль, удалению с поверхности зуба продуктов жизнедеятельности микрофлоры, колоний микрофлоры и зубного налета. Чем выше вязкость, тем выше риск развития кариеса. У детей значение вязкости $V > 1,46$ — неблагоприятный прогностический показатель в отношении кариеса.

Поверхностное натяжение слюны

Поверхностное натяжение — физическое явление. В основе его лежит стремление жидкости сократить площадь своей поверхности при неизменном объеме. Применяют для оценки очищающих свойств слюны. Методика определения предложена Рединовой Т.Л. (1991).

Кислотно-основные свойства слюны

Величина pH в полости рта — показатель регуляции гомеостаза полости рта. Значение для слюны в пределах pH = (6,8-7,4). Для измерения используют pH-метры (иономеры) или индикаторы с узким интервалом значений pH для ротовой жидкости.

Диагностическое значение определения pH слюны

Значение pH слюны является показателем кислотно-основного состояния (КОС) в полости рта и в организме в целом, изменения возникают при действии экзогенных и эндогенных факторов.

Изменение в щелочную сторону

Экзогенные факторы — щелочная минеральная вода, полоскание содовым раствором; эндогенные — алкалоз, микрофлора, продуцирующая аммиак. Ряд микроорганизмов, особенно *H. baci.*, гидролизуют мочевины слюны до аммиака, который создает щелочную среду.

Изменение в кислую сторону

Экзогенные факторы — табачный дым с высоким содержанием CO₂, органические кислоты в составе пищевых продуктов (квас, майонез, маринады, содержащие уксус); эндогенные — снижение pH крови, выдыхаемый воздух (содержит CO₂), кислотные продукты метаболизма микрофлоры полости рта. Большинство кариесогенных микроорганизмов группы *Str. Mut.* используют углеводы ротовой жидкости по пути анаэробного гликолиза, выделяют в процессе метаболизма моносахаров в полость рта молочную кислоту, способны создать pH = 5,6. Снижение значения pH ниже 6,7 уже создает риски для прекращения минерализации эмали с участием слюны; значение pH = 6,2 является критическим, при котором процесс деминерализации становится необратимым (Леонтьев В.К., 1999); для активной деминерализации значение pH = 5,5, которое может возникнуть кратковременно, местно, под влиянием состава пищи. В зависимости от величины pH происходит изменение концентрации и соотношения двух форм неорганических солей ортофосфорной кислоты, присутствующих в слюне. Уменьшается доля гидрофосфата (HPO₄²⁻) и увеличивается доля дигидрофосфата (H₂PO₄⁻).



При изменении их соотношения и pH среды изменяются структурные свойства слюны (В.К. Леонтьев, 1999): чем больше доля дигидрофосфата, тем меньше степень пересыщенности слюны ионами кальция Ca⁽⁺²⁾, не происходит связывание их с белковой матрицей. В участках полости рта, где pH < 6,2, слюна

становится обедненной кальцием и фосфатом, из минерализующей превращается в деминерализующую. Гипосаливация сопровождается снижением pH слюны и увеличением риска развития кариеса (табл. 3.5).

Таблица 3.5

Связь между скоростью секреции, значением pH и риском развития кариеса (Боровский Е.В., 2001)

Группа	Скорость секреции мл/мин.	pH	Резистентность к кариесу
1	0,86± 0,16	7,39 ± 0,10	высокая
2	0,41 ± 0, 05	7,23 ± 0,07	низкая

Длительная стимуляция слюноотделения, например жевательной резинкой, способствует повышению pH слюны (табл. 3.6).

Таблица 3.6

Значения величин pH слюны в здоровых разновозрастных группах и с различными заболеваниями (собственные исследования)

Обследованная группа	Величина pH слюны	
	Нестимулированная	Стимулированная (жевательная резинка)
Молодые люди 20-25 лет	6,10 ± 0,10	7,03±0,08 однократно
		7,47± 0,10 длительно

Основное диагностическое значение определения pH слюны — оценка риска развития кариесогенной ситуации. Снижение pH ротовой жидкости является прогностическим симптомом активно прогрессирующего кариеса зубов.

Буферная емкость слюны. Буферная емкость раствора — способность раствора сохранять постоянной концентрацию определенных ионов. Различают буферную емкость по кислоте (применяется к ионам H⁺) и по основанию (применяется к ионам OH⁻). Для гомеостаза полости рта важно сохранение обоих видов буферной емкости. На состояние КОС полости рта оказывают влияние факторы внешние (состав пищи, питьевой воды, курение, средства гигиены для полости рта, лекарства, профессиональные факторы) и внутренние (количество и состав слюны, слезной жидкости, микрофлора полости рта, зубного налета; заболевания полости рта, организма; наличие зубных протезов, ортодонтических аппаратов). Буферные свойства слюны опре-

деляются белковой, гидрокарбонатной, фосфатной системами. Концентрация белков и фосфатов в слюне слишком низкая для создания значительного буферного эффекта. Гидрокарбонаты — наиболее важная часть ее буферной системы, обеспечивают 80% буферных свойств слюны, концентрация варьирует в нестимулированной паротидной слюне от величины менее 1 ммоль/л до 60 ммоль/л при высокой скорости слюноотделения. Уровень гидрокарбонатов прямо пропорционален скорости слюноотделения. Образование гидрокарбоната связано с активностью фермента карбоангидразы, который продуцируется околоушной железой. Буферная емкость (ммоль/л HCl) нестимулированной слюны составляет 4,45-4,65, стимулированной — 5,09-5,29. Слюна подъязычной железы обладает более щелочной реакцией. Углеводсодержащие пищевые продукты (хлеб, кондитерские изделия, фрукты, соки) снижают в слюне значение pH до 5,0.

Механизмы регуляции КОС в полости рта

Регуляция КОС в полости рта может осуществляться посредством компенсации (выравнивания) и коррекции (исправления). Компенсаторные механизмы регуляции реализуются за счет нескольких процессов:

- нейтрализации ионов H^+ или OH^- буферными системами слюны;
- поглощения активных ионов мицеллами слюны;
- ионного обмена: «слюна – эмаль зуба», «слюна – микробный налет».

Коррекция КОС происходит за счет увеличения саливации при приеме пищи (особенно кислой) по типу стимулированного слюноотделения. Тест Dentobuffstrip, система DentoCheck (www.pribori.com) позволяют по изменению окраски индикаторной бумаги достаточно точно определять буферную емкость слюны, оценивать возможность буферной системы слюны нейтрализовать кислоту в полости рта. Буферная емкость является одним из методов оценки резистентности зубов к кариесу, чем меньше буферная емкость по кислоте, тем больше интенсивность кариеса: у пациентов при высокой буферной емкости интенсивность кариеса КПУ — $9,9 \pm 0,6$, а при низкой — $15,4 \pm 1,7$. Снижение величины буферной емкости слюны можно рассматривать в качестве предиктора кариеса.

Клиренс слюны характеризует скорость растворения и удаления из полости рта сахаров и кислот. Величина клиренса различная по отделам полости рта: язычная поверхность нижних зубов > боковые отделы зубного ряда > фронтальный участок в области щечной поверхности верхних зубов.

Кривая Р. Стефана

Методика впервые была предложена для определения изменения величины рН зубной бляшки при действии углевода сахарозы, который быстро усваивается микрофлорой и ферментативно превращается в молочную и другие кислоты, вызывая снижение рН. Позднее методика была приспособлена для исследования ротовой жидкости. Полость рта полощут 40-50%-ым раствором сахарозы, через определенные интервалы времени измеряют рН ротовой жидкости. Кривая Стефана представлена на рисунке 2. Параметры кривой Стефана дают возможность определить буферные свойства ротовой жидкости пациента, активность ацидопродуцирующей микрофлоры, оценить кариесогенную ситуацию в полости рта, влияние на состояние полости рта различных гигиенических, профилактических и лечебных средств.

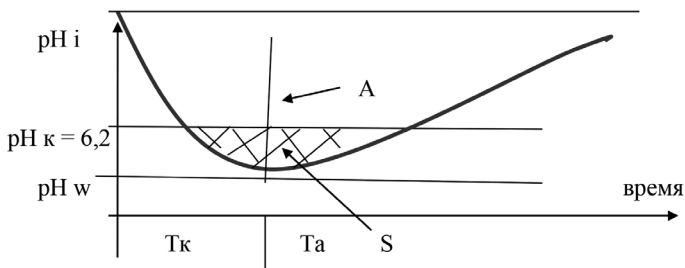


Рис. 2. Кривая Стефана

Клинико-диагностическое значение: оценивают глубину падения рН в сравнении с критической, площадь падения, время восстановления.

Кривая Румянцева В.В. (1999, карбамидная кривая)

Полость рта ополаскивают раствором мочевины, концентрация желательна близкая к физиологической. Представляет собой зеркальное «отражение» кривой Стефана, поскольку аммиак повышает значение рН ротовой жидкости. Основные рас-

четные параметры аналогичны. Позволяет определять наличие уреазопозитивной аммиак-продуцирующей микрофлоры, дает возможность оценить буферные свойства ротовой жидкости пациента, одновременно эта методика позволяет оценивать риск образования зубного налета и зубного камня. Форма кривых позволяет оценить клиренс слюны. При высокой скорости клиренса слюны кривая Стефана зубной бляшки имеет пологую форму, снижение рН зубной бляшки незначительное. При низком клиренсе кривая Стефана глубокая из-за сильного снижения рН ротовой жидкости, а кривая Румянцева имеет высокий пик из-за низкой способности нейтрализовать образующийся аммиак.

Определение удельной электропроводности слюны (Гунчев В.В., 1992)

Электропроводность жидкостей обусловлена ионами, присутствующими в растворе, зависит от вязкости и температуры.

Диагностическое значение. Кариесогенная ситуация оценивается по удельной электропроводности слюны. У здоровых детей в возрасте 7-9 лет без кариеса зубов удельная электропроводность слюны составляет $0,28-0,36/\text{Ом} \cdot \text{М}$, а в возрасте 10-12 лет — $0,33-0,36/\text{Ом} \cdot \text{М}$. Интервал — $0,28-0,36/\text{Ом} \cdot \text{М}$ следует рассматривать как соответствующий устойчивому к кариесу состоянию в полости рта. Другие значения вне этого диапазона — неблагоприятные.

Глава 4.

Ферменты слюны

*Нет вещи, которой не присуще то,
на что она способна.*

Чжуань-Цзы (369-286 г. до н. э.)

1. Источники ферментов слюны.
2. Пищеварительные ферменты (амилаза, мальтаза).
3. Ферменты регуляции кислотно-основного состояния и процессов минерализации (карбоангидраза, уреазы, щелочная фосфатаза, кислая фосфатаза).
4. Ферменты антибактериальной и антивирусной защиты (лизоцим, РНК-аза, ДНК-аза, муцин).
5. Ферменты антиоксидантной защиты полости рта (супероксиддисмутаза, каталаза).
6. Ферменты с детоксицирующим и антибактериальным действием (роданаза, лактопероксидаза, миелопероксидаза, лактоферрин, нитратредуктаза, нитритредуктаза).

Источники ферментов слюны

Большинство функций слюны связано с присутствием белков. Методом электрофореза на бумаге идентифицированы все аминокислоты, выявлено до 12 фракций белков, более 50 ферментов. Белки собственно смешанной слюны обладают защитными и ферментативными, иммунными, регуляторными свойствами. Одновременно в составе ротовой жидкости есть ферменты, которые могут оказывать негативное разрушающее действие на ткани полости рта. В таблице 4.1 указаны происхождение ферментов из трех основных источников: слюнные железы, кровь (лейкоциты и плазма), микрофлора полости рта.

У слюнных желез есть специализация в отношении синтезируемых в них ферментов (табл. 4.2). Собственные ферменты слюны обеспечивают защиту и поддержание гомеостаза полости рта и отделов желудочно-кишечного тракта.

Таблица 4.1

Ферменты слюны и их источники

Микрофлора	Лейкоциты	Слюнные железы
Лизоцим Нитратредуктазы Щелочная фосфатаза Каталаза Гиалуронидаза Лецитиназа Желатиназа Аргининдигидролаза Уреаза ЛДГ <i>Примечание: ферментный состав зависит от вида микроорганизмов</i>	Щелочная фосфатаза Эластаза Катепсины (B, D, G) Протеиназа 3 Коллагеназа Желатиназа Сульфатазы РНКазы Миелопероксидаза Супероксиддисмутаза Лизоцим Глюкуронидаза β -Глицерофосфатаза α -Маннозидаза Каталаза Лактоферрин	Щелочная фосфатаза Кислая фосфатаза Амилаза Лактоферрин Лизоцим
		<i>Плазма крови</i> Амилаза Щелочная фосфатаза Церулоплазмин Пепсиноген α -КДГ

Таблица 4.2

Синтез ферментов слюны в слюнных железах

Фермент	Слюнная железа	Класс фермента
а-амилаза КФ 3.2.1.1	Околоушная	Гидролазы
Карбоангидраза КФ 4.2.1.1	Околоушная Поднижнечелюстная	Лиазы
Каталаза КФ 1.11.1.6	Околоушная	Оксидоредуктазы
Лизоцим КФ 3.2.1.17	Поднижнечелюстная Околоушная Эпителиальные клетки протоков	Гидролазы, β -гликозидаза
Нуклеазы КФ 3.1.4.22	Околоушная железа	Гидролазы
Пероксидаза КФ 1.11.1.7	Мелкие слюнные Околоушная	Оксидоредуктазы
Щелочная РНК-аза	Нижнеподчелюстная Околоушная	Гидролазы
Кислая фосфатаза КФ 3.1.3.2	Большие слюнные железы	Гидролазы
Щелочная фосфатаза КФ 3.1.3.1	Нижнеподчелюстная Околоушная Подъязычная	Гидролазы
Белок лактоферрин	Околоушная	

Пищеварительные ферменты

Амилаза (гр. — *amylon*-крахмал, приставка *амил* в начале слова указывает на отношение к крахмалу, англ. *Amylase*), семейство изоферментов, гидролизует крахмал до олигосахаридов. Открыт в 1814 году академиком Петербургской академии наук К.Г.С. Кирхгофом (первый обнаруженный фермент в истории энзимологии). Локализация гена: 1p21. В активном центре находится ион Ca^{2+} , активируется ионом хлорида. Амилолитическая (гидролитическая) активность слюны околоушной железы в 5-6 раз выше, чем подчелюстной и подъязычной. Активность амилазы слюны определяется у плода с 20-недельного срока, достигает уровня взрослых к концу первого года жизни. В крови приблизительно 60% общей сывороточной амилазы представлено амилазой слюнных желез, а 40% — панкреатическим типом. Человек может обладать 2-15 копиями гена *AMY1*. Фенотипические особенности амилазной активности обнаружены на примере обследования студентов разных этнических групп. У студентов из стран центральной Африки более низкая активность α -амилазы по сравнению с обследуемыми из России и Юго-Восточной Азии, что может быть связано с различным составом копий гена *AMY1*. При обследовании нами 80 студентов (выборка случайная, возраст 18 лет, полость рта санирована), выявлено, что в щелочной среде при $\text{pH}=10$ (значительно выше оптимального диапазона активности фермента) имеются значительные различия в активности (рис. 3). Различное количество копий гена *AMY1* соответствует теории эволюционного приспособления ферментов пищеварения к различным условиям питания.

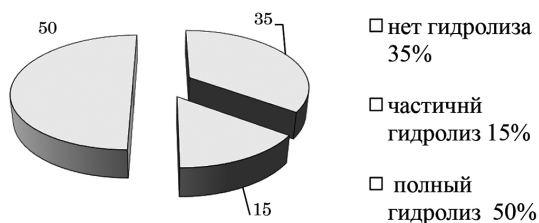


Рис. 3. Распределение активности амилазы в щелочной среде, $\text{pH}=10$ (Л.А. Каминская, 2014)

Влияние различных факторов на секрецию α-амилазы слюны

Обнаружены влияние пищевого поведения, циркадный ритм: активность амилазы достоверно выше в вечерние часы по сравнению с утренними. Ограничение количества пищи, усиление акта жевания твердой пищи вызывают гипертрофию ацинарных клеток с повышенным содержанием амилазы; жидкие рационы сопровождаются значительным отставанием выработки амилазы и развитием околоушных желез.

Влияние эндокринной системы

Кортизол увеличивает активность и общее содержание α-амилазы в околоушной железе. Эпинефректомия снижает в поднижнечелюстных слюнных железах синтез α-амилазы и других ферментов.

Физиологическое состояние организма

Курение снижает активность фермента на 25% через 10 минут после курения, и через 2 часа происходит возвращение к норме. У больных со сниженной амилалитической активностью слюны воспалительный процесс в 12-перстной кишке протекает с более глубоким поражением слизистой (включая гиперплазию складок, наличие геморрагий, эрозий) — 47% против 24% в группе с нормальной активностью амилазы.

Воздействие социальных факторов

α-Амилаза слюны рассматривается как биомаркер реакции симпатического отдела в.н.с., степени стресса. Активность при стрессе увеличивается. Недосыпание и длительное бодрствование сопровождается увеличением активности амилазы по сравнению с контрольной группой. Обнаружено, что дети 4 лет с повышенным уровнем α-амилазы более подвержены заболеваниям и плохо вступают в контакт с воспитателями.

Заболевания полости рта

Активность и содержание в слюне изменяется у больных при пародонтите, кариесе, паротите, с опухолями шеи и головы и при смешанных опухолях, радиотерапевтическом лечении. Активность амилазы при тяжелой стадии пародонтита в 3-4 раза ниже по сравнению с нормой. Остаточный мономер в изделиях зубных пластмассовых протезов угнетает амилазную активность слюны.

Учитывая гидролитическую роль амилазы слюны, можно выделить два ее противоположных действия на состояние полости рта:

1. Можно считать фактором защиты полости рта, поскольку гидролиз крахмала предотвращает развитие микрофлоры в местах его адгезии на поверхности эмали.

2. Можно отнести к факторам разрушения полости рта, т.к. появление низкомолекулярных углеводов способствует развитию патогенной микрофлоры, увеличению в слюне продуцируемого микрофлорой лактата, снижению значения рН слюны и жидкости зубодесневого желобка и развитию кариеса.

Ферментативная регуляция кислотно-основного гомеостаза полости рта и процессов минерализации

Карбоангидраза

Карбоангидраза — фермент класса лиаз (карбонатгидролиза, угольная ангидраза). В активном центре ион цинка. Существование фермента предполагал еще И.М. Сеченов в конце 19 века, открытие сделано британскими физиологами (Н. Мелдрум, Ф. Рафтон, 1932). Фермент найден во всех тканях человека и животных, птиц, рыб, насекомых, земноводных, в растениях.

Локализация в организме человека

Содержится в виде 11 изоферментов в тканях и биологических жидкостях организма человека: четыре цитоплазматические (CA-I, CA-II, CA-III, CA-VII); два митохондриальные (CA-VA, CA-VB); четыре ассоциированы с цитоплазматической мембраной (CA-IV, CA-IX, CA-XII, CA-XIV); секретируемый (CA-VI).

Биологические функции карбоангидразы

Катализирует обратимую реакцию, смещение равновесия зависит от напряжения $p(\text{CO}_2)$ и ряда других факторов:



в кислой среде $\longleftrightarrow$ смещение равновесия $\longleftrightarrow$ в щелочной среде

Карбоангидраза осуществляет секрецию протона и гидрокарбоната (табл. 4.3). В слюнной железе с участием карбоангидразы гидрокарбонаты выделяются в состав слюны, протоны в кровь.

Таблица 4.3

Направление секреции ионов с участием карбоангидразы

$\text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$		
орган	направление выделения H^+	направление выделения HCO_3^-
поджелудочная железа	в кровь	в состав сока
слюнные железы	в кровь	в состав сока
желудок (обкладочные клетки)	в состав сока	в кровь
почка	в мочу	в кровь

Биологическая роль карбоангидразы полости рта

В цитозоле серозных ацинарных клеток околоушной и подчелюстной слюнных желез содержатся две изоформы II, VI. Изофермент VI секретируется в слюну и имеет несколько функций:

1) создает карбонатную буферную систему слюны, обеспечивает поддержание мицеллярного строения слюны;

2) участвует в поддержании физиологического соотношения между связанным и активным ионизированным кальцием в составе смешанной слюны;

3) из ротовой жидкости карбоангидраза адсорбируется в состав пелликулы, где выполняет свою функцию поддержания буферных систем и продукцию гидрокарбоната; препятствует накоплению протонов, нейтрализует лактат, который вырабатывают кариесогенные бактерии, находящиеся в зубной бляшке на поверхности эмали:

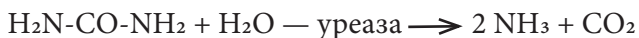


4) участвует в антипорте анионов $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$ в протоках слюнных желез;

5) при проглатывании слюны предохраняет слизистую оболочку пищевода и желудка от кислотного повреждения.

Уреаза

Первый из всех ферментов получен в кристаллическом состоянии (Дж. Самнер, 1920). Оптимальное значение pH 6,8-7,0, $K_m = 3 \cdot 10^{-3}$ М при pH=7 и 25 °С. Физиологическим субстратом уреазы является мочевины:



Мочевина попадает в ротовую жидкость из крови, в небольшом количестве в составе пищи животного происхождения, из состава современных зубных паст. Активатором уреазы является этанол. Ингибируют даже минимальные концентрации диметилсульфоксида (лекарственное средство димексид), ионы фторида, металлов серебра, ртути, меди. Фермент синтезируется микрофлорой *Staphylococcus saprophyticus*; высокая активность уреазы при наличии *H. bacter*.

Функции уреазы в полости рта

Биохимическое действие уреазы имеет положительный и отрицательный эффекты. Положительное действие заключается в образовании аммиака, который обладает более сильными основными свойствами, чем мочевина, и более эффективно регулирует КОС в сторону щелочной среды. Негативное действие проявляется в увеличении значения pH ротовой жидкости, способствующей увеличению скорости образования зубного камня, изменению активности ферментов (в частности МПО), нейтрализации кислой среды желудочного сока при проглатывании слюны. Ион аммония NH_4^+ действует как конкурент иона натрия и этим нарушает активность K^+/Na^+ -АТФаз, которые на протяжении всего ж.к.т. действуют в слюнных железах, тканях СОПР, обкладочных клетках желудка, энтероцитах.

Происхождение аммиака в полости рта

Гидролиз мочевины в ротовой жидкости. Поступает из крови. Ферментативное дезаминирование пиримидиновых и пуриновых соединений, аминокислот в тканях полости рта, дезаминирование гистидина, аргинина аргининдезаминазой, восстановление иона нитрита. В лейкоцитах слюны происходит гидролитическое дезаминирование азотистых оснований. Аммиак также транспортируется в ротовую полость через пищевод, что связано с существующим газовым обменом в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Полученные представления лежат в основе диагностики хеликобактериоза по составу воздуха ротовой полости. Заболевания полости рта (пародонтит, кариес) сопровождаются повышением уреазной активности, соответственно, уровень мочевины снижается, аммиака — повышается (табл. 4.4).

Таблица 4.4

Содержание мочевины и аммиака в ротовой жидкости при пародонтите различной степени тяжести (Л.М. Гаврикова, 1996)

Степень заболевания пародонтитом	Определяемые вещества	
	мочевина (ммоль / л)	аммиак (нмоль/л)
здоровые	$3,0 \pm 0,10$	$3,43 \pm 0,21$
средняя	$2,43 \pm 0,11$	$3,82 \pm 1,0,21$
тяжелая	$1,12 \pm 0,21$	$5,23 \pm 0,61$

Отмечено увеличение уреазной активности слюны при нахождении брекет-системы в полости рта. Величина активности (мкат/л) уреазы слюны у пациентов равна $0,77 \pm 0,07$, у здоровых людей — $0,22 \pm 0,04$. Содержание аммиака в ротовой жидкости — от 1,1 до 12,3 мкмоль/л.

Щелочная фосфатаза

Щелочная фосфатаза (ЩФ, англ. Alkaline phosphatase, ALP, ALK) — класс гидролазы, гидролизует моноэфиры ортофосфорной кислоты: дефосфорилирует белки, углеводы, нуклеотиды, алкалоиды. В организме человека существует несколько типов ЩФ: костно-почечно-печеночный, плацентарный и кишечный. В органах фермент ассоциирован с липопротеинами клеточных мембран, в свободном виде находится в плазме крови и грудном молоке.

Биохимические и физиологические функции ЩФ проявляются в гидролизе фосфатов и адсорбции в кишечнике; транспорте фосфата кальция; минерализации костной ткани, образовании фибрилл коллагена 1 типа. ЩФ слюны происходит из нескольких источников: сыворотка крови (ЩФ 1, 2, 4 типов), бактерии *Escherichia coli* в полости рта. В активном центре ионы Mg^{+2} , Zn^{+2} , Mn^{+2} . Изоферменты ЩФ слюны инактивируются при повышенных температурах. Анионы фторида, фосфорной, борной и щавелевой кислот ингибируют ЩФ, связывая в активном центре ионы металлов. Фторсодержащие пасты при длительном воздействии могут оказывать негативное действие, при флуорозе активность снижается в 2-2,5 раза. У ребенка ЩФ активнее в 2,5-3 раза, к взрослой норме приходит в период полового созревания. У здоровых людей содержание ЩФ составляет в слюне околоушной слюнной железы 0,7 г/л (1,8 мг/5 минут), в слюне подъязыч-

ной и поднижнечелюстной желез — 0,7 г/л (1,3 мг/5 минут). Прослежено изменение в слюне активности ЩФ различных слюнных желез в онтогенезе, данные свидетельствуют о различном вкладе больших слюнных желез в общую активность ЩФ в разные возрастные периоды и могут служить контрольными показателями при анализе патологических состояний организма. В пелликуле найдена ЩФ, высказано предположение, что иммобилизованная в пелликуле ЩФ способствует реминерализации эмали зубов. ЩФ слюны обладает высоким сродством к гидроксиапатиту и способна адсорбироваться на этом основном минеральном компоненте зубов. В эксперименте наблюдается усиление минерализации эмали зубов после применения зубных паст, содержащих ЩФ; снижение проницаемости эмали зубов под воздействием растворов ЩФ.

Диагностические возможности определения ЩФ в слюне достаточно широкие и информативные:

1. *Состояние полости рта.* Выявлено снижение активности ЩФ в слюне при кариесе, сиалоадените в период обострения. При пародонтитах II и III степени активность ЩФ увеличивается соответственно в 1,5 и 2,2 раза.

2. *Соматические заболевания.* Предложен способ диагностики язвенного дефекта, включающий исследование слюны. При величине показателя активности ЩФ выше верхней границы нормы (0,42 мккат/л) определяют наличие язвенного дефекта (Е.А. Жукова, патент РФ № 2193205).

3. *Злокачественные и особенно смешанные опухоли* сопровождаются увеличением активности ЩФ в нестимулированной и стимулированной слюне.

Кислая фосфатаза

Кислая фосфатаза (КФ) гидролизует эфиры ортофосфорной кислоты аналогично ЩФ, но в кислой среде оптимальная величина $\text{pH}=4,8$. У человека выделено 6 изоформ. Гены КФ человека *ACP1*, *ACP2*, *ACPP*, (*ACP3*), *ACP5*, *ACP6*. Фермент присутствует в остеокластах, гепатоцитах, клетках селезенки, эритроцитах, тромбоцитах, костном мозге, в макрофагах, женском молоке. Самая высокая концентрация в предстательной железе, его активность в 100 раз выше, чем в других тканях, но вплоть до достижения половой зрелости не проявляется.

Костные КФ

В остеокластах любой кости присутствуют 2 формы кислой фосфатазы; освобождаются в костные лакуны в процессе резорбции кости. Начало активности остеокластов, участвующих в цикле ремоделирования на стадии остеолиза, сопровождается увеличением активности КФ. Уровень КФ в остеокластах возрастает при действии ПТГ и уменьшается под влиянием кальцитонина (схема 2).

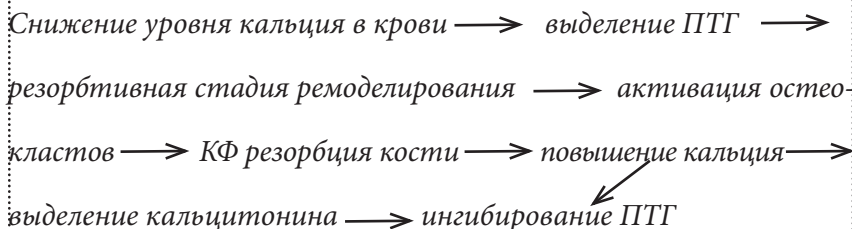


Схема 2. Биохимические механизмы активации костной кислой

Вырабатывается в слюнных железах, поступает из крови, куда попадает из костной ткани, печени, почек, селезёнки, из предстательной железы. Содержание в слюне околоушной железы — 1.0 г/л (4.0 мг/5мин), в слюне подчелюстной, подъязычной железах — 0.6 г/л (1.0 мг/5мин). фосфатазы

Кислая фосфатаза в слюне

Диагностическое значение определения КФ в слюне

При кариесе активность КФ возрастает при одновременном снижении ЩФ. При сиалоадените возрастает достоверно в нестимулированной слюне. Отмечено изменение в случае непреносимости металлических зубных протезов и наличии различных металлов в полости рта.

Соотношение активности ЩФ и КФ при стоматологических заболеваниях надо рассматривать в конкретной клинической ситуации с привлечением контрольных групп или в динамике лечения. Это связано с функциональным назначением ферментов, происхождением в слюне, стадией заболевания (кариес, гингивит, пародонтит) и многими другими факторами). В норме в смешанной слюне активность (пмоль/л сек. ЩФ (900-1990) , КФ (215-380) (Грачева Н.В., 2011).

Ферменты защиты полости рта

Белки антибактериальной защиты

Лизоцим, мурамидаза (от греч. *lysis* — растворение, распад и *zyme* — закваска) гидролизует гликозидные связи. Фермент открыт А. Флемингом в 1922 г. в слезе из полости носа. Обнаружен в слюне, слезах, моче, в клетках тканей локализован в лизосомах, синтезируется в гранулоцитах и макрофагах. Лизоцим чувствителен к действию УФ, кислот, оснований; повышение температуры до 60 °С увеличивает активность, дальнейшее нагревание обратимо инактивирует фермент. Ингибируется гепарином. Содержание от общего количества белка в слюне — 0,2%, грудном молоке — 0,07%, в слезе — 7%, лейкоцитах — 10%. Концентрация в грудном молоке — около 400 мг/л, намного больше, чем в коровьем. Зарегистрирован как пищевая добавка E1105.

Биологические функции

В организме играет роль неспецифического антибактериального барьера, особенно в местах контакта с внешней средой (слюна, слезы, слизистая оболочка носа). Стимулирует фагоцитарную активность лейкоцитов, участвует в регенерации биологических тканей. Объект действия лизоцима — полисахариды клеточной стенки бактерий.

Лизоцим в полости рта

Главным источником лизоцима в ротовой полости являются эпителиальные клетки протоков слюнных желез, в меньшей степени — лейкоциты в полости рта. Со смешанной слюной в ротовую полость лизоцима поступает примерно 5,2 мкг/мин. Концентрация лизоцима в секрете околоушной железы — 0,5 мг/100 мл, удельная активность в 2,5 раза больше удельной активности лизоцима, выделенного из яичного белка. Оптимум действия при pH от 5 до 7. Активность достоверно снижается под влиянием протезов из акриловых пластмасс (Бахтиярова–Романенко А.Г., 1967; Васильченко В.Г., 1968); достоверно при хроническом пародонтите ($12,3 \pm 0,07$ против $18,4 \pm 0,2$ в контрольной группе) (Горкунова А.Р., 2014).

Время получения

Имеет принципиальное значение: активность лизоцима слюны и сыворотки крови повышается в первой половине дня, во

второй с достоверно снижается, вновь возрастает вечером, а в ночное время уменьшается до утренних значений.

Зависимость от характера питания

Активность лизоцима смешанной слюны вегетарианцев выше, чем у людей смешанного питания.

Влияние стресса и состояния здоровья

Снижается по сравнению с контролем у спортсменов в состоянии перетренированности, у жителей в неблагополучных экологических районах; при диабете, язвенных процессах, приеме антибиотиков, интоксикации солями тяжелых металлов (Е.С. Фидельман, 1970).

Диагностическое значение определения лизоцима для оценки состояния полости рта является важным показателем интенсивности инфекционного процесса и состояния системы неспецифической защиты организма. Низкий уровень содержания лизоцима в слюне можно рассматривать как показатель предрасположенности к кариесу зубов: содержание лизоцима меньше нормы и уменьшается по мере усиления кариозного процесса, еще более значительно снижается при вовлечении в кариозный процесс пульпы и пародонта. Лизоцим оказывает противокариозное действие при добавлении его к кариесогенной диете.

РНК-азы, ДНК-азы

Кислые и щелочные нуклеазы (РНКаза, ДНКаза, КФ.3.1.) обладают антибактериальным и антивирусным действием. Защищают организм от проникновения через ротовую полость возбудителей различных инфекций полости рта, дыхательной и пищеварительной систем. В общей ферментативной активности ротовой жидкости доля РНКаза равна 5-18%, ДНКаза — 15-44%.

Источники и ферментативная активность

Высокая активность РНК-азы обнаружена в слюне паротидной и подчелюстной желез; активность в паротидной слюне выше, чем в подчелюстной. РНК-аза активируется хлоридом натрия, ингибируется ионами Са (+2) и меньше Zn (+2). Стимуляция слюноотделения повышает активность РНК-азы. Щелочная РНК-аза характеризуется широким интервалом pH в паротидной и более узкими пределами pH для подчелюстной слюны; активность кислой РНК-азы имеет одинаковый pH-интервал в секретах слюнных желез.

Механизм действия нуклеаз

Система разрушения вирусных РНК является первым этапом защиты против РНК-содержащих вирусов. Более сложный механизм действия РНК-аз заключается в реализации клеточных систем иммунитета, например, РНК-интерференции.

РНК-интерференция — это процесс подавления экспрессии гена на стадии передачи генетической информации, деаденилирования или разрушения мРНК при помощи малых молекул РНК, которые образуются при воздействии РНК-аз на мРНК или двойную РНК вируса. Действие РНК-интерференции — важнейшее звено защиты клеток организма от вирусов, транспозонов — паразитирующих генов, в осуществлении регуляции дифференцировки и экспрессии генов организма.

Диагностическое значение определения активности РНК-аз

Кариес, пародонтит и воспалительные заболевания слизистых оболочек сопровождаются увеличением секреции щелочной и кислой РНК-аз по сравнению с показателями активности у людей с интактными зубами (Левицкий А.П., 2007). Активность кислой РНК-азы в нестимулированной слюне возрастает достоверно при острых субмаксиллитах. Рибонуклеазная активность в слюне изменяется и при заболеваниях, не связанных с полостью рта. У больных эпидемическим паротитом, пищевой токсикоинфекцией и бактериальной дизентерией обнаружено достоверное снижение активности ДНК-зы и РНК-зы, увеличивающее риск развития инфекции полости рта в период заболевания. Прослежено изменение активности нуклеаз в секретах слюнных желез и смешанной слюне у больных со злокачественными новообразованиями желудка, что может быть использовано в качестве предварительного диагностического теста.

Муцин

Муцины — гликопротеины, не содержат остатки фосфорной кислоты, в их составе углеводы, глюкозамины, примерно 1,5% элемента серы в составе цистеина. На долю белка приходится около 30% массы молекулы. Имеются отличия в составе: муцин слюны содержит 23,5% глюкозамина, трахеальный — 35,0%. Входят в состав многочисленных слизей (табл. 4.9), присутствуют в пупочном канальце, слезной жидкости, стекловидном теле глаза,

суставной жидкости, сухожилиях, хрящах, кости, клапанах сердца и стенках артерий.

Таблица 4.9

Состав слизей организма человека

Компоненты	Содержание (%)	Компоненты	Содержание (%)
Вода	95	Муцины	3
Белки, нуклеиновые кислоты, липиды	0,5-2	Соли и другие диализуемые компоненты	1

Обнаружен сильный полиморфизм генов муцинов; у человека известно как минимум 19 генов (ген MUC 7 — муцин слюны). Синтез муцинов осуществляется бокаловидными клетками эпителия или клетками специализированных слизистых желез: слюнных, мочевой системы, ж.к.т., дыхательного тракта. Секретируются в состав внеклеточного матрикса. С гидроксигруппами радикалов серина или треонина олигосахариды соединяются гликозидными связями. Возникает типичная структура протеогликана: белок в муцинах имеет конформацию вытянутого, довольно жесткого стержня (стержнем является полипептид, а углеводные цепочки — щетинками, аналогично ершику для мытья посуды) (рис. 4).

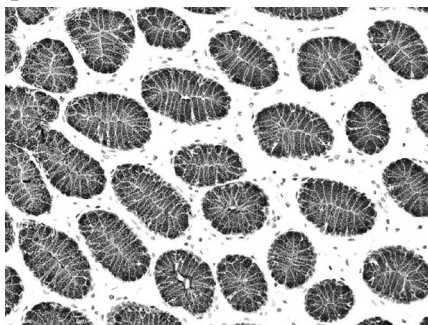


Рис. 4. Препарат в парафине (Immunohistochemistry-Paraffin-NBP2-15196-img0004.jpg [http://images.novusbio.com/fullsize2/Mucin-5AC-Antibody-\(45M1\)](http://images.novusbio.com/fullsize2/Mucin-5AC-Antibody-(45M1)))

Тиольные группы цистеина образуют дисульфидные связи, влияющие на коллоидные свойства системы. Разрыв дисульфидных мостиков ($S - S$) снижает вязкость слизи. На этом основано

действие препарата ацетилцистеина (АЦЦ), который восстанавливает дисульфидные связи ($-S-S-$) в молекуле муцина в свободные тиольные (сульфидные) группы $-SH$. Течение многих болезней проявляется в изменении свойств слюзи.

Биологическая роль муцинов слюны

Формируют мукоцеллюлярный аппарат слюнных желез, бронхов, желудка, кишечника и других органов. Муцины слюны секретируются в основном поднижнечелюстными и подъязычными железами, смешанная слюна последних более богата муцином.



Схема 3. Направления действия муцина в полости рта

Секрет слизистых желез, расположенных в корне языка и неба, особенно вязкий из-за высокой концентрации муцина. Муцины слюны обеспечивают множество важнейших процессов в системе гомеостаза полости рта и организма (схема 3). Содержание муцинов (слизи) в смешанной слюне — 0,8-6,0 г/л, примерно 16% общего белка в цельной слюне. Муцин G1 выполняет функции защиты тканей, смазывает все поверхности полости рта, обеспечивает защитный барьер между твердыми и мягкими тканями и внешней средой, участвует в жевании, речи и глотании. Муцин G2 — компонент неиммунной системы защиты полости рта, способен агглютинацией связаться с микроорганизмами и грибами полости рта.

Пищеварение

Муцин способствует смачиванию и склеиванию пищевого комка, его прохождению по пищеводу, предохраняет слизистую

оболочку желудка и кишечника от воздействия протеолитических ферментов.

Регуляция обмена электролитов, минерализующая функция, противокариозное действие

Принимает участие в трансэпителиальных передвижениях ионов (Na^+ , K^+ , Cl^-). Одна молекула белка муцина связывает до 130 ионов кальция. Адсорбируется на поверхности зуба, образуя нерастворимую органическую пленку: ингибирует диффузию ионов из слюны в твердые ткани, но создает пересыщенный ионами кальция слой на поверхности эмали. Муцины образуют большую часть пелликулы, которая действует как полупроницаемая мембрана, защищает зуб от деминерализующего воздействия кислот, выделяемых микроорганизмами полости рта. Стимулированное слюноотделение способствует образованию пелликулы. Обнаружена обратная зависимость между толщиной пелликулы и степенью деминерализации. Выдержка *in vitro* эмали в муцинах слюны формирует пелликулу, которая создает 100%-ую защиту от деминерализации 1%-ой лимонной кислотой.

Бактерицидное, противогрибковое действие

Муцины слюны совместно с агглютинами и IgA являются ингибиторами бактериальной адгезии в ротовой полости. Связывают микроорганизмы многих видов: *Streptococcus sanguis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Eikenella corrodens*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Обладают антикандидозной активностью. Есть сообщения о способности связывать вирус СПИДа HIV-1 и ингибировать ВИЧ-инфекцию.

Факторы, влияющие на синтез и секрецию муцинов слюны

Действие сигнальных молекул

Система генерации оксида азота NO стимулирует секрецию муцина (схема 4). Оксид азота синтезируется из гуанидиновой группы аргинина ферментом нитрозооксидсинтетазой (NOS, КФ 1.14.13).



Активность NOS индуцируется фактором некроза опухоли альфа (а-ФНО), который продуцируется альвеолярными макрофагами и лейкоцитами, а-ФНО также усиливает секрецию слизи. В стимуляции секреции муцина с участием а-ФНО участвует каскад ферментов: ФЛ(С), ФЛ(А2), ПК(С) и NOS. Стимулирующее действие на трахеобронхиальную секрецию оказывают эйкозаноиды.

Нервная регуляция

Симпатические нервы в наибольшей мере усиливают секрецию поднижнечелюстных слюнных желез. При действии норадреналина происходит усиление образования в железах муцина и ферментов и выделение небольшого количества густой слюны.

Пищевое поведение

При длительном нахождении твердой пищи в полости рта выделяется слюна с высоким содержанием муцина; при быстром проглатывании пищи, действии горечей, кислот, солей уменьшается выделение муцина, не происходит защиты слизистой оболочки полости рта.

Курение

Выявлено достоверное повышение содержания муцина в слюне.

Патология обмена муцина

Длительная гипогликемия вызывает уменьшение в крови моносахаридов, особенно минорных представителей. В результате недостатка данных сахаров не могут синтезироваться муцин и Ig A, поскольку для их синтеза, кроме глюкозы, необходимы галактоза, фукоза и манноза (основной компонент муцина — си-

аловая кислота — состоит из пировиноградной кислоты и маннозы). При длительном их отсутствии синтезируется имеющий другие физико-химические свойства видоизмененный гликозилированный муцин, в котором вместо маннозы и фукозы используется обычная глюкоза.

Гипогликемия → недостаток минорных компонентов → недостаток муцинов → замена глюкозой → синтез видоизмененного патологического муцина.

Длительная гипергликемия усиливает гликозилирование глюкозой кордовых белков муцина, изменяющее нативные физико-химические свойства муцина.

Гипергликемия → избыток глюкозы → гликозилирование белков → синтез патологического муцина.

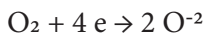
Сахарный диабет сопровождается подобными нарушениями: обнаружен дефицит минорных моносахаридов, в составе муцина слюны нет фукозы. Одной из причин устойчивой сухости во рту в случае диабета может быть не только изменение водного обмена, но и нарушение синтеза муцина из-за дефицита маннозы и фукозы в крови и в бокаловидных клетках эпителия и специализированных клетках слюнных желез полости рта. В обоих случаях гипо- и гипергликемии (диабет) слюна тягучая, липкая, не смачивает пищевой комок.

Ферменты антиоксидантной защиты полости рта

Антиоксидантная защита (АОЗ) — ферментная система любых клеток и тканей, защищающая от образования и токсического действия активных форм кислорода.

Краткая информация о происхождении активных форм кислорода

В процессах биологического окисления в ЭТЦ и системе МСО кислород восстанавливается путем последовательного присоединения 4-х электронов до устойчивой степени окисления (-2):



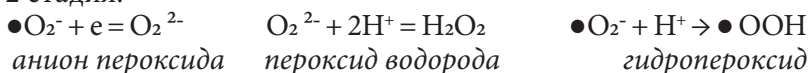
Каждый этап восстановления может протекать отдельно. Первая стадия — одноэлектронный перенос сопровождается образованием супероксида — это анион-радикал, который со-

держит одиночный неспаренный электрон и имеет одновременно отрицательный заряд (-1). На второй стадии восстановления образуется анион пероксида или пероксид водорода; супероксид является также источником чрезвычайно активного гидропероксидного радикала (НОО●). На третьей стадии возникают радикал гидроксида и анион гидроксида:

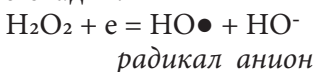
1 стадия.



2 стадия.



3 стадия.



Время жизни (сек.) активных форм кислорода: супероксид 10^{-6} , гидроксид-радикал 10^{-9} , гидропероксид радикал 10^{-12} . В образовании активных форм кислорода определенная роль принадлежит катиону в составе гемоглобина, цитохрома C, цитохрома p450:



При окислении иона Fe^{+2} пероксидом водорода возникают гидроксид-радикал и гидроксид-анион, а гемоглобин Hb (Fe^{+2}) превращается в метгемоглобин MetHb (Fe^{+3}):



Комплексную систему антиоксидантной защиты (АОЗ) составляют три фермента: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидаза (ГПО), последняя должна восстанавливать свой окисленный глутатион с участием четвертого фермента — глутатионредуктазы (ГР), действие которого зависит от активности пентозофосфатного цикла (Гл-6-ф и фермента Гл-6-ф-дегидрогеназы). Недостаточность АОЗ проявляется в усилении перекисного окисления липидов (ПОЛ), возникновении карбонильного стресса при окислении белков.

Активные формы кислорода обнаружены во всех тканях и биологических жидкостях организма: крови, слюне (ротовой жидкости), слезе, моче, желчи, межклеточной жидкости.

Супероксиддисмутаза

Супероксиддисмутаза (СОД, КФ 1.11.1.5) — ключевой фермент, лимитирует скорость всего цикла превращений супероксида в другую активную форму кислорода, контролирует скорость ПОЛ. Изоформы СОД есть у всех аэробных и части анаэробных организмов. В митохондриях эукариот находится СОД, содержащая катион Mn (+2), цитозоле, в активном центре присутствуют катионы (+2) Cu/Zn. Действие направлено исключительно на супероксид, катализирует спонтанную дисмутацию, возможны прямая и обратная реакции. При определенных условиях СОД генерирует из H₂O₂ супероксид-анион, поддерживая в интактной клетке его стационарный уровень:



Каталаза

Каталаза (H₂O₂: H₂O₂ — оксидоредуктаза, КФ 1.11.1.6, от греч. *Kataluo* — разрушаю), использует в качестве субстрата пероксид водорода. Ген находится в 11 хромосоме. Обеспечивает эффективную защиту клеточных структур от разрушения пероксидом водорода. Каталаза — гемопrotein, в ходе биохимической реакции меняются степени окисления [Fe⁺³/Fe⁺²/Fe⁺³], стабильным является состояние Fe⁺³. Оптимальная величина pH в интервале значений 6,0-8,0. Локализация в клетках, в основном — в пероксисомах, частично — в микросомах ЭПР и в меньшей мере — в цитозоле, но в митохондриях и ЭПР концентрация высокая. Каталазной активностью обладают все биологические жидкости организма.

Механизм действия

Каталаза является ферментом с двойственной функцией. Тип реакции зависит от концентрации пероксида водорода.

1. Истинная каталазная активность в системе АОЗ. Катализирует реакцию разложения двух молей пероксида водорода на воду и молекулярный кислород:



2. Проявляет пероксидазную активность, окисляет субстрат (RH):



Реакция каталазного типа (I) протекает при высоких концентрациях, а реакция пероксидазного типа (II) — при низких. В условиях существования живой клетки каталаза работает, как правило, по каталазному типу.

Нарушения активности каталазы

Генетически обусловленная недостаточность каталазы является одной из причин акаталазии (болезни Такахары). Клинически проявляется изъязвлением слизистой оболочки носа и ротовой полости, иногда резко выраженными атрофическими изменениями альвеолярных перегородок и выпадением зубов. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Диагностическое значение определения СОД и каталазы в ротовой жидкости

В норме активности СОД и каталазы коррелируют между собой. Для оценки АОЗ определяют активность ферментов (СОД, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, Гл-6-ф-ДГ, церулоплазмينا, содержание глутатиона окисленного и восстановленного). Оценивают интенсивность ПОЛ: концентрацию гидроперекисей, диеновых конъюгатов, эндоперекисей — продуктов окисления полиненасыщенных кислот в составе фосфолипидов, и конечного — малонового диальдегида (МДА), который характеризует полное окисление полиненасыщенных кислот. В таблице 4.12 представлен перечень факторов, вызывающих изменение активности ферментов АОЗ в полости рта.

Таблица 4.12
Факторы, оказывающие воздействие в полости рта на активность СОД и каталазы в сравнении с контролем

Фактор действия в полости рта	Фермент АОЗ	Изменение активности
ортодонтические пластинки	каталаза	снижение
брекет- система	каталаза	снижение
хронический генерализованный пародонтит	СОД	снижение
	каталаза	повышение

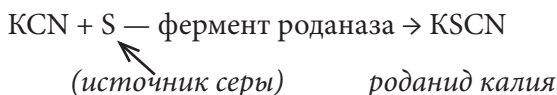
Ферменты с детоксицирующим и антибактериальным действием

Роданаза (роданеза)

Роданаза (КФ 2.8.1.1.1) катализирует образование тиоцианата (роданид-иона) из цианида и тиосульфата. Обезвреживает токсичный ион цианида.



Синильная кислота и соли цианиды попадают в организм человека и полость рта с растительной пищей, табачным дымом, с выдыхаемым воздухом, даже у здоровых некурящих содержится около 0,67 нМ/л. Большая часть цианида (до 70-100%) удаляется из организма при участии фермента роданаза в виде менее токсичных роданистых соединений, образование которых происходит в печени, слюнной, щитовидной железах, надпочечниках и ряде других органов. Источниками серы может служить цистеин и другие соединения.



Препарат тиосульфат натрия $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ увеличивает образование роданистых соединений; роданиды затем выделяются из организма слюнными железами (главным образом, подчелюстной) и почками, тиоцианат-ион (роданид) окисляется ферментом лактопероксидазой. Содержание в слюне тиоцианата калия (в среднем 0,01%, т.е. 100 мг/л) и крови (13 мг/л) человека. Роданиды примерно в 300 раз менее токсичны, чем цианиды.

Патохимические эффекты роданидов

Оказывают тиреостатическое действие, ингибируют тиреопероксидазу, нарушают синтез гормонов щитовидной железы, вызывая гипотиреозидизм.

Лактопероксидаза (ЛПО)

В организме млекопитающих присутствует семейство пероксидаз, содержащих ион железа: лактопероксидаза (ЛПО), миелопероксидаза МПО) и тиреопероксидаза (ТПО), которые принимают участие в защите полости рта, осуществляют регуляторные функции. ЛПО впервые была выделена из грудного

молока, с чем связано ее название. Кодирующие гены расположены на хромосоме 17 (17q23.1). Синтезируется клетками слюнных, грудных и подслизистых серозных желез бронхиального дерева, синтез осуществляется в эпителиоцитах. До настоящего времени не выявлено генетически детерминированного дефицита фермента ЛПО у людей. В респираторном тракте ЛПО инактивирует около 60% пероксида водорода, обладает выраженной антибактериальной активностью против грамположительных и грамотрицательных бактерий, ингибирует рост колоний *E.coli*, *Pseudomonasaeruginosa*, *Burkholderiacepacia*, *Streptococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*. Одновременно осуществляет АОЗ и антибактериальную защиту полости рта. ЛПО участвует в метаболизме тиоцианата и йодида и их продуктов обмена *in vivo*. Окисляет анионы (SCN^-) в гипотиоцианат (OSCN^-) и (J^-) в гипойодид (OJ^-).



гипотиоцианат



гипойодид йодид радикал, активный кислород

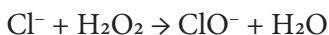
Гипотиоцианат и гипойодид — сильные окислители, являются посредниками в образовании активного кислорода. Кислородные радикалы разрушают липиды клеточных мембран микроорганизмов. Антибактериальная активность гипотиоцианата в 10 раз выше, чем у гипойодида (OJ^-), который как и пероксид водорода активно окисляет тиоловые группы (SH) поверхностных мембранных белков инфекционных агентов, которые в результате этого теряют мембранный рН-градиент. Увеличивается проницаемость мембраны клеток, нарушается трансмембранный транспорт ионов K^+ , аминокислот, глюкозы. Бактерицидное действие аниона (OSCN^-) проявляется в блокировании гликолиза и НАДФ-зависимых реакций бактерий.

В полости рта ЛПО («слюнная пероксидаза») выделяется из слюнных желез, гранулоцитов крови, некариесогенных штаммов бактерий микрофлоры. Окисление пероксидазой аниона роданида (SCN^-) протекает наиболее активно при $\text{pH}=5-6$. Ее

действие чрезвычайно важно, поскольку вид *St. mutant* наиболее чувствителен к ингибированию гипотиоционатом при $\text{pH} < 7,0$. Скорость окисления тиоцианата значительно возрастает при достаточной (оптимальной) концентрации хлорид-ионов, которые используются миелопероксидазой слюны.

Миелопероксидаза

Миелопероксидаза (МПО, КФ1.11.1.7) — важнейший фермент нейтрофилов, белок первичных (азурофильных) гранул, составляет до 5% сухой массы нейтрофила. Содержит в активном центре гем, катализирует реакции окисления с участием H_2O_2 и органических перекисей. Субстраты окисления: липиды, липопротеины, аминокислоты, белки; в крови связывается с сайтом апо В-100 на поверхности ЛПНП. МПО окисляет ионы галогенов (Cl^- , Br^- , I^-) аналогично ЛПО и ТПО, создает сильный окислитель ион гипохлорита. Реакция представлена ниже:



Функция — инактивация микроорганизмов при фагоцитозе и воспалении.

Диагностическое значение определения МПО в слюне

Нейтрофилы слюны являются источником МПО. Кариозный процесс в полости рта, адентии, воспалительные процессы сопровождаются повышением активности МПО.

Антитела (АнТ) к МПО играют определенную роль в патогенезе синдрома Шегрена.

Характерные проявления в полости рта: стойкие воспалительные изменения, изъязвления слизистой оболочки ротоглотки. Диагностика связана с определением АНЦА-антител, реагирующих со специфическими белками цитоплазмы нейтрофилов. Классифицируют на три группы: вырабатываются к миелопероксидазе, реже — эластазе и другим белкам, которые находятся в гранулах нейтрофилов.

Лактоферрин

У человека ген лактоферрина (ЛФ) располагается на третьей хромосоме, в локусе 3q21-q23. Место синтеза ЛФ грудного молока, слез — железистые клетки соответствующих эпителиальных тканей, а ЛФ сыворотки — нейтрофилы.

Функции лактоферрина в организме человека:

1. Железозависимые функции ЛФ. Участвует в регуляции всасывания и транспорте ионов железа, цинка и меди. Антимикробные свойства апо-ЛФ обусловлены способностью связывать железо из окружающей среды и этим лишать бактериальную микрофлору необходимого микроэлемента.

2. Антимикробные свойства апо-ЛФ. Многие микробы экспрессируют на своей поверхности рецепторы для ЛФ, который связывается с липополисахаридами (ЛПС) бактериальных стенок. Входящие в состав белка ионы железа иницируют ПОЛ. Это приводит к изменению мембранной проницаемости и лизису клеток.

3. Антивирусная активность. Основным механизмом является связывание ЛФ с гликозаминогликанами мембран эукариотических клеток, которое препятствует проникновению вирусов, предотвращая инфекцию на ранней стадии.

4. Регуляция процессов клеточной пролиферации и дифференцировки. В ж.к.т. попадает в составе проглатываемой слюны. Стимулирует синтез ДНК в базальных клетках крипт тощей и повздошной кишок, регулирует продукцию цитокинов.

5. Система иммунитета. ЛФ конкурирует с ЛПС-связывающими белками, что приводит к невозможности связывания ЛПС с рецепторами CD14 моноцитов.

6. Антиоксидантные свойства. Синтез ЛФ в нейтрофильных гранулах во время воспаления возрастает в десятки раз. Одновременно ЛФ защищает нейтрофилы от окислительного повреждения, ингибируя ПОЛ.

Происхождение и действие в слюне

ЛФ является секреторным компонентом клеток железистого эпителия. Присутствует в цитоплазме, сосредоточен в апикальной части ацинусов и протоков, эпителии слюнных трубок и отдельных ацинусов подчелюстной, околоушной слюнных желез. В миоэпителиальных клетках не содержится. В лейкоцитах, которые присутствуют в составе ротовой жидкости, усиливает образование гидроксид-радикалов (НО•). Высокий уровень ЛФ в слюне обнаружен при сахарном диабете. ЛФ обладает активностью против *Candida albicans* — симбионтов, образующих колонии в СОПР здоровых людей. *Candida albicans* является основ-

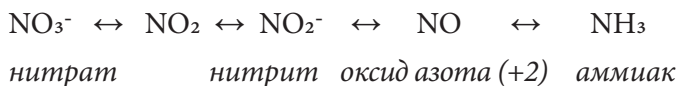
ным грибковым патогеном у пациентов с оппортунистическими инфекциями ротовой полости и организма в целом.

Диагностическое значение определения ЛФ в слюне

ЛФ рассматривают как белок острой фазы воспаления. Содержание изменяется пропорционально интенсивности воспалительных и пролиферативных процессов в полости рта и бронхолегочной системе, воздействия вредных факторов. У стоматологических больных (стоматиты, гальваноз) уровень ЛФ невысок, что объясняется локальным характером и неинтенсивностью воспалительного процесса. Активность лактоферрина (мкг/мл) в слюне у соматически здоровых людей равна $5,45 \pm 0,36$, больных пародонтитом увеличивается до $76,09 \pm 0,04$.

Нитратредуктаза, нитритредуктаза

Осуществляют взаимные превращения неорганических соединений азота.



К ним относят нитритредуктазы (1.7.2.1, 1.7.90.3), нитратредуктазы (КФ 1.6.6.1 -1.6.6.4, КФ 1.7.90.4), редуктазу оксида азота (КФ 1.7.99.2). Используют в качестве донора электронов НАДН, НАДФН, ФАДН₂. Смешанная слюна обладает подобной активностью. Нитраты, нитриты в слюне являются нормальными естественными компонентами, снижают действие каталазы.

Свойства нитратредуктазы ротовой жидкости

Veillonella spp. являются основным источником нитратредуктазы в ротовой полости.

Влияние гигиены полости рта и пищевых компонентов

Уровень нитритов в ротовой жидкости в наибольшей степени коррелирует с чистотой зубов (Broschinski et al., 1987). Предварительное полоскание и чистка зубов уменьшают активность фермента в среднем на 70%. С увеличением промежутка времени после чистки зубов содержание нитритов в ротовой жидкости возрастает, через 2 часа восстанавливается в среднем со скоростью 2 нмоль/мин. Антибиотики угнетают нитратредуктазную активность. После приема пищи активность нитратредуктазы

снижается примерно на 20% по сравнению со слюной, взятой натощак. Самым сильным ингибитором является хлорогеновая кислота, при содержании 0,25 мг/л наблюдается ингибирование 50% активности фермента. Содержится во всех высших растениях, много в чернике, жимолости, зеленом кофе, семенах подсолнечника. С возрастом содержание нитритов (нмоль/л) возрастает: у детей 9-14 лет равно $98,0 \pm 6,4$, в возрасте 18-25 лет — $154,0 \pm 10,7$. Выявлена средней силы (-0,35; -0,6) обратная корреляция между индексом КПУ и нитратредуцирующей активностью ротовой жидкости.

Глава 5.

Микроэлементы слюны, состав, биохимические функции

*Мое «я» и вещи вокруг непрерывно меняются
в великом превращении мира, но природа одна для всех.
Из книги «Гуань Инъ-цзы» (VIII-IX век)*

1. Содержание макро и микроэлементов в крови и слюне.
2. Медь в поддержании гомеостаза полости рта.
3. Цинк в поддержании гомеостаза полости рта.
4. Биохимические изменения при дефиците цинка.
5. Цинк в стоматологии.
6. Магний в поддержании гомеостаза полости рта.
7. Метаболические эффекты магния.
8. Биохимические изменения при дефиците магния.
9. Нарушение соединительной ткани при дефиците магния.
10. Железо в поддержании гомеостаза полости рта.
11. Регуляция метаболизма железа в организме.
12. Гормон гепсидин.
13. Состояние биохимических процессов в полости рта при избытке и дефиците железа.
14. Состояние полости рта при железодефицитной анемии.
15. Воздействие эндогенных и экзогенных факторов на содержание микроэлементов в слюне.

Содержание микроэлементов в крови и слюне

В организме человека обнаружены практически все элементы, около 70 являются участниками метаболических процессов. Содержание макроэлементов (Na, K, Ca, Mg, O, N, P, S, F, Cl) выше 0,01% массы тела, а микроэлементов ниже этой величины. Постоянство концентраций микроэлементов, свойственных каждой ткани или органу, является общей биологической закономерностью.

Элементы в слюне

В слюне содержатся катионы и анионы электролитов. Основную долю катионов слюны представляют калий, натрий, кальций, анионов — хлориды, фосфаты, карбонаты (табл. 5.1). Высо-

кое содержание белков и гликопротеинов (муцина) обеспечивает коллоидную защиту, создает особое мицеллярное строение слюны и это препятствует образованию осадков малорастворимых или нерастворимых солей при одновременном присутствии катионов кальция, магния и анионов гидро- и дигидрофосфатов, фторида. Микроэлементный состав слюны зависит от содержания в крови, пищевых продуктах, состояния ГСБ, ж.к.т., почек, возраста пациентов.

Клиническое значение определения микроэлементов в крови и слюне имеет значение в профилактике и лечении таких эндокринологических заболеваний (микроэлементозов), как дефицит йода, флюороз и кариес зубов (соответственно избыток и дефицит фтора, изменение сальция, фосфата), эндемическая (молибденовая) подагра, магниевый, бериллиевый рахиты, гипогонадизм (дефицит цинка). Значения величин содержания элементов в ротовой жидкости могут также зависеть от избранного метода определения, поэтому рекомендуется одновременно использовать контрольную группу сравнения. В этом разделе внимание уделено биоактивным микроэлементам слюны (магний, медь, цинк), которые в организме обеспечивают ключевые метаболические процессы. Содержание основных элементов представлено в работе Рувинской Г.Р., 2019.

Медь в поддержании гомеостаза полости рта

Общее содержание меди в организме человека составляет приблизительно 100-150 мг, в крови — 100 мкг/100 мл. На обмен меди существенно влияет состояние щитовидной железы. Гипертиреоз вызывает повышение концентрации меди в крови, гипотиреоз — снижение. Медьсодержащие ферменты присутствуют во всех тканях, в том числе тканях полости рта и ротовой жидкости (табл. 5.1). Основной транспортер меди в крови — церулоплазмин — одновременно антиоксидант. Биологическая роль катиона меди связана с участием в формировании активного (каталитического) центра множества ферментов класса оксидоредуктазы (схема 5).

Таблица 5.1

Основные медьсодержащие ферменты, значение для полости рта

Фермент	Участие энзима в метаболизме	Присутствие в полости рта
дофамин-бета-гидроксилаза	гидроксилирование дофамина — синтез норадреналина	пульпа
лизидоксидаза	образование эластина, коллагеновых белков,	фибробласты, остеобласты, одонтобласты
тирозиназа	синтез меланина	меланоциты
супероксиддисмутаза	удаление супероксида — АОЗ	клетки СОПР, слюнные железы, слюна
цитохром С-оксидаза (цит. а/а3)	окисление восстановленного цит С – перенос электронов в ЭТЦ на кислород	аэробные клетки СОПР, внутренняя мембрана митохондрий
церулоплазмин	АОЗ, обмен железа: всасывание, транспорт, извлечение из тканей, синтез гемоглобина и цитохромов.	кровь, ткани СОПР, содержится в слюне

Содержание меди (увеличение и уменьшение) негативно влияет на синтез лизоцима, который играет немаловажную роль в полости рта. Избыток меди приводит к дефициту цинка, молибдена, марганца. Общеизвестно влияние содержания меди в организме на лейкопоэз, эритропоэз, макрофагальную активность, состояние иммунной системы.

Цинк в поддержании гомеостаза полости рта

В организме человека содержание цинка уступает лишь железу. Ежедневная потребность составляет 8-10 мг. Организмом усваивается 20-30% поступающего с пищевыми продуктами цинка. В сыворотке крови цинк связан с альбуминами, альфа-2-макроглобулинами, трансферрином, цистеином и гистидином. Особая роль в транспорте цинка принадлежит металлотионеинам. Женские гормоны эстрогены и прогестерон стимулируют синтез металлотионеина. Цинк — компонент более 200 ферментов: металлопротеины, алкогольдегидрогеназа супероксиддисмутаза, щелочная фосфатаза, кишечные гидролазы, РНК, ДНК-полимеразы (табл. 5.2).

Основные цинксодежащие ферменты

Фермент	Превращение с участием энзима	Полость рта
<i>Оксидоредуктазы</i>		
супероксиддисмутаза	удаление супероксида - АОЗ	СОПР, слюнные железы, слюна
каталаза	разложение пероксида $2 \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2 + 2 \text{H}_2\text{O}$	СОПР, слюнные железы, слюна
лактатдегидрогеназа	пируват $\leftrightarrow$ лактат	СОПР, слюнные железы
<i>Трансферазы</i>		
тимидинкиназа	тимидин + АТФ $\rightarrow$ тимидинмонофосфат Далее ТМФ $\rightarrow$ тимидинтрифосфат $\rightarrow$ включение в ДНК	внутриклеточный фермент всех тканей
<i>Лиазы</i>		
карбоангидраза	реакции с участием CO_2 образование иона водорода (ацидогенез) и гидрокарбоната $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$	слюнные железы, эритроциты легкие почки желудок поджелудочная железа кишечник потовые железы
	гидратация альдегидов при их окислении в карбоновые кислоты	СОПР, слюнные железы, пульпа
карбоксипептидазы	карбоксилирование биоактивных молекул	СОПР, слюнные железы, пульпа
альдолаза	фермент гликолиза и глюконеогенеза; ферменты пентозного цикла	СОПР, слюнные железы, пульпа одонтобласты,
<i>Гидролазы</i>		
щелочная фосфатаза	ремоделирование костной ткани; формирование коллагеновых структур	твердые и мягкие ткани полости рта, дентин
фосфодиэстеразы	гидролиз цАМФ, цГМФ	СОПР, слюнные железы
5' -нуклеотидазы	гидролиз нуклеотидов; противомикробная активность	слюна
<i>Синтетазы</i>		
пируваткарбоксилаза	превращение: пируват $\rightarrow$ оксалоацетат (цикл Кребса, глюконеогенез)	СОПР, слюнные железы
<i>Биосинтез белка, регенерация, клеточное деление</i>		
РНК- и ДНК-полимеразы	репликация, транскрипция	все структуры полости рта

Ион цинка входит в состав ядерного рецептора трийодтиронина Т₃, формирует активную гексамерную структуру инсулина, необходим для процесса ремоделирования костной ткани.

Из слюны околоушной железы человека выделен цинксодействующий белок; предполагается, что он стимулирует регенерацию клеток вкусовых луковиц языка и поддерживает их функцию.

Биохимические изменения при дефиците цинка

По данным ряда исследователей, дефицит цинка выявляется у 4,5 млрд человек, занимает в мире 1 место. В России частота выявления у детей недостаточности цинка отмечалась в Новосибирске (30%), Москве (48%), Челябинске (81%), Саратове (92%).

Алиментарные причины дефицита цинка: недостаток в рационах питания, избыток элементов — антагонистов, тормозящих всасывание (Cu и Ca), стрессы и психоэмоциональные перегрузки. В условиях физической нагрузки потребность в цинке возрастает в 2 раза, а при стрессах — в 4 раза. Дефицит цинка четко проявляется снижением (потерей) обоняния, вкусовых ощущений. Содержание цинка в слюне рассматривается как защитный фактор, с дефицитом цинка связывают низкую карьерезистентность. Механизм развития кариеса зубов основан на том, что цинк является кофактором карбоангидразы. У здоровых детей содержание (мкг/мл) равно $0,077 \pm 0,007$. Увеличение концентрации цинка в слюне обнаружено у больных муковисцидозом. Препараты цинка устраняют потерю вкуса и обоняния, при лечении стоматитов успешно используются пасты и мази с цинком, зубные пасты с сульфатом цинка как профилактическое средство.

Магний в поддержании гомеостаза полости рта

Магний занимает четвертое место после натрия, калия, кальция по содержанию в сыворотке крови, а по содержанию внутри клетки — второе место после калия. Всасывание происходит в основном в тонкой кишке. Сбалансированная диета содержит 400-500 мг/сутки, усваивается организмом половина. Увеличивают всасывание аминокислоты, витамин В₆; уменьшают — жирные кислоты, фосфаты; пищевые волокна адсорбируют магний. Кальций конкурирует за системы транспорта. Отмечен небольшой эффект усиления всасывания магния при приеме витамина Д₃ и под влиянием ПТГ.

Метаболические эффекты магния

Установлено высокое участие магния в биохимических процессах: около 290 генов и 600 белков, которые связывают Mg^{2+} как кофактор, известно до 500 внутриклеточных биохимических реакций (табл. 5.3). Магний стабилизирует молекулу АТФ (комплекс $АТФ^{-4} \cdot 2Mg^{+2}$), необходим для участия углеводов в метаболических процессах, в митохондриях для ферментов бета-окисления жирных кислот. Участвует в регуляции уровня кальция и фосфата в крови и слюне, секреции паратгормона, потенцирует метаболизм и эффекты витамина D, этим нормализует уровень кальция в крови и слюне.

Обмен магния и кальция связан между собой, соотношение в организме человека «кальций / магний = 1: 0,6» Дефицит магния сопровождается выделением кальция с мочой, избыток кальция вызывает дефицит магния.

Биохимические изменения энергетического обмена в тканях полости рта и обмена углеводов при дефиците магния.

Таблица 5.3

Основные магнийсодержащие ферменты

Фермент	Превращение с участием энзима	Полость рта
<i>Трансферазы (фосфотрансферазы-киназы)</i>		
гексокиназа, глюкокиназа, енолаза, фосфоглюкомутаза, 6-фосфофруктокиназа пируваткиназа	синтез АТФ, транспорт моносахаридов в клетку, гликолитический путь обмена	энергообмен, метаболическая активность тканей, полости рта
Пиридоксалькиназа	пиридоксаль + АТФ → пиридоксальфосфат + АДФ	активация вит. В ₆ , все биохимические процессы с участием В ₆ в тканях полости рта
Дезоксиаденилаткиназа	АТФ + дАМФ → АДФ + дАДФ	синтез ДНК, все ткани полости рта
Инозитолмонофосфатаза	синтез инозитолфосфата	передача сигналов с участием ФЛ(С)
<i>Гидролазы</i>		
Аденозинтрифосфатаза	АТФ + H ₂ O → АДФ + орто Ф	миозин, актомиозин в тканях полости рта, все мембраны клетки
НАД-аденилтрансфераза	Синтез НАД ⁺ , НАДФ ⁺	энергетический, пластический обмен тканей полости рта

АМФ-активируемая протеинкиназа-альфа	выключение биосинтетических процессов в ответ на гипоксию при снижении АТФ	организация метаболизма в тканях полости рта в условиях энергодифицита
<i>Лигазы (синтетазы)</i>		
КоА-лигаза жирных кислот	Активация жирных кислот $\text{RCOOH} \rightarrow \text{RCOSCoA}$	синтез компонентов мембран, эфиров холестерина; метаболизм жирных кислот в митохондриях тканей полости рта

Магний присутствует в составе рецептора инсулина, при дефиците возникает инсулинорезистентность, формируются патологические процессы во всех тканях, в том числе в полости рта. Дефицит магния сопровождается увеличением синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа). Одновременно снижаются содержание глутатиона и ресурсы АОЗ полости рта.

Инсулинорезистентность $\longrightarrow$ субстратный и энергетический дефицит в тканях $\longrightarrow$ снижение активности митохондрий $\longrightarrow$ гибель клеток пародонта, пульпы, слюнных желез, нарушения функционирования ГСБ

Участие магния в синтезе компонентов соединительной ткани

Магнийсодержащие ферменты принимают участие в синтезе компонентов соединительной ткани, снижают процессы ее ферментативной деградации. Главная роль в поддержании гомеостаза соединительной ткани принадлежит фибробластам, которые вырабатывают и поддерживают необходимый состав межклеточного вещества, синтезируя коллаген, эластин, ПГ. Фибробласты являются наиболее многочисленными клетками пульпы. Все ткани полости рта отличаются высоким содержанием основного (внеклеточного) вещества, например, в тканях периодонта достигает 65% объема межклеточного вещества и представляет собой очень вязкий гель, который способен амортизировать нагрузки на зуб. Магний снижает процессы разрушения соединительной ткани. Способствует снижению активности матриксных металлопротеиназ (ММП). Внеклеточный магний уменьшает везикулярный транспорт ММП через внутриклеточный сигнал-

ный каскад. Дефицит магния приводит к увеличению суммарной активности ММП и более активной деградации коллагеновых волокон, что также ухудшает механическую прочность соединительной ткани. Ионы Mg^{2+} необходимы для стабилизации конформации тРНК, дефицит приводит к увеличению количества нефункциональных молекул тРНК, замедляет скорость синтеза белков.

Дефицит магния вызывает нарушение соединительной ткани в следующих направлениях:

1) нет снижения уровня активности ММП → нет препятствия везикулярному транспорту ферментов во внеклеточное пространство → происходит усиление протеолиза белков внеклеточного матрикса;

2) увеличение поперечной сшивки цепей коллагена и эластина → одновременно увеличение активности → изменение структуры соединительной ткани;

3) увеличение общей активности гидролитических ферментов ММП и более активное разрушение коллагеновых волокон;

4) снижение активности гиалуронансинтетаз → снижение количества нитей гиалуронана в основном веществе внеклеточного матрикса → ухудшение свойства соединительной ткани.

Избыток магния также вызывает разрушение элементов соединительной ткани. Ионы магния Mg^{2+} ингибируют два очень важных фермента — транsgлутаминазу и медь-зависимую лизилоксидазу, участвующие в формировании белков соединительной ткани коллагена и эластина. Транsgлутаминаза активируется ионом Ca^{2+} и формирует поперечные глутамин-лизиновые сшивки, соединяющие вместе цепи эластина. Медь-зависимая лизилоксидаза катализирует поперечную сшивку цепей эластинов и/или коллагенов. Можно сделать вывод, что магний принимает участие в двух процессах «ремоделирования» соединительной ткани — синтезе и деградации, что необходимо для физиологических процессов обновления. Нормальный уровень магния в организме человека следует считать константой, контролирующей здоровье человека. Дефицит магния сопровождается преобладанием процессов деградации над процессами регенерации. Возникают предпосылки для нарушения свойств соединитель-

ных тканей полости рта, формирующих ГСБ, СОПР, пульпу, пародонт и для развития ксеростомии, кариеса, пародонтита, иных воспалительных процессов.

Железо в поддержании гомеостаза полости рта

Железо относится к распространенным элементам окружающей среды, но его биодоступность низкая, и это один из факторов развития железодефицитной анемии. Одновременно в организме выработаны механизмы, предотвращающие избыточное поступление железа и регулирующие его уровень в крови. Транспорт и депонирование осуществляют трансферрин, ферритин, гемосидерин.

Регуляция метаболизма железа в организме

Гепсидин (гепцидин)

Синтезируемый в печени гепсидин является в обмене железа одним из важных регуляторов; его продукция увеличивается при избытке железа, при воспалении, острофазном ответе цитокинами ИЛ1, ИЛ6, ИЛ8. Функции гепсидина по отношению к железу: угнетение всасывания в кишечнике; угнетение мобилизации из депо; увеличение депонирования в макрофагах и снижение выхода из них. На схеме 5, составленной по материалам (Левина А.А., 2007) представлена цепь патохимических изменений с участием гепсидина.

Основные пути участия железа в обмене веществ:

- 1) транспорт и депонирование кислорода (гемоглобин, миоглобин);
- 2) ЭТЦ (цитохромы МХ; цитохромы р450, b₅ ЭПР; цит. b₅ в эритроците);
- 3) формирование активных центров окислительно-восстановительных ферментов (оксидоредуктазы — дегидрогеназы, оксидазы, гидроксилазы);
- 4) синтез коллагена — главного белка соединительной ткани;
- 5) метаболизм фенилаланина и тирозина — синтез катехоламинов.

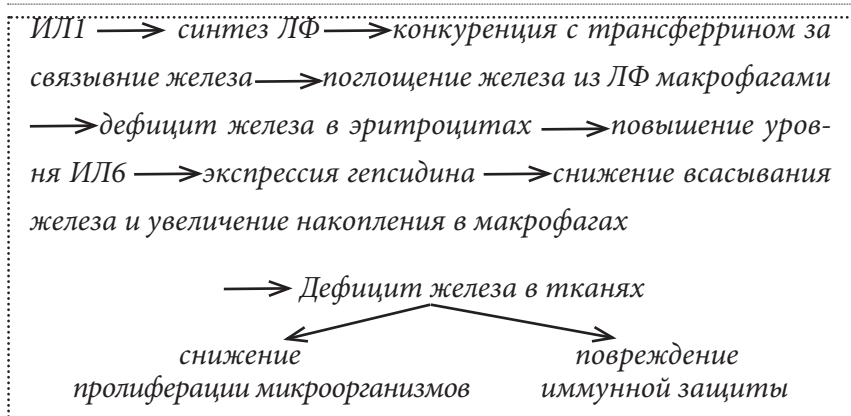


Схема 5. Действие гепсидина в обмене железа

Железосодержащие ферменты

Большую долю среди представителей оксидоредуктаз составляют железосодержащие ферменты (табл. 5.4), у многих из них в активном центре гем. Негемовое железо входит в состав железопротеидов, в которых образует сульфидные соли (FeS-белок).

Железосодержащие ферменты

Таблица 5.4

Оксидоредуктазы		
Ферменты	Биохимический процесс	Полость рта
Акцептор цитохром		
цитохромы b, c1, c, a,	ЭТЦ внутренней мембраны МХ: перенос электронов, восстановление кислорода, образование метаболической воды, синтез АТФ, термогенез	все аэробные клетки полости рта: СОПР, язык, пародонт, твердые ткани, пульпа

неспешифические оксигеназы	синтез и дегградация многих типов метаболитов и лекарств	
монооксигеназы - микросомные содержащие цитохром Р-450	основной тип – гидроксилирование, деметилирование, деглорирование Лек— $\text{H} + \text{O}_2 + 2\text{Fe}^{2+} + 2\text{H}^+$ - Гидроксилаза-, (<i>P-450</i>) → Лек— $\text{OH} + \text{H}_2\text{O} + 2\text{Fe}^{3+}$	слизненные железы, СОПР, локализация ЭПР
диоксигеназы микросомные содержащие цитохром Р-450	катализируют включение в молекулу субстрата оба атома кислорода – окисление связей двойных, разрывы циклических связей.	слизненные железы, СОПР, локализация ЭПР
оксигеназы микросомные содержащие цит. b 5	активация цит.Р-450, снижение продукции активных форм кислорода, синтез эйкозаноидов (простагландинов, лейкотриенов) L-аскорбат-редуктаза	Слизненные железы, СОПР.
каталаза	$2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$	АОЗ, пероксидазная активность – окисление веществ
пероксидаза	$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{субстрат} \rightarrow \text{окисленный субстрат} + \text{H}_2\text{O}$	окисление и удаление токсических веществ
маннитол дегидрогеназа	маннитол ↔ D-фруктоза	ткани полости рта, микрофлора

Окончание таблицы 5.4

лактатдегидрогеназа	L - лактат ↔ пируват	микрофлора
пируватдегидрогеназа	пируват → ацетат + CO ₂	микрофлора
Акцептор железосеропротейн (негемовое железо, совместно с ФП)		
сукцинатдегидрогеназа	сукцинат ↔ фумарат (цикл Кребса)	ткани полости рта
ксантиноксидаза	ксантин → мочевая кислота, одновременно продуцируется H ₂ O ₂	лейкоциты полости рта - фагоцитоз
В активном центре фермента ион железа		
пролингидроксилаза	пролин → гидроксипролин	коллаген мягких тканей полости рта, пародонта
лизингидроксилаза	лизин → гидроксилизин	
фенилаланингидрок- силаза	фенилаланин → тирозин	катехоламины (надпочечники; нейроны с.н.с.), тиреоидные гормоны
тирозингидроксилаза	тирозин → диоксифенилаланин	
диоксигеназа гомогентизиновой кислоты	гомогентизиновая кислота → фумарилацетоацетат	метаболизм фенилаланина до конечных продуктов

Состояние биохимических процессов в полости рта при избытке и дефиците железа

Недостаток железа

Сопровождается явлением анемии и нарушением огромного числа тканевых метаболических процессов, в том числе в полости рта (схема 6).

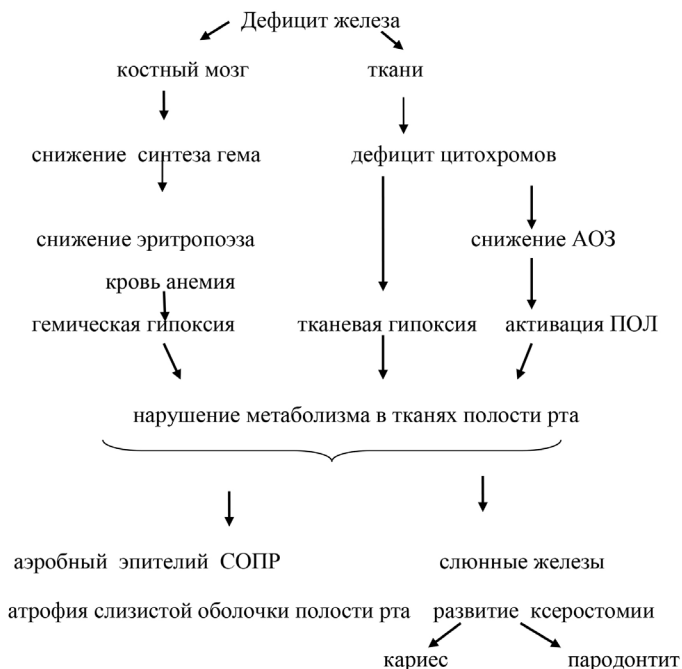


Схема 6. Развитие нарушений метаболизма в полости рта при дефиците железа

При осмотре полости рта врач может наблюдать бледность слизистой оболочки, слабое увлажнение, отечность и увеличение языка в размере и атрофии сосочков, особенно на кончике. Пациент жалуется на снижение слюноотделения. Возникает изменение биохимического состава слюны. Распространенность (%) заболеваний слизистой оболочки полости рта в обследованных группах с железодефицитной анемией выше, чем у контрольных — $42,8 \pm 1,8$ и $31,9 \pm 2,1$ соответственно. В смешанной слюне беременных женщин с железодефицитной анемией по сравнению с

беременными без осложнений выявлено достоверное уменьшение содержания общего кальция (ммоль/л) до величины ($0,820 \pm 0,03$ против $1,096 \pm 0,03$); общего белка; снижена способность ротовой жидкости к микрокристаллизации.

Избыток железа

В случае железодефицитной анемии многие пациенты принимают пероральные препараты, содержащие железо. Избыток ионов железа неблагоприятно влияет на состояние метаболических процессов в полости рта, снижает защитные свойства слюны:

1. Ион $\text{Fe} (+2)$ — прооксидант и увеличивает интенсивность СРО и ПОЛ

$$\text{Fe} (+2) + \text{O}_2 \rightarrow \text{Fe} (+3) + \text{O}_2^{\cdot -} \text{ (супероксид).}$$
2. Снижает хемотаксис и фагоцитоз нейтрофилов и макрофагов.

Воздействие эндогенных и экзогенных факторов на содержание микроэлементов в слюне

Материалы съемных протезов влияют на распределение микроэлементов в слюне и мягких тканях полости рта, контакт со слюной сопровождается накоплением микроэлементов в тканях СОПР. Металлические материалы протезов вызывают большее накопление микроэлементов в зубных камнях по сравнению с ротовой жидкостью. Далее микроэлементы мигрируют в эмаль → замещают ионы кальция в гидроксиапатите → снижают физико-химические и биологические свойства эмали. Обмен микроэлементами происходит между слюной, зубным камнем и эмалью (Парий В.В.). Зубной камень «концентрирует» остеотропные микроэлементы цинк и медь (табл. 5.5).

Таблица 5.5

Сравнительное содержание микроэлементов
«слюна – зубной камень» (Бельская Л.В)

Элементы	Содержание микроэлементов (мг/л)	
	«норма», смешанная слюна	зубной камень
цинк	$0,476 \pm 0,173$	$1,082 \pm 1,010$
медь	$0,342 \pm 0,314$	$0,054 \pm 0,033$
железо	$0,278 \pm 0,041$	$0,0399 \pm 0,185$

Окружающая среда с высоким содержанием техногенного загрязнения способствует развитию стоматологических заболеваний, которые протекают на фоне повышенного (или пониженного) содержания эссенциальных микроэлементов и увеличения токсичных для организма.

Приложение. Электролиты ротовой жидкости (табл. 5.6).

Таблица 5.6
Содержание неорганических компонентов
в нестимулированной смешанной слюне и крови

Электролиты	² Плазма крови (ммоль/л)	¹ Смешанная слюна (ммоль/л)
Общий кальций	2,25-2,70	0,75-3,0
Натрий	135-145 (сыворотка)	6,6-24,0
Калий	3,5-5,0 (сыворотка)	12,0-25,0
Хлорид	96-108 (сыворотка)	11,0-20,0
Общий фосфат	2,52-2,91 (сыворотка)	3,0-7,0
Неорганический фосфат	0,646-1,292 (сыворотка)	2,2-6,5
² Гидрокарбонат (ммоль/л)	22-29 (венозная кровь)	20,0-60,0
³ Фторид (мкмоль/л)	13,7	0,001-0,15
³ Йодид	0,67 ± 0,22 (цельная кровь)	0,1
Тиоцианат		0,5-1,2
Медь	11-24,3 мкмоль/л	0,3

Примечание: ¹ — Вавилова Т.П., 2008; ² — Северин Е.С., 2008; ³ — Лифшиц В.М., 2006.

Исследования (Бельская Л.В., 2017) показывают, что региональные различия концентраций микроэлементов в слюне имеют достоверные отличия, характеризуют особенности протекания обменных процессов; их следует учитывать при определении нормальных значений и во избежание возникновения патологических процессов при адаптации людей, меняющих регион проживания.

Глава 6.

Обмен кальция, фосфата и гомеостаз полости рта

*Нельзя, полагаясь на личное мнение,
опровергать слова других.
Хун Цзычен (XVI-XVII в.)*

1. Биологическая роль ионов кальция.
2. Содержание кальция в организме.
3. Механизм всасывания кальция.
4. Возрастные изменения общего пула кальция.
5. Биологическая роль элемента фосфора (иона фосфата).
6. Обмен фосфата в организме.
7. Регуляция обмена кальция и фосфата.
8. Витамин Д.
9. Паратиреоидный гормон.
10. Кальцитонин.
11. Патология обмена кальция и фосфата.
12. Кальций и фосфат в слюне.

Формирование минерализованных структур тканей полости рта связано с состоянием обмена кальция и фосфата в организме человека. Гипоплазия эмали, возникающая при нарушении метаболических процессов зачатков зубов под влиянием нарушения минерального и белкового обмена в организме плода или ребенка, относится к некариозным поражениям твердых тканей зуба, но определяет уровень их кариесрезистентности на протяжении всей жизни. После прорезывания зубов состояние эмали зависит от минерализующей способности слюны, содержания в ней кальция и фосфата. Регулятором обмена кальция и фосфата является витамин Д₃. Кроме поступления с пищей, он синтезируется в организме из холестерина в несколько стадий. В подкожно-жировой клетчатке из 7-дегидрохолестерола под действием УФ-лучей (310 нм) образуется витамин Д, транспортируется в печень и превращается на мембранах ЭПР цитохромом р450 в 25-(ОН)Д (кальцидиол), который депонируется в печени. По мере снижения уровня кальция происходит выделение ПТГ,

который стимулирует перенос запасной формы в печень, где снова происходит гидроксилирование и образуется активный $1,25(\text{OH})_2 \text{ Д}_3$ (кальцитриол). Кальцитриол стимулирует синтез кальцийтранспортных белков в кишечнике, реабсорбцию из первичной мочи кальция и фосфата, синтез ЩФ, белков и ГАГ матрикса соединительной ткани, регулирует активность остеобластов и одонтобластов.

Обмен кальция

Содержание в плазме крови $2,25\text{--}2,75$ ммоль/л относится к строго контролируемым константам. В физиологических условиях обмен кальция регулируется витамином Д_3 (кальцитриолом), при снижении уровня кальция — паратиреоидным гормоном (ПТГ), при повышении — кальцитонином (КТ). Депо кальция в клетке — мембрана митохондрии, а в мышечных — СПР, 99% общего пула кальция содержится в минерализованных тканях. Для всасывания кальция необходимы ионы магния. Дефицит магния — распространенная причина гипокальциемии. Восстановление уровня магния нормализует уровень кальция. Прием препаратов магния должен предшествовать лечению препаратами кальция.

Обмен фосфата в организме

В плазме крови содержание фосфора — $0,6\text{--}1,4$ ммоль/л ($2,5\text{--}4,3$ мг, %). Содержание не относится к жестко контролируемым показателям, но механизмы регуляции связаны с регуляцией уровня кальция посредством действия витамина Д_3 , гормонов ПТГ, КТ. Витамин Д_3 активизирует реабсорбцию фосфата из мочи. ПТГ увеличивает выделение с мочой, КТ и Д_3 способствуют переносу в матрикс костной ткани для ее минерализации. В организме человека содержится около 650 г фосфора в составе фосфатов (по некоторым данным, около 1000 г). Суточное потребление — около 3,0 г. В каждой клетке присутствует депо фосфатов в виде полифосфатов. Полифосфаты обеспечивают запас мобильного доступного фосфата в клетке; связывание и запасание катионов; регуляцию активности ферментов. В системе гемостаза выделяются в кровь из тучных клеток и активированных тромбоцитов, могут дополнительно стимулировать активацию факторов V, XI, XII и ингибировать лизис сгустка. В составе зубных паст полифосфаты успешно снижают кровоточивость десен.

Кальций и фосфат в слюне

Присутствие обеспечивает слюне минерализующий потенциал и свойства эмали зуба (табл. 6.1).

Таблица 6.1

Содержание кальция и фосфата в крови и слюне
из различных слюнных желез

Объект исследования	Концентрация (ммоль/л)	
	кальций	фосфат
кровь	2,25 - 2,75	0,87 - 1,45
слюна	0,6 - 2,8	2,9 - 6,4
слюна нижнеподчелюстной железы	2,1	8,0
слюна околоушной железы	1,3	6,0

Соотношение обоих ионов зависит от режима секреции. Содержание фосфата в слюне превышает содержание в крови. Фосфат содержится в двух формах: «неорганического» в составе солей и «органического», связанного с белками. На долю неорганического фосфата приходится 70-95%. Неорганический фосфат представлен в виде гидрофосфата (HPO_4^{2-}) — «основание» и дигидрофосфата (H_2PO_4^-) — «кислота», которые участвуют в формировании фосфатного буфера слюны. Ион гидрофосфата в процессе гидролиза создает в растворе щелочную среду по сравнению с ионом дигидрофосфата. В «слюне покоя» (нестимулированной слюне) концентрация гидрофосфата — < 1 ммоль/л, дигидрофосфата достигает 7,8 ммоль/л. В стимулированной слюне содержание HPO_4^{2-} около 3 ммоль/л, H_2PO_4^- — < 1 ммоль/л. Буферная фосфатная емкость стимулированной слюны по кислоте выше нестимулированной.

Кальций в слюне

Среднее содержание общего кальция в слюне составляет (0,6-2,8) ммоль/л. Поднижнечелюстная железа выделяет 75% всего кальция. Кальций находится в двух формах: ионизированной (составляет 60% от общего кальция слюны) и в соединении с белками. Остальное количество ионов кальция связано с ци-

тратами и фосфатами. Максимальная концентрация кальция в слюне приходится на средний возраст человека. Предложен коэффициент К нормального соотношения Са иониз./ Са общий. $K(\text{Са иониз.} / \text{Са общий}) = 0,53-0,69$.

Ионы кальция слюны обладают в отношении тканей полости рта регуляторными функциями:

1) обеспечивают взаимодействие стимулятора с рецептором плазматических мембран клеток;

2) поддерживают открытое состояние ионных каналов натрия и калия клеточных мембран;

3) обеспечивают внутриклеточную реализацию стимулирующих влияний ацетилхолина, который изменяет проницаемость мембран железистых клеток и влияет на секрецию воды и электролитов в процессе слюнообразования.

Содержание ионов кальция в слюне зависит от концентрации его в плазме и от скорости секреции слюны. Увеличение скорости секреции слюны сопровождается увеличением в ней содержания кальция. Первичный секрет содержит мало ионов кальция, затем концентрация увеличивается за счет осмотической реабсорбции воды. Ионизированный кальций должен поступать в железистую ткань из крови непрерывно, пополняя свой запас, поскольку за два часа секреции железистая ткань теряет 57% своих запасов ионов кальция. Для минерализующей функции слюны чрезвычайно важно определенное соотношение фосфат > кальция, необходимое для формирования мицеллы слюны, обладающей минерализующей способностью. У такой мицеллы (А) наружный диффузный слой противоионов состоит из ионов кальция, которые начинают процесс минерализации (рис. 5А). В мицелле (Б) в наружном слое присутствуют ионы фосфата (рис. 5Б).

Под влиянием компонентов слюны ионы кальция связываются с поверхностными слоями эмали, диффундируют из ротовой жидкости в эмаль, создаются условия для предотвращения деминерализации.

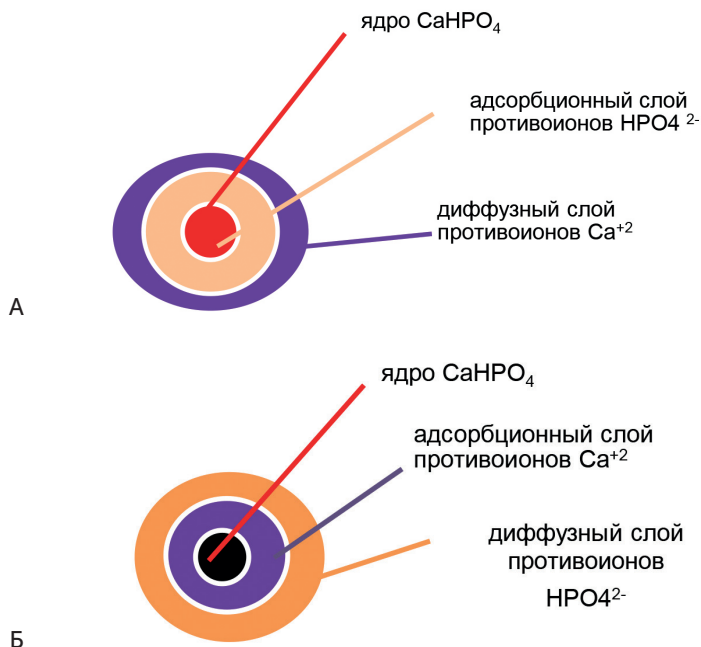


Рис. 5. Строение мицелл слюны при различном соотношении ионов.
 А — мицелла в избытке фосфата в ротовой жидкости;
 Б — мицелла в избытке кальция в ротовой жидкости

Минерализующая функция слюнных желез — одна из основных функций этого органа. Слюна после прорезывания зубов осуществляет минерализацию эмали и поддерживает состав. Слюна — пересыщенный раствор по отношению к кальцию и фосфату. Степень пересыщенности слюны вдвое выше сыворотки крови. В пересыщенном растворе слюны минеральные вещества зуба не растворяются, сохраняется интактное состояние. Минерализованные ткани организма представляют собой биоминералы, которые образуются путем осаждения кристаллических неорганических соединений на органических темплатах, например, на коллагеновых волокнах. Биоминералы организма человека образуются во внеклеточном пространстве, имеют направленный рост за счет темплатной матрицы, позволяющей контролировать процесс кристаллизации. Темплат организует из неорганических ионов за счет различных взаимодействий

упорядоченный комплекс супрамолекулярной структуры. После реакции темплат может входить в состав полученного комплекса или быть удаленным из него. Методом ^{31}P /ЯМР доказано, что фосфатные группы белка связывают ионы кальция, ионы кальция притягивают ионы фосфата и гидроксида, затем снова ионы фосфата и т.д. Образуется пространственная структура, т.к. электрическое поле заряда передается во всех направлениях одинаково. В таблице 6.2 представлен перечень факторов, которые участвуют в метаболизме костной ткани, регулируют соотношение процессов «остеогенез ↔ остеолиз». При заболеваниях внутренних органов всегда нарушается минерализация зубов. В минерализации эмали участвуют три основных процесса: регуляция pH, включение ионов в минерализованные ткани, препятствие растворению эмали зуба.

Таблица 6.2
Действие различных факторов на процессы остеогенеза и остеолиза

Остеогенез		Остеолиз	
Торможение	Активация	Торможение	
витамин D, инсулин, андрогены, КТ, СТГ низкие дозы ПТГ, глюкокортикоидов инсулиноподобные факторы IGF-I и II трансформирующий фактор роста TGF-b	высокие дозы ПТГ, глюкокортикоидов	ПТГ тироксин трийодтиронин гипервитаминоз D интерлейкины IL-1,3,6 фактор некроза опухолей TNF-a	КТ, эстрогены, интерлейкины IL-4,10,13

Глава 7.

Обмен фтора в организме человека. Биохимические механизмы действия фторсодержащих стоматологических лечебных средств

*Учение — это наша повседневная пища,
никто не может им пренебречь.
Хун Цзычен (XVI-XVII в.)*

1. Молекулярные механизмы действия фторида.
2. Изменения обмена веществ при недостатке и избытке фторида.
3. Обмен фторидов в минерализованных тканях.
4. Биохимические механизмы противокариозного действия фторида.
5. Молекулярные механизмы токсического действия фторида.
6. Действие лечебно-профилактических фторсодержащих средств.
7. Изменения биохимических показателей слюны при флюорозе.
8. Возможная панель биохимических исследований ротовой жидкости для оценки действия фторосодержащих препаратов.

Противокариозная роль фторидов признается в стоматологической практике во всем мире. Огромное число людей взрослого возраста постоянно использует фторсодержащие пасты, которые являются источником фтора не только для эмали зуба, но и для тканей организма, что делает для врача весьма важным знание обмена фторида в организме. Взрослый человек массой 70 кг в стандартной корзине продуктов питания получает 0,8 мг/сутки иона фторида (F^-). При содержании фторида в воде 1 мг/л (оптимальное содержание!) суточная доза для человека равна 1,6-6,6 мг/сутки; при содержании в воде 0,8-1,5 мг/л наименьшая пораженность кариесом. Потребление «фторированной» пищевой соли приводит к увеличению фторида в слюне.

Обмен фторидов в минерализованных тканях

В твердых тканях присутствует не менее 94% всего фторида организма. Кости, зубы, хрящи — основные депо фторида. Фторид поступает в ткани зуба двумя путями: из крови через пульпу и путем контакта слюны с поверхностными слоями эмали зубов. Слюнные железы концентрируют фторид в 2 раза по сравнению с кровью. В слюне околоушной железы содержание фторида (мкмоль/л): дети — 0,37, взрослые — 0,95. В стимулированной цельной слюне содержание гораздо выше, чем в нестимулированной — от 0,5 до 5 мкмоль /л. Распределение иона фторида в зубах неравномерно. В эмали наибольшее количество содержится в поверхностных слоях, в зубах — в околопульпарном дентине (Boun L. et al.). Для недавно прорезавшихся зубов концентрация фторида в области режущего края, жевательной поверхности значительно больше, чем в области шейки. С возрастом в области шейки концентрация фторида становится выше, что может объяснить стирание эмали в области режущего края. Концентрация фторида в налете колеблется от 4 до 50-60 ppm (ppm — единица измерения концентрации, миллионная доля, от англ. parts per million — частей на миллион). Большая часть фторида находится в связанной форме и небольшая — в ионной. В жидкой фазе налета может содержаться в 10 раз больше фторида, чем в слюне. Увеличение содержания фторида в зубах достигает максимума к 40 годам. Фторид замещает одну из гидроксильных групп в составе гидроксиапатита, в результате чего образуется гидроксифторапатит (реакция 1). При полном замещении гидроксигрупп образуется фторапатит (реакция 2). Ион фторида накапливается в костях в 2 этапа: сначала адсорбция на поверхности костного кристалла (замещение OH^- группы), затем внедрение (инкорпорация) в кристалл.

Реакция 1. $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + \text{F}^- \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})\text{F} + (\text{OH})^-$

Реакция 2. $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 2\text{F}^- \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2 + 2\text{OH}^-$

Одновременно с возрастом снижается поступление фторида в зубные ткани, поскольку уменьшается проницаемости эмали, эффективность профилактики кариеса фторсодержащими пастами снижается.

Биохимические механизмы противокариозного действия фторида

Следует выделить несколько направлений:

1. Фторид встраивается в структуру основного минерального компонента зубов гидроксиапатита за счет гетероморфного замещения одного иона гидроксида на ион F^- . Образуется гидроксифторапатит, который устойчив к действию кислот, что предохраняет эмаль от разрушающего действия кислот, продуцируемых микрофлорой полости рта и зубной бляшки. Эта реакция обратимая, повышение резистентности эмали носит временный характер (Леонтьев В.К., 2010).

2. Действие фторида направлено одновременно на укрепление структуры эмали и усиление реминерализации. При снижении величины рН слюны или зубного налета ионы водорода проникают в эмаль. Возможен ионный обмен с Ca^{+2} или взаимодействие с ионом гидроксида в составе гидроксиапатита. Ион фторида заменяет гидроксид-ион, который выделяется и совместно с ионом водорода образует воду, а ионы кальция сохраняются в составе минерального вещества эмали. Особенно активно эти обе реакции происходят одновременно при снижении рН (кариесогенная ситуация в полости рта). Если в эмали образуется недостаточно гидроксифторапатита, потеря кальция увеличивается. Для повышения резистентности эмали к растворению в кислой среде достаточно, чтобы произошло замещение на фторид одной из 50 гидроксигрупп в составе гидроксиапатита. Фторид увеличивает скорость минерализации: даже при такой низкой концентрации фторида как 1:1000 скорость минерализации возрастает в 3-5 раз. Поступление фторида постоянно в составе зубных паст достаточно для поддержания резистентности эмали.

3. Микрокристаллы фторида кальция после образования осаждаются из слюны на поверхность минерального вещества и белков эмали. Ионы фосфата адсорбируются на активных центрах кристаллов фторида кальция, формируется поверхностный слой гидроксифторапатита, замедляющего скорость растворения фторида кальция. Влияние поступающего извне фторида в эмаль зависит от срока воздействия (табл. 7.1).

4. Присутствие иона фторида снижает активность микрофлоры полости рта во многих направлениях: связывает ионы магния, снижает активность бактериальных ферментов; угнетение жизнедеятельности микрофлоры снижает образование лактата; предотвращает образование зубной бляшки, блокирует транспорт глюкозы в бактериальные клетки, снижает образование полисахаридов, которые формируют матрицу зубного налета.

Таблица 7.1

Биохимические эффекты действия фторида
в разные периоды развития зубов

Период	Результаты действия фторида
Период эмбрионального развития	Уменьшение размеров зубов, образование более округлых бугров и мелких фиссур т.е. способствует кариесрезистентности.
До прорезывания зубов	Увеличивается размер кристаллов гидроксиапатита, в гидроксиапатите происходит замещение гидроксильных групп (ОН) на ионы фтора с образованием кристаллов фторапатита; снижается содержание карбонатов, эмаль становится более прочной; фиссуры менее глубокие и более широкие.
После прорезывания зубов	Снижает растворимость эмали, повышается функциональная активность слюнных желез: активация АЦ увеличивает содержание цАМФ в структурах слюнных желез, стимулируется слюноотделение, соответственно увеличивается реминерализующая и буферная функция слюны.

Молекулярные механизмы токсического действия фторида

В мире и в нашей стране есть местности с повышенным содержанием фторида, в основном антропогенного происхождения. Врач должен быть информирован о токсических свойствах действиях избытка фторида на организм человека.

Ионы фторида одновременно вызывают комплекс патохимических изменений:

- 1) увеличение концентрации цАМФ, увеличение катаболических процессов (печень, почки, кора надпочечников, ж.к.т.);
- 2) ингибирование магний-, кальций-, железо-зависимых ферментов; катионы металлов образуют нерастворимые соединения с ионом фторида, снижается активность ферментов (табл. 7.2);
- 3) изменение проницаемости клеточных мембран;
- 4) активация ПОЛ, поскольку ионы фторида инактивируют СОД (фермент содержит цинк и медь в активном центре), каталазу (кофермент гем);

5) хроническое отравление фторидом вызывает ингибирование сукцинатдегидрогеназы тубулярного эпителия почек, может служить причиной нарушения их функционального состояния, увеличивая выделение кальция, фосфата (Колмогорцева В.М., 1981, Михайлова Н.Н., 2009);

6) действие фторида сопровождается явлениями остеосклероза (уплотнением) отдельных участков кости, именно уплотнение является признаком «флуороза»; под воздействием фторидов остеогенез уклоняется в сторону развития менее дифференцированной костной ткани (Разумов В.В., 2008); аналогичные проявления токсичности могут проявляться в СОПР и тканях пародонта; на практике остеосклероз считается единственным признаком, патогномичным костному флюорозу.

Таблица 7.2

Ингибирование металлозависимых ферментов ионами фторида

Ион в активном центре	Вид обмена	Ферменты
магний	углеводный	гексокиназа, гл-6-фосфатаза
	энергетический	фосфоенолпируваткиназа, пируват-и а-кетоглудГ комплексы,
	белковый	аргининсукцинатсинтетаза, глутаминсинтетаза, ферменты синтеза белка, в том числе переносчиков кальция
	нуклеопротеидный	ДНК-, РНК- синтетазы, аминоксил – тРНКсинтетазы(процессы репликации, транскрипции, трансляции)
кальций	энергетический, пластический	аденозинтрифосфатазы
железо	АОЗ	каталаза, пероксидаза
	энергетический обмен аэробный	гем, гемоглобин, миоглобин, цитохромы
медь	АОЗ	церулоплазмин, СОД
цинк	энергетический электролитный	лактатдегидрогеназа, карбоангидраза

Изменение состояния соединительной ткани под влиянием фторида

Фторид вызывает снижение активности ферментов, содержащих ионы железа (лизил- и пролингидроксилаз) и меди (лизилоксидазы), участвующих в формировании белков соедини-

тельной ткани. Этим можно объяснить высокую токсичность фторида для соединительной ткани. Флюорозу сопутствуют изменения в эндокринной системе (схема 7).

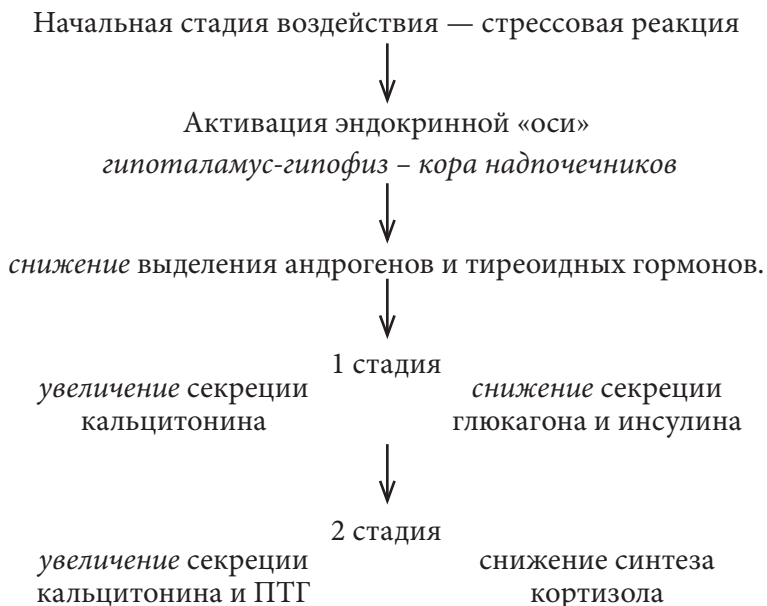


Схема 7. Изменения со стороны эндокринной системы при флюорозе

Особо тревожными следует считать сведения о негативном влиянии фторида на функцию щитовидной железы: нарушает реакцию гипофиза на тиролиберин, снижает активность рецепторов, отвечающих за узнавание тиреотропного гормона, снижает активность йодпероксидазы и дейодазы в щитовидной железе.

Изменения в полости рта при флюорозе

Ранние признаки флюороза: расстройства чувствительности зубов и десен, коричневатое окрашивание и крапчатость эмали зубов, зазубренность и стертость зубов, кариес, гингивит, пародонтоз.

Чтобы избежать появления флюороза зубов и костей, в организм ежедневно должно поступать фторида не более 0,1 мг/

кг веса. Флюороз становится клинически выраженным при ежедневном поступлении воды с концентрацией фторида свыше 2 мг/л во время развития зуба. Национальная академия наук США предложила считать безопасным прием в день от 1,5 до 4 мг фторида. Маркерами подверженности флюорозу являются фенотипы 0 (AB0), P+, маркером толерантности — P-, маркером развития остеосклероза является фенотип B (AB0) (Николаева Л.А., 2010). По сравнению со здоровыми людьми, у больных флюорозом снижено содержание кальция, фосфата, ЩФ в слюне (табл. 7.4), что указывает на уменьшение процессов остеогенеза в костной и зубной тканях. В местностях с повышенным содержанием иона фторида в воде следует с осторожностью рекомендовать фторсодержащие пасты. В завершение этого раздела приводим сведения, что среди пятидесяти опрошенных стоматологов 75% сказали, что вредные последствия воздействия фторида «есть» и «вполне возможны», но 40% не смогли объяснить свое мнение (Каминская Л.А., 2011).

Таблица 7.4

Биохимические показатели слюны у больных флюорозом
в сравнении со здоровыми (Степко Е.А., 2006)

Показатель слюны	Единицы измерения	Пациенты		Снижение (%)
		здоровые	флюороз зубов	
кальций	ммоль/л слюны	2,202	1,839	17
	ммоль /г белка слюны	3,376	1,801	43
Фосфат	ммоль/л слюны	4,028	3,741	9,3
	ммоль /г белка слюны	6,821	4,175	44
ЩФ	Е / л	51,0	20,35	250

Состав слюны при действии лечебно-профилактических фторсодержащих средств

Применение препаратов фтора для поддержания и лечения полости рта можно условно разделить на два основных способа: эндогенный и местный (экзогенный). Местные средства включают различные формы выпуска: зубные пасты, ополаскиватели, эликсиры, пенки, гели, лаки, герметики. Содержание фторида в средствах для домашнего использования (250-5000) ppm в пре-

парате; в профессиональных средствах, используемых на клиническом приеме врачом-стоматологом, до 24000 ppm фторида. Эффект зависит от состава соединения, содержащего фторид. При аппликации раствором NaF 1,23% через 120 мин. концентрация фторида в ротовой жидкости ($04 \pm 0,004$) мг/л, а аминифторидом 1,25% — $0,40 \pm 0,03$ мг/л (Беня В.Н., 2006). Применение средств может сопровождается попаданием фторида в кровь через желудочно-кишечный тракт. При использовании зубной пасты заглатывается примерно 25% содержащегося иона фторида. Чистка зубов фторсодержащей пастой 2 раза в день поставляет в организм 0,5 мг фторида, равное полученному с водой и пищей. Детям до 7 лет рекомендуются фторсодержащие пасты только под наблюдением родителей.

Таблица 7.5

Рекомендуемая панель биохимических исследований ротовой жидкости для оценки действия фторосодержащих препаратов

Электролиты	кальций, фосфат, хлорид, значение pH
Субстраты	лактат, малоновый диальдегид
Белки	общий белок, альбумин, sIg A
Ферменты	амилаза, СОД, каталаза, лактопероксидаза, щелочная фосфатаза, кислая фосфатаза, лактатдегидрогеназа, церулоплазмин

Глава 8.

Изменение биохимических показателей слюны под влиянием микрофлоры полости рта

*Зная что-либо, считай, что знаешь,
но зная, считай, что не знаешь,
это и есть правильное отношение к знанию.
Конфуций (551-479 г. до н.э.)*

1. Основные биотопы полости рта.
2. Представители микрофлоры полости рта.
3. Спектр ферментативной активности микрофлоры полости рта здоровых людей и больных генерализованным пародонтитом средней тяжести.
4. Метаболические особенности микрофлоры полости рта.
5. Биохимические эффекты воздействия продуктов метаболизма микрофлоры на процессы в полости рта.
6. Биохимическое действие пробиотиков в полости рта.

Ротовая жидкость обладает антибактериальной активностью, которая способствует сохранению динамического равновесия микроорганизмов полости рта. Нормальная микрофлора полости рта достаточно устойчива к действию антибактериальных факторов ротовой жидкости и участвует в защите макроорганизма от патогенных микроорганизмов, поступающих извне. Смещение этого равновесия в сторону потенциально-патогенной микрофлоры способствует развитию заболеваний полости рта и всего организма.

Основные биотопы полости рта

Полость рта как экологическую нишу можно разделить на несколько более мелких биотопов, отличных друг от друга по условиям обитания: ротовая жидкость, протоки слюнных желез с находящейся в них слюной, десневая жидкость и зона десневого желобка, зубная бляшка, слизистая оболочка полости рта. Каждый биотоп имеет свои физико-химические особенности (рН, вязкость слюны, температура, наличие органических соединений и остатков пищи, парциальное давление газов). Ротовая жидкость осуществляет взаимосвязь между биотопами полости рта и организмом в целом.

Основные представители микрофлоры полости рта

Несмотря на большое разнообразие резидентов полости рта, в ней количественно преобладают микробы трех групп: около половины представлена факультативно- и облигатно-анаэробными стрептококками, а другая половина состоит из вейлонелл (менее 1/4) и дифтероидов (менее 1/4). На поверхности слизистой оболочки преобладает грамотрицательная анаэробная флора и стрептококки. Знание типов обмена — аэробный, анаэробный — является ключевым моментом в понимании взаимодействия с макроорганизмом (табл. 8.1).

Таблица 8.1
Основные группы резидентной флоры полости рта по морфологии и типу отношения к кислороду

Окраска по Граму	Морфология	Название рода
1 группа: облигатные анаэробы		
Грам-негативные	кокки	Veillonella
	палочки	Bacteroides, Prevotella, Fusobacterium, Porphyromonas, Leptotrichia
Грам-позитивные	кокки	Peptostreptococcus, Peptococcus
	палочки беспоровые	Eubacterium, Actinomyces, Lactobacterium, Bifidobacterium, Propionibacterium.
	палочки спорообразующие	Clostridium
2 группа: аэробы и факультативные анаэробы		
Грам-негативные	кокки	Neisseria
	палочки	Pseudomonas, Bordetella, Eikenella
Грам-позитивные	кокки	Streptococcus, Staphylococcus
	палочки беспоровые	Corinebacterium, Nocardia, Rothia
	палочки спорообразующие	Bacillus

В ротовой жидкости присутствуют стрептококки (Str. salivarius, Str. mutans, Str. mitis), актиномицеты, бактериоиды, нитевидные бактерии, вейлонеллы. Наиболее частым представителем лактобактерий гомоферментного типа является L. casei, из бактериоидов обнаружены два вида B. melaninogenicus, B. gingivalis. У взрослых постоянные обитатели десневых карманов

представлены родом *Lactobacillus*. Самое массивное и разнообразное бактериальное скопление в зубной бляшке. Основные представители кариесогенных и пародонтопатогенных бактерий в таблице 8.2.

Таблица 8.2

Представители кариесогенной и пародонтопатогенной
микрофлоры полости рта

Вид микроорганизма	Ассоциация с заболеваниями
<i>Streptococcus mutans</i>	кариес
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	кариес
<i>Bacteroides gingivalis, intermedius</i>	острый язвенный пародонтит
<i>Peptostreptococcus micros</i>	быстро прогрессирующий пародонтит
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	быстро прогрессирующий пародонтит

Колонии *Streptococcus mutans* составляют до 70% всех микроорганизмов зубной бляшки, обладают повышенной способностью образовывать специфическую биопленку и вызывать поражение зубов. Актиномицеты, присутствующие на слизистой оболочке рта, составляют строуму зубного камня и также входят в состав зубной бляшки. Состав микрофлоры полости рта у больных генерализованным пародонтитом средней тяжести представлен в таблице 8.3.

Таблица 8.3

Состав микрофлоры полости рта у больных генерализованным
пародонтитом средней тяжести (Лебедев Д.В.2011)

Микроорганизмы	Кол-во штаммов	Микроорганизмы	Кол-во штаммов	Микроорганизмы	Кол-во штаммов
<i>Staphylococcus</i>	20	<i>Lactobacillus</i>	5	<i>Clostridium</i>	15
<i>Streptococcus</i>	10	<i>Serratia</i>	5	<i>Micrococcus</i>	16
<i>Peptostreptococcus</i>	10	<i>Enterobacter</i>	5	<i>Neisseria</i>	5
<i>Porphyromonas spp</i>	10	<i>Helicobacter pylori</i>	2	<i>Veillonella spp</i>	5
<i>Peptococcus spp.</i>	10	<i>Actinomyces</i>	5	<i>Bacteroides spp.</i>	5
<i>Candida</i>	15	<i>Escherichia</i>	10	<i>Citrobacter</i>	5
		<i>Bacillus</i>	10		

Метаболические особенности микрофлоры полости рта

Жизнедеятельность микроорганизмов полости рта основана на использовании веществ, содержащихся в слюне, тканях полости рта. В составе ротовой жидкости выделяют продукты метаболизма, которые могут снижать ее защитные свойства и далее попадать в ниже лежащие отделы ж.к.т., в кровь или лимфу.

Таблица 8.4
Ферментативная активность микрофлоры при генерализованном пародонтите средней тяжести (Лебедев Д.В., 2011)

Ферментативная активность	Роды бактерий
Уреазная	<i>H.pylori</i> (100% штаммов), <i>Peptococcus</i> (100%), <i>Peptostreptococcus</i> spp. (80%) <i>Candida</i> spp. (33,3%), <i>Bacillus</i> spp. (80 %), <i>Porphiromonas</i> spp. (10%). <i>Micrococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.все штаммы, <i>Staphylococcus</i> spp. (ротовая жидкость). 60% <i>Staphylococcus</i> spp. (зубодесневой желобок).
Казеинолитическая	100% бациллы, 30% стафилококки, кандиды.
РНК-азная и ДНК-азная	<i>Porphiromonas</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp. (20% штаммов), <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp. (10%).
Лецитиназная	<i>Staphylococcus</i> spp. (50 % выделенных штаммов), <i>Clostridium</i> spp. (40%), <i>Bacillus</i> spp. (30%), <i>Enterobacter</i> spp. (20%), <i>E.coli</i> (10%). <i>Citrobacter</i> spp., <i>Porphiromonas</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.
Каталазная	<i>H.pylori</i> (100%), <i>Neisseria</i> spp.(40%), <i>Staphylococcus</i> spp. (25%), <i>Porphiromonas</i> spp. (20%), <i>Candida</i> spp. (6,7%). <i>Micrococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp.

При исследовании свойств различных видов микрофлоры выявлена их ферментативная специфичность в отношении ряда важных биохимических процессов, которые могут внести значительные изменения в гомеостаз полости рта (табл. 8.4). Стрептококки используют углеводы и белки; метаболизм аминокислот приводит к выделению сероводорода и метилмеркаптана. Наиболее широким спектром ферментов, коррелирующих со степенью патогенного воздействия, обладают стафилококки (содержат уреазу, гемолизин, казеиназу), кандиды (гемолизин, казеиназу, РНК-азу).

Метаболизм представителями микрофлоры углеводов до конечных продуктов обмена

Углеводы, присутствующие в слюне (декстрины, дисахариды, моносахариды), используются микрофлорой в процессах собственного энергообмена (выделяют конечные продукты, кислоты) и для синтеза собственных специфических полисахаридов (декстраны, леван). В таблице 8.5 представлены микроорганизмы, продуцирующие кислоты.

Таблица 8.5

Способность микроорганизмов к ферментации углеводов и продукции кислот

Микроорганизмы	Особенности метаболизма
<i>Способность к ферментации углеводов</i>	
Actinomyces, Eubacterium	плохо ферментируют
Ruminococcus, Bifidobacterium Lactobacterium, Clostridium	активно ферментируют
<i>Конечный продукт метаболизма — кислоты</i>	
Lactobacillus, Leptotrichia	молочная
Propionibacteriaceae, Veillonella, B. melaninogenicus, B. gingivalis	уксусная, пропионовая
Actinomycetaceae	молочная, уксусная, муравьиная, янтарная
Fusobacterium	масляная
Acidaminococcus	уксусная, масляная

Lactobacillus разлагают углеводы с образованием большого количества молочной кислоты, сохраняя при этом жизнеспособность при низких значениях pH среды. Это обстоятельство является мощным негативным фактором, способствующим развитию кариеса у человека. Образование карбоновых кислот представлено на схеме 8. Углеводы слюны являются основными субстратами для микрофлоры полости рта и способствуют быстрому размножению. Изучено влияние пищевого рациона (табл. 8.6) на содержание кариесогенной микрофлоры полости рта и определены связи между содержанием микроорганизмов и углеводов. Характер питания оказывает значительное действие на содержание патогенной микрофлоры St. Mutans: обнаружена достоверная связь между количеством приема пищи в сутки и содержанием Lactobac.

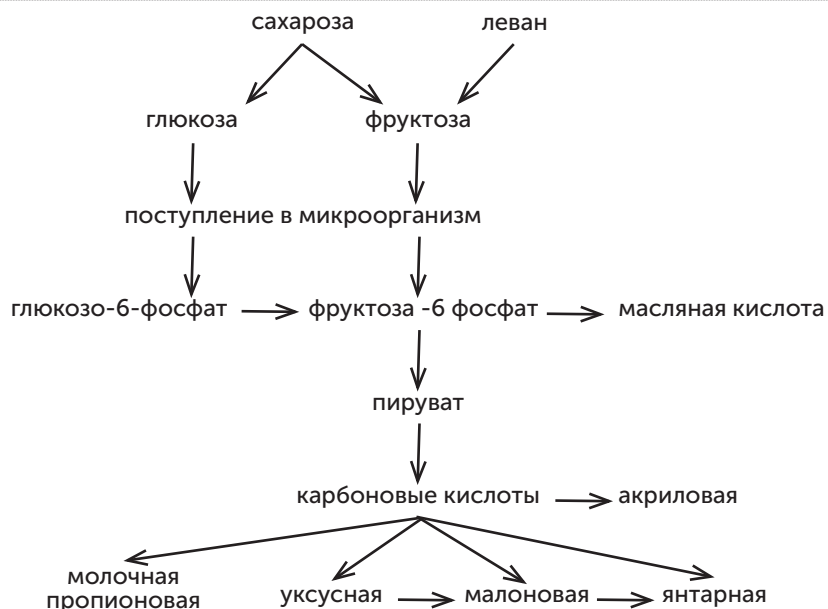


Схема 8. Синтез карбоновых кислот микрофлорой полости рта

Таблица 8.6
Влияние сладостей на концентрацию кариесогенной микрофлоры
(Модринская Ю.В., 2001)

Режим питания	St. mutans >1•10 ⁶ КОЕ/мл слюны	Lactobac > 1•10 ⁶
	КОЕ/мл слюны	
	достоверность связи χ^2	
Прием пищи >5 раз /сутки	0,009	8,914
Сладости несколько раз/день	2,671	11, 986
Сладости в промежутках между приемом пищи	8,408	8,374

Синтез и обмен полисахаридов

Стрептококки синтезируют полисахариды из пищевой сахарозы. Декстран имеет высокую адгезивную способность, участвует в образовании зубных бляшек, соединяясь с компонентами пелликулы. Очистить поверхность эмали от пленки декстрана собственные ферменты слюны не могут. В нераствори-

мом декстрани гликозидные связи (α-1,6, α-1,3) не гидролизуются специфичной (α-1, 4) амилазой слюнных желез и затем в 12-п. кишке амилазой поджелудочной железы. Растворимые глюканы и леван могут служить источниками дальнейшего кислотообразования даже при отсутствии поступления углеводов извне (схема 9).

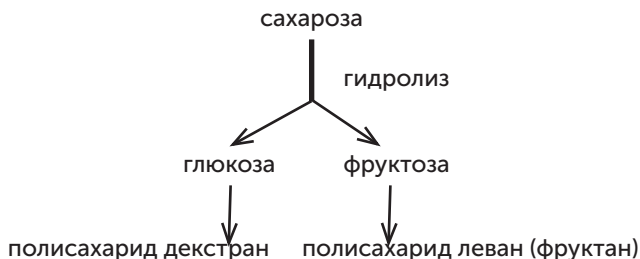


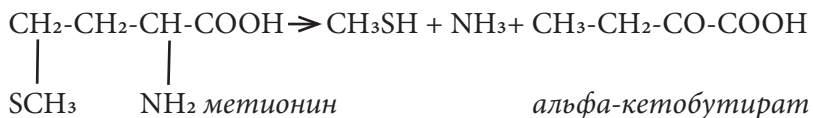
Схема 9. Метаболизм сахарозы микроорганизмами

Метаболизм белков и аминокислот

Обитатели десневых карманов бактериоды *B. melaninogenicus*, *B. gingivalis* обладают высокой активностью протеолитических ферментов, которые разрушают коллаген, белки протеогликанов в составе соединительной ткани, что имеет патогенетическое значение в развитии заболеваний пародонта. Грамположительные кокки — пептококки — проявляют низкую активность в отношении углеводов, но активно гидролизуют пептиды и далее метаболизируют свободные аминокислоты. Чаще всего пептококки встречаются при кариесе, пульпите, пародонтите, абсцессах челюстно-лицевой области в ассоциациях с фузобактериями и спирохетами. Микрофлора полости рта обладает уреазной активностью и гидролизует мочевины слюны с выделением аммиака. В полости рта встречаются микоплазмы *M. rale* и *M. salivarius*. Они не используют глюкозу, их отличительным признаком является способность гидролизовать аргинин при участии фермента аргининдезаминазы (другое название аргининдигидролаза, КФ 3.5.3.6.):



Стрептококки полости рта выделяют сероводород и метилмеркаптан при деградации цистеина, метионина в составе белков. Участвует фермент цистатионин-бета-лиаза (КФ 4.4.1.8), который также превращает цистеин в пировиноградную кислоту с одновременным выделением аммиака и сероводорода. Реакцию гамма-элиминирования L-метионина с образованием метилмеркаптана, аммиака и альфа-кетобутирата катализирует фермент метионин — γ -лиаза (пиридоксаль-5'-фосфат-зависимый, КФ 4.4.1.11):



Фермент присутствует в анаэробных микроорганизмах: бактерии *Porphyromonas* вызывают разрушение зубов, *Treponema denticola* — заболевания десен.

Метаболизм липидов

Определенную угрозу для СОПР и тканей пародонта представляет выявленная у ряда микроорганизмов липолитическая (лецитиназная) активность. Ферменты фосфолипазы в полости рта могут разрушать фосфолипиды плазматических клеточных мембран названных структур, способствовать проникновению микроорганизмов в глубину ткани и развитию процессов воспаления, которое сопровождается увеличением СРО и ПОЛ.

Активация процессов СРО

Активные формы кислорода в ротовой жидкости появляются в тканях полости рта не только вследствие увеличения СРО. Источником их образования могут быть микроорганизмы: *S. sanguis*, *S. mitis*, *Streptococcus mutans*, *S. salivarium* активно образуют пероксид водорода, который увеличивает уровень СРО в полости рта. Ряд штаммов *Lb. acidophilus* также вырабатывают пероксид водорода, но содержат собственный фермент пероксидазу. Факультативные анаэробные бактерии ферментативно разлагают активные формы кислорода с помощью СОД и каталазы. Каталазная и пероксидазная активности обнаружены у всех аэробных и факультативно анаэробных прокариот. *Bifidobacterium* spp. и *Lb. acidophilus* вырабатывают НАДН-зависимые оксидазу и пероксидазу для удаления пероксида водорода и предот-

вращения гибели клеток в присутствии кислорода. Многие строгие и аэротолерантные анаэробы содержат СОД, но не содержат каталазу: *Clostridium pasteurianum*, *C. acetobutylicum*, *C. oroti-сит*, *Eubacterium limosum*, *Zymobacterium oroticum*, *Butyribacterium rettgeri*, молочнокислые бактерии, относящиеся к роду *Streptococcus* (*S. mutans*, *S. mills*, *S. lactis*, *S. faecalis*, *S. bovis*). Это означает, что они являются источниками повышения супероксида в среде их обитания.

Неферментативные пути

Значительное место в обеспечении АОЗ принадлежит трипептиду глутатиону, состоящему из глутаминовой кислоты, цистеина и глицина:



Восстановительные свойства связаны с присутствием аминокислоты цистеина с легко окисляемой тиольной группой SH. Обычно считают, что грамположительные микроорганизмы не вырабатывают глутатион, а поглощают его из питательной среды. Другие данные указывают, что некоторые грамположительные бактерии (*Enterococcus faecalis* ATCC 29212 или *Streptococcus agalactiae* ATCC 12927) могут синтезировать глутатион. К этой же группе можно отнести и те бактерии родов *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, у которых дисмутация супероксида обеспечивается высоким содержанием Mn(+2).

Биохимические эффекты воздействия продуктов метаболизма микрофлоры на процессы в полости рта

Положительное воздействие

Кислоты, вырабатываемые микрофлорой, подавляют рост попадающих в полость рта из внешней среды стафилококков, кишечной палочки, брюшнотифозных и дизентерийных палочек. Грамотрицательные анаэробные кокки, представленные родом *Veillonella*, участвуют в поддержании КОС в полости рта. Вейллонеллы используют лактат, пируват, снижая кислотность слюны. Концентрация вейллонелл в слюне приблизительно такая же, как зелениющих стрептококков. Вейллонеллы используют лактат, образованный зелениющими стрептококками, оказывая противокариозное действие.

Отрицательное воздействие

Грамположительные *Lactobacillus*, ферментирующие углеводы с образованием лактата, снижают значение рН слюны и буферную емкость в отношении кислот. Это является одним из факторов, способствующих развитию кариеса зубов у человека. Уменьшается активность лизоцима, ЩФ, амилазы, проявляющих свое действие в щелочной среде. В кислой среде изменяется мицеллярное строение слюны и ее минерализующий потенциал. Микроорганизмы потребляют для своей жизнедеятельности фосфаты из фосфолипидов мембран, нарушая свойства мембран и рецепторов. Извлечение фосфатов из ротовой жидкости и эмали зубов нарушает минеральный баланс в полости рта и увеличивает деминерализацию. Развитие заболеваний тканей пародонта и кариеса зубов сопровождается изменением микрофлоры на разных этапах развития патологического процесса (схема 10). Образующийся при метаболизме цистеина сероводород H_2S может связывать ионы металлов в тканях СОПР и слюнных желез: ионы железа присутствуют в цитохромах, цинка в СОД и карбоангидразе, инактивировать СОД, каталазу, снижать активность лактоферрина ротовой жидкости. Меркаптаны создают явление галитоза. Патохимические воздействия изменяются в соответствии с метаболическими особенностями каждого вида микроорганизмов.

Биохимическое действие пробиотиков в полости рта

В полости рта содержатся также непатогенные микроорганизмы — пробиотики, необходимые для поддержания гомеостаза полости рта, всего ж.к.т. и организма.

Представителя лактобактерий гетероферментного вида *L. reuteri* следует отнести к активным пробиотикам (схема 11), способствующим нормализации состояния полости рта: угнетают патогенные микроорганизмы (*Escherichia*, *Clostridium*, *Salmonella*, *Shigella*, *Staphylococcus*), грибы, дрожжи. *L. reuteri* являются индуктором выделения ИЛ-8, ИЛ-12, стимулируют количество $CD\ 4^+$ Т-хелперов, подавляют секрецию цитокинов и экспрессию маркеров созревания, вызванную другими видами лактобактерий. Пробиотическое действие обеспечивается многими механизмами: способностью продуцировать пероксид водорода, биоактивное вещество реутерин (3-гидроксипропа-

наль), который образуется ферментом глицеролдегидратазой (КФ 4.2.1.30) в процессе метаболизма глицерина. Кофакторами, необходимыми для проявления активности фермента, являются витамин В₁₂ и ион калия.

начало процесса	пептострептококки, энтерококки, бактероиды, лактобациллы, актиномицеты
развитие процесса	увеличение количества строгих анаэробов, энтерококков
хронические случаи	полностью заменяют вейлонеллы, фузиформные бактерии, лептотрихии, актиномицеты
поражение пульпы острый процесс	главная роль принадлежит стрептококкам. патогенные стафилококки

Схема 10. Изменение микрофлоры в разные периоды кариозного процесса

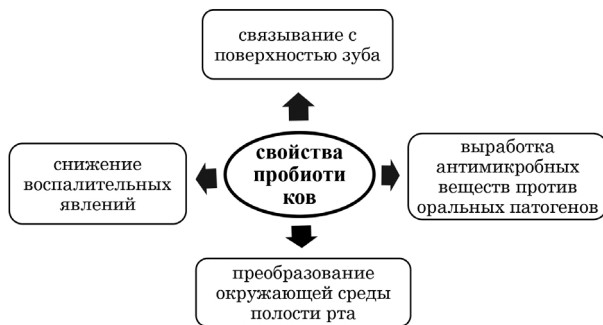


Схема 11. Свойства пробиотиков, позволяющие применять их при заболеваниях полости рта (Шаковец Н.В., 2011)

Сделано предположение, что реутерин может ингибировать активность бактериальной рибонуклеотидной редуктазы, катализирующей первый этап синтеза ДНК. Применение в течение 14 дней пациентами жевательной резинки, содержащей *L. reuteri* в концентрации 10⁸ КОЕ, показало улучшение клинических показателей тканей пародонта. Противовоспалительный эффект важен для пациентов с воспалительными заболеваниями ротоглотки (гингивит, периодонтит, стоматит), кровоточивостью десен и для тех, кто носит брекеты.

Том 2.

БИОХИМИЯ СЛЮНЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЛОСТИ РТА И ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

Глава 9.

Биохимические показатели свободно-радикального окисления и перекисного окисления липидов в слюне в диагностике состояния полости рта

Расцвет и изобилие предвещают опасность и гибель.
Хун Цзычен (XVI-XVII век)

1. Активные формы кислорода в тканях полости рта и ротовой жидкости.
2. Состояние АОЗ и ПОЛ при различных изменениях в полости рта.

Процесс СРО входит в общую систему адаптации организма и может быть отнесен к общим неспецифическим факторам адаптации (схема 12). Основная роль в развитии процессов СРО принадлежит активным формам кислорода.

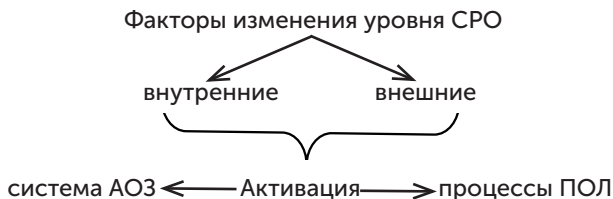


Схема 12. Факторы, влияющие на процесс СРО

Активные формы кислорода в тканях полости рта и ротовой жидкости

Продукты и ферменты СРО выявлены в протоковой слюне, ротовой жидкости, слюнных железах, в тканях пародонта, костной ткани. Количество продуктов ПОЛ изменяется при воспалительных заболеваниях слюнных желез, кариесе, пародонтите, гипосаливации, гиперсаливации, травмах и переломах челюсти, герпетическом стоматите; при напряжении нервной системы,

соматических заболеваниях (табл. 9.1). По сравнению со здоровыми снижается АОЗ, увеличиваются активность СОД, содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида (МДА).

Таблица 9.1
Уровень продуктов ПОЛ в слюне студентов (Павлова М.М., 2019)

Продукты ПОЛ	Утро	После лекции	После 4 часов практического занятия
МДА, нмоль/л	$0,33 \pm 0,04$	$0,39 \pm 0,05$	$0,45 \pm 0,06$
ДК, нмоль/л	$0,07 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,03$	$0,1 \pm 0,04$

Перекиси липидов играют значительную роль в развитии поражений пародонта, непосредственно воздействуя на околозубные ткани, изменяют состав и физико-химические свойства слюны. Условие повышения АОЗ — отсутствие диспропорции в активности СОД и каталазы. Ниже представлено перечисление патохимических изменений.

1. Окисление HS-групп (глутатион, липоевая кислота, активные центры СДГ, Гл-6-ф ДГ, 3-ф глицеральд ДГ) —> снижение АОЗ, метаболизма.

2. Развитие ПОЛ —> окисление белковых структур, липидов мембран.

3. Изменение свойств рецепторов, мембран: лизосомальная —> выделение лизосомальных ферментов; ЭПР —> увеличение продукции активных форм кислорода; плазматическая —> дезорганизация систем транспорта ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ; ядерная —> торможение биосинтеза белков, нуклеиновых кислот; митохондриальная —> нарушениями ферментных систем дыхания, биосинтеза АТФ.

Активность АОЗ и ПОЛ при различных состояниях полости рта

Адентии

Адентия — патологическое состояние в организме человека при частичном или полном отсутствии зубов на одной или обеих челюстях. Различают два вида адентий: первичная физиологическая адентия и вторичная адентия. Вторичная полная адентия — потеря всех зубов при изначальном их наличии, возникает вследствие стоматологических заболеваний: кариеса, пародон-

тата, хирургического удаления зубов, травмы. Изучение активности ферментов АОЗ и содержания МДА в ротовой жидкости при адентиях у детей (возраст 7-8 лет) и пожилых людей (старше 65 лет) выявило отличия в развитии ответных реакций (табл. 9.2).

Таблица 9.2

Показатели ПОЛ у детей и пожилых людей при адентиях
(Волжин О.О., 2005)

Изучаемые параметры	Дети	Пожилые
активность СОД	увеличение	снижение
активность каталазы	снижение	возрастание
содержание МДА	увеличение	увеличение

В обоих случаях увеличивается содержание МДА, конечного продукта ПОЛ, но у детей снижается активность АОЗ второго звена (каталазы), а у пожилых — начального звена (СОД). Любая адентия у пожилых людей приводит к активации СРО в ротовой жидкости.

Терапевтическое лечение

Наличие процесса хемилюминесценции (ХЛ) в ротовой жидкости свидетельствует, что происходят реакции образования АФК. Метод основан на инициации активных форм кислорода ионами $F(+2)$ и регистрации прибором биохемилюминометром биолуминесценции в присутствии люминола. У здоровых людей величина спонтанного свечения слюны составляет 0,95 усл. ед. (0,07-1,9), светосумма свечения — 2,57 усл. ед. (1,71-3,19). Терапевтическое лечение (проведение анестезии, санация и пломбирование зуба) сопровождается изменением уровня СРО в полости рта. Зафиксировано увеличение на 134% (в 2,25 раза) светосуммы хемилюминесценции ротовой жидкости после терапевтического лечения зубов. Содержание продуктов ПОЛ и хемилюминесценция всех биологических жидкостей организма связаны с состоянием организма, коррелируют показатели слюны, крови, мочи.

Стоматологическая имплантация

Изучение причин, приводящих к осложнениям при имплантации, выявило, что изменение процессов ПОЛ и АОЗ является значимым патогенетическим звеном. У пациентов после опера-

ций стоматологической имплантации отмечена обратная корреляционная зависимость между изменениями показателей в системах ПОЛ и АОЗ. Активность ферментов АОЗ снижается в основном на 3-7 послеоперационных суток. Неосложненное течение послеоперационного периода характеризуется нормализацией показателей ПОЛ и АОЗ к 21-м суткам, осложненное — отсутствием нормализации показателей ПОЛ и АОЗ между 7-ми и 21-ми сутками (Хышов В.Б. Калашникова О.Ю., 2008) Предложен способ прогнозирования осложнений стоматологической имплантации по показателям ПОЛ и обмена глутатиона. Нарастание уровня окисленных форм глутатиона в 1,5-2 раза приводит к нарушению функционирования всех антирадикальных систем. Выявлена корреляционная зависимость между развитием реакций воспаления в периимплантатных тканях в раннем послеоперационном периоде и повышенной концентрацией МДА и других продуктов ПОЛ (табл. 9.3). При выявлении в предоперационном периоде изменений со стороны ПОЛ и функционирования систем глутатиона следует рекомендовать антиоксидантную терапию.

Таблица 9.3

Клинико-диагностическое значение определение показателей ПОЛ
при имплантации (Саранчина Э.Б., 2008)

Уровень увеличения	Время контроля: 3-7-е сутки послеоперационного периода
в 1,5-2 раза	возможна компенсация функционирования антирадикальных систем и обратимость реакции отторжения имплантатов.
в 2 раза и более	необратимость (декомпенсация) начавшейся реакции отторжения имплантатов.

Ортодонтическая аппаратура

Ортодонтические аппараты существенно влияют на состав, секрецию ферментов и защитные свойства слюны, создают в ротовой полости дополнительные замкнутые и полузамкнутые пространства, препятствующие удалению остатков пищи и становятся местом обитания патогенной микрофлоры. При наличии в ротовой полости ортодонтических пластинок и брекет-систем снижаются активность каталазы до 30% и 50% соответственно, а глутатионредуктазы — до 25-30%. Активность церулоплазми-

на в слюне у детей с ортодонтическими пластинками снижена на 31% по сравнению с пациентами, имеющими брекет-системы в полости рта. Обнаружена также динамика изменения в слюне микроэлементов, принимающих участие в АОЗ: снижение цинка и увеличение меди и марганца. Через две недели после установки брекет-системы происходит увеличение интенсивности хемилюминесценции ротовой жидкости, которое свидетельствует об активации процессов СРО (табл. 9.4).

Таблица 9.4

Изменение интенсивности хемилюминесценции ротовой жидкости через две недели после установки брекет-системы
(Каминская Л.А., 2008)

Пациенты	Величина БХЛ, кванты света
контрольная группа	474.5 ± 71,17*
установлена брекет- системой	519,9 ± 41.09*

Примечание: * — $p < 0.05$.

Для уменьшения продукции активных форм кислорода при заболеваниях полости рта, проведении терапевтического лечения или установки ортодонтической аппаратуры можно рекомендовать пациентам принимать прямые антиоксиданты: аскорбиновую кислоту, токоферол. Заметный эффект воздействия на ПОЛ и АОО слюны получен в случае применения перфторана, плазмозаменителя с газотранспортной функцией.

Для оценки уровня СРО в полости рта и активности АОО могут быть рекомендованы биохимические исследования (табл. 9.5).

Таблица 9.5

Биохимическая панель для оценки уровня СРО и активности АОО в ротовой жидкости

Ферменты	Органические соединения
Супероксиддисмутаза	Общий белок
Каталаза	Церулоплазмин
Глутатионпероксидаза	Глутатион окисленный и восстанов- ленный
Глутатионредуктаза	Малоновый диальдегид
Лактопероксидаза	Витамин С
Физико-химическое исследование: интенсивность хемилюминесценции	

Глава 10.

Биохимические свойства ротовой жидкости при использовании гигиенических средств для полости рта

*Надо знать обо всем понемножку,
но все о немногом.*
К.А.Тимирязев

1. Биохимические свойства компонентов средств гигиены и профилактики полости рта (подсластители синтетические, природные).
2. Биохимические показатели ротовой жидкости при использовании жевательных резинок.
3. Профилактическое, лечебное воздействие жевательных резинок.
4. Отрицательное воздействие жевательных резинок на процессы в полости рта. Стимуляторы образования слюны.
5. Жидкие средства гигиены полости рта в поддержании и коррекции биохимических процессов и состава ротовой жидкости.
6. Ополаскиватели.
7. Биохимические панели для исследования клинических эффектов гигиенических и профилактических средств для полости рта.

Средства гигиены и профилактики полости представлены несколькими видами: зубные пасты, ополаскиватели, адгезивные средства, жевательные резинки. В основе применения всех препаратов лежат общие принципы антибактериального действия, направленного на патогенную микрофлору полости рта; поддержание или восстановление физиологической саливации; сохранение минерализующей, буферной, трофической, защитной функций слюны.

Биохимические свойства основных компонентов средств гигиены и профилактики полости рта

Подсластители

Выбор подсластителя — не только проблема качества вкуса, но и биологическая, поскольку в организме подсластители подвергаются метаболизму. Для создания вкуса абсолютно исключаются углеводы, усвояемые микроорганизмами: сахароза, глюкоза, фруктоза. *Природные подсластители* — многоатомные спирты, наиболее желательные добавки в составе жевательных резинок (табл. 10.1). В печени все многоатомные спирты фосфорилируются, далее подвергаются окислению.

Таблица 10.1
Подсластители жевательных резинок

Синтетические		Природные многоатомные спирты	
Название	Шифр*	Название	Шифр*
сахарин	E 954	ксилит	E967
ацетилсульфам-К (сунет)	E950	сорбит	E 420
аспартам	E951	изомальт	E965
сукралоза	E955	маннит	E-421

Примечание: * — обозначение в системе пищевых добавок.

Сорбитол, маннитол

Фармакологическое действие — противоотечное, диуретическое. Повышают осмотическое давление плазмы крови, осмотическое давление в канальцах, фильтруются почками без последующей канальцевой реабсорбции, препятствуют реабсорбции воды, увеличивают объем мочи, натрийурез без увеличения калийуреза. В печени сорбитолдегидрогеназа (КФ1.1.1.14) окисляет сорбитол-6-ф, маннитолдегидрогеназа-маннитол-1-фосфат (известны НАД⁺, НАДФ⁺, цитохром-зависимые), образуется фр-6-ф, которая, превращаясь в Гл-6-ф, участвует во всех метаболических путях обмена.

Ксилит вступает в обмен в организме человека вместе с другими эндогенными пентозами. В печени фосфорилируется и окисляется в ксилулозо-5-фосфат, естественный промежуточ-

ный продукт углеводного обмена в ПФЦ. Отмечено усиление поглощения кислорода и подавление образования ацетоуксусной кислоты тканью печени — антикетогенное действие. Антибактериальное действие проявляет 20%-ый раствор ксилита, полностью ингибирует рост *P. gingivalis*. В составе средств для полости рта действие распространяется на стрептококки, бактерии *Clostridium butyricum* и *Lactobacillus bulgaricus*.

Биохимические показатели ротовой жидкости при использовании жевательных резинок

Профилактическое, лечебное воздействие жевательных резинок

Направлено на уменьшение активности патогенной микрофлоры полости рта, создание противокариозного эффекта. Процесс жевания резинки стимулирует слюноотделение, увеличивается выделение биоактивных веществ, участвующих в нормализации деятельности ж.к.т., нормализует pH слюны (табл. 10.2).

Таблица 10.2

Скорость саливации и значение pH смешанной слюны при использовании жевательной резинки XYLITOL a- Project (Кисельникова Л.П., 2009)

Условия определения	Объем слюны (мл/мин.)	Величина pH	Буферная емкость	
			мгHCl/мл слюны	мгNaOH/мл слюны
до жевания	$0,44 \pm 0,06$	$6,31 \pm 0,07$	$0,85 \pm 0,06$	$0,55 \pm 0,04$
жевание однократное	$0,77 \pm 0,13$	$6,60 \pm 0,09$	$1,15 \pm 0,21$	$0,93 \pm 0,13$

Компоненты состава жевательной резинки при определенном подборе могут оказывать протекторное или лечебное действие. Употребление резинки «Орбит детский» исследовали для оценки ее влияния на кислотность желудочного сока у детей с язвенной болезнью желудка (табл. 10.3). Рациональное применение жевательной резинки больными в течение 1 мес. нормализует кислотность желудочного сока (Рединова Т.Л., 2004). В клиническом исследовании (Галиулин М.В., 2009) показано влияние жевательной резинки «Дирол с ксилитом» на структурные свойства смешанной слюны, нарушенные при приеме сахарозы.

Таблица 10.3

Изменение скорости слюноотделения и величины pH под влиянием жевательной резинки «Орбит-детский» (Воронин П.А., 2007)

Показатель	Применение жевательной резинки у детей	
	здоровые	язвенная болезнь
скорость слюноотделения	увеличение в 2 раза	увеличение в 1,4 раза
базовый pH 6,99-7,05	7,75±0,03	7,50±0,01

Фторсодержащие жевательные резинки

Резинки Fluorette оказывали не только лечебный эффект, являясь источником иона фторида, необходимого для поддержания свойств эмали, но и антиоксидантное действие. Месячное применение выявило достоверное уменьшение продуктов ПОЛ и АОО, нормализацию оптической плотности слюны, повышение которой обусловлено присутствием микрофлоры и изменением мицеллярного строения слюны (Кисельникова Л.П., 1998).

Отрицательное воздействие жевательных резинок на полость рта

Стоматологи, изучавшие «механику» длительного процесса жевания резинок, отмечают отличие его силой и постоянством жевательных усилий от физиологического жевания пищи, короткой фазой окклюзии и более длинной фазой открывания рта. У лиц с заболеваниями пародонта возможна гипертрофия жевательных мышц, перегрузка пародонта, височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС). Возникают более широкий размах боковых движений нижней челюсти, мышечная усталость, дисфункции ВНЧС, развитие застойной гиперемии в тканях пародонта, увеличение внешнего давления круговой мышцы губ на зубы. Монотонное механическое воздействие жевательной резинки на ткани пародонта вызывает в них увеличение объемной скорости кровотока в 2-6 раз, с чем не справляется дренажная система, и это приводит к развивающейся застойной гиперемии. Развивается компенсаторная вазоконстрикция в пародонте. Использование резинок несколько раз в день детьми 9-12 лет может повысить риск развития воспалительных заболеваний пародонта (табл. 10.4).

Таблица 10.4

Исследование влияния использования жевательной резинки на кровоснабжение жевательных мышц (Логацкая Е.В., 2005)

Режим жевания	Время эксперимента	Характер изменения слюноотделения
Регулярное, более 3-х жевательных резинок в день	через 1-3 мес.	снижение скорости нестимулированного на 19-46%
Увеличение срока употребления резинок	через 3 мес.	степень стимуляции становится меньше, чем в начале исследования, на 14,8-55,3%

Недостатком применения жевательной резинки является активная продукция желудочного сока, которая возникает в процессе жевания, особенно неблагоприятно действующая на тощак. В связи с этим были разработаны режимы для оптимального использования жевательной резинки в качестве гнатотренинга. (Логинова Н.К., 2003).

Побочное патогенное воздействие карбамида

Употребление резинок Orbit и Stimorol сопровождается положительным действием на состав ротовой жидкости и увеличивает концентрацию мочевины в смешанной слюне на 11-31,9%, а резинки Dirol с карбамидом — в 4,2 раза, что может способствовать увеличению активности микрофлоры, продуцирующей аммиак (Румянцев В.А., 2005).

Нежелательное изменение концентрации кальция и фосфата

Обнаружено снижение концентрации кальция в смешанной слюне к 20-й минуте употребления. Концентрация фосфатов в смешанной слюне снижается во время употребления резинок на 58,3-63%. Применение жевательной резинки следует ограничивать при заболеваниях пародонта, не рекомендуется лицам с заболеваниями желудка.

Жидкие средства гигиены полости рта в поддержании и коррекции биохимических процессов и состава ротовой жидкости

Ополаскиватели

Представляют собой жидкие многокомпонентные растворы, которые содержат биологически совместимые между собой активные вещества, способные оказывать профилактическое или лечебное действие в полости рта. Особенностью является спо-

способность проникать в труднодоступные участки полости рта. Наибольшее значение имеют препараты с противовоспалительным, регенирирующим, противокариозным комплексным действием.

Восстановление АОЗ в полости рта ополаскивателями

Одним из таких является ополаскиватель, содержащий триклозан, комплекс экстрактов бадана, розмарина и ромашки. Проведены испытания скорости возникновения эффектов и длительности их сохранения на образцах ротовой жидкости пациентов от 18 до 27 лет с клинически интактным пародонтом. Эффект продолжается в течение 3-4 недель после применения: снижение диеновых конъюгатов, увеличение активности СОД и каталазы (Донцова Д.А., 2010, 2012). Положительная динамика клинических симптомов, подтвержденная результатами индексной оценки и микроскопической картины ротовой жидкости, доказала эффективность ополаскивателя для полости рта на основе аргинина, лактата кальция и экстрактов лекарственных растений (Токмакова С. И., 2019).

Возможные негативные эффекты ополаскивателей

Могут снижаться протективные свойства ротовой жидкости даже при однократном применении, например, обнаружена отрицательная динамика для церулоплазмينا, СОД, глутатионредуктазы. Рекомендуем обратиться к исследованию влияния большого ряда ополаскивателей на ферменты ротовой жидкости (Сторожук И.А., 2009; Русских И.С., 2019).

Биохимическая панель исследования клинических эффектов гигиенических и профилактических средств для полости рта

Биохимическая панель, которую можно предложить, включает известный стандартный набор исследований (табл. 10.5). Выбор определений зависит от состава и направления действия препарата.

Таблица 10.5

Биохимическая панель исследования клинических эффектов
гигиенических и профилактических средств для полости рта

Измеряемые показатели	
Сиалометрия	
Физико-химические свойства	вязкость, pH, буферная емкость
Белки слюны	общий белок, альбумин
	ферменты АОЗ, амилаза, ЩФ
	иммуноглобулины, интерлейкины
Низкомолекулярные вещества	глюкоза
	мочевина
	малоновый диальдегид
Электролиты	кальций, фосфат, хлориды

Глава 11.

Биохимические свойства слюны при использовании зубных паст

*Паста для кошек очень отличается от человеческой.
Зубная паста для людей вызывает отвращение у кошек.
(<http://koshsp.ru/zubchist.php>)*

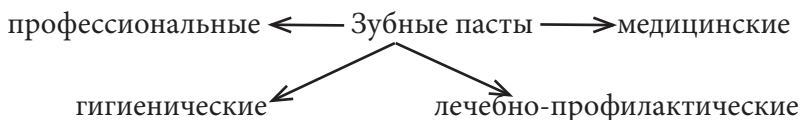
*С каждым годом зубные пасты становятся все лучше,
а зубы все хуже.
(юмор из Интернета)*

*Нанесите небольшой слой зубной пасты на бриллианты
(если таковые у вас имеются) и аккуратно почистите
их зубной щеткой, добавляя немного воды.
(рекомендация из Интернета)*

1. Клинико-биохимическое обоснование классификации зубных паст. Биохимическое обоснование выбора компонентов и их физико-химических свойств для создания зубных паст различного направления.
2. Биохимические показатели слюны при использовании зубных паст различного клинического назначения.
3. Диагностические биохимические лабораторные панели для изучения действия зубных паст.

Клинико-биохимическое обоснование классификации паст

Зубные пасты — незаменимые средства для полости рта. Выделяют 4 основных вида в зависимости от направления их применения:



Активные добавки в составе паст по назначению можно разделить на несколько групп (схема 13).



Схема 13. Функции активных добавок в составе зубных паст

Ферменты в составе зубных паст

Специфичность ферментов делает их высокоэффективными лекарственными препаратами, действие которых можно считать целенаправленным, особенно для ферментов, проявляющих абсолютную субстратную специфичность. Специфичность — главная особенность белка-фермента, означает способность катализировать только один-единственный тип реакции (специфичность по реакции).

Спектр применения ферментов в зубных пастах непрерывно расширяется. Для использования предложены ферменты различных классов, но преобладают гидролазы (табл. 11.1). Все ферменты обсуждались (см. гл. 4).

Таблица 11.1
Ферменты в составе зубных паст, биохимическое действие

Класс	Название фермента	Биохимическое действие
оксидо-редуктазы	глюкозооксидаза	окисление глюкозы сопровождается образованием H_2O_2
	лактопероксидаза	продукция H_2O_2
	лактатдегидрогеназа	лактат $\longleftrightarrow$ пируват
Гидролазы	протеаза	гидролиз белков, пептидов
	декстраназа, амилаза амилоглюкозидаза,	гидролиз α -гликозидных связей в полисахаридах, олигосахаридах
	рибонуклеаза, дезокси-рибонуклеаза	гидролиз β -гликозидных связей в нуклеотидах и нуклеиновых кислотах
	лизоцим	антибактериальное действие, разрушение клеточных мембран микроорганизмов полости рта

Основные направления действия ферментов в составе зубных паст:

- оказывают бактерицидное и бактериостатическое, антивирусное действие прямое или опосредованное;
- растворяют органический материал зубного налета, не повреждая при этом живые ткани;
- проявляют антиоксидантное действие, нормализуя АОЗ полости рта и уменьшая уровень СРО.

Биохимические показатели слюны при использовании зубных паст различного клинического назначения

Зубные пасты клинического назначения призваны восстанавливать обнаруженные врачом изменения минерального состава эмали или отклонения биохимических параметров ротовой жидкости. В качестве примера можно привести изучение биохимических параметров ротовой жидкости при действии двух паст Blend-a-Med. Применение сопровождалось, что чрезвычайно важно, снижением содержания лейкоцитов в ротовой жидкости и, следовательно, снижением уровня воспалительных процессов (табл. 11.2).

Таблица 11.2

Биохимические показатели ротовой жидкости при использовании зубных паст (Кисельникова Л.П., 2008)

Исследуемый показатель ротовой жидкости	Показатели до и после окончания исследования			
	Blend-a-Med защита от кариеса		Blend-a-Med Complete	
	до	после	до	после
Отношение Са/фосфат	$0,29 \pm 0,05$	$0,28 \pm 0,09$	$0,29 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,03$
Лейкоциты	100% условно	72% (снижение)	100% условно	67% (снижение)

При обследовании двух групп студентов с санированной полостью рта, использующих постоянно различные виды зубных паст, выявлены достоверные отличия в группах с низким уровнем КПУ (табл. 11.3).

Таблица 11.3

Выбор зубной пасты, индекс КПУ (Каминская Л.А., 2018)

Доля студентов (%) с различным индексом КПУ		
Низкий уровень КПУ	Средний уровень КПУ	Высокий уровень КПУ
Зубная паста SPLAT (n = 35)		
32%	36%	32%
Зубная паста Colgate (n = 40)		
19%	48%	33%

В составе SPLAT присутствуют лактат кальция, цитрат цинка, гидроксиапатит, фермент папаин; в составе Colgate — карбонат кальция, монофторфосфат натрия, соли магния, экстракт прополиса, лимонен. У каждого состава есть свои достоинства.

Обоснование применения зубных паст при различных показателях pH ротовой жидкости

Сохранение КОС ротовой жидкости является залогом функционального состояния ГСБ, активности ферментов слюны, соотношения процессов деминерализации и реминерализации эмали, поддержания нормальной микрофлоры полости рта. Показана возможность применять пасты в коррекции КОС полости рта, в том числе у беременных (табл. 11.4).

Таблица 11.4

Коррекция КОС ротовой жидкости зубными пастами у беременных женщин (Лукиных Л.М., 2003)

Значение pH ротовой жидкости в течение беременности	1 группа	2 группа
Начало обращения	6,8-7,5	ниже 6,8
Рекомендованные пасты	«нейтральные»	«щелочные»
	Blend-a-med, Oral-B, Colgate, Colgate Total, Colgate Fresh, Colgate Herbal	Colgate Total Fresh Stripe, Colgate Total Whitening, Colgate Herbal White, Colgate Triple Action

Зубные пасты с минерализующим эффектом

Реминерализация эмали возможна пока сохраняется неизменная белковая матрица. В этом случае она способна соединяться с ионами кальция и фосфата с дальнейшим образованием кристаллов гидроксиапатита. В начальной стадии кариеса (стадия белого пятна) возникают свободные микропространства за счет частичной резорбции минеральных веществ эмали, но сохранена матрица, необходимая для реминерализации.

Механизм восстановления минеральной структуры эмали включает 3 этапа:

- 1) перемещение ионов из слюны в гидратированный слой на поверхности кристалла эмали;
- 2) из гидратированного слоя на поверхность кристалла;
- 3) с поверхности кристалла гидроксиапатита в более глубокие слои кристаллической решетки, где образовались нарушения единой кристаллической структуры.

Происходит внутрикристаллический обмен. Первый этап занимает несколько минут, а третий длится десятки дней. Поэтому важно увеличить поступление и задержку кальция на поверхности зуба. Ионы фторида взаимодействуют с ионами кальция, присутствующими в слюне, формируют на поверхности зубов кристаллы фторида кальция CaF_2 , устойчивые к действию кислой среды. Зуб приобретает защиту в ситуации «кислотного взрыва». Одновременно ионы фториды образуют в поверхностных слоях эмали фторопатит, также устойчивый к действию агрессивных факторов полости рта. Наиболее эффективными в этом плане являются лечебно-профилактические средства, в состав которых входят ионы фторида, кальция, фосфата, необходимые для реминерализации эмали зуба. Применение подобного состава гигиенических паст в качестве ежедневных достаточно проблематично, может быть даже нежелательно из-за ряда побочных действий иона фторида на метаболические процессы в тканях полости рта и организме (см. гл. 7). Согласно рекомендациям ВОЗ, зубные пасты должны содержать 500-1500 ppm фторид-иона, что соответствует 0,05-0,15%. В зубных пастах для насыщения твердых тканей зуба фторидом используют концентрации, не превышающие 2% в тубе, эффективно действуют также зубные пасты, содержащие 1-3 мг фтора в 1 г пасты. Источ-

ники кальция в противокариозных зубных пастах могут быть органического и неорганического происхождения (табл. 11.5).

Таблица 11.5
Источники кальция в составе зубных паст

	Соль кальция	Образующая соль кислота	Участие кислоты в метаболическом процессе
1	глицерофосфат кальция	3-ф-глицериновая	субстрат гликолиза
2	глюконат кальция	глюконовая	субстрат пентозного цикла
3	лактат кальция	молочная	конечный продукт гликолиза, субстрат глюконеогенеза
4	цитрат кальция	лимонная	субстрат цикла Кребса, необходим для минерализации костной ткани
5	пантотенат кальция (вит. B5)	пантотеновая	дипептид, образует HS-Коэнзим А, активатор и переносчик карбоновых кислот в клетке, в первую очередь, Ацетил КоА. Участвует в обмене углеводов, аминокислот, липидов, синтезе холестерина, гистамина, ацетилхолина, гемоглобина, обмене жирных кислот, кетоновых тел.

Соединения (1-5) — соли органических кислот, метаболитов биохимических реакций или незаменимых биоактивных веществ. Особое место занимает синтетический гидроксиапатит. В организме человека и животных основу минерального матрикса костной ткани составляет гидроксиапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. В таблице 11.6 приведены оптимальные концентрации веществ в слюне, которые способствуют созданию в кристаллах гидроксиапатита близкое к физиологическому соотношение Ca/P (1,67).

Таблица 11.6
Оптимальные концентрации органических соединений для обеспечения минерализующего потенциала слюны (in vitro) (Бельская Л.В., 2011)

Добавленное вещество	Концентрация		Отношение Ca/P
	г/л	ммоль/л	
глюкоза	1,08	5,5	1,74
глутамат	0,107	0,72	1,77
серин	0,128	1,12	1,79

Аминокислоты замедляют процесс кристаллизации, возможно, за счет адгезии на поверхности растущего кристалла и комплексообразования. Белок может действовать как стабилизатор мицеллы («белковая защита») и снижает скорость образования кристалла с участием «защищенных» ионов.

Скорость реминерализации эмали

Для оценки используют значения КОСРЭ-теста (Рединова Т.Л., Леонтьев В.К., Овруцкий Г.Д., 1982). Общий подход к выбору состава зубных паст различного назначения проанализирован в таблице 11.7.

Таблица 11.7
Состав лечебно-профилактических паст различного назначения

Лечебно-профилактическое воздействие зубной пасты	Основной состав пасты
на ткани пародонта и слизистую оболочку полости рта	антисептики, противовоспалительные, кровоостанавливающие средства, ферменты соли кальция; фосфаты, биологически активные вещества (витамины, биостимуляторы, экстракты лекарственных растений, комплексы микроэлементов)
на процесс минерализации	соединения кальция, фтора, фосфаты, комплексы макро- и микроэлементов, ферменты
снижение образования зубного камня	ингибиторы кристаллизации, абразивные вещества
снижение образования зубной бляшки	антисептики, ферменты комплексы макро- и микроэлементов, соединения фтора
снижение чувствительности твердых тканей зуба	соли калия, стронция
дезодорирующее	антисептики, ферменты

Для выбора целенаправленного применения зубных паст, оценки клинического эффекта действия можно рекомендовать комплекс стандартных биохимических исследований (табл. 11.8).

Таблица 11.8

**Диагностические биохимические лабораторные панели
для изучения действия зубных паст**

Направление действия	Исследуемые показатели
Нормализация слюноотделения	сиалометрия (скорость слюноотделения),
Нормализация КОС	физико-химические свойства слюны (плотность, вязкость, электропроводность)
Минерализующая функция	pH ротовой жидкости, буферная емкость, мочевины, хлориды
Антиоксидантное действие	кальций, фосфат, величина порога коагуляции слюны, щелочная фосфатаза
Противовоспалительное действие	глутатион (окисленный / восстановленный), церулоплазмин, активность ферментов АОЗ (СОД, каталаза, ГПО, глутатионредуктаза), интенсивность хемилюминесценции
Противомикробное действие	общий белок, альбумин, мочевая кислота, С-реактивный белок, церулоплазмин, α1-антитрипсин, активность ферментов АОЗ
мукозальный иммунитет	активность каталазы, ЛДГ, лактат, лизоцим, мочевая кислота, лейкоциты в слюне, посев на микрофлору
	иммунные белки (Ig A, sIgA и др.)

Глава 12.

Биохимические исследования слюны при заболеваниях пародонта

В учении важно быть сосредоточенным...

Хун Цзычен (XVI-XVII век)

1. Факторы в этиологии и патогенезе заболеваний пародонта.
2. Механизмы биохимических изменений в тканях пародонта и слюне.
3. Изменение биохимических процессов в костной ткани пародонта.
4. Определение при пародонтите в биологических жидкостях организма метаболитов и продуктов обмена соединительной ткани.
5. Маркеры ремоделирования костной ткани пародонта в слюне.
6. Особенности биохимических процессов в соединительной ткани при пародонтите.

Факторы в этиологии и патогенезе заболеваний пародонта

Пародонт (древне-греч. *пара-* — около, *одоус* — зуб) — сложный морфофункциональный комплекс тканей, окружающих и удерживающих зуб в альвеоле. Объединяет анатомо-морфологические структуры, имеющие генетическую и функциональную общность: десна с надкостницей, периодонт, кость альвеолы и ткани зуба. Функции пародонта: опорно-удерживающая, амортизирующая, трофическая, пластическая, барьерная, рефлекторная регуляция. Воспалительное заболевание тканей пародонта, характеризующееся прогрессирующим разрушением нормальной структуры альвеолярного отростка челюсти, носит название «пародонтит». Выделяют множество факторов развития пародонтита, которые в значительной степени усиливают действие друг друга. Бактериальная агрессия является одним из инициирующих факторов в развитии заболеваний пародонта, вызывает различные формы поражения пародонтального комплекса (Гаража Н.Н., 2006). Предложены два основных механизма развития патологических процессов в пародонте: а) влияние микробиоты

биотопы полости рта и ее продуктов; б) влияние медиаторов воспаления. Одновременно выделяют роль генетических, средовых факторов и наличие полиморбидной патологии.

Механизмы биохимических изменений в тканях пародонта и слюне (ротовой жидкости)

При пародонтите соединительная ткань десны содержит значительное количество лимфоплазмоцеллюлярного инфильтрата, что свидетельствует об иммунологической перестройке тканей. Наблюдается накопление в строме десны комплексов антиген—антитело, увеличение эозинофилов, числа тучных клеток. Активная дегрануляция указывает на изменения уровня метаболизма в тканях пародонта. Развивается воспаление-типовой общепатологический процесс, начинается как ответная реакция на местное повреждение (схема 14).

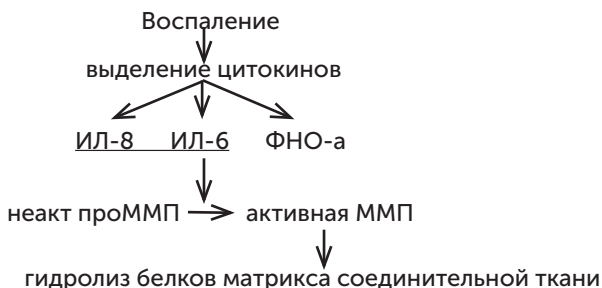
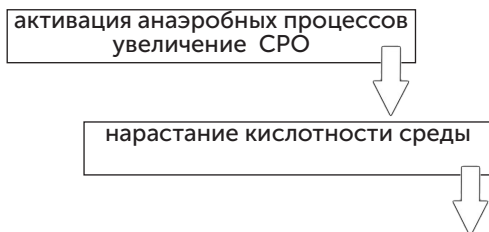


Схема 14. Выделение цитокинов и изменение активности ферментов при развитии воспаления в тканях пародонта

Особая роль в развитии патохимических изменений принадлежит процессам СРО (схема 15). Накопление продуктов ПОЛ в клетках и структурах соединительной ткани вызывает серьезные изменения метаболизма. Развиваются патохимические процессы, приводящие к разрушению пародонта (схема 14.3).



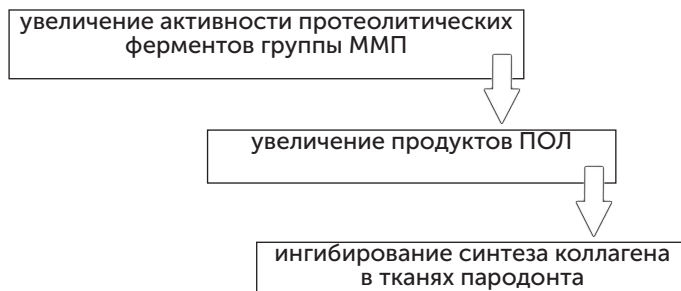


Схема 15. Изменения метаболизма в тканях пародонта в процесс СРО
(источник: <http://meduniver.com/Medical/stomatologia/588.html> MedUniver)

Клетки и межклеточный матрикс соединительной ткани отличаются низким содержанием ферментов АОЗ, водорастворимых и липидных антиоксидантов, вследствие этого возникает низкая устойчивость к избытку продуктов ПОЛ. Присутствует высокая степень готовности к СРО уже при развитии ХГП легкой степени тяжести: показатели максимума вспышки и площади хемилюминесценции возрастают на 36-40%; при тяжелом течении достигают 180-200% от значений контрольной группы (Севостьянов И.А., 2017). При ХГП в начальный период увеличивается активность ферментного звена АОС смешанной слюны. Наиболее выраженный рост активности отмечался для ГР на 24%, при дальнейшем прогрессировании заболевания снижаются активности каталазы, СОД, ГПО на 37-53% (Виниченко Е.Л., 2017). Последовательность развития патохимических процессов в тканях пародонта при активации СРО и ПОЛ представлена на схеме 16.

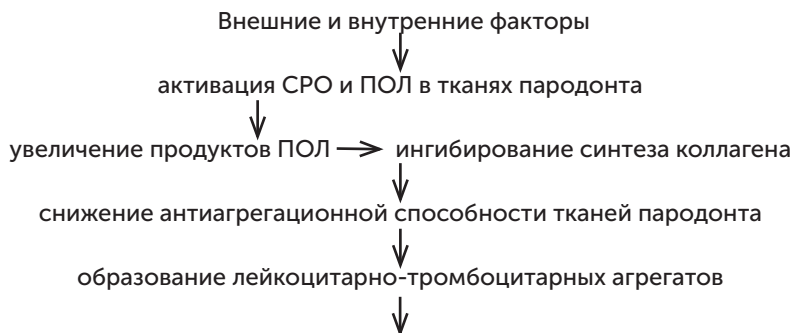




Схема 16. Последовательность развития патохимических процессов в тканях пародонта при активации СРО и ПОЛ

Костная ткань

Резорбция костной ткани происходит с участием остеокластов и мононуклеарных клеток типа макрофагов. Изменяется направление процесса ремоделирования костной ткани: функция остеобластов снижается, остеокластов активируется, они выделяют ферменты гидролиза органической части костного матрикса. Активируются КФ, карбоангидраза, ЛДГ, которые создают локальное повышение кислотности, способствующее растворению минерального компонента костной ткани. Из костной ткани межзубных перегородок вымывается кальций, нарушается структура коллагена — основного белка матрикса соединительной ткани. С возрастом всё это приводит к неполноценной костной составляющей пародонта и редукции челюстных костей.

Изменение биохимических процессов в тканях пародонта

Биохимические изменения в соединительной ткани пародонта при пародонтите. Изменение активности протеолитических ферментов, разрушающих белки соединительной ткани

Одновременно с резорбцией минеральной части пародонта происходит разрушение матрикса — белков и протеогликанов. Деструкция соединительной ткани пародонта начинается с деградации ПГ, которые характеризуются высокой метаболической активностью и присутствуют в составе межклеточного вещества многослойного плоского эпителия десны, предотвращают проникновение инфекции и токсинов в подлежащую ткань. Актив-

вируются коллагеназа, матриксные металлопротеиназы (ММП), трипсиноподобные и другие протеолитические ферменты. Доказательством деструкции в тканях пародонта является увеличение в несколько раз в крови и слюне уровня сиаловых кислот, источником которых являются деполимеризованные гликопротеины межклеточного матрикса. Гидролиз коллагена происходит под влиянием фермента коллагеназы. У пациентов с интактным пародонтом коллагеназная активность в десневой жидкости отсутствует, но по мере развития заболевания пародонта (гингивит → пародонтит) происходит увеличение активности этого фермента (табл. 12.1). При пародонтитах выявлено наличие прямой корреляционной связи между активностью эластазы и содержанием ГАГ в ротовой жидкости.

Таблица 12.1
Коллагеназная активность в смешанной слюне взрослых здоровых и больных с воспалением тканей пародонта (Езикин Т.И., 1991)

Пациенты	Коллагеназная активность (мг коллагена / мг белка)	
	Биологические жидкости	
	десневая	ротовая
здоровые	нет	$3,29 \pm 0,81$
гингивит	$43,7 \pm 7,8$	$7,08 \pm 1,84$
начальная стадия пародонтита	$50,5 \pm 14,9$	$11,5 \pm 1,58$
среднетяжелая стадия пародонтита	$100,5 \pm 21,4$	$17,4 \pm 1,65$

Исследование биохимического состава ротовой жидкости для оценки тяжести заболеваний пародонта

Биохимические исследования ротовой жидкости при пародонтите проводят во многих направлениях, охватывающих оценку метаболических процессов в тканях пародонта, состояние внеклеточного матрикса (белки, минеральные вещества, протеогликаны).

Определение метаболитов и продуктов обмена соединительной ткани

Аминокислоты белков соединительной ткани

В первую очередь, касается определения оксипролина (гидроксипролина). Только для белков соединительной ткани, особенно коллагена, специфично присутствие гидроксипролина, который

не имеет кодирующего кодона и образуется при формировании коллагена из пролина в реакции гидроксирования ферментом пролингидроксилазой (коферменты витамин С, ион железа). Появление оксипролина в свободном виде в слюне, крови или моче означает разрушение коллагенов соединительной ткани. Содержание свободного оксипролина увеличивается в десне на 58% в начальной стадии и более 62% в развившейся стадии пародонтита. У пожилых и старых людей в коллагене увеличивается количество поперечных сшивок, снижается доступность коллагена для действия коллагеназы, экскреция с мочой гидроксипролина уменьшается в 10-15 раз по сравнению с молодыми. Сопоставление уровня выведения оксипролина с мочой с данными рентгенологического обследования больного пародонтитом позволяет судить о метаболической реактивности костных структур тканей пародонта. Для получения достоверных сведений о тяжести заболевания пародонта по содержанию гидроксипролина биохимическую диагностику следует проводить с учетом возрастных групп. Распространенной причиной нарушения гидроксирования является дефицит в организме витамина С. Глюкокортикоиды тормозят синтез коллагена: ингибируют активность пролингидроксилазы и лизингидроксилазы, снижают уровень мРНК проколлагена. Недостаточное гидроксирование остатков пролина и лизина повышает чувствительность коллагена к действию коллагеназы и протеаз, особую роль играют плазмин, катепсин В, калликреин.

Для диагностики ранних (рентгенологически слабо определяемых) стадий пародонтита определение уровня выведения оксипролина с мочой может служить объективным тестом.

Серомукоиды в ротовой жидкости

Серомукоиды составляют фракцию белков плазмы крови (группа гликопротеинов), в значительных количествах входят в состав плотной и рыхлой соединительной ткани организма. В случае воспаления соединительной ткани серомукоиды поступают в плазму крови. Уровень серомукоида в плазме равен 0,13-0,20 ед. опт. плотности, в ротовой жидкости здоровых лиц — $0,14 \pm 0,01$ ед., при хроническом генерализованном пародонтите повышается, особенно значительно у больных с А(II) группой крови — до $0,24 \pm 0,03$ ед. ($p < 0,05$).

Маркеры воспаления в слюне при пародонтите

Диагностическим биохимическим тестом, указывающим на тяжесть пародонтита, может быть определение уровня цитокинов. Большинство клеток пародонта, фибробластов тканей десны секретируют простагландины, ИЛ-1-альфа, ИЛ-1-бета, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-а, гамма-интерферон. Увеличение цитокинов воспаления у людей с тяжелой формой пародонтита достоверное. Низкое значение соотношения ИЛ-1 β / ИЛ-4, равное величине $8,44 \pm 0,12$, свидетельствует о том, что система цитокинов находится в равновесии.

В таблице 12.2 представлен цитокиновый профиль лиц с интактным пародонтом.

Таблица 12.2
Цитокиновый профиль десневой жидкости у взрослых с интактным пародонтом в различных регионах (Патрушева М.С., 2013)

Источник	Возраст	ИЛ-1 β	ИЛ-4	ФНО α
	20-25	95,22 $\pm$ 1,84	11,3 $\pm$ 0,22	48,05 $\pm$ 0,3
Т.П. Иванюшко, 2000	19-48	84,0 $\pm$ 52,0	360,0 $\pm$ 91,0	128,0 $\pm$ 7,0
Д.В. Шмидт, 2009	20-53	402,6	-	6,3
Л.В. Лукина, 2007	18-30	117,2 $\pm$ 25,6	13,5 $\pm$ 1,2	70,54 $\pm$ 11,6

Предложен алгоритм определения цитокинов при пародонтите (Вавилова Т.П., 2014). Установлена тесная связь между тяжестью заболевания пародонта и содержанием С-реактивного белка в ротовой жидкости и в сыворотке крови. При воспалении возникают ответные реакции со стороны организма: формируется трипсинемия, которая является универсальной реакцией организма на экстремальные воздействия. Одно из ведущих направлений в развитии воспалительного процесса заключается в активации металлопротеиназ.

Матриксные металлопротеиназы (ММП)

Эти ферменты способны разрушать различные компоненты соединительной ткани суставного хряща или базальных мембран. ММП секретируются в виде неактивного профермента. Тканевые ингибиторы ММП (ТИММП) связывают в активном

центре ион цинка. Многие патологические состояния сопровождаются разрушением соединительной ткани, которое происходит из-за высокой активности ММП или нарушения соотношения между ТИМП и ММП. При пародонтите обнаружено достоверное увеличение количества ТИМ в смешанной слюне (табл. 12.3).

Таблица 12.3

Содержание про-ММП 1 и ТИМП-1 в смешанной слюне
при пародонтите (Шишкин С.В., 2010)

Группа взрослых	проММП-1 (нг/мл)	ТИМП-1(нг/мл)
пародонтит	$0,21 \pm 0,004$	$23,3 \pm 8,75$
контроль	$0,04 \pm 0,003$	$11,5 \pm 2,56$

Изменение содержания низкомолекулярных компонентов и физико-химических показателей ротовой жидкости при пародонтите

Заболевания пародонта сопровождаются изменением биохимического состава ротовой жидкости: величины рН, содержания глюкозы, мочевины, белков, электролитов. Закономерности прослеживаются в зависимости от степени тяжести заболевания.

Показатель рН. Большинство авторов считают, что нарушение КОС выражается в смещении значения рН в щелочную сторону.

Глюкоза. Уровень глюкозы повышается в зависимости от тяжести состояния; возможно, это связано с повышением проницаемости ГСБ.

Белок. Увеличивается содержание общего белка в ротовой жидкости, в том числе альбумина, его увеличение связано с повышением проницаемости ГСБ, что является значительным патогенетическим звеном воспалительного процесса в тканях пародонта. Среднее значение альбумина увеличивается в два раза до $(0,74 \pm 0,05)$ г/л.

Мочевина. При ХГП уровень мочевины в ротовой жидкости повышается до $(7,33 \pm 1,02)$ ммоль/л. Это может свидетельствовать также о повышении проницаемости ГСБ и об усилении процессов катаболизма аминокислот.

Холестерин. В норме холестерин определяется в ротовой жидкости не у всех обследуемых пациентов. Повышение уровня

в ротовой жидкости при пародонтите рассматривают в качестве биохимического маркера деструктивных процессов, затрагивающих мембраны клеток. При ХГП уровень холестерина достигает $(0,60 \pm 0,03)$ ммоль/л, что в 60 и более раз больше по сравнению со здоровыми людьми. Высокий коэффициент корреляции $r = +0,87$ связывает глубину пародонтальных карманов и содержание холестерина в слюне (Непомнящая Н.В., 2009), что подтверждает клиническое значение определения уровня холестерина.

Изменение активности ферментов слюны при пародонтите

Амилаза. При пародонтитах различной степени тяжести наблюдается снижение активности фермента амилазы в ротовой жидкости, которое характеризует собой уменьшение метаболической активности слюнных желез (табл. 12.4).

Лактатдегидрогеназа. Увеличиваются уровень лактата и активность ЛДГ. Чем больше тяжесть заболевания, тем больше преобладают анаэробные процессы в тканях пародонта в сравнении с аэробными. Выявлено достоверное увеличение активности ферментов ЛДГ, АСТ, ЩФ у больных пародонтитом в сравнении с контрольной группой (табл. 12.4).

Таблица 12.4

Активность ферментов (МЕ/л) в смешанной слюне пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней и тяжелой степени до лечения (Пашкова Г.С., 2010)

Ферменты	Средняя степень	Тяжелая степень	Контроль
ЛДГ	177 $\pm$ 35,4	194 $\pm$ 54,7	96,1 $\pm$ 3,31
АСТ	70,2 $\pm$ 13,3	84,0 $\pm$ 15,8	23,6 $\pm$ 6,31
АЛТ	25,1 $\pm$ 5,95	53,0 $\pm$ 15,2	28,4 $\pm$ 4,71
ЩФ	81,7 $\pm$ 25,4	162 $\pm$ 57,7	24,2 $\pm$ 4,15

Вторым источником анаэробных изоформ ЛДГ может быть патогенная микрофлора полости рта. При изучении изоферментного спектра ЛДГ в десневой жидкости также обнаружено его изменение в зависимости от тяжести заболевания.

Малатдегидрогеназа. Одновременно выявлено снижение активности МДГ, участвующей в двух важных реакциях, скорость которых в этой ситуации также должна снижаться: 1) поддержание челночных механизмов переноса НАДН из цитоплазмы в митохондрию (необходимое условие переключения анаэробного

гликолиза на аэробный путь окисления); 2) превращение малата в оксалоацетат (реакция необходима для завершения циклического процесса в цикле Кребса или начала глюконеогенеза).

Щелочная фосфатаза. Активность изофермента ЩФ в крови связывают с функциональным состоянием костной ткани и пародонта. Обнаружена корреляция между активностью фермента и глубиной карманов, потерей костной ткани. Активность ЩФ достоверно изменяется в зависимости от степени тяжести заболевания (табл. 12.4.). Высокая активность ЩФ при пародонтите может быть обусловлена: 1) деструктивными процессами в тканях пародонта; 2) усилением метаболизма костной ткани; 3) скоплением большого количества нейтрофилов в очаге поражения, в лизосомах которых высокая концентрация ЩФ; 4) выделением фермента микроорганизмами. Активность ЩФ в смешанной слюне может служить маркером тяжести воспалительного процесса в тканях пародонта и использоваться при комплексном обследовании больных пародонтитом.

Фосфолипаза A₂. Особое значение в биохимических исследованиях ротовой жидкости при пародонтите занимает определение активности фермента ФЛА₂. Классифицируют несколько видов ФЛА₂ (схема 17).



Схема 17. Основные представители фосфолипаз

Действие фермента осуществляется на границе раздела фаз «липид–вода». Фосфолипаза A₂ гидролизует сложноэфирную связь с ненасыщенной жирной кислотой в положении sn-глицерофосфолипида (положение 2). Активация цитозольной ФЛА₂ при воздействии на клетки гормонов и агонистов осуществляется через рецепторы, сопряженные с G-белками. Активированная ФЛА₂ транслируется в плазматическую мембрану, осуществ-

влияет гидролиз мембранных фосфолипидов. Образуются вторичные внутриклеточные мессенджеры: лизофосфатидилхолин и свободная арахидоновая кислота — предшественник синтеза эйкозаноидов, в частности, простагландинов (схема 18). Фосфолипаза A_2 — один из основных ферментов, определяющих морфологическое и функциональное состояние клеточных мембран. Установлена тесная связь между ее активностью и клинической картиной воспалительных процессов во многих тканях, в том числе в пародонте.

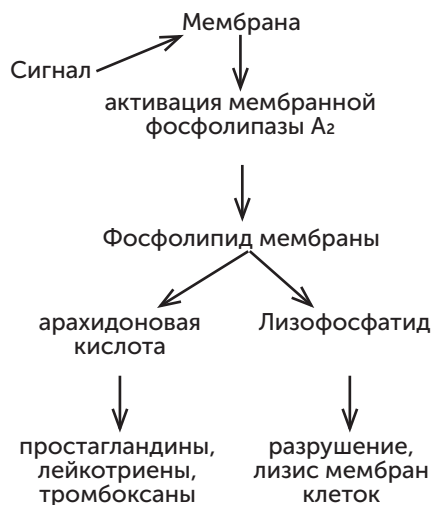


Схема 18. Развитие событий при активации ФЛА₂

Макрофаги, находящиеся в зоне воспаления, синтезируют *de novo* особый липопротеин — ассоциированную ФЛА₂ и С-реактивный белок. Это приводит к активации тромбоцитов, нарушению структуры и функций цито- и базальных мембран микроциркуляторного русла околозубных тканей. Повреждение мембранных комплексов клеточных структур пародонта — один из ранних этапов патологического процесса. У пациентов с интактным пародонтом активность ФЛА₂ в ротовой жидкости незначительна, возрастает при гингивите и зависит от степени тяжести заболевания (табл. 12.5). Активность ФЛА₂ в пределах

до величины 5,7 мкмоль/мин. • мг обеспечивает нормальное состояние липидных комплексов мембран и их функции (Зубачик В.М., 2000).

Таблица 12.5
Активность ФЛА₂ в ротовой жидкости (Зубачик В.М., 2000)

Заболевание	Активность ФЛА ₂ (мкмоль /мин. мг)		
	легкая степень	средняя тяжесть	тяжелый
гингивит катаральный		3,51 ± 0,30	
	3,05 ± 0,40	4,12 ± 0,58	6,10 ± 0,73
гингивит язвенный		5,19 ± 0,32	
пародонтит	4,59 ± 0,86	6,05 ± 0,91	7,75 ± 1,14
интактный пародонт	1,24 ± 0,19		

Возникает определенная последовательность в изменении активности ФЛА₂ в ротовой жидкости при различных видах гингивита (средняя тяжесть) и пародонтите:

гингивит катаральный < гингивит гипертрофический < гингивит язвенный < пародонтит

ФЛА₂ обладает значительной информативностью в отношении развития патохимических нарушений тканей пародонта. В таблице 12.6 представлены выполненные рядом авторов результаты комплексных исследований содержания субстратов и ферментов в смешанной слюне у больных пародонтитом.

Таблица 12.6
Биохимические показатели смешанной слюны у больных пародонтитом разной степени тяжести (Совцова К.Э., 2008)

Показатели	Интактный пародонт	I степень пародонтита	II степень пародонтита	III степень пародонтита
глюкоза (ммоль/л)	7,23±0,29	7,29±0,42	7,86±0,28	8,82±0,33
лактат (ммоль/л)	0,31±0,08	0,67±0,19	1,00±0,24	3,50 ± 0,63
Са, (ммоль/л)	1,87±0,16	2,40±0,35	2,48±0,32	2,93±0,41
ЛДГ (ед/л)	201,9±10,7	337,3±30,2	340,0± 22,01	429,7±27,2
ЩФ (ед/л)	16,50±0,44	16,7±0,68	25,00±1,24	36,43±2,38
Амилаза (ед/л)	57,75±3,64	54,00±5,12	33,00±2,21	21,29±1,71

Маркеры ремоделирования костной ткани пародонта в ротовой жидкости

Метаболическое состояние костной ткани — *процесс ремоделирования* — характеризуется интегрированием двух разнонаправленных процессов: образованием остеобластами новой костной ткани и деградацией (резорбцией) остеокластами старой ткани. Масса кости зависит от баланса между процессами остеолиза и остеогенеза, от количества активированных участков ремоделирования, которому подвергается от 2% до 10% минерализованной ткани в год. Воспаление, захватывающее пародонтальный тканевой комплекс, нарушает интенсивность ремоделирования кости. ХГП протекает на фоне разрушения костной ткани альвеолярного отростка челюстей. Сопутствующие заболевания могут усугублять эти нарушения. У 85% больных пародонтитом на фоне бронхиальной астмы обнаружены характерные обратимые признаки поражения костной ткани челюстей и более чем у 50% наличие фиброволокнистой структурной перестройки костей. Патологические процессы в костной структуре пародонта сопровождаются отклонениями в уровне биохимических маркеров. Широко известными маркерами остеогенеза в крови являются костная ЩФ, проколлаген, остеокальцин. Активность метаболических процессов в костной ткани скелета и альвеолярной кости предложено определять по биохимическим маркерам костного ремоделирования (табл. 12.7) и обсуждаются ниже.

Таблица 12.7
Изменение биохимических маркеров костного моделирования в крови в период заболевания

Изменение в плазме крови	Маркеры
Повышение	уровень кальция
	костно-специфическая ЩФ
	белковосвязанный гидроксипролин
Снижение	пептидосвязанный гидроксипролин
Изменение	белки RANKL, RANK, OPG

Кальций. Увеличение дистрофически-деструктивных процессов в альвеолярном гребне сопряжено с повышением уровня кальция в крови, которое свидетельствует об усилении про-

цессов выделения минеральных веществ из костной ткани. При тяжелой форме пародонтита отмечено высокое содержание в слюне кальция — 157% по отношению к контрольной группе (принята за 100%).

Белки RANKL, RANK, OPG. Три белка RANKL, RANK, OPG занимают центральное место в регуляции костного обмена. Направление ремоделирования костной ткани во многом определяется соотношением между белками RANKL и OPG. Для оценки состояния пародонта предложено использовать маркеры sRANKL и остеопротегерин (OPG). RANK — рецептор активатора ядерного фактора активации и дифференциации остеокластов. RANKL является фактором инициации и дифференциации остеокластов, продуцируется остеобластами и активированными Т-лимфоцитами. RANKL связывается на поверхности клеток, предшественников остеокластов, с трансмембранным белком RANK. Образующийся белок-рецепторный комплекс активирует ядерный фактор κB (NF κB), который, в свою очередь, активирует пролиферацию и дифференциацию остеокластов (схема 19). Гликопротеин OPG (остеопротегерин, фактор ингибирования остеокластогенеза) относится к семейству рецепторов фактора некроза опухоли, секретируется преостеобласт / стромальными клетками. У взрослых людей иРНК, кодирующая белок OPG, активно экспрессируется в сердце, легких, почках, костях, печени, плаценте, мозге. OPG блокирует комплекс RANKL / RAN. Его действие заключается в создании «ложного рецептора, ловушки» для RANKL и в ослаблении резорбции костной ткани. Формирование и активация остеокластов осуществляются при повышении отношения RANKL / OPG.

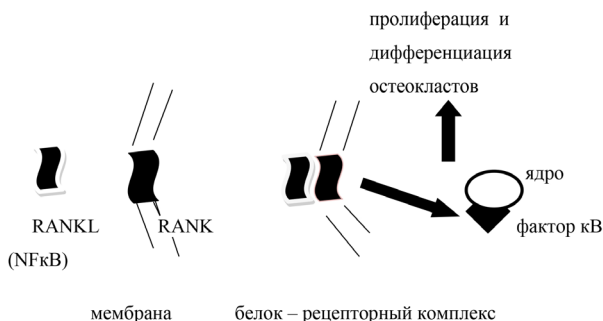


Схема 19. Взаимодействие белков RANKL, RANK

Когда клетки дифференцируются, отношение RANKL / OPG уменьшается. Дисбаланс тройной системы RANKL / RANK / OPG приводит к нарушениям ремоделирования кости, которое лежит в основе разрушения кости при постменопаузальном остеопорозе, онкологических заболеваниях, болезни Педжета, ревматоидном артрите. sRANKL — биохимический маркер резорбции костной ткани, его увеличение в крови свидетельствует о процессах активной резорбции.

Дисбаланс в системе RANKL / RANK / OPG — нарушение ремоделирования.

В смешанной слюне стоматологически здоровых людей содержание белков OPG и sRANKL не выявлено, но установлено их появление в смешанной слюне пациентов с хроническим пародонтитом (табл. 12.7).

Таблица 12.7
Содержание и соотношение маркеров остеогенеза до лечения в смешанной слюне пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней и тяжёлой степени (Вавилова Т.П., 2010)

Пациенты с ХГП	sRANKL(пг/мл)	OPG(пг/мл)	sRANKL/OPG
средняя степень (ХГПСС)	0,84±0,26	7,76±1,53	0,11
тяжелая степень (ХГПТС)	3,43±0,28	10,0±1,70	0,34
интактные	не обнаружен	не обнаружен	

Содержание sRANKL в слюне находится в прямой зависимости от степени тяжести заболевания. Отношение sRANKL / OPG увеличивается в три раза при ХГПТС по сравнению с ХГПСС. Изменение содержания sRANKL и OPG в смешанной слюне следует рассматривать как активацию Т-лимфоидных клеток в ответ на воспаление, которое при тяжёлой степени ХГП достоверно интенсивнее (Вавилова Т.П., 2009). Наиболее точным маркером костного образования в настоящее время признают исследование содержания остеокальцина в крови.

Влияние группы крови на течение пародонтита

В работах (Гильмиярова Ф.Н. с соавт., 2007) достоверно обнаружено, что для группы крови А(II) типичны максимальные изменения показателей в ротовой жидкости: содержание альбу-

мина увеличивается почти в три раза, мочевины достигает величины $8,38 \pm 1,02$ ммоль/л. Такие же закономерности выявлены для серомукоида; наблюдается снижение уровня остеокальцина и увеличение оксипролина. Одновременно установлено увеличение экскреции кальция и фосфата с мочой.

Биохимические маркеры ремоделирования в крови, моче при пародонтите

Предложено определять остеопротегерин в плазме крови для оценки тяжести пародонтита и прогноза его течения (табл. 12.8).

Таблица 12.8

Интервалы содержания в плазме крови остеопротегерина при пародонтите различной степени тяжести (Горбунова И.В., 2010)

Степень тяжести пародонтита	Содержание остеопротегерина (пмоль/л)
легкая степень	8,0 до 11,99
средняя степень тяжести	3,0 до 7,99
тяжелая степень	1,0 до 2,99

Дезоксипиридинолин и пиридинолин

Распространенными маркерами резорбции костной ткани являются дезоксипиридинолин и пиридинолин (PYD), которые являются продуктами деградации коллагена I и II типа, присутствующих в костях и хрящах, и поступают в кровь. В коллагене костной ткани соотношение пиридинолин : дезоксипиридинолин равно 4:1. Пиридинолин преобладает в хрящевой ткани, сухожилиях и связках, но в случае активного метаболизма костной ткани пиридинолин биологических жидкостей имеет преимущественно костное происхождение. Одновременное выявлено увеличение sRANKL и PYD в крови больных с пародонтитом в сравнении с контрольной группой (табл. 12.9). Эти показатели крови коррелируют с йодным числом (ЙЧС) (методика Свракова).

Оксипролин в моче — маркер разрушения пародонта. Выведение оксипролина с мочой статистически достоверно увеличивается в зависимости от тяжести пародонтита: *начальная стадия < развившаяся форма < сопровождение абсцедированием.*

Таблица 12.9

**Биохимические маркеры резорбции костной ткани
у пациентов с различным типом течения ХГП**
(Ильина Р.Ю., <https://vrach-aspirant.ru/articles/stomatology/12587/>)

Показатели	Интактный пародонт	Активный пародонтит
sRANKL (пмоль/л)	0,280 ± 0,101	0,501 ± 0,098
PYD (нмоль/л)	1,422 ± 0,086	3,921 ± 0,102
Коэффициенты корреляции		
ЙЧС / sRANKL (пмоль/л)	0,269	0,543
ЙЧС / PYD	0,175	0,631

Липиды крови

Заболевания пародонта сопровождаются изменением липидного обмена. У больных ХГП обнаружены изменения липидного состава плазмы и липопротеидов крови. Выявлено увеличение активности ФЛ(А₂), ЛПВП выше нормы на 89,31%, первичных и вторичных продуктов ПОЛ на 25,5-72,2% и 24,4-123,1%, концентрация конечного продукта МДА выше нормы на 130,54%. Как следствие увеличения ПОЛ наблюдается увеличение активности каталазы. Определение простагландина Е₂ (ПГЕ₂), арахидоновой кислоты (АрК) и фосфатидилинозитов (ФИДФ) при биохимическом анализе крови из десны позволяет определить степень патологического процесса, их количественные значения характеризуют степень деструкции костной ткани пародонта (табл. 12.10).

Таблица 12.10

**Биохимические показатели десневой крови
в зависимости от степени пародонтита (Зорина О.А., 2001)**

	Содержание в десневой крови		
Степень	ПГЕ ₂	АрК	ФИДФ
тяжелая	> 1650		-
средняя	≤ 1650	>7,5 мас%	-
легкая	-	<7,5 мас%	>7,5 нмоль/мг белка
здоровые	-	-	≤ 7,5 нмоль/мг белка

Содержание лимонной кислоты (цитрата) в сыворотке крови увеличивается по мере развития воспалительного процесса: начальный пародонтит — на 41%, развившийся пародонтит —

более 2000% по сравнению со здоровыми пациентами, поскольку цитрат присутствует в больших количествах в клетках костной ткани.

Биохимические механизмы действия гормонов на состояние пародонта

Гормональная регуляция метаболизма распространяется на все ткани организма человека. Ткани пародонта не составляют исключения. Стрессовые состояния, эндокринные заболевания (болезнь Иценко–Кушинга, постменопауза, снижение эстрогенов, диабет, ожирение), возрастные изменения могут сопровождаться нарушением состояния тканей пародонта.

Ожирение — один из факторов развития пародонтита

Воспалительные заболевания пародонта регистрируются чаще среди людей с ожирением (62,5%), чем среди лиц с нормальной массой тела (40%). У детей с ожирением отмечено более раннее и интенсивное развитие симптомов заболевания. Обнаружены значительные изменения биохимических показателей ротовой жидкости у больных пародонтитом с сопутствующим ожирением по сравнению с больными с нормальной массой тела (табл. 12.14). Исследовали ротовую жидкость пациентов с повышенной массой тела после присутствия имплантов в течение года. В ротовой жидкости повышен уровень С-терминального телопептида коллагена 1 типа (CL) и уменьшено содержание остеокальцина, показателя и маркера остеогенеза. Проведено удаление имплантатов. (Карабушин В.А., 2013). У пациентов с ожирением уровень остеокальцина и С-терминального телопептида коллагена 1 типа в ротовой жидкости рассматриваются как ранние дорентгенологические критерии резорбции альвеолярного отростка. Одной из причин более активного развития патологии пародонта у лиц с ожирением могут быть сложные взаимоотношения между гормонами жировой ткани и инсулином. Жировая ткань секретирует большой спектр гормонов и биологически активных пептидов: ФНО-бета, лептин, адипонектин, висфатин, пантофизин, резистин, которые регулируют липидный обмен и участвуют в изменении резистентности рецепторов к инсулину. Масса жировой ткани имеет обратную корреляцию с уровнем адипонектина и со степенью проявления инсулиновой резистентности. Инсулин стимулирует остеобластогенез, влияет

на синтез ИФР 1 типа, который участвует в образовании костной ткани. Адипонектин повышает чувствительность тканей к инсулину. Снижение уровня адипонектина приводит к инсулинорезистентности, снижаются анаболические эффекты инсулина, в том числе синтез белков соединительной и костной тканей, что сопровождается разрушением пародонта (схема 20). Адипоциты продуцируют матриксные металлопротеиназы.



Схема 20. Влияние уровня адипонектина на ткани пародонта

У людей с повышенной массой тела, но имеющих регулярную физическую активность, отмечено меньшее содержание медиаторов воспаления IL-6 и С-реактивного белка, более низкая распространенность заболеваний пародонта.

Стрессовые воздействия — фактор повреждения пародонта

Проблема «пародонт и стресс» является составной частью проблемы «стресс и костная ткань», «стресс и старение». Стресс занимает «достойное» место среди таких весомых факторов поражения пародонта, как заболевания полости рта (кариес, дефекты зубных рядов), нарушение гигиены, полиорганная патология (заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, почек, печени), недостаток витамина С. Вклад стресса в деструкцию альвеолярного отростка челюстей во всех возрастных группах выше, чем гигиенический статус ротовой полости и заболевания органов пищеварения. Оказывает действие как эмоциональный, так и физический стресс. В динамическом наблюдении одних и тех же студентов, учеба которых сопровождается высоким эмоциональным напряжением, выявлено, что частота повреждений пародонта в течение пятилетнего срока обучения возрастает на 21,3%. Проявления стрессовой реакции пародонта зависят от времени действия и характера

экстремального фактора. Холодовое воздействие нарушает метаболизм костной ткани пародонта. Развитие патохимических изменений в пародонте при стрессе представлено на схеме 21. В условиях иммобилизационного стресса (неподвижность) в экспериментах на крысах обнаружено уменьшение количества остеобластов, дегенеративные изменения соединительной ткани десны, развитие остеопороза, достоверное усиление ПОЛ в нижнечелюстных костях.

Стрессовое воздействие → активация ПОЛ, выделение адреналина → выделение кортизола → снижение всасывания кальция, усиление ацидогенеза в желудке → снижение pH слюны, активация тканевой коллагеназы, ММП → разрушение в пародонте коллагена, костной ткани, межклеточного матрикса, выделение ПТГ

Схема 21. Патохимические изменения в пародонте в условиях стресса

На модели острого эмоционально-болевого стресса установлено, что увеличивается содержание ТБК-активных продуктов. В костной ткани пародонта увеличивалась резорбция, снижалось содержание кальция, что подтверждалось частичным выпадением зубов у животных. Продукты ПОЛ ингибируют синтез коллагена в кости. Острый стресс сопровождается деполимеризацией ГАГ межклеточного матрикса: уровень свободных силовых кислот в пародонте может увеличиться более чем в 2,5 раза по сравнению с контролем. Исследование устойчивости мембран эритроцитов к перекисному гемолизу, активности ГР, ГПО, уровня СРО в крови, который определяли по содержанию МДА, позволяет сделать выводы о взаимосвязи недостаточности физиологической АОЗ с уровнем тяжести заболеваний пародонта (Алексеева М.А., 2011). Дефицит антиоксидантов — один из патогенетических факторов старения организма, в том числе способствует инволюции тканей пародонта. Ротовая жидкость при ХГП обладает флогогенной (воспалительной) активностью. Метод оценки основан на определении лейкоцит-модулирующей активности (ЛМА) ротовой жидкости, которая соответствует ее прооксидантной активности. Соотношение про- и антиоксидантной систем определяют расчетом коэффициента

Кс. В ротовой жидкости у больных пародонтитом присутствуют провоспалительные цитокины ИЛ-1 β , ФНО- α и ТФР- β (противовоспалительный трансформирующий фактор роста), который является ключевым фактором регуляции фиброгенеза, усиливает синтез белка межклеточного матрикса, подавляет синтез воспалительных цитокинов. В ротовой жидкости больных ХГП средней степени тяжести содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α превышало в 4,7 и 4,3 раза, а при тяжелой степени тяжести — в 3,3 и 3 раза. Коэффициент корреляции между показателями ЛМА и содержанием цитокинов ИЛ-1 и ФНО- α у больных ХГП средней степени тяжести показывает достаточно тесную связь $r = +0,52$ и $r = +0,47$ (Соловьева И.В., 2005).

Для оценки состояния полости рта при хроническом генерализованном пародонтите определение ИЛ-1 β , ФНО- α , ТФР- β может иметь следующее диагностическое значение: а) увеличение содержания ИЛ-1 β и ФНО- α свидетельствует об активности воспалительного процесса; б) инфильтративная стадия воспалительного процесса и стадия поствоспалительного фиброза и/или активного фиброгенеза характеризуется увеличением ИЛ-1 β и ФНО- α на фоне низкого уровня ТФР- β .

Эффективно применение *per os* недавно предложенного пародонтального пробиотического комплекса, восстанавливающего биохимические показатели слюны (Брусницына Е.В., 2020).

Информативные клинические биохимические показатели ротовой жидкости при пародонтите

Перечень информативных биохимических исследований ротовой жидкости при пародонтите представлен в таблице 12.11. Позволяют оценить тяжесть заболевания, составить прогноз лечения («Биохимическая панель пародонтит»).

Таблица 12.11
Информативные биохимические показатели ротовой жидкости при пародонтите (Панель биохимических исследований)

Биохимические показатели	Направление изменения
Иммуноглобулины sIgA, IgA, IgG	
Оценка состояния ГСБ	
Общий белок, альбумины, глюкоза, мочевины, холестерин, кальций, молекулы средней массы	увеличение
Ферменты ротовой жидкости	
Амилаза	снижение

ЛДГ, АСТ, АЛТ,	увеличение
МДГ	снижение
ингибиторы протеиназ, трипсиноподобные ферменты, тиоловые протеиназы S, SN, SA	
<i>Белки - ферменты деструкции / восстановления тканей пародонта</i>	
коллагеназа, эластаза, ММП, катепсины	увеличение
остеопротегерин	снижение
остеокальцин	увеличение
<i>Продукты деградации тканей пародонта</i>	
сиаловые кислоты, гидроксипролин, серомукоиды	увеличение
С-терминальный телопептид	увеличение
гликозаминогликаны	увеличение
<i>Маркеры воспаления</i>	
ФЛА2	увеличение
С-реактивный белок, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ФНО- α ИЛ-1 β / ИЛ-4	увеличение
<i>Ферменты АОЗ, продукты ПОЛ</i>	
СОД, каталаза, ГПО. ГР, Ел-6-ф ДГ, глутатион, МДА и другие продукты ПОЛ	увеличение/уменьшение
<i>Спектральные методы исследования</i>	
диапазон 230-240 нм, характерный для низкомолекулярных продуктов катаболизма	появление максимума абсорбции
пики в спектральном диапазоне 280-290 нм, которые характерны для белков, в том числе сывороточного происхождения	увеличение амплитуды

Глава 13.

Биохимические показатели слюны при кариесе

*Чисти зубы утром и вечером...
После еды не забывай прополоскать рот.
Арнольд из Виллановы (Салернский кодекс здоровья, 1480 г.)*

1. Основные патогенетические факторы развития кариеса.
2. Изменение скорости секреции и физико-химических свойств слюны при кариесе.
3. Изменение минерализующих свойств слюны, содержания кальция и фосфата, активности щелочной фосфатазы при кариесе.
4. Органические вещества в слюне при кариесе.
5. Направления прогнозирования кариеса на основании биохимических исследований.

Кариес относится к широко распространенным заболеваниям полости рта, которые нельзя рассматривать в отрыве от соматического здоровья организма.

Основные патогенетические факторы развития кариеса

Развитие кариозного процесса происходит в результате сложного взаимодействия общих и местных патогенетических факторов, которые действуют в системе «микроорганизм—слюна—структура эмали». Классические современные работы, охватывающие биохимические вопросы патогенеза, профилактики и лечения кариеса, принадлежат научной школе академика В.К. Леонтьева.

В патогенезе кариеса выделяют несколько направлений. Ведущую роль играет взаимодействие микроорганизмов зубного налета и углеводов пищи, которое приводит к разрушительному воздействию на эмаль. Микробная этиология кариеса реализуется через образование зубной бляшки, представляющей мягкий зубной налет, связанный с зубной поверхностью. Далее прогрессирование кариеса зависит от состояния эмали, системы иммунитета полости рта, сопутствующих заболеваний полости рта, биохимических показателей, минерализующей способности, активности факторов защиты ротовой жидкости (схема 22).

Все компоненты тесно связаны между собой. Монослой микроорганизмов прикрепляется к пелликуле → новые слои бактерий наслаиваются на этот слой, пропитанный межбактериальным матриксом, состоящим из полисахаридов, протеинов, липидов → длительный налет кальцифицируется → становится твердым, формируется зубной камень.



Схема 22. Ведущие факторы патогенеза кариеса

Кариесогенными свойствами обладают все микробные штаммы *Str. mutans*, *Str. salivatorius* и *Str. sanguis*, образуют повышенное количество органических кислот в процессе анаэробного распада углеводов. Чрезмерное употребление углеводов, особенно сахарозы, приводит к возникновению кариеса. Уже через несколько минут после нахождения сахарозы в полости рта наблюдается снижение pH от 6,0 до 4,0 (Лунина Л.М., 1996). Динамика изменения биохимического состава слюны под влиянием углеводсодержащих продуктов «Легкого питания» позволила выяснить, что в течение первых 30 мин. после употребления «булочки», высокоуглеводного продукта, уровень глюкозы в слюне увеличивается в 4,4 раза, после йогурта с булочкой — в 3,3 раза в последующие 30 мин.; исходная величина pH (6.80 ± 0.31) снижается в течение 30 мин. до 5.20 ± 0.29 и только через 60 мин. достигает величины 6.30 ± 0.26 . Совокупность органических кислот (молочной, уксусной, пропионовой) образует общий пул кислых продуктов, которые накапливаются в зубном налете. «Легкий перекус» булочка вызывает повышение лактата в течение 30 мин. в 16 раз (от 0.06 ± 0.01 ммоль/л до 1.01 ± 0.1 ммоль/л) и через 60 мин. сохраняется повышенный уровень (0.16 ± 0.03 ммоль/л) (Мандра Ю.В., 2016).

Биохимическая диагностика в прогнозировании и оценке риска развития кариеса у детей на основании исследований слюны

Особенность течения кариеса у детей — быстрота развития и множественные поражения по мере прорезывания зубов. Прогнозирование вероятности развития у ребенка кариеса и его течения — первостепенная задача стоматолога. Для диагностики предложено использовать не только состояние эмали, значительную роль играет выявление изменений в смешанной слюне (табл. 13.1, 13.4).

Скорость слюноотделения. Имеется зависимость между снижением (объемом) выделяемой слюны и степенью кариеса.

Вязкость. Степень кариеса напрямую связана с повышением вязкости слюны. Чем выше вязкость слюны, тем выше степень кариеса: при увеличении тяжести кариозного процесса доля детей с высокой вязкостью слюны возрастает.

Величина pH. В группе детей с меньшей степенью кариозного процесса значения pH в пределах умеренных отклонений от нормы встречаются у $78,3 \pm 9,7\%$, а в группе с интенсивной формой кариеса — у $21,7 \pm 18,4\%$ (данные Воеводы Е.А., 2014). Связь между снижением значения pH и увеличением степени кариозного процесса прослеживается определенно (табл. 13.1).

Таблица 13.1
Параметры ротовой жидкости у детей
с различной степенью кариеса (Гетте И.Ф., 2015)

Параметр	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Скорость саливации, мл/мин.	$0,70 \pm 0,09$	$0,60 \pm 0,10$	$0,40 \pm 0,06^*$	$0,3 \pm 0,05^*$
pH	$7,60 \pm 0,30$	$7,33 \pm 0,10$	$7,20 \pm 0,01$	$7,00 \pm 0,20$
Буферная емкость мгЭкв HCl или NaOH / мл слюны				
по кислоте	$0,17 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,03$
по щелочи	$0,14 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,02$	$0,05 \pm 0,01$
Общий белок, г/л	$2,02 \pm 0,30$	$3,83 \pm 0,408$	$2,93 \pm 0,40$	$4,48 \pm 0,50$

Примечание: группа 1 — здоровые, группа 2 — слабое поражение зубов кариесом, группа 3 — умеренное поражение, группа 4 — сильное поражение.

Буферная емкость ротовой жидкости по кислоте достоверно снижается в группах детей с разной интенсивностью кариеса, поскольку нарастает кислотность ротовой жидкости. Буферная емкость по щелочи существенно снижается только в группе 4 (табл. 13.1). Высокие буферные свойства смешанной слюны выявлены у $86,9 \pm 7,5\%$ обследованных в контрольной группе с компенсированной формой активности кариеса зубов, а в группе с высокой интенсивностью — только у $42,1 \pm 8,7\%$.

Общий белок. Осложнение состояния полости рта (группы 1-4, табл. 13.1) сопровождается увеличением общего белка в ротовой жидкости, которое может быть связано с увеличением проницаемости ГСБ «кровь—слюна». Лекарственная терапия заболеваний при определенных патологиях может оказывать дополнительное негативное действие (табл. 13.2).

Таблица 13.2

Физико-химические показатели слюны у детей и подростков с ювенильным ревматоидным артритом при лечении препаратами пациентов разных групп и детей контрольной группы (Безруков С.Г., 2014)

Препараты	Сиалометрия, мл/мин.	Вязкость слюны, отн.ед.	Индекс КПУ
Группа контроля	$0,46 \pm 0,04$	$2,89 \pm 0,27$	$2,36 \pm 0,28$
НПВС	$0,31 \pm 0,01$	$3,67 \pm 0,27$	$4,73 \pm 0,41$
гормоны	$0,24 \pm 0,02$	$4,18 \pm 0,30$	$6,11 \pm 0,82$
цитостатики	$0,20 \pm 0,02$	$5,06 \pm 0,38$	$6,19 \pm 0,7$

Примечание: препараты группы НПВС (нестероидные противовоспалительные средства); гормоны (преднизолон, медрол); цитостатики (метотрексат, методжект).

Маркеры остеогенеза в слюне. В слюне подростков на фоне снижения витамина Д3, остеокальцина, активности ЩФ происходит одновременно закономерное увеличение уровня ПТГ и увеличение интенсивности кариозного процесса (рис. 6).

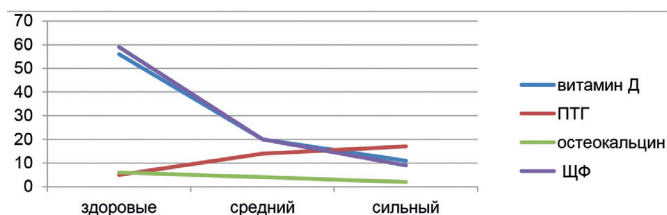


Рис. 6. Динамика изменения показателей остеогенеза в слюне при кариесе различной интенсивности у подростков (по данным Кисельниковой Л.П., 2014)

Кальций в слюне

Кариозный процесс развивается на фоне снижения общего и ионизированного кальция, активности щелочной фосфатазы. Уровень кальция (ммоль/л) ниже ($0,45 \pm 0,05$) по сравнению с контрольной ($0,57 \pm 0,04$). Между активностью кариозного процесса и содержанием общего и ионизированного кальция, активностью ЩФ наблюдается обратная зависимость. На начальных стадиях развития кариеса имеет место достоверное изменение отношения кальция и хлорида, если величина $\text{Ca}^{+2} / \text{Cl}^- > 0,4-0,5$, то диагностируют кариес.

Таблица 13.3
Дифференциальная диагностика состояния полости рта по содержанию электролитов в ротовой жидкости (Бельская Л. В., 2010)

Диагностическое заключение	Ca/P	Na/K
отсутствие кариеса	$> 0,3$	-
кариес зубов	$< 0,3$	$< 0,2$
камнеобразование в полости рта	$< 0,3$	$> 0,2$

Предложена диагностика состояния полости рта у лиц молодого возраста с использованием показателей минерального обмена (табл. 13.3) в нестимулированной слюне.

Липидный состав слюны при кариесе

При кариесе у детей в слюне обнаружено повышение эфиров холестерина. Предложено использовать в прогнозировании риска развития кариеса, если содержание эфиров холестерина превышает $3,5 \pm 0,3$ мг/100 мл смешанной слюны. При достижении уровня эфиров холестерина 4,5 мг/100 мл смешанной слюны прогнозируют вероятность развития активного течения кариеса (табл. 13.4).

Таблица 13.4
Связь между уровнем содержания эфиров холестерина в слюне и вероятностью возникновения различных форм кариеса (Давыдов Б.Н., 1998)

Вероятность возникновения формы течения кариеса	Увеличение содержания эфиров холестерина в сравнении с нормой
компенсированной	в 1,1-1,5 раза
субкомпенсированной	в 1,6-2,0 раза
декомпенсированной	в 2,1-2,5 раза

У кариесвосприимчивых лиц отмечено не только высокое содержание эфиров холестерина, но и увеличение содержания фосфатидных кислот и фосфатидилинозитолов в ротовой жидкости, данные показатели дают возможность использовать для прогнозирования активности кариеса зубов. Происхождение липидов в слюне можно объяснить увеличением активности ФЛ (А2), разрушением мембран, типичной ответной реакцией на патогенные воздействия.

Определение иммунных белков в ротовой жидкости

Уровень иммунобиологической резистентности организма — существенный фактор, влияющий на формирование устойчивости или склонности к кариесу, определяющий его течение (табл. 13.5).

Таблица 13.5

Цитокиновый профиль смешанной слюны детей с кариесом
(Маркелова Е.В., 2011)

	интактные	кариес	кариес (санация)
ИЛ1 β	25,27 ± 5,51	63,53 ± 6,60	57,11 ± 8,06
ИЛ10	167,22 ± 50,07	469,65 ± 103,00	429,77 ± 149,24
ИЛ13	61,31 ± 28,09	162,34 ± 18	105,08 ± 77,26
ИЛ1β/ИЛ10	0,46 ± 0,13	2,62 ± 0,85	0,54 ± 0,16

Поражаемость кариесом увеличивается по мере снижения иммунобиологической резистентности организма. Показатели факторов местного иммунитета рта отражают течение развившихся форм кариеса зубов и обладают одновременно предикторными значениями. У детей с кариесом в клетках тканей ротовой полости активируется синтез и секреция цитокинов (ИЛ-1β/ИЛ-10) с про- и противовоспалительной активностью. Одновременно гиперпродукция ИЛ-10 и ИЛ-13 выполняет защитно-приспособительную роль, усиливая гуморальный иммунитет. Другой способ заключается в том, что в слюне определяют концентрацию альфа-интерферона (α-ИФ), который относится к интерферонам первого типа и вырабатывается клетками иммунной системы в ответ на любую инфекционную атаку. Установлена выраженная зависимость между количественным содержанием α-ИФ в смешанной слюне и характером кариозного

процесса у детей (табл. 13.6). Вирусы провоцируют продукцию интерферона и этим запускают ряд реакций, направленных на свое уничтожение. Антивирусное действие α -ИФ: препятствует прикреплению вирусов к клеточной оболочке, активирует внутриклеточные ферменты, которые разрушают факторы, вызывающие репликацию вирусной РНК, блокирует синтез белков вируса.

Таблица 13.6

Зависимость содержания цитокинов в слюне в зависимости от формы течения кариеса у детей (Иощенко Е.С., 2010)

Форма течения кариеса	Содержание цитокинов (пг/мл)			
	α -ИФ (α -IFN)	γ -ИФ (γ -IFN)	ИЛ-4 (IL-4)	ФНО- α (TNF- α)
компенсированная	99,6 $\pm$ 20,98	7,057 $\pm$ 3,86	1,92 $\pm$ 1,06	9,871 $\pm$ 3,55
субкомпенсированная	41,75 $\pm$ 18,63	4,1 $\pm$ 3,77	1,04 $\pm$ 0,28	3,85 $\pm$ 2,43
декомпенсированная	32,24 $\pm$ 9,58	1,386 $\pm$ 0,95	0,58 $\pm$ 0,14	2,057 $\pm$ 1,71
Условно-принятая норма α -интерферона 78,6-120,6 пг/мл				

По мере увеличения кариозного процесса наблюдается тенденция к снижению содержания всех цитокинов в ротовой жидкости, но наибольшую информативную ценность, по мнению авторов, имеет определение α -ИФ. Использование способа позволяет достоверно прогнозировать развитие кариозного процесса у детей. При концентрации α -ИФ от 22,7 до 41,8 пг/мл прогноз прироста интенсивности кариеса указывает, что прибавится не менее двух зубов через 6 месяцев.

Определение активности фермента сиалидазы

Фермент участвует в патогенезе кариозного процесса: осуществляет гидролиз гликопротеинов (муцинов слюны). При удалении из состава гликопротеина фукозы и сиаловой кислоты изменяются свойства гликопротеинов, усиливается их осаждение на эмаль зуба, которое способствует образованию мягкого зубного налета и который затем заселяется микроорганизмами (схема 23). Чем больше активность фермента, тем больше гликопротеинов осаждается на эмаль зуба. Возникает «замкнутый» круг.

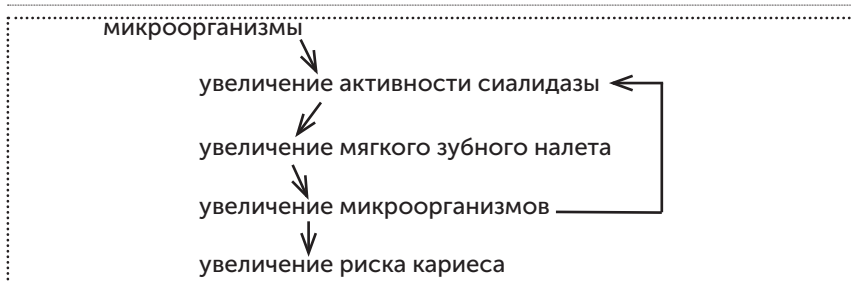


Схема 23. Сиалидаза слюны в создании кариесогенной ситуации

Предложено прогнозировать вероятность развития активного кариеса при превышении уровня активности сиалидазы в 2,1-2,4 раза по сравнению с нормой. Недостаток метода заключается в том, что фермент сиалидаза микробного происхождения, фактически дальнейшее развитие кариеса прогнозируют по количеству патогенных микроорганизмов в полости рта, величина колонии которых достаточно изменчива под влиянием эндогенных и экзогенных факторов. Это обстоятельство снижает прогностическую ценность.

Биохимические исследования ротовой жидкости взрослых при кариесе

Изменение скорости секреции и физико-химических свойств слюны, снижение буферной емкости — важный фактор в патогенезе кариеса также у взрослых (табл. 13.7). Корреляционный анализ подтверждает наличие связи: интенсивность поражения зубов кариесом и повышение вязкости ($r=+0,71$); интенсивность поражения зубов кариесом и снижение минерализирующего потенциала слюны ($r=+0,64$).

Таблица 13.7
Скорость секреции и физико-химические свойства слюны при различной интенсивности кариеса (Бондарик Е.А., 2004)

	единицы	УИК < 0,3	УИК 0,4-0,6	УИК > 0,6
нестимулированное слюноотделение	мл/мин.	$0,35 \pm 0,13$	$0,25 \pm 0,04$	$0,19 \pm 0,06$
pH		$6,86 \pm 0,62$	$6,63 \pm 0,12$	$6,25 \pm 0,26$
вязкость	условн. ед	$2,17 \pm 0,08$	$2,19 \pm 0,08$	$2,29 \pm 0,06$

Приложение: УИК < 0,3 — низкая активность кариеса постоянных зубов, УИК = 0,4-0,6 — средняя активность, УИК > 0,6 — очень высокая активность.

Изменение минерализующих свойств слюны, содержания кальция и фосфата, активности щелочной фосфатазы

У пациентов с низкой концентрацией общего кальция в смешанной слюне интенсивность кариеса зубов высокая. Применение препаратов кальция позволяет повысить содержание кальция в слюне. Через 6 месяцев приема препарата кальция при исходном уровне ($0,73 \pm 0,05$ ммоль/л) наблюдалось увеличение до $1,15 \pm 0,10$ ммоль/л. В то же время при исследовании концентрации кальция и фосфата слюны при кариесе могут быть получены различные показатели. Выявлено повышение концентрации кальция и фосфата у кариесподверженных лиц в сравнении с кариесрезистентными, что может быть следствием увеличения процесса резорбции или повышения ПТГ. Активность ЩФ при кариесе достоверно уменьшается: у пациентов с субкомпенсированной формой кариеса — $4,79 \pm 0,75$ Ед/л, а в контрольной группе здоровых людей она составляет $7,81 \pm 1,28$ Ед/л.

Белки слюны

С-реактивный белок. Содержание С-реактивного белка у пациентов с кариесом увеличено, причем в случае несанированной полости рта содержание выше по сравнению с санированной (соответственно $5,20 \pm 0,25$ и $4,18 \pm 0,16$).

Иммунные белки. Увеличение количества общего белка в слюне свидетельствует о высокой резистентности зубов к кариесу. Установлено наличие корреляционной связи между резистентностью зубов к кариесу и содержанием белков и иммунных белков в слюне.

Белок статерин. Статерин — один из белков слюны. Локализация гена: 4q11-q13. Статерин, участвующий в образовании пелликулы, связывает кальций и препятствует росту кристаллов в ротовой полости. Средняя концентрация статерина в смешанной нестимулированной слюне здоровых пациентов равна $3,5$ ммоль/л (интервал от 2,9 до 7,3), у пациентов с кариозными поражениями среднее значение — $6,1$ ммоль/л (интервал от 2,5 до 18,4). Увеличение статерина в ротовой жидкости служит признаком заболевания полости рта.

Сезонные колебания. Ряд показателей слюны испытывает сезонные колебания, которые связаны, скорее всего, с изменением общего уровня метаболических процессов (отличия в пищевом

рационе, поступлении в организм витаминов, климатических условиях) (табл. 13.8).

Таблица 13.8
Сезонные изменения биохимических показателей слюны у пациентов с кариесом зубов различной интенсивности (Альбицкая Ю.Н., 2004)

Показатели	Сезоны	контроль	1 группа	2 группа
Кальций (ммоль/л)	осенний	$1,9 \pm 0,19$	$3,4 \pm 0,01$	$5,3 \pm 0,12$
	весенний	$1,5 \pm 0,22$	$1,63 \pm 0,08$	$2,2 \pm 0,53$
Фосфат (ммоль/л)	осенний	$6,1 \pm 0,09$	$14,5 \pm 0,48$	$17,1 \pm 1,06$
	весенний	$4,2 \pm 0,02$	$6,7 \pm 0,23$	$16,4 \pm 0,37$
Общий белок (г/л)	осенний	$6,5 \pm 0,09$	$13,3 \pm 2,64$	$7,0 \pm 1,49$
	весенний	$3,4 \pm 0,16$	$8,6 \pm 0,78$	$9,4 \pm 1,84$

Приложение: 1 группа — компенсированная форма кариеса; 2 группа — субкомпенсированная форма кариеса.

В диагностике и лечении кариеса зубов актуальной является проблема точного биохимического контроля эффективности профилактики и прогноза течения заболевания. Особое значение имеет донозологическая диагностика. В организации диагностических и прогностических исследований можно выделить несколько диагностически значимых направлений (табл. 13.9).

Таблица 13.9
Рекомендуемый комплекс клинических биохимических исследований ротовой жидкости при заболевании кариесом

Физико-химические показатели	Органические компоненты	Минеральные компоненты	Ферменты, белки
сиалометрия	углеводы	кальций	альбумин
значение pH	лактат	магний	лактатдегидрогеназа
вязкость	пируват	фосфат	щелочная фосфатаза
буферная емкость	лактат/пируват	кальций/фосфат	кислая фосфатаза
	холестерин	цинк	slgA

Биохимические исследования ротовой жидкости при заболевании кариесом и пародонтитом, позволяющие прогнозировать риск и течение заболевания, желательно одновременно проводить с бактериологическими исследованиями ротовой жидкости и биохимическими исследованиями крови.

Глава 14.

Биохимические показатели слюны при адентиях и проведении стоматологического лечения

*Зубная боль начинается обычно в ночь на субботу.
(Законы Мэрфи. Закон Джонсона и Лэрда)*

1. Биохимические показатели слюны при адентии.
2. Показатели сиалометрии и физико-химических свойств, химического и биохимического состава слюны, защиты полости рта.
3. Изменение ГСБ в процессе различных видов стоматологического лечения (протезирование, съемные зубные протезы, ортопедические конструкции, имплантаты).
4. Биохимические исследования ротовой жидкости при слюнно-каменной болезни.

Показатели сиалометрии, физико-химических свойств, химического и биохимического состава слюны, факторов защиты полости рта при адентиях

Изменение состояния зубных рядов — одна из причин нарушения состояния ГСБ. Нарушения целостности зубных рядов сопровождается значительным снижением функции слюнных желез (схема 24).

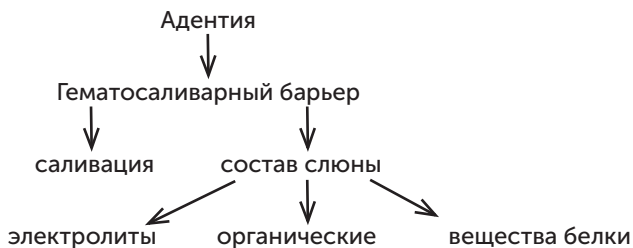


Схема 24. Изменение ГСБ при адентиях

Скорость саливации. Зависит от степени дефектов зубного ряда (табл. 14.1). Частичная и полная адентия вызывают изменение скорости саливации (мл/мин.) у лиц контрольной группы ($0,48 \pm 0,2$), при полной адентии ($0,27 \pm 0,07$) (снижение на 43,7%).

Величина рН. Прослежена прямая зависимость сдвига рН в щелочную сторону от количества утраченных зубов: у лиц с полной адентией рН = 8,09, в контрольной группе рН = 6,97.

Таблица 14.1

Изменения биохимических функций ГСБ
при различной степени адентии (Гизей Е.В., 2013)

Измеряемый показатель	Группы			
	1	2	3	контрольная
Адентия (потери зубов)	до 3	4 – 10	полное отсутствие	нет дефектов
возраст (лет)	33,5 ± 2,5	53,4 ± 2,9	61,5 ± 1,98	20-40
V мл/мин.	0,40	0,31	0,27	0,48
рН	7,29 ± 0,11	7,8 ± 0,5	8,09 ± 0,2	6,97 ± 0,02
Общий белок г/л	0,66	0,55	0,55	0,92

Общий белок. Наблюдается тенденция к снижению содержания белка в слюне.

Электролиты. Свидетельством изменения ГСБ является снижение в составе ротовой жидкости содержания калия и натрия (Быкова Н.И., 2012).

Минерализующая функция слюны

Нарушение минерализующей функции слюны во всех обследованных группах и одновременное наличие возрастных отличий. Обследуемые пациенты (частичная адентия (1-3 зуба) разделены на 3 подгруппы: 1 подгруппа — 14-18 лет, 2 подгруппа — 20-29 лет, 3 подгруппа — 40-49 лет. Содержание кальция в слюне при адентиях повышается с увеличением возраста. С возрастом снижаются проницаемость эмали, активность процесса минерализации, активность фермента ЩФ. Снижение активности ЩФ во 2 и 3 группах и увеличение отношения «кальций / фосфат» указывает на возможную дестабилизацию мицелл слюны и активацию процессов деминерализации эмали.

Свободно-радикальное окисление

Адентии сопровождаются снижением АОЗ полости рта. Это проявляется в уменьшении активности глутатионовой редокс-системы (ГР и свободных SH-групп), увеличении ПОЛ, что проявляется в повышении концентрации ТБК-РП активных

продуктов. В ротовой жидкости больных вторичной адентией увеличивается содержание прооксидантных ионов железа (Fe^{2+}): при отсутствии зубов от 1 до 4 в среднем на 17,1% по сравнению с контрольной группой. При увеличении степени адентии содержание ионов железа в ротовой жидкости может превышать данный показатель до 98,4% в сравнении с группой здоровых людей (Кочконян Т.С., 2010). Изучено состояние АОЗ в ротовой жидкости в различных возрастных группах с одинаковой и разной степенью адентии.

Таблица 14.2
Активность ферментов АОЗ ротовой жидкости
у пациентов различного возраста и при разных видах
вторичной адентии (Корочанская С.П., 2014)

Группы, возраст (лет)	Степень адентии	Активность СОД (ед/г белка)	Активность каталазы (мкмоль/мин./г белка)	Коэффициент кат /СОД
Контрольная	интактн.	22,95± 0,93	63,1±1,48	2,8±0,1
1 группа (33,5±2,5)	1-3 зуба	17,98 ±0,39*	71,49±0,33*	4,0±0,1*
3 группа (61,5± 1,98)	полная, обе челюсти	15,15±0,36	77,23±0,56*	5,1±0,13*

Примечание: * — в каждой группе отличия показателей между собой достоверные.

Активность СОД падает, а каталазы увеличивается, как и отношение «каталаза / СОД. Характер изменений активности ферментов АОЗ в условиях вторичной адентии различной выраженности свидетельствует о серьезном дисбалансе в работе ферментативного звена АОЗ: с увеличением степени адентии и возраста пациента активность СОД снижается, каталазы — увеличивается, уровень ПОЛ — увеличивается, преобладает СРО с участием супероксида. Активность лизоцима при адентии снижается при увеличении степени адентии и возраста пациентов в 1 группе до 21%, в 3 группе — на 47% (табл. 14.2).

Иммуноглобулины ротовой жидкости при адентии

Определение компонентов иммунной системы организма в полости рта является информативным методом оценки состояния местного иммунитета. Секреторный иммуноглобулин А (sIgA) отвечает за местную защиту слизистой оболочки полости

рта от повреждающих факторов, связывает токсины и вместе с лизоцимом проявляет бактерицидную и противовирусную активность. С увеличением степени адентии повышается содержание IgG и IgM, наиболее значительно снижение IgA в группе пациентов с полной адентией. Поступление Ig G в ротовую жидкость свидетельствует о повышении проницаемости гематопаренхиматозного барьера слизистой оболочки десны; снижение концентрации IgA указывает на снижение функции местного иммунитета. Недостаточность местной иммунной защиты в полости рта прямо коррелирует со степенью адентии.

Изменение ГСБ в процессе различных видов стоматологического ортопедического лечения

Лабораторные биохимические исследования в ортопедии до сих пор считаются дополнительными, хотя их цель — обоснование целенаправленного эффективного лечения и профилактики возникновения осложнений.

Протезирование. Протезирование дефектов зубных рядов характеризуется динамикой изменения биохимических показателей слюны: вязкость, величина pH, содержание общего белка, кальция, лизоцима. Характер и сроки восстановления имеют зависимость от материала и вида конструкции протеза.

Съемные зубные протезы. Биохимические показатели ротовой жидкости (скорость саливации, величина pH) изменяются при установке пациентам съемных зубных протезов. Процесс адаптации к протезам имеет определенную динамику (табл. 14.3).

Таблица 14.3

Показатели параметров ротовой жидкости в процессе адаптации пациентов к съемному протезу (Шишова Е.В., 2012)

Показатель	Сроки определения, дни установки					
	до установки	1 день	3 день	7 день	14 день	30 день
скорость мл/мин.	0,40±0,03	0,94±0,08	0,9±0,07	0,84±0,06	0,57±0,08	0,42±0,04
pH	6,61± 0,20	7,6±0,18	7,3±0,25	7,1 ± 0,31	7,02±0,27	6,88±0,27

Максимальные изменения обнаружены в момент установки протезов, показатели возвращаются к исходным значениям в течение месяца. Зубной протез вначале выступает активатором

секреторной функции слюнных желез, выражающейся в увеличении скорости секреции и значении рН (принцип «стимулированного» слюноотделения). Также имеются данные о снижении скорости саливации (мл/мин.) в случае проведения протезирования: до установки — $0,62 \pm 0,05$ и через месяц — $0,44 \pm 0,04$. На состояние ГСБ оказывает влияние и материал, из которого выполнены зубные протезы.

Съемные пластиночные протезы. Оказывают воздействие на биохимические показатели ротовой жидкости. Нахождение протезов в полости рта сопровождается повышением протеолитической активности слюны и одновременно антитриптической, антиокислительной активности, направленных на защиту. Изменение активности ферментов слюны указывает на активацию процессов в тканях, контактирующих с протезами (Шишова Е.В., 2012).

Исследование активности протеолитических и антипротеолитических ферментов, общей антиоксидантной активности может быть рекомендовано для оценки состояния полости рта при протезировании.

Ортопедические конструкции и импланты. Ортопедические конструкции с опорой на имплантаты восстанавливают жевательную функцию, их использование происходит без участия интактных зубов в опорной части конструкции. Для изготовления имплантатов используются разные материалы и разные виды их покрытия. Для оценки воздействия металлических имплантатов на активность ферментов в динамике изучена активность в ротовой жидкости белка «острой фазы воспаления» антитрипсина, защищающего полость рта от действия протеолитических ферментов. В течение 6 мес. после установки имплантов выявляется повышение ферментативной активности. Определение антитриптической активности может быть прогностическим критерием и использоваться в ортопедической практике для оценки состояния полости рта после проведенного лечения (Марченко Н.В., 2009). Наблюдается тенденция к нормализации проксидантно-антиоксидантной системы и электролитного обмена в ротовой жидкости. Активность глутатионпероксидазы после дентальной имплантации на фоне сниженных значений до лечения возрастала до 1,7-2,1 раза (Севостьянов И.А., 2017). Для

оценки восстановления состояния полости рта при проведении ортопедического стоматологического лечения можно рекомендовать панель биохимических исследований (табл. 14.4).

Таблица 14.4

Панель биохимических исследований для оценки состояния полости рта после проведения ортопедического стоматологического лечения

Сиалометрия и физико-химические свойства	
скорость саливации	pH
вязкость	буферная емкость
Химический состав	
Кальций, фосфат, хлорид	Белок, общий, мочевины, креатин
Биохимические показатели-ферменты	
щелочная фосфатаза	лизоцим
кислая фосфатаза	антириптическая активность
амилаза	общая антиоксидантная активность
Иммуноглобулины (IgA и др.)	

Биохимические исследования ротовой жидкости при слюнно-каменной болезни

Слюнно-каменную болезнь считают полиэтиологическим заболеванием. В разных местностях его доля составляет от (20-78)% всех заболеваний слюнных желез. Наиболее часто конкременты формируются в поднижнечелюстных слюнных железах (89,5-95,0% общих случаев), реже в околоушных железах (3-8%). В крайне редких случаях слюнные камни встречаются в подъязычных и малых слюнных железах.

В развитии болезни большую роль играют наличие врожденных эктазированных участков протоков железы, особая анатомическая форма протока с резкими изгибами; изменение физико-химических свойств и состава слюны; патогенная микрофлора полости рта; полигиповитаминозы (витамины А, С, Д); сопутствующие заболевания (пиелонефрит и др.); изменения в эндокринной системе (тиреоидные гормоны, минералоглюкокортикоиды). В составе камней органический компонент составляет 10-30%, минеральный — 61-86%. Удаление камней из слюнной железы не решает окончательно проблему, пока не будут откорректированы физико-химические свойства слюны, ко-

которые создадут препятствие процессам кристаллизации. Можно выделить несколько наиболее значимых факторов возникновения сиалолитиаза:

1. Рост камня в протоках начинается с образования «затравочного» кристалла. Ядром кристаллизации в слюне, пересыщенной ионами кальция и фосфата, могут быть частицы слущенного эпителия, посторонние частицы (заброс в проток железы), клеточные фрагменты микроорганизмов. Изменение эпителия в организме связано с гиповитаминозом А.

2. Недостаток белка в слюне снижает коллоидную защиту, типичную для всех биологических жидкостей организма, увеличивает возможность образования малорастворимых апатитов и других кальцийфосфатных солей.

3. Величина рН биологической жидкости оказывает влияние на фазообразование значительно большее, чем варьирование начальных концентраций компонентов.

4. Аминокислоты, присутствующие в слюне, активно участвуют в образовании кристаллических фаз слюнных и других камней. В слюнных камнях содержание аминокислот больше, чем в зубных, больше других присутствует аргинин, в зубных камнях — аланин, почечных — пролин.

Сходство химического состава слюнных и фосфатных мочевых камней позволяет рассматривать сиало- и нефролитиаз как единый процесс патогенного минералообразования. Частота встречаемости мочекаменной болезни у больных сиалолитиазом составляет 43%, а встречаемость слюннокаменной болезни у пациентов с нефролитиазом — только 2%. У большинства обследованных детей, перенесших слюнно-каменную болезнь, выявлены снижение скорости саливации и повышение значения рН слюны в щелочную сторону. В меньшей степени обнаружены увеличенное содержание кальция и фосфата (Бутвиловский А.В., 2011).

Приложение. Функции витамина А в поддержании состояния эпителия в полости рта

Семейство ретиноидов обладает свойствами антиоксиданта, участвует в обеспечении нормальной дифференциации эпителиальной ткани, поддерживает состояние кожи и эпителия слизистых оболочек, усиливает пролиферацию эпителиоци-

тов, омолаживает клеточные популяции и уменьшает количество клеток, идущих по пути терминальной дифференцировки, тормозит процессы кератинизации. Ретиноиды стимулируют синтез трансформирующего фактора роста-бета (ТФР-бета) и проколлагена, участвующих в образовании коллагена и гликозаминогликанов, являющихся важными компонентами кожи и слизистых тканей. ТФР-бета — белок, который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве клеток. Наибольшей активностью среди каротиноидов обладает ретиноевая кислота.

*Ретиноевая кислота → ДНК → мРНК → белок-рецептор
→ связывание с факторами роста → дифференциация и
рост клеток.*

Действие опосредовано наличием на поверхности клеток эпителия ретинол-связывающих рецепторов RAR и RXR, которые входят в «суперсемью» ядерных гормональных рецепторов, тропных к стероидам, гормонам щитовидной железы, витамину D. Связывание молекулы ретиноида с рецептором приводит к формированию рецепторных комплексов, которые активируют определенные участки ретиноид-чувствительных генов и вызывают их транскрипцию. Гистологически при гиповитаминозе А определяют метаплазию эпителия с замещением части рядов клеток шиповатого слоя ороговевающими клетками.

В полости рта гиповитаминоз А сопровождается гипосаливацией, сухостью слизистой оболочки рта, усилением процессов ороговения (гиперкератоз), эпидермацией губ в зоне красной каймы. В стоматологии витамин А используют для ускорения эпителизации эрозий и язв, снижения сухости в полости рта, при лечении лейкоплакии, красного плоского лишая, ангулярного хейлита, ожогов.

Глава 15.

Гормоны в слюне: направления биохимических исследований

*Болезнь гнездится там, где она не видна,
а проявляется в том, что всем заметно...*
Хун Цзычен (XVI-XVII в.)

1. Рекомендации к определению гормонов.
2. Получение образцов слюны при определении гормонов.
3. Гормоны и биоактивные факторы ротовой жидкости, направления действия.
4. Основные представители гормонов слюны и ротовой жидкости (паротин, гормоны щитовидной, паращитовидной желез, кортикостероиды, катехоламины, витамин ДЗ, половые гормоны, пролактин).

Знание гормонального статуса пациента при наличии полиморбидной патологии необходимо стоматологу для проведения диспансерного наблюдения и профилактической работы в целях купирования развития стоматологического заболевания. Слюнные железы обладают собственной эндокринной активностью. В слюне человека идентифицировано более 30 гормонов, часть попадает в слюну из крови, другие синтезируются самими железами. В этой главе основное внимание уделено обсуждению двух направлений биохимических исследований:

1. Содержание гормонов в ротовой жидкости.
2. Биохимические показатели слюны, которые характеризуют состояние полости рта при заболеваниях эндокринной системы.

Рекомендации к определению гормонов

Липофильные стероидные гормоны, не связанные в крови с белками, легко проникают через мембрану слюнных желез. Концентрация тиреотропина, тиреоидных и репродуктивных гормонов, кортизола в слюне околоушных, поднижнечелюстных и подъязычных слюнных желез и в ротовой жидкости зависит от концентрации гормонов в сыворотке крови и проницаемости ГСБ. Концентрация тестостерона в слюне не зависит от скорости слюноотделения.

Гормоны и биоактивные факторы ротовой жидкости, направления действия

Эндокринную функцию в слюнных железах проявляют клетки протокового отдела, вырабатывающие паротин, инсулиноподобный фактор и другие. Для ряда гормонов обнаружен непрерывный секреторный цикл, характерный для эндокринных клеток. В таблицах 15.1, 15.2 представлен перечень гормонов, ростовых факторов и других биоактивных веществ, которые синтезируются или выделяются слюнными железами в состав слюны.

Таблица 15.1

Гормоны слюны

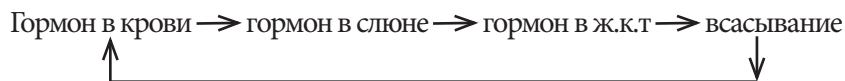
адреналин	йодтиронины	норадреналин	прогестерон	паротин
глюкагон	кортизол	эритропоэтины	пролактин	ренин

Таблица 15.2

Биоактивные факторы гормонов слюны

Фактор	Эффект действия
инсулиноподобный фактор (ростовой фактор) (ИФР-1, ИФР-2)	посредник действия гормона роста. Обладает анаболическим действием. ИФР-1 участвует в развитии плода; в постэмбриональном периоде. Стимулирует пролиферацию клеток всех тканей, в первую очередь — хрящевой и костной.
глюкагоноподобный фактор (ГПП-1, ГПП-2) — разнонаправленное действие	GLP-1 воздействует на гипоталамические центры насыщения и приводит к снижению аппетита и массы тела, вызывает усиление инсулиновой секреции, взаимодействует с рецепторами бета-клеток поджелудочной железы. При ИНЗСД снижение секреции ГПП-1, увеличение ГПП-2
фактор роста эпидермиса (урогастрон)	активирует развитие тканей эпителиального происхождения, тормозит желудочную секрецию
фактор роста нервов	регулирует развитие структур нервной системы
фактор, стимулирующий лимфоциты	стимуляция фагоцитарной активности
антианемический фактор	подобен антианемическому фактору Кастла
колониестимулирующий, тимотропный факторы, эритропоэтин	влияют на систему крови
калликреин, тонин, ренин	регулируют сосудистый тонус и микроциркуляцию

Слюна участвует в циркуляции гормонов и, возможно, в осуществлении контроля над содержанием их в крови по принципу обратной связи.



Основные представители гормонов слюны и ротовой жидкости

Паротин — собственный пептидный гормон слюнных желез. Выделяется в ответ на поступление углеводов в полость рта. Инсулиноподобное метаболическое действие на углеводный и липидный обмены. При попадании в ж.к.т., выделении в кровь, слюну проявляет множество регуляторных функций (табл. 15.3).

Таблица 15.3
Биохимические и физиологические эффекты паротина

Объект воздействия	Биохимические, физиологические эффекты
Кровь	снижение содержания кальция
	стимуляция гемопоэза
	увеличение активности макрофагов
	увеличение васкуляризации органов
	увеличение проницаемости гистогематического барьера
Хрящевая ткань	увеличение пролиферации
Костная ткань	кальцификация трубчатых костей
Полость рта	минерализация зубов, увеличение активности одонтобластов пульпы
Поджелудочная железа	увеличение секреции амилазы
Гонады	увеличение сперматогенеза

Снижение слюноотделения уменьшает выделение паротина и вызывает развитие ряда серьезных патологических нарушений. Снижение выработки паротина сопровождается дефектами развития соединительной ткани: в полости рта явлениями пародонтита; деформирующим артритом и спондилитом, болезнью Кашина–Бека; хондродистрофией плода. Паротин применяется как лекарство при пародонтите и заболеваниях костей.

Гормоны щитовидной железы и полость рта

Заболевания щитовидной железы наряду с диабетом являются наиболее частой эндокринной патологией, от которой страдают не менее 3% населения планеты, в России, по разным оценкам, — от 5% до 15% населения. Заболевание может довольно долго протекать без явных для пациента симптомов. Действие гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы подчиняется прямой и обратной регуляции. «Тиреоидная ось» — важный регулятор гомеостаза полости рта по принципам прямой и обратной связей.



Гормоны Т4 и Т3 отличаются биологической активностью в отношении тканей-мишеней: Т3 более активен, чем Т4. Превращение Т4 в Т3 происходит в клетках печени, коры надпочечников, почек, бурого жира, плаценты при участии цит. Р-450-зависимого микросомального фермента Т4 — 5'-дейодиназы. Возможно, происходит и в слюнных железах, поскольку они обладают системой МСО и высокой способностью аккумулировать йодид-ион.

Содержание в слюне. В ротовой жидкости здоровых людей содержатся тиреотропный гормон (ТТГ), свободные тироксин, трийодтиронин, белок-тироксинсвязывающий глобулин. Содержание гормонов «тиреоидной оси» в крови и слюне при различной функции щитовидной железы изменяется однонаправленно (табл. 15.4).

Таблица 15.4

Взаимосвязь содержания «гормонов тиреоидной оси»
в крови и слюне (Готовцева Л.П., 2003)

Гормон	Взаимосвязи содержания в биологических жидкостях			
	кровь	слюна	кровь	слюна
ТТГ	↑	↑	↓	↓
Т3, Т4	↓	↓	↑	↑

Содержание ТТГ в ротовой жидкости в 4 раза ниже, чем в слюне поднижнечелюстных и подъязычных желе, и ниже на 42,5%, чем в слюне околоушных желез. В слюне околоушной железы содержание свободного тироксина ниже на 42,8%, чем

в ротовой жидкости и слюне поднижнечелюстных и подъязычных желез, которые примерно равны. Наибольшая концентрация свободного ТЗ в слюне поднижнечелюстных и подъязычных желез, ниже — в ротовой жидкости, самая низкая — в слюне околоушных желез. Гормоны щитовидной железы регулируют процессы дифференциации в дентиногенезе (мезенхима зачатка зуба) и амелогенезе (эпителий). Тироксин активизирует функцию подчелюстных слюнных желез, удаление или угнетение функции щитовидной железы ведет к их атрофии. В противоположность, удаление слюнных желез стимулирует щитовидную железу. Известно мнение, что паротин обладает также свойствами тиротропного гормона гипофиза.

Биохимические показатели ротовой жидкости при гипотиреозе у детей и взрослых

Гипофункция щитовидной железы (ЩЖ) у детей сопровождается разнообразными некариозными поражениями тканей зуба, в первую очередь, гипоплазией эмали. Распространенность некариозных поражений зубов среди детей с гипотиреозом в возрасте 4-15 лет составляет 20,2%, среди здоровых детей — 10,7% (Супиева Э.Т., 1996). У детей с гипофункцией ЩЖ снижено в слюне содержание карбоната на 13,7-9,4%, фосфата на 23,0-19,9% при увеличении содержания кальция, что меняет микроструктуру и минерализующую способность слюны. У детей, оперированных по поводу рака ЩЖ, выявлено достоверное снижение минерализующего потенциала ротовой жидкости в среднем в 1,5 раза по сравнению со здоровыми детьми; содержание кальция в слюне достоверно выше, чем у здоровых детей на 28-52%; содержание фосфатов ниже на 13-15%. Уровень лизоцима в смешанной слюне снижен у детей с эндемическим зобом (Ахмедбейл Р.М., 1992); после операции на ЩЖ по поводу рака ниже в 1,6-1,8 раза, чем у здоровых сверстников (Кленовская М.И., 2000). Уровень sIgA снижен на 8-16% (снижение метаболической и секреторной функции слюнных желез), а содержание плазменного IgA достоверно превышает данный показатель здоровых детей в 1,3-1,7 раза (связано с увеличением проницаемости ГСБ). Удаление ЩЖ у детей по поводу рака этого органа сопровождалось до 3-летнего срока снижением скорости слюноотделения (0,33 мл/мин.), высокой вязкостью слюны (выше 5,01 отн. ед.). Через 6-9 лет после операции и тироксинотерапии эти показатели стано-

вятся ближе к норме (0,39 мл/мин. и 3,42 отн. ед. соответственно) (Кленовская М.И., 2000).

Возникновение ксеростомии

При наблюдении в течение 5 лет пациентов с тиреоидитом, у которых наблюдалось снижение функции ЩЖ, у 43% обследованных выявлены характерные для синдрома Шегрена симптомы: нарушение саливации по типу ксеростомии, сухость глаз и СОПР, воспаление суставов. Гипотиреоз характеризуется ксеростомией, повышением вязкости, снижением минерализующего потенциала и защитных свойств слюны (лизоцима, sIgA). На фоне гипотиреоза у больных сиалозами характерен симптом взаимногоотягощения: поражение ЩЖ угнетает слюновыделительную функцию, а сиалозы, в свою очередь, отрицательно влияют на ЩЖ (Пешкова Э.К., 2016).

Биохимические показатели ротовой жидкости при гипертиреозе

При гиперфункции ЩЖ в ротовой жидкости обнаруживаются повышение Т4 и Т3. Частота заболеваний пародонтитом у пациентов (возраст 25-40 лет) достигает 83,5% и находится в прямой зависимости от длительности и тяжести основного заболевания. Изучение проблемы позволило сделать выводы, что под действием тироксина наблюдается ряд серьезных изменений свойств и состава слюны:

1. Повышение скорости и объема слюноотделения, снижение вязкости. Это приводит к снижению абсорбции на поверхности зубов органических веществ, которые ослабляют механизм защиты эмали от деминерализующих факторов.

2. Увеличение мочевины и калия, пролинбогатых белков, продуктов ПОЛ.

3. Одновременно происходит снижение концентрации общего белка, кальция, активности амилазы, лактатдегидрогеназы смешанной слюны. Тенденции изменения ГСБ и функции слюнных желез при дисфункции щитовидной железы представлены в таблице 15.5.

Гипотиреоз характеризуется ксеростомией, повышением вязкости, снижением минерализующего потенциала и защитных свойств слюны (лизоцим, sIgA). Гипертиреоз характеризуется увеличением объема, скорости саливации, снижением вязкости, кальция, увеличением продуктов ПОЛ в ротовой жидкости.

Таблица 15.5

Биохимические показатели смешанной слюны в зависимости от типа дисфункции щитовидной железы (Асиятилов Г.А., 2009)

Состояние щитовидной железы	Сиалометрия	
	До стимуляции	После стимуляции
Белок слюны (г/л)		
Гипотиреоз	$2,9 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,1$
Гипертиреоз	$3,2 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,9$
Здоровые	$2,0 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,8$
Амилаза (г/л)		
Гипотиреоз	$29,0 \pm 2,9$	$31,1 \pm 2,9$
Гипертиреоз	$26,13 \pm 2,2$	$28,03 \pm 3,1$
Здоровые	$49,78 \pm 2,0$	$57,03 \pm 6,0$
Щелочная фосфатаза (г/л)		
Гипотиреоз	$28,5 \pm 1,4$	$25,3 \pm 1,5$
Гипертиреоз	$18,6 \pm 1,2$	$22,0 \pm 1,7$
Здоровые	$7,2 \pm 0,2$	$6,1 \pm 0,4$

Изменения ГСБ после радиойодтерапии щитовидной железы

Лечение радиоактивным йодом ($I-131$) является основным видом терапии при папиллярном и фолликулярном раке щитовидной железы с метастазами. Поскольку слюнные железы обладают способностью аккумулировать йод, в слюнных железах накапливается часть лечебной дозы $I-131$, гамма- и бета-излучения оказывают патогенное воздействие на клетки слюнных желез. Наиболее чувствительна к действию околоушная слюнная железа. Последствием радиотерапии может быть сиалоаденит; воспаление слюнных желез наблюдается почти у 30% пациентов с момента получения препарата, сроки начала воспаления варьируют от нескольких дней до нескольких месяцев. Ослабление активности слюнных желез наблюдается через 3 месяца после терапии у 14-90% пациентов. Распространенность сиалопатий составляет 11,4% в единичной слюнной железе и 7,7% по отношению ко всем большим слюнным железам (Кленовска М.И., 2001). Возрастает концентрация натрия, которая нарушает типичное для слюны физиологическое соотношение калий / натрий. Повышение натрия в данной клинической ситуации может быть

показателем изменения функций ГСБ и уменьшения чувствительности слюнных желез к действию альдостерона. Снижается антибактериальная защита полости рта, что проявляется в увеличении *S. mutans* в полости рта (Laura M.S., et al., 1993).

**Последствие лечения радиоактивным йодом —
возникновение ксеростомии, синдрома сухого рта**

Рекомендуются различные способы стимуляции слюноотделения. Это приведет к более активному выведению радиоактивного йода из слюнных желез, что должно снизить вероятность их дальнейшего воспаления. В нашей практике, по отзывам пациентов, положительный лечебный эффект оказывает нами разработанный препарат «искусственная слюна «Saliva+» (глава 20).

Кортикостероиды в ротовой жидкости

Кортизол образуется в корковом веществе надпочечников из холестерина. Уровень кортизола (нг/мл) в слюне зависит от состояния здоровья: у здоровых школьников — $4,63 \pm 0,42$, имеющие функциональные нарушения — $3,95 \pm 0,14$, с хроническими заболеваниями — $3,65 \pm 0,13$ (Костромина С.А., 2013). Средние значения кортизола ($4,63 \pm 0,42$ нг/мл) слюны можно принять за норму у здоровых детей 10-11 лет. Содержание в слюне изменяется под влиянием физических и эмоциональных нагрузок. Выявлено увеличение уровня кортизола (нг/мл) в слюне школьников от 1 к 4 четверти учебного года, которое отражает накопление усталости, степень стрессового состояния (рис. 7).

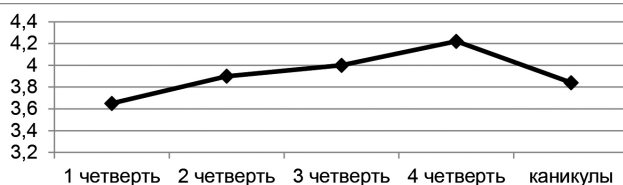


Рис. 7. Изменение содержания кортизола (нг/мл) в слюне школьников в течение учебного года (по данным Костроминой С.А., 2013)

Содержание кортизола в слюне до пубертатного периода у мальчиков незначительно выше, чем у девочек; к 15-17 годам у девочек увеличение уровня кортизола связано с усилением эстрогенной функции, поскольку эстрогены стимулируют выработку кортизола.

Биохимические механизмы влияния кортизола на метаболические процессы в тканях полости рта

Действие кортизола на тканевом уровне проявляется в противоположных двух направлениях: увеличение и снижение метаболической активности, что вызывает положительные и отрицательные эффекты действия:

1. Увеличивает катаболизм белков в мышечной и лимфоидной ткани, увеличивается уровень свободных аминокислот, снижается иммунный ответ.

2. Активирует глюконеогенез, снижает инсулинозависимыми тканями потребление глюкозы, возникают углеводное голодание, снижение гликолиза, пентозофосфатного пути, запасов гликогена.

3. Провоцирует гипергликемию и увеличение глюкозы в слюне. Возникает побочный процесс гликозилирования белков ГСБ, изменение состава слюны. Активируется микрофлора, увеличивается риск кариеса, пародонтита.

4. Увеличивается продукция кетокислот, возникают риски ацидоза и деминерализации эмали.

5. Подавляет воспалительные реакции, тормозит накопление лейкоцитов и выделение веществ, участвующих в воспалительных реакциях: кининов, плазминогенактивирующего фактора, простагландинов, гистамина, увеличивает риски заболеваний пародонта.

5. Ингибирует пролиферацию фибробластов, создаются уменьшение костной массы, остеопороз, деминерализация эмали, дентина, костей челюсти.

6. Значительное увеличение кортизола сопровождается увеличением минералокортикоидной активности ($\uparrow$ альдостерона), увеличиваются потеря калия, реабсорбция натрия, возникает изменение состава ротовой жидкости, буферной емкости, минерализующей функции.

Большинство эффектов кортизола оказывает неблагоприятное воздействие на поддержание гомеостаза полости рта

Клинико-диагностическое значение определения кортизола в слюне

Изменение уровня кортизола в слюне соответствует изменениям в крови. Уровень кортизола в ротовой жидкости не зави-

сит от скорости ее выделения, что имеет принципиальное значение при интерпретации результатов. У здоровых людей перепад между концентрацией кортизола в утренние и дневные часы достигает 50%, а между утренним и вечерними — 350%. Определение свободного кортизола в слюне в утреннее и вечернее время рассматривается как золотой стандарт в оценке глюкокортикоидной функции надпочечников. Метод определения кортизола в слюне занял достойное место в биохимической клинической диагностике. Ожидаемые значения: утро 8-10 час. — до 6,9 нг/мл день 14:30-15:30 час. — до 4.3 нг/мл, вечер 23:00 ас. — 1.8-3.3 нг/мл.

Катехоламины в ротовой жидкости

Слюнные железы выделяют катехоламины со слюной при базальной и стимулированной секреции. Когда в плазме крови при стрессе повышается содержание адреналина, норадреналина, эта функция слюнных желез становится важной. Содержание адреналина в слюне — не постоянная величина даже в ситуации одинакового стресса, а зависит от типа темперамента человека. Такая же зависимость прослеживается для ацетилхолина. Это показано при исследовании пациентов, ожидающих операцию. Уровни гормонов в слюне различаются у людей с различными темпераментами, поскольку их отличают ответные реакции на стресс со стороны систем с.н.с. и п.с.н.с. (Спиридонов В.К., 2010). Содержание катехоламинов и серотонина в плазме крови и слюне может служить диагностическим тестом выраженности абстинентного синдрома (табл. 15.6).

Таблица 15.6

Изменение уровня катехоламинов и серотонина в крови и слюне при абстинентном синдроме (Андреев М.А., 2012)

Объект определения	Увеличение уровня гормонов			
	дофамин	норадреналин	адреналин	серотонин
кровь	535%	80%	300 %	73%
слюна	146%	62%	153%	69%

Измерение адреналина в ротовой жидкости предложено использовать в определении эффективности лечения глоссалгии. В слюне пациента определяют содержание адреналина до и после лечения, и эффект достигнут при достоверном снижении уровня адреналина после лечения по отношению к уровню до лечения. Изменение в слюне и крови однонаправлено (Токмакова С.И., 2003).

Повышение уровня адреналина в крови приводит к изменению уровня саливации, физико-химических свойств, состава слюны, усилению процессов катаболизма в тканях полости рта, активации СРО, снижению АОЗ

Витамин Д и паратиреоидный гормон (ПТГ) в ротовой жидкости

Связи слюнных желез и паращитовидных желез проявляются в регуляции минерального обмена, уровней кальция и фосфата в биологических жидкостях. Надо учитывать, что эффекты действия на обмен кальция и фосфата у паротина (слюнные железы) и паратгормона разные. Тесное взаимодействие проявляется в том, что удаление паращитовидных желез вызывает атрофию околоушных желез, их экстирпация ведет к гипертрофии паращитовидных. Уровень кальция может долго оставаться в границах референсных значений за счет увеличения уровня ПТГ и усиления резорбции костной ткани. Этот эффект сопутствует развитию рахита на его ранних стадиях, но сопровождается фосфатурией. Поэтому вполне объяснимо, почему между уровнем ПТГ и степенью кариеса может существовать прямая зависимость. Высокая концентрация Д₃ ингибирует выделение ПТГ, недостаток кальция является стимулом выделения ПТГ. Чем меньше уровень витамина Д₃ в ротовой жидкости, тем выше развитие кариеса (табл. 15.7).

Таблица 15.7
Содержание ПТГ и витамина Д₃ в слюне здоровых детей и при заболевании кариесом (Кисельникова Л.П., 2014)

Показатели	Группы пациентов, интенсивность кариеса		
	здоровые	средняя	высокая
До проведения профилактического лечения			
Са (ммоль/л)	0,76 ± 0,04	0,79 ± 0,05	
ПТГ (пг/мл)	5,3 ± 1,6	14,2 ± 2,5	17,9 ± 2,9
Витамин Д ₃ (нмоль/л)	56,3 ± 5,4	20,1 ± 2,7	14,6 ± 1,5
После проведения профилактического лечения			
ПТГ (пг/мл)		7,4 ± 0,08	9,0 ± 2,1
Витамин Д ₃ (нмоль/л)		37,3 ± 3,9	38,3 ± 3,4

Примечание: информативным показателем является также определение фосфата, ЩФ в ротовой жидкости.

При исследовании состояния полости рта детей со сменным прикусом, проведенного нами в платной стоматологической клинике, были составлены группы, отличающиеся профилактикой рахита в антенатальный период: в группе, в которой беременные женщины проводили профилактику регулярно, величина КПУ у детей составила $2,25 \pm 2,1$, а проводили нерегулярно, КПУ — $5,2, \pm 2,6$ ($p < 0,05$) (Лашманова Е.П., Каминская Л.А., 2019).

Глава 16.

Биохимические показатели слюны и биохимические процессы в полости рта при диабете

*Яства, приятные на вкус, — это отравы,
от которой портится желудок и размягчаются кости.
Хун Цзычен (XVI-XVII в.)*

1. Механизмы возникновения инсулинозависимого (СД1) и инсулинонезависимого (СД2) сахарного диабета.
2. Изменения метаболических процессов при СД1 и СД2.
3. Побочные реакции неферментативного гликозилирования (гликилирования).
4. Полиоловый путь использования глюкозы.
5. Биохимические изменения в полости рта при диабете.
6. Изменение состава ротовой жидкости при сахарном диабете (СД).
7. Продукты свободно-радикального окисления в ротовой жидкости.
8. Патогенное действие повышенного уровня глюкозы в ротовой жидкости.
9. Изменение свойств муцина слюны при СД.
10. Изменение состояния ГСБ и тканей пародонта при СД.

Анализ стоматологической заболеваемости у больных сахарным диабетом (СД) показывает серьезные изменения в состоянии полости рта. Среди больных сахарным диабетом почти у каждого пятого (19,7%) отмечены заболевания парадонта, более интенсивно поражение пародонта у пациентов с СД 2-го типа, чем СД 1-го типа (23,5% и 11,5% соответственно). Сочетание сухости во рту с клинической картиной хронического генерализованного пародонтита должно предупреждать врача-стоматолога о возможности наличия у пациента недиагностированного сахарного диабета (Муртазалиев Г.-М.Г. и соавт., 2014).

Молекулярные механизмы возникновения СД1 и СД2

Инсулинозависимый сахарный диабет (ИЗСД, СД1) — заболевание, в котором главное звено патогенеза — разрушение

β -клеток поджелудочной железы. Название указывает на пожизненную потребность больных в инсулине.

Инсулинонезависимый сахарный диабет (ИНЗСД, СД2) — общее название нескольких заболеваний, связанных с относительным дефицитом инсулина и инсулинорезистентностью. На долю СД2 приходится до 85-90% всех случаев сахарного диабета. Высокий уровень липидов в крови вызывает инсулинорезистентность и постепенное снижение толерантности к глюкозе. Проявления СД1 нарастают медленнее, часто остаются долго без диагноза по вине пациента, не обращающего внимания на состояние здоровья.

Проявления при СД в полости рта, которые может заметить сам пациент:

- 1) слизистые полости рта, снижение слюноотделения;
- 2) полидипсия — сильная жажда;
- 3) изменения со стороны СОПР, склонность к инфекционным заболеваниям.

Проведенное обследование стоматологического здоровья пациентов позволяет сделать заключение, что больные СД недостаточно обращают внимание на состояние полости, гигиеническую профилактику заболеваний зубов и слизистых оболочек полости рта (Е.В. Кулешова, 2019). Первые клинические проявления обоих видов СД в полости рта обусловлены несколькими главными причинами: отсутствие инсулина (СД1) или инсулинорезистентность (СД2) вызывает углеводное голодание инсулинзависимых тканей и создает высокий уровень глюкозы в крови и внеклеточных жидкостях.

Изменения метаболических процессов при диабете (СД1, СД2)

Изменение метаболических процессов при СД1 и СД 2, которые связаны с гипергликемией и углеводным голоданием тканей, имеет много общих проявлений. Наибольшие воздействия испытывают «инсулинозависимые ткани», к которым, в первую очередь, относятся мышечные и жировые клетки, содержащие транспортеры глюкозы ГЛЮТ-4 (GLUT-4). Их присутствие в плазматической мембране клеток тканей зависит от наличия инсулина; в случае СД1 не встраиваются в мембрану. При СД2 имеются дефекты рецепторов к инсулину. В то же время направление липидного обмена разное: при СД1 — липолиз, СД2 — липогенез.

Углеводный обмен. Возникает серьезное метаболическое нарушение: мышечные клетки не получают глюкозу. Необходим собственный синтез глюкозы путем глюконеогенеза, основанный на использовании аминокислот. Глюкагон, адреналин и кортизол контролируют процессы глюконеогенеза, увеличивая активность.

Белковый обмен. В организме нет особого резерва белков. При белковом голодании или повышенной утилизации расходуются белки плазмы крови, подкожно-жировой клетчатки и мышц для образования аминокислот — субстратов глюконеогенеза.

Гормональный фон. Недостаток глюкозы в тканях создает ситуацию стресса. Увеличивается роль контринсулярных гормонов глюкагона, адреналина и кортизола.

Побочные реакции неферментативного гликозилирования (гликирования)

Эти патохимические процессы обусловлены стойкой гипергликемией. В реакцию вовлекаются amino-, гидрокси-, тиольные группы белков. Гликозилирование (взаимодействие с глюкозой) рецепторов на эндотелии сосудов, белков гемато-тканевых барьеров нарушает функции почек, слюнных желез, транспортеров аквапоринов, коллагена в соединительной ткани, в крови альбумина, гемоглобина и др. Продукты взаимодействия называются фруктозамины. Поражения сосудов рассматривают как микро- и макроангиопатии. Проявления микроангиопатий — ретинопатия и нефропатия. Макроангиопатии возникают в результате гликозилирования белков базальной мембраны и ЛПНП. Это ведет к снижению эластичности стенки сосуда, повышению проницаемости, исчезновению рецепторов к гепарину, увеличению адгезии тромбоцитов, более раннему развитию атеросклероза. Макроангиопатии сопровождаются поражением коронарных артерий (ишемическая болезнь сердца), мозговых сосудов (инсульт), окклюзией сосудов нижних конечностей (в итоге перемежающаяся хромота, некроз, гангрена). Гликозилирование гемоглобина HbA1 и образование вследствие этого процесса патологического HbA1c влияет на функции эритроцитов и транспорт кислорода. Определение уровня HbA1c используется в диагностике уровня гликемии и для оценки индивидуальной дозы инсулина.

Биохимические изменения в полости рта при диабете. Изменение состава ротовой жидкости при сахарном диабете

Несмотря на различие в патогенезе и ряде клинических проявлений СД1 и СД2, изменения в полости рта имеют значительное сходство, которое связано с повышением уровня углеводов в биологических жидкостях организма (крови и слюне) и одновременным углеводным голоданием тканей пародонта, гликозилированием белков структур ГСБ. Гликозилированные белки воспринимаются как чужеродные, возникает цепь аутоиммунных ответных реакций. Гликозилированный коллаген менее растворим и более устойчив к коллагеназе, чем нормальный. Происходит утолщение базальной мембраны эндотелия, слизистых тканей полости рта, нарушаются механизмы формирования слюны. В полости рта развивается ксеростомия.

Поражения полости рта при диабете, включая гингивит и пародонтит, пока не включены в официальный ряд осложнений диабета

Биохимические свойства слюны при сахарном диабете

Состав и свойства ротовой жидкости у больных СД достоверно отличаются по всем показателям от аналогичных показателей у здоровых лиц.

Глюкоза. Изменения, в первую очередь, касаются содержания глюкозы. При норме до 3,33 мг/100 мл происходит увеличение до 6,33 мг глюкозы / 100 мл слюны, а в некоторых случаях зафиксировано повышение почти в 5 раз. Повышение уровня глюкозы в ротовой жидкости способствует развитию микрофлоры в полости рта, увеличению содержания продуктов жизнедеятельности и их патогенному воздействию. Отмечены наличие прямой связи между содержанием глюкозы в ротовой жидкости с ее содержанием в крови; прямая связь между содержанием глюкозы в крови и атрофией альвеолярного отростка и расширением линии периодонта.

Скорость слюноотделения. Сиалометрия у больных пародонтитом на фоне СД выявила значительное снижение слюноотделения и наличие ксеростомии средней степени тяжести. Определена скорость саливации у больных СД2 равная $0,17 \pm 0,015$ мл/мин., что достоверно меньше в два раза в сравнении с таковой у

пациентов с пародонтитом, не болеющих СД. Проведенные нами исследования показали, что скорость секреции слюны у больных СД1 (возраст 45-52 года, мужчины) составила $0,11 \pm 0,01$ мл/мин. Аналогичные исследования, которые также подтверждают снижение скорости слюноотделения, представлены в таблице 16.1.

Таблица 16.1

Показатели сиалометрии
(пациенты: толерантность к глюкозе и ИНЗСД) (Лисицина Е.И., 2013)

Исследуемая группа	Уровень глюкозы в крови	Скорость саливации
толерантность к глюкозе	(6,1-7,2) ммоль/л	(0,38 $\pm$ 0,0) мл /мин.
ИНЗСД	более 7,2 ммоль/л	(0,29 $\pm$ 0,0) мл /мин.

Изменение активности ферментов. По мере усиления воспаления в тканях пародонта возрастает активность кислой фосфатазы(КФ), участвующей в остеоллизе, разрушении минерализованных тканей пародонта. У больных с формой декомпенсированного сахарного диабета и наличием генерализованного пародонтита содержание КФ (мкмоль/мин.•л) в 5,8 раза выше в сравнении с контрольной группой (соответственно $8,63 \pm 0,40$ и $1,48 \pm 0,18$).

Минеральные компоненты. В ротовой жидкости изменяется естественное соотношение кальция и фосфата: уровень кальция повышается, а содержание фосфата снижается, что противоречит естественному соотношению этих компоненто в слюне. Изменение соотношения кальций / фосфат в сторону увеличения кальция неблагоприятно влияет на минерализующую функцию.

Последовательность развития патохимических процессов в тканях пародонта: инсулиновая недостаточность → повышение уровня кортизола → снижение активности остеобластов → увеличение активности остеокластов → увеличение продукции лактата → развитие тканевого местного ацидоза → активация и увеличение остеолиза.

Липиды и оксидативный стресс в ротовой жидкости при СД

Выявлено повышение уровня триглицеридов и холестерина в ротовой жидкости по сравнению с контрольной группой у большинства (81%) обследованных больных СД2 (табл. 16.2).

Таблица 16.2

Уровень общего холестерина и триглицеридов в ротовой жидкости у здоровых и больных сахарным диабетом II типа (Фотина И.А., 2012)

Показатель	Единицы измерения	Обследуемые группы		Изменение
		Здоровые	Пациенты	
Холестерин	ммоль/л	0,04±0,03	0,16±0,06	увеличение в 4 раза
Триглицериды	ммоль/л	0,03±0,03	0,14±0,05	увеличение в 4,7 раза

Высшие карбоновые кислоты и глицерин в составе триглицеридов являются для микрофлоры источником образования низших карбоновых кислот (пропионовой, масляной), которые смещают КОС в полости рта в сторону ацидоза (см. гл. 8).

Продукты СРО в ротовой жидкости при СД

В ротовой жидкости зафиксировано значительное повышение уровня ПОЛ. При обследовании детей с явлениями пародонтита обнаружено увеличение содержания МДА в полости рта на 81%, снижение свободных тиольных групп — на 50% по сравнению с контрольной группой здоровых детей.

Таблица 16.3

Содержание продуктов ПОЛ в ротовой жидкости больных СД II типа (Фотина И.А., 2012)

Показатели	Единицы измерения	Обследуемые группы	
		Контроль	СД 2 типа
Супероксиддисмутаза	ед./г	22,95±0,93*	12,60±0,25*
Глутатионпероксидаза	мкмоль/(г·мин.)	50,96±1,90	39,66±0,66
Глутатионредуктаза	мкмоль/(г·с)	32,49±0,85	24,94±0,65
Глутатион (восст).	мкмоль/г	70,38±1,64	53,73±0,48
ТБК-РП	мкмоль/л	0,57±0,05	1,86±0,04

Увеличивается гипоксия → интенсифицируются процессы образования активных форм кислорода → усиливается перекисное окисление липидов → и т.д. (табл. 16.3.) Увеличивается активность каталазы, и одновременно снижается активность ГПО, которая разрушает пероксид водорода, и глутатионредуктазы, которая обеспечивает активность ГПО, вследствие этого содержание пероксида водорода повышается. Обнаружены увеличе-

ние продуктов ПОЛ (табл. 16.3) и дисбаланс в активности ферментов АОЗ (табл. 16.4). Проявление дисбаланса выражается в снижении уровня восстановленного глутатиона почти в 1,5 раза, увеличении содержания ТБК-активных веществ (в том числе и МДА). Выявлено повышение интенсивности максимума хемилюминесценции в 3,48 раза, что сопровождалось увеличением содержания продуктов СРО на 160,6%. Эти изменения свидетельствуют о снижении восстановительного потенциала ротовой жидкости.

Таблица 16.4

Показатели уровня СРО и состояния эндогенной АОС
в ротовой жидкости пациентов при СД 2 типа (Литвинова М.Г., 2012)

Показатель	Единицы измерения	Обследуемые группы	
		Контрольная	Пациенты
Диеновые конъюгаты	отн.ед	0,07±0,02	0,15±0,06
Триеновые конъюгаты	отн.ед.	0,03±0,001	0,08±0,002
Основания Шиффа	отн.ед.	1,65±0,15	3,05±0,25
Малоновый диальдегид	мкмоль/л	0,21±0,1	1,52±0,37

Факторы воспаления

У больных СД с сопутствующим пародонтитом повышен уровень провоспалительных медиаторов ИЛ-6, СРБ и др. При СД2 в составе ротовой жидкости увеличиваются уровни С-реактивного белка (СРБ) и оксида азота, которые свидетельствуют о развитии воспалительных процессов в тканях пародонта, захватывающих также кровеносные сосуды ротовой полости. Эти данные подтверждают, что ведущим звеном в патогенезе ХГП являются ангиопатии пародонта. Содержание маркеров воспаления интерлейкина - 6 и СРБ в сыворотке крови пациентов сахарным диабетом 2 типа достоверно увеличивается в зависимости от степени тяжести пародонтита: значение СРБ ($1,2 \pm 0,05$) против ($0,61 \pm 0,0$) в контрольной группе при СД2 (Фотина И.А., 2012).

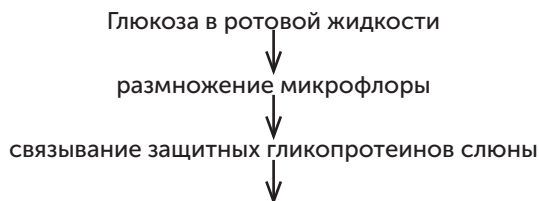
Изменение защитных свойств ротовой жидкости (лизоцим, интерлейкины, иммуноглобулины)

Содержание лизоцима в слюне у больных СД1 снижено и составляет ($2,06 \pm 0,02$) мкг/мл. Снижение активности лизоцима коррелирует с тяжестью заболевания: в случае тяжелой степени

сохраняется лишь $30,0 \pm 2,1\%$ активности в сравнении со здоровыми, в группах пациентов, имеющих среднюю и легкую степени тяжести сахарного диабета — $34,4 \pm 2,7\%$ и $41,3 \pm 2,8\%$ соответственно. Содержание IgA и IgG увеличивается, IgM уменьшается. Снижение содержания лизоцима и увеличение содержания IgA и IgG указывает на возникший дисбаланс неспецифических (лизоцим) и специфических факторов (иммуноглобулины) местного иммунитета полости рта у больных СД. При этом отмечено снижение содержания ряда основных интерлейкинов (ИЛ-2, 4, 10) на 54,9-92,6%, а также повышение ИЛ-8 на 248,6%, что отражает наличие глубокой дезадаптации в системе защиты на местном уровне и, следовательно, снижение резистентности пародонта к микробной агрессии, которая значительно возрастает на фоне увеличенного поступления глюкозы в полость рта.

Патогенное действие повышенного уровня глюкозы в ротовой жидкости

Высокий уровень глюкозы способствует развитию микрофлоры в полости рта. В зубном налете у больных сахарным диабетом в 85,9% обнаруживается зеленящий стрептококк, в 15,1% — золотистый стафилококк, в 18,9% — грибы рода *Candida*. Зеленящие стрептококки биогруппы *Mutans* содержат поверхностный белок, который вызывает кариозное поражение зубов. Белок связывает гликопротеины слюны, микроорганизмы образуют бактериальные бляшки на поверхности зубов. Микроорганизмы превращают содержащиеся в слюне моносахариды до молочной кислоты, которая вызывает деминерализацию эмали. Одновременно микроорганизмы выделяют ферменты, разрушающие ГАГ основного вещества тканей пародонта. Этот процесс облегчает дальнейшую инвазию эндотоксинов в ткани и разрушение коллагена под действием ферментов тканей и микроорганизмов (схема 25).



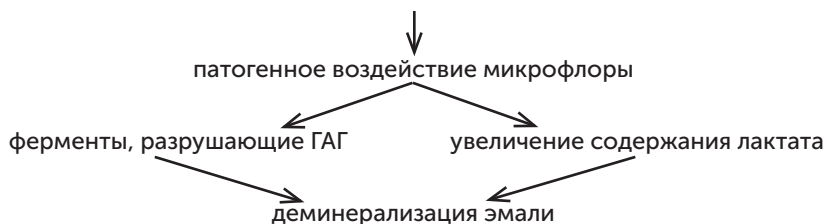


Схема 25. Развитие патогенного воздействия микрофлоры при повышенном уровне глюкозы в ротовой жидкости

Изменение свойств муцина слюны при диабете

Изменение свойств муцина слюны при диабете связано с изменением его состава и проявляется в увеличении вязкости слюны. Пять моносахаридов в составе муцина синтезируются из глюкозы. У больных сахарным диабетом в связи с углеводным голоданием тканей обнаружен дефицит фукозы в составе муцина. Усиливается гликозилирование белков муцина глюкозой (конкуренция!), изменяющее нативные физико-химические свойства муцина. Одной из причин устойчивой сухости во рту в случае диабета может быть не только изменение водного обмена как следствие гипергликемии, но и нарушение синтеза муцина в специализированных клетках слюнных желез из-за дефицита маннозы и фукозы в крови и в бокаловидных клетках эпителия.

Изменение состояния ГСБ и тканей пародонта при СД1:

1. Возникает нарушение метаболических процессов в тканях полости рта, увеличение СРО, снижение активности ферментов, в том числе и АОЗ.

Причины:

- а) углеводное голодание тканей полости рта;
- б) повышение уровня глюкозы в ротовой жидкости и крови вызывает дегидратацию тканей полости рта и нарушение тканевого гомеостаза.

Все типичные для СД изменения метаболических процессов наблюдаются также и в пародонтальном комплексе:

- а) из-за снижения транспорта глюкозы в ткани снижается интенсивность энергообмена, пентозофосфатного цикла, и, как следствие, АОЗ защиты и процессов детоксикации;
- б) усиливается гликозилирование белков и ПОЛ мембран клеток, происходит нарушение микроциркуляции и иммунной защиты.

2. Гликозилирование белков протоков, рецепторов, транспортных систем слюнных желез нарушает функцию ГСБ и приводит к снижению скорости саливации, объема, изменению состава слюны. В тяжелых случаях развивается ксеростомия.

3. Изменяются свойства муцина — защитного белка слюны. Изменения в ротовой жидкости приводят к нарушению ее функций (минерализующей, очищающей, защитной) и преобладанию процессов деминерализации над реминерализацией.

4. Высокий уровень глюкозы в слюне провоцирует развитие патогенной микрофлоры, высокую продукцию молочной кислоты микрофлорой в полости рта, снижение защитных адгезивных свойств слюны.

5. В результате всех воздействий возникает воспалительный и цитокиновый ответ, который приводит к нарушению метаболизма липидов, инсулинорезистентности и долгосрочным микрососудистым осложнениям и развитию пародонтита. Хронический пародонтит может усиливать начавшийся цитокиновый ответ и провоцировать тем самым дальнейшее развитие системного воспаления.

Необходимо повышенное внимание к состоянию тканей зубов и пародонта у больных с сахарным диабетом (Кулешова Е.В., 2019).

Таблица 16.6

Панель биохимических исследований для оценки состояния полости рта у больных диабетом

Сиалометрия и физико-химические свойства	
Скорость саливации	pH
Вязкость	буферная емкость
Химический состав	
Кальций	фукоза
Фосфат	белок общий
Холестрин, триглицериды	мочевина
Ферменты, белки	
С-реактивный белок	лизозим
Щелочная фосфатаза	антитриптическая активность
Кислая фосфатаза	общая антиоксидантная активность
ИЛ-6, sIgA, IgA, IgM, IgG)	

Глава 17.

Биохимические исследования ротовой жидкости детей

*Кто познает свою природу, познает небо.
Мэн-цзы (372-289гг. до н.э.)*

1. Показатели сиалометрии и физико-химических свойств слюны у детей.
2. Биохимические особенности состава ротовой жидкости у детей.
3. Влияние иона фторида на физико-химические свойства ротовой жидкости.
4. Биохимические особенности состава ротовой жидкости при различных состояниях организма: гипоксические состояния, эмоциональный стресс, спортивные нагрузки, заболевания желудочно-кишечного тракта, муковисцидоз, ювенильный ревматоидный артрит.
5. Биохимические исследования ротовой жидкости для прогнозирования риска кариеса.

Секреция слюны у ребенка начинается сразу после рождения. Масса трех пар слюнных желез новорожденного равна 6 г. В течение первого полугодия жизни она увеличивается в три раза, а в течение первых двух лет — почти в пять раз. При грудном вскармливании младенцев ротовая жидкость способствует герметизации ротовой полости во время сосания и уменьшению заглатывания воздуха, который «раздувает» желудок, увеличивает риск срыгивания молока. После окончания периода молозивного вскармливания в слюне появляется лизоцим, который до того поступал в организм новорожденного с молоком матери.

Показатели сиалометрии и физико-химических свойств

Физико-химические параметры слюны у детей даже одного возраста, находящиеся в одних условиях, существенно колеблются (собственно, как и у взрослых), гендерные отличия не выявлены.

Сиалометрия. До трех месяцев отделение слюны у детей незначительно. Новорожденный секретирует слюны 0,6-6 мл/час, при сосании количество может возрастать до 24 мл/час. В табли-

це 17.1 представлены данные сиалометрии детей разного возраста. Прослеживается возрастная динамика увеличения объема выделяемой слюны. Изменение скорости (мл/10 мин.) саливации совпадает с возрастными изменениями обменных процессов: в возрасте 3-5 лет — $4,05 \pm 2,6$, у детей 5-7 лет — $5,4 \pm 2,4$.

Таблица 17.1
Показатели сиалометрии в детских группах разного возраста

Возраст, лет	Объем выделяемой слюны у здоровых детей (время измерения 10 мин.) (НИИДГ, 1993) (http://www.gastroscan.ru/handbook/117/248)	
	девочки	мальчики
4 -5	$1,84 \pm 0,22$	$1,82 \pm 0,22$
6-8	$3,59 \pm 0,53$	$3,14 \pm 0,39$
9-11	$4,01 \pm 0,26$	$4,05 \pm 0,37$
12-14	$4,12 \pm 0,26$	$4,21 \pm 0,21$

Вязкость. Существует мнение, что прослеживается не только возрастная динамика увеличения объема выделяемой слюны, но и вязкости. Проведенные исследования (табл. 17.2) это мнение не подтверждают.

Таблица 17.2
Возрастная динамика вязкости слюны и скорости слюноотделения у детей (Гаврилова О.А., 2004)

Возрастные группы	Исследуемые параметры	
	Вязкость слюны (отн.ед.)	Скорость саливации (мл/мин.)
Младше 6 лет	$1,42 \pm 0,04$	$0,24 \pm 0,01$
От 6 до 11 лет	$1,44 \pm 0,01$	$0,31 \pm 0,07$
Старше 12 лет	$1,43 \pm 0,02$	$0,43 \pm 0,01$

В других исследованиях получены результаты вязкости (спз) слюны у здоровых детей ($1,73 \pm 0,04$), а у детей с кариозным процессом средней интенсивности выше — $2,95 \pm 0,03$. Показатель вязко-эластических свойств находится в отрицательной корреляции с возрастом ребенка. У детей с временным прикусом в возрасте 4-6 лет этот показатель на 17% выше, чем у более старших.

Величина pH. Данные о величине pH слюны у детей, как и у взрослых, выявляют изменения в достаточно большом диапазоне, поскольку на значение pH влияют многие факторы. В группе

6-летних детей средний уровень рН смешанной слюны составил $6,82 \pm 0,29$. В другом исследовании у дошкольников получено среднее значение величины рН смешанной слюны — $7,43 \pm 0,06$. Общее мнение больше сходится на том, что у детей до 7-10 лет слюна имеет слабощелочную реакцию — 7,1-7,3. После начала полового созревания слюна может становиться слабокислой.

Буферная емкость. Определено, что буферная емкость (мэкв/л) ротовой жидкости по щелочи ($234,19 \pm 21,31$) выше, чем по кислоте ($98,32 \pm 11,50$). Это отличие, возможно, носит адаптивный компенсаторный характер, поскольку позволяет в слюне увеличить содержание гидрофосфата, который поддерживает мицеллярное строение слюны, обеспечивающее минерализацию эмали и формирует фосфатный буфер внеклеточной жидкости, чрезвычайно важный в детском возрасте. При проведении стимуляции ацидогенной микрофлоры раствором сахарозы и построении кривой Стефана выявлены падение уровня рН ниже нейтрального, высокая амплитуда падения рН = $0,81 \pm 0,08$, среднее время падения до минимального уровня составило $8,29 \pm 0,16$ мин., возврат происходил только через $25,29 \pm 0,02$ мин. Достаточно медленное восстановление рН до нормального уровня после приема сахарозы — один из факторов риска развития кариозного процесса у детей, особенно вскоре после прорезывания постоянных зубов, поскольку эмаль слабо минерализована. В таблице 17.3 представлены сведения, касающиеся основных физико-химических показателей смешанной слюны взрослых и детей.

Таблица 17.3
Физико-химические показатели смешанной слюны

Показатели	Величины показателей	
	взрослые	дети
Скорость саливации (мл/мин)	⁵ 0,4 - 0,5 и выше	² 0,38-0. 39 (дети 7-16 лет)
рН	¹ $6,89 \pm 0,07$ ³ 6,4-7,4	⁴ $7,43 \pm 0.06$ (4-6 лет)
Вязкость (пуаз)	³ 1,2-2,4	
Плотность (г/мл)	³ 1,001-1,016	
Осмотическое давление (мОсм/л)	³ 50-270	
Электропроводность (Ом • М)	¹ $13,74 \pm 3,89$ (м/с)	² 0,28 -0,36 (7-8 лет)

20,33 - 0,36 (10-12 лет)		
Окислительно – восстановительный потенциал (мВ)	¹ 2,57 ± 0,17	
Буферная емкость по щелочи (мэкв/л)		⁴ 234,2 ± 21,3 (4-6 лет)
Буферная емкость по кислоте (мэкв/л)	73,2 ± 0,6	⁴ 98,32 ± 11,5

Примечание: источники: ¹ — Бережной В.П.; ² — Сайфуллина Х.М.; ³ — Тарасенко Л.М.; ⁴ — Гаврилова О.А.; ⁵ — Кисельникова Л.П.

Биохимические особенности состава ротовой жидкости у детей

Данные о содержании электролитов, органических веществ, ферментов являются важными для оценки минерализующей функции слюны у детей, формирования кариесрезистентности эмали постоянных зубов.

Содержание кальция и фосфатов. Эти свойства ротовой жидкости наиболее важны в детском возрасте в сменном прикусе, когда происходит активно минерализация эмали с участием слюны. Именно в этот период у детей часто наблюдаются нарушения кальций-фосфорного обмена в связи с интенсивным возрастным остеогенезом и возможным дефицитом кальцитриола. У кариесинтактных детей уровень кальция в слюне составляет примерно 1,0 ммоль/л (0,98-1,06), фосфата в среднем 3,4 ммоль/л (2,2-4,6). В слюне содержатся белки, участвующие в минерализации (остеокальцин), гормоны, регулирующие обмен кальция и фосфата (ПТГ, вит. Д3) (табл. 17.4). Отношение Са/Р в норме равно 0,22-0,23.

Ферменты. Данные ряда исследований представлены в таблице 17.5-17.6

Лизоцим. Активность к году становится высокой. При обследовании практически здоровых дошкольников 4-6 лет определено содержание лизоцима в ротовой жидкости 0,062 мкг/мл.

Аминотрансферазы. Активность ферментов АЛТ и АСТ обнаружена не только в крови, но и всех биологических жидкостях и экскретатах организма. Слюна и сыворотка крови проявляют одинаковую активность АЛТ, активность АСТ слюны примерно в 3 раза выше, чем в крови.

Иммуноглобулины. При обследовании слюны у 85,4% детей IgA не определялся, IgG — у 83,3%, S-IgA выявили у 39,6% детей.

Таблица 17.4

Показатели Са/Р обмена в слюне у детей (Кисельникова Л.П., 2014)

Показатели	Единицы измерения	Здоровые дети
саливация	мл/мин.	$0,7 \pm 0,08$
pH		$7,05 \pm 0,25$
витамин Д3	нмоль/л	$56,3 \pm 5,4$
ПТГ	пмоль/л	$5,3 \pm 1,6$
остеокальцин	нг/мл	$5,5 \pm 0,9$
ЩФ кислая	МЕ/л	$59,1 \pm 5,0$
Са	ммоль/л	$0,76 \pm 0,04$
Р	ммоль/л	$3,52 \pm 0,50$
Са/ Р		$0,22 \pm 0,03$

Таблица 17.5

Показатели белкового, углеводного, липидного и минерального обменов в ротовой жидкости детей в возрастные периоды (Рыскина Е.А., 2007)

Показатель	Размерность	3-5 лет	5-7 лет	9-12 лет
Общий белок	г/л	$2,78 \pm 0,67$	$3,2 \pm 1,0$	$2,61 \pm 0,94$
Альбумин	г/л	$1,25 \pm 0,52$	$1,23 \pm 0,48$	$0,76 \pm 0,26$
Мочевина	ммоль/л	$4,45 \pm 0,92$	$4,7 \pm 0,7$	$5,5 \pm 1,44$
Глюкоза	ммоль/л	$0,46 \pm 0,19$	$0,20 \pm 0,08$	$0,20 \pm 0,08$
Мочевая кислота	мг/дл	$1,81 \pm 0,56$	$2,0 \pm 0,58$	$2,27 \pm 0,74$
Креатинин	мг/дл	$0,36 \pm 0,06$	$0,34 \pm 0,10$	$0,36 \pm 0,06$
Билирубин	мкмоль/л	$5,32 \pm 1,4$	$4,6 \pm 1,6$	$3,88 \pm 1,9$
Холестерин	ммоль/л	$0,73 \pm 0,2$	$0,57 \pm 0,19$	$0,63 \pm 0,34$
Триглицериды	ммоль/л	$0,42 \pm 0,20$	$0,38 \pm 0,28$	$0,16 \pm 0,04$
Элементы				
Кальций	ммоль/л	$0,79 \pm 0,21$	$0,67 \pm 0,22$	$0,6 \pm 0,28$
Магний	ммоль/л	$0,87 \pm 0,20$	$0,77 \pm 0,22$	$0,54 \pm 0,17$
Калий	ммоль/л	$16,0 \pm 0,4$	$15,4 \pm 0,4$	$18,9 \pm 0,9$
Натрий	ммоль/л	$29,0 \pm 7,6$	$27,9 \pm 4,7$	$26,1 \pm 5,2$
Железо	мкмоль/л	$6,56 \pm 0,04$	$5,5 \pm 0,36$	$4,2 \pm 0,2$
Фосфор	ммоль/л	$12,4 \pm 0,51$	$12,9 \pm 0,48$	$11,1 \pm 0,4$
Хлориды	ммоль/л	$77,2 \pm 1,8$	$80,6 \pm 1,9$	$89,9 \pm 2,0$
Ферменты				

а-Амилаза,	Е/л	584 ± 286	592 ± 224	1043 ± 571
ЩФ	Е/л	33 ± 5,9	27,7 ± 4,5	30,3 ± 5,1
ЛДГ	Е/л	216 ± 45	23,3 ± 66	337 ± 127
АСТ	Е/л	20,7 ± 7,0	25,0 ± 11,0	19,6 ± 9,5
АЛТ	Е/л	16,6 ± 5,1	20,0 ± 8,0	18,7 ± 8,8

Выявлено, что для каждого возрастного периода клинически здоровых детей характерны свои максимальные значения показателей ротовой жидкости (табл. 17.6). Следует отметить, что содержание общего белка, натрия, калия, фосфора остается в эти возрастные периоды в одинаковых пределах.

Таблица 17.6

Максимальные значения показателей ротовой жидкости
в возрастных группах детей (Рыскина Е.А., 2007)

Группы	Показатели
3-5 лет	глюкоза, холестерин, триглицериды, кальций, магний, железо, билирубин
5-7 лет	скорость саливации, альбумин, активность АСТ
9-12 лет	мочевина, мочева кислота, креатинин, хлориды, активность а-амилазы, ЛДГ

Влияние психотипа детей на биохимические свойства ротовой жидкости

Проведено обследование школьников, которые объединены в две группы (метод А.М. Вейна, 1974) в зависимости от состояния иннервации: симпатотонический тип (56%) и нормотипический тип (44%) (табл. 17.7).

Таблица 17.7

Уровень белков и микроэлементов в слюне у школьников
(Дычко Е.Н., 2014)

Психотип	Белок (мг%)		Элементы		Распространенность кариеса %
	общий	богатый пролином	кальций, мг/л	фосфор, мг/л	
нормотоники	118,0 ± 3,0	9,9 ± 2,3	57,3 ± 3,2	143,1 ± 3,4	52,1 ± 2,8
симпатотоники	21,1 ± 3,1	3,0 ± 1,2	79,2 ± 4,1	175,0 ± 4,2	91,0 ± 3,1

Согласно исследованию, если ребенок принадлежит к симпатотоническому типу, то по сравнению с нормотониками в ротовой жидкости происходит снижение в 3-5 раз уровня общего белка и специфических для полости рта богатых пролином белков, происходит увеличение содержания кальция и фосфата в слюне, но отношение P/Ca снижается, что также неблагоприятно для поддержания минерализующих свойств слюны. В группе симпатотоников распространенность кариеса почти в два раза выше. Дети, принадлежащие симпатотоническому типу, образуют группу риска кариесвосприимчивости зубов.

Влияние питания детей на биохимические показатели ротовой жидкости

Пищевые привычки детей могут оказывать влияние на состав ротовой жидкости. Достоверное отличие получено при сравнении показателя буферной емкости слюны у детей, которые употребляют продукты с преобладанием белков (группа 1) и продукты с преобладанием углеводов (группа 2). Буферная емкость по кислоте (мгЭкв HCl/ мл слюны) в группе 2 ($0,11 \pm 0,01$) ниже, чем в группе 1 ($0,15 \pm 0,05$) ($p < 0,05$), что соответствует неблагоприятному действию углеводов на КОС полости рта. По отношению к щелочи (мгЭкв NaOH/мл слюны): в группе 1 значение равно $0,15 \pm 0,05$, в группе 2 достоверно ниже — $0,09 \pm 0,01$, возможно, указывает, что при белковой диете начинает преобладать микрофлора с высокой уреазной активностью. Образование аммиака снижает буферную емкость по отношению к щелочи, поскольку на нейтрализацию аммиака уже потрачен соответствующий запас.

Влияние неблагоприятной экологической обстановки на свойства ротовой жидкости детей

Проживание детей в условиях техногенных загрязнений изменяет защитные свойства их ротовой жидкости. Это проявляется в изменении активности ферментов, иммунных белков слюны. (табл. 17.8).

Снижены минерализующие и защитные функции слюны: содержание кальция, активность лизоцима, каталазы, повышена активность микробактериальной уреазы, свидетельствующей об увеличении активности условно-патогенной микрофлоры в полости рта. Увеличено образование МДА, конечного продукта ПОЛ, в которое вовлекаются мембраны клеток тканей пародонта.

Таблица 17.8

Сравнительный биохимический состав ротовой жидкости детей,
проживающих в разной экологической обстановке
(Бабушкина Н.С., 2009, 2018)

Экологическая обстановка	Определяемые показатели ротовой жидкости				
	Са ммоль/л	уреаза мкат/л	лизоцим ед/мл	каталаза мкат/л	МДА мкмоль/л
неблагополучная	0,73±0,05	0,73±0,08	0,105±0,01	0,108±0,014	0,45±0,06
благополучная	0,95±0,08	0,306±0,04	0,228±0,031	0,152±0,012	0,24±0,05

Изменение ротовой жидкости при гипоксических состояниях детского организма

Состояние гипоксии разной этиологии вызывает изменения функционирования ГСБ и метаболических процессов в полости рта. Значительное отличие выявлено при сравнении показателей саливации, буферной емкости слюны; оба значения значительно ниже у школьников, мало времени проводящих на воздухе, что свидетельствует о значении аэробного типа обмена для функционирования ГСБ. Резкое снижение скорости слюноотделения обнаружено в группе детей 3-6 лет с явлениями гипоксии: у здоровых детей — $0,23 \pm 0,02$ мл/мин., а в обследованных группах детей — до $0,03 \pm 0,001$ мл/мин. Возрастание процессов анаэробного окисления сопровождается достоверным повышением активности ЛДГ в слюне. На фоне гипоксии выявлена активность мембранного фермента ФЛ(С), обладающего гидролитической и регуляторной функциями (табл. 17.9). Гидролиз фосфолипидов мембран (лецитина, кефалина, фосфатидилсерина) с участием ФЛ(С) изменяет свойства мембран, активирует их разрушение.

Таблица 17.9

Биохимические показатели слюны у детей в возрастных группах
у детей 3-6 лет (Яцкевич Е.Е., 2011)

Показатель слюны	Значение показателя		Направление изменения
	здоровые	больные	
лактат (ммоль/л)	0,35±0,03	0,36±0,1	умеренное превышение
пируват (ммоль/л)	0,042±0,004	0,12±0,009	значительное превышение
лактат/пируват	11,4±2,03	3,0±0,02	значительное снижение
ЛДГ(ммоль/л •мин.)	206,0±20,2	300±24	достоверное повышение
ЩФ (ммоль/л•мин.)	16,2±1,5	25,0±1,5	увеличение активности
ФЛ(С) (нмоль/л•сек.)	отсутствие	25,0±2,0	появление активности

Продукты ПОЛ в слюне. У детей с кариесом на фоне гипоксии заметно развиваются процессы протеолиза и ПОЛ, вызывающего разрушения мембран, о чем свидетельствует увеличение в слюне гидроперекисей липидов, метаболитов коллагена.

Изменение активности ферментов как показатель стресса у детей

Зависит от физиологического состояния ребенка. Проведено сравнение активности ферментов в течение учебного года (табл. 17.10). а-амилаза слюны является биомаркером реакции симпатического отдела вегетативной нервной системы, степени стресса — ее активность увеличивается. Недосыпание и длительное бодрствование сопровождается увеличением активности амилазы.

Таблица 17.10

Ферменты слюны в качестве показателя утомления у детей-дошкольников в течение учебного года (Вереина А.Г., 2009)

Показатель слюны	Время наблюдения, изменение
	май
амилаза	повышение до макс. значения
каталаза	снижение
щелочная фосфатаза	снижение
кислая фосфатаза	увеличение

Риск развития кариозного процесса у детей младшего возраста увеличивается к весеннему периоду. Можно рекомендовать это наблюдение при составлении графика диспансерного обследования и профилактических мероприятий. Снижение активности ферментов защиты полости рта — один из составляющих общего механизма развития кариеса.

Микроэлементы в слюне детей

Влияние состава питьевой воды

Минеральный состав питьевой воды влияет на минеральный состав слюны и может оказывать воздействие на минерализующую функцию слюны. Выявлена прямая зависимость между содержанием кальция, магния, цинка, меди, алюминия в питьевой воде и слюне. Между содержанием двух элементов кальций / цинк высокая обратная высокая корреляция ($r = -0,76$). Оба элемента играют существенную роль в поддержании гомеоста-

за полости рта, обратная корреляция свидетельствует о необходимости сохранения физиологического соотношения элементов Ca/ Zn (Булатов В.П., 2010).

*Микроэлементный состав слюны у детей
при физических нагрузках разной интенсивности*

Интенсивные профессиональные занятия спортом создают для организма ребенка стрессовую ситуацию. Доказательством является достоверное изменение микроэлементного состава слюны, выявленное при обследовании трех групп школьников в возрасте 13-17 лет. У детей со средней двигательной активностью (спортивные кружки) уровень кальция в слюне выше, а низкие физические нагрузки (школьные уроки) или высокие (спортивные секции) не способствуют поддержанию нормального уровня кальция в слюне (рис. 8).

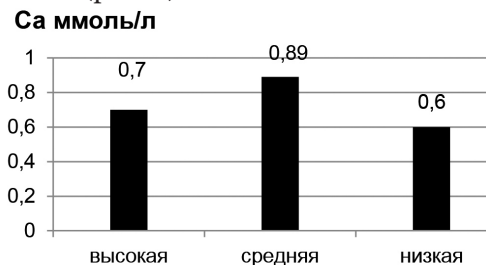


Рис. 8. Содержание ионизированного кальция в слюне у здоровых детей в зависимости от уровня их двигательной активности (Васильева А.О., 2013)

Снижение уровня кальция в слюне у детей, интенсивно занимающихся спортом, может быть связано с повышением уровня кортизола, который выделяется в ответ на развитие стрессовой ситуации. Установлено снижение содержания в слюне спортсменов многих элементов, важных для поддержания гомеостаза полости рта: кальция, калия, селена, цинка магния в 1,5-3 раза, что свидетельствует о неблагоприятном изменении функционирования ГСБ в условиях повышенной физической нагрузки (Трегубова Н.А., 2015).

Значимое снижение содержания макро- и микроэлементов в слюне детей-спортсменов включает их в группу риска развития кариеса

**Биохимические показатели слюны у детей
при различных патологических состояниях**

*Биохимические показатели слюны у детей,
больных муковисцидозом*

Муковисцидоз — самое распространенное среди известных наследственных заболеваний. Считается, что каждый 20-й житель планеты является носителем дефектного гена. Частота муковисцидоза в регионах России варьирует от 1 : 8507 до 1 : 12 972. Выявлено более 2000 мутаций в гене (CFTR, расположен на 7 хромосоме). Секреты (слизь), выделяемые различными органами, приобретают высокую вязкость и густоту. В норме цАМФ-зависимый мембранный белок, регулятор проводимости, формирующий хлоридный канал, встраивается в апикальную мембрану эпителиальных клеток. При наличии мутации нарушается процессинг, происходит разрушение белка в цитоплазме, белок не достигает апикальной мембраны. Клетки накапливают избыточное количество ионов хлора, в результате этого изменяется электрический потенциал. Вслед за ионами хлора в клетку устремляются ионы натрия, которые вызывают усиленное всасывание воды из окологлобального пространства. Происходит сгущение секрета экзокринных желез, повышается вязкость. Страдают все органы с экзокринной функцией: железы кишечника, потовые, слюнные, половые, бронхолегочная система, поджелудочная железа, печень. В зависимости от сроков заболевания наблюдается снижение скорости слюноотделения и повышение ее вязкости. У здоровых детей нет возрастного физиологического увеличения, скорость выделения слюны на одном уровне сохраняется от 6 до 12 лет. Физико-химические показатели слюны находятся в прямой зависимости от возраста и тяжести заболевания, и при тяжелой степени скорость саливации уменьшается до величины $0,15 \pm 0,03$ мл/мин., а вязкость повышается до $5,97 \pm 0,44$ отн. ед. (Смольская И.В., 2004). Содержание лактата повышено почти в два раза. Увеличение величины коэффициента лактат / пируват означает преобладание анаэробных процессов и присутствие значительного количества микрофлоры (Кондратьев О.В., 2012). Необходимо лечение, направленное на восстановление гомеостаза полости рта, заместительное уменьшение ксеростомии как одного из первичных и тяжелых проявлений муковисцидоза в

полости рта, которое неотвратимо влечет за собой все последствия «сухого рта» и развитие кариеса.

Изменение активности ферментов слюны у детей при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ж.к.т.)

Заболевания ж.к.т. наравне с заболеваниями дыхательной системы — самые распространенные в детском возрасте, несут серьезную патогенетическую нагрузку в нарушении стоматологического здоровья в полости рта. Распространённость кариозного процесса у детей с заболеваниями гастродуоденальной области может достигать до 83%, что достоверно выше, чем у практически здоровых детей (67,5%). Это проявляется более высокими значениями КПУ, что связано со снижением рН слюны (до 5,5), дефицитом кальция (ммоль/л): здоровые — $2,05 \pm 0,08$, больные — $1,7 \pm 0,06$. Снижается активность амилазы слюны. В свою очередь, изменение биохимических показателей ротовой жидкости может оказывать негативное влияние на состояние ж.к.т. В слюне детей с хроническим гастродуоденитом (ХГД) повышается соотношение лактат/ пируват, которое можно рассматривать как показатель агрессивности слюны по отношению к слизистым ж.к.т (табл. 17.11).

Таблица 17.11
Содержание лактата и пирувата в слюне у детей
с хроническим гастродуоденитом (Кондратьева О.В., 2012)

Пациенты	Лактат (ммоль/л)	Пируват (ммоль/л)	Соотношение
здоровые	$0,26 \pm 0,033$	$0,03 \pm 0,0006$	$10,38 \pm 0,67$
ХГД	$0,876 \pm 0,12$	$0,046 \pm 0,004$	$19,06 \pm 0,65$

Лактат является разрушающим фактором, а пируват — протекторным, поскольку является общим энергетическим субстратом для всех типов тканей. Снижение амилалитической активности слюны выявлено у 96% детей с патологией гастродуоденальной зоны. При язвенной болезни в слюне у детей замечено снижение в 2 раза уровня амилазы, повышение уровня АЛТ, ЩФ, пепсиногена. Проницаемости ГСБ в отношении пепсиногена увеличивается примерно в 2,9 раза, в то время как гематоренальный барьер характеризуется понижением для пепсиногена в 24 раза. У детей с воспалительными заболеваниями ж.к.т. уве-

личивается содержание общего белка в слюне, снижается в 3,7 раза содержание общих гликопротеинов в ротовой жидкости по сравнению с контрольной группой, изменяется состав гликопротеинов (табл. 17.12). Изменение состава и содержания гликопротеинов в ротовой жидкости при гастродуоденальной патологии свидетельствует о снижении ее защитных свойств, продукции «незрелых» защитных компонентов.

Таблица 17.12
Состав гликопротеинов ротовой жидкости у детей
с заболеваниями ж.к.т. (Романенко Е.Г., 2013)

Показатели	здоровые	1 группа	2 группа
Общий белок, г/л	2,94±0,41	4,36±0,77	10,32±2,83
Общие гликопротеины, мг/мл	0,11±0,02	0,03±0,01	0,03±0,01
Гексозамины ммоль/л	0,51±0,07	0,33±0,02	0,23±0,05
Фукоза ммоль/л	0,57±0,01	0,69±0,04	1,09±0,08

Примечание: 1 группа — воспалительные изменения в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки; 2 группа — воспалительные и эрозивные изменения в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Приложение. Фукоза (6-дезоксигалактоза) — моносахарид, менее известный в клинических биохимических исследованиях по сравнению с глюкозой. Фукоза присутствует в составе муцина, IgG; от процессов фукозилирования зависит дифференцировка Т-клеток (Park et al., 2007; Ali et al., 2008). Нарушение синтеза фукозилированных гликанов вызывает хронический иммунодефицит и недоразвитость ткани тимуса. Роль фукозы установлена в репродуктивных процессах. Молекулы фукозы, сконцентрированные на поверхности яйцеклетки, обеспечивают адгезию сперматозоида к оболочке ооцита.

Биохимические показатели слюны у детей с заболеванием ювенильный ревматоидный артрит

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — системное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением мелких суставов по типу эрозивно-деструктивного полиартрита неясной этиологии со сложным аутоиммунным патогенезом. При ревматоидном артрите синовиальные мембраны секретируют большое количество фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, образующего НАДФН, который разрушает

дисульфидные связи белков клеточных мембран. Наблюдается выход протеолитических ферментов из клеточных лизосом, возникают повреждения близлежащих хрящевой и костной тканей. В ответ вырабатываются цитокины, в том числе α -ФНО. ЮРА — полисиндромное заболевание; в челюстно-лицевой области проявляется поражением слизистой полости рта, слюнных желез, твердых тканей зубов, височно-нижнечелюстного сустава.

Изменения физико-химических свойств и состава слюны

1. Гипосаливия, скорость саливации понижена до $0,26 \pm 0,01$ мл/мин., вязкость слюны у подростков повышена до $4,25 \pm 0,19$ у.е.

2. Изменения электролитного состава, буферных минерализующих свойств слюны: содержание ионов кальция превышает норму почти в 3 раза, а содержание фосфата снижено; уровень ионов хлора возрастает более чем в 2,5 раза, до $82,1$ ммоль/л, и этим вызывает одновременно снижение гидрокарбоната.

3. Изменение проницаемости ГСБ: слюнные железы выделяют в слюну ионы таких микроэлементов, как магний (в концентрации $0,02$ - $0,27$ ммоль/л), железо ($0,32$ - $2,00$ ммоль/л), что в таких концентрациях в норме не встречается.

4. Отмечено выраженное повышение в 5 раз активности СОД, которое свидетельствует об увеличении СРО, глубоких нарушениях процессов ПОЛ, накоплении пероксида водорода и продуктов окисления.

5. Изменение защитных свойств слюны и системы мукозального иммунитета в связи со снижением в слюне уровня sIgA, IgG. У больных ЮРА уже в детском возрасте распространенность кариеса достигает до 90% с высокой интенсивностью процесса.

Глава 18.

Биохимические показатели слюны при воздействии экзо- и эндотоксикантов

*Многие болезни происходят от накопления в организме
вредных и излишних веществ.
Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст
Парацельс из Гогенгейма*

1. Вредные факторы среды обитания.
2. Вредные бытовые факторы. Курение.
3. Механизмы токсического действия компонентов табачного дыма в полости рта.
4. Метаболизм и биохимические направления действия никотина.
5. Биохимические показатели ротовой жидкости у курящих.
6. Приложение. Определение котинина в слюне.

Множество факторов среды обитания могут быть причиной развития патологических процессов в организме человека. Согласно ГОСТ 12.0.003-74, выделяют четыре группы опасных и вредных факторов: физические, химические, биологические, психофизиологические.

Вредные бытовые факторы. Курение

Табачная зависимость в международной классификации болезней МКБ-10 включена совместно с наркотической зависимостью в категорию «Умственные и поведенческие расстройства, обусловленные использованием психоактивных соединений». В России, по данным специальных статистических расчетов, среди мужчин в картине общей смертности 30% связано с болезнями, обусловленными курением и табачной интоксикацией. У людей, которые не подвергались действию профессиональных вредностей, курение является причиной смертей от рака гортани — 98%, от рака легких — 96%, от хронического бронхита и эмфиземы легких — 75%.

Механизмы токсического действия компонентов табачного дыма в полости рта

Исследования состава табачного дыма выявили более 2000 компонентов, практически все токсичны для организма человека, проявляют мутагенную, канцерогенную активность.

Направления воздействия на полость рта

1. Высокая температура продуктов горения. Температура дыма более 60°C вызывает изменение белков СОПР, структур ГСБ, ферментов слюны.

2. Объем дыма в полости рта затрудняет газообмен, поступление кислорода, снижает выведение из организма оксида углерода (IV), а высокая концентрация CO₂ в продуктах горения снижает величину рН ротовой жидкости и буферную емкость по кислоте, увеличивает долю гидрокарбонатов в эмали.

3. Вдыхание оксида углерода (II) (угарного газа) и попадание его в кровь сопровождается развитием гипоксемии, поскольку его способность соединяться с гемоглобином в 200 раз выше, чем у кислорода. Связывается с тканевым миоглобином, снижая обеспеченность тканей кислородом; может блокировать активные центры всех тканевых гем-содержащих ферментов (цитохромов ЭТЦ и МСО), каталазы, различных пероксидаз (лакто-, миело-, тиреопероксидазы). Это создает тканевую гипоксию в аэробных тканях пародонта, СОПР, снижает АОЗ полости рта.

4. Альдегиды (формальдегид, ацетальдегид), присутствующие в дыме, связываются с аминок группами белков-рецепторов, клеточных мембран, ферментов, происходит нарушение важнейших функций белков; снижают содержание восстановленных форм НАДН, НАДФН и ФАДН₂.

5. Смола. Дым — весьма концентрированный аэрозоль, содержание частичек миллионы/см³. При контакте с тканями дым конденсируется и образует смолу, которая оседает в полости рта, на зубах, дыхательных путях бронхов и легких. Активируются макрофаги, эндотелеоциты выделяют цитокины, запускается механизм фиброза, образования патологической соединительной ткани. Усиление фагоцитоза сопровождается увеличением интенсивности СРО (при дефиците НАДН и инактивации АОЗ).

6. Присутствие многих токсических соединений требует активации в слюнных железах и СОПР систем защиты, комплек-

са МСО, в составе которого гем-зависимый цит. р450. Но оксид углерода СО ингибирует активность цит. р450 и снижает активность МСО, детоксикация затруднена.

7. МСО сопровождается продукцией активных форм кислорода, которые совместно с аналогичными компонентами табачного дыма увеличивают риск ПОЛ фосфолипидов мембран клеток и перекисидации белков СОПР, тканей пародонта. Формируется оксидативный стресс.

8. Обезвреживание некоторых токсических соединений с участием цит. р450 носит характер «летального синтеза», поскольку после реакций окисления их токсичность значительно увеличивается. Это относится к усилению канцерогенного действия бенз(а)пирена и других полициклических соединений.

9. Табачный дым является основным источником поступления цианидов в организм человека, содержание цианидов в организме резко увеличивается при курении. Основное токсическое действие цианидов связано с блокированием функций всех железо-, медьсодержащих белков.

Метаболизм и биохимические направления действия никотина

Метаболизм никотина in vivo

Никотин — алкалоид, маслянистая жидкость с горьким вкусом, смешивается с водой, содержится в растениях семейства паслёновых (Solanaceae). При курении до 80-90% никотина переходит в табачный дым. При курении происходит адсорбция никотина в полости рта, более 90% вдыхаемого никотина поглощается легкими. Обычно печень рассматривается основным органом метаболизма, но участвовать могут и другие органы с активной системой МСО — легкие, слюнные железы. Период полураспада никотина — около 40 минут, никотин превращается в организме человека несколькими путями: главные метаболиты — N-оксид никотина и котинин (название оставлено из слова «никотин»). Котинин обладает теми же основными токсическими свойствами, как никотин, но циркулирует в крови в течение нескольких дней. Уровень котинина в крови пропорционален количеству поступившего никотина в организме курильщика, поэтому его определение является индикатором воздействия табачного дыма на организм (в т.ч. при пассивном курении). Предложен способ определения котинина в слюне.

Эффекты действия никотина на слюнные железы

Никотин в слюнных железах стимулирует выделение большого объема жидкой слюны с повышенным содержанием электролитов. Секреторная функция слюнных и бронхиальных желез сначала повышена, затем следует фаза угнетения.

Биохимические направления действия никотина

Действие никотина осуществляется через центральные и периферические н-никотиночувствительные холинорецепторы; увеличивает выделение кортизола, серотонина, эндорфинов, ацетилхолина, АДГ; снижает выделение СТГ, гонадотропинов; активирует гликогенолиз, липолиз, адгезию тромбоцитов, окислительный стресс, кальций-зависимые каналы и выделение адреналина.

Биохимические показатели ротовой жидкости у курящих

Болезни полости рта и курение однозначно связаны между собой. Риск развития кариеса увеличивается более, чем в 2 раза; выкуривание полпачки сигарет в день увеличивает риск возникновения пародонтита в 3 раза, а больше пачки — чуть ли не в 6 раз. В этой ситуации важно знать, какие изменения биохимического состава ротовой жидкости у курильщиков табака являются типичными.

Показатели сиалометрии

Скорость нестимулированного слюноотделения у курильщиков со стажем изменена по сравнению с некурящими. Снижение общего объема выделяемой слюны является распространенным последствием курения. Средняя скорость слюноотделения ($0,21 \pm 0,01$) мл/мин. ниже общепринятой нормы (Вавилова Т.П., 1991). В нашем обследовании двух групп по 10 человек — курящие (стаж 3 года, численность до 15 сигарет в день, полость рта санирована) и некурящие — показатели сиалометрии (мл/мин.) у курящих — $0,28 \pm 0,06$, у некурящих — $0,47 \pm 0,08$. Аналогичные закономерности получены М. Rad et al., 2010; S. Dyasanoor et al., 2014). С другой стороны, также выявлено повышение слюноотделения, которое еще более увеличивалось после курения табака. В группе курильщиков с 15-летним стажем средняя скорость секреции составляла 0,8 мл/мин., а после курения — 1,4 мл/мин. Противоречивые данные следует рассматривать в двух направлениях. Действие компонентов табачного дыма, несомненно,

снижает функционирование слюнных желез, но повышенная концентрация высокотоксичных соединений во всех отделах полости рта вызывает защитную реакцию и компенсаторное увеличение выделения слюны. Противоположные патогенетические ответы могут иметь различную долю по отношению к объему слюны. У пациентов с большим стажем курения при увеличении общего объема слюны скорость секреции малыми слюнными железами снижена по сравнению с некурящими. Эти изменения были расценены как характерные для прогрессирующего хронического атрофического сиалоаденита.

Буферные свойства

Основным изменением буферных свойств является сдвиг рН ротовой жидкости до курения и сразу после него в кислую сторону. В эксперименте при участии 20-летних студентов — 10 некурящих (контрольная группа) и 16 курящих добровольцев (стаж курения от 2 до 4 лет) — проведен сбор и измерение рН ротовой жидкости до и после выкуривания одной сигареты (в обычном для каждого режиме). Показатели подтверждают сложившееся мнение (табл. 18.2).

Биохимический состав ротовой жидкости курящих людей

Общий белок. Не обнаружено единой тенденции в изменении содержания общего белка в ротовой жидкости. Отмечено более низкое содержание белка в ротовой жидкости у курящих: 181,5 мг % (интервал 138-210) против некурящих 306 мг % (интервал 230-372).

Таблица 18.2
Значение рН ротовой жидкости до и после курения (Каминская Л.А.)

Показатель	Курение: условия эксперимента			
	контрольная группа некурящие	время сбора слюны		
		до курения	5 мин. после	30 мин после
рН	6,7 ± 0,09	*7,05 ± 0,08	*6,7 ± 0,05	7,2 ± 0,07

Примечание: * — $p < 0,05$.

Изменение связывают с уменьшением уровня продукции белка слюнными железами или с усилением саливации под влиянием раздражающих агентов табачного дыма, которые активируют парасимпатическую регуляцию слюноотделения. По результатам других исследователей (табл. 18.3), содержание об-

щего белка в ротовой жидкости курящих увеличивается по сравнению с некурящими.

Таблица 18.3
Содержание общего белка (г/л) в ротовой жидкости курящих и некурящих

Норма 1,4-6,4 (г/л)	Содержание белка (г/л)		Автор
	Некурящие	Курящие	
	2,72 ± 0,02	6,14 ± 0,03	Цапок П.И., 2012
	3,70 ± 0,02	небольшой стаж 3,85 ± 0,04 большой стаж 7,39 ± 1,04	Грачева Н.П., 2011

Белки защиты полости рта

Происходит увеличение белков защиты полости рта, компонентов врожденного мукозального иммунитета, изменение отдельных компонентов системы комплемента, достоверное повышение муцина, белков острой фазы воспаления лизоцима, лактоферрина, церулоплазмина (табл. 18.4).

Таблица 18.4
Содержание белков защиты полости рта в ротовой жидкости у некурящих и курящих

Показатель	Курящие	Некурящие
¹ лизоцим (мкг/мл)	1,42 ± 0,09	1,01 ± 0,08
² муцин (мг %)	76 (40-138)	46 (24-88)
² лактоферрин (нг/мл)	8120 (7080-9880)	2860 (1560-4680)
³ церулоплазмин (мг/л)	110,5 ± 3,9	74,3 ± 4,1

Примечание: ¹ — Аль Табиб Мухаммед М.А.Г.; 2014; ² — Колесник М.А., 2006; ³ Цапок П.И., 2012.

Оксидативный стресс при курении

В опытах *in vitro* табачный дым увеличивает СРО. Зарегистрировано увеличение светосуммы ХЛ в 3 раза, усиление быстрой вспышки и спонтанного свечения — в 6 раз, что соответствует активации окисления липидов. При обследовании курящих пациентов может возникнуть различная ответная реакция: более высокий или более низкий уровень хемилюминесценции по сравнению с некурящими. В нескольких исследованиях обнаружены одинаковые закономерности: после курения, независимо от исходного уровня, происходит снижение величины ХЛ до нуля, через 10-15 мин. — повышение уровня свечения.

Таблица 18.5

Изменение показателей СРО ротовой жидкости после курения
(Каминская Л.А.)

Исследуемый показатель	Время измерения		
	до опыта	через 5 мин.	через 30 мин.
БХЛ, кванты света	609,7 ± 60,3	427,1 ± 40,9	565,6 ± 55,8
каталаза (усл. ед.)	5,2 ± 0,15	4,9 ± 0,21	5,6 ± 0,22

Через 1-1,5 часа, когда полностью развивается токсическое воздействие продуктов табачного дыма, уровень увеличивается в 2,5-3 раза. Снижение биохемилюминесценции сначала сопровождается снижением активности каталазы, в течение последующих 30 мин. активность возрастает (табл. 18.5).

Сразу после курения в слюне подавляется генерация радикалов, обладающих микробицидными свойствами. Снижение или повышение уровня СРО в полости рта у курящих в сравнении с некурящими является одинаково неблагоприятным фактором для обеспечения защиты полости рта

Кортизол в слюне курильщиков

Негативное стрессовое воздействие курения проявляется в увеличении уровня кортизола (нг/мл) в слюне: у некурящих среднее значение — 60 (40-90), а у курящих — 170 (131-194) (Колесник М.А., 2009).

Ферменты ротовой жидкости у курящих

Изменение активности ферментов полости рта также имеет различное направление (табл. 18.6). Активность амилазы значительно снижается в случае большого стажа курения, отражая неблагоприятное воздействие курения на синтетическую функцию слюнных желез, особенно околоушной. Имеется незначительная тенденция в снижении активности ЩФ, но достоверно увеличивается активность КФ, и это изменение перекрывает стабильность показателя ЩФ, который находится на нижней границе нормы (Грачева Н.В., 2011). В ротовой жидкости наблюдается повышение уровня мочевины и активности аминотрансфераз, которое характерно для многих патологических состояний. Повышение уровня мочевины способствует увеличению активности микробной уреазы, продуцирующей аммиак. Аммиак участвует в снижении возникающей при курении кислотности в полости рта.

Таблица 18.6

Активность аминотрансфетаз в ротовой жидкости при курении
(Цапок П.И., 2012)

Показатель	Не курят	Курят
АСТ (мккат/л)	$0,17 \pm 0,03$	$0,36 \pm 0,05$
АЛТ(мккат/л)	$0,11 \pm 0,03$	$0,29 \pm 0,04$

Белки иммунной системы в ротовой жидкости

Основной интерес всегда представляет sIgA. По данным его определения (табл. 18.7), курение увеличивает или снижает синтез этого белка. Претерпевают увеличение содержание ИЛ-8, IgG и огромное увеличение ФНО-а, уровень которого у курящих превышал на три порядка значение показателя в слюне у некурящих.

Таблица 18.7

Содержание иммунных белков в слюне курящих и некурящих людей

Показатель	Курящие	Некурящие
¹ sIgA(г/л)	$0,21 \pm 0,03$	$0,53 \pm 0,05$
² sIgA, (мкг/мл)	315,2 (268,8-373,2)	139,4 (117,6-178)
² ФНО (нг/мл)	$6,05 \pm 0,11$	$0,04 \pm 0,02$
² ИЛ-8 (нг/мл)	$64,71 \pm 1,77$	$40,81 \pm 2,5$
² IgG (мкг/мл)	1,31 (0,8-1,0)	0,6 (0,4-0,9)

Примечание: ¹ — Аль Табиб Мухаммед М.А.Г.; 2014; ² — Колесник М.А., 2006.

Пассивное курение

Проведенное нами исследование показало возможность выявления котинина вследствие «пассивного» курения в слюне некурящих. Информированные о целях исследования некурящие добровольцы старше 18 лет в течение дня не менее 5 раз по 10-15 мин. находились в зоне воздействия табачного дыма. Проверка слюны до опыта у добровольцев выявила отрицательную реакцию на котинин, во второй пробе — наличие котинина.

**Биохимические показатели слюны
при воздействии на организм человека экотоксикантов**

Оценка неблагоприятных факторов окружающей среды, профессиональных вредностей и степень их воздействия на организм человека. Исследование экзогенной и эндогенной интоксикации. Определение микроэлементов, субстратов, ферментов слюны

К экологически неблагоприятным зонам относятся регионы с нефте- и углеперерабатывающими, химическими, металлургическими предприятиями. Обнаружена высокая корреляция (r) между частотой анемий в различных возрастных группах с содержанием экотоксикантов: гексана C_6H_{14} ($r = 0,93$), тетрахлоруглерода CCl_4 ($r = 0,97$), бензола C_6H_6 ($r = 0,96$), неорганической пыли ($r = 0,99$). Экотоксиканты, попадающие в организм, находятся в крови, в тканях, выводятся с потом, мочой, выделяются в слюну. Содержание в слюне влияет на биохимические свойства ротовой жидкости, причем изменения могут быть более выражены по сравнению с сывороткой крови.

Сиалометрия и определение физико-химических показателей в оценке действия экотоксикантов

Скорость секреции слюны, физико-химические свойства: величина рН, буферная емкость. Сиалометрия у работников цеха, занятых производством антибиотиков, по прошествии одного года показала, что скорость секреции (мл/мин.) изменилась в течение года от $0,97 \pm 0,07$ до $0,77 \pm 0,102$, снижение составило 20%. Изменение рН ротовой жидкости может зависеть от природы токсических факторов. У рабочих производства минеральных удобрений зафиксировано в течение смены снижение величины рН от $7,49 \pm 0,04$ до $5,60 \pm 0,01$. Отмечено возрастание кислотности смешанной слюны у рабочих, занятых в производстве хлора, именно с этим фактором авторы связывают большую частоту некариозных поражений зубов у рабочих. При определении рН слюны рабочих в цехах резино-технической промышленности, где часть добавочных материалов обладает основными (щелочными) свойствами, в начале смены рН слюны рабочих составлял $7,04 \pm 0,91$, а в конце рабочего дня этот показатель был равен $7,63 \pm 0,30$. В контрольной группе людей, не работающих в этом цехе, показатель остался без изменений.

Содержание белка и липидов в слюне

Проведение анализа крови и ротовой жидкости у клинически здоровых детей, проживающих в промышленных районах с химически агрессивной средой, выявило, что в слюне содержание триглицеридов снижено у 25% обследованных, содержание альбумина — у 51%, а в крови наблюдается только тенденция снижения триглицеридов.

Минеральный состав

В пыли цехов на заводах цветной металлургии присутствует значительное количество микроэлементов, которые выделяются в составе мочи и слюны, накапливаются в тканях, волосах. Микроэлементный состав слюны начинает соответствовать составу полиметаллической пыли в производственных помещениях. Медь, марганец, ртуть, хром, железо, которые концентрируются в организме, по сравнению с окружающей средой представляют наибольшую опасность (табл. 18.8).

Таблица 18.8
Микроэлементный состав полиметаллической пыли (мкг/г)
и содержание в ротовой жидкости (Яппаров Р.Н., 2007)

Микроэлементы	Содержание микроэлементов(мкг/г)	
	пыль	слюна
медь Cu	1280 ± 48,0	1100 ± 84,0
марганец Mn	0,1± 0,01	1,5± 0,1
ртуть Hg	0,01± 0,001	4,3± 0,2
хром Cr	0,72±0,05	3,4±0,29
кобальт Co	0,33±0,003	0,14± 0,01
цинк Zn	42,9±1,6	34,9±0,7
железо Fe	430± 21,9	730± 30

Вышеуказанные элементы относятся к особым остеотропным, накапливаются в составе эмали и дентина, вызывая нарушение процессов минерализации, снижают активность ферментов слюны, увеличивают риск появления зубного камня. Экскреция в слюну — способ освобождения крови от экзотоксикантов, но с участием ротовой жидкости они могут вновь включаться в повторный круг обращения в системе:

кровь — слюна — желудочно-кишечный тракт — кровь (лимфа) — ткани.

Это подтверждают результаты обследования полости рта у неработающих (102 человека) и работников Качканарского горно-обогатительного комбината (90 человека), подвергающихся в производственной обстановке воздействию пыли сложного минерального состава. Интенсивность поражения зубов кариесом у горняков выше, чем в группе сравнения. У жителей города, не связанных с деятельностью комбината, в возрасте 20-25 лет значения индекса КПУз равно $13 \pm 2,4$, у рабочих комбината — $19 \pm 3,1$ зубов соответственно ($p < 0,05$).

Показатели слюны в диагностике СРО и ПОЛ при действии экзотоксикантов

Изучение активности ферментов АОЗ и продуктов ПОЛ дает возможность обнаружить ранние функциональные сдвиги в организме, предпатологические состояния. Метаболизм ксенобиотиков связан с активацией процессов МСО при участии оксигеназ семейства цит. р-450, которые принимают также участие в образовании активных форм кислорода. Увеличение активных форм кислорода сопровождается активацией ферментов АОЗ. У рабочих, занятых в производстве, использующем фенол, в ротовой жидкости наблюдалось изменение активности ферментов (СОД, каталаза, пероксидаза). Содержание МДА и олигопептидов средней молекулярной массы в ротовой жидкости у рабочих производства хлорорганических пестицидов повышено соответственно в 4,0 и 2,2 раза, по сравнению с контролем, и зависит от характера контакта и продолжительности работы. В слюне рабочих нефтехимической промышленности выявлено повышение диеновых, триеновых конъюгатов, гидроперекисей, оснований Шиффа, МДА. Интенсивность спонтанного свечения слюны возрастает в 4 раза по сравнению с контролем. Активность ферментов АОЗ возрастает на 130-150%.

Изменение активности факторов защиты полости рта

В образцах слюны рабочих газоперерабатывающего завода проведен анализ (ИФА) содержания лактоферрина, который увеличивается пропорционально возрасту и стажу работы (контакту с вредностями) и выше, чем в контрольной группе (табл. 18.9).

Таблица 18.9

Содержание лактоферрина (мкг/мл) в слюне у рабочих
газоперерабатывающего завода (Бойко В.И., 2014)

Обследуемые	Содержание ЛФ	Обследуемые	Содержание ЛФ
рабочие, стаж 1 год	18,6±10,2	возраст 20-30 лет	18,2±9,8
рабочие, стаж >5 лет	29,8±7,2	возраст 41-60 лет	28,9±10,9
контрольная группа 10,0±4,1			

Снижение лизоцима способствует колонизации грамположительной флорой и поддержанию воспалительных изменений в слизистой полости рта. Повышение белка острой фазы воспаления ЛФ, снижение лизоцима, иммуноглобулинов в слюне у людей, имеющих дело с высокой профессиональной вредностью, свидетельствует об увеличении активности факторов разрушения полости рта. Пациенты, связанные с профессиональными вредностями, требуют пристального внимания стоматолога и проведения лабораторных обследований слюны, крови.

Обратите внимание! Изменяются все без исключения показатели слюны.

Рекомендуемая панель клинических исследований для оценки
биохимических изменений слюны при действии экзотоксикантов

Биохимические клиничко-лабораторные исследования ротовой жидкости для определения состояния полости рта при экотоксических воздействиях.	
физико-химические	сиалометрия, pH, буферная емкость,
низкомолекулярные вещества	глюкоза, холестерин, молекулы средней массы, диеновые конъюгаты, МДА,
электролиты	кальций, магний, фосфат, цинк, хлориды,
белки	общий белок, глутатион, церулоплазмин,
ферменты	амилаза, КФ, ЩФ, фосфолипаза А2, СОД, каталаза и других ферменты АОЗ,
Иммунологические показатели:	интерлейкины, белки системы комплемента

Глава 19.

Биохимические показатели слюны при соматических заболеваниях

*Изучая предмет, надо изучать его
во всех его деталях и проявлениях.*

Клавдий Гален

1. Биохимические показатели слюны при заболеваниях пищеварительной системы.
2. Биохимические показатели слюны при заболевании почек.
3. Биохимические показатели слюны при кардиоваскулярных нарушениях.
4. Полость рта и поджелудочная железа.
5. Биохимические показатели слюны и заболевания соединительной ткани.

Частота и тяжесть заболеваний полости рта тесно связаны с имеющимися у пациента сопутствующими заболеваниями органов. Значительно более тяжелые изменения в полости рта возникают у пациентов с полиморбидной патологией по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола. Просмотр амбулаторных карт и распределение по гендерному признаку 642 пациентов ортопедического отделения стоматологической клиники (г. Екатеринбург) выявил следующую структуру сопутствующих соматических заболеваний: сосудистая дистония встречается у 25,5%, гастрит — 16,36%, заболевания ЛОР-органов — 12,72%, головные боли — 9%. Возраст пациентов 35-44 года, значение КПУ — 12-15. У женщин преобладает сосудистая дистония — 30%, у мужчин — сосудистая дистония и гастрит (по 18,6% оба заболевания), заболевания гастритом у женщин отмечены среди 15% пациенток. Наличие патологических проявлений (%) в полости рта обследованных пациентов представлены в таблице 19.1.

Таблица 19.1

Сведения о состоянии полости рта обследованных пациентов
(Астрыхина П.И., Каминская Л.А. и др., 2020)

Данные анамнеза	%	Данные анамнеза	%
постоянная кровоточивость десен	30	трещины, «заеды»	17
галитоз	25	боли и «щелканье» височно-нижнечелюстного сустава	10
герпетические явления в полости рта	24	сухость во рту	6

Биохимические показатели смешанной слюны при заболеваниях пищеварительной системы

Состояние органов полости рта как начального отдела пищеварительной системы тесно взаимосвязано с состояниями пищевода, желудка, кишечника и пищеварительных желез.

Хронический гастрит (ХГ) занимает ведущее место среди заболеваний внутренних органов. Это группа рецидивирующих, длительно протекающих заболеваний, которые характеризуются воспалительными и дистрофическими изменениями слизистой оболочки желудка. Каждая группа экзогенных и эндогенных патогенных факторов имеет свои особенности, однако для всех форм ХГ общим является структурное повреждение слизистой оболочки желудка. Эти нарушения отражаются в изменении параметров ротовой жидкости физико-химических свойств, химического состава, активности ферментов АОЗ. Показатели слюны информируют об обострении ХГ (табл. 19.2). Происходит увеличение интенсивности СРО, увеличивается содержание продуктов ПОЛ и снижение глутатионowego и других звеньев АОЗ. Включение фосфолипидов в процессы СРО снижает их уровень в крови и слюне.

Таблица 19.2

Изменение показателей ротовой жидкости при обострении
хронического гастродуоденита (Егорова Е.Ю., 2005)

Параметр	Изменение		Параметр	Изменение	
	кровь	слюна		кровь	слюна
глутатион восстановл.	↓	↓	натрий	↑	↑
диеновые конъюгаты	↑	↑	кальций	↑	↑
малоновый диальдегид	↑	↑	магний	↑	↑
холестерин		↑	калий	↓	↓
фосфолипиды	↓	↓			

Повышение продуктов ПОЛ в слюне усиливает их токсическое действие на слизистые ткани полости рта и на желудок. Возникает дефицит пластического материала клеточных мембран. Это может привести к снижению структурного антиоксидантного эффекта и замыканию порочного круга, что выражается в увеличении проницаемости ГСБ (схема 26).

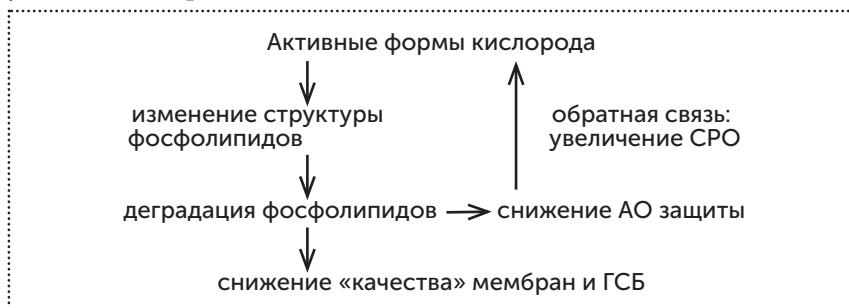


Схема 26. «Порочный круг» увеличения проницаемости ГСБ

Отмечено уменьшение уровня восстановленного глутатиона в плазме и достоверное повышение его в слюне, что также является отражением включения компенсаторно-приспособительных механизмов, направленных на защиту пораженного органа — желудка, поскольку слюна непосредственно контактирует с его слизистой оболочкой. Хронический гастродуоденит изменяет барьерную функцию ГСБ в сторону ее ослабления. Хроническая патология ЖКТ сопровождается возникновением гипосаливации.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)

Для заболевания характерен определенный симптомокомплекс, возникающий в результате заброса содержимого желудка в пищевод. Ведущим в патогенезе ГЭРБ является нарушение функции антирефлюксного барьера, в поддержании которого участвует также слюна со своей буферной системой. Слюна представляет собой компонент предэпителиальной защиты антирефлюксного барьера, ее щелочная среда выполняет защитную роль при действии кислого желудочного сока (рН 1,5-2,0) на слизистую оболочку пищевода и ткани полости рта. Высокая буферная емкость слюны в отношении кислот, создаваемая присутствием мочевины, муцина, ионов гидрокарбоната, гидрофос-

фата, обеспечивает роль слюны в создании предэпителиального барьера. У больных, страдающих ГЭРБ, изменяются не только значения рН в пищеводе, но и в полости рта (табл. 19.3).

Таблица 19.3
Зависимость величин рН слюны и пищевода от количества рефлюксов
(Густовойт Е.В., 2009)

Пациенты	число рефлюксов / сут.	рН слюны	рН пищевода
норма		7,1	6,0-7,0
1 группа	64,0±6,1	5,9±0,8	норма
2 группа	97,0±9,2	5,4±0,1	5,4±0,2
3 группа	более 120	5,2±0,2	5,1±0,1
	p<0,05	p<0,05	p<0,05

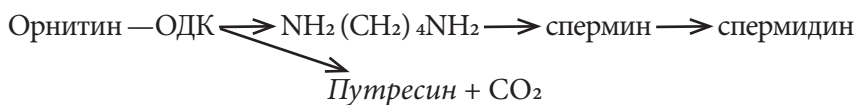
Примечание: 1 группа — неэрозивный ГЭРБ, катаральный рефлюкс-эзофагит; 2 группа — степень В; 3 группа — степень С (в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией ГЭРБ (1995) по степени распространенности поражения пищевода).

При тяжелых и глубоких морфологических изменениях в слизистой пищевода отмечается тенденция снижения щелочной буферной емкости (мэкв/л) слюны от $46,3 \pm 1,7$ до $40,2 \pm 3,6$, что указывает на недостаточную секрецию слюны и снижение содержания гидрокарбонатов и гидрофосфатов в составе слюны. По мере увеличения тяжести заболевания и снижения кислотности содержимого пищевода, содержание кальция, калия, фосфата в ротовой жидкости снижается, а натрия повышается. Происходит изменение состава и строения мицелл, общей мицеллярной структуры слюны и снижение минерализующей функции слюны. В случае заболевания на фоне повышения функциональной активности симпатoadреналовой системы, у пациентов с хронической патологией ЖКТ появляются нарушения чаще в виде гипосаливации: выделение небольшого количества вязкой слюны, содержащей относительно мало электролитов, обеспечивающих минерализующую функцию слюны. Изменение уровня саливации сопровождается значительным ростом отдельных видов условно-патогенной микрофлоры. Заболевания ж.к.т. — один из факторов изменения биохимических свойств слюны. Одновременно потеря защитных свойств слюны — один из факторов развития заболеваний гастродуоденального отдела.

Биохимические показатели слюны при язвенной болезни

Язвенная болезнь (ЯБ) желудка является одной из самых распространённых патологий ж.к.т., которой болеют примерно около 10-12% взрослого населения, около 400-500 случаев заболевания приходится на 100 тысяч населения. Развитию язвенного заболевания способствуют две основные причины: 1) бактерия *Helicobacter Pylori* в благоприятных для неё условиях оказывает разрушающее действие на клетки слизистой желудка; 2) повышенная кислотность, которая развивается в результате усиленного выделения соляной кислоты; 3) высокий уровень кортизола — один из факторов усиленного ацидогенеза в обкладочных клетках желудка.

Язвенная болезнь изменяет биохимические показатели слюны, ее защитные и минерализующие свойства. Сиалометрия у пациентов с язвенной болезнью выявляет, как правило, усиление саливации; снижение рН свидетельствует об уменьшении буферной емкости ротовой жидкости, что приводит к увеличению кислотности и может стимулировать саливацию. Снижены содержание общего белка и лизоцима — важного показателя местного иммунитета. Наличие язвенной болезни требует осуществления контроля, предупреждающего о риске развития процесса канцерогенеза в слизистой желудка. Одним из таких биохимических маркеров слюны является фермент орнитиндекарбоксилаза (ОДК, КФ 4.1.1.17) — ключевой фермент, участвующий в биосинтезе полиаминов, которые контролируют пролиферацию тканей. Его считают маркером синтетической активности клеток и тканей организма, ключевым ферментом клеточной пролиферации.



ОДК декарбоксилирует орнитин с образованием путресцина — предшественника полиаминов спермина и спермидина. Резкое повышение активности наблюдается при некоторых предопухолевых состояниях слизистой пищевода, толстой кишки. Активность при воздействии промоторов канцерогенеза возрастает в тканях-мишенях в 20-200 раз.

Другим маркером является эпидермальный фактор роста (ЭПФ). Открыт Коэн и Леви-Монтальчини в 1962 году в тканях

подчелюстных слюнных желез мышей (в 1986 году — Нобелевская премия). Связывается с рецепторами на поверхности клеточных мембран, стимулирует хемотаксис клеток, тканевую пролиферацию, улучшает рост клеток эпителия, эндотелия и фибробластов. При язвенном заболевании выявлены положительные корреляционные связи: сыворотка крови — желудочный сок; сыворотка крови — слюна; желудочный сок — секрет ротовой полости.

При обострении язвенной болезни активность ОДК в слюне увеличивается в 5,9 раза. При неполной клинической ремиссии в секрете ротовой полости в 2,7 раза выше, чем у здоровых. При обострении язвенного заболевания значительное повышение ЭФР по сравнению с нормой в несколько раз: секрет ротовой полости — в 2 раза, сыворотка крови — в 2,1 раза, желудочный сок — в 2,6 раза.

Биохимические показатели слюны при холецистите

Тяжелые воспалительно-дистрофические изменения в пародонте отмечены на фоне патологии желчевыводящих путей. Достоверно чаще регистрируется калькулезный, генерализованный пародонтит средней и тяжелой степени у пациентов с хроническим холециститом по сравнению с группой пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта без сопутствующей патологии. Выявлены изменения активности ряда ферментов, которые входят в группу белков острой фазы воспаления, участвуют в АОЗ, минерализации.

С-реактивный белок и лактоферрин (ЛФ) — белки острой фазы воспаления

В слюне больных с панкреатитом, острым холециститом повышенные уровни ЛФ (2,1-4,5 мг/мл) встречаются в 60-100% случаев в зависимости от степени деструкции. Изменение активности лактоферрина представлено в таблице 19.4.

Таблица 19.4
Содержание лактоферрина (ЛФ) в слюне (мг/мл) больных различными формами острого холецистита (Кчибеков Э.А., 2005)

Пациенты	ЛФ	Пациенты	ЛФ
здоровые	1,8±0,50	флегмонозный холецистит	4,5±0,65
катаральный холецистит	2,5±0,82	гангренозный холецистит	3,9±2,25

Анализ клинико-рентгенологических показателей и прямая корреляция между содержанием СРБ в крови позволяет заключить, что изменения воспалительного и деструктивного характера в пародонте соответствуют воспалительному процессу в желчном пузыре. Изменяются биохимические показатели слюны. Активность каталазы по сравнению с контролем увеличивается на 124%.

Щелочная фосфатаза (ЩФ)

В лабораторной диагностике используется при оценке состояния печени, особенно в случае воспаления желчных путей, холестаза. У больных с холециститом и панкреатитом в 63-72% случаев в первые 2-3 суток от начала заболевания в слюне обнаружены не только фракции белков с электрофоретической подвижностью альфа-2-, бета- и гамма-глобулинов, но и белки, обладающие активностью ЩФ (электрофорез в агаровом геле). Фермент отличается по физико-химическим свойствам от известных сывороточных изоформ ЩФ. После лечения частота обнаружения этой формы ЩФ в слюне достоверно снижается.

Определение особой изоформы ЩФ может быть использовано не только для дополнительной диагностики и контроля лечения воспалительных заболеваний органов брюшной полости, но и риска изменения в гомеостазе ротовой полости.

Полость рта и поджелудочная железа

Метаболическая активность слюнных желез и поджелудочной железы находятся в тесной взаимосвязи. Имеются заметные сходства в химических составах слюны и панкреатического сока. Их объединяет общий фермент амилаза, слюнные железы реагируют на изменение уровня глюкозы, продуцируя инсулиноподобный фактор роста и паротин. В эпителии протоков у них одинаковая при участии карбоангидразы экскреторная продукция гидрокарбоната, создающая в секретах слабощелочную среду. Поджелудочная железа также выделяет небольшое количество муцина в просвет 12-перстной кишки. Обнаружено, что заболевания слюнных желез и поджелудочной железы достаточно часто встречаются одновременно у одного и того же пациента. При паротите воспаление затрагивает не только слюнные железы, но и поджелудочную железу.

слюнные железы $\longleftrightarrow$ поджелудочная железа
 (паротит, субмаксиллит) (панкреатит)

В случае синдрома Шегрена наблюдается вовлечение в патологический процесс и поджелудочную железу (панкреатит), типичное проявление — диспепсический и болевой синдромы. При дефиците амилазы слюны выявлено воспалительное поражение двенадцатиперстной кишки с преобладанием пандуоденита и наличие атрофических изменений с достоверно большей частотой. При удалении слюнных желез замечено ослабление функции поджелудочной железы, наблюдаются глюкозурия, замедление роста и кахексия, что, вероятнее всего, связано с отсутствием выработки ИПФР. Недостаточность инсулярного аппарата сопровождается компенсаторной гипертрофией слюнных желез, очевидно, для увеличения секреции ИПФР и паротина, который проявляет инсулиноподобный эффект. При сахарном диабете наблюдается припухание слюнных желез, псевдопаротит. Среди 74% больных с гипертрофией *gl. parotis* выявлен сахарный диабет. Достижением биохимических исследований может являться обнаружение параллелей в изменении показателей крови и слюны при хроническом панкреатите, клинический прогноз течения которого представляет определенные трудности. Отмечено некоторое снижение кальция и фосфата при сохранении их соотношения, важного для обеспечения минерализующей функции ротовой жидкости. Снижается содержание лизоцима. Резко увеличиваются активность эластазы, разрушающей белки соединительных тканей пародонта; активность уреазы, свидетельствующая о возрастании микрофлоры в полости рта при панкреатите (табл. 19.5).

Таблица 19.5

Биохимические показатели слюны у больных панкреатитом
(Романенко И.Г., 2012)

Показатели	Единицы	Пациенты	Здоровые
Кальций	ммоль/л	$0,89 \pm 0,02$	$1,0 \pm 0,04$
Фосфор	ммоль/л	$4,41 \pm 0,11$	$4,86 \pm 0,027$
МДА	ммоль/л	$0,264 \pm 0,011$	$0,180 \pm 0,010$
Активность лизоцима	ед/мл	$0,082 \pm 0,0025$	$0,140 \pm 0,008$
Активность каталазы	мкат/л	$0,099 \pm 0,003$	$0,302 \pm 0,014$
Активность эластазы	мкат/л	$1,025 \pm 0,04$	$0,100 \pm 0,005$
Активность уреазы	мкат/л	$0,290 \pm 0,011$	$0,100 \pm 0,005$

Активность амилазы

В острый период повышение отмечено не только в крови, но и ротовой жидкости. Лечение сопровождается снижением активности: если максимальные значения до начала лечения в крови и слюне принять за 100%, то на 3-й день лечения величины составили соответственно 25,1 + 4,5% и 35,1 + 9,5 %; на 6-й день — 14,5 + 1,4% и 22,3 + 6,8%. Прием энтеросорбентов снижал амилолитическую активность крови и ротовой жидкости.

Ферменты АОЗ

У больных ХП исследованы биохимические показатели слюны и эритроцитов, характеризующие интенсивность анаэробных процессов и ПОЛ (табл. 19.6).

Таблица 19.6

Активность ферментов слюны у больных ХП и здоровых пациентов
(Микашинович З.И., 2009)

Обследованные пациенты	Активность ферментов		
	каталаза мкат/л•г белка	ГП мкмоль/л с г белка	ГР ммоль/г белка
ХП	$1,88 \pm 0,03 \cdot 10^6$	$14,5 \pm 0,07$	$3,33 \pm 0,07$
здоровые	$3,01 \pm 0,12 \cdot 10^6$	$41,87 \pm 4,01$	$0,74 \pm 0,01$

Снижение активности ферментов АОЗ (каталазы, ГП) увеличивает в слюне содержание пероксида водорода. Вполне возможно, что увеличение ГР и особенно количества глутатиона в 19 раз переключает АОЗ в полости рта на неферментативный путь, чтобы уменьшить токсичное действие активных форм кислорода на ткани полости рта.

Биохимические показатели слюны при заболевании почек

Многочисленные медико-биологические и клинические исследования указывают, что слюнные железы являются частью выделительной системы, реагируют на изменения в составе крови, которые неотвратимо возникают при заболевании почек. При заболеваниях почек развиваются выраженные изменения со стороны органов полости рта. Сильное влияние оказывают типичные для нефропатий нарушения белкового и водно-солевого обмена, играющие важную роль в патогенезе кариеса зубов и заболеваний пародонта. Возможно возникновение уремии-

ского стоматита из-за раздражения слизистой оболочки солями аммония, которые накапливаются в слюне и зубном налете вследствие увеличения уровня мочевины, затем гидролиза мочевины бактериальной уреазой.

Хронический пиелонефрит — инфекционно-воспалительный неспецифический процесс в интерстициальной ткани и канальцах почки, одновременно или последовательно поражающий паренхиму и лоханку почки, в конечной стадии распространяется на клубочки и кровеносные сосуды. Является самым частым заболеванием почек в любых возрастных группах. При пиелонефрите возникает комплекс биохимических и патофизиологических изменений, отражающийся на показателях крови, состоянии кальций-фосфорного и водно-электролитного баланса. В большинстве случаев сопровождается гиперпаратиреозом, что приводит к явлениям ацидоза и остеолиза. Возникает последовательность изменений.

Снижение клубочковой фильтрации (КФ) до 80-60 мл/мин. при нормальных или слегка сниженных концентрациях кальция и фосфата → снижение всасывания кальция в кишечнике и повышение уровня ПТГ; падение КФ до 25 мл/мин. → возникновение гиперфосфатемии и гипокальциемии (особенно за счет ионизированного кальция) одновременно → снижение КФ приводит к увеличению кальция в плазме и выделению кальцитонина → кальцитонин снижает уровень кальция двумя путями: активация остеогенеза (в данной ситуации невозможна) и снижение клубочковой реабсорбции кальция в итоге уровень кальция снижается еще больше. Возникают разнонаправленные процессы, связанные с выделением кальцитонина и ПТГ, которые приводят к итоговой гипокальциемии, компенсация которой происходит за счет резорбции костной ткани, в том числе и тканей пародонта.

Вторичный гиперпаратиреоз при пиелонефрите

Патологические эффекты паратиреоидного гормона (ПТГ)

Нарушение фосфорно-кальциевого обмена

Пусковым моментом в развитии нарушений кальций-фосфорного обмена при пиелонефрите является снижение уровня кальцитриола и скорости клубочковой фильтрации (КФ) (норма

125 мл/мин.). Возникают изменения со стороны систем регуляции обмена кальция и фосфата, которые представлены ранее.

Молекулярные механизмы усиления вторичного гиперпаратиреоза при хронических заболеваниях почек

Хроническое заболевание почек и потеря почечной функции сопровождается уменьшением числа рецепторов к витамину Д₃ (VDR или ВДР) и кальций-чувствительных рецепторов (CaR) паращитовидных желез. Возникает устойчивость (резистентность) к действию витамина Д₃ и кальция. Кроме того, на функцию и рост паращитовидных желез непосредственно воздействует гиперфосфатемия. Развитие гиперфосфатемии может происходить уже на ранней стадии снижения почечной функции. Гиперфосфатемия оказывает прямое влияние на посттранскрипционные механизмы, вследствие которых увеличиваются синтез и секреция ПТГ. Абсолютный или относительный дефицит кальцитриола может опосредованно вызывать вторичный гиперпаратиреоз, поскольку действие ПТГ компенсирует нехватку кальцитриола, увеличивая уровень кальция за счет резорбции костной ткани, в том числе тканей пародонта. Последовательность событий сопровождается изменениями кальций-фосфорного обмена (схема 27).

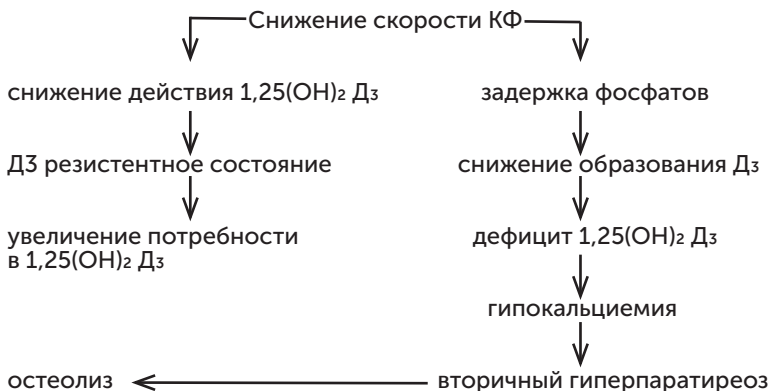


Схема 27. Патогенез нарушений минерального обмена и патологии скелета при ХЗП

Изменения состава ротовой жидкости при хроническом пиелонефрите связаны с буферными свойствами (табл. 19.7).

Таблица 19.7

Изменение показателей смешанной слюны у детей
с хроническим пиелонефритом (Адмакин О.И., 2011)

Измеряемый показатель	Стадии заболевания		Норма
	обострение	ремиссия	
величина pH	6,10	6,43	7,37
буферная емкость (по кислоте) мэкв/л	5,75	6,73	11,3
буферная емкость (по щелочи) мэкв/л	37,59	40,54	41,21

Выявлено достоверное снижение величины pH и буферной емкости смешанной слюны по кислотному показателю, что неблагоприятно для поддержания КОС. Проведение гемодиализа у пациентов с тяжелой почечной патологией необходимо по жизненным показаниям. У пациентов с ХПН наблюдаются изменения физико-химических и биохимических показателей ротовой жидкости, которые не устраняются в полной мере проведением гемодиализа. Процедура гемодиализа направлена на восстановление физиологического состава плазмы крови и сопровождается также изменением биохимического состава ротовой жидкости. Происходит удаление токсичных продуктов ПОЛ, что выражается в понижении показателя Тбк-рп., но одновременно наблюдается ухудшение ряда показателей ротовой жидкости (табл. 19.8).

Таблица 19.8

Некоторые физико-химические и биохимические показатели ротовой жидкости у детей до и после гемодиализа (Галимова А.З., 2012)

Показатели	До гемодиализа	После гемодиализа	Здоровые
Скорость саливации (мл/мин.)	0,19 ± 0,03	0,26 ± 0,002	0,45 ± 0,01
Величина pH	7,22 ± 0,04	7,2 ± 0,03	6,6 ± 0,03
Вязкость, мм2/с	1,06 ± 0,03	0,497 ± 0,05	0,96 ± 0,05
Белок, г/л	1,2 ± 0,04	0,7 ± 0,07	1,75 ± 0,11
Ca (ммоль/л)	2,67 ± 0,12	1,75 ± 0,03	2,18 ± 0,08
Mg (ммоль/л)	1,88 ± 0,05	1,09 ± 0,05	1,15 ± 0,06
P (ммоль/л)	5,4 ± 0,27	2,56 ± 0,21	4,18 ± 0,3
Тбк-рп (мкмоль/л)	0,5 ± 0,05	0,23 ± 0,03	

В связи с уменьшением содержания минеральных компонентов и общего белка снижается минерализующая функции слюны. Особенно заметно изменение соотношения Ca/P в сторону снижения фосфата, что неблагоприятно влияет на строение мицелл слюны. Изменения в составе ротовой жидкости у пациентов с ХПН после гемодиализа свидетельствуют о необходимости разработки лечебно-профилактических мероприятий для профилактики стоматологических заболеваний. В то же время следует учитывать, что у больных ХПН выявлено значительное возрастание периода полувыведения иона фторида из организма, что накладывает определенные ограничения применения фторсодержащих паст в качестве профилактических средств.

Снижение защитной и минерализующей функции ротовой жидкости при заболеваниях почек связано с изменениями скорости саливации, величины pH, буферной емкости и нарушением кальций-фосфорного обмена в организме пациента из-за вторичного гипопаратиреоза.

Биохимические показатели слюны при кардиоваскулярных заболеваниях

Кардиовакулярные заболевания сопровождаются возникновением дисбаланса нейрогуморальной системы в направлении увеличения активности симпато-адреналовой и ангиотензин-адреналовой составляющих, которые участвуют в полную меру в регуляции функций ГСБ. На фоне атеросклероза выявлены изменения в составе не только крови, но и слюны, обнаружено увеличение активированных факторов свертывания, которые стимулируют гиперкоагуляцию и вызывают нарушение микроциркуляции. При гипоксических состояниях любой этиологии возникают изменения ГСБ, тканевая гипоксия, вызывающие трофические изменения в тканях пародонта. Основные причины: снижение в тканях энергетического обмена, повышение продукции молочной кислоты, активация ПОЛ.

Гипертоническая болезнь

У больных гипертонической болезнью наблюдаются существенные изменения состояния органов и тканей полости рта. Характерно поражение зубов и пародонта, которое усиливается действием лекарственных средств, поскольку пациенты вынуждены постоянно принимать их для стабилизации артериального

давления (Деркачева Е.И., 2015). Проведено исследование воздействия монотерапии и комбинированной терапии на физико-химические свойства ротовой жидкости в двух возрастных группах пациентов 40-49 и 50-59 лет. Это тот период жизни, когда возрастные изменения в полости рта постепенно возрастают и усугубляются. Низкие скорость секреции слюны (0,17-0,19 мл/мин.), вязкость (<1 спз), содержание белка (1,25 г/л), повышение содержания натрия в сравнении с калием у всех обследованных пациентов не обеспечивают выполнение слюной функций защиты полости рта. Антигипертензивные средства при длительном применении вызывают уменьшение скорости и объема секреции слюны, изменяется электролитный состав ротовой жидкости, снижается значение рН. Ротовая жидкость утрачивает значительную часть защитных свойств, и это приводит к ухудшению стоматологического здоровья данной категории больных.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Представляет собой поражение миокарда, обусловленное расстройством коронарного кровообращения. Чаще развивается на фоне атеросклероза и сопровождается нарушением микроциркуляции (МЦ). Происходят трофические изменения во всех тканях. Ткани пародонта также не составляют исключения. Такие показатели, как скорость саливации и состав слюны, неизбежно зависят от состояния МЦ. Высказано мнение, что показатели слюны косвенно характеризуют состояние МЦ на уровне всего организма. Получены данные о состоянии ГСБ у больных с диагнозом «кардиальный синдром X» (КСХ). ИБС с неизменными или малоизмененными коронарными сосудами первого и второго порядка, по данным ангиографического исследования, носит название КСХ. Среди клинических проявлений КСХ присутствуют сухость во рту и значительные нарушения скорости саливации (в 2,5 раза ниже по сравнению со здоровыми). Одной из причин нарушения микроциркуляции является присутствие в крови и слюне активированных факторов свертывания. Их уровень в слюне меняется при различных заболеваниях полости рта. В слюне, по сравнению со здоровыми людьми, выявлено повышение прокоагулянтной и снижение фибринолитической активности. В слюне обнаружено увеличение гомоцистеина и цистеина. Гомоцистеин вызывает дисфункцию эндотелия со-

суда, ухудшает проходимость сосудов. Гипергомоцистеинемия рассматривается как один из ведущих факторов развития атеросклероза и тромбоза сосудов. У детей с гомоцистеинурией, обусловленной генетическими нарушениями, известны не только тяжелый атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания, но и ранний генерализованный остеопороз. Прогностическая роль содержания гомоцистеина в крови существенна. Среди пациентов с уровнем гомоцистеина меньше 9 мкмоль/л летальный исход за 4,5 года составил всего 3,6%, а при гипергомоцистеинемии больше 15 мкмоль/л значительно выше — 24,7%. В норме содержание гомоцистеина крови — 5-15 мкмоль/л, среднее содержание слюне гомоцистеина — 1,57 мкмоль/л, цистеина — 1,86 мкмоль/л.

Стенокардия — симптом острой ишемии миокарда. Непосредственная причина возникновения приступа стенокардии — уменьшение снабжения сердечной мышцы кровью. При стенокардии по мере развития заболевания происходит изменение состояния ГСБ. Изучены показатели слюны у больных при стенокардии и инфаркте миокарда и проведении лечения (Алексеева О.П. с соавт., 1992). Неблагоприятным фактором для полости рта является изменение пропорции между содержанием в слюне калия и натрия, которое является особенностью состава слюны. В слюне здорового человека содержание (ммоль/л) калия (20,6-37,9) превышает содержание натрия (3,47-24,3). Предложено и защищено патентом (Кудрявцев С.А., 1999) использование соотношения этих двух катионов в слюне для диагностики наличия у больных микроциркуляторной стенокардии или стенозирующего атеросклероза коронарных артерий. Отметим, что одновременные комплексные исследования биохимических показателей крови и слюны проводят, к сожалению, редко, хотя именно они представляет особый клинический интерес.

Инфаркт миокарда (ИМ)

Наиболее тяжелая форма ишемической болезни сердца сопровождается необратимым изменением (некрозом) участка сердечной мышцы ишемического характера. Гибель мышечной ткани происходит из-за кислородного голодания, возникающего в результате острого нарушения коронарного кровообращения. Одним из клинических проявлений является олигоурия. Жалоб

бы на сухость во рту по частоте стоят на втором месте после болевого синдрома, до 65% — у тяжелых больных. В период заболевания происходит значительное изменение физико-химических и биохимических показателей слюны. Обнаружено изменение скорости распространения ультразвука (сравнение проводят с дистиллированной водой) в интервале частот 3-20 МГц. Систематическое измерение у больных острым ИМ скорости распространения ультразвука в слюне при температуре $37 \pm 0,05^\circ$ на 1, 7, 15, 30-е сутки прогнозирует развитие осложнений в течение суток, если данный показатель уменьшается при очередном измерении более чем в 1,5 раза. Это связано с тем, что скорость распространения ультразвуковой волны во многом зависит от плотности среды и ее упругих свойств. Наблюдения однозначно свидетельствуют об изменении мицеллярного строения ротовой жидкости при ИМ по сравнению со здоровыми людьми и зависимости от тяжести состояния.

Электролиты

Сравнение показателей крови и слюны также указывает на изменение свойств ГСБ, поскольку электролиты (ионы натрия и калия) поступают в слюну только из плазмы крови (табл. 19.9).

Таблица 19.9

Изменение содержания микроэлементов, низкомолекулярных органических веществ (метаболитов, биогенных аминов) в ротовой жидкости при инфаркте миокарда (по данным Алексеевой О.П., 2001)

Показатели слюны	Тяжесть инфаркта	
	неосложненный	осложненный
Электролиты		
натрий (ммоль/л)	$49,27 \pm 5,9$	$19,53 \pm 1,9$
калий (ммоль/л)	$44,37 \pm 1,94$	$31,14 \pm 3,62$
Метаболиты		
лактат (ммоль/л)	$4,54 \pm 0,71$	$2,19 \pm 0,23$
пируват (ммоль/л)	$2,99 \pm 0,33$	$0,69 \pm 0,11$
креатин (мкмоль/л)	$41,08 \pm 3,18$	$99,4 \pm 7,12$
Биогенные амины		
серотонин	$0,56 \pm 0,10$	$0,26 \pm 0,05$
гистамин	$0,45 \pm 0,05$	$0,43 \pm 0,1$

У больных с острым ИМ выявлены существенные изменения состояния слюнных желез, которые сопровождаются изменением скорости слюноотделения и состава слюны. Результаты сиалометрии больших и малых слюнных желез свидетельствовали о снижении саливации (мл/мин.) почти в 2 раза: контрольная группа — 0.52 ± 0.3 , пациенты — 0.25 ± 0.1 . Увеличивается активность амилазы, ЩФ. Проницаемость ГСБ изменяется в сторону увеличения содержания калия в слюне, что может указывать на задержку натрия в организме. В случае осложненного ИМ содержание Na/K в слюне снижается соответственно в 2,5 и 1,4 раза, что значительно сильнее по сравнению с кровью, где изменение довольно незначительно: в случае неосложненного инфаркта в крови калий — $4,56 \pm 0,09$, осложненного — $4,39 \pm 0,09$ ммоль/л.

Глюкоза, лактат, пируват

Выявлено увеличение содержания глюкозы (ммоль/л): острый ИМ — $3.0 \pm 0,7$, контрольная группа — 0.2 ± 0.01 . Снижается содержание лактата и пирувата в слюне, но если привлечь сравнение показателей лактат / пируват при неосложненном и осложненном инфаркте (соответственно 1,5 и 3,1), то становится ясно, что при осложненном инфаркте увеличивается доля анаэробных процессов в полости рта. Показателем изменения состояния ГСБ может служить коэффициент распределения (КС) веществ (кровь / слюна) между двумя жидкостями. Повышение значения КС свидетельствует о снижении проницаемости, а понижение — об увеличении проницаемости ГСБ (табл. 19.10).

Таблица 19.10

Изменение коэффициента распределения (КС) в зависимости от тяжести инфаркта миокарда (по данным Алексеевой О.П., 2001)

Показатели крови и слюны	Тяжесть инфаркта	
	неосложненный	осложненный
	Значение коэффициента распределения	
калий	0,11	0,18
натрий	3,73	7,26
лактат	0,75	3,56
пируват	0,84	8,72

Высшие карбоновые кислоты

Содержание высших карбоновых кислот в слюне изменяется: снижение — полиненасыщенных, более высокое — насыщенных.

Креатин

Для оценки состояния ГСБ возможно определение креатина в слюне. Поступает в состав слюны из крови. Изменения соответствуют тяжести инфаркта миокарда (увеличение тяжести от 1 к 3 группе; табл. 19.11). Содержание креатина в слюне возрастает, значение коэффициента КС снижается, что свидетельствует об увеличении проницаемости ГСБ в сторону ротовой жидкости.

Таблица 19.11

Содержание креатина в слюне у пациентов с инфарктом миокарда различной степени тяжести (по данным Алексеевой О.П., 2001)

Показатели	Содержание креатина (мкмоль/л)		
	1 группа	2 группа	3 группа
кровь	495± 45	414± 68	493± 81
слюна	199 ±42	218 ±56	298± 65
КС	3,6 ±0,7	2,4± 0,41	1,9 ±0,6

Кортизол

Возрастание уровня кортизола в слюне является не только типичным показателем стресса, может быть использовано в прогностических целях ИМ. Показано, что у большинства пациентов, которые вынесли ИМ и выжили, уровень кортизола в слюне к 3-м суткам обязательно снижается. У пациентов, умерших в период госпитализации, уровень кортизола повышен.

Глава 20.

Препараты заместительной терапии при ксеростомии

*Задача врача — восстановить
равновесие в организме больного.
Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст
Парацельс из Гогенгейма(1493-1541)*

1. Ксеростомия.
2. Принципы лечения ксеростомии.
3. Биохимические показатели слюны при ксеростомии и применении препаратов.
4. Биохимические и фармакологические требования к препаратам заместительной терапии «искусственная слюна».
5. Обоснование биохимического состава препаратов «искусственная слюна».
6. Биохимическая панель исследования препаратов заместительной терапии для лечения ксеростомии.

Пациенты с ксеростомией испытывают проблемы, которые являются причиной обращения к стоматологу и терапевту: нарушения речевая коммуникативная функция, полноценное пережёвывание, сложности с проглатыванием пищи, перевариванием. Возникают трудности с ношением зубных протезов, потеря вкусовых ощущений, потребность в частом питье воды, особенно ночью, увеличен риск травматизма слизистых оболочек, развития кандидоза, кариеса полости рта. Критерием ксеростомии является клиническое доказательство сухости. Патогенетически различают два проявления: для ложной ксеростомии характерно отсутствие клинически доказанной сухости, а при истинной — клинически доказана сухость. Ксеростомия клинически диагностируется при нестимулированной секреции слюны ниже 0,2 мл/мин.

Временная ксеростомия

Может появиться у пациентов с нормальной секрецией слюны и исчезает после преодоления вызвавшей причины. Причиной у пациентов с нормальной секреторной функцией слюны

ных желез могут быть: повышение осмотического давления крови, следствие очень соленой или очень сладкой пищи; потеря жидкости организма с потом; невроз, эмоциональный стресс; дыхание через рот; прием ряда лекарственных препаратов; прием алкоголя; привыкание к зубным протезам. Ятрогенную причину гипосалии у взрослого населения следует считать самой распространенной: антигистаминные, бета-блокаторы, трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства вызывают снижение продукции слюны (Комарова К.В., 2015).

Требует принятия временных мер лечения. Неоднократное проведение нами сиалометрии пациентов неврологического и ревматологического отделений в возрасте 65-75 лет позволило констатировать у них снижение скорости слюноотделения по сравнению с нормой в 1,5-2 раза (среднее значение — $0,25 \pm 0,1$ мл/мин.), и скорость достигала величины, близкой к нормальной — $0,45 \pm 0,13$ мл/мин., только после стимуляции цитратом натрия.

Истинная ксеростомия, вызванная патологией слюнных желез, требует длительного или постоянного лечения. Патогенез может быть связан с несколькими причинами:

- аутоиммунное происхождение;
- болезнь Шегрена (Сьегрена);
- генетическая;
- при метаболических наследственных болезнях (патология аквапорина, муковисцидоз);
- лучевое лечение органов желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы, полости рта; после 1-й недели лечения снижение слюноотделения достигает 50-60% (табл. 20.1).

Таблица 20.1

Показатели сиалометрии и pH-метрии в зависимости от степени выраженности проявлений радиационно-индуцированной ксеростомии (Гетьман А.Д., 2007)

Показатели	I степень	II степень	III степень	контроль
Сиалометрия, мл/10 мин.	$3,65 \pm 0,51$	$2,7 \pm 0,32$	$1,27 \pm 0,28$	$3,91 \pm 0,36$
pH слюны	$6,98 \pm 0,29$	$6,5 \pm 0,38$	$6,36 \pm 0,23$	$7,21 \pm 0,28$

Ксеростомия выявляется у 12% жителей планеты, а среди пожилых людей достигает 25%. По литературным данным, результаты сиалометрии, проведенные на амбулаторном стоматологическом приеме (г. Новокузнецк, 147 пациентов без соматической патологии; возраст — 20-65 лет, средний — 42 года), диагностировали ксеростомию у 29% (средний возраст — 49 лет), средняя степень — у 21%, легкая степень — у 14% (Комарова К.В., 2015).

Принципы лечения ксеростомии.

Биохимические показатели слюны при ксеростомии и применении препаратов

Лечение ксеростомии является симптоматическим, необходимо направленное лечение основного (причинного) заболевания и одновременно стимулирование слюноотделения. Значительное место должна занимать заместительная терапия недостатка слюны, но медицина насчитывает не столь значительное количество разработок и внедрений эффективных препаратов соответствующего направления.

Гели. Использование антиксеростомического геля в ряде случаев является единственным средством, которое позволяет на время жить комфортно. Гели изготовлены на основе гидроксипропилцеллюлозы (или других полимеров целлюлозы), расфасованы в тубы, содержат ксилитол и разные ферменты (лактопероксидазу, лактоферрин, лизоцим). В качестве заместительной терапии недостатка слюны применяют также увлажнение слизистой оболочки полости рта раствором лизоцима, смазывание растительным маслом, маслом шиповника или облепихи и др. Эффективность при использовании кратковременная.

Спреи. Спрей является более удобной и «гигиеничной» формой выпуска. Спрей из баллончика наносят на различные отделы слизистой оболочки полости рта без потери препарата, что наблюдается при использовании геля. Состав спрея включает компоненты хлориды калия, натрия, магния, кальция, гидрофосфат калия, дигидрофосфат калия и др.

Ополаскиватели. В заместительной терапии ополаскиватели рассматривают как «искусственную слюну».

Препараты заместительной терапии. В 1982 г. Кондратьевой Т.С., Гордеевой В.В. и др. был предложен препарат для лечения парестезии слизистой оболочки полости рта при ксеростомии. В его состав входили триметилцеллюлоза, тримекаин, диметил-

додецилбензиламмония хлорид, натрия хлорид, калия хлорид, магния сульфат, фосфатный буфер (рН раствора 6,7-6,9 соответствует слюне), вода. Для лечения радиоиндуцированной ксеростомии предложен ополаскиватель, который пациент может приготовить самостоятельно из предложенной смеси порошков (Белоконова Н.А., Бузова Е.В., Ронь Г.И., 2013). Препарат «Искусственная слюна» для профилактики и лечения ксеростомии, действующий по принципу заместительной терапии, был защищен патентом (Патент на изобретение РФ № 23625529. Ронь Г.И., Каминская Л.А., Деркачева Е.В., 2008). Все компоненты сертифицированы для использования в составе лекарственных средств, физико-химические свойства препарата приближены к ротовой жидкости по литературным данным (табл. 20.2).

Таблица 20.2
Физико-химические характеристики препарата «Искусственная слюна»
(Лелекова Р.П., 2015)

Показатели	Искусственная слюна	Слюна
Тзамерзания, °С	-0,127	
Осмомо ляльность, ммоль/кг	62	50-100
Удельная электропро водность, мОм ⁻¹ •см ⁻¹	3,44	2,8-3,6 [11]
Относительная вязкость	1,44	1,5-3,5
Поверх ностное натяжение		
мДж•м ⁻²	81,6	

Результаты испытаний действия препарата «искусственная слюна» на 40 здоровых молодых людях (студенты стоматологического факультета, возраст 18-19 лет, полость рта санирована) представлены в таблице 20.3.

Таблица 20.3
Изменение биохимических показателей ротовой жидкости
при действии препарата «искусственная слюна» (Каминская Л.А.)

Исследуемые показатели	Условия сбора слюны	
	до препарата	после препарата
скорость секреции* (мл/ мин.)	0,45 ± 0, 09	0,63 ± 0,12
величина рН	6,78 ± 0,31	7,02 ± 0 ,18
буферная емкость по кислоте (мгHCl/мл слюны)	0,78 ± 0, 11	1,08 ± 0,21

общий белок (г/л) *	$2,69 \pm 0,24$	$3,90 \pm 0,45$
кальций (ммоль/л) *	$0,922 \pm 0,28$	$1,34 \pm 0,22$
хлориды (ммоль/л)	$14,5 \pm 4,14$	$19,5 \pm 3,41$

Примечание: * — $p < 0,05$.

Содержание общего белка в слюне в среднем увеличилось на 45,4%, кальция — на 34,8%, что, несомненно, способствует увеличению защиты полости рта и уменьшает риск деминерализации эмали. Выявлено значительное улучшение показателей сиалометрии и состава ротовой жидкости у пациентов, ощущающих «сухой рот» с полиорганной патологией. После применения в течение 10 дней (2-3 раза в день по столовой ложке, подержать во рту и по возможности проглотить) наблюдалось увеличение объема выделяемой слюны за 5 мин. (от 0,5 мл до 1,0 мл), значения pH от $5,51 \pm 0,22$ до $6,2 \pm 0,15$, повышение содержания общего белка — в 1,8 раза, муцина — в 2,2 раза, уровень которых в ротовой жидкости до применения препарата был значительно ниже нормы. Препарат «искусственная слюна» в течение нескольких лет был предложен 350 страдающим ксеростомией пациентам с полиорганной патологией (диабетом, панкреатитом, болезнью Шегрена), онкологическим больным после сеансов рентгенотерапии и лечения цитостатиками. Обнаружен хороший физиологический эффект применения путем полоскания и аппликаций в полости рта 3-4 раза в день в течение 2-3 недель. При опросе пациентов, которые неоднократно получали препарат, отмечена его хорошая эффективность: 100% отметили, что возникло ощущение увлажнения рта и увеличения выделения слюны, у 75% исчезло чувство жжения языка, у 80% — чувство сухости во рту ночью, у 60% — днем.

Биохимические и фармакологические требования к препаратам «искусственная слюна»

1. Соответствие по физико-химическим показателям ротовой жидкости.
2. Химический состав, близкий к составу смешанной слюны по основным компонентам (электролиты и некоторые низкомолекулярные вещества).
3. Стерилизация без изменения физико-химических свойств.
4. Длительный срок хранения без изменения физико-химических свойств.

5. В процессе использования, когда уже нет стерильных условий, не должен изменяться под воздействием микрофлоры окружающей среды.

*Обоснование биохимического состава препаратов
«искусственная слюна»*

От качества полимерной основы зависит устойчивость препарата, сохранение физико-химических свойств, соответствующих свойствам слюны. В настоящее время три основных полимерных материала, производные полисахаридов, создающие коллоидные растворы, нашли применение в стоматологии: целлюлоза, альгинаты (альгиновые кислоты), хитозаны. Чаще используются производные целлюлозы, сложные эфиры, в частности, карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ – Na соль), карбоксиэтилцеллюлоза.

*Медико-биологические и фармацевтические требованиям
к физико-химическим свойствам препарата:*

- способен создавать коллоидно-дисперсную систему, моделирующую жидкокристаллическое строение слюны;
- химическая стойкость в биологических средах организма;
- при изготовлении препарата не требуется применение стабилизаторов и других технологических добавок;
- выдерживает тепловую (в том числе автоклавирование) стерилизацию;
- обеспечивает стабильность состава медицинских средств, находящихся в контакте с полимерным материалом, на основе которого готовится лекарственное средство.

– не имеет запаха, вкуса.

Биологические показатели:

- не травмирует живую ткань;
- не вызывает отклонения в системе метаболизма;
- не вызывает денатурацию белков и ферментов;
- не изменяет свертывающую систему крови, поскольку не всасывается из полости рта и ж.к.т.;
- не выделяет токсичных и канцерогенных веществ;
- не представляет токсикологической опасности, не претерпевает существенных изменений под действием внешних факторов.

Биохимическая панель исследования препаратов заместительной терапии для лечения ксеростомии

Комплекс биохимических определений направлен на оценку клинических эффектов действия исследуемого препарата: восстановление слюноотделения, физико-химических свойств ротовой жидкости на фоне применения препарата, содержание в ротовой жидкости электролитов, белка, активности ферментов (табл. 20.4).

Таблица 20.4

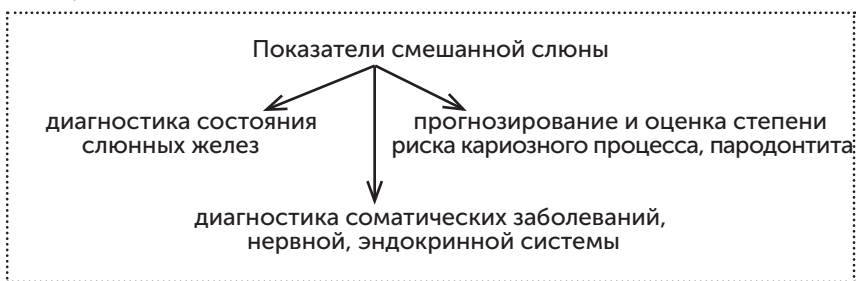
Биохимическая панель исследования препаратов заместительной терапии для лечения ксеростомии

Измеряемые показатели	
Сиалометрия	мочевина
pH ротовой жидкости	общий белок
буферная емкость	амилаза
кальций	Щелочная фосфатаза
фосфат	Лактатдегидрогеназа
хлориды	ферменты АОЗ
иммуноглобулины	

Приложение. Информация о биохимическом составе слюны (данные различных авторов)

*Когда ты воодушевлен, воодушевись еще больше.
Из Собрания Чанских Изречений (Япония, 1688 г.)*

Для решения ряда клинических задач, помимо биохимических исследований крови, предложено проводить биохимические исследования показателей слюны в нескольких направлениях.



Далее в дополнение ко всем сведениям, изложенным в книге, приведем данные ряда авторов о составе ротовой жидкости.

Таблица 1

Состав смешанной слюны (Леус П.А., 2004)

Компонент	Содержание	Компонент	Содержание
Электролиты		Микроэлементы	
Кальций	1,45 ммоль/л	Медь	0,31-1,1 мк моль/л
Фосфат	3,8-7,7 ммоль/л	Железо	0,9 мк моль/л
Натрий	4,0-22,0 ммоль/л	Йодид	10-20 мкмоль/л
Магний	0,58 ммоль/л	Фторид	0,01-0,05 мкмоль/л
Органические вещества		Витамины	
Общий белок	1,5-6,3 г/л	Рибофлавин	5 мкг/100 мл
Лизоцим	18,1 мг/100 мл	Никотиновая кислота	3 мкг/100 мл
Муцин	200 мг/100 мл		

Углеводы	2 ммоль/л	Фолиевая кислота	0,01 мкг/100 мл
Мочевина	1,3-2,0 ммоль/л		
Мочевая кислота	89-173 мкмоль/ л	Витамин К	1,5 мкг/100 мл

Таблица 2

Органические компоненты смешанной слюны (Вавилова Т.П., 2008)
и крови (Северин Е.С., 2008) (* Лифшиц В.М., 2006)

Вещества	Содержание веществ	
	Слюна	Кровь
Белок		
	1,0-3,0 (г/л)	65-85 (г/л)
Альбумин	30,09 (мг/л)	36-50 (г/ л)
Иммуноглобулин А	39,0-5 9,0 (мг/л)	0,90-4,5 (г/л)
Иммуноглобулин G	11,0-18,0 (мг/л)	5,65-17,65 (г/л)
Иммуноглобулин М	2,3-4,8 (мг/л)	0,60-3,5 (мг/л)
Молочная кислота	33,0 (мг/л)	0,2-2,2 (ммоль/л)
Пировиноградная кислота	9,0 (мг/л)	0-0,11 (ммоль/л)
Гексозамины	100,0 (мг/л)	
Фукоза	90,0 (мг/л)	
Нейраминовая кислота	12 мг/л	2101,5 (мк моль/л)*
Общие гексозы	195,0 (мг/л)	1,05-1,15 (г/л) 5,8-6,4 (ммоль/л) (связаны с белками)
Глюкоза	0,06-0,17 (ммоль/л)	3,3-5,5 (ммоль/л)
Мочевина	200,0 (мг/л) 3,3 (ммоль/л)	2,5-8,32 (ммоль/л)
Холестерин	80,0 (мг/л)	5,2 (ммоль/л)
Мочевая кислота	0,18 (ммоль/л)	0,18-0,36 (ммоль/л)
Креатинин	2,0-10,09 мкмоль/л	13-70 (мкмоль/л)

Состав слюны человека
(<http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/interna/clinlab/classes/stud/ru/stomat./ptn/>)

Показатели	Люди, стойкие к кариесу	Люди, склонные к кариесу	Плазма крови
Уровень секреции, мл/мин.	$0,4 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,02$	
Осадок, мл/100 мл	$6,76 \pm 0,38$	$10,14 \pm 0,52$	
pH	$7,25 \pm 0,02$	$7,06 \pm 0,03$	7,4
Сухой остаток, г/л	$15 \pm 1,5$		70 ± 10
Неорганические вещества, г/л	$8 \pm 0,8$		8 – 9
Органические вещества, г/л	$7 \pm 0,7$		62 ± 8
<i>Неорганические компоненты, мэкв/л (г/л)</i>			
Na+	90 (2,07)		130 (3)
K+	12,5-17,5 (0,5-0,7)		5 (0,2)
Ca ²⁺	$2,3 \pm 0,05$ ($0,046 \pm 0,001$)	$2,45 \pm 0,05$ ($0,049 \pm 0,001$)	5 (0,1)
Mg ²⁺	3,9 (0,047)		2 (0,024)
Cl-	87,9 (3,12)		105 (3,72)
НРО42-	4,02	$3,5 (0,168 \pm 0,006)$	$0,83 (0,04)$
Ca/P	$0,257 \pm 0,007$		1,9 – 2,1
Общий белок, г/л	$2,5 \pm 0,9$		$7 \pm 0,5$
Муцин, г/л	1-3		
Ig A, г/л	0,3-0,8		
Амилаза, г/л	0,2-0,3		
Лизоцим, г/л	0,15-0,2		0,0085
Гексозы, г/л	$0,13 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,04$	
Гексоамины, г/л	$0,15 \pm 0,02$	$0,16 \pm 0,02$	
Нейраминовая кислота, г/л	$0,02 \pm 0,002$	$0,02 \pm 0,002$	
Уроновые кислоты, г/л	$0,02 \pm 0,002$	$0,024 \pm 0,002$	
Молочная кислота, г/л	$0,033 \pm 0,004$	$0,045 \pm 0,008$	
Пировиноградная кислота, г/л	$0,009 \pm 0,001$	$0,01 \pm 0,001$	

<i>Ферменты(У/л)</i>			
Амилаза	2700 ± 130	2260 ± 120	
Кислая фосфатаза	$0,27 \pm 0,02$	$0,29 \pm 0,01$	2,2-4,3
Щелочная фосфатаза	$0,07 \pm 0,003$	$0,07 \pm 0,004$	20-50 (24-80)
АлАТ	$2,58 \pm 0,32$	$3,6 \pm 0,38$	12(30)
АсАТ	$3,68 \pm 0,25$	$4,92 \pm 0,4$	8,3(8-27)
Альдолаза	255 ± 11	357 ± 30	2000 ± 8000
<i>Небелковые азотистые компоненты крови (г/л)</i>			
Остаточный азот	0,1 – 0,2		0,3
Азот аминокислот	$0,081 \pm 0,004$	$0,077 \pm 0,003$	
Мочевина	0,05-0,1		0,3

Еще раз обращаем внимание! Биохимические показатели слюны могут иметь большой разброс значений, что подтверждает необходимость доказательного выбора контрольной группы при проведении собственных исследований. Эти таблицы подтверждают, какое влияние оказывают множество факторов эндогенного и экзогенного происхождения на биохимические показатели слюны, чему и посвящено основное содержание данной книги.

Благодарю всех читателей за внимание!

Автор

Список литературы

1. Распространенность основных стоматологических заболеваний у детей с сочетанной общесоматической патологией / Л. А. Аветисян, Н. А. Мартынова, Л. С. Михайлова, К. М. Бакиева // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 4, № 12. – С. 1363-1364.
2. Адмакин, О. И. Клинико-иммунологическая характеристика состояния органов полости рта у детей с ювенильным ревматоидным артритом / О. И. Адмакин, Ю. А. Козлитина // Стоматология. – 2011. – № 6. – С.77–79.
3. Состояние кислотно-основного равновесия полости рта у детей с хроническим пиелонефритом / О. И. Адмакин, У. Ю. Чугаева, И. В. Нагаевский, Ю. А. Козлитина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1 (приложение). – С. 332–333.
4. Алексеева, О. П. Кардиальный синдром х: патогенез, диагностика, лечение / О. П. Алексеева, И. В. Долбин // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 6. – С.769–775.
5. Влияние табачного дыма на свободнорадикальное окисление *in vitro* и *in vivo* / А.-Т. М. М. А. Хуссейн, И. В. Петрова, Р. Р. Фархутдинов, Л. П. Герасимова. – Медицинский альманах. – 2013. – № 3 (27). – С. 29-30.
6. Альбицкая, Ю. Н. Сезонные колебания биохимических показателей слюны у студентов стоматологического факультета при кариесе зубов / Ю. Н. Альбицкая, Н. В. Булкина // Тез. докл. 65-ой научно-практической конференции Саратовского государственного медицинского университета «Молодые ученые – здравоохранению региона». – Саратов, 2004. – С. 207–208.
7. Артеменко, Т. В. Стоматологическое здоровье у пациентов с эндокринной патологией (гипотиреоз) / Т. В. Артеменко, Н. А. Сахарук // Вестник ВГМУ. – 2014. – Т. 13. – № 2. – С.124–128.
8. Содержание тироксина и тиреотропного гормона в слюне и сыроворотке крови у больных с сиалопатиями на фоне заболеваний щитовидной железы / Г. А. Асиятилов, С. А. Абусуев, А. Х. Асиятилов, Х. А. Ордашев // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV. – Вып. 2. – С. 176–177.
9. Уровень кариеса у пациентов на фоне сочетанных гипотонии и аллергии / П. И. Астрыхина, Д. А. Балакина, А. А. Маслова, Л. А. Каминская // Рецензируемый научный журнал «Тенденции развития науки и образования». – 2020. – № 6. – Часть 2. – С.10–14.
10. Атрушкевич, В. Г. Генерализованный пародонтит и системный остеопороз // Российский стоматологический журнал. – 2008. – № 1. – С.48–51.
11. Состояние больших и малых слюнных желез у больных с

острым инфарктом миокарда / В. В. Афанасьев, Р. И. Стрюк, А. О. Абдусаламов [и др.] // Российская стоматология. – 2015. – № 8 (2). – С. 33–36.

12. Влияние ксилита в составе зубных паст на специфическую адгезию некоторых клинических штаммов микроорганизмов полости рта / Г. Е. Афиногенов, А. Г. Афиногенова, Е. Н. Доровская, С. К. Матело // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2009. – № 2. – С. 86–93.

13. Ахмедханов, И. А. Оценка уровня саливации и состояния полости рта при патологии верхних отделов пищеварительного тракта : автореф. дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.14 ; 14.01.04 / И. А. Ахмедханов. – Москва, 2013. — 27 с.

14. Бабушкина, Н. С. Биохимические показатели слюны и эффективность профилактики кариеса зубов у детей // Таврический медико-биологический вестник. – 2009. – Т. 12. – № 3 (47). – С. 7–9.

15. Бабушкина, Н. С. Влияние факторов риска на стоматологическую заболеваемость у детей Крыма / Н. С. Бабушкина, Т. Н. Пушкова // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21, № 2. – С. 6–9.

16. Багиров, В. Л. Содержание химических элементов в смешанной нестимулированной слюне здорового человека / В. Л. Багиров, В. Е. Зайчик // Стоматология. – 1991. – № 1. – С. 14–17.

17. Базарный, В. В. Лабораторная диагностика нарушения обмена кальция. – Url: http://vestnik.okb1.mplik.ru/03_01/012.html. – Текст : электронный.

18. Бакулин, И. Г. Цинк: значение нарушений обмена для развития различной патологии. – Url: <http://global-vitamins.ru/index.php?route>. – Текст : электронный.

19. Басов, А. А. Изменение иммунологической реактивности и процессов свободнорадикального окисления в ротовой жидкости больных с сахарным диабетом 2 типа / А. А. Басов, И. М. Быков, К. И. Мелконян // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 2. – С. 31–34.

20. Безруков, С. Г. Распространенность и интенсивность кариеса зубов в зависимости от функциональных свойств ротовой жидкости у больных ювенильным ревматоидным артритом / С. Г. Безруков, О. П. Галкина // Современная стоматология. – 2014. – № 2. – С. 67–68.

21. Каталаза биологических сред организма человека и ее клинико-биохимическое значение в оценке эндотоксикоза / Н. В. Безручко, Г. К. Рубцов, Н. Б. Ганяева [и др.] // Вестник Томского ГПУ. – 2012. – № 7. – С. 94–99.

22. Белевич, В. К. Биохимическая характеристика йодпероксидазной активности слюны человека / В. К. Белевич, В. В. Сенчук // Биомедицинская химия. – 2011. – Т. 57 (2). – С. 187–194.

23. Бельская, Л. В. Экспериментальное исследование параметров слюны человека как минералообразующей среды / Л. В. Бельская, О. А. Голованова // Вестник ОЗН РАН. – 2012. – Т. 4. – NZ9001. – Doi: 10.2205/ 2012NZ_ASEMPG. – Url:http://onznnews.wdcb.ru/publications/v04/asempg12ru/2012NZ_ASEMPGR79.pdf. – Текст : электронный.

24. Бельская, Л. В. Вариации биохимического состава слюны человека в зависимости от региона проживания / Л. В. Бельская, А. И. Григорьев, С. П. Шалыгин // Вестник Нижневартковского государственного университета. – 2017. – № 1. – С. 61–67.

25. Бельтюкова, И. А. Влияние производственной среды горно-обогатительного комбината на состояние полости рта / И. А. Бельтюкова, О. Е. Бельтюкова, Л. А. Каминская // Международный конгресс «Стоматология Большого Урала» (29.11–01.12 2017) : Сборник статей. – Екатеринбург, 2017. – С.15–18.

26. Бенья, В. Н. Изменение концентрации фторида в смешанной слюне после применения фторсодержащих зубных гелей / В. Н. Бенья, Л. И. Лаптева, А. А. Дабузов. – URL: <http://medbe.ru/materials>. – Текст : электронный.

27. Особенности состояния кислотно-основного равновесия в полости рта у больных сахарным диабетом 2 типа / Е. В. Битюкова, В. А. Румянцев, Л. К. Есаян [и др.] // Стоматология 2006 : материалы VIII ежегодного научного форума. – Москва, 2006. – С. 162–164.

28. Блашкова, С. Л. Состояние местного иммунитета полости рта у работников Казанского завода резинотехнических изделий / С. Л. Блашкова, И. И. Гиниятуллин, М. В. Мартыанова. – Url: http://www.rusnauka.com/18_ADEN_2012/Medecine/7_113643.doc.htm. – Текст : электронный.

29. Определение белков острой фазы воспаления в слюне работающих Астраханского газоконденсатного месторождения / В. И. Бойко, Р. Т. Турдугулова, В. А. Бендюг [и др.] // Сборник научных статей с материалами XIII Телеконференции с международным участием «Актуальные проблемы современной науки». Томск, 24–28 февраля. – 2014. – С.641. – URL: <http://tele-conf.ru>.

30. Боринская, С. А. Гены и традиции питания / С. А. Боринская, А. И. Козлов, Н. К. Янковский // Этнографическое обозрение. – 2009. – № 3. – С. 117–137.

31. Клинические и биохимические параметры эффективности применения пародонтального пробиотического комплекса / Е. В. Брусницына Т. В. Закиров, И. В Гаврилов [и др.] // Пародонтология. – 2020. – № 25 (3). – С. 225–230.

32. Булатов, В. П. Влияние длительного употребления питьевой воды неблагоприятного минерального состава / В. П. Булатов, А. В. Иванов, Н. В. ылова // Педиатрия. –2004. – № 1. – С.1–4.

33. Бутвиловский, А. В. Биохимические и биофизические показате-

ли ротовой жидкости детей и подростков, перенесших слюннокамennую болезнь / А. В. Бутвиловский, К. Г. Прокопчик, Н. И. Петрович. – Url: http://www.rusnauka.com/6_NITSHB_2011/Medecine/7_80615.doc.htm. – Текст : электронный.

34. Модель транспорта аммиака из желудка в ротовую полость при гидролизе карбамида в присутствии гастральной уреазы / А. С. Быков, С. Э. Быков, Н. В. Барышникова [и др.] // Практическая медицина. – 2014. – № 1 (77). – С. 133–137.

35. Быков, В. Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека : Уч. пособие. – СПб. : Специальная литература, 1999. – 247 с.

36. Быков, С. Э. Исследование активности оральной уреалитической микрофлоры / С. Э. Быков, А. С. Быков, М. А. Дмитриенко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 2 (102). – С.61–66.

37. Фосфатазная активность ротовой жидкости у больных с частичным отсутствием зубов / Н. И. Быкова, А. А. Ладутько, И. М. Быков [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2011. – Т. 12, № 3. – С.296.

38. Вавилова, Т. П. Ингибиторы протеиназ смешанной слюны при пародонтите / Т. П. Вавилова, И. И. Толмачева // Стоматология. – 1991. – № 2. – С 4–5.

39. Исследование белков – маркеров воспаления в смешанной слюне в полости рта / Т. П. Вавилова, С. В. Шишкин, И. В. Куртакова [и др.] // Актуальные проблемы теоретической и прикладной химии : Материалы Российской конференции. – Челябинск, 2009. – С. 105–107.

40. Вавилова, Т. П. Исследование растворимого остеокластактивирующего фактора и остеопротегерина в смешанной слюне пациентов с пародонтитом / Т. П. Вавилова, Г. С. Пашкова, В. М. Гринин // Российский стоматологический журнал. – 2010. – № 2. – С.11–14.

41. Вавилова, Т. П. Возможности и перспективы исследования гормонов в слюне / Т. П. Вавилова, И. Г. Островская, А. Е. Медведев // Биомедицинская химия. – 2014. – Т. 60. – № 33. – С. 295–307.

42. Вавилова, Т. П. Слюна. Аналитические возможности и перспективы / Т. П. Вавилова, О. О. Янушкевич, И. Г. Островская. – М. : Издательство «БИНОМ», 2014. – 312 с.

43. Определение биохимического состава слюны у школьников с различной физической нагрузкой в комплексных гигиенических исследованиях / А. О. Васильева, Г. В. Павлова, Т. Ф. Караваева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. – Режим доступа: www.science-education.ru/111-10508. – Текст : электронный.

44. Вереина, А. Г. Изменение активности ферментов слюны дошкольников в течение учебного года / А. Г. Вереина, И. А. Шилькиева // Вестник РГМУ. Периодический медицинский журнал. – М. : ГОУ ВПО РГМУ Росздрави. – 2009. – С. 14–15.

45. Виноградов, В. Ф. Возможность прогнозирования летального исхода инфаркта по уровню кортизола в слюне / В. Ф. Виноградов, Т. А. Лиман, Д. В. Алексеев // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/pdf/2014/4/573.pdf>.

46. Воевода, Е. А. Особенности минерализующей функции слюны у детей с различной степенью кариеса / Е. А. Воевода, И. Н. Голубева, Е. И. Остапко // Современная стоматология. – 2014. – № 1. – С. 79–80.

47. Волжин, О. О. Биохимические изменения в смешанной слюне при адентиях : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 03.00.04 ; 14. 00.21 / О. О. Волжин. – Ростов-на-Дону, 2005. – 22 с.

48. Волкова, М. Н. Исследование интерлейкина 1 β , интерферона γ , интерлейкина 2 в ротовой жидкости пациентов с хроническим генерализованным периодонтитом, хроническим гингивитом и периодонтальноздорových / М. Н. Волкова, В. В. Янченко // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 46–51.

49. Вольф, А. Г. Микробная флора полости рта: пути заселения, распространения, распределения по биотопам полости рта в норме и патологии // Стоматологическое обозрение. – 2004. – № 1. – С. 7–10.

50. Воронин, П. А. Влияние жевательной резинки на состояние полости рта и эрадикацию *Helicobacter pylori* у детей 10–16 лет, страдающих гастродуоденальной патологией : автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.21 / П. А. Воронин. – Волгоград, 2007. – 23 с.

51. Гаврикова, Л. М. Ферментативная активность ротовой жидкости человека как показатель бактериального дисбаланса полости рта при патологии пародонта : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Л. М. Гаврикова, Тверь, 1996. – 22 с.

52. Гаврилова, О. А. Количественная характеристика физико-химических свойств ротовой жидкости у дошкольников // Стоматология. – 2004. – № 2. – С. 54–56.

53. Гажва, С. И. Проблема коморбидных заболеваний в стоматологии / С. И. Гажва, А. Ф. Еремеев, Д. А. Заплутанова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 84–86.

54. Галимова, А. З. Некоторые биохимические показатели ротовой жидкости у детей с хронической почечной недостаточностью до и после гемодиализа / А. З. Галимова, С. В. Чуйкин, Ф. Х. Камилов // Практическая медицина. – 2012. – № 3. (58). – С. 104–105.

55. Галиуллин, А. М. Влияние зубных паст лечебно-профилактического назначения на процессы свободно-радикального окисления в полости рта : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / А. М. Галиуллин. – Пермь, 2009. – 132 с.

56. Гетте, И. Ф. Малоновый диальдегид обнаруживается в смешанной слюне до развития почечной недостаточности / И. Ф. Гетте, И. Г. Данилова, Л. А. Каминская // Биохимия — медицине : Тезисы докладов Всерос. научной конференции. – СПб., 2002. – с. 21.

57. Гетте, И. Ф. Биохимические параметры ротовой жидкости детей при действии различных факторов образа жизни / И. Ф. Гетте, Л. А. Каминская // Международный Научный Институт «Educatio». – 2015. – № 2 (9). – С. 74–76.

58. Гизей, Е. В. Клинико-лабораторное обоснование выбора ортопедических конструкций при вторичной адентии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Е. В. Гизей. – Краснодар, 2013. – 22 с. – Url: <http://netess.ru/3biologiya/274489>.

59. Гильмиярова, Ф. Н. Аналитические подходы к изучению показателей метаболизма в ротовой жидкости / Ф. Н. Гильмиярова, В. М. Радомская, А. В. Бабичев. – М., 2006. – 312 с.

60. Оценка состояния мукозального иммунитета полости рта у больных, страдающих кариесом зубов, по цитокиновому профилю смешанной слюны / В. В. Гиляева, С. Р. Абдулхаков, И. И. Гиниятуллин [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1. – С.78.

61. Голованова, О. А. Биоминералогия мочевых, желчных, зубных и слюнных камней из органов человека : автореф. дис. ... докт. геолого-минерал. наук : 25.00.05 / О. А. Голованова. – Томск, 2009. – 41 с.

62. Горкунова, А. Р. Изменение биохимических показателей ротовой жидкости при вторичной адентии на фоне хронического генерализованного пародонтита // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4. – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=14207> (дата обращения: 20.06.2020). – Текст : электронный.

63. Ксеростомия. Современный взгляд на проблему / С. М. Горобец, И. Г. Романенко, С. А. Бобкова [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2019. – Т. 22. – № 2. – С.83–89.

64. Грачева, Н. В. Биохимические показатели слюны – зависимость от стажа курения / Н. В. Грачева, В. В. Базарный, Д. В. Мачульская // Российская стоматология. – 2011. – № 3. – С.4–6.

65. Молекулярно-биологические основы нейропротекторного действия магния / О. А. Громова, И. Ю. Торшин., А. Г. Калачева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. – № 12. – С. 90–101.

66. Состояние перекисного окисления липидов при заболеваниях пародонта у детей с психоневрологическими нарушениями / О. В. Гуленко, Е. А. Фарапонова, В. В. Волобуев [и др.] //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 2 – С. 59–64.

67. Гуленко, О. В. Оценка интегральных показателей окислительного стресса в полости рта у детей с психоневрологическими расстройствами в разных возрастных периодах / О. В. Гуленко, С. Б. Хагурова, И. М. Быков // Российский стоматологический журнал. – 2017. – № 6. – С. 317–321.

68. Гуляева О. А. Клинико-лабораторное обоснование ранней диагностики и профилактики стоматологических заболеваний у рабочих хлорорганического синтеза : автореф. дис. ... канд. мед.наук / О. А. Гуляева. – Казань, 2004. – 21 с.

69. Гунчев, В. В. Изучение электросопротивляемости слюны как показателя кариесогенной ситуации полости рта / В. В.Гунчев, А. Р.Поздеев // Труды ЦНИИС. Новые методы диагностики и результаты их внедрения в стомат. практику. – М, 1991. – С. 33–34.

70. Гурьянова, Н. О. Изменение в течение смены биохимического статуса работающих на химических производствах в Западной Сибири // Проблемы экологии и здоровья промышленных городов и пути решения : Тез. докл. межрегиональной науч.-практ. Конф. – Новокузнецк, 2003. – С. 38–39.

71. Давыдов, Б. Н. Особенности обмена фторидов у детей при профилактике кариеса / Б. Н. Давыдов, Ю. Н. Боринский, О. А. Базанова // Стоматология. –2002. – № 1. – С. 63–66.

72. Эндогенная интоксикация при хроническом пародонтите на фоне сахарного диабета (экспериментальное исследование) / И. Г.Данилова, И. Ф.Гетте, Л. П. Кисельникова [и др.] // Институт Стоматологии. – 2008. – № 1 (38). – С. 106–107.

73. Данковцев, О. А. Содержание кортизола в слюне у здоровых школьников / О. А. Данковцев, А. В. Гулин, В. Б. Максименко // Вестник Тамбовского университета. Серия «Естественные и технические науки». – 2013. – Т. 18. – Вып. № 4–1. – С.1357–1358.

74. Влияние железодефицитной анемии на состояние полости рта беременных женщин / Л Н. Денисенко, Т. Ф. Данилина, Л. В. Ткаченко [и др.] // Вестн. Волгогр. гос. мед ун-та. – 2007. – № 1. – С. 45–27.

75. Денисов, А. Б. Слюнные железы. Слюна. Часть 2. Методы моделирования физиологических и патологических процессов. – 5-е изд. перераб. и доп. – М. : Изд-во РАМН, 2003. –60 с.

76. Деркачева, Е. И. Особенности лечения лекарственно – индуцированной ксеростомии / Е. И. Деркачева, Г. А. Ронь, Л. А. Каминская // Истоки и перспективы отечественной сиалологии. В поле зрения Средний Урал : Материалы юбилейной н.-пр. конференции с межд. участием, посвященной 70-летию со дня рождения засл.работника высшей школы РФ, д.м.н.. проф. Ронь Г.И. – М.–Тверь : ООО «Издательство «Триада», 2018. – С.74-77.

77. Детская терапевтическая стоматология : Национальное руководство / Под ред. В. К. Леонтьева, Л. П. Кисельниковой. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2010. – 896 с.

78. Джураева, Ш. Ф. Ассоциированные параллели в течении стоматологических заболеваний и сахарного диабета // Международный эндокринологический журнал. – 2010. – № 5 (29). – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/13315>. – Текст : электронный.

79. Дычко, Е. Н. Уровень белков ротовой жидкости у детей при кариесе зубов / Е. Н. Дычко, И. Н. Щербина, Ю. В. Хотимская // Украинський стоматологічний альманах. – 2014. – Вып. № 3. – С. 65–75. – Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Usa_2014_3_17. – Текст : электронный.

80. Метаболический профиль крови и слюны при гастродуоденальных заболеваниях у детей / Е. Ю. Егорова, А. П. Беляков, Е. Е. Краснова [и др.] // Вестник ИвГМА. – 2005. – Вып. 3. – С. 13–19. Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=44>. – Текст : электронный.

81. Едгина, И. Т. Изменение содержания макро- и микроэлементов у больных с заболеваниями слюнных желез / И. Т. Едгина, О. П. Романова // Актуальные проблемы внутренней медицины и стоматологии : Сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 1995. – С. 50–51.

82. Коллагенолитическая активность в смешанной слюне, десневой жидкости и тканях десны у больных с воспалением пародонта / Т. И. Езикин, В. К. Леонтьев, М. М. Персин [и др.] // Стоматология. – 1991. – № 6. – С. 15–17.

83. Чем опасен перекус, замечательный на вкус / П. А. Жолонзиковский, А. Д. Тимрбулатов, Ю. В. Мандра [и др.] // Международный конгресс «Стоматология Большого Урала» (29.11–01.12 2017, г. Екатеринбург) : Сборник статей. – 2017. – С. 49–51.

84. Клинико-лабораторное исследование эффективности применения различных средств экспресс-гигиены полости рта / П. А. Жолонзиковский, А. Д. Тимрбулатов, Ю. В. Мандра [и др.] // Международный конгресс «Стоматология Большого Урала» (29.11–01.12.2017, г. Екатеринбург) : Сборник статей. – 2017. – С. 52–53.

85. Жукова, Е. А. Изменение содержания эпидермального фактора роста в сыворотке крови, слюне и желудочном соке при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей / Е. А. Жукова, Т. А. Видманова, И. Н. Вискова // Вестник Российской Академии медицинских наук : Ежемесячный научно-теоретический журнал. – 2013. – № 12. – С. 36–40.

86. Журило, Л. В. Оценка биохимического статуса спортсменов и иммунной системы при регулярных физических нагрузках и в период соревнований / Л. В. Журило, К. А. Саркисян, Л. А. Каминская // Современные тенденции в образовании и науке : Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. – Тамбов, 2014. – Ч. 4. – С. 58–61.

87. Зайцева, Д. А. Стоматологическое здоровье курящих студентов младших курсов / Д. А. Зайцева, А. С. Истомина, Л. А. Каминская // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. – 2019. – № 3. – С. 44–45.

88. Зорина, О. А. Оценка эффективности лечения больных гене-

рализованным пародонтитом по изменению содержания фосфатидилинозитов и их метаболитов в десневой крови / О. А. Зорина, А. А. Кулаков, О. А. Борискина // Российский стоматологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 19.

89. Зубачик, В. М. Маркерный и прогностический тест на фосфолипазу А2 при воспалительных заболеваниях пародонта // Стоматология. – 2000. – № 3. – С. 9–11.

90. Прогнозирование осложнений стоматологической имплантации по показателям перекисного окисления липидов и обмена глутатиона / С. Ю. Иванов, Э. А. Базилян, О. Ю. Калашникова [и др.] // Новое в стоматологии. – 1999. – № 2. – С. 74–78.

91. Кальций в крови: диагностическое и прогностическое значение в мониторинге функционального состояния высококвалифицированных спортсменов / А. В. Иванова, И. Д. Сафронов, Ф. А. Иорданская [и др.] // Вестник спортивной науки. – 2009. – № 3. – С. 33–35.

92. Иноземцева, И. А. Стоматологический анамнез и соматические заболевания / И. А. Иноземцева, М. В. Стрижакова, Л. А. Каминская // Теоретические и прикладные вопросы образования и науки : Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции в 13 частях. Ч 2. – Тамбов, 2014. – С. 72–73.

93. Иощенко, Е. С. Риск возникновения кариеса зубов у детей с различным содержанием альфа-интерферона в слюне / Е. С. Иощенко, Е. С. Бимбас, С. Н. Козлова // Вестник Уральской государственной медицинской академии. – 2009. – С. 226–231.

94. Иощенко, Е. С. Особенности иммунологических показателей слюны у детей с различной интенсивностью кариеса / Е. С. Иощенко, Е. С. Бимбас, С. Н. Козлова // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 10 (50). – С. 136–137.

95. Калашникова, О. Ю. Биохимические маркеры прогнозирования осложнений стоматологической имплантации / О. Ю. Калашникова, В. Б. Хышов, Г. Н. Шарапов // Медицинский бизнес. – 2002. – № 4. – С. 22–23.

96. Камилов, Ф. Х. Метаболические нарушения и их коррекция в организме у рабочих, подвергнутых комплексному воздействию производственных факторов нефтехимической и нефтеперерабатывающей промышленности / Ф. Х. Камилов, Д. Ф. Шакиров // Вятский медицинский вестник. Специальный выпуск : Материалы Всероссийской н.-пр. конференции «Актуальные вопросы современной биохимии». – Киров, 2007. – № 4. – С. 104–106.

97. Биохимические методы исследования при стоматологических заболеваниях / Л. А. Каминская, М. В. Горюнова, Н. В. Долгополова [и др.] // Сборник научных трудов ЦНИЛ УГМА. – Екатеринбург, 2001. – С. 38–40.

98. Каминская, Л. А. Перспективы использования препаратов

местной терапии для улучшения качества жизни геронтологических больных с явлениями ксеростомии / Л. А. Каминская, Г. И. Ронь, Н. Д. Чернышева // Материалы III научно-практической конференции «Общество, государство, медицина для пожилых». – М. : Российский НИИ геронтологии Росздора, 2006. – С 47.

99. Каминская, Л. А. Изменение физиологических показателей слюны при гипосаливации // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2006. – № 3 (2). – С. 105.

100. Каминская, Л. А. Биохимические показатели ротовой жидкости при кратковременной и долговременной гипергликемии / Л. А. Каминская, И. Г. Данилова, И. Ф. Гетте // Вятский медицинский вестник (специальный выпуск). – 2007. – № 4. – С. 52–53.

101. Каминская, Л. А. Перспективы биохимических исследований слюны в лабораторной диагностике // Госпитальный вестник. – 2008. – № 2 (18–9). – С.35–41.

102. Оксидативный стресс во время приема у стоматолога/ Л. А. Каминская, И. В. Гаврилов, И. Ф. Гетте [и др.] // Материалы международной стоматологической конференции «Пути повышения качества жизни жителей крупного индустриального центра» (03-05.12.2008, г. Екатеринбург). – 2008. – С.133–135.

103. Каминская, Л. А. Биохимический взгляд на препарат заместительной терапии «Искусственная слюна» / Л. А. Каминская, Г. И. Ронь, Е. И. Деркачева // Фармация и общественное здоровье : Материалы конференции, г. Екатеринбург, 18–19.02. – 2008. – С. 168–171.

104. Изучение доверия к зубным пастам индивидуального пользования в профессиональной среде / Л. А. Каминская, И. Г. Данилова, И. Ф. Гетте // «Фармация и общественное здоровье» : Материалы ежегодной конференции. –Екатеринбург : УГМА, 2009. – Т. 2. – С.114–118.

105. Каминская, Л. А. Реабилитация больных ксеростомией с помощью препарата искусственная слюна / Л. А. Каминская, Г. И. Ронь // Межд. конгресс по реабилитации в медицине и иммунотерапии. (06-09. 02.2009, г. Дубай) // Аллергология и иммунология. – М. : Изд. «Медицина-Здоровье», 2009. – Т. 10. – № 1. – С. 140.

106. Каминская, Л. А. Биохимические исследования препаратов заместительной терапии при ксеростомии / Л. А. Каминская, В. О. Целикова // Фармация и общественное здоровье : Материалы ежегодной конференции, г. Екатеринбург. – 2010. – С.543–545.

107. Каминская Л. А. Перспективы изучения биохимических показателей ротовой жидкости в лабораторной диагностике // Российская стоматология. – 2010. – Т. 3. –№ 3. – С 36–42.

108. Каминская, Л. А. Нерешенные проблемы применения фторсодержащих паст / Л. А. Каминская, Э. Ф. Гибадуллина, К. И. Лазукова // Достижения, инновационные направления. Перспективы развития и проблемы современной медицинской науки, генетики и биотехно-

логий : Матер. II Межд. н.-пр. конференции УГМА. – 2011. – С.68–69.

109. Каминская, Л. А. Геропротекторное действие препарата искусственная слюны / Л. А. Каминская, Г. И. Ронь, А. В. Легких // Материалы III Съезда геронтологов и гериатров России, г. Новосибирск, 24–26 октября 2012 г. – 2012. – С.145. – Режим доступа: https://docs.google.com/file/d/0Bweig_oC-TS6Qnl6a01JbzhvTTA/edit#!

110. Каминская, Л. А. Различия активности амилазы слюны в щелочной среде –возможные проявления количества копий гена АМУ1 // Перспективы развития науки и образования : Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции в 15 частях. Ч. 2. – Тамбов, 2014. – С. 52-54.

111. Каминская, Л. А. Изменение биохимических свойств ротовой жидкости при наличии ортодонтической аппаратуры в полости рта / Л. А. Каминская, И. Ф. Гетте // Современное общество, образование и наука : Сборник научных трудов. – Тамбов, 2014. – Ч. 7. – С. 84 –86.

112. Каминская, Л. А. Стоматологический анамнез и соматические заболевания / Л. А. Каминская, И. А. Иноземцева, М. В. Стрижакова // Теоретические и прикладные вопросы образования и науки : Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. –Тамбов, 2014. – Ч. 2. – С. 74–76.

113. Каминская, Л. А. Влияние некоторых жизненных привычек молодых людей на состояние гематосаливарного барьера / Л. А. Каминская, Е. Ю. Костерина, А. О. Рыбакова // Всероссийский конгресс «Стоматология Большого Урала» : Сборник статей III Всероссийское рабочее совещание по проблемам фундаментальной стоматологии (08–10.12.2014, г. Екатеринбург). – 2015. – С. 50-53.

114. Каминская, Л. А. Выявление распространенного патогенного фактора «пассивного курения» методом определения котинина в слюне / Л. А. Каминская, О. О. Сысоева, П. М. Смирнова // Сборник статей международной исследовательской организации «COGNITIO» : Материалы VI Международной н.-практической конференции «Актуальные проблемы 21 века» (30.01.2016, г. Москва). – 2016. –Ч. 1. – С. 118–121.

115. Итоги разработки и испытания препарата для повышения качества жизни пациентов с ксеростомией / Л. А. Каминская, Е. И. Деркачева, Р. П. Лелекова [и др.] // Научные биомедицинские технологии: от фундаментальных исследований до внедрения : Материалы Всероссийской научной конфер. с межд. участием. – Пермь, 2016. – С. 101–102.

116. Каминская, Л. А. Изучение закономерностей и функционирования гематосаливарного барьера расчетом коэффициентов парных корреляций // «Ицрон». Информационные технологии в медицине и фармакологии : Сб. научных трудов по итогам конференции. – Ростов на Дону, 2016. – Вып. 3. – С. 126–133.

117. Каминская, Л. А. Исследования состояния полости рта в оценке риска остеопороза (анализ литературных данных и собственные исследования) // Международный конгресс «Стоматология Большого Урала» (29.11–01.12.2017) : Сборник статей. – Екатеринбург, 2017. – С 64–67.

118. Анализ стоматологического здоровья больных системной красной волчанкой на основании анкетного опроса / Л. А. Каминская, А. С. Трубочанинова, А. В. Самсонычева [и др.] // Вестник Уральского государственного медицинского университета. – 2018. – Вып. 2. – С.36–40.

119. Каминская, Л. А. Ферменты в слюне в энзимодиагностике (обзор) // Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицинская биохимия – от фундаментальных исследований к клинической практике (24–26 октября 2019 г., Тюмень). – 2019. – Тюмень. – С. 48–52.

120. Каминская, Л. А. Оценка стрессового состояния у студентов по показателям сиалометрии, артериального давления и частоты сердечных сокращений / Л. А. Каминская, А. Н. Дейнега // Slovak international scientific journal. – 2019. – № 26. – С. 39–42.

121. Уровень кариеса и заболеваний полости рта у пациентов с гастритом и гастроуденитом/ Л. А. Каминская, А. И. Пасхина, Г. Ю. Шагеев, Т. Н. Стати // Вестник УГМУ. – 2020. – № 4. – С. 50–53.

122. Карабушин, В. А. Особенности дентальной имплантации у лиц с ожирением // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3. – Вып. 3. – С. 728–730.

123. Керимов, Р. А. Заболевания пародонта у больных сахарным диабетом и методы их лечения // Клиническая стоматология. – 2011. – № 1. – С.70–71.

124. Киселёва, Е. А. Определение роли мукозального иммунитета полости рта в патогенезе хронического воспаления // Материалы VII Всероссийского научного форума с международным участием «Стоматология 2005». – М., 2005. – Режим доступа: ibed.ru/knigi-nauka/911924-5-ministerstvo-zdravoohraneniya-socialnogo-razvitiya-rossiyskoj-federacii-federalnoe-agentstvo-zdravoohranenyuso.php. – Текст : электронный.

125. Влияние зубных паст на биохимические параметры слюны / Л. П. Кисельникова, И. Г. Данилова, И. Ф. Гетте [и др.] // Институт стоматологии. – 2008. – №4 (41). – С.88–91.

126. Кисельникова, Л. П. Современные возможности профилактики кариеса у детей раннего возраста / Л. П. Кисельникова, Н. В. Вагеманс // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2010. – Т. 89, № 5. – С. 130–136.

127. Кисельникова, Л. П. Возможные взаимосвязи кариозной болезни и субъективных индикаторов стоматологического здоровья де-

тей школьного возраста / Л. П. Кисельникова, П. А. Леус, Е. С. Бояркина // Российский медицинский журнал. – 2015. – Т. 21, № 6. – С. 20–24.

128. Изучение взаимосвязей кариеса зубов и индикаторов риска, общих для подростков Беларуси, Казахстана и России / Л. П. Кисельникова, Г. Т. Ермуханова, Е. С. Леус [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2018. – № 17 (1). – С.4–10.

129. Кленовская, М. И. Функциональные свойства ротовой жидкости у детей, оперированных по поводу рака щитовидной железы / М. И. Кленовская, В. М. Дрозд // Экологическая антропология : Материалы 8 Междунар. научн.-практ. конф. – Минск, 2001. – С.171–175.

130. Козлитина, Ю. А. Особенности местного иммунитета полости рта у детей с ревматическими заболеваниями // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, Вып. 1. – С.300–301.

131. Колесник, К. А. Ожирение у детей и подростков как фактор риска развития воспалительных заболеваний пародонта / К. А. Колесник, Д. К. Колесник, Г. В. Жердева //Таврический медико-биологический вестник. Ч. 3. – 2012. – Т. 15, № 2 (58). – С.305–309.

132. Колесник, М. А. Влияние табакокурения в молодом возрасте на показатели секреторного иммунитета слюны и их коррекция при воздействии сочетанных физических факторов : автореф. дис. ... докт. мед. наук / М. А. Колесник. – Курган, 2009. – 48 с.

133. Изменение активности орнитиндекарбоксилазы в слюне здоровых детей и детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта / С. А. Колесов, Л. В. Коркоташвили, А. В. Спиридонова [и др.] // Медицинский альманах. – 2010. – № 1 (10). – С. 101–103.

134. Активность аргиназы слюны и содержание этого фермента в крови детей при хронических вирусных гепатитах В и С / С. А. Колесов, Л. В. Коркоташвили, А. Б. Языкова [и др.] // Медицинский альманах. – 2011. – № 4 (17). – С.214–216.

135. Колмогорцева, В. М. Влияние фторида натрия на активность дыхательных ферментов печени и почек // Вопросы гигиены и проф. патологии в цветной и черной металлургии : Сб. научных трудов. – Москва, 1981. – Вып. III. –С.42–45.

136. Иммунологические показатели ротовой жидкости у больных ревматоидным артритом / Н. Н. Колотова, Г. И. Ронь, Г. Б. Колотова, К. В. Раткина // Уральский медицинский журнал. – 2012. –№ 8. – С.9–12.

137. Комарова, В. И. Определение активности нитритредуктазы в ротовой жидкости человека / В. И. Комарова, В. А. Храмов // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 11. – С. 36.

138. Определение факторов риска развития ксеростомии у пациентов амбулаторного стоматологического приёма / К. В. Комарова, Н. Н. Раткина, В. К. Поленичкин, Е. П. Карманов // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 2. – С. 174–177.

139. Комарова, М. Г. Саливалоги́я / М. Г. Комарова, О. П. Алексе-

ева. – Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2006. – 180 с.

140. Кондратьева, О. В. Уровень лактата и пирувата в слюне у детей с муковисцидозом и хроническим гастродуоденитом / О. В. Кондратьева, Н. В. Рылова, В. Х. Валеева // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 4. – С.163–164.

141. Состояние компонентов антирадикальной и антибактериальной защиты ротовой жидкости при вторичной адентии / С. П. Корочанская, Е. В. Гизей, М. М. Совмиз [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 2. – С. 93–97.

142. Костромина, С. А. Уровень кортизола в слюне у школьников 10–11 лет / С. А. Костромина, М. Ф. Рзынкина. – Режим доступа: http://www.rusnauka.com/34_NIEK_2013/Medecine/5_148834.doc.htm. – Текст : электронный.

143. Котов, К. С. Влияние несъемных протезов из различных материалов на показатели минерального гомеостаза и кислотно-щелочной баланс ротовой жидкости : автореф. дис. ... канд. мед. наук / К. С. Котов. – Н.Новгород, 2009.

144. Кочиева, И. В. Изменения в ротовой жидкости при ревматоидном артрите / И. В. Кочиева, С. Н. Мкртчян, Т. И. Джанаев // Здоровье и образование в XXI веке. – 2015. – Т. 17, вып. 2. – С. 25–26.

145. Процессы перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы ротовой жидкости при различных степенях вторичной адентии / Т. С. Кочкоян, А. Ф. Гаспарян, А. А. Ладутко [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 2 (116). – С.46–50.

146. Характеристика гемато-саливарного барьера у детей с гастродуоденальными заболеваниями/ Е. Е. Краснова, В. В. Чемоданов, Е. Ю. Егорова [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 3. – С. 13–16.

147. Муковисцидоз в России: создание национального регистра / С. А. Красовский, А. В. Черняк, Н. Ю. Каширская [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93, № 4. – С. 44–55.

148. Кубрушко, Т. В. Кислотно-основное равновесие полости рта при нарушении целостности зубного ряда / Т. В. Кубрушко, В. Н. Игнатенко, С. С. Сало // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – Вып. 5 (1). – С 35–36.

149. Влияние жевательной резинки на некоторые показатели, характеризующие состояние полости рта / Э. М. Кузьмина, В. Н. Копейкин, Т. Д. Смирнова [и др.] // Новое в стоматологии. – 1994. – № 2. – С. 34–36.

150. Кутяков, В. А. Металлотионеины как сенсоры и регуляторы обмена металлов в клетках / В. А. Кутяков, А. Б. Салмина // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 3. – С.91–99.

151. Лашманова, Е. П. Обеспеченность витамином Д3 детей со сменным прикусом в онтогенезе и кариесрезистентность эзубов / Е. П. Лашманова, Л. А. Каминская, А. А. Ноговицина // Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицинская биохимия – от фундаментальных исследований к клинической практике. Традиции и перспективы», посвященной 90-летию профессоров А. Ш. Бышевского и Р. И. Лифшица (г. Тюмень, 24–26.10.2019). – 2019. – С. 88-92.

152. Лелекова, Р. П. Биохимические и физико-химические характеристики препарата «искусственная слюна» для заместительной терапии при гипосалии и ксеростомии / Р. П. Лелекова, Л. А. Каминская // Евразийский союз ученых (ЕСУ). – 2015. – № 3. – С.81–83.

153. Изменение структурных свойств слюны при изменении рН / В. К. Леонтьев, М. В. Галиулина, И. В.Ганзина [и др.] // Стоматология. – 1999. – № 2. – С. 22–24.

154. Определение порога коагуляции электролита хлорида калия в смешанной слюне человека / В. К. Леонтьев, М. В. Галиулина, И. В. Ганзина [и др.] // Стоматология. – 1999. – № 3. – С. 4–6.

155. Леонтьев, В. К. Кариес и процессы минерализации. – М. : ММСИ, 2007. – 541 с.

156. Леус, П. А. Смешанная слюна (состав, свойства и функции) : учеб.-метод. Пособие / П. А. Леус [и др.]. – Минск : Изд-во БГМУ, 2004. – 42 с.

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

158. Логацкая, Е. В. Исследование влияния использования жевательной резинки на кровоснабжение жевательных мышц : автореф. дис. ... канд. мед.наук / Е. В. Логацкая. – М., 2005. – 25 с.

159. Логинова, Н. К. Метод гнатотренинга // Новое в стоматологии. – 2003. –№ 1. – С.21–22.

160. Лубянова, И. П. Современные представления о метаболизме железа с позиции профпатолога // Actual problems of transport medicine. – 2010. – № 2 (20). – Режим доступа: <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/23140/7-Lubyanova.pdf?sequence=1>. – Текст : электронный.

161. Динамика изменения биохимического состава слюны под влиянием углеводсодержащих продуктов «Легкого питания» / Ю. В. Мандра, Л. А. Каминская, Е. Н. Светлакова [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2016. – Т. 12. – № 4. – С.10–16.

162. Мамчур, В. И. Дефензины – эндогенные пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами / В. И. Мамчур, А.

Э. Левых // Таврический медико-биологический вестник. Ч. 3. – 2012. – Т. 15, № 2 (58). – С. 315–321.

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

164. Марченко, Н. В. Влияние различных видов имплантатов на состояние антитриптической активности смешанной слюны / Н. В. Марченко, С. К. Северинова, К. Г. Кушнир. – Режим доступа: http://www.rusnauka.com/28_PRNT_2009/Medecine/53307.doc.htm. – Текст : электронный.

165. Маянский, Н. А. Гепцидин: основной регулятор обмена железа и новый диагностический маркер / Н. А. Маянский, Е. Л. Семикина // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – Т. 1, № 1. – С.18–24.

166. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология : Учебник / Под ред. А. А.Воробьева. – М. : Медицинское информационное агентство. – 2012. – 691 с.

167. Мещанинов, В. Н. Функциональная активность гематосаливарного барьера при действии различных факторов образа жизни детей и молодых людей / В. Н. Мещанинов, Л. А. Каминская, И. Ф. Гетте // Актуальные вопросы медицины – 21 век : Материалы междунауч. конгресса, посвященного 100-летию гос.мед. университета им. Е.А. Вагнера. – Пермь, 2016. – С.61–66.

168. Микашинович, З. И. Информативные изменения антиоксидантной защиты в эритроцитах и слюне у пожилых людей с хроническим панкреатитом / З. И.Микашинович, А. В. Летуновский // Здоровье и образование в XXI веке. – 2009. – Т. 11. –Вып. 2. – С.198–199.

169. Милехина, С. А. Кариес зубов у детей: значение локальных нарушений кальций-фосфорного обмена // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10 (ч. 2). – С. 314–318.

170. Особенности обмена глутатиона и ферментов его метаболизма в ротовой жидкости у больных с различными степенями вторичной адентии / А. В. Митина, А. А. Ладутько, Н. И. Быкова [и др.] // Астраханский мед. журн. – 2011. – Т.6, № 3. – С. 241–242.

171. Модринская, Ю. В. Streptococcus mutans, Lactobacillus и буферная емкость слюны у молодых людей 18–25 лет // Стоматологический журнал. – 2001. – № 4. –С. 43–46.

172. Мосеева, М. В. Взаимосвязь кариеса с эрозивным гастродуоденитом и язвенной болезнью / М. В. Мосеева, Е. В. Белова // Казанский медицинский журнал 2011. – Т. 92, Вып. 2. – С.191–193.

173. Клиническое значение нарушений метаболизма цинка / Ю. Г. Мухина, С. О. Ключников, О. К. Нетребенко [и др.] – Режим доступа: <http://medvuz.com/med1808/t3/22.php>. – Текст : электронный.

174. Николаева, Л. А. Хроническая интоксикация фтором и его

соединениями (Обзор) // Естествознание и гуманизм. – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 59–60.

175. Петрович, Ю. А. Гематосаливарный барьер / Ю. А. Петрович, Р. П. Подорожная, С. М. Киченко // Российский стоматологический журнал. – 2004. – № 4. – С. 39–44.

176. Белки острой фазы воспаления в слюне детей при герпетическом стоматите и гингивостоматите / Ю. А. Петрович, Н. А. Терехина, С. Э. Реук, Т. И. Атаманова // Российский стоматологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 17–19.

177. Подвязников, С. О. Ксеростомия: краткий взгляд на проблему // Современная онкология. – 2013. – № 1. – С. 46.

178. Разумный, В. А. Изучение влияния курения табака на показатели оксидантно-антиоксидантного баланса ротовой жидкости / В. А. Разумный, М. Р. Чучкова // Стоматология. – 2012. – № 2. – С. 14–15.

179. Рединова, Т. Л. Клинические методы исследования слюны при кариесе зубов : Методические рекомендации для субординаторов, интернов и врачей стоматологов / Т. Л. Рединова, А. Р. Поздеев. – Ижевск, 1994. – 24 с.

180. Романенко, И. Г. Кариесогенная ситуация и биохимические показатели ротовой жидкости у больных хроническим панкреатитом / И. Г. Романенко, В. М. Лукенберг // Таврический медико-биол. вестник. – 2012. – Т. 15, № 4 (60). – С. 324–327.

181. Романова, К. А. Показатели КПУ в оценке влияния бытовых и гигиенических факторов на биохимические процессы в полости рта / К. А. Романова, С. А. Кочнева, Л. А. Каминская // Материалы Международного конгресса «Стоматология Большого Урала» : Сборник научных статей. – Екатеринбург : Издательский Дом «ТИРАЖ», 2019. – С. 201–204.

182. Ронь, Г. И. Ксеростомия. – Екатеринбург : ООО «Премииум Пресс». – 2008. – 136 с.

183. Ронь, Г. И. Радиационно-индуцированная ксеростомия, ее клинические проявления, лечение / Г. И. Ронь, А. Д. Гетьман // Институт стоматологии. – 2006. – Т. 4, № 33. – С. 70–71.

184. Ронь, Г. И. Слюна как объект биохимических исследований Перспективы отечественной сиалологии / Г. И. Ронь, Л. А. Каминская // В поле зрения Средний Урал : Материалы юбилейной н.-пр. конференции с межд. участием, посвященной 70-летию со дня рождения засл. работника высшей школы РФ, д.м.н., проф. Ронь Г. И. – М. – Тверь : ООО «Издательство «Триада». – 2018. – С. 151–156.

185. Русских, И. С. Клинико-лабораторная оценка эффективности ополаскивателей полости рта / И. С. Русских, А. И. Черемных // Международный студенческий научный вестник. – 2019. – № 3. – Режим доступа: <http://eduherald.ru/ru/article/view?id=19685>. – Текст : электронный.

186. Рябоконь, Е. Н. Изменение биохимических показателей ротовой жидкости при профилактическом применении ополаскивателей полости рта / Е. Н. Рябоконь, Д. А. Донцова, Ю. А. Черепинская // Мо-
лодий вчений. – 2014. – № 10 (13). – С.104–106.

187. Севостьянов, И. А. Биохимические показатели ротовой жидкости после лечения частичной адентии с применением дентальной имплантации / И. А. Севостьянов, И. М. Быков, Т. В. Гайворонская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 24 (5). – С. 75-81.

188. Севостьянов, И. А. Интенсивность свободнорадикальных процессов в ротовой жидкости у пациентов с патологией пародонта / И. А. Севостьянов, А. Г. Уварова, О. В. Швец // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2017. – Т. 19. – № 7. – С.121–123.

189. Лактофррин ротовой жидкости при вирусных и бактериальных заболеваниях полости рта / Е. А. Семенцов, Л. Г. Полушина, Ю. В. Мандра [и др.] // Международный конгресс «Стоматология Большого Урала» : Сборник статей (2911–01.12.2017, г. Екатеринбург). – 2017. – С.117–119.

190. Совцова, К. Э. Клинико-биохимические показатели ротовой жидкости у больных пародонтитом / К. Э. Совцова, В. Б. Бородулин, Н. А. Вельская // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия медицинская. – 2008. – № 7. – С. 528-532.

191. Табачников, М. М. Тиоцианаты в слюне как маркеры функционирования щитовидной железы // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2016. – № 3–5. – С.95-97.

192. Титов В. Ю. Механизм ингибирования каталазы нитро- и нитрозосоединениями / В. Ю. Титов, Ю. М. Петренко, А. Ф. Ванин // Биохимия. – 2008. – Т. 73, № 1. – С.113–118.

193. Токарь, В. И. Фтор и эндокринная система / В. И. Токарь, А. А. Жаворонков, С. В. Щербаков. – Новосибирск : Наука. Сиб.отд-е, 1991. – 194 с.

194. Токмакова, С. И. Исследование клинической эффективности ополаскивателя для полости рта на основе аргинина, лактата кальция и экстрактов лекарственных растений (ч. I) / С. И. Токмакова, О. В. Бондаренко, Ю. В. Луницына // Институт Стоматологии. – 2019. – № 4 (85). – С. 96–97.

195. Троегубова, Н. А. Макро- и микроэлементы в слюне юных спортсменов / Н. А. Троегубова, Н. В. Рылова, Р. Р. Гильмутдинов // Практическая медицина. –2013. – № 6 (75). – С.170–171.

196. Троегубова, Н. А. Метаболизм магния и цинка у спортсменов / Н. А. Троегубова, Н. В. Рылова, Р. Р. Гильмутдинов // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/118-14249>. – Текст : электронный.

197. Троегубова, Н. А. Особенности макро- и микроэлементного

состава слюны юных спортсменов / Н. А. Троегубова, Н. В. Рылова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С.238–240.

198. Микро- и макроэлементный состав слюны у часто болеющих детей, проживающих в различных экологически неблагоприятных условиях / Т. А. Федотова, С. М. Кушнир, Л. К. Антонова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 6. – С.74–77.

199. Халиуллина, С. В. Клиническое значение дефицита цинка в организме ребенка (обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, вып. 3. – С. 72–78.

200. Храмов, В. А. Уровень нитратов и нитратредуктазная активность в слюне здоровых людей / В. А. Храмов, В. И. Комарова // Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии : Труды научной конференции, посвященной столетию кафедры биохимии С.-Пб. ГМУ им. акад. М.Л. Павлова, 13–17 октября 1998 г. – С.-Пб., 1998. – Т. 2. – С. 595.

201. Храмов, В. А. Антибиотики как ингибиторы нитратредуктазы ротовой жидкости человека / В. А. Храмов, В. И. Комарова, Э. С. Темкин // Стоматология. – 2000. – № 2. – С. 4–5.

202. Хышов, В. Б. Прогнозирование осложнений стоматологической имплантации // Медицинский бизнес. – 2001. – № 12. – С. 27.

203. Царев, В. Н. Микробиология, вирусология и иммунология полости рта. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2013. – 576 с.

204. Чемикосова, Т. С. Диагностика профессиональных интоксикаций на производстве по составу слюны / Т. С. Чемикосова, О. А. Гуляева. – Режим доступа: <http://www.medicus.ru/stomatology/specialist/diagnostika-professionalnyh-intoksikacij-na-proizvodstve-po-sostavu-slyuny-31677.phtml>. – Текст : электронный.

205. Активность щелочной фосфатазы в секретах больших слюнных желез человека в постнатальном онтогенезе / А. А. Чепрасова, А. Н. Пашков, Н. М. Карташова [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – Вып. № 3 (45), ч. 3. – С 33-35.

206. Шафран, Л. М. Металлотионеин как биомаркер в эксперименте и клинике / Л. М. Шафран, Е. Г. Пыхтеева, Д. В. Большой // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2011. – № 9. – С.60-64.

207. Шемонаев, В. И. Динамика параметров ротовой жидкости человека при моделировании адаптации к съёмным зубным протезам // Фундаментальные исследования. – 2011. – Вып. № 10 (2). – С.403–405.

208. Шкенева, Л. Н. Морфологические особенности хронического дуоденита у детей при дефиците амилазы слюны / Л. Н. Шкенева, С. Н. Саралов // Материалы XII Конгресса 24 детских гастроэнтерологов России. – 2005. – Режим доступа: <http://www.gastroportal.ru/php/content.php?id=1714>. – Текст : электронный.

209. Шульженко, В. И. Саливодиagnostика и определение содер-

жания микроэлементов в организме детей с аномалиями развития верхних отделов желудочно – кишечного тракта / В. И. Шульженко, Е. Е. Текуцкая, Ю. А. Васильев // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 5 – С. 158–159.

210. Оценка цитокинового профиля у пациентов до и после дентальной имплантации / Ю. В. Югай, В. Е. Толмачев, Е. В. Маркелова [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С.31–33.

211. Явгильдина, Д. А. Оценка содержания статерина в ротовой жидкости при кариесе зубов / Д. А. Явгильдина, Р. А. Салеев // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Вып. 5. – С. 654–657.

212. Яворская, Т. Е. Сравнительная характеристика состава и свойств смешанной слюны у детей школьного возраста // Acta Medica Eurasica. – 2016. – № 1. – С 36–39.

213. Влияние негативных факторов воздушной среды нефтехимической промышленности на показатели крови, слюны, мочи у рабочих / Р. Н. Яппаров, О. В. Сидорчева, Р. Р. Абзалов, Э. Д. Шакирова // Вятский медицинский вестник. Спец. вып. : Материалы Всероссийской н.-пр. конференции «Актуальные вопросы современной биохимии». – Киров, 2007. – № 4. – С. 173–176.

Научное издание

Людмила Александровна Каминская

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СЛЮНЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

Монография

ISBN 978-5-89895-889-3

Редактор Е. Бортникова
Корректор И. Мокрушина
Дизайн, верстка И. Иванов

Изображение обложки взято из открытых источников Интернета

Подготовлено в печать:
ООО «Информационно-издательский центр «Знак качества»
г. Екатеринбург, ул. Рассветная, 13.
Тел.: +7 (980) 908-01-51
E-mail: pressa-znakk@mail.ru
www.zkachestva.com

Подписано в печать 01.09.2021. Формат 60 x 84/16.
Бумага офсетная. Печать цифровая. Усл. печ. лист 15,1.
Тираж 100 экз. Заказ № 2808.