

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ  
ГУ «ИНСТИТУТ СТОМАТОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

На правах рукописи

РОЖКО ОЛЬГА ПАВЛОВНА

УДК 616.441-008.63

**ПРОФИЛАКТИКА КАРИЕСА ЗУБОВ У ДЕТЕЙ  
С ДИФФУЗНЫМ НЕТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ**

14.01.22-стоматология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Деньга Оксана Васильевна  
доктор медицинских наук,  
профессор

Одесса – 2015

## СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ .....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	6
РАЗДЕЛ 1. ВЛИЯНИЕ ГИПОФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ОРГАНИЗМЕ И СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	12
1.1. Патогенез гипотиреоза.....	12
1.2. Методы диагностики и лечения гипотиреоза.....	21
1.3. Влияние гипотиреоза на стоматологический статус, методы профилактики и лечения основных стоматологических заболеваний.....	25
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	34
2.1. Дизайн исследования.....	34
2.2. Методы исследования.....	41
2.2.1. Клинические методы исследования.....	41
2.2.2. Биохимические методы исследования.....	43
2.2.3. Клинико-лабораторные методы исследования.....	46
РАЗДЕЛ 3. СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ДЕТЕЙ С ГИПОФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	50
РАЗДЕЛ 4. ОБОСНОВАНИЕ КАРИЕСПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АДАПТОГЕННЫХ И ОСТЕОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТЕРИОЗЕ.....	54
РАЗДЕЛ 5. КЛИНИЧЕСКАЯ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСНОВНЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ С ДИФФУЗНЫМ НЕТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ.....	61
5.1. Клиническая оценка стоматологического статуса детей с гипотиреозом в процессе профилактики и лечения.....	61

5.2. Биохимические показатели ротовой жидкости детей с диффузным нетоксическим зобом в процессе профилактики и лечения .....	73
5.3.Биофизические и оптические показатели твердых тканей зубов, ротовой жидкости, состояния микрокапиллярного русла десны и степени воспаления тканей пародонта.....	79
РАЗДЕЛ 6. АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	88
ВЫВОДЫ .....	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	100
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....	101

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АОС - антиоксидантная система

АИТ - аутоиммунный тиреоидит

ДВ - диета вивария

ДНЗ - диффузный нетоксический зоб

ЖН - жевательная нагрузка

КР - кариесогенный рацион

КФ - кислая фосфатаза

МДА - малоновый диальдегид

МПКТ - минеральная плотность костной ткани

ОПА - общая протеолитическая активность

ПГ - первичный гипотиреоз

ПОЛ - перекисное окисление липидов

ПТГ - паратиреоидный гормон

РЖН - регламентированная жевательная нагрузка

РМА - папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

СРО - свободно-радикальное окисление

T<sub>3</sub> - тироксин

T<sub>4</sub> - трийодтиронин

ТТГ - тиреотропный гормон

ТЭР-тест - тест эмалевой резистентности

Ш-П - проба Шиллера-Писарева

ЩЗ - щитовидная железа

ЩФ - щелочная фосфатаза

КІ - йодид калия

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Данные многочисленных исследований свидетельствуют о стабильно высокой распространенности кариеса зубов у детей Украины [2, 33, 160, 179], что связано в первую очередь с обострением социально-экономических и экологических проблем в последние десятилетия. Проведенный в рамках Национальной программы мониторинг стоматологической заболеваемости детского населения Украины показал, что в среднем по стране распространенность кариеса зубов у детей 6 и 12 лет обеспечивается генетическими, биологическими и социально-средовыми детерминантами [15, 56]. Значение имеет и неблагоприятная тенденция увеличения числа соматических заболеваний у детей и подростков. Установлено, что у 89,1-92,1 % детей с кариесом зубов диагностируются от 2 до 5 сопутствующих соматических заболеваний [100].

Официальные статистические данные МОЗ Украины свидетельствуют о том, что в структуре общей заболеваемости детского населения эндокринопатии занимают 4 место, в первую очередь за счет патологии щитовидной железы [74, 86].

Нарушение деятельности желез внутренней секреции оказывает неблагоприятное влияние на формирование организма ребенка в целом и на рост и развитие зубочелюстно-лицевого комплекса, в частности [21, 163]. Однако стоматологический статус у детей с эндокринными заболеваниями изучен недостаточно.

Установлено, что функция гипофизарно-тиреоидной системы обеспечивает регулирующее влияние на все виды обмена, в том числе и на метаболизм костной ткани [44, 51]. Представляет теоретический и практический интерес изучение влияния дисфункции щитовидной железы на гомеостаз твердых тканей зуба, неспецифическую резистентность организма при кариесе зубов.

Данные литературы свидетельствуют, что тиреоидные гормоны оказывают антиоксидантное действие, снижают интенсивность стресс-синдрома, нормализуют баланс протеиназы/ингибиторы, стимулируют иммунную систему организма [64, 227]. Экспериментальный стресс при дисфункции щитовидной железы вызывает выраженные нарушения твердых тканей зубов и тканей пародонта: повышение степени рецессии десны, атрофию альвеолярного отростка, подвижность зубов.

Анализ литературы показал, что биохимические, биофизические аспекты состояния тканей зубов, изменения гомеостаза в полости рта у детей с нарушениями функции щитовидной железы изучены и разработаны недостаточно.

### **Связь работы с научными программами, планами, темами.**

Диссертация выполнена в соответствии с планом совместной научно-исследовательской работы Одесского национального медицинского университета и ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины»:

- «Удосконалити профілактику та лікування основних стоматологічних захворювань у пацієнтів на тлі зниженої неспецифічної резистентності, обумовленої антропогенними та біогеохімічними макро-та мікроелементами» (Шифр НИР: НАМН 089.13 № ГР 0113U000532).

Соискатель является соисполнителем отдельных фрагментов указанной темы.

**Цель и задачи исследования.** Целью работы было повышение эффективности профилактики кариеса зубов у детей с гипофункцией щитовидной железы за счет поэтапного использования адаптогенных, антиоксидантных, противовоспалительных, реминерализующих и восполняющих йодный дефицит препаратов, нормализующих ферментативную активность в организме.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить распространенность, интенсивность и структуру поражения кариесом зубов, состояние гигиены полости рта и тканей пародонта у детей 6 и

12 лет с диффузным нетоксическим зобом, как наиболее распространенной патологии щитовидной железы.

2. Изучить в эксперименте на животных влияние сниженной функции щитовидной железы на состояние твердых тканей зубов и атрофию альвеолярного отростка, биохимические маркеры процессов минерализации в организме.

3. Изучить в эксперименте лечебно-профилактическое действие разработанного профилактического комплекса препаратов на состояние твердых тканей зубов, пульпу зубов и альвеолярный отросток

4. Изучить в клинике влияние разработанного профилактического комплекса препаратов на состояние твердых тканей зубов, тканей пародонта, ротовую жидкость детей с диффузным нетоксическим зобом.

5. Определить характер биохимических изменений в ротовой жидкости детей с диффузным нетоксическим зобом (ДНЗ) в процессе профилактики и наблюдений.

6. Клинико-лабораторными методами изучить стабильность рН ротовой жидкости, кислоторезистентность эмали зубов, ее электропроводимость, функциональное состояние микрокапиллярного русла десен и их барьерную проницаемость в процессе профилактических действий и наблюдения детей с ДНЗ.

*Объект исследования:* основные стоматологические заболевания у детей с гипофункцией щитовидной железы.

*Предмет исследования:* профилактика кариеса зубов у детей с гипофункцией щитовидной железы.

*Методы исследования.* *Эпидемиологические* – для определения распространенности и интенсивности кариеса зубов, состояния тканей пародонта, уровня гигиены полости рта у детей с ДНЗ. *Экспериментальные* – для определения эффективности лечебно-профилактического комплекса и его составляющих при моделировании гипофункции щитовидной железы. *Клинические* – для оценки стоматологического статуса детей с ДНЗ и его

изменения в процессе профилактики и лечения. *Клинико-лабораторные* – для количественной оценки настоящих и отдаленных результатов лечебно-профилактических мероприятий у детей с ДНЗ. *Статистические* – для оценки погрешностей и достоверности полученных результатов.

**Научная новизна полученных результатов.** Показана значительная распространенность и высокая интенсивность поражения кариесом зубов (распространенность 98 %, КПУз – 6,42), повышенные показатели пародонтальных (РМА 22,3 %) и гигиенических индексов (Stallard - 2,08 баллы) у детей из ДНЗ 6 и 12 летнего возраста, превышающие аналогичные показатели у детей без ДНЗ и в среднем по Украине.

В эксперименте показано, что гипотиреоз увеличивает у животных интенсивность ( $8,4 \pm 0,7$ ) и глубину ( $9,8 \pm 0,9$  баллы) кариозных поражений, атрофию альвеолярного отростка (27,9 %), почти в 10 раз уменьшает минерализующий индекс пульпы зубов, активность щелочной фосфатазы и увеличивает активность кислой фосфатазы и эластазы в костной ткани альвеолярного отростка.

Впервые использование на сочетанной модели кариеса и гипотиреоза разработанного лечебно-профилактического комплекса, включавшего препараты, компенсирующие дефицит йода, регулирующие гормональную активность щитовидной железы, антиоксидантного и адаптогенного характера действия, позволило нормализовать у животных основные биохимические параметры пульпы зубов (минерализующий индекс  $24,65 \pm 1,98$ ) и костных тканей альвеолярного отростка (минерализующий индекс  $26,35 \pm 1,92$ ).

Разработанный лечебно-профилактический комплекс позволил за 2 года наблюдений получить у 6 летних детей с ДНЗ кариеспрофилактическую эффективность в 55,3 %, а у 12 летних – в 41,7 %, значительно улучшить пародонтологические индексы и показатели уровня гигиены полости рта.

В ротовой жидкости детей с ДНЗ в основной группе наблюдения за 1 год существенно увеличился уровень кальция (в 2,01 раза), фосфора (в 1,29 раза), снизилось в 2 раза содержание малонового диальдегида и активность эластазы



(в 1,89 раза), увеличились в 2,46 раза активность каталазы, антиоксидантно-прооксидантный индекс (в 4,92 раза), активность лизоцима (в 2,69 раза) и уменьшились активность уреазы (в 2,94 раза), колебания рН в отдельных пробах (в 2 раза). Кроме того, увеличились кислоторезистентность эмали зубов на 27 %, ее электрическое сопротивление в 1,67 раза, улучшилось состояние микрокапиллярного русла десен и их барьерная защита.

**Практическое значение полученных результатов.** Сформулированы основные принципы комплексного лечения основных стоматологических заболеваний у детей с ДНЗ. Разработан и предложен к применению в стоматологической практике комплекс профилактики и лечения кариеса зубов и патологии тканей пародонта для детей с ДНЗ. Результаты работы внедрены в практику клинического отдела ГУ «ИС НАМН», «Медицинского центра детского стоматологического здоровья ОНМедУ», Одесской областной стоматологической поликлиники, в учебный процесс Одесского национального медицинского университета.

**Личный вклад соискателя.** Автором совместно с научным руководителем сформулированы цель и задачи исследования, написаны статьи. Диссертантом лично выполнен патентно-информационный поиск по теме диссертации, обоснован выбор методов исследования, самостоятельно написана диссертационная работа. Эпидемиологические, экспериментальные, клинические и лабораторные исследования выполнены автором совместно с сотрудниками кафедры стоматологии детского возраста Одесского национального медицинского университета, отделения стоматологии детского возраста, лаборатории биохимии, сектора биофизики ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины».

**Апробация результатов диссертации.** Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Международной научно-практической конференции «Медицинская наука и практика XXI века» (Киев, 2015); Международной научно-практической конференции «Приоритеты современной медицины: теория и практика» (Одесса, 2015); Международной

научно-практической конференции «Обеспечение здоровья нации и здоровья личности как приоритетная функция государства» (Одесса, 2015); Международной научно-практической конференции «Мировая медицина: современные тенденции и факторы развития» (Львов, 2015).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликованы 8 научных работ, из которых 2 статьи за рубежом, 3 статьи в научных специализированных журналах Украины, 3 тезиса докладов на научно-практических конференциях.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 131 страницах, содержит 4 разделов, 36 таблиц и 4 рисунка. Библиография представлена 270 ссылками, из которых 75 – латиницей.

## РАЗДЕЛ 1

# ВЛИЯНИЕ ГИПОФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ОРГАНИЗМЕ И СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1. Патогенез гипотиреоза

В современной литературе гипотиреозом называется синдром, включающий в себя полиморфные изменения со стороны различных органов и систем, обусловленный снижением уровня тиреоидных гормонов в организме [1, 204]. Автор приводит общую распространенность первичного манифестного гипотиреоза – 0,2-2 % всей популяции, субклинического – 7–10 % среди женщин и 2-3 % среди мужчин.

Наиболее широким спектром действия в организме из всех синтезирующихся в нем гормонов обладают гормоны щитовидной железы. Их влияние направлено на все клетки организма и их субклеточные органеллы – ядра, митохондрии, рибосомы, клеточные мембраны, они оказывают влияние на структуры и активность основных ферментов [34].

Гормоны щитовидной железы – тироксин  $T_4$  и трийодтиронин –  $T_3$  оказывают анаболическое действие на белковый обмен, катаболическое – на жировой обмен, опосредованно регулируют углеводный обмен, влияют на энергетические процессы, водно-солевой баланс, тонус сосудов, усвоение кислорода клетками.

Заболевания щитовидной железы приводит к гемодинамическим изменениям в сердечно-сосудистой системе. Длительные даже незначительные изменения в тиреоидном статусе приводят к различной степени остеопении и остеопороза.

Субклинический и манифестный гипотиреоз влияет на течение ряда распространенных заболеваний [218, 239, 260]. При гипотиреозе замедляется

окисление холестерина, ухудшается транспорт и выведение из организма атерогенных липидов, что приводит к гиперлипидемии [34].

Среди заболеваний щитовидной железы наиболее часто встречается эндокринная патология. По данным [66] 40 % пациентов обращаются в эндокринологические учреждения по поводу этой патологии. Автор [114] отмечает, что среди госпитализированных больных с тиреопатиями 42,9 % составлял послеоперационный гипотиреоз. 85,2 % пациентов были женщины. Средний возраст пациентов был 47 лет. Течение гипотиреоза у госпитализированных больных было оценено как тяжелое (69 %).

В работе [108] установлено, что при диагностике гипотиреоза у 58 % пациентов он был компенсирован, у 42 % - декомпенсирован. Авторы отмечают, что распространенность дислипидемии у пациентов с компенсацией гипотиреоза на фоне заместительной терапии L-T<sub>4</sub> выше, чем в популяции.

В работе [71] отмечено, что в крупных промышленных городах распространенность патологий щитовидной железы достоверно выше у детей из детских учреждений, расположенных вблизи промышленных предприятий по сравнению с детьми, находящимися в «чистых» районах города.

По данным многих авторов первичный врожденный гипотиреоз (ВГ) часто встречаемое заболевание [200, 203]. Так частота этого заболевания в Республике Беларусь составила 1:6570 новорожденных [153]. Наиболее распространенной причиной этой патологии в Республике Беларусь является гипоплазия щитовидной железы. Уровень тиреотропина свыше 5 мМЕ/л наблюдается у 50 % новорожденных. Авторы отмечают, что за последние годы в результате популяционного неонатального скрининга удалось снизить количество случаев гипотиреоза – уровень тиреотропного гормона (ТТГ) свыше 5 мМЕ/л отмечается лишь у 8,9 % новорожденных [142, 147].

В работе [116, 184, 216, 230] указано, что частота встречаемости врожденного гипотиреоза 1 : 4000 у новорожденных. Автор [113, 148] указывает, что за последние годы средняя частота заболевания врожденным гипотиреозом колеблется от 1 : 3200 до 1 : 7800 в разных регионах. По данным

авторов [3] частота врожденного гипотиреоза возросла до 1:6419 новорожденных в Западных регионах Украины. Авторы отмечают необходимость охвата скрининговыми исследованиями до 100 % новорожденных.

В работе [28] отмечается, что дисгенезия щитовидной железы при ВГ (на основании УЗИ) диагностируется в 75,6 % случаев (аплазия – 64,7 %, эктопия – 20,6 %, гипоплазия – 14,7 %), дисгормональный зоб – в 24,4 %. Авторы приводят данные по различным аудиологическим нарушениям – тугоухость встречается у 31,8 % детей с ВГ. Нарушение речи разной степени выраженности отмечены у 71,8 % пациентов, тяжелые нарушения речи отмечаются чаще у детей с поздним началом лечения. Структурные изменения головного мозга отмечаются у 34,6 % пациентов с ВГ. Интеллектуальное развитие при ВГ зависит от сроков начала заместительной терапии и варианта дисгенезии щитовидной железы.

О возникновении гипотиреоза после гемитиреоидэктомии указывают авторы [181, 198, 199, 208, 232]. Частота его составляет 17 %. На его развитие оказывает влияние возраст пациентов и воспалительный характер патологии щитовидной железы.

В работе [111] авторы изучали состояние остеопении в йододефицитном районе. Остеопороз зарегистрирован у 25 % больных диффузным токсическим зобом. С возрастом частота снижения минеральной плотности костной ткани обычно увеличивается, однако у пациентов с нарушениями функции щитовидной железы этот показатель достоверно выше [196, 237, 261, 263, 264].

В работе [100] показано, что после трансплантации криоконсервированной щитовидной железы нормализуется состояние популяции эритроцитов и улучшаются их механические характеристики, что коррелирует с данными клинических и гормональных исследований.

В работе [140] указано на взаимосвязь иммунной реактивности организма и липидтранспортной системы при впервые выявленном гипотиреозе. Авторы указывают, что при гипофункции щитовидной железы липидтранспортная

система оказывает существенное влияние на функциональное состояние иммунной резистентности организма, что проявляется на клеточном и молекулярном уровнях ее организации [234, 254].

В работе [70] приведены данные, дополняющие механизм развития иммунной недостаточности при гипофункции щитовидной железы. Изменения функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы обуславливают нарушения липидтранспортной системы, что в сочетании с увеличением продукции ТТГ обуславливает снижение резистентности организма. Щитовидный дисбаланс и высокая продукция свободнорадикальных форм кислорода гранулоцитами приводит в совокупности к нарушению тиреоидного гомеостаза и липидтранспортной системы организма.

В работах [38, 59, 133, 217, 229], посвященных синдрому гипотиреоза и репродуктивной функции женщин, указано, что учитывая мультидисциплинарность этой патологии необходимо понимание функциональных взаимосвязей системы гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа и гипоталамус-гипофиз-лечение, что позволит рационально определять объем исследования и создавать адекватные схемы коррекции изменений, включающие  $\alpha$ -тироксин.

В работе [43] изучено состояние метаболического и биоэнергетического гомеостаза у больных с первичным гипотиреозом и изучена роль этих нарушений в формировании неврологических осложнений первичного гипотиреоза (ПГ). Авторы подтверждают необходимость разработки схем комплексного патогенетического лечения не только больных с неврологическими осложнениями первичного тиреоидного дисбаланса, но и выявленных метаболических и биоэнергетических расстройств.

В работах [45, 152] указано, при нарушениях функции щитовидной железы отмечается дисбаланс макро- и микроэлементов, в частности магния, фосфора, молибдена [45, 245, 246, 247, 248]. В работе [45] указано, что на фоне микроэлементного дисбаланса (дефицит йода и меди), происходит снижение функциональной активности щитовидной железы, что сопровождается

развитием полиморфных дистрофических нарушений гипоталамо-гипофизарной системы, которые согласуются со структурными изменениями тиреоцитов, степенью тиреоидного дисгомеостаза и характеризуют растройство центральных механизмов регуляции функциональной полноценности щитовидной железы. Комбинированный дефицит йода и меди, по мнению автора, сопровождается более глубокими структурно-функциональными изменениями гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы [134].

Гипотиреоз также оказывает влияние на состояние кальций-фосфорного обмена и костный метаболизм [102, 209, 270]. В работах [201, 215, 220, 224, 244, 249, 253, 255, 258, 266] указывается, что у пациентов с нелеченным гипотиреозом отмечены признаки снижения как костеобразования, так и костной резорбции. При декомпенсированном гипотиреозе есть тенденция к снижению экскреции кальция с мочой и повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) и  $1,25(\text{ОН})_2\text{-D}_3$ . Автор [266] отмечает, что при гипотиреозе замедлено костное ремоделирование за счет снижения в 2-3 раза скорости резорбции и остеогенеза. В то же время отмечается снижение экскреции оксипролина с мочой и уровень остеокальцина в крови. Т.е. на фоне снижения функции щитовидной железы наблюдается снижение уровня маркеров костной резорбции и костеобразования. В то же время уровни кальция и фосфора в крови и моче остаются без существенных изменений.

В работе [49] указано на взаимосвязь гипотиреоза и структуры и плотности кости. Даже субклинические формы гипотиреоза связывают со сниженной минеральной плотностью костных тканей.

Субклинический гипотиреоз распространен широко и, как правило является следствием аутоиммунного тиреоидита (АИТ) и ведет к системным нарушениям. В работах [124] сделаны выводы о том, что при АИТ отмечается окислительный стресс, обусловленный активацией свободно-радикального окисления (СРО) и угнетением антиоксидантной системы (АОС). Тяжесть оксидативного стресса коррелирует с уровнем ТТГ. Эти процессы тяжело протекают у больных с дислипидемией. Стресс влияет на структурно-

функциональное состояние артериального русла, нарушая процессы сосудистого ремоделирования. Авторы утверждают, что заместительная терапия активизирует про- и антиоксидантные системы организма, коррелируя баланс между окислительным стрессом и антиоксидантной системой [236].

В работе [167] методом биохемилюминесценции и по оценке содержания в крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) - диеновых конъюгатов, триеновых конъюгатов, малонового диальдегида (МДА) подтверждается активация ПОЛ у пациентов с гипотиреозом. Содержание продуктов ПОЛ у больных гипотиреозом выше, чем у пациентов с эутиреоидной патологией щитовидной железы, что свидетельствует о влиянии на супероксиддисмутазы (СРО) уровня тиреоидных гормонов.

Однако в работе [3] показано, что гипофункция щитовидной железы протекает на фоне значительного увеличения процессов липоперекисления и в меньшей степени – угнетения системы антиоксидантной защиты.

О связи изменений липидного обмена и дисфункции щитовидной железы указано также в работе [126, 158]. Авторы утверждают, что гипофункция щитовидной железы сопровождается повышением уровня холестерина, триглицеридов,  $\beta$ -липопротеинов, что свидетельствует о необходимости коррекции проводимой терапии.

В работе [106] показано, что при субклиническом гипотиреозе своевременно назначенная заместительная терапия L-тироксином в суточной дозе 1,5 мкг/кг значительно уменьшает долю атерогенных липопротеинов и уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [67, 212, 214].

В работе [125] установлено, что при наличии даже субклинической тиреоидной гипофункции у больных с артериальной гиперфункцией на фоне метаболического синдрома отмечается снижение способности физиологической модуляции кровотока в микроциркуляторном русле.

В работе [109, 252] изучены корреляционные взаимосвязи показателей инсулинрезистентности, углеводного и липидного обмена у больных гипотиреозом. Установлено также, что тиреотропный гормон и свободные



гормоны щитовидной железы противоположным образом ассоциировались с показателями жирового обмена (ТТГ имел прямую корреляционную зависимость с общим холестерином, триглицеридами, липопротеидами низкой плотности, липопротеидами очень низкой плотности. коэффициентом атерогенности, а свободный тироксин – обратную зависимость). Установлена прямая связь глюкозы натощак и тиреотропного гормона. Активность аланинаминотрансферазы имела обратную корреляцию со свободным тироксином.

Корреляция гормонов центрального и периферического звена гипоталамико-гипофизарно-тиреоидного комплекса эндокринной системы показывает в 54,5 % случаев субклинические формы гипо- и гиперфункции щитовидной железы. Гипофункция щитовидной железы снижает трансляцию генов, синтез ДНК и различных пулов ДНК, других белков, снижает обмен веществ, усугубляет свободнорадикальные повреждения в тканях, влияет на различные уровни клеточного обмена [61]. Автор также отмечает, что от функционального состояния щитовидной железы зависит и скорость обмена гормонов стероидной группы (эстрадиол, прогестерон, кортизол). Гипофункция щитовидной железы замедляет обмен глюкокортикоидов, удлиняя период полураспада гормона, что поддерживает его высокую концентрацию в сыворотке крови. Автор отмечает нарушение адаптационно-компенсаторных реакций, явление дистресса и синдрома гиперадаптации.

При проведении экспериментальных исследований на модели гипотиреоза и оценивая воспаления в пародонте крыс авторы [118, 175] отмечают взаимообусловленное влияние процесса воспаления на метаболизм тиреоидных гормонов и влияние тиреоидного статуса на течение воспалительного процесса. В этих работе указано, что тиреоидный статус оказывает влияние на образование нейтрофилами активных метаболитов кислорода и на другие показатели функциональной активности полиморфно-ядерных лейкоцитов. В работе [175] показано усиление миграции нейтрофилов в очаг повреждения в десне крыс с гипотиреозом (через 1 сутки после травмы).

В работе показано, что гипотиреоз у экспериментальных животных не оказывал влияние на соотношение количества фагоцитирующих клеток в десне, кислородзависимую биоцидность нейтрофилов, но снижал функциональные возможности организма. Воспаление в пародонте у крыс с гипотиреозом имеет более низкие показатели сНСТ-теста и зНСТ-теста, чем у животных контрольной группы.

В работе [168] на модели экспериментального пародонтита у крыс с гипотиреозом с помощью морфофункциональных методов исследования изучалась динамика структурно-функциональных изменений кислородзависимых систем нейтрофилов и дегидрогеназ, связанных с циклом Кребса, гликолизом. Данные сравнивали с контрольной группой. Авторы установили, что гипотиреоз не оказывал значительного влияния на функциональную активность ферментных систем полиморфно-ядерных лейкоцитов, но приводит к снижению функциональных резервов кислородозависимых комплексов.

В ряде экспериментальных работ, проведенных на животных авторы уточняют патогенез, механизмы нарушений при гипотиреозе [3, 8, 35, 62, 71, 135, 139, 145, 169, 182, 195, 213, 240, 241]. Так в работе [71] установлено, что сдвиг прооксидантно-оксидантного равновесия в сторону ПОЛ появляется с тяжестью гипотиреоза; он является также развитием эндотоксикоза. Изменения активности ПОЛ и АОС в мозге животных выражены слабее, чем в сыворотке крови. Эти нарушения коррелируют также со степенью гипотиреоза и свидетельствуют о возникновении в мозге состояния оксидативного стресса. Авторы считают, что наиболее уязвимой в патогенезе нарушения обмена очевидно есть система АОС.

В работе [139] установлено, что метаболические изменения в миокарде при гипотиреозе приводит к дистрофическим нарушениям, сопровождающимся дисфункцией сердечно-сосудистой системы. Развивается снижение функциональных резервов кислородзависимой биоцидности нейтрофилов на фоне повышения метаболических оксидативных процессов

(МДА, ДК), со снижением уровня глутатиона. Формируются процессы эндотоксикоза, сопровождающиеся повышением МСМ. Все эти процессы происходят на фоне повышения концентрации ТТГ и снижения тироксина ( $T_3$ ), трийодтиронина ( $T_4$ ).

В работе [3] авторы исследовали формирования специфического иммунного ответа на АДС-анатоксин у крыс на фоне гипотиреоидного состояния организма. Исследования показали отрицательное влияние гипотиреоза на активность синтеза специфических антиоксидантов в процессе формирования иммунного ответа.

В работе [82] автор отмечает нарушение белково-минерального обмена (на 3 %), снижение сывороточного белка, щелочного резерва (на 49 %), общего кальция (на 18 %) у крупного рогатого скота при гипофункции щитовидной железы.

В работе [182] отмечается, что гипофункция щитовидной железы, вызванная введением хлорохина, характеризуется выраженным понижением уровня  $T_3$ ,  $T_4$  и преимущественными изменениями со стороны вакуолярно-лизосомального аппарата тироцитов, заключающихся в значительном уменьшении количества вторичных лизосом с гомогенным содержанием и увеличении вторичных лизосом с гетерогенным содержанием.

В работе [32] авторы констатируют, что процесс нарастания признаков гипофункции щитовидной железы у крупного рогатого скота сопровождается дополнительным увеличением диаметра фолликулов, усилением внутрифолликулярного давления, уплотнением тироцитов, истончением прослоек соединительной ткани, более интенсивной окраской коллоида.

Таким образом, нарушения нейроэндокринной регуляции приводят к значительным изменениям в метаболизме белков, жиров, углеводов, нарушениям приспособительных адаптационно-компенсаторных и функциональных реакций, нарушениям минерального обмена, что в совокупности значительно влияет и на состояние тканей полости рта [6, 7, 9, 80, 128, 188, 202, 226, 227, 228, 257].

## 1.2. Методы диагностики и лечения гипотиреоза

Методы диагностики гипотиреоза делят на основные и дополнительные. К основным методам относятся определение уровня ТТГ, свободного Т<sub>4</sub>. К дополнительным относят УЗИ щитовидной железы, изотопную сцинтиграфию, тонкоигольную пункционную биопсию, определение антител к ткани щитовидной железы. Дополнительные методы позволяют установить причину и провести дифференциальную диагностику [206].

В работе [19] указано, что при неонатальном транзиторном гипотиреозе необходимо включать ультразвуковые исследования щитовидной железы в алгоритм диагностических мероприятий.

Авторы [185] указывают на необходимость включения рефлексометрии и параметров основного обмена при оценке состояния щитовидной железы у младших школьников.

В работе [35] рекомендован новый подход к оценке морфофункционального состояния эндокринных желез. Автор предлагает оценивать число секреторных клеток в поле зрения микроскопа, средний диаметр кариона, индекс функциональной активности клеточного пула.

В работе [169] указано, что снижение йода в рационе и гипофункция щитовидной железы морфологически характеризуются уменьшением массы органа, высоты и площади тиреоцитов, синтеза секреторного продукта, гипофункцией цитоплазматических структур.

Ряд исследователей использовали в своих работах радиоиммунологические и электронномикроскопические методы исследования для изучения тиреоидного статуса и ультраструктуры тироцитов щитовидной железы при гипофункции индуцированной введением экзогенного трийодтиронина и ингибиторов белкового синтеза. Авторы [8] отметили изменения в вакуольно-лизосомальной системе, отражающей нарушения образования йодтиронинов и свидетельствующие об усилении процессов аутофагоцитоза в цитоплазме фолликулярных эндокриноцитов.

Необходимость стабильного поддержания в организме на физиологическом уровне тиреоидных гормонов очевидна [1, 10, 76, 78, 88, 98, 144, 146, 231].

К основным лекарственным средствам относится левотироксин и его препараты («Богатирокс», «Эутирокс» и др.) [171, 197, 233, 251, 259]. Он представляет собой синтетический тироксин, достигая пика через 5-6 часов после приема. Назначение монотерапии успешно моделирует нормальный обмен тиреоидных гормонов. При этом концентрация  $T_3$  сохраняется постоянной.

Авторы [103] утверждают, что основным показанием для применения комбинированной терапии является нарушение периферического преобразования  $T_4$  в  $T_3$ , что происходит при приеме адекватной дозы левотироксина ( $L-T_4$ ) и отсутствии компенсации гипотиреоза. В остальных случаях наиболее эффективна монотерапия  $L-T_4$  [205, 225, 242, 256, 269].

В работе [98] к исходным лекарственным препаратам, помимо левотироксина, автор относит тироид – экстракт модифицированных щитовидных желез свиней и крупного рогатого скота, стандартизированный по содержанию йода. Тироид в 1000 раз слабее левотироксина. Литиронин – синтетический  $T_3$  всасывается в желудочно-кишечном тракте на 90 %. Используется только для короткого курса. Комбинированные препараты тиреоидных гормонов (меотрикс) содержат синтетические  $T_3$  и  $T_4$  и применяются редко.

В работе [10] отмечается, что лекарственные препараты, специфические и неспецифические блокаторы биосинтеза тиреоидных гормонов, при длительном применении часто вызывают ятрогенный гипотиреоз. К ним относятся тиростатики – производные имидазола и тиоурацила, йодсодержащие препараты лития, контрастные вещества, витамины. Интерферон-L и интерлейкины, применяющиеся в онкологии, при вирусном гепатите, могут активизировать образования антител и тиреоглобулина, что приводит к развитию цитокининдуцированного тиреоидита с гипотиреозом [11, 12, 81].

В работе [211] авторы, оценивая действия заместительной терапии с L-T<sub>4</sub> на уровне холестерина низкой плотности у пациентов с первичным гипотиреозом обнаружили, что на фоне заместительной терапии у пациентов с манифестным гипотиреозом достоверно уменьшилось содержание всех липидных фракций крови, включая липопротеиды низкой плотности (ЛПНП).

У пациентов с субклиническим гипотиреозом произошло достоверное снижение концентрации общего холестерина, ЛПНП, холестерина остатков хиломикрон и апопротеина В.

В работах [29, 166] показано, что дефицит тиреоидных гормонов приводит к нарушению синтеза нейромедиаторов. В работах последних лет приводятся данные об эффективности применения производных L-липоевой кислоты и витаминов группы В. Среди них особенно эффективен нейровитан, содержащий октотиамин (витамин В<sub>1</sub> и липоевая кислота), витамин В<sub>2</sub> (рибофлавин), витамин В<sub>6</sub> (теридоксин), витамин В<sub>12</sub> (цианокоболамин). Так как витамины находятся в микрогранулах, витамины не взаимодействуют друг с другом и хорошо всасываются в кишечнике. Эти витамины участвуют как коферменты в большинстве обменных и энергообразующих процессов [90, 105, 159].

В работе [103] авторы приводят схему лечения пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с гипотиреозом, включающую помимо гипотензивных препаратов и статинов, и L-тироксин.

В работе [32] авторы приводят тиреотропные препараты, представленные на рынке Украины (около 22 препаратов), в том числе имеющие основные действующие вещества такие как левотироксин натрий, тиамазол (тиреостатин) и калия йодид.

В работе [41] показана эффективность метода низкоинтенсивной лазерной терапии в лечении тиреоидитов (в сравнении с использованием глюкокортикоидов). В работе констатируется, что в зависимости от клинического варианта аутоиммунного тиреоидита эффективность лазеротерапии составляет 70-80 %, а экономический эффект терапии на 50-60 %

выше, чем при фармакотерапии. По мнению авторов низкоинтенсивная лазерная терапия в ближней ИК-области эффективна при лечении тиреоидитов с гипофункцией железы. Они предлагают использовать этот метод как монотерапию. При комбинированной терапии значительно сокращаются сроки и дозы гормональных средств, что снижает побочные действия и удешевляет стоимость лечения.

В работе [176] предложен метод лечения гипербарической оксигенации в комплексе лечения пациенток с угрозой выкидыша при гипофункции щитовидной железы, обуславливающей недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла.

В последние годы на Украине и в Европе увеличилась распространенность заболеваний щитовидной железы у беременных [131, 221]. Основной причиной этого авторы считают недостаточное потребление йода, т.к. известно, что практически вся территория Украины является йододефицитной [79, 97, 141, 162]. Авторы утверждают, что профилактика диффузного нетоксического зоба и дефицита йода с использованием калия йодида в суточной дозе 200 мкг («Йодомарин») улучшает состояние здоровья беременных и предотвращает возникновение йододефицитных заболеваний у них и у их детей.

В работах [22, 23, 130] рекомендуется лечение нетоксического зоба проводить препаратами йода в комбинации с гормонами щитовидной железы. С этой целью используют препараты тироксина по 75-150 мкг/сутки в течение 3-4 месяцев, что приводит к уменьшению щитовидной железы, улучшает прогноз и качество жизни пациентов.

В работе [60, 265] рекомендуется у беременных с диффузным нетоксическим зобом в районе с легким йодным дефицитом использовать для профилактики осложнений 150-200 мкг йода в сутки, причем начиная в ранние сроки беременности.

### **1.3. Влияние гипотиреоза на стоматологический статус, методы профилактики и лечения основных стоматологических заболеваний**

Среди патологии эндокринной системы особое место занимают нарушения выработки гормонов щитовидной железы [14, 24, 50, 75, 104, 132, 141, 143, 155, 156, 170, 172, 210, 219], особенно тиреокальцитонина [37]. В ряде работ, изучающих влияние на стоматологический статус гипотиреоза установлено, что эти пациенты имеют более низкий уровень гигиены полости рта, высокие показатели интенсивности поражения кариесом зубов, высокие значения пародонтальных индексов по сравнению с группами сравнения [7]. Авторы также выявили взаимосвязь тяжести гипотиреоза и состояние твердых тканей зубов, тканей пародонта [5, 7], установили высокую степень корреляции с индексом интенсивности поражения кариесом зубов (КПУз). Умеренная степень корреляции отмечена авторами с индексом КПИ и гигиеническими индексами.

В работах [9, 18, 117] приведены данные, подтверждающие влияние тиреокальцитонина на резорбцию костной ткани и регуляцию гипокальциемического действия. Безусловно, процессы обызвествления эмали и дентина, окончание и становление функции щитовидной железы происходит в период дифференцировки зачатков временных зубов (образование амелобластов и одонтобластов) – период амело- и дентиногенеза [18].

В научной литературе имеются данные о тесной функциональной связи слюнных желез и щитовидной железы.

В работе [9] указано, что ряд авторов отмечает задержку прорезывания временных зубов у детей с гипотиреозом на 1-2 года. Смена временных зубов на постоянные задерживается в среднем на 2-3 года.

Автор [18] отмечает, что гипотиреоз приводит к изменению микроэлементного состава эмали и дентина зубов. Гистологические исследования показали наличие дегенерации в структуре зуба, образование



остеодентина, изменяется (замедляется) амело- и дентиногенез, поздно минерализуются зачатки зубов.

При гипотиреозе отмечаются [168] изменения формы коронок зубов, резцы могут быть круглыми, зубцы на режущем крае. Клыки и моляры могут быть формы резцов с укороченными коронками. Иногда отмечаются сросшиеся зачатки.

В работе [117] авторы отмечали полнокровие сосудов, периваскулярные геморрагии, дистрофические изменения клеток. Коллагеновые волокна имеют жесткость, гомогенизируются. Отмечается набухание основного вещества соединительной ткани с участками метахромами.

В работе [157] указано, что эндокринные нарушения у детей в первую очередь проявляются в полости рта в виде сухости, жжения слизистой оболочки полости рта, потери нитевидных сосочков, жажды.

В работах [6, 13, 17, 83, 101, 128] приведены данные о сочетанном поражении твердых тканей зубов и тканей пародонта при нарушении функции щитовидной железы. Автор [6] отмечает, что чем длительнее протекает заболевание, тем тяжелее стоматологическое заболевание. Однако авторы часто констатируют эти нарушения, не приводя объективных данных стоматологического статуса.

В работе [114] приводятся данные о зависимости распространённости стоматологической патологии и тяжести ее течения от длительности и степени тяжести гипотиреоза. Исследования установили особенности уровня распространенности заболеваний твердых тканей зубов у больных с гипотиреозом, зависимость их от тяжести и длительности гипофункции щитовидной железы. Автор указывает на особенности избирательного поражения кариесом жевательных зубов, снижение скорости реминерализации эмали.

В связи с тем, что гормонам принадлежит регуляция метаболизма, компенсаторных реакций, нарушение молекулярных механизмов регуляции организма при недостаточности тех или иных гормонов приводит к

патологическим процессам в полости рта [61]. Так, автор, изучая гипоэстрогению у женщин с некариозными поражениями зубов в разном репродуктивном возрасте (20-43 года) отметил, что у 21,2 % обследованных женщин отмечалась тенденция к понижению до нижней границы нормы уровня периферических гормонов щитовидной железы  $T_3$  и св.  $T_4$ . Вместе с тем известно, что синдром «низкого  $T_3$ » является показателем латентного гипотиреоза в период доклинических проявлений [61].

Ряд авторов [4, 40, 77, 85] отмечает, что сроки завершения формирования зубов постоянного прикуса у детей с эндемическим зобом и системной гипоплазией эмали составляют от 9 лет и 6 месяцев до 14 лет 4 месяцев. У детей без патологии щитовидной железы эти сроки составляют от 8 лет 10 месяцев до 13 лет и 8 месяцев. Авторы считают, что у этих детей имеет место нарушение минерального обмена в антенатальном периоде, что возможно приведет к замедлению процесса физического развития этих детей.

Проведенные исследования [32] показали, что степень растворимости эмали и скорость реминерализации эмали зубов у больных гипотиреозом значительно изменены в зависимости от формы течения заболевания – компенсированной, суб- и декомпенсированной.

В работах [52, 69, 84, 89, 183, 193, 207, 235] авторы изучали структурно-функциональный возраст костной системы детей с эндемическим зобом. Этот показатель является наиболее четким для оценки уровня общего развития ребенка, поскольку коррелирует с параметрами ее зрелости (рост и темпы роста, половое развитие). Отмечено, что отставание развития структурно-функционального возраста костной системы отмечалось в среднем у детей с гипотиреозом в 63 % случаев. Чем более выражена степень поражения щитовидной железы – тем более отклонения в параметрах структурно-функционального возраста костной системы. Авторы отметили, что остеопения при тяжелой степени эндемического зоба выявлена у 56,4 % детей. При легкой степени тяжести остеопения отмечена у 25,3 % детей. Эти данные также свидетельствуют о необходимости проведения лечебно-профилактических

мероприятий, влияющих и нормализующих в первую очередь минеральный обмен.

В работе, посвящённой изучению состояния тканей пародонта у молодых людей в условиях гипотиреоза [153] отмечается, что у 78,5 % обследованных 18-22 летних молодых людей с диффузным нетоксическим зобом диагностировали хронический катаральный гингивит. Авторы констатируют, что изменялись также уровни тиреоидного гормона гипофиза, тиреоидных гормонов и маркеров аутоимунного процесса в щитовидной железе, что они связывают с низкой йодной обеспеченностью и дисфункцией тиреоидной системы. У 90,3 % обследованных авторы отмечали разные заболевания пародонта. Превалировали кровоточивость (58,6 %), зубной камень (31,7 %). Отмечается, что практически все секстанты поражены воспалением (5,42), кровоточивость составила 3,52 сектанта, а зубной камень – 1,9 сектанта. Исследователи не выявили различий между контрольной и обследуемой группой по уровню гигиены полости рта. По индексу Parma распространённость воспаления в пародонте составила 32,16 %.

Влияние функциональных нарушений щитовидной железы на состояние полости рта и ткани пародонта отмечается в работах [9, 36, 91, 107, 120, 123, 164, 180, 187]. Так, пародонтальные индексы были выше у пациентов с нарушениями щитовидной железы, что свидетельствует о более тяжелом течении пародонтита у этих больных.

В работе [99, 180] также отмечается, что у больных эндемическим зобом в фазе гипотиреоза чаще диагностируется пародонтит тяжелой степени, в фазе эутиреоза – средней степени тяжести, а при диффузном токсическом зобе – легкой степени. В работе также отмечается изменение вязкости слюны у этих пациентов.

Изучая показатели фагоцитарного и клеточного звеньев иммунитета у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне первичного гипотиреоза авторы [186] выявили значительные достоверные нарушения иммунной системы – снижение фагоцитарной активности и Т-хелперной

субпопуляции лимфоцитов. Авторы выявили развитие вторичной иммунной недостаточности у пациентов с воспалительным процессом в тканях пародонта при гипофункции щитовидной железы.

В работах, посвященных этиологии и патогенезу заболеваний пародонта особое внимание уделяется резистентности организма и тканей пародонта к патогенной микрофлоре [72, 165]. Авторы подчеркивают взаимообусловленность заболеваний тканей пародонта и соматической патологии [106]. Наиболее зависимы поражения тканей пародонта от эндокринных нарушений, влияющих на интенсивность, кинетику и локализацию иммунного ответа. В ряде работ [27, 65, 165] указывается на развитие системных иммунных нарушений при гипотиреозе. Степень поражения пародонта коррелирует с тяжестью гипотиреоза, отмечается снижение неспецифической резистентности, активности и функциональных резервов нейтрофилов и лизосомальных ферментов крови [110]. Автор высказывает предположение, что при гипофункции щитовидной железы снижается резистентность пародонта к бактериальной инвазии и возникновению воспаления.

По мнению авторов [115, 129] сочетание гипотиреоза и заболеваний пародонта приводит к увеличению дефицита кальция и витамина Д<sub>3</sub>, что, в свою очередь, способствует возникновению явления остеопороза, усугубляя течение пародонтита.

В работе [82] высказывается предположение о взаимосвязи нарастания внутриклеточной гипоксии лимфоцитов и гранулоцитов с интенсификацией воспаления в пародонте при гипотиреозе.

Экспериментальные исследования показали, что в костной ткани височно-нижнечелюстного сустава преобладает экспрессия рецепторов к тиреоидным гормонам [262]. Изучая роль гипофункции щитовидной железы на развитие остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава автор [189] доказал в эксперименте на модели гипотиреоза, что он является причиной развития деформирующего остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава.

О роли гормональных нарушений в патогенезе синдрома болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава опубликованы убедительные данные [119, 122, 151, 154, 174, 177, 190]. В работе [31] автор изучал зависимость морфометрических изменений в тканях височно-нижнечелюстного сустава от состояния гормонального фона организма. Отмечено развитие атрофических процессов в тканях щитовидной железы, снижение выработки тиреоидных гормонов. Авторы отметили развитие компенсаторных реакций на 30 сутки эксперимента – пролиферацию хондробластов с признаками аппозиционного роста и повышенной проницаемостью сосудистой стенки со стороны хрящевой ткани, утолщением костных балок со стороны косной ткани. На 90 сутки эксперимента отмечена стадия декомпенсации – деформация суставных поверхностей, истончение слоев хрящевой ткани, уменьшение размеров клеток, нарушение энхондриального костеобразования, спадение просвета сосудов, истончение сосудистой стенки, свидетельствующие об атрофических изменениях.

В существующей литературе по лечению стоматологических заболеваний при гипотиреозе указано, что плановые осмотры, санацию полости рта необходимо проводить в зависимости от характера, формы течения гипотиреоза, с учетом активности стоматологического заболевания не реже 3 раз в год. Авторы отмечают необходимость проведения комплекса профилактических мероприятий, направленных на повышение резистентности твердых тканей зубов, улучшения структурно-функционального состояния костной ткани, гомеостаза ротовой жидкости, улучшения процессов трофики в тканях пародонта, повышения резистентности слизистой полости рта [9, 84].

Эффективными средствами профилактики заболеваний тканей пародонта являются антиоксиданты метаболического действия, регулирующие процессы перекисного окисления липидов.

В работе [82] проведена оценка влияния мексидола на биологически активные компоненты дыхательной цепи, включая активные формы кислорода. Мексидол, обладает антигипоксическим и антиоксидантным эффектом за счет

активации сукцинатдегидрогеназного окисления и восстановления активности ключевого окислительно-восстановительного фермента дыхательной цепи митохондрий–цитохромоксидазы [121, 127]. Авторы назначали мексидол как системно, так и метсно: 5 % раствор в виде орошений и аппликаций на десну, парентеральное введение 2 мл 5 % раствора в область переходной складки, энтерально – по 0,125 г в виде таблетки ежедневно. В пародонтальные карманы вводили турунды с 5 % раствором мексидола на 20 минут ежедневно в течение 14 дней.

Авторы [115] у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне гипотиреоза применяли дополнительно к лечению основного заболевания препарат «Кальций Д<sub>3</sub>-Никомед» по 1 таблетке 2 раза в день (утром и вечером) в течении 60 дней. По данным [25], карбонат кальция, входящий в состав препарата, содержит максимальное (до 40 %) количество кальция, который активно влияет на минеральную плотность костной ткани. Это подтверждается данными [115]. Установлено, что у 85,7 % пациентов, принимавших препарат произошла стабилизация деструктивных процессов в костных тканях пародонта, у 89,3 % отмечено уплотнение компактной пластики, у 75 % отмечено уменьшение очагов остеопороза. Авторы рекомендуют использовать этот препарат в комплексном лечении пародонтита при гипотиреозе.

В работе [32] было проведено лечение пациентов с гипотиреозом разной формы течения у которых в комплекс лечебно-профилактических мероприятий были включены кальциотропные препараты, содержащие соли кальция и витамина Д<sub>3</sub>. Это сочетание по мнению [168] обладает наибольшей клинической эффективностью. Оценивая степень растворимости эмали и скорость реминерализации эмали зубов, сроки сохранности пломб авторы [32] отметили, что через 5 лет растворимость эмали снизилась до параметров условной физиологической нормы. Восстановление показателя скорости реминерализации эмали отмечалось через 3 года. Сроки сохранности пломб у пациентов, получавших профилактические параметры возросли на 1 год.

Индекс КПУ зубов, его прирост за 2 года наблюдений был почти в 2 раза ниже, чем в группе сравнения.

В работе [114] оценивалась профилактическая эффективность сочетанного применения препаратов кальция и холекальциферола (по 2 таблетки 2 раза в день в течении 1 месяца 2 раза в год). Применение комплекса повышает кислоторезистентность и скорость реминерализации эмали, увеличивало сроки сохранности пломб. Автор отмечает увеличение показателя «стоматологического здоровья» на 22,8 %, показателя «качества жизни» на 27,7 %.

В работе [20] автор широко и полно изучила распространенность и интенсивность поражения основными стоматологическими заболеваниями у детей с диффузным эутиреоидным зобом. Автор отмечает прямую зависимость между поражением кариесом зубов, гингивитом, гигиеническими индексами и степенью увеличения щитовидной железы. Автор рекомендует коррекцию диеты, направленной на профилактику кариеса и гингивита, обучение правильному уходу за полостью рта с назначением методов и средств гигиены, профессиональную гигиену, герметизацию фиссур и премоляров, реминерализующую терапию твердых тканей зуба, аэрозольные ингаляции или полоскания рта 0,1 % раствором диуцифона для коррекции секреторного иммунитета полости рта. редукция кариеса составила 59,71 %. Однако самый высокий профилактический эффект отмечен в группе с I степенью – 76,47 %, что свидетельствует о необходимости ранней диагностики и профилактики основных стоматологических заболеваний у детей с гипотиреозом.

В работе, посвященной комплексному лечению ЗЧА у детей с диффузным нетоксическим зобом [34] автор предлагает комплекс лечебно-профилактических средств при ортодонтическом лечении, включающий макро- и микроэлементы и витамины, гликозаминогликаны с хондроитинсульфатом, кальцийсодержащие препараты, йодид калия, адаптогены (Витрум Перфоменс, Терафлекс, остеобиос, Кальцикор, йодид калия, эхинацея композитум С). Автор отмечает снижение степени воспаления в тканях пародонта у детей по

значению индекса РМА в 2,5 раза, изучение гигиенического состояния полости рта проводилась по индексам Silness-Loe, Stallard.

Таким образом, высокая поражаемость популяции эндокринными заболеваниями, и чаще всего заболеваниями щитовидной железы, значительные нарушения нейро-эндокринной системы при этом, нарушения липидного обмена, системы антиоксидантной защиты, особенности возникновения и протекания основных стоматологических заболеваний на фоне этой патологии обусловили актуальность выбранной нами темы исследования и необходимость разработки адекватных и оптимальных методов профилактики и лечения стоматологической патологии.

### **Выводы к разделу 1:**

- Гипотиреоз, особенно у детей, приводит к значительным нарушениям всех защитных систем организма, существенно ухудшает стоматологический статус и требует своевременного эффективного лечения.

- Исследования влияния диффузного нетоксического зоба на различные показатели стоматологического статуса детей и клинико-лабораторная диагностика при этом практически отсутствуют.

- Вопросы профилактики и лечения основных стоматологических заболеваний, в частности кариеса зубов, у детей с диффузным нетоксическим зобом разработаны недостаточно. Необходимы разработка и внедрение в практическую стоматологию комплексных методов профилактики осложнений основных стоматологических заболеваний при гипотиреозе.



## РАЗДЕЛ 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Дизайн исследования

В эпидемиологических обследованиях участвовали 129 детей 6 и 12 лет. Из них 65 – 6 летних, 64 – 12 летних. У 34 детей 6 лет и у 31 ребенка 12 лет эндокринологи установили диагноз диффузный нетоксический зоб (ДНЗ). Для группы сравнения были отобраны 31 ребенок 6 лет и 33 ребенка 12 лет без ДНЗ.

Диагноз ДНЗ ставился эндокринологом на основании данных клинического и лабораторного исследования, которые выполняли на базе эндокринологического отделения 3 детской больницы Первого клинического объединения и эндокринологического отделения республиканской детской клинической больницы г. Симферополя. У всех детей эндокринологи проводили ультразвуковое исследование щитовидной железы, определяли показатели функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы (ТТГ, Т<sub>4</sub>, Т<sub>3</sub>) и уровень кальцийрегуляторных гормонов (ПТГ, КТр, КТн).

В углубленных исследованиях для оценки эффективности комплексной профилактики основных стоматологических заболеваний принимало участие 43 ребенка 6-7 лет (21 - группа сравнения, 22 - основная группа) и 46 детей 12 лет (22 - группа сравнения, 24 - основная группа) с диагнозом ДНЗ, как наиболее распространенном виде гипofункции щитовидной железы. У детей групп сравнения проводили санацию полости рта и профессиональную гигиену. Дети основных групп, кроме базовой терапии получали поэтапно разработанный лечебно-профилактический комплекс для профилактики основных стоматологических заболеваний, согласованный с эндокринологом (табл. 2.1 и табл. 2.2).

**Комплекс профилактики основных стоматологических заболеваний у  
детей с диффузным нетоксическим зобом (I этап)**

Препараты	Сроки	Дозировки	Механизм действия
1	2	3	4
1. Йод-актив, системно, дети 6 и 12 лет (назначается совместно с эндокринологом)	6 месяцев ежедневно 1 раз в году	120 мкг в сутки	Восполняет дефицит йода
2. Селен-актив, системно, дети 12 лет (назначается совместно с эндокринологом)	1 месяц	0,5 таблетки в сутки	Антиоксидантный, повышает иммунитет, регулирует гормональную активность щитовидной железы, синтезирует оксигемоглобин
3. Лецитин-2, системно, дети 6 и 12 лет (лецитин + цитрат Са)	1 месяц	1 таблетка в сутки (6 лет), 2 таблетки в сутки (12 лет)	Противовоспалительный, адаптогенный, остеотропный, антиоксидантный
4. Местно: а) зубная паста R.O.C.S. kids (6 лет), зубная паста R.O.C.S. teens (12 лет)	1 месяц  1 месяц	2 раза в день  2 раза в день	Реминерализующий (оптимальное соотношение Са / Р)

## Продолжение табл. 2.1

1	2	3	4
б) ополаскиватель R.O.C.S.	1 месяц	2 раза в день после еды	Реминерализующий
в) аппликации «Кальцикор» с каппой	1 месяц	на ночь 10-15 мин.	Стимулирование остеогенеза, пребиотик, адаптоген

Примечание: профилактика проводится 2 раза в году в течение 2 лет

Таблица 2.2

**Комплекс профилактики основных стоматологических заболеваний у  
детей с диффузным нетоксическим зобом (II этап)**

Препараты	Сроки	Дозировки	Механизм действия
1	2	3	4
1. Биотрит-Дента, системно	1 месяц после I этапа	6 лет – 1 табл. в сутки, 12 лет – 2 табл. в сутки утром и вечером	Адаптогенный, антиоксидантный, противовоспалительный, реминерализующий
2. Цинктерал	1 месяц после I этапа	1 таблетка в сутки	Нормализует активность щелочной фосфатазы, сохраняет структуру белков и клеточных мембран
3. Местно: а) зубная паста Lacalut kids (6 лет), зубная паста Lacalut teens (12 лет)	1 месяц  1 месяц	2 раза в день  2 раза в день	Реминерализующий

1	2	3	4
б) ополаскиватель Лизодент (6 лет),  Listerine-Zero (12 лет)	1 месяц  1 месяц	1-2 раза в день  2 раза в день	Противовоспалительный

Примечание: Профилактика проводилась 2 раза в году в течение 2 лет.

*Биологически активная пищевая добавка "Йод-Актив".* (Приказ МЗ Украины от 09.11.05 № 590. Код классификации УКТЗЕД или ДКПП 2106909890). Производитель: ВАТ "Диод", Россия. Органическое соединение йода, встроенного в молекулу молочного белка, аналог природного соединения йода. При дефиците йода – активно усваивается, а при избытке – выводится из организма, не поступая в щитовидную железу. Это происходит благодаря тому, что йод отщепляется от молочного белка под действием ферментов печени, которые вырабатываются при недостатке йода. Когда йода в организме достаточно, эти ферменты не вырабатываются и "Йод-актив" выводится естественным путем, не всасываясь в кровь. Состав: 1 таблетка ЙОД-АКТИВ содержит: 50 мкг йода.

*Биологически активная пищевая добавка „Селен-Актив” „SELEN-ACTIVE”.* Приказ МЗ Украины от 09.11.05 №590. Код классификации УКТЗЕД или ДКПП 2106909890. Производитель: ВАТ "Диод", Россия. Состав и форма выпуска: 1 таблетка содержит 50 мкг селена и 50 мг витамина С. Селен-актив обеспечивает оптимальную и постоянную антиоксидантную защиту. В зависимости от потребности организма "Селен-актив" работает либо как источник селена, либо как самостоятельный антиоксидант. Если в организме недостаток селена, то из биомолекулы начинает высвобождаться селен, активизируя ферменты-антиоксиданты в организме. Недостаток селена снижает иммунитет и работоспособность и приводит к развитию сердечно-сосудистых и

онкологических заболеваний, накоплению тяжелых металлов и преждевременному старению, сахарному диабету и болезням суставов. Селен предохраняет от отравлений свинцом, кадмием, ртутью, табачным дымом и выхлопными газами. Он предотвращает разрушение и некроз печени, выводя из организма тяжелые металлы. Аллергические заболевания и риск развития бронхиальной астмы тесно связаны с обменом селена.

*Диетическая добавка из подсолнечника ЛЕЦИТИН-2.* Вырабатывается согласно ТУ У 15.8 – 13903778-82-2000. Заключение МЗ Украины №5.08.07/630 от 23.02.2000 г. Лецитин-2 представляет собой гармоничное сочетание лецитина подсолнечного и цитрата кальция. Композиция оптимально сбалансирована по составу. Это обеспечивает полноценное усвоение кальция и при пониженной кислотности желудочного сока, и при заболеваниях печени и желчного пузыря, когда нарушено всасывание и усвоение кальция вследствие вторичного гиповитаминоза D. Лимоннокислый кальций имеет высокую биодоступность и самое большое сродство к костной ткани, не вызывает кальциноза сосудов и камнеобразования в мочевыводящих и желчевыводящих путях. Лецитин является источником органического фосфата, который в присутствии кальция превращается в организме в гидроксиапатит – основной минерал костной ткани. Кроме того, лецитин является активатором ферментов, отвечающих за минерализацию костей и зубов. Препарат улучшает функциональное состояние печени, улучшает всасывание витаминов А, Д, Е, К, нормализует обмен веществ, снижает аллергические проявления.

*Диетическая добавка, содержащая экстракт корня цикория и цитрат кальция «Кальцикор».* Изготовлен в виде геля для аппликаций с каппой. Вырабатывается согласно ТУ У 15.8-13903778-039:2007. Заключение МЗ Украины № 05.03.02 – 06/40697 от 10.08.2007 г. В состав Кальцикора входят биологически активные вещества из корня цикория, цитрат кальция и вспомогательные композиционные вещества, необходимые для таблетирования. Обеспечивает дополнительное поступление в организм витаминов, гликозидов, органических кислот, фенольных соединений,

фруктоолигосахаридов. Входящий в состав Кальцикора цитрат кальция является наиболее легкоусвояемой формой кальция, присутствие которого в препарате усиливает лечебно-профилактические эффекты цикория. Обладает широким спектром биологического действия (антиоксидантное, мембранопротек-торное, пребиотическое, остеотропное, противоязвенное, антистрессовое и др.).

*Биологически активная добавка «БИОТРИТ-ДЕНТА».* Вырабатывается согласно ТУ У 013903778-45-97. Заключение МЗ Украины 5.02.28/В-281 от 03.7.1997 г. Состав: биотрит, лецитин, аскорбиновая кислота, кальция цитрат, натрий фтористый, декаметоксин. Предотвращает кариес зубов и стимулирует процесс минерализации костной ткани. Препарат непосредственно воздействует на механизмы минерализации эмали и дентина зубов, повышая их устойчивость к кариесогенным факторам. Нормализует минеральный обмен в крови, что особенно важно для растущего организма, устраняет кровоточивость десен, улучшает и стабилизирует состояние тканей пародонта на длительный период.

*Цинктерал (Zincteral).* Свидетельство UA/8359/01/01 от 09.04.2013 до 09.04.2018 г. Производитель: Польша. Препарат цинка, способствующий восполнению дефицита данного микроэлемента в организме. Цинк в организме входит в состав ряда ферментных систем, регулирующих обменные процессы, в том числе цинк принимает участие в углеводном обмене и процессе синтеза белков. Достаточное количество цинка в организме необходимо для нормальной активности более 200 ферментов (включая карбоангидразу, алкогольдегидрогеназу, щелочную фосфатазу, карбоксипептидазу А и РНК-полимеразу), а также для сохранения структуры белков, нуклеиновых кислот и клеточных мембран. Цинк способствует развитию и росту клеток, поддержанию нормальной функции иммунной и зрительной системы, а также вкусового восприятия и обоняния. Цинк оказывает влияние на поддержание уровня витамина А в крови, увеличивает время действия инсулина и способствует его накоплению в тканях. Обладает профилактическим и

лечебным действием при воспалительных состояниях. Цинк кумулируется в эритроцитах, лейкоцитах, мышках, коже, костной ткани, печени, почках, сетчатке, а также поджелудочной и предстательной железе.

Повторное клинико-лабораторное обследование осуществляли после проведения лечебно-профилактических мероприятий через 6, 12 и 24 месяца.

Экспериментальные исследования включали в себя 2 этапа. На 1-м этапе моделировался гипотиреоз на 10 белых крысах линии Вистар (самки, 5 месяцев, средняя живая масса  $210 \pm 18$  г), которые получали с питьевой водой перхлорат натрия ( $\text{NaClO}_4$ ) в концентрации 1 %. Продолжительность эксперимента составила 6 недель (42 дня). Умерщвление животных осуществляли под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. У крыс выделяли нижнюю челюсть для подсчета кариозных полостей и определения степени атрофии альвеолярного отростка [112], и верхнюю челюсть для определения в костной ткани активности фосфатаз [192] и эластазы [93], а также выделяли пульпу резцов для определения активности щелочной (ЩФ) и кислой (КФ) фосфатаз [192] и для расчета минерализующего индекса (соотношение ЩФ/КФ) [173]. Контрольная группа (10 крыс) получала диету вивария.

На втором этапе экспериментальных исследованиях было использовано 40 крыс линии Вистар (самки, 5 месяцев, живая масса  $210 \pm 18$  г), в котором на сочетанной модели гипотиреоза и кариеса зубов изучалась эффективность профилактического комплекса. Схема распределения экспериментальных животных по группам была следующей: 1 группа – диета вивария,  $n=10$ ; 2 группа – кариесогенный рацион (КР),  $n=10$ ; 3 группа – модель гипотиреоза + КР; 4 группа – модель гипотиреоза + КР + комплекс.

После моделирования патологии зоба, начиная с 22-го дня, крысам 4-й группы вводили внутривентрикулярно на протяжении 3 недель раствор йодида калия (KI) в дозе 20 мкг/кг, препараты «Йод-актив», «Селен-актив», «Лецитин-2». Последующие 3 недели животные получали «Биотрит-Дента» и

«Цинктерал». Через 6 недель животных выводили из эксперимента под тиопенталовым наркозом путем вскрытия магистральных сосудов сердца.

У крыс выделяли нижнюю челюсть для подсчета кариозных полостей и определения степени атрофии альвеолярного отростка, сыворотку крови – для определения активности каталазы, общей протеолитической активности (ОПА), содержания малонового диальдегида (МДА), пульпу резцов и альвеолярный отросток – для определения активности фосфатаз. Гомогенаты пульпы готовили из расчета 5 мг/мл физиологического раствора.

## 2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинические методы исследования. Клиническое обследование включало сбор субъективных данных и объективные методы исследования. При сборе анамнеза акцентировали внимание на длительность основного заболевания, режим диспансерного наблюдения у эндокринолога, уточнялись сроки проведения УЗИ при исследованиях щитовидной железы, использования йод-содержащих препаратов.

При общем осмотре обращали внимание на соответствие уровня физического развития возрасту, тип телосложения. Определяли полноценность функции дыхания, глотания, речи.

В процессе клинического обследования оценивали состояние твердых тканей зубов по индексам кп, кпп, КПУ<sub>з</sub> и КПУ<sub>п</sub>, гигиеническое состояние полости рта по индексам Silness-Loe, Stallard, а тканей пародонта по индексам РМА %, кровоточивости, Шиллера-Писарева, зубного камня [178].

*Silness Loe.* Определение количества мягкого зубного налета в придесневой области на 4-х поверхностях зуба с помощью зонда:

0 – налет отсутствует;

1 – налет не определяется визуально, небольшое количество мягкого налета на кончике зонда;

2 – большое количество мягкого налета на кончике зонда;



3 – налет определяется в придесневой области даже визуально.

*K. Stallard.* Определение площади зубной бляшки по окрашиванию вестибулярных поверхностей и язычных поверхностей зубов:

0 – нет окрашивания;

1 – окрашивается не более 1/3 поверхности коронки;

2 – окрашивается от 1/3 до 2/3 поверхности коронки;

3 – окрашивается более 2/3 поверхности коронки.

*PMA % (в модификации Parma).*

0 – отсутствие воспаления;

1 – воспаление только десневого сосочка;

2 – воспаление маргинальной части десен;

3 – воспаление альвеолярной части десен.

Индекс PMA % рассчитывают по формуле:

$$PMA = (\text{сумма баллов} / 3 \times \text{число зубов}) \times 100 \%$$

(0 % – норма; до 30 % – легкая степень тяжести; 31-60 % – средняя степень тяжести; 61% и выше – тяжелая степень тяжести).

*Определение симптома кровоточивости (модификация Mühnemann H.P., Son S.).* Проводится методом зондирования десневой борозды:

0 – нет кровоточивости;

1 – точечное кровоизлияние;

2 – появление пятна;

3 – межзубной промежуток заполнен кровью.

*Проба Шиллера-Писарева.* Определение степени воспалительного процесса по интенсивности окрашивания тканей десны йодсодержащим раствором:

1 – соломенно-желтое окрашивание;

2 – светло-коричневое окрашивание;

3 – темно-бурое окрашивание.

Слизистую десны смазывают раствором, содержащим 1 г кристаллического йода, 2 г калия йодида и 40 мл дистиллированной воды, при этом окраска ее варьирует в зависимости от интенсивности воспалительных явлений. По интенсивности окрашивания различают отрицательную пробу (соломенно-желтое окрашивание), слабо положительную (светло-коричневое), положительную (темно-бурое). Динамика пробы до и после лечения позволяет судить об эффективности противовоспалительной терапии. В основной группе и группе сравнения детей с углубленным исследованием прокрашивание десны раствором Шиллера-Писарева определялась спектроколориметрически с количественной оценкой изменения при этом коэффициента отражения света.

*Определение зубного камня*. Проводится методом зондирования – по наличию шероховатости при скольжении зонда вдоль поверхностей коронки, шейки и корня зуба:

- 0 – отсутствие зубного камня;
- 1 – наддесневой зубной камень;
- 2 – наличие зубного камня в придесневой области;
- 3 – наличие поддесневого зубного камня.

2.2.2. Биохимические методы исследования. По окончании эксперимента крыс умерщвляли под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. У крыс выделяли нижнюю челюсть для подсчета кариозных полостей и определения степени атрофии альвеолярного отростка [63], и верхнюю челюсть для определения в костной ткани активности фосфатаз [192] и эластазы [93], а также выделяли пульпу резцов для определения активности щелочной (ЩФ) и кислой (КФ) фосфатаз [94, 192] и для расчета минерализующего индекса (соотношение ЩФ/КФ) [173].

Биохимические показатели ротовой жидкости детей определяли в соответствии с методическими указаниями [42]. При этом определяли активность протеолитического фермента эластазы по гидролизу синтетического субстрата [267], содержание малонового диальдегида (МДА) по реакции с

тиобарбитуровой кислотой [161], активность уреазы по расщеплению мочевины и при использовании реактива Несслера [39], активность лизоцима бактериолитическим методом с использованием ацетонового порошка *M. lysodeicticus* [92]. Кроме того, в слюне пациентов определяли содержание кальция, магния и неорганического фосфора [42].

Определение активности уреазы в ротовой жидкости проводили методом, основанным на способности этого фермента расщеплять мочевину до аммиака, который с реактивом Несслера даёт жёлтое окрашивание. Интенсивность окраски пробы прямо пропорциональна активности уреазы, которую выражали в микромолях аммиака, образовавшегося за 1 минуту в 1 мл ротовой жидкости.

Определение активности лизоцима в ротовой жидкости проводили бактериологическим методом, основанном на способности лизоцима лизировать бактерии. При взаимодействии лизоцима с субстратом *Micrococcus lysodeikticus* наблюдается просветление субстрата, которое регистрируют спектрофотометрически. Степень просветления пропорциональна активности лизоцима, которую выражали в ед/мл ротовой жидкости.

Лизоцим слюны в % активности определяли бактериолитическим методом Горина и др. (1971) в модификации Левицкого и Жигиной [92].

Необходимые реактивы:

1. Фосфатный буфер 0,1М, рН 6,2.
2. Ацетоновый порошок бактерий *Micrococcus Lysodeikticus* (штамм 2665).
3. Субстрат 10 мг ацетонового порошка бактерий , суспендированный в 50 мл фосфатного буфера в гомогенизаторе при 2500 оборотов в минуту.

В кювету спектрофотометра снабженную термостатирующим устройством для поддержания температуры  $+30^{\circ}\text{C}\pm 0,1^{\circ}\text{C}$  вносят 3 мл субстрата, прогревают до  $30^{\circ}\text{C}$  в течение 5-6 минут, затем прибавляют 0,1 мл раствора лизоцима (или любой биосреды) и включают секундомер. Записывают

показания спектрофотометра при длине волны 570 нм на 1, 3 и 6 минутах. Активность рассчитывают по формуле:

$$A = \frac{\Delta E \times 3,1 \times n}{\Delta t}$$

где А – активность в ед/мл (1 единица – это изменение оптической плотности на 1 единицу за 1 минуту)

$\Delta E$  – разность экстинкций между 6 и 1, либо 3 и 1 минутами

n – разведение раствора лизоцима

$\Delta t$  – время исследования (2 или 5 минут).

Активность каталазы в ротовой жидкости определяли при помощи метода, основанного на способности перекиси водорода, не прореагировавшей с каталазой, соединяться с солями молибдена в стойкий оранжевый комплекс. Интенсивность окраски пропорциональна активности каталазы, которую выражали в милликаталах/л ротовой жидкости. Метод определения каталазы в слюне основан на способности перекиси водорода расщепляющейся в присутствии каталаз соединяться с солями молибдена в стойкое комплексное соединение оранжевой окраски.

Необходимые реактивы:

1. 4% раствор молибдата аммония: 4 г молибдата аммония довести до 100 мл дистиллированной водой.
2. 0,03% раствор перекиси водорода: 0,09 мл 33% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> довести до 100 мл дистиллированной водой.
3. 0,05 М трис-НСl, рН 7,8: 6,06 г трис-(оксиметил)-аминометана растворяют в 500 мл дистиллированной воды, доводят рН до 7,8 с помощью HCl (концентрированной) и в мерной колбе дистиллированной водой до 1000 мл.

В ходе определения в пробирки наливают по 2 мл 0,03% раствора перекиси водорода. Реакцию запускают добавлением 0,1 мл либо сыворотки крови либо ротовой жидкости. Реакцию останавливали строго по секундомеру через 10 минут добавлением 1 мл 4% молибдата аммония. Интенсивность

развившейся окраски измеряют на спектрофотометре при длине волны 410 нм (лампа накаливания) против контрольной пробы, в которую вместо перекиси водорода вносят 2 мл дистиллированной воды. На каждую опытную пробу ставят контроль.

Расчет:

$$E = \frac{(A_{хол} - A_{оп})}{V_t} (\text{мкат} / \text{л})$$

где E – активность каталазы ( в мкат/л)

V – объем вносимой пробы – 0,1 мл

t – время инкубации – 600 с

Содержание малонового диальдегида определяли при помощи реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. При этом образуется окрашенный триметиловый комплекс. Концентрация малонового диальдегида пропорциональна экстинкции в реакционной среде исследуемой пробы, выражали в микромолях/л ротовой жидкости.

Активность эластазы оценивали по гидролизу синтетического субстрата N-t-BOC-L-alanin-p-nitrophenyl ester (Германия «Sigma»). Под действием эластазы от субстрата отщепляется п-нитрофенол, дающий желтое окрашивание, интенсивность которого пропорциональна активности фермента. Активность эластазы выражали в нанокаталах на 1 л ротовой жидкости, 1 катал – это активность эластазы, катализирующая отщепление 1 моля п-нитрофенола.

Активность щелочной и кислой фосфатаз определяли при помощи субстрата п-нитрофенилфосфата. При воздействии фосфатаз костной ткани от субстрата отщепляется п-нитрофенол, имеющий в щелочной среде жёлтый цвет. Интенсивность окраски пропорциональна активности фермента. Активность ферментов выражали в милликаталах на 1 л ротовой жидкости (мкат/л). За 1 катал принимали активность фермента, способную образовать 1 моль п-нитрофенола.

2.2.3. Клинико-лабораторные методы исследования.  
Оценка стабильности pH ротовой жидкости ( $\Delta$ pH), как один из показателей

уровня неспецифической резистентности в организме и в полости рта в частности, проводилась по методу Деннга О.В. и др. [136, 73]. Измерения рН проводятся непосредственно после забора смешанной слюны с помощью иономера по стандартной методике, как минимум на пяти пробах слюны, взятых у пациента. По полученным пяти значениям рН<sub>i</sub> рассчитывается:

– среднеарифметическое значение:

$$\text{pH}_{\text{cp}} = \frac{\sum_{i=1}^n \text{pH}_i}{5}; \quad (2.1)$$

– доверительный интервал отклонения этой величины от среднего ее значения:

$$\Delta \text{pH} = t_{5;0,95} \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^5 (\Delta \text{pH}_i)^2}{5(5-1)}}, \quad (2.2)$$

где  $t_{5; 0,95}$  – коэффициент Стьюдента для 5 измерений и 0,95 доверительной вероятности;  $\Delta \text{pH}_i$  – отклонения значений рН<sub>i</sub> от среднеарифметического, т.е. рН<sub>i</sub>–рН<sub>ср</sub>; относительный доверительный интервал отклонения этой величины  $\Delta \text{pH}/\text{pH}_{\text{ср}}$ .

Спектроколориметрические исследования твердых тканей зубов и тканей пародонта проводились *in vivo* [137, 138, 134, 57]. При этом производилась оценка кислоторезистентности эмали зубов, которая была основана на количественной спектроколориметрической оценке насыщенности цвета зубов после обработки их 0,1 % раствором HCl (30 сек.) и затем раствором метиленовой сини (ТЭР-тест) [134]. Перед проведением измерений зубы очищаются с помощью зубной щетки-насадки для углового наконечника и гигиенической зубной пасты. Затем на вестибулярную поверхность коронковой части зуба на 1,5...2 мм выше режущего края на 30 секунд накладывается диск из фильтровальной бумаги, пропитанный 0,1N раствором соляной кислоты, диаметром 4 мм. После удаления диска остатки кислоты смываются, зуб высушивается ватным тампоном и воздухом и на место протравки на 3 минуты

наносится капля 1%-го водного раствора метиленовой сини. Затем краситель удаляют сухим ватным тампоном, к окрашенному участку зуба прижимается входное отверстие фокона и нажимается кнопка включения лампы-вспышки. Автоматически обработанные микропроцессором результаты выводятся на печать.

Спектроколориметрические исследования тканей пародонта позволяют оценить состояние микрокапиллярного русла десны десны, возникновение и вид функциональной гиперемии под действием регламентированной жевательной нагрузки (ЖН), которая определяется состоянием клеток организма и их способностью реагировать на факторы воздействия, состоянием капилляров, тонусом сосудов, адекватной вазомоторной реакцией. Метод основан на том, что кровоток в десне составляет 70 % от общего кровообмена тканей пародонта. В случае интактного пародонта ЖН всегда вызывает положительную гиперемию, которая заключается в увеличении на определенное время кровенаполнения в артериальной и венозной части микрокапиллярного русла. При этом наблюдается, как правило, незначительная барьерная проницаемость слизистой десны для раствора Шиллера-Писарева (Ш-П), высокая концентрация оксигемоглобина и отсутствие метгемоглобина в крови. При наличии воспалительных процессов, в том числе и скрытых, в тканях пародонта кровообмен в капиллярном русле под действием жевательной нагрузки уменьшается и зависит от степени воспаления. При этом отмечается повышенная барьерная проницаемость для красителей, наличие реакций на гликоген, сниженная концентрация оксигемоглобина. Все оптические и цветовые параметры при этом фиксируются в координатах цвета и в виде спектрального распределения коэффициента отражения света [137, 138]. Метод исследований и диагностики состояния слизистой полости рта и ее барьерной проницаемости позволяет разделить два механизма ее окрашивания и получить количественные цветовые характеристики, связанные как с проницаемостью тканей пародонта (изменения коэффициента отражения света  $R$  на  $\lambda = 460$  нм), так и наличием в ней гликогена (изменения  $R$  на  $\lambda = 660$  нм). Другими словами,

метод позволяет фиксировать по цвету количественно как самые ранние стадии воспаления, связанные с нарушением барьерных свойств пародонта, (например, в результате нарушения взаимодействия системы гиалуроновая кислота-гиалуронидаза [48], уменьшения ороговения эпителия [47]), так и отслеживать количественно динамику развитого воспалительного процесса, сопровождающуюся изменением в тканях пародонта количества гликогена.

Под воздействием механической нагрузки при жевании в тканях пародонта возникает функциональная гиперемия, обеспечивающая эргономику усиленной работы клеток. Эта гиперемия по продолжительности и величине зависит от функционального состояния сосудов пародонта, величины и продолжительности нагрузки [53, 96]. Исследования проводились натощак, непосредственно после 10 минутного жевания жевательной резинки. В предлагаемом методе функциональная гиперемия и ее снятие оценивались по изменению цветовых параметров десны, определяемых кровенаполнением ее обменных капилляров (70 % кровотока тканей пародонта приходится на капилляры).

Электрометрические показатели твердых тканей зубов (электрическая проводимость их) определяли с помощью прибора «Дент-Эст 1» [95].

Все результаты исследований обрабатывались статистически с помощью программы STATISTICA 6.1 для оценки погрешностей и достоверности результатов.

### **Выводы к разделу 2:**

- Обоснован выбор цели работы и поставленных задач.
- Приведены характеристика и дизайн экспериментальных и клинических исследований.
- Приведены характеристики использованных препаратов и методов воздействия, обоснование и методика их использования.
- Описаны выбранные методы исследований, использованные в работе.

Материалы раздела опубликованы в работах [1-8] списка опубликованных работ в автореферате диссертации.



### РАЗДЕЛ 3

## СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ДЕТЕЙ С ГИПОФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Проведенные эпидемиологические обследования показали, что у детей с гипотиреозом щитовидной железы наблюдалась повышенная распространенность и интенсивность кариеса временных и постоянных зубов в обеих возрастных группах (6-7 и 12 лет, 129 человек). Соответствующие данные представлены в таблице 3.1, а среднее значение по Украине этих показателей для сравнения приведено в таблице 3.2 для сравнения.

Таблица 3.1

#### Распространенность, интенсивность и структура поражений кариесом зубов у детей 6-7 и 12 лет со сниженной функцией щитовидной железы

Показатели	Возраст детей			
	гипотиреоз		здоровые	
	6-7 лет n=34	12 лет n=31	6-7 лет n=31	12 лет n=33
кп <sub>з</sub>	5,94±0,58	0,45± 0,03	2,27±0,13	0,24±0,03
кп <sub>п</sub>	6,06±0,61	0,49± 0,04	2,39±0,26	0,30±0,02
к	4,19± 0,49	0,42± 0,03	1,25±0,15	0,12±0,01
п	1,8± 0,17	0,06±0,001	1,180±0,015	0,200±0,017
Осложненный	1,47± 0,15	0,42±0,02	0,15±0,01	0,030±0,005
КПУ <sub>з</sub>	1,34±0,19	6,42±0,79	0,24±0,02	2,09±0,20
КПУ <sub>п</sub>	1,37±0,18	7,52± 1,1	0,30±0,02	2,27±0,23
К	0,97± 0,09	4,97± 0,67	0,060±0,005	0,12±0,01
П	0,4±0,05	2,16±0,36	0,24±0,02	1,36±0,17
У	0	1,39±0,08	0	0,090±0,010
Осложненный	0	1,06± 0,05	0	0
Распространенн.	98%- кп <sub>з</sub> ; 64,7 % - КПУ <sub>з</sub>	98%	61,3 % – кп <sub>з</sub> ; 22,6 % – КПУ <sub>з</sub>	84,8 %

**Распространенность и интенсивность поражений кариесом зубов  
у детей 6-7 и 12 лет в Украине**

Возраст	КП <sub>3</sub>		КПУ <sub>3</sub>	
	Распространенность, %	Интенсивность	Распространенность, %	Интенсивность
6-7 лет	87,62	4,58±0,5	26,23	0,50±0,06
12 лет	71,62	2,45±0,33	71,62	2,90±0,31

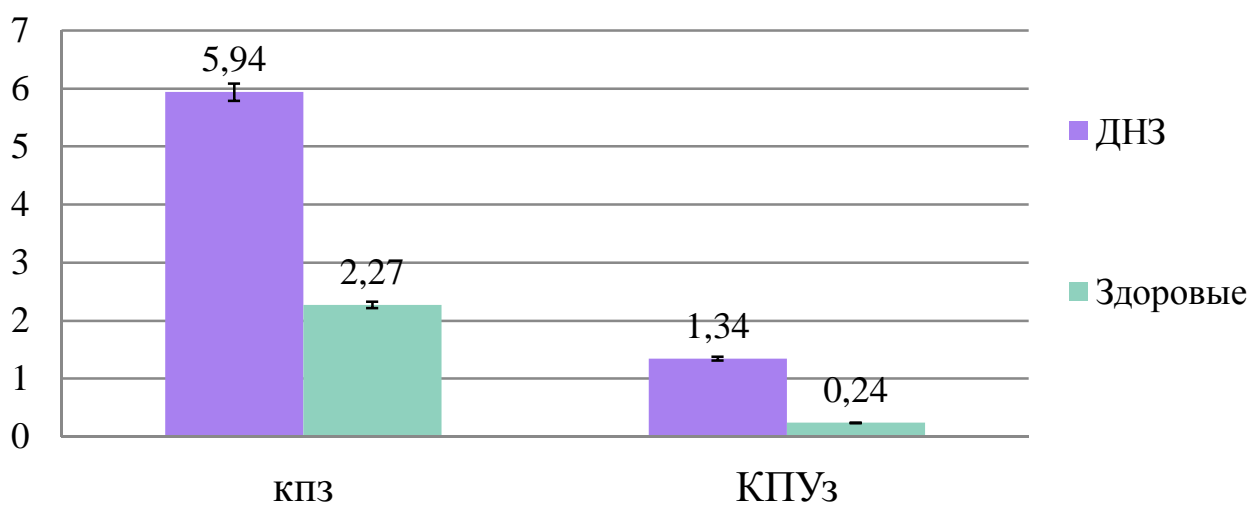


Рис. 3.1. Соотношение интенсивности кариеса зубов во временном и постоянном прикусе у детей 6-7 лет с ДНЗ

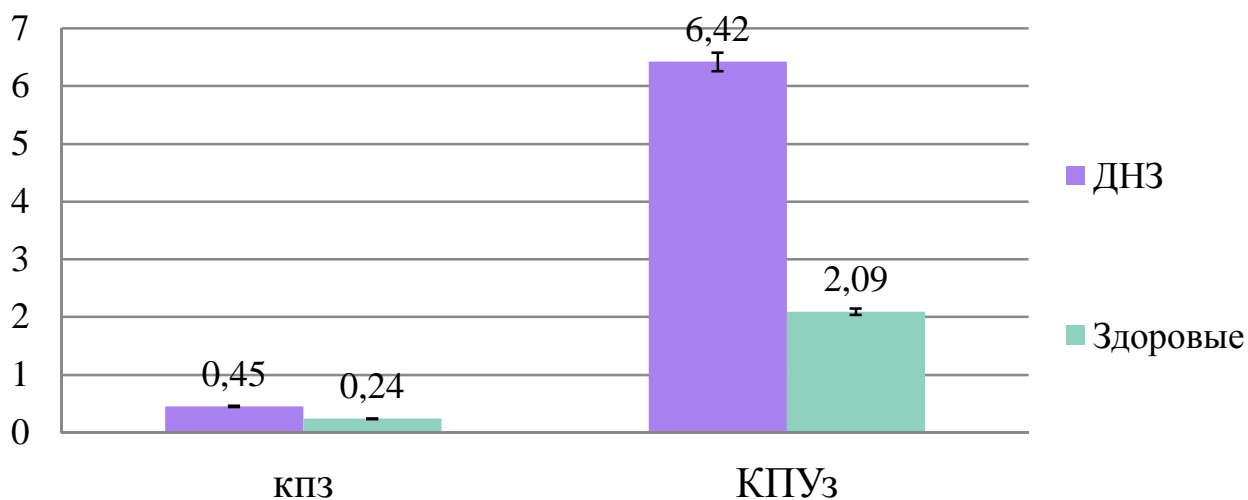


Рис. 3.2. Соотношение интенсивности зубов во временном и постоянном прикусе у детей 12 лет с ДНЗ

Обращает на себя внимание, что в 6-летнем возрасте у детей с ДНЗ интенсивность поражения кариесом зубов составляла  $5,94 \pm 0,58$  и в 2,6 раза была выше, чем у здоровых детей Крыма этого возраста ( $КПз = 2,27 \pm 0,13$ ). Этот показатель был на 29,7 % выше, чем в среднем по Украине у 6-летних детей ( $кпз = 4,58 \pm 0,5$ ). В тоже время индекс КПУз у детей с ДНЗ в 6 лет был в 5,6 раза выше ( $КПУз = 1,34 \pm 0,19$ ), чем у детей без ДНЗ в Крыму ( $КПУз = 0,24 \pm 0,02$ ) и в 2,7 раза выше, чем в среднем по Украине ( $КПУз = 0,50 \pm 0,06$ ) (табл. 3.1, 3.2).

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения профилактических мероприятий при наличии ДНЗ у детей уже в дошкольном возрасте (рис. 3.1 и 3.2).

У 12-летних детей с ДНЗ индекс КПУз был в 3,1 раза выше ( $КПУз = 6,42 \pm 0,79$ ), чем у 12-летних детей Крыма без ДНЗ ( $КПУз = 2,09 \pm 0,20$ ) и в 2,6 раза выше, чем в среднем по Украине ( $КПУз = 2,45 \pm 0,33$ ) (табл. 3.1, 3.2).

У детей обеих возрастных групп с гипотиреозом также наблюдался более низкий уровень гигиены полости рта, чем у здоровых детей, хотя с возрастом и наблюдалось некоторое улучшение гигиенических показателей (табл. 3.3).

Таблица 3.3

**Состояние гигиены полости рта у детей со сниженной функцией щитовидной железы**

Заболевание	Возраст, лет	Silness-loe, баллы	Stallard, баллы
Гипотиреоз, n=65	6-7	$1,61 \pm 0,16$	$2,08 \pm 0,20$
	12	$1,45 \pm 0,16$	$1,63 \pm 0,15$
Здоровые, n=64	6-7	$1,23 \pm 0,13$	$1,55 \pm 0,15$
	12	$1,14 \pm 0,11$	$1,45 \pm 0,15$
Среднее по Украине, n=1200	6-7	$1,27 \pm 0,12$	$1,62 \pm 0,15$
	12	$1,16 \pm 0,11$	$1,42 \pm 0,15$

Кроме того, результаты исследования свидетельствуют о том, что у детей с гипотиреозом частота воспалительных заболеваний тканей пародонта

превышает показатель группы практически здоровых детей (табл. 3.4). Так индекс РМА % в 6-7 лет почти в 2 раза превышает этот показатель у детей без этой патологии и 1,3 раза среднее значение по Украине, а в 12 лет соответственно в 1,3 и 1,1 раза (табл. 3.4).

Таблица 3.4

**Состояние тканей пародонта у детей  
со сниженной функцией щитовидной железы**

Диагноз	Возраст	РМА %	Кровото- чивость	Проба Шиллера- Писарева	СРITN	Зубной камень
Гипотиреоз, n=65	6-7	20,02± 2,10	0,21±0,02	1,52±0,15	0,48±0,02	0,14±0,01
	12	22,3±2,0	0,29±0,03	1,48±0,15	0,52±0,06	0,15±0,01
Здоровые, n=64	6-7	11,2±1,0	0,15±0,014	1,22±0,12	0,22±0,02	0,05±0,003
	12	17,4±1,5	0,17±0,015	1,3±0,13	0,29±0,03	0,07±0,01
Среднее по Украине	6-7	16,01±1,8	0,16±0,02	1,43±0,15	0,31±0,02	0,08±0,01
	12	20,72±2,3	0,20±0,02	1,45±0,15	0,33±0,03	0,10±0,01

**Выводы к разделу 3:**

– Полученные результаты свидетельствуют о существенном влиянии на стоматологический статус детей эндокринных нарушений в организме.

– Наличие у детей сниженной функции щитовидной железы приводит к ускорению роста интенсивности поражения кариесом зубов в постоянном прикусе (отношение индексов кп<sub>з</sub> у детей в 6-7 лет с ДНЗ и здоровых составляло 2,6 раза, а индексов КПУ<sub>з</sub> – в 5,6 раза).

– Полученные данные свидетельствуют о необходимости повышения эффективности профилактики и лечения у них основных стоматологических заболеваний.

Материалы раздела опубликованы в работах [1, 6] списка опубликованных работ в автореферате диссертации.

## РАЗДЕЛ 4

### ОБОСНОВАНИЕ КАРИЕСПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АДАПТОГЕННЫХ И ОСТЕОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

В таблице 4.1 представлены результаты исследования на 1-м этапе эксперимента состояния зубо-челюстной системы крыс, у которых воспроизводили гипотиреоз. Из этих данных видно, что гипотиреоз вызывает достоверное увеличение степени атрофии альвеолярного отростка и существенный рост кариозных поражений зубов.

Таблица 4.1

#### Состояние зубо-челюстной системы крыс с экспериментальным гипотиреозом (все группы по 10 голов)

Показатели	Контроль	Опыт
Степень атрофии альвеолярного отростка, %	25,1±0,8	27,9±0,9 p<0,05
Число кариозных поражений на 1 крысу	6,3±0,8	8,3±0,7 p<0,05
Глубина кариозных поражений, баллы	7,3±0,9	9,8±0,9 p<0,02

Примечание: p – показатель достоверности отличий от группы контроля.

В таблице 4.2 показано изменение активности фосфатаз и минерализующего индекса в пульпе зубов крыс с экспериментальным гипотиреозом. Уровень активности этих ферментов обычно свидетельствует о функциональном состоянии пульпы зубов. Наблюдается резкое увеличение активности кислой фосфатазы (индикатор остеокластов), что приводит к резкому (в 11,4 раза) снижению минерализующего индекса пульпы.

В табл. 4.3 представлены результаты исследования ферментов костной ткани альвеолярного отростка верхней челюсти крыс с экспериментальным

гипотиреозом. Видно, что гипотиреоз увеличивает активность ферментов эластазы на 20,5 %, кислой фосфатазы на 56,1 % и увеличивает активность щелочной фосфатазы на 28,9 % (вероятно, компенсаторная реакция по интенсификации процессов минерализации на действие патологических факторов). При этом минерализующий индекс все же снижается на 17,6 %.

Таблица 4.2

**Активность фосфатаз и уровень минерализующего индекса пульпы  
зубов крыс с экспериментальным гипотиреозом**

Показатели	Контроль n=10	Опыт n=10
Щелочная фосфатаза, мкат/кг	1,75±0,10	1,40±0,08 p>0,05
Кислая фосфатаза, мкат/кг	0,051±0,004	0,46±0,003 p<0,001
Минерализующий индекс	34,3±0,4	3,0±0,3 p<0,001

Примечание: p – показатель достоверности отличий от группы контроля.

Таблица 4.3

**Активность эластазы, фосфатаз и минерализующий индекс  
в костной ткани альвеолярной кости верхней челюсти крыс  
с экспериментальным гипотиреозом**

Показатели	Контроль n=10	Опыт n=10
Эластаза, мк-кат/кг	3,65±0,44	4,40±0,28 p>0,05
Щелочная фосфатаза, мк-кат/кг	81,75±6,10	105,31±9,27 p<0,05
Кислая фосфатаза, мк-кат/кг	3,51±0,24	5,48±0,51 p<0,05
Минерализующий индекс	23,3±1,8	19,2±1,8 p>0,05

Примечание: p – показатель достоверности отличий от группы контроля.

Таким образом, проведенные нами на первом этапе эксперимента исследования показали глубокие нарушения в зубо-челюстной системе при гипотиреозе, состоящие в снижении минерализующей способности костной ткани и пульпы зубов, что приводит к развитию атрофических процессов в пародонте и кариозных поражений зубов.

Результаты второго этапа эксперимента по оценке эффективности профилактического комплекса, проведенные на сочетанной модели гипотиреоза и кариеса зубов приведены в таблицах 4.4-4.6.

Таблица 4.4

**Кариеспрофилактическое действие лечебно-профилактического комплекса на состояние зубо-челюстной системы крыс с гипотиреозом, получавших кариесогенный рацион ( $M \pm m$ )**

№ группы	Группы	Число кариозных поражений на 1 крысу	Глубина кариозных поражений, баллы	Степень атрофии альвеолярного отростка, %
1	Диета вивария, n=10	3,6±0,4	3,9 ± 0,4	26,2 ± 0,7
2	Кариесогенный рацион (КР), n=10	6,2 ± 0,5 p < 0,05	6,5 ± 0,6 p < 0,05	25,4 ± 0,6 p > 0,3
3	Модель гипотиреоза + КР, n=10	8,6 ± 0,6 p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05	9,2 ± 0,9 p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05	29,6 ± 0,7 p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05
4	Модель гипотиреоза + КР + комплекс, n=10	4,9 ± 0,4 p < 0,05 p <sub>2</sub> < 0,01	5,0 ± 0,5 p > 0,05 p <sub>2</sub> < 0,01	24,9 ± 0,6 p > 0,05 p <sub>2</sub> < 0,01

Примечания: p – показатель достоверности отличий от группы ДВ,

p<sub>1</sub> – от группы КР, p<sub>2</sub> – от группы КР+комплекс

Таблица 4.5

**Влияние лечебно-профилактического комплекса на активность фосфатаз в пульпе резцов крыс с гипотиреозом, получавших кариесогенный рацион ( $M \pm m$ )**

№ группы	Группы	Щелочная фосфатаза, мкат/кг	Кислая фосфатаза, мкат/кг	Минерализующий индекс
1	Диета вивария, n=10	2,05 ± 0,15	0,062 ± 0,006	33,07 ± 2,75
2	Кариесогенный рацион (КР), n=10	1,60 ± 0,13 p < 0,05	0,135 ± 0,013 p < 0,01	11,85 ± 1,44 p < 0,01
4	Модель гипотиреоза + КР, n=10	1,25 ± 0,10 p < 0,01 p <sub>1</sub> < 0,05	0,158 ± 0,13 p < 0,01 p <sub>1</sub> > 0,05	7,91 ± 0,85 p < 0,01 p <sub>1</sub> < 0,05
5	Модель гипотиреоза + КР + комплекс, n=10	2,12 ± 0,17 p < 0,05 p <sub>2</sub> < 0,01	0,086 ± 0,08 p > 0,05 p <sub>2</sub> < 0,01	24,65 ± 1,98 p < 0,05 p <sub>2</sub> < 0,05

Примечания: p – показатель достоверности отличий от группы ДВ,

p<sub>1</sub> – от группы КР, p<sub>2</sub> – от группы КР+комплекс

Таблица 4.6

**Влияние лечебно-профилактического комплекса на биохимические показатели костной ткани альвеолярного отростка нижней челюсти крыс с гипотиреозом, получавших кариесогенный рацион ( $M \pm m$ )**

№ группы	Группы	Активность эластазы, мк-кат/кг	Активность щелочной фосфатазы, мк-кат/кг	Активность кислой фосфатазы, мк-кат/кг	Минерализующий индекс
1	2	3	4	5	6
1	Диета вивария, n=10	2,11 ± 0,20	92,3 ± 6,5	2,48 ± 0,34	37,22 ± 1,68
2	Кариесогенный рацион (КР), n=10	3,42 ± 0,41 p < 0,05	63,1 ± 4,2 p < 0,05	4,93 ± 0,61 p < 0,05	12,80 ± 0,85 p < 0,01



Продолжение табл 4.6.

1	2	3	4	5	6
3	Модель гипотиреоза + КР, n=10	4,75 ± 0,55 p < 0,01 p1 > 0,05	42,7 ± 5,1 p < 0,01 p1 < 0,05	5,58 ± 0,63 p < 0,05 p1 > 0,3	8,55 ± 0,94 p < 0,01 p1 < 0,05
4	Модель гипотиреоза + КР + комплекс, n=10	2,88 ± 0,35 p < 0,05 p2 < 0,05	88,8 ± 6,2 p > 0,3 p2 < 0,01	3,37 ± 0,40 p > 0,05 p2 < 0,05	26,35 ± 1,92 p < 0,05 p2 < 0,01

Примечания: p – показатель достоверности отличий от группы ДВ, p<sub>1</sub> – от группы КР, p<sub>2</sub> – от группы КР+комплекс.

В таблице 4.4 обобщены результаты подсчёта степени атрофии альвеолярного отростка и выраженности кариозного процесса у крыс с экспериментальным гипотиреозом, кариесом зубов и проведения комплексной профилактики. Представленные данные свидетельствуют о достоверном росте числа кариозных поражений на 1 крысу, глубины кариозных поражений и степени атрофии альвеолярного отростка при моделировании сочетания гипотиреоза и кариеса зубов. Применение в 4-й группе крыс профилактического комплекса на фоне сочетанной модели кариеса и гипотиреоза привело к существенному снижению этих показателей и приближения их к показателям группы ДВ.

При сочетанной модели гипотиреоза и кариеса зубов у крыс уменьшалась активность щелочной фосфатазы в пульпе резцов, увеличивалась активность кислой фосфатазы и минерализующий индекс пульпы уменьшался по сравнению с группой ДВ более чем в 4 раза (табл. 4.5). Применение профилактического комплекса в 4-ой группе увеличивало в пульпе резцов крыс активность щелочной фосфатазы в 1,7 раза, уменьшало активность кислой фосфатазы в 1,84 раза и увеличивало минерализующий индекс пульпы в 3,1 раза (табл. 4.5).

**Влияние профилактического комплекса на показатели антиоксидантно-прооксидантной системы в сыворотке крови крыс с гипотиреозом, получавших кариесогенный рацион ( $M \pm m$ )**

Показатели	Группы животных		
	Диета вивария, n=10	Модель гипотериоза + КР, n=10	Модель гипотиреоза + КР + комплекс, n=10
Содержание МДА, мкмоль/л	1,39 ± 0,15	2,47 ± 0,25 p < 0,01	1,58 ± 0,15 p > 0,1 p <sub>1</sub> < 0,05
Активность каталазы, мкат/л	0,280 ± 0,020	0,181 ± 0,015 p < 0,01	0,251 ± 0,021 p > 0,1 p <sub>1</sub> < 0,05
АПИ (каталаза/МДА)×10	2,01 ± 0,15	0,73 ± 0,07 p < 0,05	1,58 ± 0,14 p < 0,01 p <sub>1</sub> < 0,001
ОПА, нкат/л	2,95 ± 0,31	5,57 ± 0,47 p < 0,005	3,52 ± 0,40 p > 0,1 p <sub>1</sub> < 0,05

Примечание. p – показатель достоверности отличий от группы ДВ;  
p<sub>1</sub> – показатель достоверности отличий от группы «Модель гипотериоза + КР».

Кроме того, введение профилактического комплекса крысам на фоне моделирования гипотиреоза и кариеса зубов привело к уменьшению в костных тканях альвеолярного отростка в 2 раза активности эластазы, увеличению более чем в 2 раза активности щелочной фосфатазы, уменьшению в 1,65 раз активности кислой фосфатазы и увеличению в 3,1 раза минерализующего индекса костных тканей, а в сыворотке крови животных привело к уменьшению содержания МДА и общей протеолитической активности в 1,58 раз, к увеличению активности каталазы в 1,39 раза и антиоксидантно-прооксидантного индекса в 2,16 раза (табл. 4.7).

**Выводы к разделу 4:**

– Проведенные экспериментальные исследования показали существенное негативное влияние на биохимические показатели костного метаболизма,

сыворотки крови, функционального состояния пульпы зубов животных моделирования у них гипотиреоза и кариеса зубов.

– Разработанная схема профилактики показала высокую эффективность по нормализации биохимических параметров пульпы зубов, костных тканей, сыворотки крови животных, нарушенных при моделировании гипотиреоза и кариеса зубов, которую можно рекомендовать для клинической стоматологии.

Материалы раздела опубликованы в работах [2, 7] списка опубликованных работ в автореферате диссертации.

## РАЗДЕЛ 5

### КЛИНИЧЕСКАЯ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСНОВНЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ С ГИПОФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

#### 5.1. Клиническая оценка стоматологического статуса детей с диффузным нетоксическим зобом в процессе профилактики и лечения

В таблице 5.1 приведены результаты оценки интенсивности и структуры поражения кариесом зубов детей 6-7 лет с диффузным нетоксическим зобом, участвовавших в углубленных исследованиях (43 человека).

Из приведенных данных видно, что у детей 6-7 лет в исходном состоянии в структуре индекса  $k_{п}$  кариозные зубы составили 64,6 %, а запломбированные – 35,4. В индексе  $k_{п}$  осложнения составили 22 %, а в индексе КПУз – 7,3%. В группе сравнения структура поражения зубов была аналогичной (табл. 5.1).

В таблице 5.2 приведены результаты изменения показателей интенсивности кариеса зубов в процессе комплексной профилактики. Редукция кариеса или кариеспрофилактическая эффективность (КПЭ) при этом за 2 года наблюдений составила 55,33 %.

В таблице 5.3 приведены результаты оценки состояния тканей пародонта и уровня гигиены в исходном состоянии. В группе 6-7-летних детей с ДНЗ неудовлетворительная гигиена в исходном состоянии была у 100 % детей основной группы и 93,7 % группы сравнения.

В таблице 5.4 приведены результаты оценки состояния тканей пародонта в процессе профилактики и лечения у детей 6-7 лет. Из приведенных данных видно, что через 1 год распространенность заболеваний по индексу РМА % в основной группе было в 3 раза меньше, чем в группе сравнения, показатели пробы Ш-П в 1,33 раза меньше, а индексы кровоточивости и зубного камня у детей основной группы не идентифицированы.

Таблица 5.1

**Интенсивность и структура поражения кариесом зубов у детей у детей 6-7 лет с ДНЗ в исходном состоянии, М±m**

Группы	кп <sub>з</sub>	кп <sub>п</sub>	кп <sub>п</sub>			кпу <sub>з</sub>	кпу <sub>п</sub>	кпу <sub>п</sub>			
			К	П	Осложнение			К	П	У	Осложнение
Основная группа (n=22)	5,95± 0,30	6,04± 0,30	3,9± 0,15	2,14± 0,10	1,33± 0,10	1,24± 0,10	1,29± 0,10	0,86± 0,10	0,43± 0,05	0	0,09± 0,01
девочки	6,75± 0,30	6,87± 0,30	4,5± 0,20	2,37± 0,10	1,31± 0,10	1,0± 0,10	1,06± 0,10	0,81± 0,10	0,25± 0,03	0	0,06± 0,01
мальчики	3,4± 0,20	3,4± 0,20	2,0± 0,20	1,4± 0,10	1,4± 0,10	2,0± 0,15	2,0± 0,15	1,0± 0,10	1,0± 0,10	0	0,3± 0,015
Группа сравнения (n=21)	5,94± 0,30	6,18± 0,30	4,06± 0,15	2,12± 0,10	1,5± 0,12	1,5± 0,10	1,5± 0,12	1,13± 0,12	0,37± 0,04	0	0,06± 0,01
девочки	5,91± 0,30	6,09± 0,30	4,73± 0,15	1,36± 0,10	1,82± 0,15	1,54± 0,15	1,54± 0,15	1,18± 0,10	0,36± 0,04	0	0,03± 0,002
мальчики	6,0± 0,30	6,4± 0,30	2,6± 0,20	3,8± 0,40	0,8± 0,1	1,4± 0,15	1,4± 0,15	1,0± 0,10	0,4± 0,04	0	0,03± 0,002

Таблица 5.2

**Прирост кариеса зубов у детей у детей 6-7 лет с ДНЗ за 2 года наблюдений, М±m**

Группы	Исходное состояние	КПУп через 6 мес.		КПУп через 1 год		КПУп через 1,5 года		КПУп через 2 года		Прирост за 2 года
	КПУп	КПУп	прирост	КПУп	прирост	КПУп	прирост	КПУп	прирост	
Основная группа (n=22)	1,29± 0,12 p>0,1	1,49± 0,14 p<0,05	0,2	1,59± 0,12 p<0,05	0,1	1,74± 0,15 p<0,05	0,15	1,79± 0,13 p<0,05	0,05	0,5
Группа сравнения (n=21)	1,5± 0,14	1,85± 0,17	0,35	2,15± 0,20	0,3	2,4± 0,15	0,25	2,7± 0,20	0,3	1,2

Примечание: p – показатель достоверности отличий от группы сравнения

Таблица 5.3

Состояние тканей пародонта, уровень гигиены полости рта у детей 6-7 с ДНЗ в исходном состоянии,  $M \pm m$ 

Группы	РМА %	Индекс кровоото- чивости, баллы	Проба Шиллера- Писарева, баллы	Индекс зубного камня, баллы	Индекс Silness- Loe, баллы	Индекс Stallard, баллы	Уровень гигиены, %			
							хороший	удовлетво- рительный	неудовлетво- рительный	плохой
Основная группа n = 22	19,46	0,19±0,02	1,53±0,12	0,008±0,001	1,66±0,12	2,11±0,2	0	0	100 %	0
девочки	23,02	0,19±0,02	1,56±0,12	0,01±0,01	1,61±0,12	1,99±0,2	0	0	-	0
мальчики	8,04	0,20±0,02	1,44±0,13	0	1,80±0,15	2,5±0,2	0	0	-	0
Группа сравнения n = 21	21,62	0,16±0,02	1,56±0,12	0	1,65±0,15	2,06±0,2	0	6,3 %	93,7 %	0
девочки	25,6	0,12±0,01	1,79±0,15	0	1,65±0,15	2,12±0,2	0	0	-	0
мальчики	12,86	0,23±0,02	1,03±0,10	0	1,67±0,15	1,93±0,2	0	6,3 %	-	0

Таблица 5.4

## Состояние тканей пародонта у детей 6-7 лет с ДНЗ в динамике наблюдения, М±m

Группы Сроки	РМА %		Индекс кровоточивости, быллы		Проба Шиллера-Писарева, быллы		Индекс зубного камня, быллы	
	Основная	Сравнения	Основная	Сравнения	Основная	Сравнения	Основная	Сравнения
Исходные данные	19,46	21,62	0,19±0,02 p>0,1	0,16±0,02	1,53±0,12 p>0,1	1,56±0,12	0,008±0,001 p<0,001	0
Через 6 месяцев	9,3	25,34	0 p<0,001	0,17±0,02	1,17±0,11 p<0,05	1,6±0,13	0	0
Через 12 месяцев	8,83	23,98	0 p<0,001	0,18±0,02	1,17±0,11 p<0,05	1,56±0,12	0	0,1±0,01

Примечание: p – показатель достоверности отличий от группы сравнения



В таблице 5.5 приведены результаты оценки уровня гигиены в процессе лечебно-профилактических мероприятий. Из данных таблицы видно, что за 2 года наблюдений индекс Silness-Loe в основной группе детей уменьшился в 1,7 раза и был в 1,85 раз меньше, чем в группе сравнения, а индекс Stallard стал меньше соответственно в 2 и 1,8 раза. При этом у 95,4 % детей основной группы через 2 года наблюдений отмечался удовлетворительный уровень гигиены полости рта, а у 4,6 % – хороший (табл. 5.5).

В таблице 5.6 приведены структура и интенсивность поражения кариесом зубов у детей 12 лет в исходном состоянии. Из приведенных данных видно, что в постоянном прикусе показатели по индексу К значительно превышают показатели по индексу П.

В таблице 5.7 приведена динамика изменений показателей кариеса зубов в процессе профилактики за 2 года наблюдений. При этом прирост кариеса зубов по индексу КПУп в основной группе на всех этапах наблюдения за 2 года наблюдения в группе сравнения был меньше, чем в группе сравнения и за 2 года составил 0,91 (в группе сравнения – 1,56). Кариеспрофилактическая эффективность при этом составила 41,7%.

$$\text{КПЭ} = 100 - \frac{0,91 \cdot 100}{1,56} = 41,7 \%$$

Уровень гигиены у детей 12 лет с ДНЗ был в 95 % случаев неудовлетворительным и только в 4,9 % – удовлетворительным. (табл. 5.8). За 2 года наблюдений в процессе профилактических мероприятий индекс Silness-Loe уменьшился в 1,45 раза в основной группе, а индекс Stallard – в 1,47 раза. В группе сравнения эти индексы увеличились в 1,1 раза. Количество детей в основной группе за 2 года наблюдения с удовлетворительной гигиеной увеличилось в 9 раз (табл. 5.9).

В таблице 5.10 приведены результаты оценки состояния тканей пародонта в процессе профилактики и лечения у детей 12 лет.

Таблица 5.5

Динамика гигиенических индексов у детей 6-7 лет с ДНЗ за 2 года профилактики,  $M \pm m$ 

Группы	Индекс Silness-Loe		Индекс Stallard		Уровень гигиены							
	до	Через 2 года	до	Через 2 года	хороший		удовлетворительный		неудовлетворительный		плохой	
					до	после	до	после	до	после	до	после
Основная группа (n=22)	1,66±0,12 p>0,1	0,96±0,10 p<0,01	2,11±0,19 p>0,1	1,02±0,10 p<0,01	0	1	0	20	21	0	0	0
Группа сравнения (n=21)	1,65±0,12	1,78±0,15	2,06±0,20	1,81±0,15	0	0	1	13	15	3	0	0

Примечание: p – показатель достоверности отличий от группы сравнения

Таблица 5.6

**Интенсивность и структура поражения кариесом зубов у детей 12 лет с ДНЗ, поступивших на лечение, М±m**

Группы	кп <sub>з</sub>	кп <sub>п</sub>	кп <sub>п</sub>			КПУ <sub>з</sub>	КПУ <sub>п</sub>	КПУ <sub>п</sub>			
			К	П	Осложнение			К	П	У	Осложнение
			abc	abc	abc			abc	abc	abc	abc
Основная группа (n=24)	0,36±	0,41±	0,32±	0,09±	0,32±	6,27±	7,32±	4,68±	2,41±	0,23±	0,86±
	0,02	0,03	0,03	0,01	0,03	0,5	0,6	0,5	0,20	0,02	0,10
девочки	0,44±	0,42±	0,42±	0	0,43±	7,11±	8,55±	5,67±	2,67±	0,22±	0,78±
	0,03	0,03	0,03		0,03	0,70	0,70	0,50	0,20	0,02	0,10
мальчики	0,31±	0,38±	0,23±	0,15±	0,23±	5,69±	6,46±	4,0±	2,23±	0,23±	0,92±
	0,03	0,03	0,03	0,01	0,02	0,70	0,70	0,50	0,30	0,03	0,10
Группа сравнения (n=22)	0,35±	0,35±	0,35±	0	0,35±	6,23±	7,29±	4,64±	2,47±	0,17±	0,82±
	0,03	0,03	0,03		0,03	0,60	0,60	0,50	0,20	0,02	0,10
девочки	0,6±	0,6±	0,6±	0	0,6±	5,7±	6,9±	4,5±	2,4±	0	0,3±
	0,05	0,05	0,05		0,05	0,60	0,60	0,50	0,20		0,40
мальчики	0	0	0	0	0	7,0±	7,86±	4,86±	2,57±	0,43±	1,57±
						0,70	0,70	0,50	0,20	0,03	0,12

Таблица 5.7

**Динамика прироста кариеса зубов за 2 года наблюдения у детей 12 лет с ДНЗ**

Группы	Исходное состояние КПУп	КПУп через 6 мес.		КПУп через 1 год		КПУп через 1,5 года		КПУп через 2 года		Прирост за 2 года
		КПУп	прирост	КПУп	прирост	КПУп	прирост	КПУп	прирост	
Основная группа	6,27±0,50 p>0,1	6,62±0,50 p>0,1	0,35	6,87±0,50 p>0,1	0,25	7,08±0,50 p>0,1	0,21	7,18±0,60 p>0,1	0,1	0,91
Группа сравнения	6,23±0,50	6,72±0,50	0,49	7,05±0,50	0,33	7,44±0,60	0,39	7,79±0,60	0,35	1,56

Примечание: p – показатель достоверности отличий от группы сравнения

Таблица 5.8

**Состояние тканей пародонта, уровень гигиены полости рта у детей 12 лет с ДНЗ в исходном состоянии**

Группы	РМА %	Индекс кровоото- чивости	Проба Шиллера- Писарева	Индекс зубного камня	Индекс Silness- Loe	Индекс Stallard	Уровень гигиены			
							хороший	удовлетво- рительный	неудовлетво- рительный	плохой
Основная группа (n=24)	20,64	0,27±0,02	1,55±0,12	0,18±0,015	1,48±0,15	1,65±0,15	0	1	23	0
девочки	23,83	0,39±0,02	1,59±0,12	0,37±0,03	1,57±0,16	1,7±0,16	0	1	10	0
мальчики	18,44	0,19±0,02	1,51±0,12	0,05±0,004	1,42±0,14	1,62±0,15	0	0	11	0
Группа сравнения (n=22)	26,41	0,26±0,02	1,58±0,12	0,18±0,02	1,51±0,15	1,67±0,15	0	1	21	0
девочки	25,31	0,26±0,02	1,59±0,12	0,25±0,02	1,48±0,15	1,76±0,16	0	1	10	0
мальчики	27,98	0,26±0,02	1,57±0,12	0,09±0,01	1,55±0,15	1,53±0,15	0	0	11	0

Таблица 5.9

## Динамика изменения гигиенических индексов за 2 года профилактики у детей 12 лет с ДНЗ

Группы	Индекс Silness-Loe		Индекс Stallard		Уровень гигиены							
	исходное	через 2 года	исходное	через 2 года	хороший		удовлетво- рительный		неудовлетво- рительный		плохой	
					исходное	через 2 года	исходное	через 2 года	исходное	через 2 года	исходное	через 2 года
Основная группа	1,48±0,12	1,02±0,10	1,65±0,14	1,12±0,10	0	2	2	18	20	0	0	0
Группа сравнения	1,51±0,12	1,68±0,13	1,67±0,14	1,82±0,15	0	0	1	12	16	4	0	0

Таблица 5.10

Состояние тканей пародонта у детей 12 лет с ДНЗ в динамике наблюдения,  $M \pm m$ 

Сроки \ Группы	РМА %		Индекс кровотоочивости, баллы		Проба Шиллера-Писарева, баллы		Индекс зубного камня, баллы	
	Основная	Сравнения	Основная	Сравнения	Основная	Сравнения	Основная	Сравнения
Исходные данные	20,64	26,41	0,27±0,02 p>0,1	0,26±0,02	1,55±0,12 p>0,1	1,58±0,12	0,18±0,015 p>0,1	0,18±0,02
Через 6 месяцев	8,08	24,37	0 p<0,001	0,27±0,02	1,02±0,11 p<0,01	1,54±0,11	0 p<0,001	0,03±0,006
Через 12 месяцев	5,55	25,17	0 p<0,001	0,29±0,02	1,05±0,11 p<0,01	1,52±0,12	0,05±0,006 p<0,001	0,12±0,01

Примечание: p – показатель достоверности отличий от группы сравнения.

Приведенные результаты свидетельствуют о том, что через 12 месяцев распространенность заболеваний тканей пародонта по индексу РМА % у детей основной группы была в 5 раз меньше, чем в группе сравнения, показатели пробы Ш-П – в 1,5 раза меньше, зубного камня – в 2,4 раза меньше, а индекс кровоточивости в основной группе не идентифицировался (табл 5.10).

Клиническая оценка стоматологического статуса детей с ДНЗ показала, что проведение поэтапной профилактики осложнений основных стоматологических заболеваний у них, с использованием препаратов, восполняющих в организме дефицит йода, повышающих иммунитет, регулирующих гормональную активность щитовидной железы, адаптогенного, антиоксидантного, реминерализующего характера действия и стимулирующих остеогенез, позволило существенно улучшить показатели твердых тканей зубов и индексы гигиены полости рта (табл. 5.2, 5.7 и табл. 5.5, 5.9 соответственно).

## **5.2. Биохимические показатели ротовой жидкости детей с диффузным нетоксическим зобом в процессе профилактики и лечения**

В таблицах 5.11 и 5.12 приведены результаты изучения в ротовой жидкости детей 6-7 и 12 лет с ДНЗ содержания кальция и фосфора, являющихся основными компонентами, обеспечивающими ее реминерализующую способность.

Таблица 5.11

### **Влияние комплексной профилактики на уровень кальция и фосфора в ротовой жидкости детей с ДНЗ в возрасте 6-7 лет (M ± m)**

Группы Показатели	Группа сравнения			Основная группа		
	Исходное состояние	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Исходное состояние	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
1	2	3	4	5	6	7
Кальций, ммоль/л	0,61 ± 0,04	0,70 ± 0,05 p > 0,1	0,67 ± 0,07 p > 0,1	0,59 ± 0,06 p <sub>1</sub> > 0,1	0,99 ± 0,09 p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05	1,19 ± 0,13 p < 0,01 p <sub>1</sub> < 0,01



Продолжение табл. 5.11

1	2	3	4	5	6	7
Фосфор, ммоль/л	2,84 ± 0,27	3,01 ± 0,32 p > 0,1	2,93 ± 0,29 p > 0,1	3,04 ± 0,29 p <sub>1</sub> > 0,1	3,64 ± 0,38 p > 0,1 p <sub>1</sub> > 0,1	3,91 ± 0,42 p > 0,1 p <sub>1</sub> > 0,1

Примечания: p – показатель достоверности отличий от исходного состояния,  
p<sub>1</sub> – от группы сравнения.

Таблица 5.12

**Влияние комплексной профилактики на уровень кальция и фосфора в  
ротовой жидкости детей с ДНЗ в возрасте 12 лет (M ± m)**

Группы Показатели	Группа сравнения			Основная группа		
	Исходное состояние	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Исходное состояние	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Кальций, ммоль/л	0,69 ± 0,06	0,74 ± 0,07 p > 0,1	0,80 ± 0,03 p > 0,1	0,73 ± 0,07 p <sub>1</sub> > 0,1	0,98 ± 0,11 p < 0,05 p <sub>1</sub> > 0,05	1,23 ± 0,13 p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05
Фосфор, ммоль/л	2,56 ± 0,24	3,12 ± 0,31 p > 0,05	2,88 ± 0,29 p > 0,1	3,00 ± 0,23 p <sub>1</sub> > 0,1	3,15 ± 0,33 p > 0,1 p <sub>1</sub> > 0,1	3,24 ± 0,32 p > 0,1 p <sub>1</sub> > 0,1

Примечания: p – показатель достоверности отличий от исходного состояния,  
p<sub>1</sub> – от группы сравнения.

Из приведенных данных видно, что у 6-ти летних детей с ДНЗ основной группы в результате проводимой поэтапной профилактики через 12 месяцев содержание кальция в ротовой жидкости увеличилось в 2 раза, а содержание

фосфора в 1,29 раз. В группе сравнения достоверных изменений содержания кальция и фосфора в ротовой жидкости не наблюдалось (табл. 5.11).

В 12 летнем возрасте в основной группе содержание кальция в ротовой жидкости увеличилось в 1,68 раз (в группе сравнения в 1,16 раза), а фосфора в 1,1 раза (в группе сравнения в 1,12 раза) (табл. 5.12).

Из приведенных в таблице 5.13 данных видно, что у детей 6-7 лет с ДНЗ основной группы в процессе комплексной профилактики сниженные в исходном состоянии показатели антиоксидантной системы (АОС), оцениваемые по содержанию в ротовой жидкости малонового диальдегида (МДА), за 12 месяцев улучшились в 2 раза, т.к. в 2 раза уменьшилось содержание МДА. Ферментативная активность эластазы (маркер воспаления) за 1 год наблюдений в основной группе уменьшилась в 1,87 раза.

Таблица 5.13

**Влияние комплексной профилактики кариеса зубов на уровень маркеров воспаления в ротовой жидкости детей 6-7 лет с ДНЗ (М ± m)**

Группы Показатели	Группа сравнения			Основная группа		
	Исходное состояние	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Исходное состояние	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
МДА, ммоль/л	0,36 ± 0,03	0,38 ± 0,04 p > 0,1	0,41 ± 0,04 p > 0,1	0,36 ± 0,04 p <sub>1</sub> = 1,0	0,21 ± 0,03 p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05	0,18 ± 0,02 p < 0,01 p <sub>1</sub> < 0,01
Эластаза, мк-кат/л	2,28 ± 0,14	2,08 ± 0,15 p > 0,1	2,06 ± 0,16 p > 0,1	2,40 ± 0,22 p <sub>1</sub> > 0,1	1,67 ± 0,15 p < 0,05 p <sub>1</sub> > 0,05	1,27 ± 0,14 p < 0,1 p <sub>1</sub> < 0,05

Примечания: p – показатель достоверности отличий от исходного состояния,  
p<sub>1</sub> – от группы сравнения.

В основной группе детей с ДНЗ 12 лет за 1 год наблюдений содержание малонового диальдегида в ротовой жидкости уменьшилось в 2,4 раза, а активность эластазы – в 2 раза (табл. 5.14).

Таблица 5.14

**Влияние комплексной профилактики кариеса зубов на уровень маркеров воспаления в ротовой жидкости детей 12 лет с ДНЗ (M ± m)**

Группы Показатели	Группа сравнения			Основная группа		
	Исходное состояние	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Исходное состояние	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
МДА, ммоль/л	0,34 ± 0,04	0,32 ± 0,03 p > 0,1	0,40 ± 0,05 p > 0,1	0,41 ± 0,05 p <sub>1</sub> > 0,1	0,20 ± 0,03 p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05	0,17 ± 0,03 p < 0,01 p <sub>1</sub> < 0,01
Эластаза, мк-кат/л	2,48 ± 0,19	2,11 ± 0,18 p > 0,05	2,37 ± 0,20 p > 0,1	2,56 ± 0,24 p <sub>1</sub> > 0,1	1,79 ± 0,19 p < 0,05 p <sub>1</sub> > 0,05	1,27 ± 0,13 p < 0,01 p <sub>1</sub> < 0,01

Примечания: p – показатель достоверности отличий от исходного состояния,  
p<sub>1</sub> – от группы сравнения.

В таблице 5.15 представлены результаты оценки маркеров антиоксидантной защиты в полости рта у детей с ДНЗ. Активность каталазы у детей 6-7 лет основной группы за 1 год наблюдений увеличилась в 2,46 раза, а антиоксидантно-прооксидантный индекс увеличился в 5 раз. При этом в группе сравнения изменения аналогичных показателей были недостоверны.

Таблица 5.15

**Влияние комплексной профилактики кариеса зубов на активность каталазы и индекса АПИ в ротовой жидкости детей 6-7 лет с ДНЗ (M ± m)**

Группы Показатели	Группа сравнения			Основная группа		
	Исходное состояние	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Исходное состояние	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
1	2	3	4	5	6	7

Продолжение табл. 5.15

1	2	3	4	5	6	7
Каталаза, мк-кат/л	0,12 ± 0,02	0,17 ± 0,04 p > 0,1	0,15 ± 0,03 p > 0,1	0,13 ± 0,02 p <sub>1</sub> > 0,1	0,24 ± 0,03 p < 0,05 p <sub>1</sub> > 0,05	0,32 ± 0,03 p < 0,01 p <sub>1</sub> < 0,01
АПИ, мк- кат/л	3,33 ± 0,46	4,47 ± 0,58 p > 0,05	3,66 ± 0,41 p > 0,1	3,61 ± 0,40 p <sub>1</sub> > 0,1	11,43 ± 1,25 p < 0,01 p <sub>1</sub> < 0,05	17,78 ± 1,34 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,001

Примечания: p – показатель достоверности отличий от исходного состояния,  
p<sub>1</sub> – от группы сравнения.

Изменение в процессе профилактики за 1 год антиоксидантных показателей в ротовой жидкости детей 12 лет с ДНЗ были аналогичными (активность каталазы увеличилась в 2,33 раза, а индекс АПИ – в 5,6 раза) (табл. 5.16).

Таблица 5.16

**Влияние комплексной профилактики кариеса зубов на активность каталазы и индекса АПИ в ротовой жидкости детей 12 лет с ДНЗ (M ± m)**

Группы Показатели	Группа сравнения			Основная группа		
	Исходное состояние	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Исходное состояние	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
1	2	3	4	5	6	7
Каталаза, мк-кат/л	0,14 ± 0,02	0,15 ± 0,03 p > 0,1	0,16 ± 0,03 p > 0,1	0,15 ± 0,02 p <sub>1</sub> > 0,1	0,26 ± 0,03 p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05	0,35 ± 0,05 p < 0,01 p <sub>1</sub> < 0,01
АПИ, мк- кат/л	4,12 ± 0,50	4,63 ± 0,56 p > 0,1	4,00 ± 0,48 p > 0,1	3,66 ± 0,44 p <sub>1</sub> > 0,1	13,00 ± 1,11 p < 0,01 p <sub>1</sub> < 0,01	20,59 ± 1,35 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,001

Примечания: p – показатель достоверности отличий от исходного состояния,  
p<sub>1</sub> – от группы сравнения.

В таблице 5.17-5.18 приведены показатели микробной обсемененности в полости рта – уреазы, и маркера неспецифической резистентности (антимикробной защиты) – лизоцима. Видно, что за 1 год наблюдений в основной группе детей 6-7 лет с ДНЗ активность уреазы уменьшилась в 3 раза, а в группе 12 летних детей – в 4,6 раза. Активность лизоцима за этот период увеличилась у детей 6-7 лет в 1,96 раз, а у 12 летних – в 2,7 раза.

Таблица 5.17

**Влияние комплексной профилактики кариеса зубов на активность уреазы и лизоцима в ротовой жидкости детей 6-7 лет с ДНЗ ( $M \pm m$ )**

Группы Показатели	Группа сравнения			Основная группа		
	Исходное состояние	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Исходное состояние	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Уреазы, мк-кат/л	0,53 ± 0,04	0,46 ± 0,05 p > 0,1	0,43 ± 0,04 p > 0,1	0,53 ± 0,05 p <sub>1</sub> > 0,1	0,27 ± 0,03 p < 0,01 p <sub>1</sub> < 0,01	0,18 ± 0,02 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,001
Лизоцим, ед/л	60 ± 6,0	83 ± 6,0 p < 0,05	85 ± 7,0 p < 0,05	57 ± 6,0 p <sub>1</sub> > 0,1	99 ± 8,0 p < 0,04 p <sub>1</sub> > 0,005	112 ± 12 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,05

Примечания: p – показатель достоверности отличий от исходного состояния,  
p<sub>1</sub> – от группы сравнения.

Таблица 5.18

**Влияние комплексной профилактики кариеса зубов на активность уреазы и лизоцима в ротовой жидкости детей 12 лет с ДНЗ ( $M \pm m$ )**

Группы Показатели	Группа сравнения			Основная группа		
	Исходное состояние	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Исходное состояние	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
1	2	3	4	5	6	7
Уреазы, мк-кат/л	0,56 ± 0,06	0,49 ± 0,05 p > 0,1	0,47 ± 0,05 p > 0,1	0,60 ± 0,07 p <sub>1</sub> > 0,1	0,29 ± 0,03 p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05	0,13 ± 0,03 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,001

1	2	3	4	5	6	7
Лизоцим, ед/л	43 ± 5,0	56 ± 6,0 p > 0,05	51 ± 5,0 p > 0,05	39 ± 5,0 p <sub>1</sub> > 0,1	96 ± 7,0 p < 0,01 p <sub>1</sub> < 0,05	105 ± 10,0 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,01

Примечания: p – показатель достоверности отличий от исходного состояния,  
p<sub>1</sub> – от группы сравнения.

Проведенные биохимические исследования ротовой жидкости у детей с ДНЗ также свидетельствуют о высокой эффективности в этом случае разработанного лечебно-профилактического комплекса.

### **5.3. Биофизические и оптические показатели твердых тканей зубов, ротовой жидкости, состояния микрокапиллярного русла и степени воспаления тканей пародонта**

*Гомеорезис ротовой жидкости в процессе лечения.* Стабильность величины рН ротовой жидкости обеспечивается большим количеством функциональных реакций в полости рта и в организме и является показательной характеристикой уровня этих реакций и состояния систем их обеспечивающих. Ранее в работе [136] было показано, что среднее по группе значение рН ротовой жидкости, не является репрезентативной характеристикой гомеорезиса и уровня функциональных реакций в полости рта, т.к. значительно отличается у различных пациентов одной группы и, кроме того, может сильно колебаться у одного и того же пациента. В этих работах было показано, что в случае высокой неспецифической резистентности и уровня адаптационно-компенсаторных реакций в организме колебания величины рН ротовой жидкости в отдельных ее пробах (доверительный интервал колебаний) составляет 0,01-0,1. В то же время при снижении уровня защитных функциональных реакций, наличии кариеса зубов, воспаления тканей пародонта, величина ΔрН может увеличиваться в десятки раз.

В таблице 5.19 приведены результаты исследования стабильности величины рН (доверительный интервал колебаний -  $\Delta$ рН) ротовой жидкости детей с ДНЗ основной группы, получавшей разработанную комплексную терапию, и группы сравнения в процессе лечения.

Таблица 5.19

**Доверительный интервал колебаний рН ротовой жидкости ( $\Delta$ рН)  
в отдельных пробах детей с ДНЗ в процессе лечения**

№	Сроки наблюдения	6 лет		12 лет	
		Группа сравнения, n=21	Основная группа, n=22	Группа сравнения, n=22	Основная группа, n=24
1	Исходное состояние	0,32 ± 0,03	0,31 ± 0,03	0,27 ± 0,03	0,28 ± 0,03
2	через 6 месяцев	0,31 ± 0,03 p > 0,1	0,16 ± 0,02 p > 0,1 p <sub>1</sub> < 0,05	0,28 ± 0,03 p > 0,1	0,15 ± 0,02 p > 0,1 p <sub>1</sub> < 0,05
3	через 12 месяцев	0,30 ± 0,03 p > 0,1	0,13 ± 0,01 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,001	0,26 ± 0,03 p > 0,1	0,14 ± 0,01 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,001

Примечание: p – показатель достоверности отличий по сравнению с исходным уровнем; p<sub>1</sub> – показатель достоверности отличий от группы сравнения.

Из данных табл. 5.18 и рис. 5.1, 5.2 видно, что после проведенной терапии в основных группах детей 6 и 12 лет через 6 месяцев доверительный интервал колебаний величины рН ( $\Delta$ рН) уменьшился почти в 2 раза и оставался на этом уровне и через 1 год. В то же время в группах сравнения эта величина достоверно не изменилась.

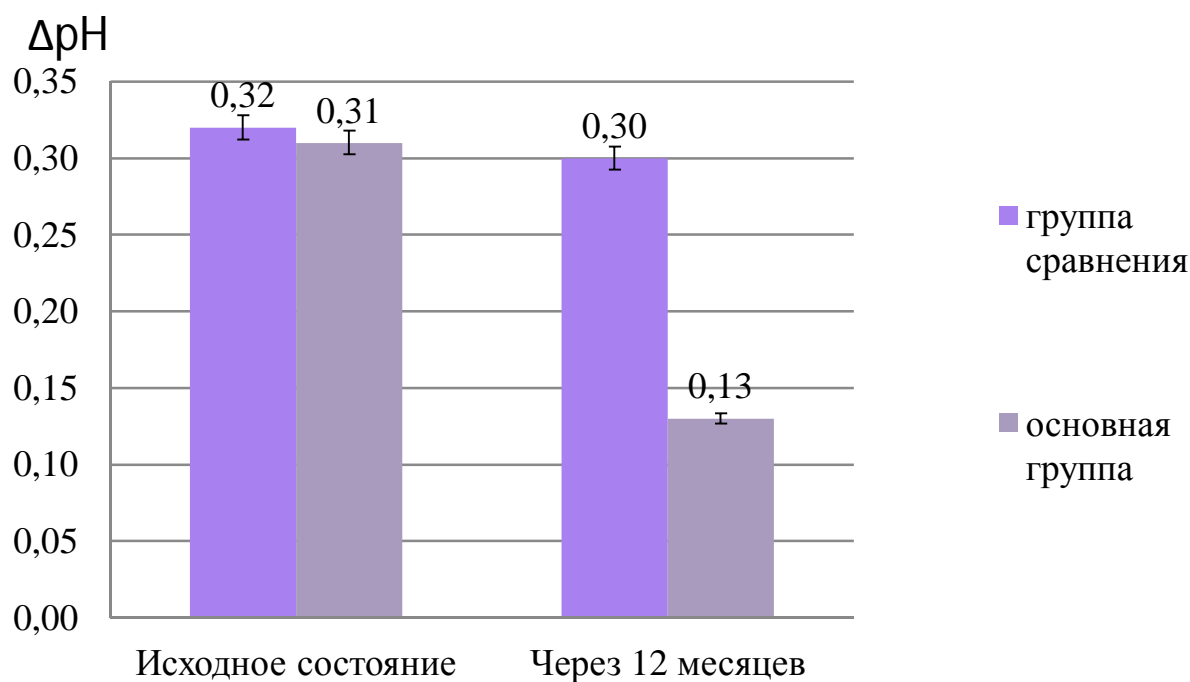


Рис. 5.1. Изменения доверительного интервала колебаний рН ротовой жидкости у детей 6-7 лет с ДНЗ в процессе профилактики

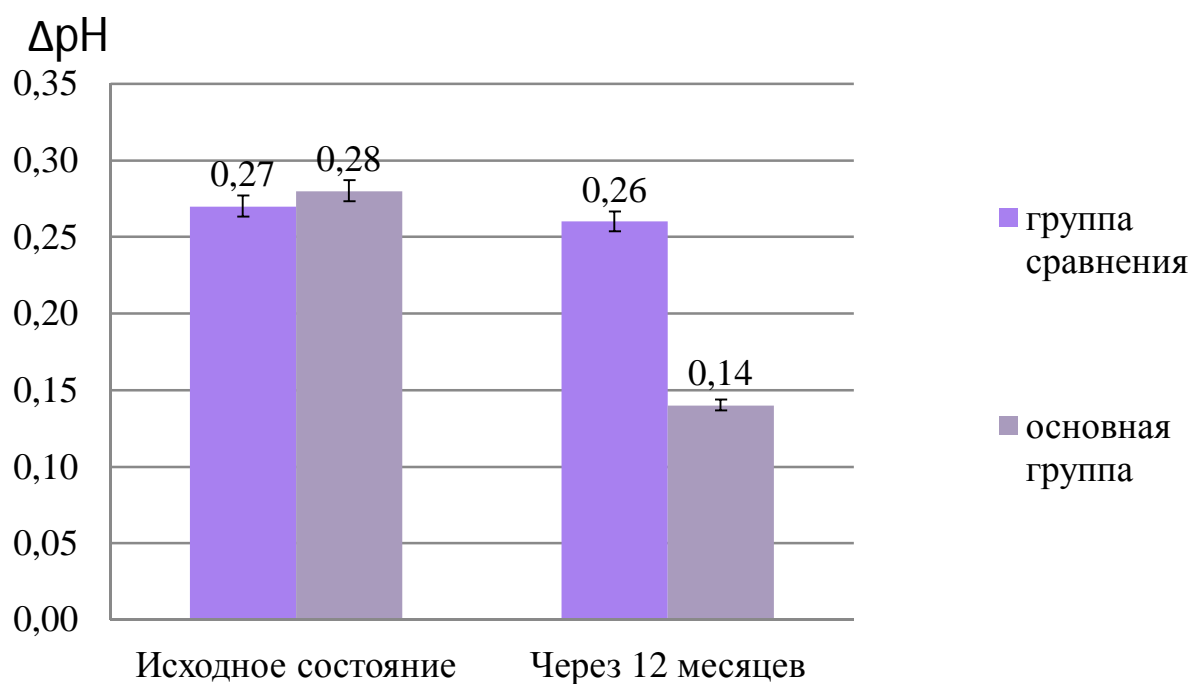


Рис. 5.2. Изменения доверительного интервала колебаний рН ротовой жидкости у детей 12 лет с ДНЗ в процессе профилактики

Таким образом, видно, что разработанная комплексная терапия лечения основных стоматологических заболеваний у детей с ДНЗ эффективно нормализовала комплекс функциональных реакций, ответственных за



поддержание гомеостаза ротовой жидкости.

*Спектроколориметрическая оценка кислоторезистентности эмали зубов.* Спектроколориметрическая оценка цветовой насыщенности окраски зубов метиленовой синью после протравливания эмали 0,1 N раствором HCl позволяет количественно оценить кислотоустойчивость эмали и следовательно ее качества. В табл. 5.20 приведены усредненные по группе результаты оценки цветовой насыщенности окраски зубов при ТЭР-тесте в процессе профилактики основных стоматологических заболеваний у детей с ДНЗ.

Таблица 5.20

**Спектроколориметрическая оценка цветовой насыщенности S окраски зубов при ТЭР-тесте у детей с ДНЗ, отн. ед.**

Группы Сроки наблюдения	6 лет		12 лет	
	Группа сравнения, n =21	Основная группа, n = 22	Группа сравнения, n =22	Основная группа, n = 24
Исходное состояние	23,21±1,95	22,13±2,0 p > 0,1	26,17±2,11	27,50±2,45 p > 0,1
Через 6 месяцев	22,17±1,75	15,12±1,75 p < 0,05	27,11±2,25	18,35±2,0 p < 0,01
Через 1 год	24,30±2,12	16,35±1,85 p < 0,01	28,35±2,17	17,25±1,95 p < 0,001

Примечание: p – показатель достоверности отличий от группы сравнения.

Из приведенных данных видно, что показатели ТЭР-теста твердых тканей зубов достоверно лучше на всех этапах лечения детей 6 и 12 лет с ДНЗ в основных группах, где на первом и втором этапе профилактики использовались адаптогенные, антиоксидантные, регулирующие гормональную активность щитовидной железы препараты. В 6 летнем возрасте уже через 6 месяцев цветовая насыщенность прокраски зубов метиленовой синью уменьшилась на 32 %, и следовательно, на 32 % увеличилась кислоторезистентность эмали и оставалась на этом уровне в течение 1 года. У детей 12 лет на 33 %

уменьшилась прокрашиваемость эмали зубов метиленовой синью через 6 месяцев и оставалась на этом уровне в дальнейшем.

Полученные результаты свидетельствуют о увеличении кариесрезистентности зубов у детей с ДНЗ под действием комплексной профилактики основных стоматологических заболеваний.

*Оценка электропроводимости эмали зубов (электрометрический тест)* [95]. У детей диффузным нетоксическим зобом 6-7 и 12 лет с помощью аппарата ЭД-01 «ДентЭст» была проведена оценка электрического сопротивления эмали зубов, т. е. прозрачности для электрического тока, и следовательно ее качества. Результаты приведены в таблице 5.21.

Таблица 5.21

**Электрометрическая оценка электрической проводимости  
эмали зубов у детей с ДНЗ, отн. ед.**

Группы Сроки наблюдения	6 лет		12 лет	
	Группа сравнения, n =21	Основная группа, n = 22	Группа сравнения, n =22	Основная группа, n = 24
Исходное состояние	17,25±1,50	18,11±1,40 p > 0,1	14,31±1,30	13,95±1,50 p > 0,1
Через 6 месяцев	17,10±1,50	12,20±1,50 p < 0,05	14,10±1,50	9,50±1,20 p < 0,05
Через 1 год	16,95±1,50	10,50±1,50 p < 0,05	14,20±1,40	8,31±0,90 p < 0,01

Примечание: p – показатель достоверности отличий от группы сравнения.

Полученные результаты свидетельствуют о существенном влиянии на электрическую проводимость эмали зубов, и следовательно, ее плотность у детей обеих возрастных групп с ДНЗ в процессе проведения поэтапной комплексной профилактики основных стоматологических заболеваний у них. В группе детей 6 лет с ДНЗ через 6 месяцев электрометрический показатель

уменьшился на 32,7 %, а через 1 год на 42,3 % относительно исходного состояния, что свидетельствует о значительном увеличении при этом электрического сопротивления эмали. В группе 12 летних детей соответствующее уменьшение электрометрического показателя было на 32 % и 40,5 %. В группе сравнения достоверных изменений электрометрического показателя за 1 год наблюдений не наблюдалось.

*Спектроколориметрическая оценка функционального состояния микрокапиллярного русла десны.* Исследовалась реакция капилляров десны на регламентированную жевательную нагрузку [138]. В случае нормального функционального состояния капилляров кровотоков в них под действием жевательной нагрузки должен увеличиваться и при этом должны увеличиваться цветовые координаты десны X, Y, Z. В противном случае под действием жевательной нагрузки обычно наблюдается спазмирование капилляров, как в артериальной, так и венозной части русла. В таблице 5.22 приведены результаты исследования изменения цветовых координат десны ( $\Delta X$ ,  $\Delta Y$ ,  $\Delta Z$ ) под действием жевательной нагрузки у детей с ДНЗ в процессе проведения лечебно-профилактических мероприятий.

Таблица 5.22

**Изменение цветовых координат десны под действием жевательной нагрузки у детей с ДНЗ, ( $\Delta X$ ,  $\Delta Y$ ,  $\Delta Z$ )**

Группы Сроки наблюдения	6-7 лет		12 лет	
	Группа сравнения, n =21	Основная группа, n = 22	Группа сравнения, n =22	Основная группа, n = 24
1	2	3	4	5
Исходное состояние	-5,22±0,43	-5,35±0,51	-0,37±0,02	-0,39±0,04
	-5,03±0,42	-5,11±0,47	-0,33±0,02	-0,32±0,04
	-7,31±0,51	-7,85±0,68	-0,42±0,04	-0,40±0,03

1	2	3	4	5
Через 6 месяцев	-4,31±0,48	+1,1±0,1	-0,36±0,02	+1,50±0,15
	-4,03±0,37	+1,7±0,15	-0,33±0,02	+1,65±0,16
	-6,25±0,52	+1,3±0,1	-0,41±0,04	+1,40±0,15
Через 1 год	-5,01±0,51	+0,9±0,1	-0,34±0,02	+1,25±0,10
	-4,85±0,38	+1,2±0,1	-0,32±0,03	+1,60±0,15
	-6,47±0,54	+1,0±0,1	-0,39±0,03	+1,22±0,14

Примечания: показатель достоверности отличий от группы сравнения в исходном состоянии  $p > 0,1$ , в остальных случаях  $p < 0,001$ ; «-» означает уменьшение цветовой координаты, «+» – увеличение.

Приведенные данные свидетельствуют о значительном улучшении функционального состояния микрокапиллярного русла десны у детей с ДНЗ в результате комплексной профилактики основных стоматологических заболеваний у них.

*Оценка степени воспалительного процесса в тканях пародонта.* Степень окрашивания десны раствором Шиллера-Писарева зависит, как от барьерной проницаемости десны, так и от степени воспалительных процессов в ней. Чем сильнее воспалительные процессы, тем больше наблюдается прокрашиваемость десны. В таблице 5.23 представлены в процентах относительные изменения под действием раствора Шиллера-Писарева коэффициента отражения света (R) десной для 2-х основных пиковых длин волн 460 и 660 Нм в спектре видимого света у детей с ДНЗ 6 и 12 лет в процессе профилактики и лечения основных стоматологических заболеваний у них. Параметры R при длине волны 460 Нм отражают его изменения в процессе поглощения света непосредственно красителем, при длине волны 660 нм- при реакции раствора с гликогеном. При этом за 100% принято значения коэффициента отражения света на соответствующей длине волны до окрашивания десны раствором Шиллера-Писарева.

**Изменения коэффициента отражения света при прокрашивании десны  
раствором Шиллера-Писарева у детей с ДНЗ ( $\Delta R$ , %)**

Группы Сроки наблю- дения	Длина волны, $\lambda$	6 лет		12 лет	
		Группа сравнения, n = 21	Основная группа, n = 22	Группа сравнения, n = 22	Основная группа, n = 24
Исходное состояние	460 нм	67 %	65 %	62 %	60 %
	660 нм	77 %	76 %	71 %	72 %
Через 6 месяцев	460 нм	65 %	81 %	61 %	83 %
	660 нм	73 %	92 %	70 %	91 %
Через 1 год	460 нм	66 %	80 %	63 %	84 %
	660 нм	74 %	90 %	72 %	92 %

Примечание: 100 % – отсутствие прокрашиваемости десны;

Полученные результаты свидетельствуют о усилении барьерной защиты десны (нормализация системы гиалуроновая кислота – гиалуронидаза) и уменьшении степени воспаления в ней у детей 6-7 и 12 лет с ДНЗ в результате профилактического применения адаптогенных, антиоксидантных, реминерализующих, восполняющих йодный дефицит препаратов.

**Выводы к 5 разделу:**

– разработанный лечебно-профилактический комплекс позволил за 2 года наблюдений получить у 6 летних детей с ДНЗ кариеспрофилактический эффект в 55,3 %, а у 12 летних – 41,7 %, улучшить пародонтальные индексы и показатели уровня гигиены полости рта.

– В ротовой жидкости детей, в результате употребления разработанного профилактического комплекса, за 1 год наблюдений существенно увеличился уровень кальция, фосфора, снизило содержимое МДА, активность эластазы и

уреази, увеличилась активность каталази, в 5 раз увеличился антиоксидантно-прооксидантный индекс, в 3 раза увеличилась активность лизоцима.

– У детей основной группы с диффузным нетоксичным зобом за 1 год наблюдений в 2 раза уменьшились колебания рН в отдельных пробах ротовой жидкости, на 27 % улучшились показатели ТЕР-тесту зубов в 6 летних детей и на 37 % - в 12 летних, в 1,8 разы уменьшилась электрическая проводимость эмали зубов, улучшилось состояние микрокапиллярного русла десен и ее барьерная защита.

Материалы раздела опубликованы в работах [3, 4, 5, 8] списка опубликованных работ в автореферате диссертации.

## РАЗДЕЛ 6

### АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Обоснованием цели данного исследования были теоретические и экспериментальные работы по влиянию патологии щитовидной железы на жизнедеятельность разных систем организма, высокая распространенность основных стоматологических заболеваний у детей с эндокринопатиями и недостаточная изученность влияния этой патологии на основные стоматологические заболевания.

В эпидемиологических обследованиях участвовали 129 детей 6-7 и 12 лет. Из них у 65 детей эндокринологи установили диагноз диффузный нетоксический зоб. Диагноз ДНЗ ставился эндокринологом на основании данных клинического и лабораторного исследований, которые выполнялись на базе эндокринологического отделения 3 детской больницы Первого клинического объединения и эндокринологического отделения республиканской детской клинической больницы г. Симферополя. У всех детей эндокринологи проводили ультразвуковое исследование щитовидной железы, определяли показатели функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы (ТТГ,  $T_4$ ,  $T_3$ ) и уровень кальцийрегуляторных гормонов (ПТГ, КТр, КТн).

В углубленных исследованиях оценки эффективности комплексной профилактики основных стоматологических заболеваний принимало участие 89 детей 6-7 лет (43 человека – 21 группа сравнения, 22 – основная) и 12 лет (46 человек – 22 группа сравнения, 24 – основная) с диагнозом ДНЗ, как наиболее распространенном виде гипофункции щитовидной железы. У детей групп сравнения проводили санацию полости рта и профессиональную гигиену. Дети основных групп, кроме базовой терапии получали поэтапно лечебно-профилактический комплекс для профилактики основных стоматологических заболеваний, согласованный с эндокринологом.

Повторное клинико-лабораторное обследование осуществляли после проведения лечебно-профилактических мероприятий через 6, 12 и 24 месяца.

Экспериментальные исследования включали в себя 2 этапа. На 1-м этапе моделировался гипотиреоз на 10 белых крысах линии Вистар (самки, 5 месяцев, средняя живая масса  $210 \pm 18$  г), которые получали с питьевой водой перхлорат натрия ( $\text{NaClO}_4$ ) в концентрации 1 %. Продолжительность эксперимента составила 6 недель. У крыс после выведения из эксперимента выделяли нижнюю челюсть для подсчета кариозных полостей и определения степени атрофии альвеолярного отростка и верхнюю челюсть для определения в костной ткани активности фосфатаз и эластазы. В пульпе резцов определяли активность щелочной (ЩФ) и кислой (КФ) фосфатаз и рассчитывали минерализующий ее индекс (соотношение ЩФ/КФ). Контрольная группа (10 крыс) получала диету вивария.

На втором этапе экспериментальных исследованиях было использовано 40 крыс (самки, 5 месяцев, живая масса  $210 \pm 18$  г), в котором на сочетанной модели гипотиреоза и кариеса зубов изучалась эффективность разработанного профилактического комплекса. Экспериментальные животные были распределены по 4-м группам по 10 крыс (диета вивария, кариесогенный рацион (КР), модель гипотиреоза + КР, модель гипотиреоза + КР + комплекс).

После моделирования патологии зоба на фоне кариесогенной диеты, начиная с 22-го дня, крысам 4-й группы вводили внутривентрикулярно на протяжении 3 недель раствор йодида калия (KI) в дозе 20 мкг/кг, препараты «Йод-актив», «Селен-актив», «Лецитин-2». Последующие 3 недели животные получали препараты «Биотрит-Дента» и «Цинктерал». Через 6 недель животных выводили из эксперимента. На нижней челюсти крыс производился подсчет кариозных полостей и определялась степень атрофии альвеолярного отростка. В сыворотке крови животных определялись активность каталазы, общая протеолитическая активность (ОПА), содержание малонового диальдегида (МДА). В гомогенатах пульпы резцов и альвеолярном отростке определялись активности фосфатаз.



Клиническое обследование включало сбор субъективных данных и объективные методы исследования. При сборе анамнеза акцентировали внимание на длительность основного заболевания, режим диспансерного наблюдения у эндокринолога, уточнялись сроки проведения УЗИ при исследованиях щитовидной железы, использования йод-содержащих препаратов.

В процессе клинического обследования оценивали состояние твердых тканей зубов по индексам кп, кпп, КПУ и КПУ<sub>п</sub>, гигиеническое состояние полости рта по индексам Silness-Loe, Stallard, а тканей пародонта по индексам РМА %, кровоточивости, Шиллера-Писарева, зубного камня.

Биохимические показатели ротовой жидкости детей определяли в соответствии с методическими указаниями. При этом определяли активность протеолитического фермента эластазы, содержание малонового диальдегида (МДА), активность уреазы, активность лизоцима и активность каталазы. Кроме того, в ротовой жидкости пациентов определяли содержание кальция, магния и неорганического фосфора.

Оценка стабильности рН ротовой жидкости ( $\Delta$ рН), как одного из показателей уровня неспецифической резистентности в организме и в полости рта в частности, проводилась по методу. Спектроколориметрические исследования твердых тканей зубов и тканей пародонта проводились *in vivo*. При этом оценивалась кислоторезистентность эмали зубов, состояние микрокапиллярного русла десны десны и ее барьерная проницаемость для раствора Шиллера-Писарева (Ш-П).

Электрометрические показатели твердых тканей зубов (электрическая проводимость их) определяли с помощью прибора «Дент-Эст 1».

Все результаты исследований обрабатывались статистически с помощью программы STATISTICA 6.1 для оценки погрешностей и достоверности полученных результатов.

Анализ данных эпидемиологических обследований показал, что у детей с гипофункцией щитовидной железы наблюдалась высокая распространенность и

интенсивность кариеса временных и постоянных зубов в различных возрастных группах.

В 6-7-летнем возрасте у детей с ДНЗ интенсивность поражения кариесом зубов составляла 5,94 и в 2,6 раза была выше, чем у здоровых детей Крыма этого возраста (КПз = 2,27). Этот показатель был на 29,7 % выше, чем в среднем по Украине у 6-7-летних детей (КПз = 4,58). Индекс КПУз у детей с ДНЗ в 6 лет был в 5,6 раза выше (КПУз = 1,34), чем у детей без ДНЗ в Крыму (КПУз = 0,24) и в 2,7 раза выше, чем в среднем по Украине (КПУз = 0,5). У 12-летних детей с ДНЗ индекс КПУз был в 3,1 раза выше (КПУз = 6,42), чем у 12-летних детей Крыма без ДНЗ (КПУз = 2,09) и в 2,6 раза выше, чем в среднем по Украине (КПУз = 2,45).

У детей с гипотиреозом также наблюдался более низкий уровень гигиены полости рта, чем у здоровых детей (индекс Silness-Loe выше на 20-25 %, а Stallard – на 25 % у детей 6-7 лет и на 11 % у детей 12 лет). Кроме того, результаты исследования свидетельствуют о том, что у детей с гипотиреозом частота воспалительных заболеваний тканей пародонта значительно превышает показатель группы практически здоровых детей (РМА % больше в 1,8 раз, индексы кровоточивости – в 1,4 раза, Ш-П – в 1,24 раза, СРITN – в 2,18 раз и зубного камня – в 2,8 раз). Полученные результаты свидетельствуют о существенном влиянии на стоматологический статус детей эндокринных нарушений в организме и необходимости повышения эффективности профилактики и лечения у них основных стоматологических заболеваний.

Проведенные экспериментальные исследования показали, что моделирование гипотиреоза вызывает у животных достоверное увеличение степени атрофии альвеолярного отростка, числа и глубины кариозных поражений зубов (соответственно  $27,9 \pm 0,9$  %;  $p < 0,05$ ;  $8,4 \pm 0,7$  на одну крысу,  $p < 0,05$ ;  $9,8 \pm 0,9$  баллы,  $p < 0,02$ ). Кроме того, при гипотиреозе наблюдалось резкое увеличение активности кислой фосфатазы в пульпе зубов животных, что привело к снижению ее минерализующего индекса в 11,4 раза (индикатор остеокластов). В костной ткани альвеолярного отростка животных

гипотиреоз увеличивал активность ферментов эластазы на 20,5 %, кислой фосфатазы на 56,1 % и уменьшал активность щелочной фосфатазы на 28,9 %. При этом минерализующий индекс снижался на 17,6 %.

Во второй части эксперимента оценивалась эффективность профилактического комплекса, проведенная на сочетанной модели гипотиреоза и кариеса зубов.

Полученные результаты свидетельствуют о достоверном росте числа кариозных поражений на 1 крысу, глубины кариозных поражений и степени атрофии альвеолярного отростка при моделировании сочетания гипотиреоза и кариеса зубов. При этом у крыс в пульпе резцов уменьшалась активность щелочной фосфатазы, увеличивалась активность кислой фосфатазы, а минерализующий индекс пульпы уменьшался по сравнению с группой ДВ более чем в 4 раза. Применение в этой группе крыс профилактического комплекса привело к существенному снижению у них числа кариозных поражений, степени атрофии альвеолярного отростка, увеличивало в пульпе резцов крыс активность щелочной фосфатазы в 1,7 раза, уменьшало активность кислой фосфатазы в 1,84 раза и увеличивало минерализующий индекс пульпы в 3,1 раза, привело к уменьшению в костных тканях альвеолярного отростка в 2 раза активности эластазы, увеличению более чем в 2 раза активности щелочной фосфатазы, уменьшению в 1,65 раз активности кислой фосфатазы и увеличению в 3,1 раза минерализующего индекса костных тканей.

У детей 6-7 лет с диффузным нетоксическим зобом, участвовавших в углубленных исследованиях, в исходном состоянии в структуре индекса КПп кариозные зубы составили 64,6 %, а запломбированные – 35,4. В индексе КПп осложнения составили 22 %, а в индексе КПУз – 7,3%. В группе сравнения структура поражения зубов была аналогичной. При применении в основной группе комплексной профилактики редукция кариеса (КПЭ) у них за 2 года наблюдений составила 55,33 %. Неудовлетворительная гигиена в полости рта у них в исходном состоянии была у 100 % детей основной группы и 93,7 % группы сравнения. Применение комплексной профилактики основных

стоматологических заболеваний в основной группе привела к уменьшению индекса Silness-Loe в 1,7 раза и который был в 1,85 раз меньше, чем в группе сравнения, а индекс Stallard уменьшился в 2 и был 1,8 раза меньше чем в группе сравнения. При этом у 95,4 % % детей основной группы через 2 года наблюдений отмечался удовлетворительный уровень гигиены полости рта, а у 4,6 % – хороший. Улучшение пародонтальных индексов у этих детей в процессе профилактики также свидетельствует о высокой эффективности профилактического комплекса.

У детей 12 лет с диффузным нетоксическим зобом в постоянном прикусе показатели по индексу К значительно превышали показатели по индексу П. Динамика изменений показателей кариеса зубов в процессе профилактики за 2 года наблюдений свидетельствует о том что прирост кариеса зубов по индексу КПУп в основной группе на всех этапах наблюдения был меньше, чем в группе сравнения и за 2 года составил 0,91 (в группе сравнения – 1,56). Кариеспрофилактическая эффективность при этом составила 41,7%.

Уровень гигиены у детей 12 лет с ДНЗ был в 95 % случаев неудовлетворительным и только в 4,9 % – удовлетворительным. За 2 года наблюдений в процессе профилактических мероприятий индекс Silness-Loe уменьшился в 1,45 раза в основной группе, а индекс Stallard – в 1,47 раза, а в группе сравнения эти индексы увеличивались в 1,1 раза. Количество детей в основной группе за 2 года наблюдения с удовлетворительной гигиеной увеличилось в 9 раз.

Проведенные исследования показали, что у 6-7-ти летних детей с ДНЗ основной группы в результате проводимой поэтапной профилактики через 12 месяцев содержание кальция в ротовой жидкости увеличилось в 2 раза, а содержание фосфора в 1,29 раз (основные компоненты, обеспечивающие ее реминерализующую способность). В группе сравнения достоверных изменений содержания кальция и фосфора в ротовой жидкости не наблюдалось. В 12 летнем возрасте в основной группе содержание кальция в ротовой жидкости увеличилось в 1,68 раз (в группе сравнения в 1,16 раза), а фосфора в 1,1 раза (в

группе сравнения в 1,12 раза). Показатели антиоксидантной системы (АОС), оцениваемые по содержанию в ротовой жидкости малонового диальдегида (МДА), за 12 месяцев улучшились в 2 раза, т.к. в 2 раза уменьшилось содержание МДА. Ферментативная активность эластазы (маркер воспаления) за 1 год наблюдений в основной группе уменьшилась в 1,87 раза. Ферментативная активность каталазы у детей 6-7 лет основной группы за 1 год наблюдений увеличилась в 2,46 раза, а антиоксидантно-прооксидантный индекс увеличился в 5 раз. При этом в группе сравнения изменения аналогичных показателей были недостоверны. Изменения антиоксидантных показателей за 1 год в ротовой жидкости детей 12 лет с ДНЗ в основной группе были аналогичными (активность каталазы увеличилась в 2,33 раза, а индекс АПИ – в 5,6 раза). Кроме того, за 1 год наблюдений в основной группе детей 6-7 лет с ДНЗ активность уреазы уменьшилась в 3 раза, а в группе 12 летних детей – в 4,6 раза. Активность лизоцима за этот период увеличилась у детей 6-7 лет в 1,96 раз, а у 12 летних – в 2,7 раза.

Стабильность величины рН ротовой жидкости обеспечивается большим количеством функциональных реакций в полости рта и в организме и является показательной характеристикой уровня этих реакций и состояния систем их обеспечивающих. Ранее было показано, что среднее по группе значение рН ротовой жидкости, не является репрезентативной характеристикой гомеорезиса и уровня функциональных реакций в полости рта, т.к. значительно отличается у различных пациентов одной группы и, кроме того, может сильно колебаться у одного и того же пациента. В этих работах было показано, что в случае высокой неспецифической резистентности и уровня адаптационно-компенсаторных реакций в организме колебания величины рН ротовой жидкости в отдельных ее пробах (доверительный интервал колебаний) составляет 0,01-0,1. В то же время при снижении уровня защитных функциональных реакций, наличии кариеса зубов и воспаления тканей пародонта, величина  $\Delta$ рН может существенно увеличиваться. После проведенной терапии в основных группах детей 6-7 и 12 лет через 6 месяцев доверительный интервал колебаний величины рН ( $\Delta$ рН)

уменьшился почти в 2 раза и оставался на этом уровне и через 1 год. В то же время в группах сравнения эта величина достоверно не изменилась.

Таким образом, видно, что разработанная комплексная терапия лечения основных стоматологических заболеваний у детей с ДНЗ эффективно нормализовала комплекс функциональных реакций, ответственных за поддержание гомеостаза ротовой жидкости.

Спектроколориметрическая оценка цветовой насыщенности окраски зубов метиленовой синью после протравливания эмали 0,1 N раствором HCl позволяет количественно оценить кислотоустойчивость эмали и следовательно ее качество. Полученные усредненные по группе результаты оценки цветовой насыщенности окраски зубов при ТЭР-тесте в процессе профилактики основных стоматологических заболеваний у детей с ДНЗ свидетельствуют, что показатели ТЭР-теста твердых тканей зубов достоверно лучше на всех этапах лечения детей основных групп 6-7 и 12 лет, где на первом и втором этапе профилактики использовались адаптогенные, антиоксидантные, регулирующие гормональную активность щитовидной железы препараты. В 6-7 летнем возрасте уже через 6 месяцев цветовая насыщенность прокраски зубов метиленовой синью уменьшилась на 32 %, и следовательно увеличилась кислоторезистентность эмали и оставалась на этом уровне в течение 1 года. У детей 12 лет через 6 месяцев на 33 % произошло уменьшение окрашиваемости эмали зубов метиленовой синью и оставалось на этом уровне в дальнейшем.

Полученные результаты свидетельствуют о увеличении кариесрезистентности зубов у детей с ДНЗ под действием комплексной профилактики основных стоматологических заболеваний.

У детей диффузным нетоксическим зобом 6-7 и 12 лет с помощью аппарата ЭД-01 «ДентЭст» была проведена оценка электрического сопротивления эмали зубов, т. е. «прозрачности» для электрического тока, и следовательно, ее качества. Полученные результаты свидетельствуют о существенном влиянии на электрическую проводимость эмали зубов, и следовательно, ее плотность у детей обеих возрастных групп с ДНЗ в процессе

проведения поэтапной комплексной профилактики основных стоматологических заболеваний у них. В группе детей 6-7 лет с ДНЗ через 6 месяцев электрометрический показатель уменьшился на 32,7 %, а через 1 год на 42,3 % относительно исходного состояния, что свидетельствует о значительном увеличении при этом электрического сопротивления эмали. В группе 12 летних детей соответствующее уменьшение электрометрического показателя было на 32 % и 40,5 % соответственно. В группе сравнения достоверных изменений электрометрического показателя за 1 год наблюдений не наблюдалось.

В случае нормального функционального состояния капилляров десны кровотока в них под действием жевательной нагрузки должен увеличиваться и при этом должны увеличиваться цветовые координаты десны X, Y, Z. В противном случае под действием жевательной нагрузки обычно наблюдается спазмирование капилляров, как в артериальной, так и венозной части русла. Спектроколориметрическая оценка у детей с ДНЗ реакций капилляров десны на регламентированную жевательную загрузку показала в большинстве случаев наличие спазмирования их в исходном состоянии. В результате проведения комплексной терапии изменение цветовых координат десны ( $\Delta X$ ,  $\Delta Y$ ,  $\Delta Z$ ) под действием жевательной нагрузки у большинства детей основных групп наблюдалась нормальная «гиперимия», т.е. увеличение кровотока в капиллярах десны, что свидетельствует о значительном улучшении функционального состояния микрокапиллярного русла.

Степень окрашивания десны раствором Шиллера-Писарева зависит, как от барьерной проницаемости десны, так и от степени воспалительных процессов в ней. Чем сильнее воспалительные процессы, тем больше наблюдается прокрашиваемость десны. Полученные спектроколориметрические результаты окрашивания десны детей с ДНЗ раствором Ш-П представляют собой в процентах относительные изменения под действием раствора Шиллера-Писарева коэффициента отражения света (R) десной для 2-х основных пиковых длин волн 460 и 660 Нм в спектре видимого

света. Показатели R при длине волны 460 Нм отражают его изменения в процессе поглощения света непосредственно красителем, при длине волны 660 нм- при реакции раствора с гликогеном. При этом за 100 % принято значения коэффициента отражения света на соответствующей длине волны до окрашивания десны раствором Шиллера-Писарева. Полученные данные свидетельствуют о усилении барьерной защиты десны (нормализация системы гиалуроновая кислота – гиалуронидаза) и уменьшении степени воспаления в ней у детей 6-7 и 12 лет с ДНЗ в результате профилактического применения адаптогенных, антиоксидантных, реминерализующих, восполняющих йодный дефицит препаратов.



## ВЫВОДЫ

В диссертационной работе дано теоретическое и экспериментальное обоснование профилактики и лечения основных стоматологических заболеваний у детей с диффузным нетоксическим зобом за счет поэтапного использования адаптогенных, антиоксидантных, противовоспалительных, реминерализующих и восполняющих йодный дефицит препаратов, нормализующих ферментативную активность в организме.

1. У детей 6-7 и 12 лет с гипофункцией щитовидной железы наблюдалась высокая распространенность и интенсивность кариеса временных и постоянных зубов. Интенсивность поражения кариесом зубов у детей 6 лет по индексу КПЗ на 29,7 % была выше, чем в среднем по Украине у детей этого возраста, а по индексу КПУз в 2,7 раза выше. Частота воспалительных заболеваний тканей пародонта (РМА %) у этих детей в 2 раза превышала показатели у здоровых детей. У 12-летних детей с ДНЗ индекс КПУз был в 3,1 раза выше (КПУз = 6,42), чем у здоровых детей (КПУз = 2,09) и в 2,6 раза выше, чем в среднем по Украине (КПУз = 2,45).

2. При моделировании гипотиреоза у животных увеличивалась интенсивность и глубина кариозных поражений, атрофия альвеолярного отростка, почти в 10 раз уменьшался минерализирующий индекс пульпы зубов, в 1,25 раза активность щелочной фосфатазы, увеличивалась в 9 раз активность кислой фосфатазы и ухудшились показатели эластазы и минерализирующего индекса в костной ткани альвеолярного отростка.

3. Использование в эксперименте на сочетанной модели кариеса и гипотиреоза разработанного лечебно-профилактического комплекса, включавшего препараты, компенсирующие дефицит йода, регулирующие гормональную активность щитовидной железы, антиоксидантного и адаптогенного характера действия, позволило нормализовать у животных основные биохимические показатели пульпы зубов и костных тканей альвеолярного отростка (минерализирующий индекс увеличился в 3 раза).

4. Показано, что разработанный лечебно-профилактический комплекс позволил за 2 года наблюдений получить у 6 летних детей с ДНЗ кариеспрофилактическую эффективность в 55,3 %, а у 12 годовых – в 41,7 %. При этом у них значительно улучшились пародонтальные индексы и показатели уровня гигиены полости рта.

5. В ротовой жидкости детей, в результате применения разработанного профилактического комплекса, за 1 год наблюдений существенно увеличился уровень кальция, фосфора, снизилось содержание МДА, активность эластазы и уреазы, увеличилась активность каталазы, в 5 раз увеличился антиоксидантно-прооксидантный индекс, в 3 раза увеличилась активность лизоцима.

6. У детей основной группы с диффузным нетоксическим зобом за 1 год наблюдений в 2 раза уменьшились колебания рН в отдельных пробах ротовой жидкости, на 27 % улучшились показатели ТЭР-теста зубов у 6 летних детей и на 37 % – у 12 летних, в 1,8 раза уменьшилась электрическая проводимость эмали зубов, улучшилось состояние микрокапиллярного русла десен и ее барьерная защита.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать для использования в практическом здравоохранении при профилактике и лечении основных стоматологических заболеваний у детей с диффузным нетоксическим зобом применять препараты, восполняющие дефицит йода, регулирующие гормональную активность щитовидной железы, антиоксидантного и адаптогенного и реминерализующего характера действия.

2. При оценке стоматологического статуса детей с ДНЗ и разработке лечебно-профилактических мероприятий рекомендовать дополнительно исследовать состояние неспецифической резистентности организма в полости рта.

3. Рекомендовать проводить каждые 6 месяцев у детей с диффузным нетоксическим зобом оценку результатов профилактики основных стоматологических заболеваний, используя кроме клинических наблюдений, оценку основных биохимических параметров ротовой жидкости.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ**

1. Абдулхабирова Ф. М. Гипотиреоз: принципы современной диагностики и лечения / Ф. М. Абдулхабирова // ЭФ.Эндокринология. – 2010. – № 5. – С. 68–72.
2. Адмакин О. И. Распространенность и интенсивность зубочелюстных аномалий у детей и подростков с аллергической патологией / О. И. Адмакин // Стоматолог.–2006.– № 6.– С. 22–26
3. Антитілогенез за умов імунізації щурів на тлі гіпотиреоїдного стану організму / А. Ю. Волянський, І. Ю. Кучма, Л. Л. Симиренко [та ін.] // Вісник наукових досліджень. – 2009. – № 1. – С. 67–69.
4. Антонова А. А. Кариез зубов у детей в условиях микроэлементозов Хабаровского края: патогенез, профилактика : дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук / Антонова А. А. – Омск, 2006. – 335 с.
5. Антошин Б. В. Кальцій-фосфорний обмін в емалі при порушеннях функції щитоподібної залози / Б. В. Антошин // Вісник стоматології. – 1998. – № 1. – С. 10–13.
6. Артеменко Т. В. Оценка стоматологического статуса у пациентов с гипофункцией щитовидной железы / Т. В. Артеменко, Н. А. Сахарук // Достижения фундаментальной клинической медицины и фармации: сборник трудов : материалы 69-ой научной сессии сотрудников университета, 29-30 января 2014 г. – Ветевск, 2014. – С. 55.
7. Артеменко Т.В. Анализ стоматологического здоровья у пациентов с эндокринной патологией (гипотиреоз) / Т.В. Артеменко, Н. А. Сахарук // Вестник ВГМУ. – 2014. – № 2, Т.13. – С. 124–128.
8. Астраханцев А. Ф. Вакуолярно-лизосомальная система тиреоцитов при экспериментальной гипофункции щитовидной железы / А. Ф. Астраханцев, О. А. Царева // Рос. мед.-биол. вестн. – 2000. – № 1-2. – С. 41–45 .

9. Бабаджанян С. Г. Особенности развития и течения заболеваний полости рта при эндокринной патологии / Бабаджанян С. Г. // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2013. – Том 3, № 3. – С.737–739.

10. Балаболкин М. И. Диагностика и лечение гипотиреоза в работе практического врача / М. И. Балаболкин, М. Э. Тельнова, К. В. Антонова // Русский медицинский журнал. – 2008. – Том 16, № 15. – С. 988–993.

11. Балаболкин М. И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний / Балаболкин, Клебанова Е. М., Креминская В. М. – М. : Медицина, 2002. – 752 с.

12. Балаболкин М. И. Фундаментальная и клиническая тиреодология: учеб. пособие / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская. – М. : ОАО «Издательство «Медицина». – 2007. – С. 550–551.

13. Банченко Г. В. Сочетанные заболевания слизистой оболочки полости рта и внутренних органов / Банченко Г. В. – М. : Медицина, 1979. – С. 35

14. Барашнев Ю. П. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей / Барашнев Ю. П., Бахарев В. А., Новиков П. В. – М., 2004. – 559 с.

15. Безвужко Е. В. Структура порушень зубощелепної системи та потреба в ортодонтичному лікуванні у дітей м. Львова та Львівської області / Е. В. Безвужко, Н. Л. Чухрай // Стоматологія дитячого віку. – 2008.– №1(54). – С. 34–37

16. Белая Е. А. Гипотиреоз и морфофункциональная активность нейтрофилов у крыс в динамике экспериментального пародонтита / Е. А. Белая, Ю. Н. Майборода, Э. В. Урясьев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 2(144). – С. 20–23.

17. Белая Ж. Е. Современное представление о действии тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона на костную ткань / Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская, Г. А. Мельниченко // Проблемы эндокринологии. – 2006. – № 2. – С. 48–53.

18. Беляков Ю. А. Зубочелюстная система при эндокринных заболеваниях / Беляков Ю. А. – М. : Медицина, 1983. – С. 5–144.

19. Бережанская С. Б. Ультразвуковая оценка состояния щитовидной железы у детей раннего раннего возраста, перенесших неонатальный транзиторный гипотиреоз / С. Б. Бережанская, З. И. Малиненко // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2010. – № 1. – С. 37–42.

20. Біденко Н. В. Особливості клініки, профілактики та лікування карієсу і гінгівіту у дітей з дифузним нетоксичним волом : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Біденко Наталія Василівна. – Київ, 1997. – 18 с.

21. Біденко Н. В. Особливості клініки, профілактики та лікування карієсу і гінгівіту у дітей з дифузним еутиреоїдним волом : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Н. В. Біденко ; Національний медичний університет ім. акад. О.О.Богомольця.– Київ, 1997.–18с.

22. Боднар П. М. Йододефіцитні захворювання та їх профілактика / П. М. Боднар, Г. П. Михальчишин // Международный эндокринологический журнал. – 2006. – № 4(6). – С. 33–35.

23. Боднар П. М. Йододефіцитні розлади – актуальна медико-соціальна проблема / П. М. Боднар // Лікарська справа. – 2001. – № 3. – С. 7–9.

24. Будневский А. В. Гипотиреоз и нетиреоидные заболевания / Будневский А. В., Грекова, Т. И. Бурлачук В. Т. – Петрозаводск : Интел. Тек, 2004. – 169 с.

25. Бурбелло А. Т. Современные лекарственные средства / А. Т. Бурбелло, А. В. Шабров, П. П. Денисенко. – СПб : издательский дом «Нева». – 2006. – 603 с.

26. Бурякова Ю. В. Медико-демографическая и клиническая характеристика госпитализированных больных с тиреопатиями / Ю. В. Бурякова // Вестник МСИ. – 2011. – № 4. – С. 8–10.

27. Быков В. Л. Система иммунокомпетентных клеток десны человека в норме и воспалительных заболеваний пародонта / В. Л. Быков // Архив патологии. – 2005. – № 2. – С. 56–57.

28. Вадина Т. А. Врожденный гипотиреоз: эпидемиология, структура и социальная адаптация / Т. А. Вадина // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 8(40). – С. 113–120.

29. Вернигородский В. С. Нейровитан в комплексном лечении и реабилитации больных гипотиреозом / В. С. Вернигородский, М. В. Власенко, Н. М. Фетисова // Проблеми ендокринної патології. – 2011. – № 2. – С. 36–40.

30. Владимирова І. М. Аналітичний огляд сучасних тиреотропних препаратів / І. М. Владимирова, В. А. Георгіянець // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 4. – С. 90–93.

31. Влияние гипофункции щитовидной железы на морфологию височно-нижнечелюстного сустава / Ю. Г. Щеглакова, Ю. Л. Писаревский, Ю. И. Бабичев [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2011. – № 2. – С. 156–162.

32. Влияние кальциотропных препаратов на состояние резистентности эмали зубов и эффективности их лечения у больных с гипофункцией железы / М. М. Царинский, Н. П. Новикова, А. Н. Бондаренко, В. В. Колесников // Кубанский научный медицинский вестник. – 2008. – №3–4. – С. 63–66.

33. Влияние климатогеографических условий Севера на показатели распространенности и степени выраженности зубочелюстных аномалий, патологии твердых тканей зубов и тканей пародонта у детей с дисплазией соединительной ткани / И. А. Куприянов, О. Н. Куприянова, О. Н. Петько, В. В. Петько // Вестник новых медицинских технологий.– 2007.– Т. XIV, № 3.– С. 179–181

34. Возрастные особенности структуры и функции щитовидной железы / С. А. Рустембекова, А. М. Глиашинова, Н. Б. Сельверова, Т. И. Бурая // Новые исследования. – 2011. – Т. 1, № 28. – С. 65–74.

35. Волков В. П. Новый подход к оценке морфофункционального состояния эндокринных желез / В. П. Волков // *Universum: Медицина и фармакология : электрон. научн. журн.* – 2014. – № 9 (10). – С. 59-72
36. Вольф Г. Ф. Пародонтология / Г.Ф Вольф, Э. М. Ратейгал, К. Ратейгал // М. : Медпресс-информ. –2008. – 548 с.
37. Вопросы эпидемиологии, этиологии, классификации и морфогенеза заболеваний щитовидной железы / под ред. Т. В. Павловой. – Белгород : Изд-во БелГУ, 2004. – 113 с.
38. Вплив субклінічного гіпотиреозу на репродуктивну функцію жінки та ефективність його корекції / Н. В. Пасєчко, С. В. Гнат, І. І. Свистун, Л. В. Наумова // *Международный эндокринологический журнал.* – 2015. – № 1(65). – С. 98–101.
39. Гаврикова Л.М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой и одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л.М. Гаврикова, И.Т. Сегень // *Стоматология.* – 1996. – Спец. выпуск. – С. 49 – 50.
40. Галеса С. А. Особенности распространенности кариеса у детей различных климатогеографических зон Хабаровского края / С. А. Галеса, В. Г. Дьяченко // *Дальнев. мед. журнал.* – 2003. – № 4. – С. 16–19.
41. Гнучевский В. В. Низкоинтенсивная лазерная терапия в лечении аутоимунных тиреоидитов / В. В. Гнучевский, А. Д. Гащенко, А. Р. Евстигнеева // *лазерная медицина.* – 2007. – Т. 11 (2). – С. 21–22.
42. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике : [справочное пособие] / А. М. Горячковский [изд. 3-е вып. и доп.]. — Одеса : Екологія, 2005. — 616 с.
43. Григорова И. А. Патогенетические аспекты формирования неврологических осложнений при гипотиреозе / И. А. Григорова, Е. Л. Товажнянская // *Ліки України: науково-практичний журнал для лікарів та провізорів.* – 2009. – № 2 (128). – С. 40–44.



44. Гринспэн С. Л. Влияние тиреоидных гормонов на костную ткань / С. Л. Гринспэн, Ф. С. Гринспэн // Международный журнал медицинской практики. – 2001. – №1. – С. 47 – 55

45. Гуранич Т. В. Вплив комбінованого дефіциту йоду та міді на структурно-функціональні особливості гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи / Т. В. Гуранич, М. М. Багрій, Н. М. Воронич-Семченко / Вісник пароблем біології і медицини. – 2014. – Том 1 (113). – С. 88–93.

46. Гусина Н. Б. Результаты популяционного неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз как отражение программ йодной профилактики в Республике Беларусь / Н. Б. Гусина, А. В. Зиновик, Т. В. Колкова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 40–45.

47. Гуц Ю.В. Роль степени кератинизации слизистой оболочки полости рта в оценке результатов пробы Шиллера-Писарева // Стоматология.– 1989.– № 2.– С. 72.

48. Данилевский Н.Ф., Вишняк Г.Н., Политун А.М. Пародонтология детского возраста.– К.: Здоров'я, 1981.– С. 13-14.

49. Данилов Н. В. Остеопороз как проблема тиреоидной хирургии (обзор литературы) / Н. В. Данилов // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2014. – № 1. – С. 105–113.

50. Данилова Л. И. Болезни щитовидной железы и ассоциированные с ними заболевания / Данилова Л. И. – Минск; Нагасаки, 2005. – 470 с.

51. Данилова Л. И. Гормоны щитовидной железы и метаболизм костной ткани / Л. И. Данилова, А. В. Матвеева // Медицинские новости. – 2001.– № 9.– С. 3–7.

52. Дедов И. И. Справочник детского эндокринолога / И. И. Дедов, В. И. Петеркова. – ЛитТерра, 2011. – С. 125.

53. Деньга О. В. Адаптогенные профилактика и лечение основных стоматологических заболеваний у детей: автореф. дис. на соискание учен.

степени канд. мед. наук: спец.14.01.22 «Стоматологія» /О.В. Деньга. – О., 2000. – 434 с

54. Деньга О. В. Клиническая оценка стоматологического статуса у детей с диффузным нетоксическим зобом в процессе профилактики основных стоматологических заболеваний / О. В. Деньга, О. П. Рожко, К. А. Колесник // Інновації в стоматології. – 2015. – № 1. – С. 60-63.

55. Деньга О. В. Спектроколориметрическая оценка процессов минерализации в твердых тканях зубов / // Вісник стоматології. – 1999. – №1. – С. 2-4.

56. Деньга О.В. Многофазовая профилактика кариеса зубов у детей / О.В. Деньга, В.С. Иванов // Вісник стоматології.– 2003.– № 1.– С. 62-67

57. Деньга О.В. Оптические и цветовые параметры слизистой полости рта в норме и патологии / О.В. Деньга, Э.М. Деньга, А.П. Левицкий // Вісник стоматології.– 1996.– № 5-6.– С. 324-328.

58. Дислипидемия при субклинической гипофункции щитовидной железы и эффективность ее коррекции заместительной терапией L-тироксином / А. В. Будневкий, А. Я. Кравченко, А. А. Феськова, Е. С. Дробышева // Молодой ученый – 2014. – № 17. – С. 138–141.

59. Дмитриев В. Н. Синдром гипотиреоза и репродуктивная функция женщин (обзор литературы) / В. Н. Дмитриев // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2009. – № 3. – С. 123– 130.

60. Древаль А. В. Эффективность йодной профилактики у беременных с диффузным нетоксическим зобом в районе с легким йодным дефицитом / А. В. Древаль, Т. П. Шестакова, О. А. Нечаева // Международный эндокринологический журнал. – 2006. – № 4(6). – С. 100.

61. Дрожжина В.А. Состояние гормонального фона у женщин, имеющих некариозные поражения зубов / В. А. Дрожжина, Г. Е. Соловьева-Савоярова // Институт стоматологии. – 2006. – № 2. – С. 70–72.

62. Дутова О. Г. Нарушение белково-минерального обмена гипофункции щитовидной железы у крупного рогатого скота : автореф. ди. на

соискание ученой степени канд. вет. н. : специальность 16.0002; 16.00.01 / Дутова Ольга Геннадьевна. – Барнаул, 2000. – 19 с.

63. Експериментальне вивчення дії та специфічної ефективності засобів для догляду порожнини рота [метод. рекомендації] / Т. П. Терешина, К. М. Косенко, А. П. Левицький [и др.]. – Київ: ДФЦ МОЗУ, 2003. – 42 с

64. Епишин А. В. Иммуные нарушения у больных первичным гипотиреозом / А. В. Епишин, В. Е. Грыцив, Е. П. Венгер // Врачебное дело. – 1991. – №6. – С. 51–53.

65. Епишин А. В. отдаленные результаты терапии идиопатического гипотиреоза в зависимости от иммунного статуса / А. В. Епишин, Н. А. Хабарова, В. Е. Грицын // Клиническая медицина. – 1996. – Том 74 (5). – С. 37–39.

66. Заболевания щитовидной железы. Ультразвуковая и морфологическая диагностика / [Трошина Е. А., Платонова Н. М., Юшков П. В. и др.] ; под ред. Мельниченко Г. А. – М. : РКИ Северопресс, 2008. – 132.

67. Зелінська Н. Б. Клінічні прояви ураження серцево-судинної системи у хворих на гіпотиреоз / Н. Б. Зелінська // Клін. ендокринолог. та ендокринолог. хірургія. – 2008. – № 2 (23). – С. 22–31.

68. Зелінська Н. Б. Стан надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокринною патологією в Україні у 2012 році та перспективи її розвитку /Н.Б Зелінська, А.В. Терещенко, Н.Г. Руденко // Український журнал дитячої ендокринології .- 2013.-№ 3.- С.31-40

69. Зоб у дітей: клініка, диференційна діагностика, лікування / Н. Б. Зелінська, А. Л. Резнікова [та ін.] //Сучасна педіатрія. – 2006. – № 1 (10). – С. 57–66.

70. Зуева О. М. К патогенезу иммунной недостаточности при дисфункции щитовидной железы / О. М. Зуева Ю. И. Малахова // Омский научный вестник. – 2013. – № 2(124). – С. 8–12.

71. Изменение активности оксидантно-антиоксидантных систем при гипотиреозе / С. Е. Золотухин, А. В. Махнева, Н. Н. Шпаченко, С. В. Попов // Український морфологічний альманах. – 2001. – Том 9, № 3. – С. 114–116.

72. Иммунологические нарушения в патогенезе хронического пародонтита / А. И. Воложин, Г. В. Порядин, А. Н. Казимирский [и др.] // Стоматология. – 2005. – № 3. – С. 4–7.

73. Информативность рН-теста слюны при проведении санационно-профилактических мероприятий у детей / О. В. Деньга, Э. М. Деньга, А. П. Левицкий, Е. В. Скоркина // Вісник стоматології.– 1995.– № 1.– С. 42-45.

74. Каладзе Н. Н. Биохимические маркеры костного метаболизма у детей с патологией щитовидной железы / Н. Н. Каладзе, Ф. Е. Иванова // Клінічна педіатрія.–2011.– № 4 (31).–С.64-67

75. Кандрор В. И. Генетические аспекты патологии щитовидной железы / В. И. Кандрор // Проблемы эндокринологии. – 2004. – Т. 47, № 5. – С. 3–10.

76. Кандрор В. И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии / В. И. Кандрор // Проблемы эндокринологии. – 2001. – № 5. – С. 3–10.

77. Каплан И. А. Медико-социальные основы формирования стоматологического здоровья молодежи: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Каплан И. А. – М., 2007. – 20 с.

78. Карлович Н. В. Гипотиреоз: современные представления о коррекции и мониторинге / Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт // Мед. новости. – 2004. – № 9. – С. 50 – 58.

79. Касаткина Э. П. Йоддефицитные заболевания: клиника, генез, профилактика / Э. П. Касаткина // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2005. – № 1. – С. 9–13.

80. Керимов Э. Э. Патогенез болезней пародонта при патологии щитовидной железы и особенности их профилактики в очагах зубной эндемии

Азербайджанской ССР: автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук / Керимов Э. Э. – Киев, 1989. – 24 с.

81. Клиника и диагностика эндокринных нарушений / [Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Пронин И. В., Фадеев В. В.]. – М., 2005. – С. 45–47, 52–57.

82. Клинико-цитохимическая характеристика течения пародонтита на фоне гипотериоза / К. Г. Караков, Ю. Н. Майборода, А. В. Оганян // Маэстро стоматологии. – 2012. – № 1. – С. 57–60.

83. Ковач И. В. Частота заболеваний пародонта и биохимические показатели смешанной слюны у больных диффузным токсическим зобом / И. В. Ковач, Т. С. Махмудов, Г. Э. Керимова // Пародонтология. – 2009. – № 2. – С. 11–13.

84. Ковач І. В. Динаміка показників структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей з некаріозним ураженням твердих тканин зубів на тлі ендемічного зобу / І. В. Ковач, Л. М. Воляк // Медичні перспективи. – Том 17, № 4. – С. 79–83.

85. Ковач І. В. Строки прорізування постійних зубів у дітей із системною гіпоплазією на тлі ендемічного зобу / І. В. Ковач, Л. М. Воляк // Современная стоматология. – 2011. – № 3. – С. 92–94.

86. Колесник К. А. Патогенетические подходы к комплексному лечению зубочелюстных аномалий у детей с диффузным нетоксическим зобом : дисс. ... д. мед. н. / К. А. Колесник. – М., 2014. – 328 с.

87. Колесник К. А. Сравнительная оценка заболеваемости кариесом зубов у детей с эндокринной патологией / К. А. Колесник, О. В. Деньга, О. П. Рожко // Стоматологический журнал (Беларусь). – 2013. – Т. 14, №4. – С. 333–335.

88. Комунальна гігієна / Є. Г. Гончарук, В. Г. Бардов, С. І. Гаркавий [та ін.]; за ред. Є. Г. Гончарука. – К. : Здоров'я, 2003. – 728 с.

89. Корнилов Н. В. Адаптационные процессы в органах скелета / Корнилов Н. В., Аврунин А. С. – СПб. : МОРСАРАВ, 2001. – 269 с.

90. Кравчун М. О. Використання препарату Нейровітан для лікування полінейропатій при ендокринних захворюваннях : метод. рекомендації / М. О. Кравчун, О. В. Земляніцина, О. В. Козаков. – Київ, 2004. – 16 с.

91. Ланге Р. П. Атлас заболеваний полости рта / Р. П. Ланге, И. Е. Миллер ; пер. с англ. – М. : ГЭОТАР-мед, 2008. – С. 79–88.

92. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А.П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74с.] и активность каталазы [Метод определения активности каталазы / М. А. Каролук, Л. И. Иванова, Н. Т. Майорова, К. Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С.16 – 18.

93. Левицкий А. П. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, А. В. Стефанов. – К.: ГФЦ, 2002. – 15 с.

94. Левицкий А. П. Сравнительная оценка трех методов определения активности фосфатаз слюны / А. П. Левицкий, А. И. Марченко, Т. Л. Рыбак // Лабораторное дело. – 1973. – № 10. – С. 624– 625

95. Леонтьев В. К. Электрометрическая диагностика начального, фиссурного рецидивного кариеса и других поражений твердых тканей зубов с законченной минерализацией эмали : [метод. рекомендации] / В. К. Леонтьев, Г. Г. Иванова, Т. Н. Жорова. – Омск, 1988.– 17 с.

96. Логинова Н.К., Воложин А.И. Патофизиология пародонта. Учеб. метод. пособие.– М.: Б.и., 1995.–С. 29-59, 98-104

97. Лук'янова О. М. Медико-соціальні аспекти збереження здоров'я дітей, забезпечення їхнього гармонійного фізичного та інтелектуального розвитку / О. М. Лук'янова // Журнал АМН України. – 2001. – Т. 7, № 3. – С. 408–415.

98. Лысенко И. М. Заболевания щитовидной железы: гипотиреоз. Клиническая лекция / И. М. Лысенко //Охрана материнства и детства. – 2014. – №1 (23). – С. 74–83.

99. Люсквина Т. С. Эффективность лечения пародонгтита у больных с нарушением функции щитовидной железы / Т. С. Люсквина // *Стоматология*. – 2001. – 21 с.

100. Македонська В. О. Розподіл еритроцитів за індексом сферичності у хворих на гіпотиреоз до та після трансплантації кріоконсервованої щитоподібної залози / В. О. Македонська, О. І. Гордієнко // *Проблеми ендокринної патології*. – 2008. – № 3. – С. 28–33.

101. Максимовский Ю. М. Поражения твердых тканей зубов при гипер- и гипофункции щитовидной железы, их профилактика и лечение : автореф. на соискание научной степени докт. мед. наук / Максимовский Ю. М. – М., 1982. – С. 30.

102. Масалова Н. Н. Состояние фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма в норме и при нарушении функции щитовидной железы / Н. Н. Масалова, Р. В. Захаренко // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2009. – № 2. – С. 122–125.

103. Медведева В.Н. Эффективность лечения больных артериальной гипертензией в сочетании с гипотиреозом / В. Н. Медведева, В. Н. Медведев // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2009. – № 8(6). – С. 232.

104. Мельниченко Г. А. Поражение суставов при гипотиреозе / Г. А. Мельниченко, Т. Б. Моргунова // *Клиническая геронтология*. – 2009. – № 2. – С. 55–58.

105. Мензигова Е. Б. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Мензигова, В. В. Ланкин, Н. К. Зенков. – М. : Слово, 2006. – С. 53–62.

106. Михалева Л. М. Хронический пародонтит. Клиническая морфология и иммунология / Л. М. Михалева, В. Д. Шаповалов, Т. Г. Бархина. – М. : Триада-фарм, 2004. – 126 с.

107. Монтоев В. К. Профилактика стоматологических заболеваний / В. К. Монтоев, Г. Н. Пахомов. – М. : КМК-инвест, 2006. – 415 с.

108. Моргунова Т. Б. Клинико-лабораторные показатели и качество жизни пациентов с разной степенью компенсации гипотиреоза / Т. Б. Моргунова, Ю. А. Мануйлова, В. В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 54–62.

109. Москва Х. А. Особливості корекційних зв'язків показників інсулінрезистентності, вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на гіпотиреоз / Х. А. Москва, Л. Є. Лаповець, О. П. Кіхтяк / Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Том 2 (103), Вип. 3. – С. 211–216.

110. Москвина Т.С. Эффективность лечения пародонтита у больных с нарушением функции щитовидной железы / Т. С. Москвина / Стоматология. – 2001. – № 1. – С. 47–51.

111. Некрасова М. Р. Проблема остеопении в йододефицитном районе / М. Р. Некрасова, Л. А. Суплотова, Л. И. Давыдова // Международный эндокринологический журнал. – 2006. – № 4(6). – С. 101.

112. Николаева А. В. Влияние некоторых нейротропных средств на состояние тканей пародонта при раздражении верхнего шейного симпатического узла: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А. В. Николаева. – Харьков, 1967. – 28 с.

113. Новиков П. В. Состояние и перспективы медико-генетической помощи детям с наследственной патологией в Российской Федерации / П. В. Новиков, А. А. Ходунова, В. А. Кобринский // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 3. – С. 20–24.

114. Новикова Н. П. Результаты санации полости рта у рабочих с гипофункцией щитовидной железы при применении препаратов кальция и холекальциферола : дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.14 «Стоматология» / Новикова Надежда Петровна. – М., 2011. – 150 с.

115. Новикова Н. П. Эффективность лечения пародонтита у больных с гипотиреозом в условиях изменения минерального обмена / Н. П. Новикова, Л. А. Капцова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 5-6. – С. 41–42.



116. Новікова І. В. Досвід використання скринуючих програм у ранній діагностиці природженого гіпотиреозу / І. В. Новікова, О. А. Будрейко, В. В. Самоваров // Ендокринна патологія у віковому аспекті : наук.-практ. конференція, 2007 р. : тези доповіді. – Харків, 2007. – С. 68–69.

117. Оганесян А. Морфологические изменения слизистой оболочки полости рта при гипотиреозе / А. Оганесян, В. Боташева, К. Караков // Врач. – 2007. – № 2. – С. 67.

118. Оганян А. В. Клинико-морфологические изменения в зубочелюстной системе при экспериментальном гипотиреозе / А. В. Оганян // Дент. клуб. – 2011. – № 7. – С. 41–49.

119. Оганян А. В. Клинико-морфологические изменения зубочелюстной системы при гипотиреозе: автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук: 14.01.14; 14.03.02 / А. В. Оганян; Ставропольская гос. мед. акад. – Ставрополь, 2010. – 22 с.

120. Оганян А. В. Морфологические изменения слизистой оболочки полости рта при гипотиреозе / А. В. Оганян, В. С. Боташева, К. Г. Караков // Врач. – 2007. – № 2. – С. 67.

121. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. [и др.]. – М. : Слово, 2006. – С. 53–62.

122. Опыт лечения синдрома болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава / Ю. Л. Писаревский, В. С. Холмогоров, Л.Г. Ерофеева, В. Ф. Щербакова // Российский стоматологический журнал. – 2007. – № 3. – С. 39–42.

123. Особенности пародонтального статуса пациентов с потерей минеральной плотности костной ткани периферического скелета / С. Д. Арутюнов, А. Л. Верткин, Н. В. Плескановская [и др.] // Стоматология. – 2008. – № 2. – С. 61.

124. Особенности перекисного окисления липидов и белков при аутоиммунном тиреоидите без и с минимальной тиреоидной дисфункцией / Т. А.

Некрасова, Г. Г. Щербатюк, Д. В. Давыденко [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – Том 4, № 4. – С. 38–43.

125. Оценка показателей микроциркулярного русла у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с метаболическим синдромом и субклиническим гипотиреозом / Е. С. Бычина, Л. А. Панченкова, Е. А. Трошина, М. О. Шелковникова / Архивъ внутренней медицины. – 2012. – № 4 (6). – С. 68–71.

126. Оценка состояния липидного обмена при дисфункции щитовидной железы / В. Г. Каджарян, А. И. Мельник, П. П. Бидзиля, А. О. Соловьяк // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – № 1 (82). – 20–22.

127. Очерки фармакологии средств метаболической терапии / П. А. Галенко-Яролевский, И. С. Чекман, О.С. Медведев [и др.]. – М. : Медицина, 2001. – 240 с.

128. Павлова Т. В. Влияние гипертиреоза на изменение стоматологических индексов / Т. В. Павлова, Э. К. Пешкова // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 8. – С. 29–31.

129. Павлова Т. В. Клинические наблюдения и анализ стоматологического статуса пациентов с заболеваниями щитовидной железы / Т. В. Павлова, Э. К. Пешкова, Д. А. Колесников // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4 (часть 1). – С. 97–100.

130. Паньків В. І. Поширеність патології щитоподібної залози в йододефіцитних районах Західної України / В. І. Паньків // Ендокринологія. – 2006. – Т. 11. – С. 134–137

131. Паньків В. І. Профілактика йододефіцитних захворювань під час вагітності / В. І. Паньків // Международный эндокринологический журнал. – 2006. – № 4(6). – С. 30–32.

132. Паньків В. І. Синдром гіпотиреозу / В. І. Паньків // Международный эндокринологический журнал. – 2012. – № 5(45). – С. 123–145.

133. Параметры иммунного статуса у женщин с аутоиммунным тиреоидитом с различным состоянием функции щитовидной железы / А. А.

Савченко, В. Т. Манчук, С. Г. Кадричева, С.В. Белоусова // Медицинская Иммунология : материалы XI Всерос. науч. форума с международным участием имени академика В. И. Иоффе «Дни иммунологии в СПб.». – 2007. – Т. 9, № 2–3. – С. 192–193.

134. Патент 18735 Україна. Апаратурний спектроколориметричний спосіб визначення колірної насиченості і фарбування зубів: Пат. 18735 Україна О. В. Деньга, Е. М. Деньга (Україна).– № 200606009; Заявл. 15.11.06; Опубл. 15.11.06, Бюл. № 11.

135. Патент 2165648 Рос–сийская Федерация, МПК G 09 В 23/28, А 61 К 31/4164. Способ моделирования гипотиреоза / Л. Г. Чугунова, А. Н. Рябков, К.В. Савилов ; опубл. 20.04.2001

136. Патент 47093 Украина, МПК G01N 33/487, u2009 09524. Спосіб прогнозування розвитку стоматологічних захворювань / Деньга О.В., Деньга Е.М., Деньга А.Е.; опубл. 11.01.10, Бюл. № 1.

137. Патент № 46671 Україна, МПК А61N 5/00, А61К 8/00. Спосіб кількісної оцінки запалення у тканинах пародонту / Деньга О. В., Деньга Е. М., Деньга А. Е.– № u2009 09531 ; заявл. 17.09.2009 ; опубл. 25.12.2009, Бюл. № 24.

138. Патент № 47096 Україна, МПК А61N 5/00, А61К 8/00, u2009 09529. Спосіб оцінки функціонального стану мікрокапілярного русла слизової ясен / Деньга О. В., Деньга Е. М., Деньга А. Е. ; заявл. 17.09.2009 ; опубл. 11.01.2010, Бюл. № 1.

139. Патологические процессы при гипотиреозе в эксперименте / В. А. Коноплянко, В. Ю. Михайличенко, А. М. Резниченко, О. В. Василянская // Таврический медико-биологический вестник. – 2014. – Том. 17, № 4 (68). – С. 42–45.

140. Патюков А. Г. Взаимосвязь иммунной реактивности организма и липидтранспортной системы при впервые выявленном гипотиреозе / А. Г. Патюков, Ю. И. Малахова, В. Т. Долгих // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. – С. 29–36.

141. Петеркова В. А. Врожденный гипотиреоз / В. А. Петеркова, О. Б. Безлепкина // Лечащий врач: Журнал для практикующего врача. – 2004. – № 6. – С. 5–7.
142. Петеркова В. А. Скрининг врожденного гипотиреоза в Российской Федерации / В. А. Петеркова, Т. А. Клименко // Фарматека. – 2009. – № 3. – С. 54–58.
143. Петунина Н. А. Болезни щитовидной железы / Петунина Н.А., Трухина Л.В. – М. : Гэотар-медиа, 2011. – 213 с.
144. Петунина Н. А. Гипотиреоз / Н. А. Петунина, Л. В. Трухина // Русский медицинский журнал. – 2013. – Т. 21, № 12. – С. 664–666.
145. Пилов А. Х. Патологическая характеристика щитовидной железы / А. Х. Пилов, А. А. Пилова // Морфология. – 2009. – С. 114.
146. Проблеми інвалідності та реабілітації хворих на гіпотиреоз / В. С. Вернигородський, О. Б. Яворенко, Н. М. Фетісова [та ін.] // Міжнар. ендокринол. журнал – 2009. – № 3 (21). – С. 36–40.
147. Результаты использования тестсистемы для неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз / Н. С. Осип, В. Г. Помелова, С. Г. Калиненкова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. – № 6. – С. 16–21.
148. Рожко А. В. Динамика первичной и общей заболеваемости щитовидной железы у населения Гомельской области и Республики Беларусь в 1992–2008 гг. / А. В. Рожко // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – № 2(20). – С. 7–12.
149. Рожко О. П. Биофизические показатели твердых тканей зубов, ротовой жидкости, состояния микрокапиллярного русла и степени воспаления тканей пародонта у детей с диффузным нетоксическим зобом / О. П. Рожко, Э. М. Деньга, О. Г. Латаш // Journal of Education, Health and Sport. – 2015.– № 5 (2). – С. 187–195.
150. Розповсюдженість зубощелепних аномалій та деформацій, а також дефектів зубів та зубних рядів серед дітей шкільного віку м. Києва / С. І.

Дорошенко, Є. А. Кульгінський, Ю. В. Ієвлева [та ін.] // Вісник стоматології. – 2009. – № 2. – С. 76–81.

151. Роль гормональной коррекции в комплексном лечении болевого синдрома дисфункции височно-нижнечелюстного сустава у женщин / Т. Е. Белокрыницкая, Б. С. Хышиктуев, Семенюк В.М. [и др.] // Стоматология. – 2002. – № 3. – С. 33–38.

152. Рустембекова С. А. Микроэлементный баланс и дисфункция щитовидной железы / С. А. Рустембекова, О. В. Протасова // Известия Южного федерального университета. Технические науки. – 2001. – Том 22, № 4. – С. 368–369.

153. Сарафанова А. Б. Тиреоидный статус молодых лиц с хроническим катаральным гингивитом в условиях йодного дефицита / А. Б. Сарафанова, Ю. Л. Писаревский, Ю. Г. Ковальский // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 94–96.

154. Синдром болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава у женщин / Ю. Л. Писаревский, В. М. Семенюк, Б. С. Хышиктуев, Т. Е. Белокрыницкая. – М. : Медицинская книга, 2003. – 103 с.

155. Синдром гипотиреоза в практике интерниста : методическое руководство для врачей [Трошина Е. А., Александрова Г. Ф., Абдулхабирова Ф. М. и др.]. – М., 2002. – С. 13–17.

156. Современные аспекты этиологии и патогенеза хронического аутоиммунного тиреоидита / О. И. Иванова, М. С. Соломина, С. В. Логвинов, Т.В. Соломатина // Сибирский онкологический журнал. – 2006. – № 1. – С. 55–60.

157. Сол Сильвермен. Заболевания полости рта / Сол Сильвермен, Л. Рой Эверсоул, Эдмонд Л. Трулав. ; пер. с англ. – М. : МЕДпресс-информ, 2010. – С. 109.

158. Состояние липидного спектра крови у больных с гипотиреозом, вызванным длительным применением амиодарона. Влияние заместительной

терапии L- тироксином / С. Е. Сердюк, С. А. Бакалов, С. П. Голицын // Кардиология. – 2005. – № 2. – С. 11–14.

159. Сравнение эффективности инъекционных и таблетированных форм витаминов группы В при лечении полинейропатий / И. С. Луцкий, Я. А. Гончарова, С. К. Евтушенко [и др.] // Мыжнар. ендокринол. журнал. – 2009. – № 1 (25). – 90–95.

160. Сравнительная оценка заболеваемости кариесом зубов у детей Украины / О.В. Деньга, В.С. Иванов, А.В.Николаева [и др.] // мат. міжнарод. наук.-практ. конф. "Епідеміологія основних стоматологічних захворювань".– Івано-Франківськ, 15-17 квітня. 2004.– С. 32-34.

161. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида / И. Стальная, Т. Гаришвили // Современные методы биохимии / под ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 66 – 68.

162. Стан ендокринної служби України в 2007 р. на перспективі розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією / З. М. Митник, М. Г. Жданова, З. Г. Крушинська [та ін.] // Міжнар. ендокринол. журн. – 2008. – № 3(15). – С. 8–15.

163. Сушиева Э.Т. Особенности профилактики стоматологических заболеваний у детей, проживающих в очаге йодного дефицита / Э.Т. Сушиева // Стоматология детского возраста и профилактика.-2002.-№3-4.-С.88-92.

164. Терехова Т. Н. Стоматологическое здоровье детей с патологией щитовидной железы: учеб.-метод. пособие / Т.Н. Терехова, М.И. Кленовская. – Мн. : БГМУ, 2004. – 24 с.

165. Тиреоидные гормоны и нетиреоидная патология: профилактика, лечение : учебное пособие для врачей / Грекова Т. И., Бурланчук В. Т., Будневский А. В. [и др.]. – Петрозаводск, 2003. – 30 с.

166. Товажнянская Е. Л. Поражения нервной системы при эндокринной патологии / Е. Л. Товажнянская // Здоров'я України. – 2009. – № 11/1. – С. 1–3

167. Туктанов Н. В. Особенности перекисного окисления липидов при нарушении функции щитовидной железы / Н. В. Туктанов, В. А. Кичин // Вестник Чувашского университета. – 2013. – № 3. – С. 55–560.

168. Удовицкая Е. В. Эндокринологические аспекты стоматологии / Е. В. Удовицкая – М. : Медицина, 1975. – С. 12–14, 17–25.

169. Ультроструктурная характеристика тиреоцитов при гипо- и гиперфункции щитовидной железы / Ф. З. Юлдашева, А. Ю. Юлдашев, С. И. Исмаилов, М. М. Рашитов // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 3(35). – С. 132–135.

170. Фадеев В. В. Гипотиреоз: Руководство для врачей / Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. – М. : РКИ. Северопресс, 2002.

171. Фадеев В. В. Заместительная терапия гипотиреоза: нерешенные проблемы или предрассудки прошлого / В. В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – № 2. – С. 3–10.

172. Фадеев В. В. Профессиональный взгляд на проблему гипотиреоза / В. В. Фадеев // Лечащий врач. – 2005. – № 3. – С. 26–29.

173. Ферментативний метод оцінки стану кісткової тканини / А. П. Левицький, О. А. Макаренко, І. В. Ходаков [та ін.] // Одеський мед. журн. – 2006. – № 3. – С. 17-21.

174. Фоминых С. В. Некоторые патогенетические механизмы дисфункций височно-нижнечелюстного сустава у девушек пубертатного возраста : автореф. дис. на соисканию ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.16 / С. В. Фоминых. – Чита, 2003. – 20 с.

175. Функциональная активность нейтрофилов у крыс с воспалительным процессом в пародонте на фоне пониженной функции щитовидной железы / Л. В. Вохминцева, С. С. Рымарь, Н. Н. Маянская, П. А. Железный // Стоматология. – 2009. – № 2. – С. 4–7

176. Хангельдова К. К. Гипербарическая оксигенация в профилактике и терапии нарушений репродуктивной функции женщин с гиподисфункцией щитовидной железы – автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед.

наук. : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Хангельдова Каринэ Крикоровна. – Ташкент, 2004. – 21 с.

177. Холмагоров В. С. Патогенетическое значение нарушений тиреоидного статуса и процессов липопероксидации при синдроме болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.16 / В. С. Холмагоров. – Чита, 2002. – 21 с.

178. Хоменко Л. А. Стоматологія дитячого віку / Л. А. Хоменко. – Київ, 2000. – 320 с.

179. Хоменко Л.О. Стоматологічне здоров`я дітей України, реальність, перспектива / Л.О. Хоменко //Наук. Вісн. Націонал. ун-ту ім. О.О. Богомольца «Стоматологічне здоров`я – дітям України».-2006.-№3.- С.11-14

180. Хронический генерализованный пародонтит на фоне нарушений функции щитовидной железы / Т. Р. Сутаева, А. И. Абдурахманов, С. А. Абусуев [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. –2011. – № 1. – С. 96–98.

181. Хрыщанович В. Я. Гипотиреоз после гемитиреоидэктомии: частота встречаемости, факторы риска, лечение / В. Я. Хрыщанович, С. И. Третьяк, Е. В. Богомазова // Новости хирургии. – 2010. – Том 18, № 6. – С. 21–28.

182. Царева О. А. Морфо-функциональная характеристика щитовидной железы при гипофункции в эксимперименте : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. биол. наук : спец. 03.00.04 «Биохимия» / Царева Оксана Альбертовна. – Рязань, 200. – 21 с.

183. Чарльз Г. Д. Брук. Руководство по детской эндокринологии / Чарльз Г. Д. Брук, Розаменд С. Браун. – ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 218 с.

184. Частота вродженого гіпотиреозу в західних областях України за результатами масового скринінгу новонароджених / З. В. Осадчук, О. З. Гнатейко, Г. Р. Акоюн, Н. І. Кіцера // Одеський медичний журнал. – 2009. – № 1 (111). – С. 63–65.



185. Шарлаева Е. А. Рефлексометрия и основной обмен в оценке функционального состояния щитовидной железы детей 6-7 лет / Е. А. Шарлаева, В. П. Васильев, Н. З. Кайгородова // Известия алтайского государственного университета. – 1999. – № 5. – С. 97–99.

186. Шнейдер О. Л. Иммунологические показатели при генерализованном пародонтите у больных с первичным гипотиреозом / О. Л. Шнейдер, Т. В. Бушуева // Уральский медицинский журнал. – 2007. – № 12. – С. 45–48.

187. Шнейдер О. Л. Цитоморфометрические показатели при хроническом генерализованном пародонтите у пациентов с первичным гипотиреозом / О. Л. Шнейдер, С. Ю. Медведева, Т. П. Киселёва // Институт стоматологии. – 2008. – № 3. – С. 78–79.

188. Шустова А. О. Особенности диагностики, клиники и лечения стоматологических заболеваний у детей, проживающих в условиях йодного дефицита: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Шустова А. О. – Пермь, 2004. – 23 с.

189. Щеглакова Г. Ю. Влияние гипофункции щитовидной железы на развитие остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава / Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 3-1. – С. 233–235.

190. Щербакова В. Ф. патогенетическое обоснование антирезорбтивной терапии синдрома болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава в постменопаузальном возрасте : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.16 / В. Ф. Щербакова. – Чита, 2008. – 22 с.

191. Щирая О. М. Влияние загрязнителей атмосферного воздуха на распространенность эндокринных заболеваний у детей и подростков в промышленном городе / О. М. Щирая, С. В. Капранов, Т. С. Капранова // Проблемы эндокринной патологии. – 2011. – № 4. – С. 75–78.

192. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.]. – К.: ГФЦ, 2005. – 50 с.

193. Эндокринология. Национальное руководства; под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М. : ГЭОТАР-медиа, 2009. – 1072 с.

194. Юнусов А. А. Состояние процессов перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты у женщин с гипотиреозом / А. А. Юнусов, Е. В. Галиулина // Вестник КРСУ. – 2015. – Том 15, № 4. – С. 191–193.

195. Яглова Н. В. Проблемы экспериментального моделирования гипо- и гипертиреоидных состояний / Н. В. Яглова, В. В. Яглов, Т. Т. Березов // Вестник российской АМН. – 2009. – № 3. – С. 30–35.

196. Bassett J. H. D. The molecular actions of thyroid hormone in bone / J. H. D. Bassett, G. R. Williams // TRENDS in Endocrinology and Metabolism.– 2003.– V. 14(8).– P. 356–364.

197. Biondi B. Combination treatment with T4 and T3: toward personalized replacement therapy in hypothyroidism? / B. Biondi, L. Wartofsky // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97(7). – P. 2256–2271.

198. Bone mineral density in women receiving thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma / C. H. Chen [et al.] // J. Formosan Med Assoc. – 2004. – Vol. 103. – P. 442–447.

199. Buchanan M. A. Thyroid auto-antibodies, lymphocytic infiltration and the development of postoperative hypothyroidism following hemithyroidectomy for non-toxic nodular goiter / M. A. Buchanan, D. Lee // J. R. Coll. Surg. Edin. – 2001. – Vol. 46. – P. 86–90.

200. Buriak V. N. Peculiarities of thyroid pathology in the childhood / V.N. Buriak, E.S. Murashko // Lik Sprava.– 2012.– № 5.– P.58-63.

201. Cappelli C. Bone density and mineral metabolism in calcitonin-deficiency patients / C. Cappelli // Minerva Endocrinol. – 2004. – Vol. 29, №1. – P. 1-10.

202. Carlos Fabue L. Dental management of patients with endocrine disorders / L. Carlos Fabue, Y. Jiménez Soriano, M. G. Sarrión Pérez // J. Clin. Exp. Dent.– 2010.– № 2(4). – P. 196–203.

203. Claire Gavin. Proposing a causal link between thyroid hormone resistance and primary autoimmune hypothyroidism / Gavin Claire, Meggison Hilary, Ooi Teik Chye // Med. Hypotheses. – 2008. – Vol. 70, № 5. – P. 1024–1028

204. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Co-sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association / J. R. Garber, R.H. Cobin, H. Gharib [et al.] // Endocr. Pract. – 2012. – Vol. 11. – P. 1–207.

205. Combined therapy with L-Thyroxine alone in the treatment of primary hypothyroidism / V.V. Fadeyev, T. B. Morgunova, G. A. Melnichenko, I. I. Dedov // Hormones. – 2010. – Vol. 9. – P. 245–252.

206. Cuevas-Ramos D. Disfuncion tiroidea subclinica. Consideraciones diagnosticas y terapeuticas / D. Cuevas-Ramos, B. Perez-Enriquez // Rev. invest. clin. – 2006. – Vol. 58. – № 6. – P. 608–616.

207. Dental and skeletal age in children with growth hormone deficiency treated with growth hormone--preliminary report / B. Kawala, T. Matthews-Brzozowska, J. Bieniasz, A. Noczyńska // Endokrynologia, diabetologia i choroby przemiany materii wieku rozwojowego : organ Polskiego Towarzystwa Endokrynologow Dzieciacych.– 2007.– №13(4).– P.210-212.

208. Detecting and dening hypothyroidism after hemithyroidectomy / G. Hannah [et al.] // The American Journal of Surgery. – 2005. – Vol. 189. – P. 587–591.

209. Dinesh Kumar Dhanwal. Thyroid disorders and bone mineral metabolism / Dinesh Kumar Dhanwal // Indian journal of Endocrinology and Metabolism. – 2011. – Vol. 15, №6. – P. 107-112.

210. Diseases of the Thyroid / [ed. by Lewis E Braverman]. – New Jersey : Humana Press, 2000. – 432 p.

211. Effect of L-Thyroxine Replacement on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol in Hypotiroid Patients / M. Ito, T. Arishima, T. Kudo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 92. – P. 608–611.

212. Effect of thyroid hormones on cardiac function, geometry, and oxidative metabolism assessed noninvasively by positron emission tomography and magnetic resonance imaging / F. Bengel, S. Nekolla, T. Ibrahim [et al. ] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 1822–1827.

213. Effect of triiodothyronine on the maxilla and masseter muscles of the rat stomatognathic system / M.V. Mariúba, F. Goulart–Silva, S. Bordin and M.T. Nunes // *Braz J Med Biol Res.*– 2011.– V.44(7).– P.694–699.

214. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart / B. Biondi, E. Palmieri, G. Lombardi, S. Fazio // *Ann. Intern. Med.* – 2002. – V. 137. – P. 904–914.

215. Effects of thyroid status on bone metabolism: a primary role for thyroid stimulating hormone or thyroid hormone? / T.M. Galliford // *Minerva Endocrinol.* – 2005. – Vol. 30, №4. – P. 237–246.

216. Gerasimov G. Increasing iodine intake in populations through the use of iodized salt in bread baking / G. Gerasimov // *IDD Newsletter.* – 2009. – № 3. – P. 9–12.

217. Glinoe D. Gestational hypothyroxinemia and the beneficial effects of early dietary iodine fortification thyroid / D. Glinoe, J. Royet // *Thyroid.* – 2009. – Vol. 19, № 5. – P. 431–434.

218. Hashimoto's thyroiditis with heterogeneous antithyrotropin receptor antibodies: unique epitopes may contribute to the regulation of thyroid function by the antibodies / T. Akamizu, L. D. Kohn, H. Hiratani [et al.] // *J. Clin. Endocrinol Metab.* – 2000. – Jun;85(6). – P. 2116–2118.

219. Health-related quality of life in patients with thyroid disorders / P. Bianchi, V. Zaccheroni, E. Solaroli [et al.] // *Quality of Life Research.* – 2004. – V. 13. – № 1. – P. 45–54.

220. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force / M. Helfand // *J. Annual Internal Medicine*. – 2004. – Vol. 140. – P. 128-141.

221. Hess S.Y. The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies / S.Y. Hess // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – №24(1). – P.117–132.

222. Hypothyroidism attenuates protein tyrosine nitration, oxidative stress and renal damage induced by ischemia and reperfusion: effect unrelated to antioxidant enzymes activities / V. M. Tenorio–Velazquez, D. Barrera, M. Franco [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2005. – №6. – P.12.

223. Interleukin-18, a proinflammatory cytokine, contributes to the pathogenesis of non-thyroid-dal illness mainly via the central part of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis / A. Boelen, J. Kwakkel, M. Platvoet-ter Schiphorst [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2004. – Vol. 151, № 4. – P. 497—502. \*

224. Iodothyronine deiodinase enzyme activities in bone / A.J. Williams [et al.] // *Bone.* – 2008. – №43. – P.126–134.

225. Kazi T. G. Interaction of copper with iron, iodine, and thyroid hormone status in goitrous patients / T.G. Kazi, G.A. Kandhro, H.I. Afridi // *Biol Trace Elem Res.* – 2010. – №134(3). – P.265–279.

226. Kerimov E.E. The metabolic and structural changes in periodontal tissue in patients with hypothyroidism / E.E. Kerimov, R.S. Binnatov // *Georgian Med News.* – 2009. – №(177). – P.23–27.

227. Kolesnik K. A. Influence of an adaptogenic complex on a state of tissues of a gingiva at orthodontic teeth movement on the background of an experimental goiter / K. A. Kolesnik, O. V. Denga, O. A. Makarenko // *Global Journal of Biotechnology and Biochemistry.* – 2013. – № 8(3). – P. 61–65. – DOI: 10.5829/idosi.gjbb.2013.8.3.7615.

228. Kolesnik K. A. The stomatologic status in children with maxillo dental anomalies and concomitant diseases of the thyroid gland / Kolesnik K. A. // *Journal of Health Sciences (J o H Ss).* – 2013. – Vol 3, № 2. – P. 198 – 207

229. Kothari A. Hypothyroidism in pregnancy: pre-pregnancy thyroid status influences gestational thyroxine requirements / A. Kothari, J. Girling // *British journal of obstetrics and gynecology*. – 2008. – V.115, № 13. – P. 1704–1708.

230. Loeber J. G. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004 / J. G. Loeber // *J. Inherit Metab Dis*. – 2007. – Aug;30(4). – P. 430–438.

231. Marino F. Thyroid hormone regulation of cell migration and oxydative metabolism in polymorphonuclear leukocytes: clinical evidence in thyroidectomized subjects on thyroxine replacement therapy / F. Marino, L. Guasti, M. Cosentino // *Life. sci*. – 2006. – Vol. 78. № 10. – P. 1071–1077.

232. McHenry C. R. Hypothyroidism following hemithyroidectomy: Incidence, risk factors, and management / C. R. McHenry, S. J. Slusarczyk // *Srgery*. – 2000. – Vol. 128. – P. 994–998.

233. Metabolic Effects of Liothyronine Therapy in Hypothyroidism: A Randomized, Double-Blind, Crossover Trial of Liothyronine Versus Levothyroxine / F.S. Celi, M. Zemskova, J. D. Linderman [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* –2011. – Vol. 96 (11). – P. 3466–3474.

234. Mezxosi E. Nongenomic effect of thyroid hormone on free-radical production in human polymorphonuclear leukocytes / E. Mezxosi, J. Szabo // *J. endocrinol.* – 2005. – Vol. 185. № 1. – P. 121–129.

235. Molecular mechanisms of thyroid hormone effects on bone growth and function / C. B. Harvey [et al.] // *Molecular and Genetic Metabolism*.– 2002.– V. 75.– P. 17–30.

236. Nongenomic effect of thyroid hormone on free–radical production in human polymorphonuclear leukocytes / E. Mezoszi, J. Szabo, E.V. Nagy [et al.] // *J Endocrinol*.– 2005.– №185(1).– P.121–129.

237. Osteoporosis in patients with subclinical hypothyroidism treated with thyroid hormone / P.J. Tárraga López, C. F. López, F. N. de Mora [et al.] // *Clin. Cases. Miner. Bone. Metab.* – 2011. – Vol. 8, №3. – P. 44-48

238. Periodontal 5'-deiodination on forced-induced root resorption--the protective effect of thyroid hormone administration / L.A. Vázquez-Landaverde, R.

Rojas-Huidobro, M. Alonso Gallegos-Corona, C. Aceves // *Eur J Orthod.*– 2002.– Vol.24(4).– P.363-369.

239. Prevalence of autoantibodies to thyroperoxidase in patients with various thyroid and autoimmune diseases / F. Doullay, J. Ruf, J. L. Codaccioni, P. Carayon // *Autoimmunity.* – 1991. – № 9. – P. 237–244.

240. Region-specific Bone Mass Changes in Rat Mandibular Condyle Following Ovarietomy / M. Tanaka, S. Ejiri, S. Kohno, Ozawa H. // *J. Dent. Res.* – 2000. – Vol. 79, № 11. – P. 1901–1913.

241. Regulation of fibroblast growth factor receptor–1 by thyroid hormone: identification of a thyroid hormone response element in the murine *Fgfr1* promoter / P.J. O'Shea, C.J. Guigon, G.R. Williams, S.Y. Cheng // *Endocrinology.*– 2007.

242. Relationship between serum free T4 (FT4) levels and metabolic syndrome (MS) and its components in healthy euthyroid subjects / B. J. Kim, T. Y. Kim, J. M. Koh [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 70. – № 1. – P. 152–160.

243. Relationship between serum zinc levels, thyroid hormones and thyroid volume following successful iodine supplementation / S. Ertek, A. F. Cicero, O. Caglar, G. Erdogan // *Hormones (Athens).*– 2010.– №9(3).– P.263–268.

244. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and femoral neck bone mineral density in women / W.Y. Lee, K. W. Oh, E. J. Rhee [et al.] // *Arch. Med. Res.* – 2006. – Vol. 37, №4. – P. 511-516.

245. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders / V. Triggiani, E. Tafaro, V.A. Giagulli [et al.] // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.*– 2009. – №9(3).– P.277–294.

246. Savchenko O.V. Lead, cadmium, manganese, cobalt, zinc and copper levels in whole blood of urban teenagers with non-toxic diffuse goiter / O.V. Savchenko, P.A. Toupelev // *Int J Environ Health Res.*– 2012.– №22(1).– P.51-59.

247. Schomburg L. On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health / L. Schomburg, J. Kohrle // *Mol Nutr Food Res.*– 2008.– Vol.52(11).– P.1235–1246.

248. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis / K.A. Toulis, A.D. Anastasilakis, T.G. Tzellos [et al.] // *Thyroid*.– 2010.– Vol.20(10).– P.1163–1173.

249. Serum cytokines and bone metabolism in patients with thyroid dysfunction / M.R. Sekeroglu, Z.B. Altun, E. Algun [et al.] // *Adv Ther*.– 2006.– 23(3). – P.475–480.

250. Serum Tg-a sensitive marker of thyroid abnormalities and iodine deficiency in epidemiological studies / N. Knudsen, I. Bülow, T. Jørgensen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 603\*

251. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / J. G. Hollowell, N. W. Staehling, W. D. Flanders [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 489–499.

252. Simultaneous changes in central and peripheral components of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in lipopolysaccharide-induced acute illness in mice / A. Boelen, J. Kwakkel, D.C. Thijssen-Timmer [et al.] // *J. Endocrinol.* – 2004. – Vol 182, 2. – P. 315–323.

253. Takeda S. Central control of bone remodeling / S. Takeda // *Biochem Biophys Commun.* – 2005. – Vol. 328, № 3. – P.697–699.

254. Tenorio-Valazquez V. M. Hypothyroidism attenuates protein tyrosine nitration, oxidative stress and renal damage induced by ischemia and reperfusion; effect unrelated to antioxidant enzymes activates / V. M. Tenorio-Valazquez, D. Barrea, M. Franco // *BMC. nephrol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 12.

255. The effects of recombinant TSH on bone turnover markers and serum osteoprotegerin and RANKL levels / G. Martini, L. Gennari, P. De [et al.] // *Thyroid*.– 2008.– №18(4).–P.455–460.

256. The influence of 3, 3'5-triido-L-thyronine on human haematopoiesis / K. Grymuta [et al.] // *Cell Proliferat.* – 2007. – Vol. 40. – № 3. – P. 302–315.



257. The influence of thyroid hormones on periodontitis-related bone loss and tooth-supporting alveolar bone: a histological study in rats / D.S. Feitosa, M.R. Marques, M.Z. Casati [et al.] // *J Periodontal Res.* – 2009. – №44(4). – P.472–478.

258. The influence of thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor antibodies on osteoclastogenesis / R. Ma, S. Morshed, R. Latif [et al.] // *Thyroid.* – 2011. – №21(8). – P.897–906.

259. The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism / W. Wiersinga, L. Duntas, V. Fadeyev [et al.] // *Eur. Thyroid. J.* – 2012. – Vol. 1. – P. 55–71.

260. Thyroid disease in the elderly / D. A. Bemben, R. M. Hamm, L. Morgan [et al.] // *J. Fam. Pract.* – 1994. – Vol. 38. – P. 583–588.

261. Thyroid hormone stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of RANKL–RANK interaction / M. Kanatani, T. Sugimoto, H. Sowa [et al.] // *Journal of Cellular Physiology.* – 2004. – №201. – P. 17–25.

262. Thyroid Hormones Regulate Fibroblast Growth Factor Receptor Signaling during Chondrogenesis / J. C. Barnard, A. J. Williams, B. Rabier [et al.] // *Endocrinology.* – 2005. – № 12. – P. 5568–5580.

263. Thyroid status during skeletal development determines adult bone structure and mineralization / J.H. Bassett, K. Nordstrom, A. Boyde [et al.] // *Mol Endocrinol.* – 2007. – №21. – P.1893–1904

264. Thyroid-stimulating hormone, thyroid hormones, and bone loss / M. Zaidi, T.F. Davies, A. Zallone [et al.] // *Curr Osteoporos Rep.* – 2009. – №7(2). – P.47–52.

265. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism / E. K. Alexander, E. Marqusee, J. Lawrence [et al.] // *Engl J Med.* – 2004. – V. 351. – P. 241.

266. Toh S. H. Bone mineral content in hypothyroid male patients with hormone replacement: A 3-yr study / S. H. Toh, P. H. Brown // *J. Bone Mineral Res.* – 1990. – Vol. 5. – P. 463–467.

267. Visser L. The use of p-nitrophenyl-N-test-butyl-oxycarbonyl-l-alaninate as substrate for elastase / L. Visser, E.R. Blout // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1972. – Vol.268, №1. – P.275-280

268. WHO. Indicators for iodine deficiency and their control programs. Report of a joint WHO/UNICEF/ ICCIDD consultation. 3-5 november, 1992. Review version, September, 1993.

269. Wiersinga W. M. The European Thyroid Association Taskforce: the use of LT4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism: guidelines of the European Thyroid Association / W. M. Wiersinga, L. Duntas, V. Fadeyev // *Eur. Thyroid. J.* – 2012. – № 2. – P. 55–71

270. Williams G. R. Action soft thyroid hormones in bone / G.R. Williams // *Endocrinol. Pol.* – 2009. – Vol. 60, №5. – P. 380-388.