

УДК 616.314
ББК 56.6

Л.В. ЯКУШЕВА

ГОРМОНОЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ДЕСТРУКТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В ПАРОДОНТАЛЬНЫХ ТКАНЯХ

Ключевые слова: воспалительно-деструктивные заболевания пародонта, хронический генерализованный пародонтит, костная ткань, остеопороз, гормональная регуляция.

В последнее десятилетие появилось много новых данных об этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний пародонта, что связано с получением новых результатов экспериментальных и клинических исследований в этой области. Все большую роль в патогенезе хронического генерализованного пародонтита отводят гормональной регуляции. В данной статье приводится аналитический научный обзор литературных данных о взаимосвязи уровня гормонов и заболеваний пародонта. Изучение роли гормональной регуляции является перспективным направлением для разработки новых методов диагностики, оценки стоматологического статуса у пациентов с соматическими заболеваниями и обоснования новых подходов для разработки лечебно-профилактических мероприятий.

В научной литературе по пародонтологии предложено множество концепций этиологии и патогенеза генерализованного пародонтита.

При анализе данных об этиологии и патогенезе заболеваний пародонта для каждого временного отрезка определяется своя доминирующая теория. Например, с 1937 г., доминировала сосудистая теория А.И. Евдокимова, с 1971 г. ведущую роль в этиологии пародонтита отводили окклюзионной травме.

Наиболее популярная концепция в течение нескольких последних десятилетий основана на роли микроорганизмов и связанных с ними воспалительных процессов. Воспаление вызывает деструкцию прикрепления десны, резорбцию компактной пластинки межзубной перегородки, вертикальную деструкцию альвеолярного гребня, разрушает коллагеновые волокна.

В последние годы появилось много новых опубликованных данных о результатах экспериментальных и клинических исследований этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта. Их результаты значительно расширили и углубили имеющиеся представления о патогенетических механизмах заболеваний, и хотя роль местных факторов в развитии воспалительных заболеваний пародонта совершенно очевидна, более тонкие механизмы воздействия большинства из них остаются непонятыми.

На сегодняшний день появляется все больше данных о том, что пусковым механизмом возникновения патологических изменений в тканях пародонта являются гормональные нарушения процессов регуляции, которые влекут за собой вторичные воспалительные изменения в мягких тканях и костной ткани пародонта.

Клинические проявления пародонтита необходимо рассматривать на уровне целостного организма с учетом нейрогуморально-аутокринных взаимодействий [2].

Системный характер хронического генерализованного пародонтита (ХГП), задействующего основные звенья регуляции гомеостаза (гормоны – факторы роста – цитокины – сигнальные молекулы – метаболический пул клеточных

мембран), позволяет рассматривать данное заболевание как локальное проявление генерализованного метаболического заболевания функционально-клеточного гомеостаза [1].

Важное значение в этих процессах в настоящее время придается гормональной регуляции, однако эта сторона этиопатогенеза ХГП практически не изучена. Имеются лишь отдельные, разрозненные, несистематизированные работы.

И вновь возникает вопрос, что первично: локальная патология в тканях пародонта или системный патологический процесс. Для человеческого организма характерен единый патогенетический механизм клеточного повреждения, который отвечает за развитие и протекание общесоматических процессов в общем и воспалительных заболеваний полости рта в частности. Важную роль в возникновении изменений играют нарушения гормональной регуляции процесса остеогенеза.

Резюмируя данные литературы, можно говорить о связи гормонального фона пациента с патологическими состояниями в тканях пародонта. Так, при заболеваниях, ассоциированных с нарушениями гормонального состояния, хроническом и длительном стрессе, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сахарном диабете, муковисцидозе была зарегистрирована повышенная частота всех нозологических заболеваний полости рта.

Нарушения метаболических процессов в костной ткани являются важным звеном в развитии хронических воспалений пародонта при соматической патологии, способствуют негативному влиянию имеющейся в полости рта микрофлоры, дальнейшему развитию заболеваний пародонта и изменениям в слизистой оболочке полости рта.

В костной ткани происходят постоянное remodelирование и обновление входящих в ее состав веществ, адаптивные перестройки к изменяющимся условиям функционирования. В этих процессах участвуют кальций и фосфор, уровень которых зависит от гормонов, регулирующих их обмен.

Факторы, отвечающие за костное remodelирование, можно разделить на четыре группы:

1) гормоны, регулирующие обмен кальция (паратгормон, кальцитонин, витамин D и его метаболиты);

2) системные гормоны (половые гормоны, глюкокортикоиды, инсулин, тироксин, соматотропин);

3) факторы роста в крови и костной ткани (белковые факторы плазмы, тромбоцитов и костной ткани (фактор некроза опухоли, инсулиноподобный фактор роста 1, интерлейкины 1,4,6, колониестимулирующий фактор макрофагов, RANK-ligand и др.);

4) местные факторы, продуцируемые в остеокластах и остеобластах (простагландины E, цАМФ, цГМФ, остеонектин, протеогликаны, гликозамингликаны и др.).

Нейрогуморальная регуляция метаболизма костной ткани происходит в системе гипоталамус – гипофиз – эндокринные железы.

Дефицит гормонов эндокринных желез, в частности половых желез, приводит к функциональным и морфологическим изменениям в гипоталамо-гипофизарной системе, что отражается на состоянии тканей пародонта. С другой стороны, первично возникающие нарушения в функции этой системы отражаются на деятельности эндокринных желез и могут быть причиной

формирования патологического процесса в тканях пародонта, развития гормонозависимого пародонтита.

Гормоны являются специфическими регуляторными молекулами, которые определяют все процессы жизнедеятельности человека. Они ответственны за физиологические и патологические изменения во всех типах тканей организма. В тканях пародонта были найдены рецепторы не только к паратгормону и кальцитонину, но и ко всем половым гормонам. Следовательно, системный дисбаланс эндокринной системы играет немаловажную роль в развитии заболеваний пародонта.

Половые гормоны – эстроген, эстрадиол, прогестерон, тестостерон, дигидротестостерон, андростендион, дигидроэпиандростендион, глобулин, связывающий половой гормон.

В наибольшей степени на патогенез воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта влияют эстрогены, прогестерон и тестостерон.

Стероидные гормоны разделяют на две группы: половые гормоны и кортикостероиды. Основой для синтеза стероидных гормонов является прегненолон. Образование прегненолона начинается в митохондриях из холестерина. Интенсивность синтеза стероидов напрямую зависит от достаточности поступления холестерина в секреторную клетку. Сформировавшись, прегненолон может преобразоваться либо в дигидроэпиандростерон (прастерон), либо в прогестерон. Прогестерон, в свою очередь, может выполнять собственные функции в организме женщины или превращаться в альдостерон или кортизол. В общей сложности организм человека вырабатывает примерно 14 мг прегненолона в сутки.

Половые стероиды влияют как на костную ткань, так и на мягкие ткани пародонта.

Эстроген. Доказано наличие специфических рецепторов к эстрогену в остеобластоподобных клетках, через которые и осуществляется прямое влияние на альвеолярную костную ткань. Прямое действие половых гормонов на мягкие ткани пародонта осуществляется через рецепторы, находящиеся в периостальных фибробластах и фибробластах собственной пластинки и периодонтальной связки. Эстрогены влияют на дифференцировку клеток многослойного чешуйчатого плоского эпителия, а также на синтез и формирование коллагена.

Эстрогены участвуют в ремоделировании альвеолярной костной ткани и влияют на мягкие ткани пародонта и путем опосредованных механизмов, так как принимают участие в образовании биогенных веществ (факторов роста, простагландинов, цитокининов), регулируют уровень других гормонов (паратормона, кальцитонина, метаболитов витамина D).

Эстрогены являются анаболическими гормонами за счет прямой активизации остеобластов и апоптоза остеокластов, кроме того, они стимулируют синтез кальцитонина и подавляют продукцию интерлейкинов. Снижение уровня эстрогенов в организме ведет к повышению резорбции костной ткани под действием паратгормона. Эстроген снижает активность медиаторов воспаления (простагландин Е), что было клинически подтверждено: у пациентов с достаточным уровнем эстрогена воспалительные изменения в пародонте отсутствовали или были минимально выражены даже при более высоких значениях индексов гигиены в сравнении с пациентами со сниженным уровнем эстрогена в крови.

Кроме того, эстроген является одним из факторов, определяющих состояние эндотелия кровеносных сосудов. При низком уровне эстрогена в крови происходят набухание и вакуолизация митохондрий в эндотелиальных клетках с переходом в гигантские, изогнутые формы. В просвете капилляров обнаруживаются скопления тромбоцитов, истончение и прерывистость базальной мембраны.

Обобщив информацию о влиянии эстрогенов на пародонт, можно сделать вывод, что они:

- активизируют дифференцировку остеобластов;
- стимулируют синтез кальцитонина;
- активируют апоптоз остеокластов;
- ингибируют высвобождение провоспалительных цитокинов клетками;
- уменьшают уровень Т-клеточного воспаления;
- подавляют синтез лейкоцитов в костном мозге;
- ингибируют хемотаксис полиморно-ядерных нейтрофилов;
- стимулируют фагоцитоз полиморно-ядерных нейтрофилов;
- снижают чувствительность костной ткани к резорбтивному влиянию паратормона;
- повышают чувствительность костной ткани к витамину D3;
- стимулируют синтез витамина D3 в почках;
- регулируют процессы всасывания и экскреции кальция;
- замедляют фазу резорбции кости и размеры лакун резорбции;
- подавляют синтез некоторых лизосомальных ферментов в остеокластах;
- блокируют действие многих остеокластстимулирующих факторов (интерлейкинов 1 и 6; фактора некроза опухоли и др.);
- стимулируют синтез остеокластингибирующих факторов (трансформирующий фактор роста, остеопротегерин);
- обеспечивают синтез и секрецию проколлагена 1-го типа, неколлагеновых белков.

Прогестерон – половой гормон, который тоже оказывает анаболическое влияние на пародонт. Так же, как и эстроген, прогестерон может оказывать прямое и опосредованное влияние на процессы костной резорбции и формирование кости. Прямая регуляция осуществляется посредством рецепторов, расположенных в остеобластах. При этом прогестерон стимулирует пролиферацию остеобластов. Непрямое влияние на процессы костеобразования осуществляется благодаря конкурентному блокированию прогестероном рецепторов остеобластов к глюкокортикоидам, вследствие чего активизируется апоптоз остеокластов и ингибируется индуцированный глюкокортикоидами остеопороз.

В мягких тканях десны также выявлены рецепторы к прогестерону, что свидетельствует о том, что они функционируют как орган-мишень. Прогестерон влияет на выработку простагландинов, фактора некроза опухоли альфа, ангиогенетических факторов и факторов эндотелиального роста.

Даже при достаточном уровне эстрогенов прогестерон играет важную роль в костном метаболизме, при снижении его уровня происходит потеря костной массы у женщин репродуктивного возраста и в течение первых двух десятилетий после наступления менопаузы.

Изучение влияния прогестерона на пародонт показало, что он:

- стимулирует пролиферацию остеобластов;
- стимулирует синтез паратормона;

- увеличивает содержание полиморфно-ядерных лейкоцитов в десневой жидкости;
- стимулирует продукцию простагландинов (ПГЕ2);
- снижает действие глюкокортикоидов;
- увеличивает метаболизм фолата;
- повышает проницаемость микрососудов.

Андрогены – **тестостерон** и **андростендион** – синтезируются в коре надпочечников, в яичках у мужчин. Андроген коры надпочечников – андростендион – предшественник тестостерона и эстрогенов как у мужчин, так и у женщин. Большую роль играет у женщин в постменопаузе, так как представляет собой основной источник эстрогенов.

Андрогены влияют на состояние костной и мягких тканей пародонта. Специфические рецепторы к андрогенам были выявлены в пародонтальной ткани. Известно, что при воспалении количество рецепторов к ним в фибробластах увеличивается. Андрогены также принимают участие в костном метаболизме, играя важную роль в поддержании костной массы, являясь анаболическим гормоном. Они задерживают деструкцию костной ткани, связанную с активностью остеокластов.

На сегодняшний день оценить влияние андрогенов на костный метаболизм можно с помощью определения биохимических маркеров костной реконструкции. Одним из таких маркеров является паракринный медиатор OPG (остеопротегерин или остеокластингибирующий фактор), синтез которого стимулируется андрогенами и эстрогенами (табл. 1). Он ингибирует образование остеокластов и их активацию путем нейтрализации родственного лиганда. Поэтому под воздействием OPG происходит снижение костной деструкции.

Концентрация OPG в сыворотке крови значительно увеличивается с возрастом и положительно коррелирует с величиной индексов свободного тестостерона и эстрадиола.

На синтез дигидротестостерона, который является активной формой тестостерона, влияют различные факторы в пародонте. Установлено, что синтез дигидротестостерона стимулируется инсулиноподобным фактором роста в тканях десен и фибробластах [3]. Действие IL-1 на метаболизм андрогенов в тканях десны при ХГП заключается в увеличении синтеза дигидротестостерона в 2 раза и 3,5-кратном увеличении образования 4-андростендиона в тканях десны; в периодонтальной связке отмечается увеличение синтеза дигидротестостерона в 9 раз и 6-кратное увеличение синтеза 4-андростендиона.

Таблица 1

Содержание OPG в смешанной слюне пациентов с пародонтитом средней и тяжёлой степени до и после проведённого лечения ($M \pm m$)* [3]

Показатели	OPG, пг/мл
ХГПСС ($n = 15$)	
до лечения	7,89 $\pm$ 1,53
после лечения	11,0 $\pm$ 1,25 ($p = 0,06$)
ХГПТС ($n = 14$)	
до лечения	10,0 $\pm$ 1,70 ($p = 0,06$)
после лечения	7,19 $\pm$ 1,87 ($p = 0,03$)

Примечание. p – рассчитанное до и после лечения.

Помимо IL-1 на андрогены оказывают влияние и другие медиаторы воспаления, в частности с IL-6. Этот цитокин секретируется клетками многих ти-

пов, в том числе фибробластами полости рта. Увеличение концентрации дигидротестостерона приводит к снижению синтеза IL-6 в клетках десен [3].

Степень влияния андрогенов на пародонт зависит от пола, возраста и приема гормональных препаратов.

Среди пациентов с остеопорозом 80% составляют женщины, так как они чаще подвержены гормональному дисбалансу в течение всей жизни. Колебания гормонов в течение менструального цикла, периоды беременности, грудного вскармливания, прием оральных контрацептивов, менопауза – все это непосредственно влияет на ткани пародонта, способствуя развитию остеопороза во всем скелете, в том числе и в костной ткани челюстей.

Снижение плотности костной ткани у женщин зависит от концентрации гормонов, а не от повышенной восприимчивости к ним пародонтальных тканей, поскольку доказано, что количество рецепторов к половым гормонам не зависит от гендерной принадлежности.

Изменения в тканях пародонта в зависимости от возраста также более характерны для женщин. Антирезорбтивные эффекты эстрогена уменьшаются к 45–50 годам. До менопаузы половина циркулирующего андростендиона производится в яичниках и половина – в надпочечниках. С угасанием функции яичников концентрация циркулирующих андрогенов снижается вдвое. У пациентов обоего пола с остеопорозом концентрация тестостерона достоверно ниже [10].

Остеопороз, развивающийся у женщин в пре- и менопаузе и у мужчин пожилого и старческого возраста, отражается на состоянии полости рта. Происходят плохое заживление ран, снижение минеральной плотности челюстных костей, увеличение частоты пародонтита и выпадения зубов.

Однако отрицательный эффект от снижения уровня половых гормонов на пародонт можно скорректировать, повышая гигиену полости рта и используя заместительную гормональную терапию [5].

Защитные функции андрогенов на ткани пародонта заключаются в анаболическом действии на их клетки, снижении концентрации медиаторов воспаления и ингибирующего действия на остеокласты.

Изучение влияния андрогенов на пародонт выявило, что они:

- стимулируют синтез остеобластов и фибробластов пародонтальной связи;

- ингибируют образование остеокластов;

- стимулируют пролиферацию и дифференцировку остеобластов;

- снижают продукцию IL-6 при воспалении;

- подавляют секрецию простагландинов (ПГЕ2);

- повышают концентрацию OPG;

- оказывают влияние на клетки остеобластического ряда и опосредованно – на выработку ими щелочной фосфатазы;

- усиливают синтез коллагена III типа;

- являются источником эстрогенов за счет периферической конверсии.

Несмотря на достаточно большое количество исследований, посвященных данной тематике, истинный механизм воздействия половых гормонов на течение заболеваний пародонта еще предстоит выяснить.

Пролактин. Рецепторы к пролактину также выявлены в клетках костной ткани, поэтому колебания уровня этого гормона непосредственно отражаются на минеральной плотности кости.

Одним из осложнений гиперпролактинемии является остеопения, или вторичный остеопороз. В 1980 г. было впервые заявлено о достоверном

уменьшении плотности костной ткани в дистальном отделе лучевой кости у женщин с гиперпролактинемией. По данным различных исследований, остеопения при гиперпролактинемии выявляется в 18–70% случаев преимущественно в костях с трабекулярным строением. При этом, к сожалению, у пациенток даже при достижении нормальных показателей пролактина в крови плотность костной ткани не возвращается к норме.

Повышенный уровень пролактина подавляет систему гипоталамус–гипофиз–гонады, вследствие чего снижается секреция половых стероидов. А именно дефицит половых стероидов считается наиболее значимым фактором развития остеопороза. Кроме того, происходит нарушение кальций-фосфорного обмена, снижается уровень витамина ДЗ.

Степень снижения минеральной плотности костной ткани при гиперпролактинемии зависит от степени повышения пролактина и длительности аменореи.

Другой группой гормонов, определяющей уровень костного гомеостаза, является *кальцийрегулирующие гормоны* – *паратгормон* и *кальцитонин*.

Паратиреоидный гормон (ПГ) (или *паратгормон*) поддерживает гомеостаз кальция и вырабатывается паращитовидными железами. Паратгормон вызывает активизацию костной резорбции. Снижение концентрации кальция в плазме приводит к высвобождению в кровь большого количества ПГ, который увеличивает экскрецию фосфатов и реабсорбцию кальция в канальцах почек, в костной ткани из-за усиления резорбции происходит высвобождение кальция во внеклеточное пространство. Имеются сведения, что употребление большого количества кальция может обусловить чрезмерную его секрецию почками и формирование негативного кальциевого баланса в организме. В результате увеличивается секреция ПГ и 1,25 (ОН)₂ холекальциферола, возникает риск мобилизации кальция из костей. ПГ – это протектор структуры губчатой ткани кости, обладающий катаболическим и одновременно анаболическим эффектом на трабекулы костной ткани [2].

ПГ способствует увеличению пула остеокластов, которые вызывают выход кальция из кости и поступлению его в кровь. Кроме того, ПГ угнетает активность остеобластов и снижает выработку ими остеокальцина.

Под влиянием ПГ увеличивается всасывание кальция в кишечнике.

Снижение циркулирующих концентраций ионизированного кальция влияет на секрецию ПГ паращитовидными железами через систему отрицательной обратной связи. ПГ действуют на остеобласты костной ткани и тубулярные клетки почек через связанные с G-белком рецепторы. В костной ткани в течение 1-2 ч ПГ стимулирует процесс, известный как остеолитический, в котором кальций под действием остеокластов поступает из костной ткани в лакуны и передается на внешнюю поверхность кости и отсюда – во внеклеточную жидкость и плазму крови. Несколько часов спустя ПГ стимулирует процесс остеокластической резорбции кости (ПГ стимулирует рост клеток остеобластического ростка, остеобласты опосредуют влияние ПГ на остеокласты и снижают экспрессию OPG).

ПГ ингибирует реабсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах почек. В то же самое время ПГ увеличивает реабсорбцию кальция в петле Генле и дистальных извитых канальцах. Как отмечено ранее, ПГ также стимулирует C-1 гидроксилирование 25-hydroxy-vitamin D в почках, косвенно стимулируя абсорбцию кальция в кишечнике.

Влияния ПГ на метаболизм костной ткани следующие:

- стимулирует превращение в почках прогормона витамина ДЗ в активную форму – 1,25-дигидроксивитамин ДЗ;

- увеличивает пул остеокластов, ускоряет их дифференцировку из моноцитов;
- активирует остеокласты и остеоциты;
- способствует появлению гофрированной каемки остеокластов;
- стимулирует остеолиз глубокими остеоцитами;
- освобождает кальций из костной ткани;
- повышает выведение оксипролина и сиаловых кислот с мочой;
- увеличивает экскрецию фосфата с мочой;
- снижает реабсорбцию сульфатов, бикарбонатов, натрия, хлоридов и аминокислот, формируя ацидоз;
- увеличивает всасывания кальция и магния в желудочно-кишечном тракте.

В результате исследований были получены данные, что во всех группах пациентов с ХГП уровень ПГ до лечения был выше верхней границы нормы. У пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом уровень ПГ до лечения составил $63,125 \pm 2,3147$ в 1-й группе и $65,016 \pm 2,5$ во 2-й группе, что достоверно ($p < 0,001$) выше, чем у лиц контрольной группы ($32,109 \pm 2,439$). Избыточное содержание данного гормона приводит к разрушению костной ткани за счет выхода кальция и активации остеокластов [7].

C-клетки щитовидной железы продуцируют *кальцитонин* и *катакальцин*. Они являются антагонистами паратгормона.

Нарушение секреции гормонов щитовидной железы при ее заболеваниях выступает как фактор риска формирования структурно-функциональных изменений в альвеолярной кости и костной ткани в целом. Увеличение выделений кальция из организма сопровождается превалированием костной резорбции, что способствует прогрессирующему течению генерализованных заболеваний пародонта.

Кальцитонин – пептидный гормон, состоящий из 32 аминокислот. Рецепторы к нему находятся в остеокластах, в клетках почек и желудочно-кишечного тракта. Эти три органа-мишени тесно связаны с гомеостазом кальция.

Влияние кальцитонина на метаболизм костной ткани следующее:

- стимулирует функциональную активность остеобластов;
- снижает содержание кальция в крови;
- подавляет остеокластическую резорбцию костной ткани;
- подавляет реабсорбцию кальция, фосфата, натрия, магния в почках;
- возможно, тормозит активацию макрофагов.

Исследование состояния минерального обмена в группах пациентов показано в табл. 2.

Таблица 2

Уровень кальцитонина в крови пациентов [7]

Биохимический показатель	1-я группа	2-я группа	Норма
Кальцитонин	$2,0 \pm 0,01$ нг/л	$2,3 \pm 0,01$ нг/л	3-13 нг/л

Примечания. 1-я группа – пациенты с остеопорозом и остеопенией; 2-я группа – пациенты с ХГП тяжелой степени.

Во всех группах пациентов с ХГП было выявлено снижение кальцитонина. Исследователи объясняют это возрастными физиологическими изменениями, а не соматическими заболеваниями, поскольку пациентов с эндокринной патологией и системным остеопорозом в исследование не включали [7].

Для оценки степени тяжести деструктивных процессов в пародонте наиболее информативным показателем является определение деоксипиридинолина в моче [1].

Гормоны щитовидной железы – *тироксин, трийодтиронин*.

При гипертиреозе усиливаются катаболические процессы в костной ткани, усиливается выделение кальция и фосфора с мочой, активируется разрушение коллагена. Маркером разрушения коллагена является оксипролин, выделение которого повышается [2].

У пациентов с гипотиреозом была выявлена высокая частота генерализованного пародонтита. Клинически определялась кровоточивость десен, пародонтальные карманы и над- и поддесневой зубной камень. Гнойный экссудат из пародонтальных карманов был у 76,7%. Патологическая подвижность зубов – у 83,3%. Диагноз хронический генерализованный пародонтит легкой степени не выявлен, средней степени у 40%, тяжелой степени у 60% [8].

Преимущественно отмечалось хроническое течение заболевания с быстрым прогрессированием воспалительного процесса в тканях пародонта (табл. 3).

При экспериментальном гипотиреозе в паренхиматозных структурах были выявлены дистрофические, атрофические и деструктивные изменения и микседематозный отек стромы. Такие изменения происходят вследствие замедления окислительно-восстановительных процессов и гипоксии тканей. Все это влияет на рост и дифференцировку клеток, замедляется физиологическая регенерация [6].

Таблица 3

Индексная оценка пародонтального статуса у больных с ХГП на фоне гипотиреоза ($M \pm m$) [10]

Показатели	N = 80		
	легкая степень	средняя степень	тяжелая степень
ИГ	2,4±0,04	2,39±0,17	2,59±0,31
ПИ	2,3±0,06	3,42±0,04	5,86±0,21
ПМА, %	36,70±0,07	41,46±0,09	61,26±2,11
СРІТN Баллы	3,16±0,06	3,87±0,04	4,4±0,01
Глубина кармана, мм	3,2±0,04	4,46±0,27	6,57±0,01

Первые проявления гипотиреоза появляются к концу 2-й недели эксперимента. На 60-е сут. во всех структурах зубочелюстной системы произошли тяжелые структурные изменения. В слизистой оболочке выявлены некроз и распад эпителия, в дентине и цементе зуба – некроз слоя одонтобластов, в основном веществе – диффузный инфильтрат и разрушение третичной структуры волокон. Произошло развитие гипотиреоидной одонтопатии и остеопатии с остеоллизом костных балок (рис. 1). Кроме того, ситуация осложняется слабовыраженными репаративными процессами (рис. 2) [6].

Гормоны поджелудочной железы. Инсулин является анаболическим гормоном, он стимулирует синтез костной ткани, способствует минерализации альвеолярной кости, костного скелета и стимулирует формирование хрящевой ткани. Дефицит инсулина может приводить к развитию остеопении из-за понижения активности остеобластов. Стимулируется действие инсулина как непосредственно, так и опосредованно через увеличение продукции в печени IGF-1 (инсулин-подобный фактор роста 1), который влияет на функцию остеобластов, активирует синтез костного матрикса [8].

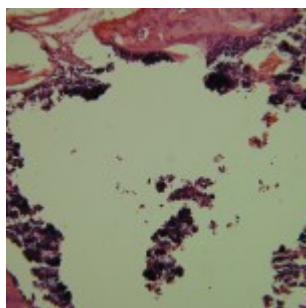


Рис. 1. Костная ткань нижней челюсти при экспериментальном гипотиреозе. Остеолиз костных балок, расширение костномозговых полостей. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x200 [6]

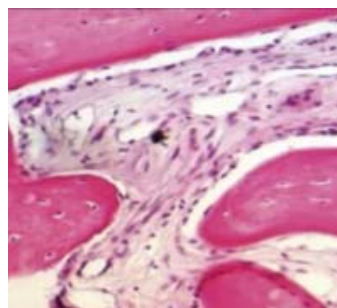


Рис. 2. Костная ткань нижней челюсти в норме. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x200 [6]

Можно выделить следующие виды изменений в пародонте при сахарном диабете II типа:

- изменения сосудов;
- изменение метаболизма коллагена;
- повышение содержания глюкозы в десневой жидкости нарушает функции клеток пародонта;
- изменение иммунного ответа, проявляющееся в ослаблении функции нейтрофилов;
- повышение активности матричных металлопротеиназ (коллагеназ);
- повышение уровня склеростина в сыворотке крови;
- снижение уровня остеокальцина и аминокислотного пропептида проколлагена I типа.

Кроме того, снижение минеральной плотности костной ткани возникает как побочный эффект при приеме антидиабетических лекарственных средств.

Четко установлена зависимость генерализованного пародонтита от степени компенсации диабета. Дефицит инсулина снижает активность остеобластов, увеличивает секрецию глюкокортикоидов, которые стимулируют остеокласты.

Гипергликемия и осмотический диурез нарушают процессы реабсорбции кальция и фосфора в канальцах почек, возникают гиперкальциурия и фосфатурия. Для поддержания гомеостаза кальция активируется функция паращитовидных желез, развивается вторичный гипопаратиреоз, что способствует декальцинации скелета и развитию остеопороза.

Сахарный диабет является серьезной проблемой медицины XXI в. Прирост заболеваемости превышает 15% в год. Согласно результатам Роттердамского исследования, у пациентов с сахарным диабетом II типа выявлен повышенный (на 69%) риск переломов костей по сравнению со здоровыми людьми [4].

Пародонтит и сахарный диабет тесно связаны и могут рассматриваться как факторы риска по отношению друг к другу. Хроническая инфекция в пародонтальном кармане (грамотрицательные бактерии) действует на поврежденные гликолизирующие клетки диабетического пациента, вызывая интенсивные защитные реакции.

Последние характеризуются высвобождением большого количества медиаторов воспаления и катаболизма. У пациентов с сочетанием диабета и пародонтита уровень ПГЕ2 (простагландин 2) особенно высок, что осложняет

картину заболевания. Воспаленный пародонт может служить постоянным источником TNF-альфа (фактор некроза опухоли), который является антагонистом инсулина. Поэтому у больных сахарным диабетом контроль глюкозы может быть улучшен за счет лечения пародонтита.

Поражения полости рта не входят в официальный перечень осложнений диабета. Ситуация влечет за собой размывание ответственности между стоматологами и диабетологами, отсутствие разработок мер специфической профилактики и лечения поражений полости рта при диабете.

На сегодняшний день врач-стоматолог не подходит комплексно к лечению таких пациентов и не является членом противодиабетической команды. Не вызывает сомнения, что необходимо внести изменения в устоявшуюся ситуацию и порекомендовать врачам-эндокринологам направлять всех пациентов с сахарным диабетом на лечение и диспансерный учет к стоматологу и пародонтологу [4].

Кора надпочечников выделяет более 40 соединений стероидного типа. К особо физиологически активным относятся *кортикостероиды* и *альдостерон*.

Кортикостероиды по своему физиологическому эффекту делятся на три группы.

Первая группа – глюкокортикоиды, которые оказывают действие на углеводный и белковый обмен, процессы фосфорилирования в организме. Вторая группа – минералокортикоиды – влияют на водно-солевой обмен, особенно на соотношение между натрием и калием. Среди минералокортикоидов наибольшее физиологическое значение принадлежит альдостерону. Третья группа – кортикостероиды, тождественные половым гормонам или близкие к ним (больше с андрогенной, меньше с эстрогенной активностью).

Кора надпочечников участвует в общем адаптационном синдроме, что имеет несомненное значение для предотвращения стрессовых влияний на организм и, в частности, на ткани пародонта.

Непосредственные эффекты действия глюкокортикоидов на костную ткань многочисленны:

- подавление пролиферации, дифференциации и функциональных возможностей остеобластов;
- усиление апоптоза остеобластов;
- стимуляция активности остеокластов;
- снижение абсорбции кальция в кишечнике;
- усиление экскреции кальция с мочой;
- увеличение секреции паратормона;
- уменьшение секреции кальцитонина;
- уменьшение количества участков обновления костной ткани;
- образование участков асептического некроза костной ткани;
- увеличение синтеза коллагеназ;
- уменьшение синтеза кортикотропина и гонадотропина.

Опосредованные (вследствие взаимодействия с другими факторами) эффекты влияния глюкокортикоидов на костную ткань:

- увеличение чувствительности остеобластов к ПГ и активной форме витамина D;
- снижение синтеза простагландинов;
- снижение локального синтеза инсулиноподобного фактора роста 1;
- влияние на протеины, связывающиеся с инсулиноподобным фактором роста.

Любое увеличение концентрации глюкокортикоидов (синдром и болезнь Иценко – Кушинга, лечение глюкокортикоидами независимо от способа введения) вызывает развитие остеопороза. Не существует «безопасных» для скелета доз кортикостероидов. Переломы позвонков и бедренной кости возникают и при ежедневном приеме преднизолон в дозе 2,5 мг, а при дозе 7,5 мг в день степень риска возрастает в 5 раз. У тех, кто принимал преднизолон в дозе 10 мг на протяжении более 3 месяцев, отмечалось 17-кратное увеличение степени риска!

Соматотропный гормон (СТГ). Это полипептидный гормон, синтезируется в клетках передней доли гипофиза. Он является анаболическим гормоном для тканей всего организма, поддерживает в норме состояние костной ткани через синтез инсулиноподобного фактора роста 1, увеличивает всасывание кальция в кишечнике, так как стимулирует синтез кальцитриола.

Периодом, когда концентрация этого гормона оказывает наибольшее влияние на организм человека, можно считать все детство до начала периода созревания. После 20 лет в норме образование гормона роста снижается на 15% в течение каждого десятилетия. Соматотропин не влияет напрямую на все процессы в организме, он лишь является пусковым механизмом для дальнейшей реакции. СТГ стимулирует выброс в кровеносное русло инсулиноподобных факторов и соматомединов, благодаря которым и реализуются функции гормона.

Влияние гормона соматотропина на организм человека осуществляется за счет сочетания трех основных факторов:

- синтеза необходимого уровня веществ для роста костной и мышечной ткани (нормализации концентрации углеводов, жиров, минеральных веществ, аминокислот и т.д.);
- стимуляции выработки всех факторов роста;
- непосредственного влияния на ткани организма, имеющие собственные рецепторы к гормону соматотропину.

Благодаря воздействию этого гормона повышается концентрация коллагена и хондроитин сульфата.

Подводя итоги, можно назвать причины нарушения процесса костного моделирования:

- 1) дефицит поступления эссенциальных веществ в организм или нарушение их всасывания в желудочно-кишечном тракте;
- 2) дефицит витамина D3 и нарушение его метаболизма;
- 3) повышенная секреция каталитических гормонов – паратгормона, кортизола и тироксина;
- 4) воздействие лекарственных препаратов;
- 5) недостаточная жевательная нагрузка;
- 6) угнетение функции остеобластов с возрастом;
- 7) генетические заболевания, связанные с нарушением формирования костной ткани и синтеза коллагена.

Выводы. Прямое действие гормонов на ткани пародонта было доказано после открытия специфических рецепторов в остеобластах, остеокластах, фибробластах, клетках эндотелия сосудов. Это позволяет рассматривать пародонт как орган-мишень для действия системных и половых гормонов. В разные периоды жизни человека влияние каждого из гормональных факторов неодинаково. Например, половые стероиды оказывают наибольшее влияние

в период полового созревания и в репродуктивном возрасте, а в климактерическом периоде их роль и участие в процессах ремоделирования костной ткани снижаются.

В настоящее время многие исследования посвящены ряду факторов, которые не вызывают заболевание как таковое, но способны влиять на его течение. К таким факторам относят генетический статус человека, его гормональный фон, воздействие экзогенных факторов окружающей среды. Становится очевидным, что различные заболевания, в том числе и неинфекционные, являются следствием различных нарушений этих сложных и многообразных взаимодействий.

В зарубежной и отечественной литературе при рассмотрении этиологии и патогенеза генерализованного пародонтита акцент делается на микрофлоре как доминирующем факторе в развитии этого заболевания. Вместе с тем признается, что состояние тканей полости рта зависит от множества составляющих, которые необходимо рассматривать как единый регуляторный механизм.

В настоящее время мы находимся в разгаре крупных изменений в пародонтологии. Исследователи пришли к пониманию того, что в то время как возникновение пародонтита связывают с бактериями, в основе его патогенеза остаются воспаление и нарушение процессов ремоделирования костной ткани. Понимание патогенеза заболевания оказывает непосредственное влияние на разработку стратегии лечения у конкретного пациента.

Для успешной терапии хронического генерализованного пародонтита необходимо тесное взаимодействие эндокринолога, гинеколога, терапевта и стоматолога.

В медицине существует направление, которое носит название предиктивной медицины. Основными ее задачами являются выявление и диспансерное наблюдение лиц с высоким риском патологии до развития у них выраженных клинических симптомов.

Для профилактических и лечебно-диагностических целей появилась возможность использовать принципиально новые предикторы молекулярного уровня и возможности так называемой многомерной биологии (high dimensional biology) с оценкой генома, протеома, транскриптома, метаболома, микробиома.

Первичная профилактика воспалительных заболеваний пародонта должна быть особенно актуальна у лиц, имеющих факторы риска их возникновения. При выявлении патологических сдвигов на доклинических этапах болезни необходимо принять меры по их своевременному устранению, чтобы не допустить трансформацию, например, генерализованного гингивита в генерализованный пародонтит.

Диагностика начальных доклинических проявлений поражения пародонта путем использования высокотехнологичных диагностических технологий, например конусно-лучевой компьютерной томографии, газовой хроматографии, лаборатории на чипе, должна включать:

- определение генетической предрасположенности к заболеваниям пародонта;
- определение уровня гормонов, ответственных за костный метаболизм;
- выделение пародонтопатогенной микрофлоры;
- нахождение индивидуальных биомаркеров, определяющих ответ организма на пародонтопатогенные воздействия, например, в ротовой или десневой жидкости;
- уточнение степени (тяжести) разрушения тканей пародонта [9].

В связи с этим современная стоматология должна развиваться в сторону углубленного изучения гормонального статуса у пациентов. Такие данные позволят уточнить механизмы патогенетического развития воспалительно-деструктивных процессов в пародонте и разработать тактику лечебных и профилактических мероприятий с учетом индивидуальных особенностей, сократить материальные затраты пациентов и оптимизировать сроки лечения.

Необходим новый подход к поиску методов лечения для воздействия на патологические процессы при ХГП, которые будут эффективны и безопасны для организма.

Многочисленные исследования подтверждают необходимость нормализации гормонального статуса. Такая терапия должна рассматриваться в качестве дополнительной к основному противовоспалительному и антимикробному лечебному воздействию.

Определение и коррекция гормонального фона являются перспективным направлением предиктивной медицины у пародонтологических пациентов с соматическими заболеваниями.

Литература

1. Антидзе М.К. Оценка комплексного лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом на основании клинико-лабораторных показателей: автор. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. 119 с.
2. Вишняк Г.Н. Генерализованные заболевания пародонта (пародонтоз, пародонтит). Киев, 1999. 216 с.
3. Вавилова Т.П., Пашкова Г.С., Гринин В.М. Исследования растворимого остеокластактивирующего фактора и остеопротегерина в смешанной слюне пациентов с пародонтитом // Российский стоматологический журнал. 2010. № 2. С. 11–13.
4. Инина Л.И., Лучкин Р.Л., Триголос Н.Н. Гигиеническое состояние и качество санации полости рта у больных сахарным диабетом второго типа средней и тяжелой степени [Электронный ресурс] // Дентал Юг. 2012. № 6. URL: <https://dentalmagazine.ru/posts/gigienicheskoe-sostoyanie-i-kachestvo-sanacii-polosti-rta-u-bolnyx-saxarnym-diabetom-vtorogo-tipa-srednej-i-tyazhelej-stepeni.html>.
5. Катханова Л.С., Акулова Э.В., Лысов А.В., Могила А.П. Влияние гормональной регуляции на состояние тканей пародонта // Бюллетень медицинской интернет-конференции. 2014. Т. 4, № 12. С. 77–79.
6. Оганян А.В. Клинико-морфологические изменения зубочелюстной системы при экспериментальном гипотиреозе // Дентал Юг. 2010. № 12. С. 3–12.
7. Пат. 2415426 РФ. Способ диагностики хронического генерализованного пародонтита с агрессивным течением / Атрушкевич В.Г., Дмитриева Л.А., Зорян Е.В., Мкртумян А.М.; заявитель и патентообладатель Московский гос. медико-стоматологический ун-т. N 2008147047/15; заявл. 01.12.2008; опубл. 10.06. 2010, Бюл. N 9.
8. Сутаева Т.Р. Пародонтит и его течение у пациентов с функциональными нарушениями щитовидной железы // Дентал Юг. 2011. № 12. С. 10–14.
9. Цепов Л.М., Цепова Е.Л. Предиктивная пародонтология (обзор литературы) // Дентал Юг. 2013. № 8. С. 13–15.
10. Янушевич О.О., Сырбу О.Н. Роль половых гормонов в патогенезе хронического генерализованного пародонтита (обзор литературы) // Российская стоматология. 2014. № 7. С. 3–7.

ЯКУШЕВА ЛИЯ ВАЛЕРЬЕВНА – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний и новых технологий, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (timofeeva_lia@bk.ru).

L. YAKUSHEVA

**HORMONE-DEPENDENT MECHANISMS
IN DEVELOPMENT OF INFLAMMATORY DESTRUCTIVE PROCESSES
IN PERIODONTAL TISSUES**

Key words: inflammatory destructive periodontal disease, chronic generalized periodontitis, bone tissue, osteoporosis, endocrine control.

During the past decades a considerable amount of new data regarding aetiology and pathogenesis of inflammatory periodontal diseases has become available as a result of new experimental and clinical research in this area. An increasingly large role in pathogenesis of chronic and generalized periodontitis is given to endocrine control. This article provides analytical scientific review of literature data concerning interconnection between hormone level and periodontal disease. Studying the endocrine control is a promising approach in sphere of creating new diagnostic methods and assessing the dental status in patients with somatic diseases and substantiating new approaches to develop therapeutic-preventive activities.

References

1. Antidze M.K. *Ocenka kompleksnogo lecheniya bol'nykh khronicheskimi generalizovannymi parodontitami na osnovanii kliniko-laboratornykh pokazatelei: avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Evaluation of complex treatment of patients with chronic generalized parodontitis based on clinical and laboratory parameters. Abstract of Doct. Diss.]. Moscow, 2013, 119 p.
2. Vishnyak G.N. *Generalizovannyye zabolevaniya parodonta (parodontoz, periodontit)* [Generalized periodontal disease (periodontal disease, periodontitis)]. Kiev, 1999, 216 p.
3. Vavilova T.P., Pashkova G.S., Grinin V.M. *Issledovaniya rastvorimogo osteoklastaktiviruyushchego faktora i osteoprotegerina v smeshannoi slyune pacientov s parodontitom* [Studies of soluble osteoclast-activated factor and osteoprotegerin in mixed saliva of patients with parodontitis]. *Rossiiskii stomatologicheskii zhurnal* [Russian dental journal], 2010, no. 2, pp. 11–13.
4. Inina L.I., Luchkin R.L., Trigolos N.N. *Gigienicheskoe sostoyanie i kachestvo sanatsii polosti rta u bol'nykh sakharnym diabetom vtorogo tipa sredn ei i tyazhelei stepeni* [Hygienic condition and quality of sanitation of the oral cavity of patients with type 2 diabetes mellitus of moderate and severe]. *Dental Yug*, 2012, no. 6. Available at: <https://dentalmagazine.ru/posts/gigienicheskoe-sostoyanie-i-kachestvo-sanatsii-polosti-rta-u-bolnyx-sakharnym-diabetom-vtorogo-tipa-srednej-i-tyazhelej-stepeni.html>.
5. Kathanova L.S., Akulova E.V., Lysov A.V., Mogila A.P. *Vliyaniye gormonal'noi regulyatsii na sostoyaniye tkan ei parodonta* [The effect of hormonal regulation on the state of parodontal tissues]. *Byulleten' medicinskoj internet-konferencii* [Newsletter medical online conference]. 2014, vol. 4, no. 12, pp. 77–79.
6. Oganyan A.V. *Kliniko-morfologicheskie izmeneniya zubochelyustnoi sistemy pri eksperimental'nom gipotireoze* [Clinical and morphological changes of the dentition in experimental hypothyroidism]. *Dental Yug*, 2010, no. 12, pp. 3–12.
7. Atrushkevich V.G., Dmitrieva L.A., Zoryan E.V., Mkrtumyan A.M. *Sposob diagnostiki khronicheskogo generalizovannogo parodontita s agressivnym techeniem* [Method for the diagnosis of chronic generalized parodontitis with an aggressive course]. Pat. RF, no. 2415426, 2010.
8. Sutaeva T.R. *Parodontit i ego techenie u pacientov s funktsional'nymi narusheniyami shchitovidnoi zhelezy* [Parodontitis and its course in patients with functional disorders of the thyroid gland]. *Dental Yug*, 2011, no. 12, pp. 10–14.
9. Cepov L.M., Cepova E.L. *Prediktivnaya parodontologiya (obzor literatury)* [Predictive parodontics]. *Dental Yug*, 2013, no. 8, pp. 13–15.
10. Yanushevich O.O., Syrbu O.N. *Rol' polovykh gormonov v patogeneze khronicheskogo generalizovannogo parodontita (obzor literatury)* [The role of sex hormones in the pathogenesis of chronic generalized parodontitis]. *Rossiiskaya stomatologiya* [Russian dentistry]. 2014, no. 7, pp. 3–7.

YAKUSHEVA LIIA – Candidate of Medical Sciences, Assistant Lecturer of the Department Propedeutics of Stomatological Diseases and New Technologies, Chuvash State University, Russia, cheboksary_timofeeva_liia@bk.ru.
