

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ГАНЕЕВ Тимур Ирекович

**ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСНОВНЫХ
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ,
ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕГИОНЕ С ПРИРОДНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЙОДА**

3.1.7. Стоматология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
д.м.н. профессор **Кабирова М.Ф.**

Уфа – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	20
1.1 Эпидемиология основных стоматологических заболеваний	20
1.2 Йод и функциональное состояние тиреоидной системы. Йододефицитные заболевания	27
1.3 Гипофункция щитовидной железы как фактор риска развития заболеваний ротовой полости	35
1.4 Профилактика и лечение йододефицитных состояний	39
1.5 Профилактика и лечение стоматологических заболеваний	43
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1 Объем и дизайн исследования	46
2.2 Характеристика клинических наблюдений	51
2.3 Экспериментальные исследования	57
2.4 Методы исследования	58
2.4.1 Методы клинического наблюдения	58
2.4.2 Методы изучения функциональной активности щитовидной железы	62
2.4.3 Методы определения минеральной плотности костной ткани	63
2.4.4 Биохимические методы исследования плазмы крови, ротовой жидкости и мочи	67
2.4.5 Другие методы исследования	69
2.4.6 Гистологические исследования	71
2.5 Статистическая обработка результатов исследования	72
ГЛАВА 3 ЙОДНАЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН	73
ГЛАВА 4 СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ РЕГИОНА С ПРИРОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЙОДА	85
4.1 Стоматологическое здоровье детского населения региона	85

4.2	Стоматологическое здоровье взрослого населения региона	106
4.3	Лабораторные показатели ротовой жидкости у лиц с йодной недостаточностью	134
ГЛАВА 5 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСНОВНЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕГИОНЕ С ПРИРОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЙОДА		144
5.1	Гормональный статус, окислительный баланс, метаболизм и морфологические изменения костной ткани при введении нового йодсахаридного комплекса крысам с экспериментальным гипотиреозом	145
5.2	Эффективность стоматологической помощи населению йододефицитного региона	170
5.2.1	Пациенты зрелого возраста (25-44 лет)	170
5.2.2	Результаты профилактики и лечения детского населения	193
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		205
ВЫВОДЫ		225
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		231
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ		232
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		234
ПРИЛОЖЕНИЕ		273

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

В последние десятилетия наблюдается существенный прогресс в решении проблем сохранения стоматологического здоровья у населения различных стран мира, отдельных территорий Российской Федерации, включая Республику Башкортостан (РБ). Однако кариес зубов, заболевания пародонта, различные формы зубочелюстных аномалий (ЗЧА), потеря зубов, рак полости рта, ВИЧ-ассоциированные заболевания и поражения, и травматические повреждения зубов занимают значительный удельный вес в структуре общей и стоматологической заболеваемости человека (Петерсон П.Э., Кузьмина Э.М., 2017). С общемедицинских и социальных позиций имеет принципиальное значение факт, что многие формы патологии полости рта могут явиться факторами риска развития и отягощать течение различной системной патологии, включая заболевания сердечно-сосудистой, нейроэндокринной, пищеварительной и других жизненно важных систем организма, снижают качество жизни пациента за счет его стоматологических составляющих

Кариес зубов, выявляемый уже в раннем детском возрасте, – самое распространённое заболевание человека, имеющее инфекционную природу и многофакторный генез, поражающее от 60 до 90% детского населения РФ и практически до 100% взрослого возраста (Удина И.Г., Гуленко О.Г., 2018; Кузьмина Э.М. и др., 2019). Заболевания пародонта являются другой важной проблемой практической стоматологии. Согласно результатам национального эпидемиологического обследования населения России, проведённого по критериям ВОЗ в 2015-2017 гг., признаки воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) выявлены у 35% детей 12-летнего возраста, 45% подростков 15 лет, 83% взрослых 33-44 лет и до 89% лиц старше 65 лет (Кузьмина Э.М. и др., 2019).

В структуре стоматологических заболеваний, у населения многих регионов РФ заметна доля ЗЧА, причем их распространенность у детского населения РФ

колеблется от 72,2% до 81,3% в зависимости от региона проживания и уровня организации детской стоматологической помощи. Частота выявления ЗЧА у населения Республики Башкортостан, по некоторым данным (Аверьянов С.В., 2016; Лебедев С.Н. и др., 2019; Атоева М.А., Собиров Ш.С., 2020; Мохамад И.С., Водолацкий В.М., 2020) колеблется в диапазоне 57,8-73,2%. Высокие показатели распространённости основных стоматологических заболеваний у населения РФ и отдельных ее регионов, в определенной степени, указывают на наличие нерешенных проблем организации оказания стоматологической помощи отдельным категориям населения, не всегда учитывающей территориальную специфику факторов риска системного и стоматологического здоровья, а также на недостаточную эффективность, патогенетическую направленность, полноту, своевременность и качество проводимых лечебно-профилактических мероприятий по ранней диагностике, профилактике и лечению заболеваний твердых тканей зубов, пародонта и ЗЧА. Высока востребованность в разработке регионально адаптированных лечебно-профилактических стоматологических программ, обоснованных и реализуемых с учетом специфики и потенциала действия на зубочелюстную систему всего комплекса средовых, генетических, медико-социальных факторов риска, доминирующих в конкретном регионе.

Данные эпидемиологических исследований показывают, что в возникновении и развитии заболеваний полости рта значимую роль играют социально-поведенческие, молекулярно-генетические риски, связанные с условиями и образом жизни, факторы окружающей среды и эффективностью работы стоматологических служб (Петерсон П.Э., Кузьмина Э.М., 2017; Удина И.Г., Гуленко О.Г., 2018; Гилева О.С. и др., 2021, 2023; Кузьмина Э.М., Лапатина А.В., Кузьмина И.Н., 2022; Тачалов В.В., Орехова Л.Ю., 2022). Генез практически всех основных стоматологических заболеваний, в той или иной мере, системно обусловлен за счет существующих между органо-тканевыми комплексами полости рта и систем организма анатомических, физиологических и гуморальных коммуникаций. В многочисленных исследованиях отечественных и зарубежных специалистов убедительно продемонстрировано, что кариес зубов, ВЗП, ЗЧА,

потеря зубов не только часто сопутствуют хронической патологии желудочно-кишечного тракта и гепато-билиарной, (гастриты, гастроэзофагальная болезнь, колиты, гепатиты и др.) сердечно-сосудистой (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и др.), эндокринной (сахарный диабет, ожирение, заболевания щитовидной железы и др.), дыхательной и др. систем организма (Гилева О.С. и др., 2011; Позднякова А.А., Гилева О.С., 2013; Беляков Ю.А., 2014; Улитовский С.Б. и др., 2015; Кравченко В.А. и др., 2019; Kobus A. et al., 2019; Pírsean C. et al., 2019; Silva T.M.C. et al., 2019; Babatzia A. et al., 2020; Marro F. et al., 2021; Tabatabaei F. et al., 2021; Teixeira S.A. et al., 2021; Zainal Abidin Z. et al., 2021; Turton B. et al., 2022).

В обширной проблематике роли межсистемных взаимодействий в патогенезе заболеваний полости рта в последние годы все больше актуализируются исследования, раскрывающие особое значение нарушений гормональных механизмов регуляции в механизмах развития основных стоматологических заболеваний, поскольку развитие, формирование и функционирование тканей и органов полости рта находится под контролем эндокринного аппарата организма и, в первую очередь, гормонов щитовидной железы (ЩЖ) (Беляков Ю.А., 2014; Писаревский Ю.Л. и др., 2015).

Врачи-эндокринологи обращают внимание на глобальное и национальное значение того, что заболевания ЩЖ занимают второе место в структуре эндокринной патологии у населения земного шара, причем в числе наиболее распространенных форм патологии ЩЖ является снижение ее функции (гипотиреоз), заболеваемость которым у населения различных стран мира колеблется от 1,2 до 15% (Алфёрова В.И. и др., 2019). Распространенность гипотиреоза у жителей различных территорий РФ составляет от 4,5 до 5,0% и демонстрирует прирост распространенности во всех возрастных группах населения (Жукова Л.А. и др., 2017; Трошина Е.А. и др., 2018). Гипотиреоз часто обусловлен эндемической недостаточностью йода, а в условиях природного дефицита йода на планете живут около двух миллиардов человек (WHO, 2014). Более половины территории Российской Федерации составляют регионы,

эндемичные по природной недостаточности йода, причем если медиана концентрации йода в моче у населения РФ, в среднем, составляет 82,2 мкг/л (при норме 150-200 мкг/л), то по отдельным регионам показатель колеблется от 27 до 125 мкг/л (Платонова Н.М., Трошина Е.А., 2015).

Многочисленные исследования указывают на то, что гипофункция ЩЖ в детском возрасте приводит к увеличению частоты ЗЧА, гипоплазии твердых тканей зубов, снижению резистентности эмали, резорбции корней зубов, изменениям лицевого угла и размеров челюсти, нарастанию распространенности и тяжести клинических проявлений кариеса зубов (Беляков Ю.А., 2014; Пешкова Э.А., 2016; Колесник К.А. и др., 2018; Рахманова М.Х. и др., 2021; Шишмарёва А.С. и др., 2021; Loitsh V.D. et al., 2020). У взрослых пациентов при гипотиреозе выявляется склонность к облитерации системы корневых каналов и полости зуба, остеопорозу костей челюстей, более тяжелому течению и хронизации ВЗП, развитию осложненных форм кариеса и некариозных поражений эмали и дентина, нарушению саливации и иммунного гомеостаза ротовой жидкости (Боташева В.С. и др., 2017; Духовская И.Е. и др., 2017; Масюк Н.Е., Городецкая И.В., 2017, 2018; Гусейнов Т.С. и др., 2019; Болсуновский С.М., Казарина Л.П., 2021; Дьяченко С.В. и др., 2021).

Функциональный дефицит гормонов ЩЖ может явиться причиной развития вторичного остеопороза и серьезных нарушений минерального обмена (Громова В.А. и др., 2015; Панків И.В., 2015; Cardoso L.F. et al., 2014; Abrahamsen B. et al., 2015; Karakaş N.M. et al., 2017; Gao C. et al., 2017). В специальной литературе обсуждается влияние йодированных гормонов на костную ткань, которые свидетельствуют об их фундаментальной роли в энхондриальном окостенении, формировании и росте костей скелета, поддержании костной массы в организме человека. Однако тонкие молекулярных механизмы этих взаимообусловленных процессов изучены недостаточно (Cardoso L.F. et al., 2014; Bassett J.H. et al., 2015), и их стоматологический контекст требует дальнейших исследований. В то же время убедительно доказано, что системные изменения костного обмена, нарушения метаболизма кальция негативно отражаются на состоянии челюсти и

альвеолярной кости, на течении кариеса зубов и заболеваний пародонта (Козлова М.В. и др., 2008; Кузьмина Д.А. и др., 2011; Артушкевич В.Г., 2012).

Республика Башкортостан издавна отнесена к регионам природной йодной недостаточности, поэтому не случайно в многочисленных публикациях констатируются факты высокой частоты диффузного нетоксичного зоба у детей и женщин репродуктивного возраста (Малиевский О.А., 2001; Фархутдинова Л.М., 2005) и недостаточно эффективной массовой и групповой йодной профилактики (Степанова Е.М. и др., 2016). Всесторонний анализ состояния стоматологического здоровья в популяции региона с природным йодным дефицитом представляет интерес не только для определения потребности в оказании лечебной и профилактической стоматологической помощи населению, но и для характеристики успешности реализуемых программ стоматологического обеспечения и осуществления своевременной их коррекции (Макеева И.М. и др., 2017; Кузьмина Э.М. и др., 2019). Учитывая результаты многочисленных работ этого направления, обобщающих данные о нарушениях функционального состояния ЩЖ в условиях йодной недостаточности и их негативном влиянии на стоматологическую заболеваемость населения, представляет теоретический интерес и практическую значимость проведение всесторонней оценки состояния стоматологического здоровья у населения РБ, проживающего в районах с природной недостаточностью йода, сопряженной с глубоким анализом клинико-экспериментальных (биохимических, рентгенологических, морфологических и др.) результатов. Полученные данные могут послужить концептуальной основой для разработки новой региональной программы по профилактике и лечению йододефицит-ассоциированных стоматологических заболеваний, направленной на оздоровление и повышение качества жизни населения Башкирии. В проводимом исследовании обоснован акцент на анализ состояния стоматологического здоровья и разработку комплексных мероприятий по его улучшению у детей ключевых возрастных групп (8-9, 11-12 и 12-15 лет) и взрослого населения (18-44 года), составляющего активную и наиболее трудоспособную часть жителей крупнейшей индустриальной территории РФ.

Цель исследования. Охарактеризовать состояние стоматологического здоровья населения с природной йодной недостаточностью, на основе результатов клинико-лабораторных и экспериментальных исследований, разработать и оценить эффективность комплексных мероприятий по профилактике и лечению пациентов с основными йододефицит-ассоциированными стоматологическими заболеваниями.

Задачи исследования:

- 1 Изучить распространенность и степень тяжести йодного дефицита у населения Республики Башкортостан как региона с природной недостаточностью йода, охарактеризовать тиреоидный статус жителей в возрастном аспекте.
- 2 Представить комплексную оценку стоматологического статуса репрезентативных групп населения, проживающего в зоне йодного дефицита, выявить его особенности в зависимости от степени тяжести йодного дефицита.
- 3 Изучить зависимость минеральной плотности костной ткани и потенциала её ремоделирования от выраженности йодного дефицита по данным клинических наблюдений и экспериментальных исследований.
- 4 Охарактеризовать корреляционные связи стоматологического статуса и гигиенического состояния полости рта с уровнями йодного дефицита, секрецией гормонов тиреоидной системы и минеральной плотностью костной ткани.
- 5 Определить показатели минерального обмена, интенсивность перекисного окисления липидов и активность ферментативного звена антиоксидантной защиты в ротовой жидкости у лиц с различной степенью тяжести йодного дефицита.
- 6 Исследовать на модели экспериментального гипотиреоза состояние минерального и костного обмена, морфологические изменения костной ткани, тканей зуба и пародонта у лабораторных животных.
- 7 В условиях эксперимента изучить эффективность коррекции тиреоидного

статуса, окислительного баланса, метаболизма и патоморфологических изменений костной ткани, гистологических нарушений тканей зуба и пародонта при использовании нового йодсахаридного комплекса на основе стевииолгликозида ребаудиозида “А”.

- 8 Разработать на основе результатов клинико- лабораторных и экспериментальных исследований комплекс мероприятий по коррекции гипофункции щитовидной железы, остеопенического синдрома, лечению и профилактике йододефицит-ассоциированных стоматологических заболеваний, представить комплексную оценку эффективности его внедрения в регионе с йодной недостаточностью.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование проведено на основе принципов, методов и подходов общенаучного и медицинского познания, с соблюдением системного подхода, научной объективности и воспроизводимости. Клинико-экспериментальные исследования проведены в период с апреля 2016 по декабрь 2021 гг. на кафедрах ортопедической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с курсами ИДПО (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Аверьянов С.В.), терапевтической стоматологии с курсом ИДПО (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Герасимова Л.П.), биологической химии (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Галимов Ш.Н.) ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (ректор – академик РАН, д.м.н., профессор Павлов В.Н.). Объект исследования: жители (1295 человек) Республики Башкортостан в возрастных группах (8-9, 11-12, 14-15, 18-44 лет), проживающие в районах с дефицитом йода в почве и в воде; половозрелые беспородные белые крысы массой 200-230 (82 особи) с экспериментально моделированным гипотиреозом. Предмет исследования – механизмы влияния йодной недостаточности на стоматологический статус жителей йододефицитных территорий РБ, разработка и оценка эффективности внедрения комплексных мероприятий по профилактике и лечению с учетом йододефицит-опосредованных особенностей стоматологических заболеваний.

Для решения задач и достижения цели исследования использовались

клинические, инструментальные, клинико-лабораторные, биохимические, гистологические и статистические методы. Формулируемая научная гипотеза состоит в предположении, что обоснованный результатами комплексной оценки стоматологического и тиреоидного статуса жителей йододефицитных районов РБ, а также итогами экспериментальных исследований комплекс организационных и лечебно-профилактических мероприятий, включающий использование оригинальных йодсодержащих добавок на основе ребаудиозида «А» позволит улучшить показатели стоматологического здоровья, снизить частоту и выраженность йододефицит-ассоциированной патологии полости рта.

Клинические исследования проведены с соблюдением правил надлежащей клинической практики (GCP); содержание лабораторных животных, моделирование гипотиреоза, выведение животных из эксперимента и получение экспериментального материала полностью соответствовали требованиям российских и международных законодательных актов по проведению клинических научных исследований и исследований с использованием лабораторных животных; дизайн клинико-экспериментального исследования одобрен решением локального этического комитета БашГМУ (протокол № 26 от 26.02.2020 г.).

Тема диссертации соответствует шифру научной специальности 3.1.7. Стоматология по направлениям исследований: соответствует пунктам 1, 2, 8 и 11 паспорта специальности (медицинские науки) 1. Изучение этиологии, патогенеза, эпидемиологии, методов профилактики, диагностики и лечения поражений твердых тканей зубов (кариес и др.), их осложнений; 2. Изучение этиологии, патогенеза, эпидемиологии, методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний пародонта; 8. Экспериментальные исследования по изучению этиологии, патогенеза, лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний; 11. Разработка и совершенствование методов организации и оказания стоматологической помощи населению и развития специальности в новых условиях хозяйствования.

Научная новизна

1. Получены новые актуализированные данные о сохранении высокой (49,7%) частоты выявления йододефицита и гипофункции щитовидной железы у населения различных возрастных групп, проживающего в отдельных районах Республики Башкортостан.

2. Впервые определены клинические йододефицит-опосредованные особенности стоматологического статуса детей, подростков и взрослых молодого трудоспособного возраста, проживающих в Республике Башкортостан на территориях с природной недостаточностью йода, проявляющиеся достоверно более высокими в сравнении с таковыми у лиц с физиологической обеспеченностью йодом и нарастающими по мере утяжеления йододефицита показателями распространенности и интенсивности кариеса зубов, воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта, а также неудовлетворительным состоянием гигиены полости рта.

3. Установлены новые научные факты о наличии корреляционной связи средней силы между медианой концентрации йода в моче, содержанием тиреотропного гормона и свободного тироксина в плазме крови и ключевыми стоматологическими индексами (КПУ, КПИ, РМА и ОНI-S), объективно характеризующими состояние стоматологического здоровья.

4. Впервые на основе результатов клинико-лабораторных исследований и их корреляционного анализа установлено, что развивающаяся у жителей эндемичных по йододефициту зон РБ функциональная недостаточность щитовидной железы запускает каскад патогенетических звеньев формирования йододефицит-обусловленной патологии полости рта: системного снижения минеральной плотности костной ткани за счет нарушения костного моделирования на фоне превалирования остеорезорбции; изменения состава и свойств ротовой жидкости за счет нарушения её минерального состава, повышения вязкости и нарастания концентрации белка, усиления процессов перекисного окисления липидов на фоне снижения антиоксидантных свойств слюны.

5. Впервые на модели экспериментального гипотиреоза, подтвержденного соответствующими гормональными изменениями тиреоидной системы, получены

новые доказательства развития связанных с ними: нарушений процессов ремоделирования костной ткани за счет преобладания остеорезорбции ; изменений нормальной морфоструктуры твердых тканей и пульпы зубов, пародонта; дисбаланса системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) в крови и костной ткани; повышения активности ключевых провоспалительных цитокинов.

6. Разработан, научно обоснован и интеллектуально защищен состав йодосодержащих биологически активных добавок к пище на основе биоразлагаемого в желудочно-кишечной тракте в качестве органической матрицы инулина (патент на изобретение РФ № 2611839 от 01.03.2017 г.) и стевииолгликозида ребаудиозида «А» (патент на изобретение РФ № 2716971 от 17.03.2020 г.) и способов их получения (патент на изобретение РФ № 2611830 от 01.03.2017 г. и патент на изобретение РФ № 2717045 от 17.03.2020 г.), предназначенных для профилактики йодного дефицита у жителей, проживающих на территориях с недостаточной обеспеченностью йодом.

7. Впервые экспериментально обоснован патогенетический механизм и высокий потенциал восстановления функциональной активности щитовидной железы за счет включения йодстевииогликозида в пищевые рационы лабораторных животных с моделированным мерказолиловым гипотиреозом.

8. Впервые в ходе 2-х летнего проспективного сравнительного контролируемого клинического исследования с параллельным мониторингом лабораторных показателей установлены патогенетическая направленность и высокая эффективность внедрения разработанного и научно обоснованного комплекса ЛПМ по улучшению стоматологического здоровья у взрослого и детского населения РБ, проживающего в районах природного йододефицита.

Теоретическая и практическая ценность

Доказана высокая частота распространённости и степени тяжести йодного дефицита, распространённости субклинического гипотиреоза в популяции лиц подросткового и молодого возраста – жителей 5-ти районов Республики

Башкортостан с природной недостаточностью йода. Установлена зависимость сохранности стоматологического здоровья и состояния гигиены полости рта от медианы концентрации йода в моче и функционального состояния щитовидной железы.

Научно обосновано, что йододефицит-обусловленный клинический симптомокомплекс, традиционно включающий в себя многие формы патологии щитовидной железы (диффузный/узловой зоб, гипотиреоз и др.), а также физическую и умственную отсталость, психические нарушения, частое невынашивание беременности, высокую перинатальную смертность и т.д., у подростков и взрослых лиц молодого возраста может быть дополнен стоматологическими проявлениями в виде: кариеса зубов высокой распространенности и высокого/очень высокого уровня интенсивности; среднетяжелого катарального гингивита высокой распространенности, неудовлетворительной гигиены полости рта, хронического катарального стоматита среднетяжелого течения и десквамативного глоссита. Доказано, что частота выявления йододефицит-опосредованных отклонений в состоянии стоматологического здоровья у лиц, проживающих в РБ в районах природного дефицита йода, нарастает с возрастом и по мере утяжеления йододефицита, достоверно выше, чем в общей популяции жителей РБ аналогичного пола и возраста, а также у жителей Республики Башкортостан, проживающих в зонах с нормальной природной обеспеченностью йодом.

Раскрыты патогенетические механизмы ухудшения стоматологического здоровья при развитии гипофункции щитовидной железы у жителей эндемичных по йододефициту районов РБ, связанные с развитием гормонального и цитокинового дисбаланса, снижением минеральной плотности и дисбалансом процессов ремоделирования костной ткани, деструктивными изменениями твердых тканей зубов (эмали, дентина), мягкотканых комплексов (паро- и периодонт, пульпа), ухудшением минерализующего потенциала, нарастанием вязкостных свойств и интенсификацией перекисного окисления липидов в ротовой жидкости, основанные на анализе результатов клинических,

лабораторных и экспериментальных исследований.

Получены доказательства развития деструктивных процессов в твердых тканях зуба (эмаль, дентин), костной ткани челюстей, мягкотканном комплексе пульпы, перио- и пародонта лабораторных животных на модели экспериментального гипотиреоза.

Проведена модернизация мероприятий, направленных на улучшение системного и стоматологического здоровья лиц, проживающих в РБ в районах природного йододефицита: разработан алгоритм диагностики, научно обоснован и внедрен в практическое здравоохранение комплекс эффективных лечебно-профилактических мер, направленных на снижение и ликвидацию йодной недостаточности, профилактику развития остеопенического синдрома, кариеса зубов, воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта, повышение минерализующего потенциала и антиоксидантной защиты ротовой жидкости у пациентов.

Перспективы научной работы связаны с дальнейшими исследованиями клинической эффективности и безопасности применения нового йодсахаридного комплекса на основе подсластителя пищи – стевииолгликозида ребаудиозида «А» в качестве средства для лечения йододефицита и связанных с ним йододефицит-зависимых заболеваний (состояний) полости рта в комплексе стоматологического лечения и профилактики, проводимых в отдаленные сроки наблюдения диспансерных пациентов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Отдельные районы Республики Башкортостан сохраняют статус территорий с природной недостаточностью йода у детского и взрослого населения которых выявляются высокие показатели частоты йододефицита и его клинико-лабораторных проявлений, что обуславливает необходимость разработки эффективных мероприятий по профилактике и лечению йододефицит-зависимой системной, в том числе стоматологической патологии.

2. Йододефицит-опосредованные нарушения стоматологического здоровья у детей, подростков и взрослых молодого возраста, проживающих в

районах РБ с природной недостаточностью йода отличаются достоверно более высокими в сравнении с таковыми у лиц, проживающих на территориях Башкортостана с нормальной обеспеченностью йодом, показателями распространенности и интенсивности кариеса зубов, воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта (во взрослом возрасте), неудовлетворительной гигиеной полости рта; распространенность и степень тяжести выявленной стоматологической патологии прогрессивно нарастает параллельно утяжелению йододефицита и максимальны у лиц с тяжелым йододефицитом.

3. Патогенетические механизмы ухудшения стоматологического здоровья взрослого и детского населения йододефицитных районов Республики Башкортостан опосредованы функциональной недостаточностью щитовидной железы и связанными с ней нарушениями процессов ремоделирования костной ткани с преобладанием остеорезорбции, снижением минеральной плотности костной ткани, падением минерализующего потенциала и усилением процессов липопероксидации ротовой жидкости пациентов, повышение содержания ключевых провоспалительных цитокинов, что подтверждено результатами клинико-лабораторных и экспериментальных исследований.

4. Введение животным с экспериментальным гипотиреозом в восстановительном периоде нового йодсахаридного комплекса на основе ребаудиозида «А» ежедневно в дозе 2,5 мкг йода/100 г массы тела в течение 30 суток сопровождается эффективным восстановлением гормонального статуса, баланса процессов костного ремоделирования, нарушенной морфоструктуры костной ткани и тканей пародонта лабораторных животных.

5. Внедрение в практику комплекса лечебно-профилактических мер, включающих лечение йододефицит-опосредованных особенностей стоматологических заболеваний, коррекцию йодного дефицита и остеопенического синдрома, функциональной активности щитовидной железы и минеральной плотности костной ткани, способствуют повышению эффективности оказания стоматологической помощи, улучшению показателей

стоматологического здоровья взрослого и детского населения РБ, проживающего на территориях природного йододефицита.

Внедрение результатов исследования

Результаты и научные положения диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах терапевтической стоматологии с курсом ИДПО, ортопедической стоматологии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, на кафедре ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, на кафедре ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО КазГМУ Минздрава России, на кафедре ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО ПГМУ Минздрава России и используются при проведении практических и семинарских занятий, лекций для студентов и ординаторов стоматологического факультета, на циклах обучения врачей. Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику ГБУЗ СП № 5 г. Уфы, КСП ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, ГБУЗ РБ стоматологической поликлиники № 2 г. Уфы, ООО «Центр комплексной стоматологии» г. Самара, ГБУЗ СО «ССП № 3» г. Самара.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность и обоснованность установленных закономерностей и сформулированных на их основе научных положений, выводов и практических рекомендаций базируются на достаточном объеме наблюдений, использовании современных методов исследований, сертифицированного оборудования и реагентов, корректной математической обработке результатов с применением профессионального пакета программ Statistica 8.0, подтверждаются актами внедрения результатов работы и проверки первичной документации. Научные положения и выводы работы основаны на полученных результатах, полностью соответствуют цели и задачам работы. Результаты, полученные при проведении исследований, не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Всероссийской образовательной научно-практической конференции студентов и

молодых специалистов с международным участием «Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е.А. Строева» (Рязань, 2017); 82-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2017); на Всероссийской международной научно-практической конференции «Адаптация биологических систем к естественным и экстремальным факторам» (Челябинск, 2018); на международной научно-практической конференции «Иновационные технологии современной научной деятельности: стратегия, задачи, внедрение» (Омск, 2022); на международной научно-практической конференции «Модели и методы повышения эффективности инновационных исследований» (Екатеринбург, 2022); на Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора К.Н. Груздевой «Фундаментальные и прикладные аспекты клиничко-лабораторного консилиума» (Омск, 2023); на Российской научно-практической конференции «Медицинская биохимия: достижения и перспективы», посвященная 160-летию образования кафедры биохимии КГМУ, (Казань, 2023).

Личное участие автора

Концепция работы разработана и обсуждена с научными консультантами, диссертантом самостоятельно разработаны дизайн и программа исследования. Автор принимал непосредственное участие в обследовании пациентов, постановке экспериментальных исследований. Им проведён статистический анализ и описание результатов основных клинических, инструментальных и лабораторных исследований, сформулированы выводы и основные положения, выносимые на защиту.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 33 печатные работы, из них 4 патента на изобретение, 13 статей в журналах и изданиях, включенных в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы

основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук» ВАК Минобрнауки России, 5 публикаций в журналах, входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science, 1 монография.

Структура и объем диссертации. Диссертационное исследование представлено на 280 страницах печатного текста и состоит из введения, 5 глав (обзор литературы; материал и методы исследования; результаты собственного исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений и приложения. Текст иллюстрирован 67 таблицами и 48 рисунками. Список литературы содержит 325 источника, в том числе 216 на русском и 109 на иностранных языках.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология основных стоматологических заболеваний

В структуре общей заболеваемости стоматологические заболевания занимают значительный удельный вес. Интерес исследователей во всем мире к проблемам стоматологического здоровья не утихает, поскольку заболеваниями полости рта страдают, по данным Исполнительного комитета ВОЗ, более 3,5 млрд человек, при этом в период с 1990 по 2017 гг. ситуация остается напряженной и не сдвинулась в лучшую сторону. «В мировом масштабе в 2015 г. болезни полости рта стали причиной расходов в размере 357 млрд долл. США и косвенных расходов в размере 188 млрд долл. США» [46].

В последние десятилетия наметился значительный прогресс в решении проблемы стоматологического здоровья населения. Однако такие заболевания, как кариес зубов, заболевания пародонта, потеря зубов, в том числе травматическая, и ряд других, продолжают встречаться во всех возрастных категориях с неизменным постоянством. Результаты многочисленных исследований, проведенных по требованиям ВОЗ, свидетельствуют о том, как велика и разнообразна роль социально-поведенческих, экологических факторов, а также деятельности различных стоматологических служб в возникновении заболеваний полости рта [151].

Распространенность кариеса зубов в настоящее время в мире, и в развитых странах в особенности, очень высока и охватывает их население в пределах от 60 до 100%. Нуждаемость населения России в лечении зубов по поводу кариеса удовлетворяется в среднем только на 30% [128], saniруется ежегодно лишь 26-27% населения [104, 132]. Нелеченый кариес постоянных зубов диагностирован у 2,3 млрд жителей Земли – это самое распространенное в мире патологическое состояние [46].

Национальное эпидемиологическое стоматологическое обследование по критериям ВОЗ, проведенное в 2015-2018 гг., охватило 52870 человек, проживающих в 56 регионах РФ. Было обследовано население нескольких возрастных групп (6-, 12-, 15-ти, 35-44-х, 65 лет и старше) в 265 районах (191 городских и 74 сельских). Результаты исследования свидетельствуют о массовой распространенности кариеса во всех возрастных группах. В возрасте 6-ти лет распространенность кариеса временных зубов составила 83% при показателе интенсивности 4,78, распространенность кариеса постоянных зубов – 13% при интенсивности 0,30. У детей 12-ти лет распространенность кариеса была 71% при интенсивности 2,45. Дети 15-ти лет имеют распространенность кариеса 82% при интенсивности 3,75. Распространенность кариеса у взрослого населения в возрасте 35-44-х и 65-ти лет и старше составляет по России 100% при интенсивности от 14,2 до 23,0, соответственно [103]. Распространенность и интенсивность кариеса варьирует в зависимости от условий и образа жизни населения, от социально-поведенческих, экологических и экономических факторов, деятельности стоматологических служб.

По данным национального стоматологического обследования населения России по критериям ВОЗ, в Приволжском, Северо-Западном и Уральском федеральных округах среди жителей 35-44 лет наблюдается в среднем высокая интенсивность кариеса зубов (КПУ выше 13,9), в Южном, Центральном, Сибирском и Дальневосточном округах она средняя (КПУ от 9,0 до 13,9) [151].

Обследование ключевой возрастной группы взрослого населения (35-44 лет) в разных регионах страны – в Алтайском крае и г. Барнауле [144, 146, 183], в г. Челябинске [177], в г. Санкт-Петербурге [3], в г. Владикавказ [22], в Курской области [30, 51, 174] и других территориях [67, 139, 156, 185, 186, 188, 199] – также выявило значительную вариабельность распространенности кариеса зубов (от 52,7 до 100%) и его интенсивности (индекс КПУ от 10,26 до 17,94).

У детей поражение зубов кариесом выявляется уже с раннего возраста, вызывая морфофункциональный дисбаланс зубочелюстной системы, являясь хроническим источником инфекции в организме [303].

По данным Э.М. Кузьминой и соавт. (2019), с возрастом у детей наблюдается тенденция к возрастанию распространенности и интенсивности кариеса временных и постоянных зубов [103]. У детей двухлетнего возраста распространенность кариеса составила 10%, в 3 года – более 50%, к возрасту 6 лет поражение кариесом молочных зубов выявлялось у 70% детей, а кариес постоянных зубов регистрировался в 22% случаев.

Согласно результатам эпидемиологического исследования детей в возрасте 6-15 лет в г. Уфа, проведенного С.В. Аверьяновым и соавт. (2016), распространенность кариеса временных зубов у 6-летних детей составила $90,19 \pm 2,94\%$, постоянных зубов – $18,64 \pm 3,75\%$, при этом интенсивность кариеса временных зубов соответствовала $5,29 \pm 2,33$, а постоянных – $0,27 \pm 1,20$ [165]. У детей 12-ти лет распространенность кариеса постоянных зубов составила $84,28 \pm 3,27\%$ при интенсивности $2,83 \pm 1,58$. У 15-ти летних школьников распространенность кариеса постоянных зубов увеличилась до $88,21 \pm 3,30\%$, а интенсивность до $4,04 \pm 2,08$.

В г. Уфа в возрасте 6-ти лет распространенность кариеса постоянных зубов составила 8% при интенсивности 0,12. У детей 12-ти лет распространенность кариеса достигла 76% при интенсивности 2,57. Дети 15-ти лет имели распространенность кариеса 92% при интенсивности 3,96. При этом количество удаленных зубов увеличивается с возрастом. Компонент «К» индекса кариеса зубов у 6-ти, 12-ти и 15-тилетних детей составил 0,06; 0,96; 1,04 соответственно. Количество пломбированных зубов у 6-, 12- и 15-тилетних детей насчитывало 0,06; 1,61; 2,92 соответственно. Распространенность кариеса у взрослого населения 35-44-х и 65-ти лет и старше составляет 100% при интенсивности 10,36 и 19,24 соответственно. При этом с возрастом увеличивается показатель «У» до 15,82 [103].

Эпидемиологические исследования и мониторинг стоматологической заболеваемости у детей Украины в разных регионах показал, что распространенность кариеса сменных зубов у 7-летних городских детей колеблется от 82,7% до 100%, у детей 12-летних – от 73,3 до 93,3% при

интенсивности (индекс КПУ) от 2,0 до 5,2. У сельских детей в возрасте 12 лет наименьшая распространенность кариеса постоянных зубов была установлена в Одесской области (33,8%, при интенсивности КПУ – $1,37 \pm 0,12$), наибольшая – в Волынской области (90,0%, при интенсивности $3,33 \pm 0,20$). У 15-летних подростков соответственно в Полтавской области (63,3%, при интенсивности КПУ – $2,03 \pm 0,20$) и Волынской области (96,7%, при интенсивности $6,00 \pm 0,61$) [212]. О высокой распространенности кариеса среди детей Закарпатской области сообщают С.П. Шлапак и соавт. (2018) [167].

Обследование 176 детей 6-9 лет (период сменного прикуса) г. Москвы выявило распространенность кариеса у 92,0%, интенсивность кариеса (КПУ+кп) – $1,67 \pm 0,03$ со следующей структурой компонентов: К – $0,16 \pm 0,01$, к – $0,89 \pm 0,03$, п – $0,60 \pm 0,02$, П – 0,02, У – 0 [10].

Проведение стоматологического обследования 310 школьников от 7 до 15 лет в г. Казань позволило установить, что у детей в возрасте 7 лет средний уровень распространенности кариеса временных зубов составляет 79,2% при индексе интенсивности $3,84 \pm 0,20$. В структуре индекса преобладает компонент «К» ($2,11 \pm 0,18$). Распространенность кариеса постоянных зубов соответствует 7,12% при низком значении индекса КПУ – $0,14 \pm 0,0$. У 12-летних школьников распространенность кариеса соответствует 75,6%, при интенсивности по индексу КПУ – $2,51 \pm 0,10$ (компонент «К» в структуре равняется $1,52 \pm 0,10$). У 15-летних школьников распространенность кариеса составила 87,5%, интенсивность – $4,38 \pm 0,10$, при этом в данной возрастной группе преобладает компонент «П» ($2,24 \pm 0,10$ и выявляется компонент «У» ($0,12 \pm 0,10$) [184].

Изучение стоматологического статуса 223 детей г. Екатеринбург в возрасте 6–16 лет с регистрацией согласно модифицированной карте ВОЗ для детей (ВОЗ, 2013) показало распространенность кариеса временных зубов в возрасте 6 лет у 75,2%, постоянных – у 8,0%, 12 лет – у 67,5%, 15 лет – у 87,3% при интенсивности – индекс кп – $4,1 \pm 0,2$, индекс КПУ – $0,15 \pm 0,20$; $1,93 \pm 0,30$ и $3,6 \pm 0,4$ соответственно [73]. – $4,39 \pm 0,25$ (компонент «к» – $2,67 \pm 0,25$, «п» – $1,45 \pm 0,25$ и «у» (преждевременно удаленных молочных зубов) – $0,27 \pm 0,25$ или 60,8%; 33,0% и

6,2% соответственно). Распространенность кариеса постоянных зубов соответствовала 19,25% при интенсивности равной $1,31 \pm 0,25$. У 12-летних детей распространенность кариеса составила 87,5%, интенсивность (индекс КПУ) – $4,85 \pm 0,25$. При этом также превалировал компонент кариозных нелеченых зубов – 60,1%. У подростков 15 лет показатель распространенности кариеса достигал 92%, а интенсивность (индекс КПУ) – $6,55 \pm 0,25$ с преобладанием компонента «К» ($3,8 \pm 0,01$ или 58%), компонент «П» при этом соответствовал $2,35 \pm 0,25$ (35,9%), «У» – $0,41 \pm 0,01$ (6,1%) [22].

О диагностике кариеса временных и постоянных зубов сообщают и другие авторы [1, 9, 11, 13, 21, 54, 146, 183]. Анализ полученных результатов стоматологического обследования указывает на то, что распространенность и интенсивность кариеса зубов у детей в разных регионах России, согласно классификации ВОЗ, соответствует среднему и высокому уровню. Распространенность кариеса в последние годы несколько уменьшилась, но остается на уровне примерно в два раза выше, по сравнению со странами Западной Европы и США, а средний показатель индекса КПУ постоянных зубов ключевых возрастных групп детей превышает среднеевропейский в 1,5-2 раза [184]. Анализ данных литературы по локальному эпидемиологическому исследованию кариеса зубов в более чем 20 местностях России за последние 5 лет и сравнение их с ретроспективными данными за 1961-1984 гг, как отмечают П.А. Леус и соавт. (2020), указывают на положительную тенденцию к снижению заболеваемости кариесом детей, что согласуется с мировой тенденцией [105]. Однако положительный отдаленный эффект первичной профилактики кариеса зубов, по мнению авторов, недоказателен, что очевидно по индексу КПУ взрослого населения (35-44 лет), особенно пожилого. Различия в показателях интенсивности и распространенности кариеса зубов детей, вероятно, обусловлено не только классическими причинами – низкая концентрация фтора в питьевой воде, несвоевременное обращение к стоматологу, но и рядом других биологических, природных и антропогенных факторов, таких как недостаточная инсоляция в северных широтах, наличие предприятий, экологически загрязняющих

территорию, недостаточный уровень знаний по профилактике и низкая мотивация к сохранению и улучшению стоматологического статуса [73].

Важной проблемой современной стоматологии являются заболевания пародонта. Согласно данным литературы, эти заболевания поражают население всего мира, и, что особенно важно, происходит процесс «омоложения» возрастных групп пациентов, страдающих данными заболеваниями. Российская Федерация не является исключением: 81% ее населения имеют заболевания пародонта [151].

В 2015-2018 гг. в России признаки воспаления тканей пародонта выявлены более чем у 40% 15-летних подростков и 83% лиц 35-44-х лет, из которых 27% имеют развившиеся стадии воспаления и пародонтальные карманы разной глубины. Здоровый пародонт у детей 12-15 лет определяется в 63 и 55% случаев соответственно, кровоточивость десен – у 25%. Отложения зубного камня у детей 12-15 лет распространены у 12 и 20% соответственно [103].

Очевидно, что логическим завершением сложившейся ситуации будет преждевременная потеря зубов и снижение качества жизни

С.В. Аверьяновым и соавт. (2016) проводилось изучение состояния пародонта с использованием индекса КПИ у 625 детей в возрасте от 6 до 15 лет, проживающих в г. Уфа [165]. Распространенность заболеваний пародонта у обследуемых детей 6, 12 и 15 лет была высокой и составила 53,4%, 80,3% и 85,5% соответственно, при интенсивности 1,24, 1,56 и 1,74. Риск заболевания имеют 19,7% 12-летних и 14,5% 15-летних детей. Среди 12-летних детей 65,3% имеют легкую степень поражения пародонта, 15,0% – среднюю. Среди 15-летних подростков эти значения соответствуют 60,0 и 19,5%.

Согласно эпидемиологическим обследованиям населения, частота встречаемости хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта среди населения России составляет 89%. Интактный пародонт в Центральном, Сибирском и Северо-Западном федеральных округах выявляется лишь у 15% населения. Большинство пациентов в возрасте 20-60 лет (51%) страдают хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени, 33% – средней степени тяжести, 16% – тяжелой степени [119].

Высокая распространенность стоматологических заболеваний среди пожилого населения обусловлена, прежде всего, тем, что в челюстно-лицевой системе с возрастом происходят как физиологические, так и патологические изменения, развивающиеся вследствие сопутствующих заболеваний, а также функциональных нарушений и привычек [72].

В структуре стоматологических заболеваний после кариеса зубов и болезней пародонта значительное место занимают зубочелюстные аномалии и деформации (ЗЧАД) [126]. Среди эндогенных факторов риска возникновения зубочелюстных аномалий на долю эндокринных приходится не менее 25% (гипертиреоз, гипотиреоз, гипокортицизм, недостаток гормонов роста) [23].

С.Н. Лебедев и соавт. (2019), обследовав 251 учащегося в возрасте 12 лет и 227 учащихся в возрасте 15 лет среди детей коренного населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, установили, что распространенность ЗЧАД среди детей 12 лет составляет 32,06%, а в возрасте 15 лет – 42,84% [166].

Обследование 2248 детей Карачаево-Черкесской Республики в возрасте от 6 до 14 лет: 520 детей, проживающих в Черкесске (252 мальчика и 268 девочек) и 530 детей из г. Красновосточный (263 мальчика и 267 девочек) выявило распространенность ЗЧАД составила 48,46% среди лиц мужского пола и 51,54% среди лиц женского пола [19].

В Волгоградской области, по данным Я.П. Боловиной и соавт. (2019), распространенность ЗЧАД среди детей от 3 до 6 лет составляет 64,86%, а в возрасте от 6 до 14 лет – 44,4-50,5% [161].

В.С. Мельник и соавт. (2019) указывают, что в Белгородской области среди детей в возрасте от 8 до 15 лет распространенность ЗЧАД составляет $77,19 \pm 3,24\%$ и характеризуется возрастным уровнем вариабельности [117]. Самый низкий уровень частоты ЗЧАД характерен для периода сменного прикуса [18].

Обследование более 500 детей в трех возрастных категориях (6-9, 10-13, 14-16 лет) в Троицком и Новомосковском АО г. Москва наибольшую распространенность зубочелюстных аномалий выявило в первой возрастной

группе (81%), в остальных группах распространенность ЗЧАД была ниже, соответственно 45,9% и 24,1% [15].

Клиническое обследование 718 учеников средних школ г. Ставрополь, выявило, что 61,55% из них имели ЗЧАД различной степени выраженности [124].

Среди 3112 детей г. Симферополя в возрасте от 8 до 15 лет зубо-челюстные аномалии и деформации были выявлены в 63,05% случаях [97].

С.В. Аверьяновым и соавт. (2016) было показано, что распространенность зубочелюстных аномалий у детей 6-15 лет, проживающих в г. Уфа, составила $73,2 \pm 1,3\%$ [165]. С возрастом число детей, имеющих зубочелюстные аномалии, увеличивалось. Так, в период временного прикуса распространенность составила $40,10 \pm 2,56\%$, в период раннего сменного прикуса – $77,20 \pm 2,75\%$, в период позднего сменного прикуса – $75,49 \pm 3,01\%$, в постоянном прикусе – $77,3 \pm 2,0\%$. Достоверных различий распространенности ЗЧАД между мальчиками и девочками не было.

Проведенный анализ позволяет сделать заключение о высокой распространенности в РФ зубочелюстных аномалий, и, к сожалению, об отсутствии тенденции к ее снижению.

В научных исследованиях, посвященных проблематике этиопатогенеза основных стоматологических заболеваний, протекающих с нарушениями костного и минерального обмена, указывается, что очень часто причиной развития этой патологии являются эндокринные нарушения [83, 106, 115, 137, 244, 315].

1.2 Йод и функциональное состояние тиреоидной системы. Йододефицитные заболевания

Йод относится к группе жизненно важных элементов. В организме позвоночных йод является компонентом гормонов щитовидной железы, а также

концентрируется во внетиреоидных тканях: молочных железах, простате, поджелудочной железе, яичниках и других, где его биологическая функция практически неизвестна [284]. Щитовидная железа (ЩЖ) находится в исключительной зависимости от йода, она нуждается в ежедневном поступлении йода, и доступность йода может стать фактором, лимитирующим её функционирование [53, 258]. В организме взрослого человека содержится 15-20 мг йода, 70-80% которого находится в щитовидной железе, в основном в связанном с тиреоглобулином состоянии. Концентрация йода в щитовидной железе составляет 1000–1200 мкг/г, в печени – 0,2 мкг/г, в яичниках – 0,07 мкг/г, в головном мозге, семенниках – 0,02 мкг/г [194]. Ежедневный оборот йода в щитовидной железе у взрослого человека в среднем составляет 60-95 мкг/сут.

В организм йод поступает в неорганической и органической формах, при всасывании последняя тоже превращается в неорганический йодид. Из межклеточной жидкости йодид интенсивно поглощается щитовидной железой и выводится с мочой, однако клиренс йодида практически не зависит от концентрации в плазме крови, и суммарная экскреция йодида с мочой приблизительно равна всасыванию в желудочно-кишечном тракте (более 90%) [258]. Поэтому концентрация йода в моче достаточно полно отражает уровень поступления йода в организм [215].

Поглощение йодида в фолликулярный эпителий осуществляет транспортный белок – натрий-йодидный симпортёр (NIS), который способен транспортировать в клетку и ряд других анионов (тиоционата, перхлората, пертехнетата). Процесс этой активной транспортировки йодида в щитовидную железу регулируется тиреотропным гормоном (ТТГ) [310]. Избыток йодида ингибирует работу йодидного насоса, с чем связан эффект Вольфа-Чайкова [35, 53]. Транспорт йодида через апикальную мембрану фолликулярной клетки осуществляется пендрином, при этом у апикальных микроворсинок клетки происходит присоединение йодида (или гипойодида) к тирозильным остаткам тиреоглобулина с участием тиреопероксидаз – двойных оксидаз (DUOX1 и DUOX2) с образованием монойодтирозина (МИТ) и дийодтирозина (ДИТ) и

последующей конденсацией йодтирозидовых остатков в йодтиронины: трийодтиронин (T_3), тетраiodтиронин или тироксин (T_4).

Тиреоглобулин, содержащий йодтиронин, секретируется в фолликул и запасается в нём в виде коллоида. При секреции T_3 и T_4 происходит эндоцитоз коллоида, образование фаголизосом, полное расщепление тиреоглобулина в базальной части клеток фолликула с участием лизосомальных катепсинов L, B и D, и освобожденные T_3 и T_4 секретируются в кровь, а МИТ и ДИТ подвергаются действию дейодиназ. Ингибирование дейодиназ приводит к потере йода из организма [202].

В физиологических условиях щитовидная железа продуцирует T_4 и T_3 в соотношении 15-20 : 1, при недостаточном поступлении йода секретируется больше T_3 , чем T_4 , поскольку образование МИТ превалирует над образованием ДИТ [53]. Транспорт тиреоидных гормонов в крови происходит, в основном, в связанной с белками (тироксинсвязывающим глобулином, преальбумином, альбумином) форме. Только менее 0,05% гормонов находится в свободном состоянии. Длительность полужизни sT_3 составляет 2-е суток, sT_4 – 7-9 суток, что вносит свой вклад в их концентрацию в крови. Поступление тиреоидных гормонов в ткани связано с наличием специфических (MCT-8) и неспецифических транспортёров (LAT1, LAT2, MCT-10) с затратой энергии АТФ [319].

Метаболические превращения тироксина и трийодтиронина в периферических тканях связаны с действием дейодиназ. T_4 (прогормон) превращается в T_3 , который подвергается инактивации также дейодированием, и согласованное действие дейодиназ в тканях создаёт определённый «тканевой тиреоидный статус», что приводит к существенному отличию уровня тиреоидных гормонов в плазме крови и тканях [248].

Трансмембранный транспорт и дейодирование тиреоидных гормонов происходят в клетках всех тканей. Выявлены три типа дейодиназ: типа 1 (D1), типа 2 (D2) и типа 3 (D3). В активном центре они содержат селенцистеин [235]. D1 дейодирует T_3 и T_4 как во внешнем (положение 5'), так и внутреннем (положение 5) кольцах с образованием из T_4 трийодтиронина, а из реверсного T_3 (rT_3) – 3,3'-

дийодтиронины. Избыток тиреоидных гормонов повышает, а недостаток снижает активность Д1. Дейодиназа 2 активна по отношению к положению 5' внешнего кольца, именно под её влиянием в периферических тканях образуется основная масса трийодтиронины (~80%), и лишь ~20% непосредственно секретируется щитовидной железой. Избыток тиреоидных гормонов снижает, а недостаток повышает активность Д2. Дейодиназа Д1 обнаруживается в печени, почках, мозге, плаценте, щитовидной железе и др., Д2 – в сердечной и скелетной мышцах, гипофизе, щитовидной железе, мозге, плаценте. Дейодиназа типа 3 (Д3) – основной фермент инактивации T_3 и T_4 – дейодирует в положении 5 внутреннего кольца. Её активность повышается при избытке тиреоидных гормонов и снижается при их недостатке.

Противоположная регуляция активности Д2 и Д3 в тканях, вероятно, является одним из механизмов поддержания тканевого уровня T_3 в условиях избытка или недостатка поступления гормонов из плазмы крови [301].

Основным регулятором функционального состояния щитовидной железы является ТТГ, который имеет специфические рецепторы на мембране фолликулярных клеток, и через аденилатциклазную систему, систему Ca^{2+} -фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата, диацилглицерола и Ca^{2+} -кальмодулина регулирует развитие, формирование, функционирование и метаболизм зрелой клетки. ТТГ влияет на все стадии метаболизма йода, поглощение кислорода, поглощение и метаболизм глюкозы, фосфолипидов, биосинтез РНК, ДНК, белков и др. [53]. Функция щитовидной железы контролируется и уровнем йодида, который модулирует реакцию фолликулов железы на действие ТТГ, ингибирует каскад циклической АМФ и Ca^{2+} -фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата, активирует йодирование тиреоглобулина [240], а также пролиферативные процессы в ЩЖ воздействием на факторы роста [90].

Синтез тиреотропного гормона регулируется тиролиберином (TRH) и тиреоидными гормонами по механизму обратной связи [202]. Кроме ТТГ тиролиберин стимулирует также синтез пролактина в аденогипофизе. T_3 и T_4 оказывают своё действие на секрецию ТТГ на уровне аденогипофиза и

паравентрикулярных ядер гипоталамуса на TRH по принципу обратной связи. На секрецию ТТГ оказывают регулирующее действие соматостатин, эстрогены, глюкокортикоиды, дофамин [202].

Щитовидная железа обладает в определённой степени и ауторегуляцией поглощения йодида и его органификации [53]. При добавлении в культуру тироцитов йодида калия происходит снижение ТТГ, индуцирующего влияние циклического АМФ, опосредование экспрессии иРНК инсулиноподобного фактора роста I [263]. Йод сам является регулятором роста и функции ЩЖ, а пролиферация тироцитов находится в обратной зависимости от интратиреоидной концентрации йода. Так, высокие дозы йода тормозят поглощение, органификацию микроэлемента, синтез и секрецию йодированных тиреоидных гормонов, поступление в ЩЖ глюкозы и аминокислот. Поступая в тироцит, йод начинает взаимодействовать не только с тирозильными радикалами тиреоглобулина, но и с липидами, образуя разнообразные йодолактоны путем реакции с радикалами полиненасыщенных жирных кислот липидов мембран в присутствии лактопероксидазы и пероксида водорода. Йодолактоны и йодальдегиды являются основными физиологическими блокаторами продукции аутокринных ростовых факторов (инсулиноподобный ростовой фактор I, фактор роста фибробластов, эпидермальной ростовой фактор) [90, 259]. В условиях хронической йодной недостаточности происходит снижение образования йодлипидов – основных блокаторов пролиферативных эффектов аутокринных ростовых факторов в (инсулиноподобного ростового фактора) ЩЖ. При снижении интратиреоидной концентрации йода происходит повышение чувствительности этих аутокринных ростовых факторов к ростовым эффектам ТТГ, а также снижается образование трансформирующего фактора роста β , являющегося в физиологических условиях ингибитором пролиферации. Таким образом, в условиях снижения поступления йода в ЩЖ возникают условия, способствующие выраженной стимуляции пролиферативных процессов в ткани железы [4].

Специфические рецепторы T_3 локализуются в хроматине ядра клеток, они высокоаффинны и имеют 4 типа: $T_3R\alpha_1$, $T_3R\alpha_2$, $T_3R\beta_1$ и $T_3R\beta_2$, тканевое распределение которых варьирует [260]. Результатом действия T_3 является индукция или репрессия генов [202]. Ряд авторов указывают и на негеномные эффекты T_3 и T_4 [292].

Таким образом, йод является совершенно необходимым компонентом, структурной частью гормонов щитовидной железы. В последние годы в литературе появились сообщения об экстратиреоидном, «негормональном» действии йода как антиоксиданта, стимулятора дифференцировки различных эпителиальных клеток и иммуномодулятора [221, 272, 283, 284, 320].

Главным источником продуктов, богатых йодом, является мировой океан. Содержание йода в морской воде составляет 50 мг/л, в то время как содержание йода в почве, воде рек и озёр, местных пищевых продуктах значительно варьирует [279]. Территория России в силу географического положения почти на 2/3 эндемична по зобу. Недостаточное потребление йода угрожает физическому и умственному развитию 33,7 млн детей. Ежегодно в России рождается более 200000 детей с нарушениями функции мозга. Фактически более чем у половины детей младшего школьного возраста медиана концентрации йода в моче оставалась ниже нормы, и зоб наблюдался у 5-38% детей в зависимости от региона [155]. Первичная заболеваемость гипотиреозом в России составляет, в зависимости от территории, 25-99 случаев на 100000 населения в год [143]. За период 2009-2015 гг. установлено увеличение среднего показателя распространённости эндемического зоба, гипотиреоза, тиреоидитов и синдрома врождённой йодной недостаточности [12].

По данным экспертов ВОЗ, около 2 млрд. человек в 130 странах мира проживает в условиях природной недостаточности йода, более чем у 740 млн жителей планеты выявляется зоб, у 43 млн – умственная отсталость, и йодный дефицит относится к числу наиболее распространённых алиментарнозависимых заболеваний (биоэлементозов) [7, 61, 242, 321, 324]. Эндемия йододефицита является серьёзной медико-социальной проблемой, которая приводит к снижению

здоровья и интеллектуального потенциала нации и, таким образом, препятствует социально-экономическому прогрессу населения. При этом следует понимать, что йододефицит – модифицируемый фактор, и его своевременное устранение полностью предотвращает все нарушения здоровья [281].

«Йододефицитные заболевания» – термин, предложенный ВОЗ в 2001 году для обозначения патологических процессов, возникающих вследствие хронического дефицита поступления йода и предотвратимых восстановлением йодной обеспеченности организма. Спектр йододефицитных заболеваний достаточно широк (Таблица 1) и зависит от возраста [90]. Наиболее распространёнными проявлениями йододефицита являются гипотиреоз, зоб и его осложнения, и нарушения когнитивных функций.

Таблица 1 – Заболевания, возникающие вследствие йодного дефицита [90]

Период жизни	Спектр йододефицитных заболеваний
Внутриутробный период	Аборты и мертворождения Врожденные аномалии Повышение перинатальной смертности Повышение детской смертности Неврологический кретинизм (умственная отсталость, глухонмота, косоглазие) Микседематозный кретинизм (умственная отсталость), гипотиреоз, карликовость) Психомоторные нарушения
Новорожденные	Неонатальный гипотиреоз
Дети и подростки	Нарушения умственного и физического развития
Взрослые	Зоб и его осложнения Йодиндуцированный тиреотоксикоз
Все возрасты	Зоб Гипотиреоз Нарушения когнитивной функции Повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах

Хронический дефицит йода особенно опасен своими угрожающими последствиями для беременных и кормящих женщин и детей. Клинически выраженный и субклинический гипотиреоз признаны факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, сахарного диабета второго типа, метаболического синдрома, венозной тромбоэмболии, ассоциируется с развитием ожирения, андрогенной и гинекологической патологии, заболеваний печени, патологии других органов и систем, включая ткани зуба и пародонта [63, 64, 106, 129, 143, 158, 168, 207, 265, 268, 275, 285, 302, 307].

На территории Российской Федерации сотрудниками ЭНЦ РАМН совместно с региональными специалистами с 1991 г. проводились эпидемиологические исследования по оценке состояния йододефицита. Выраженный недостаток йода и, как следствие, зоб (от 25 до 80%) обнаружены на территории Урала, Западной и Восточной Сибири – в Башкортостане, Татарстане, Тюменской области, Красноярском крае, Республике Тыва, Якутии, Бурятии. Низкое потребление элемента наблюдалось и в других регионах: Верхнее и Среднее Поволжье, Центральный и Северо-Западный регионы. Медиана йодурии в Волгоградской, Астраханской и Нижегородской области соответствовала тяжелой степени дефицита. В России практически нет территорий, на которых жители не подвергались бы риску развития йододефицитных заболеваний [12, 42, 58].

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения, среди всех эндокринных нарушений заболевания щитовидной железы занимают второе место в мире и преимущественно встречаются у женщин [277].

По различным данным, от 15 до 40% населения России имеют тиреоидную патологию, которая в отдельных регионах достигает до 95% [12].

В настоящее время увеличение частоты заболеваний щитовидной железы [84, 142, 149, 159, 180, 189] обусловлено дефицитом йода в окружающей среде, ухудшением экологической ситуации, полным отсутствием или

недостаточностью профилактики дефицита йода, загрязнением окружающей среды радиоактивными отходами [153, 205].

Актуальность проблемы йодного дефицита в клинической практике врачей различных специальностей обусловлена тем, что тиреоидные гормоны играют исключительную роль для нормального развития и функционирования организма, и при их дефиците развиваются тяжелые нарушения во всех без исключения органах и системах.

1.3 Гипофункция щитовидной железы как фактор риска развития заболеваний ротовой полости

Морфологическая целостность и рациональное функционирование органов зубочелюстной системы в целом, полости рта и пародонтального комплекса, в частности, находятся под существенным влиянием различных органов и систем. Среди состояний, которые оказывают непосредственное влияние на слюнные железы, ткани зуба и пародонта, лидирующее положение занимают заболевания органов пищеварения и эндокринные расстройства [23, 68, 89, 106, 162, 168, 192].

Выраженное влияние на состояние тканей пародонта и зубочелюстной системы оказывают йодтиронины ЩЖ, которые у детей контролируют формирование краниофасциальных структур, развитие зуба и окружающих тканей, амело- и дентогенез, развитие кариеса. Становление функции ЩЖ при развитии плода совпадает с периодом дифференцировки зачатков молочных зубов. Щитовидная железа закладывается на первом месяце онтогенеза, а на 10-12 неделе начинается секреция тиреоидных гормонов [6, 287]. Амелобласты образуются на 10-й неделе эмбрионального развития, на 12-й неделе – одонтобласты, а на 16-й неделе начинается период дентино-и амелогенеза, тогда как в этот период другие эндокринные железы еще находятся в состоянии развития и начинают функционировать лишь на 20-26-й неделях беременности [23]. Гипотиреоз приводит к изменению микроэлементного состава твердых тканей зуба. Установлены морфологические изменения и выявлены связь между

первичным гипотиреозом и комплексом морфофункциональных нарушений, происходящих в зубах. Одним из основных компонентов комплекса являются изменения в эмалевом слое с затрагиванием прилежащего дентина при потере цементного слоя [154].

При гипофункции ЩЖ у детей обнаруживаются гипоплазия эмали, другие некариозные поражения тканей зуба, резорбция корней зубов обеих челюстей, отставание развития челюстей, их деформация с нарушением развития лицевого угла и длины тела нижней челюсти, изменением ее дистального положения, остальных угловых и линейных величин, другие зубочелюстные аномалии [23, 82, 168, 210, 278].

При эпидемиологическом обследовании 109 детей с диффузным нетоксическим зобом (ДНЗ) (96 – с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), 94 – с врожденным и приобретенным гипотиреозом) в возрасте 6-, 12- и 15-ти лет установлено, что частота зубочелюстных аномалий была выше, чем у практически здоровых детей, и составляла в возрасте 6 лет при ДНЗ 72,2%, при гипотиреозе – 93,5%, в возрасте 12-ти лет при ДНЗ – 88,2%, при гипотиреозе – 95,5%, в возрасте 15-ти лет при ДНЗ – 87,2%, при гипотиреозе 90,3% [96].

Гипофункция ЩЖ в йоддефицитных регионах способствует более высокой поражаемости зубов у детей, снижению резистентности эмали, высокой распространенности кариеса [11, 29, 36, 39, 216, 318].

На развитие аномалий зубочелюстной системы, поражаемость зубов и тканей пародонта детского и взрослого населения оказывают влияние и неблагоприятные экологические факторы [135, 136, 172, 173], раннее удаление зубов, недостаточное содержание фтора и других элементов в почвах и воде и другие причины [8, 20, 65, 87, 126, 175, 251].

Гипотиреоз у взрослых также проявляется патологической резорбцией корней постоянных зубов, остеопорозом костей челюсти, облитерацией корневых каналов и полости зуба, негативным влиянием на течение воспалительных заболеваний пародонта, кариозных и некариозных повреждений эмали и дентина зубов, гипо- и гиперсаливацией [23, 297, 323]. Так, по данным И.Е. Духовской и

соавт. (2017), у пациентов с гипотиреозом наблюдались снижение скорости саливации, увеличение индекса КПУ, отрицательно коррелирующее с содержанием в крови ТТГ [63]. Количество зубов с кариозными поражениями и некариозными дефектами (клиновидный дефект, эрозия и стираемость эмали, гиперестезия зубов) при этом было в 2 раза выше, чем у пациентов без патологии щитовидной железы.

Э.А. Гусейнов с соавт. (2019) обследовали 90 больных с хроническим генерализованным пародонтитом и с различными нарушениями функции щитовидной железы (в возрастной группе от 20 до 40 лет) [106]. Было установлено, что при эндемическом зобе в фазе эутиреоза пародонтит легкой степени тяжести наблюдался в 16,7% случаев, средней степени тяжести – в 53,3%, а тяжелой – в 30,0%, а при эндемическом зобе в фазе гипотиреоза проявления пародонтита легкой степени тяжести почти не выявлялись, средней степени тяжести определялись в 40,0%, а тяжелой степени тяжести – в 60,0% наблюдений.

Особенно наглядно влияние гипофункции ЩЖ на стоматологическое здоровье выявляется при обследовании пациентов пожилого возраста. При стоматологическом обследовании 60 пациентов в возрасте 60–74 лет с гипофункцией ЩЖ у всех обнаружены поражения твердых тканей зубов кариозного и некариозного происхождения. Среднее значение индекса КПУ составило $24,90 \pm 0,22$, что соответствует крайне низкому показателю устойчивости тканей зубов к воздействию кислотных агентов [64].

Воспалительные заболевания пародонтальных тканей у больных гипотиреозом носят преимущественно хронический генерализованный характер и отличаются высокой активностью воспалительно-деструктивного процесса в области зубодесневого соединения [25, 295]. Длительное течение хронического генерализованного пародонтита на фоне гипотиреоза оказывает взаимоотношающее влияние на иммунную систему и приводит к формированию порочного круга, что обуславливает низкую эффективность лечения пародонтита у данной категории больных [249]. Большую выраженность признаков

пародонтита (кровоточивость, гнойный экссудат, подвижность зубов, зубной камень) у пациентов с патологией ЩЖ наблюдали и другие авторы [106, 294].

Экспериментальный гипотиреоз подтверждает клинические наблюдения. Тиреоэктомия, мерказолиловый гипотиреоз у животных приводит к деструктивным изменениям твердых тканей зуба, гемодинамическим нарушениям в пародонтальных тканях, отеку пульпы зуба. При этом снижается резистентность зуба к кариесогенному воздействию, развивается дисбаланс про-/антиоксидантных систем и системы протеиназы/ингибиторы протеолитических ферментов, возникают нарушения иммунного статуса в тканях ротовой полости [27, 28, 49, 50, 60, 100, 114, 115].

При гистологическом исследовании операционного материала зубов, полученного от 78 больных на фоне гипотиреоза, при кариесе происходят последовательные структурные изменения твердых тканей зуба с развитием процессов распада межпризменного вещества, расширением межпризменных промежутков, накоплением гликозаминогликанов, изменениями тинкториальных свойств тканей, размягчением эмали, нарушением реминерализации дентина, развитием воспалительного процесса, дистрофических изменений, некробиоза и некроза тканей, деминерализацией, размягчением, деформацией и расширением просвета канальцев, формированием конусовидной полости, образованием прозрачного дентина, дисминерализацией, деминерализацией и реминерализацией эмали и дентина, образованием прозрачного и заместительного дентина [26].

Негативное влияние гипотиреоза на стоматологический статус пациентов различные авторы связывают со снижением реминерализующих свойств ротовой жидкости, структурно-функциональной устойчивости и плотности эмали, нарушением фосфорно-кальциевого обмена и процессов ремоделирования костной ткани, усилением процессов липопероксидации и изменением микробиологических параметров ротовой полости [50, 63, 176, 211, 305, 318].

Клинические и экспериментальные наблюдения свидетельствуют, что и гипотиреоз приводит к изменению роста и формирования костей у детей,

развитию остеопении и остеопороза у взрослых с изменением альвеолярных отростков костей челюсти [102, 110, 127, 157, 232, 238, 245, 250].

Анализ данных литературы свидетельствует о высокой коморбидности йододефицита и стоматологических заболеваний, однако многие фундаментальные механизмы этого взаимовлияния нуждаются в дальнейшем изучении.

В стоматологической практике отсутствуют алгоритмы лечебных и профилактических мероприятий у пациентов с гипотиреозом. Поэтому тактику лечения основной стоматологической патологии необходимо выбирать с учетом влияния системной дисгармонии организма. Все вышесказанное обуславливает необходимость оптимизации стоматологического лечения больных гипотиреозом и требует комплексного взаимодействия стоматолога и эндокринолога для успешного стоматологического лечения.

1.4 Профилактика и лечение йододефицитных состояний

Основным этиологическим фактором развития йододефицитных заболеваний является недостаточность поступления йода в организм, который обеспечивает нормальную тиреоидную функцию. В 1990 году Всемирная организация здравоохранения поставила ликвидацию йододефицита как одну из важнейших задач. К 2013 г. из 110 стран, находящихся в зонах природной недостаточности йода, йододефицит был ликвидирован в 79 странах [160], а к 2017 г. число стран, имеющих дефицит йода, благодаря принятию законодательных и нормативных актов на государственном уровне, уменьшилось до 20 [7]. В качестве национальной стратегии преодоления йодного дефицита большинство стран, согласно рекомендации экспертов ВОЗ, предпочли йодирование соли. Считается, что преодоление нехватки йода в рационе питания возможно, если в 90% домохозяйств используется йодированная соль [324]. Для йодирования поваренной соли, используемой в домохозяйствах или пищевой промышленности, рекомендовано введение солей йода (йодата или йодида калия) [290].

Согласно Российским клиническим рекомендациям «Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода» [90] предлагаются следующие нормативы потребления йода в сутки:

- 90 мкг – для детей до 5 лет;
- 120 мкг – для детей с 5 до 12 лет;
- 150 мкг – для детей с 12 лет и взрослых;
- 250 мкг – для беременных и кормящих женщин.

Беременные женщины, проживающие в регионах с природной йодной недостаточностью, нуждаются в проведении прекоцепционной подготовки к родам и гестационной профилактики [273].

В России нет общенациональной эффективной программы йодной профилактики, хотя действует постановление Правительства Российской Федерации № 1119 «О мерах по профилактике заболеваний, вызванных дефицитом йода» от 05.10.99 г., в соответствии с которым во всех детских учреждениях должна использоваться только йодированная соль [12]. Однако мониторинг йодной обеспеченности населения, проводимый ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии России» в 2020-2021 гг., показал существенные различия по отдельным регионам [78, 79, 123]. Так, в Республике Тыва 95,7% домохозяйств использовали йодированную соль, медиана концентрации йода в моче составила 153 мкг/л, частота зоба у школьников – 7,7%, только у 2,1% новорожденных уровень ТТГ превышал 5 мЕд/л. Эти данные свидетельствуют об оптимальном (адекватном) йодном статусе населения республики. В Брянской области и Крыму йодированную соль использует 17,8% и 12,3% населения соответственно, а концентрация йода в моче составляет 78–98 мкг/л и 98,3 мкг/л, частота распространенности зоба у школьников от 9,5 до 29 и 9,5% соответственно.

На существенные различия обеспеченности йодом населения разных регионов в России указывают и другие авторы [7, 33, 42, 76, 77, 81, 98, 133, 164, 180, 208, 213]. Важно, что с начала 2020 г. вступил в силу СанПин 2.4.5.2409-08,

требующий обязательного использования йодированной поваренной соли для приготовления пищи в школьных столовых по всей России [44, 45, 121].

Однако использование йодированной поваренной соли, согласно имеющимся в литературе сообщениям, имеет и негативный побочный эффект [226, 230, 274, 289, 325]. Длительное избыточное поступление йода обладает зобогенным эффектом. Так, в Республике Калмыкия – регионе с избыточным поступлением йода (медиана концентрации йода в моче 467 мкг/л), частота зоба составляла 65%, при этом более двух третей из них приходилось на аутоиммунный тиреоидит [181]. Высокая частота аутоиммунного зоба выявляется и в Японии, где в силу особенностей питания население в значительном количестве употребляет океанические продукты, приводящие к избыточному поступлению йода [цит. по 153]. В Индии в районе Дилях, где в абсолютном большинстве семей употребляют для приготовления пищи только йодированную соль, частота йододефицита составляет 26%, адекватное обеспечение йодом – 28%, а избыточный (токсичный) уровень йода – 46% [230, 325]. На ассоциацию аутоиммунного тиреоидита и узлового зоба с избыточным уровнем йода на фоне купирования йодной недостаточности йодированной солью указывают и другие исследователи [226, 316]. При переходе от йододефицита в эндемичных по зобу территориях к его повышенному потреблению в процессе проведения йодной профилактики йодированной солью среди населения кроме зоба и аутоиммунного тиреоидита возможны и другие осложнения, вплоть до развития онкопатологии ЩЖ. Зобогенному эффекту, кроме нарушений поступления йода в организм, вероятно, способствуют и иные факторы, такие как дисбаланс других микроэлементов, витаминов, действие соединений, поступающих из окружающей среды, обладающих зобогенным и/или антитиреоидным действием (серосодержащие органические вещества, полигидроксифенолы, фталевые эфиры и их метаболиты, полихлорированные бифенилы, полициклические ароматические углеводороды и др.) [43, 55]. Не случайно обогащение пищевых продуктов рядом витаминов (ретинол, фолиевая кислота) и биоэлементов (Zn, Fe, Se), антиоксидантными

соединениями выражено улучшает действие йода в процессе восполнения йододефицита [86, 107, 231, 269, 282].

Для восполнения йодной недостаточности в разных странах применяют продукты, богатые или обогащенные йодом. Наибольшее количество йода среди разных пищевых продуктов содержат морские водоросли: ламинарии, хизики, вакамэ и др. Хорошим источником йода являются различные бобы, картофель, клюква, свежая клубника [32, 242]. Разработаны ряд способов добавления йода в воду, йодированное масло (Липидол), раствор Люголя (10% раствор йодистого калия и 5% раствор элементарного йода), йод в виде таблеток. Неорганические формы йода усваиваются организмом лишь на 20%. Раствор йодида калия или раствор Люголя в основном применяются в качестве йодных добавок для группы риска в популяции беременных и кормящих грудью женщин [284].

В йододефицитных регионах используются и много других йодированных средств: йодированный хлеб, чай, колбасы, сахар, яйца, молочные и другие продукты повседневного спроса [5, 94, 109, 116, 152, 196, 317].

При использовании для снижения йодной недостаточности продуктов питания, обогащенных неорганическими формами йода, весьма сложно контролировать суточное потребление микроэлемента, поскольку неорганическая форма йода всасывается в желудочно-кишечном тракте достаточно быстро и создает временную гиперйодизацию. Важно, что повышение поступления йода в организм до физиологических норм после предшествующего дефицита часто провоцирует развитие нарушений функций ЩЖ [258]. Гиперйодизация нарушает метаболические и пролиферативные процессы в ЩЖ [90, 242, 259].

Йод при поступлении в составе комплекса с органическими соединениями всасывается значительно медленнее, поэтому эффекта преходящей гиперйодизации не наблюдается. В составе органоминеральных комплексов йод длительнее сохраняется при воздействии температуры во время термической обработки пищи. Однако использование микроэлемента в органоминеральных комплексах, несмотря на доказанную эффективность, в России весьма ограничено [214, 269, 271].

Медицинские препараты, а также биологически активные добавки к пище могут обеспечить надежное и регулярное поступление суточных норм поступления йода в организм. Однако такой способ приносит и ряд неудобств, таких как комплаентность пациентов, дополнительные финансовые расходы и влияние на психологическое состояние – осознание себя больным, что влияет на качество жизни. Включение же в рацион питания фортифицированных йодом пищевых продуктов позволяет обеспечить охват профилактикой больших прослоек населения и лучше воспринимается психологически [17, 34].

Таким образом, население территорий, содержащих недостаточное количество йода в почве и воде, постоянно подвержено развитию йододефицитных заболеваний и должно постоянно получать йод в составе йодированной поваренной соли, морепродуктов, йодобогащенных продуктов питания или препаратов йода. Особенно это касается самых уязвимых групп населения – беременных и кормящих грудью женщин, детей. Внедрение в повседневную жизнь населения йодированной поваренной соли, расширение ассортимента пищевых продуктов функциональной направленности, обогащенных йодом, являются эффективным и экономичным средством повышения здоровья населения России, прежде всего в йододефицитных регионах страны. Международный опыт показывает эффективность законодательного регулирования проблемы йодной профилактики [12]. Вступление в силу с начала 2020 г. СанПина 2.4.5.2409-08, требующего обязательного использования йодированной соли для приготовления пищи в школьных столовых по всей стране, вероятно, окажет существенное положительное действие в профилактике йододефицитных заболеваний среди детского населения.

1.5 Профилактика и лечение стоматологических заболеваний

В предыдущих главах обзора литературы анализировались эпидемиологические исследования, свидетельствующие о высокой распространенности основных стоматологических заболеваний в регионах с йодной недостаточностью, и о сложностях их лечения, связанных с наличием эндокринной патологии. В частности, проблема повышения эффективности

стоматологического лечения больных с гипотиреозом представляет значительный интерес.

При подобной сочетанной патологии существует практика использования препаратов кальция и холекальциферола, которая показала свою эффективность [163].

Включение антиоксидантов в консервативную медикаментозную терапию больных с хроническим генерализованным пародонтитом различной степени тяжести на фоне гипотиреоза позволяет, по сравнению с традиционной медикаментозной терапией, существенно повысить эффективность лечения и более значимо стабилизировать патологические процессы в пародонтальном комплексе.

При наличии эндокринной патологии у детей необходимо соблюдать следующие рекомендации. Плановые осмотры, санацию полости рта у детей с эндокринной патологией необходимо осуществлять в зависимости от характера и формы течения основного заболевания с учетом активности кариозного процесса, но не реже 3 раз в год. Обязательным является проведение комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленных на повышение резистентности твердых тканей зубов, восстановление функциональной активности ротовой жидкости, улучшение трофических процессов и повышение резистентности слизистой оболочки полости рта [85, 134, 193]. Так, показана эффективность использования антиоксидантов при лечении кариеса зубов на фоне гипофункции ЩЖ.

Гистологическое исследование срезов зубов у 78 больных кариесом выявило, что при кариозном поражении зуба на фоне гипотиреоза очаг размягчения более распространен и захватывает множество призм, участок размягчения более крупный, определяются мелкие вторичные очаги размягчения. Процессы дезорганизации соединительной ткани более выражены. Воспалительная инфильтрация более интенсивная. При использовании антиоксидантов очаги кариозного поражения меньше по размерам, поверхностные, органическая матрица не повреждена, эмалево-дентинная граница

частично повреждена. Воспалительный процесс слабо выражен. Наилучший эффект получен при использовании мексидола [60].

На основании исследований, проведенных М.Б. Сувыриной с соавт. (2021), даны рекомендации по профилактике заболеваний пародонта у пациентов с гипотиреозом: выполнение указаний по гигиене полости рта в домашних условиях, использование средств и предметов гигиены в соответствии с рекомендациями стоматолога, посещение стоматолога для проведения осмотра и выполнения профессиональной гигиены полости рта, наблюдение у эндокринолога, своевременный приём назначенных врачом препаратов для стабилизации и поддержки состояния щитовидной железы [191]. Эффективность применения йодсодержащих зубных паст у пациентов с эндемическим зобом, к примеру, таких как «Элам-Дент», установлена и другими авторами [106, 122].

У 30 больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне эндемического зоба было проведено традиционное лечение в комплексе с применением биологической добавки «Йод-Элам» и йодсодержащей зубной пастой «Элам-Дент». Результаты лечения свидетельствовали об эффективности использования йодсодержащих препаратов и зубной пасты у больных с гипофункцией щитовидной железы: индекс РМА снизился с $54,03 \pm 4,69$ до $18,60 \pm 2,58$, КПИ с $3,01 \pm 0,28$ до $0,92 \pm 0,14$, индекс кровоточивости с $2,32 \pm 0,14$ до $0,69 \pm 0,09$ [206].

В стоматологической практике отсутствуют алгоритмы лечебных и профилактических мероприятий у пациентов с гипотиреозом. Поэтому тактику лечения основной стоматологической патологии необходимо выбирать с учетом влияния системной дисгармонии организма.

Все вышесказанное обуславливает необходимость оптимизации лечения и профилактики стоматологических заболеваний у больных гипотиреозом и требует комплексного взаимодействия врача-стоматолога и врача-эндокринолога для успешного стоматологического лечения.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объем и дизайн исследования

Исследования проведены в 2016–2021 гг. в пяти районах Республики Башкортостан: Белорецком (г. Белорецк), Караидельском (село Караидель), Ишимбайском (г. Ишимбай), Мелеузовском (г. Мелеуз) и Учалинском (г. Учалы), расположенных в предгорьях и горах Южного Урала. Так, 80% площади Белорецкого района с населением 90,2 тыс. человек находится на высоте 700 м над уровнем моря, территория Учалинского района (население 75,8 тыс. человек) вытянута по восточному склону хребта Уралтау. Ишимбайский (население 95,8 тыс. человек), Мелеузовский (население 89,9 тыс. человек) и Караидельский районы (население 28,3 тыс. человек) расположены в предгорьях, рельеф которых представлен увалисто-волнистой равниной с возвышенностями и грядами (высота над уровнем моря 300–350 м), а также одиночными горами и хребтами.

Работа проводилась в три этапа (Таблица 2).

На первом этапе было обследовано 1295 человек разных возрастных групп популяции, в том числе 183 ребенка 8–9 лет, 288 детей 11–12 лет и 309 детей 14–15 лет общеобразовательных школ и 515 взрослых жителей 18–44 лет, включая 121 мужчину и 394 женщин. Производили анкетирование пациентов, осмотр детей педиатром, взрослых – эндокринологом с пальпацией щитовидной железы, изучение клинического состояния ротовой полости, определение степени выраженности недостаточности поступления йода по концентрации йода в моче. По результатам обследования были сформированы 4 клинические группы наблюдения (КГН) для более углубленного изучения клинико-лабораторных показателей.

Таблица 2 – Дизайн (этапы, методы, объем) исследования

Этапы исследования	Методы исследования	Группы/подгруппы наблюдения; объем/объемы выборки/выборок
<p>I этап</p> <p>1. Медико-социальный анализ стоматологической заболеваемости.</p> <p>2. Оценка соматического здоровья, степени дефицита йода.</p>	<p>Изучение анамнеза.</p> <p>Анкетирование и анализ его результатов.</p> <p>Клинический осмотр полости рта.</p> <p>Анализ данных общеклинического обследования.</p> <p>Определение концентрации йода в моче.</p> <p>Формирование групп для углубленного обследования.</p>	<p>Общая выборка – 1295 пациентов</p> <p>1-ая КГН (8-9 лет) – 183 ребенка,</p> <p>2-ая КГН (11-12 лет) – 288 подростков,</p> <p>3-я КГН (14-15 лет) – 309 подростков, 4-ая КГН (18-44 года) – 515 взрослых лиц</p>
<p>II этап</p> <p>1. Комплексная характеристика стоматологического здоровья с индексной оценкой основных показателей.</p> <p>2. Оценка функции щитовидной железы, анализ минеральной плотности и показателей метаболизма костной ткани.</p> <p>3. Оценка метаболизма и морфологической структуры тканей зуба, пародонта и костной ткани при экспериментальном гипотиреозе.</p>	<p>Комплексное стоматологическое обследование с индексной оценкой основных параметров здоровья полости рта. Расчет и анализ индексов КПУ, КПИ, РМА, УИИК, РНР и ОНИ-S, оценка дефектов зубных рядов по Кеннеди, зубочелюстных аномалий (ЗЧА).</p> <p>УЗИ ЩЖ, определение в плазме крови ТТГ, оТ₄, сТ₄, оТ₃.</p> <p>Остеоденситометрия костей периферического скелета, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, определение содержания в плазме крови Са, Р, Mg, активности ЩФ, КЩФ, С-концевых телопептидов коллагена типа I.</p> <p>Определение в ротовой жидкости рН, вязкости, содержания белка, Са, Р, Mg, продуктов липопероксидации, активности антиоксидантных ферментов (СОД, ГПО, каталаза).</p> <p>Определение у экспериментальных животных: содержания в</p>	<p>142 школьника 12 лет,</p> <p>147 школьников 15 лет,</p> <p>331 пациент в возрасте 35–44 лет</p> <p>26 половозрелых самцов крыс массой 200-230 г.</p>

Этапы исследования	Методы исследования	Группы/подгруппы наблюдения; объем/объемы выборки/выборок
	<p>плазме крови ТТГ, оТ₄, сТ₄, оТ₃, Са, Р, Mg, активности КЩФ и уровня С-концевых телопептидов коллагена типа 1, ПТГ, ФСГ, ЛГ, тестостерона, ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α.</p> <p>Гистологическое исследование структуры тканей зуба и пародонта, трубчатых костей скелета лабораторных животных.</p>	
<p>III этап</p> <p>1. Оценка эффективности действия нового йодсахаридного комплекса на изменение структуры тканей зуба и пародонта при экспериментальном гипотиреозе.</p> <p>2. Разработка комплекса мер профилактики и лечения пациентов с заболеваниями зубов и пародонта с йододефицитом и остеопеническим синдромом; разработка программы лечебно-профилактических мероприятий для жителей районов РБ с природным дефицитом йода.</p> <p>3. Комплексная клинико-</p>	<p>Определение у экспериментальных животных: содержания в плазме крови ТТГ, оТ₄, сТ₄, оТ₃, Са, Mg, Р, β-СТХ, активности КЩФ, гистологические изучения тканей зуба и пародонта, бедренной кости.</p> <p>Изучение интенсивности хемилюминесценции, содержания ТБК-активных продуктов и активности антиоксидантных ферментов в гомогенатах костной ткани.</p> <p>Анализ исходных биохимических показателей плазмы крови до применения комплекса лечебно-профилактических мероприятий (содержание белка, альбумина, мочевины, креатинина, билирубина, глюкозы, холестерина, активности трансамилазы).</p> <p>Определение концентрации йода в моче.</p> <p>Изучение содержания в плазме крови ТТГ и сТ₄, ультразвуковое исследование щитовидной железы.</p> <p>Остеоденситометрия, определение в плазме крови содержания</p>	<p>Экспериментальная группа наблюдения (ЭГН) – 56 половозрелых белых крыс-самцов, распределенных методом случайной выборки на основную (ЭГН-О), опытную (ЭГН-Оп), сравнения (ЭГН-С), контрольную (ЭГН-К).</p> <p>Основная клиническая группа наблюдения (КГН-О) 35-44 года) – 60 пациентов с подтвержденным йододефицитом и остеопеническим синдромом; клиническая группа наблюдения/сравнения (КГН-С) 18-44 года) – 60 пациентов с сопоставимым гендерным профилем, с адекватным поступлением йода и физиологической МПКТ. Основная группа наблюдения</p>

Продолжение таблицы 2

Этапы исследования	Методы исследования	Группы/подгруппы наблюдения; объем/объемы выборки/выборок
<p>лабораторная оценка эффективности применения разработанного лечебно- профилактического комплекса для улучшения стоматологического здоровья жителей РБ на территориях с природной недостаточностью йода.</p>	<p>Са, Р, Mg, активности КЩФ, уровня С-концевых телопептидов коллагена типа I, ПТГ и 25 (ОН) витамина Д₃. Клинический осмотр полости рта, определение стоматологических индексов. Определение содержания в смешанной слюне рН, вязкости, концентрации белка, Са, Р, Mg, ТБК-активных продуктов ПОЛ, активности антиоксидантных ферментов.</p>	<p>(КГНП-О) 14-15 лет) – 60 подростков с верифицированным йододефицитом и остеопенией; клиническая группа наблюдения/сравнения (КГНП-С) 14-15 лет) – 56 подростков с сопоставимым гендерным профилем, с адекватным поступлением йода и физиологической МПКТ.</p>

Первую группу (1-ая КГН) составили 183 ребенка (89 мальчиков 94 девочек) в возрасте 8-9 лет (младший школьный возраст), вторую (2-ая КГН) – 288 подростков младшего школьного возраста (135 мальчиков и 153 девочек в возрасте 11-12 лет), третью группу (3-ья КГН) – 309 подростков (158 мальчиков и 151 девочка) среднего школьного возраста (14-15 лет) и в четвертую группу наблюдения (4-ая КГН) были включены 515 взрослых пациентов молодого возраста (109 мужчин и 376 женщин в возрасте 18-44 лет).

Результаты данных комплексного клиническо-лабораторного обследования пациентов всех групп наблюдения в динамике, до и после внедрения разработанного лечебно-профилактического комплекса, вносили в специально разработанную применительно к задачам настоящего исследования медицинскую карту стоматологического пациента, где фиксировали дату осмотра, анамнез жизни, данные осмотра, коды и числовые значения индексов, а также характер, объём и эффективность проведенных лечебно-профилактических мероприятий (ЛПМ). Каждый пациент подписывал информированное добровольное согласие на медицинское обследование и/или добровольное информированное согласие на проведение ЛПМ. Клинический осмотр полости рта пациентов проводился в соответствии с критериями ВОЗ (2013) в стоматологическом кресле, при наличии полноценного освещения. Диагнозы стоматологических заболеваний кариес, пародонтит, гингивит, болезни периапикальных тканей (по МКБ-10) устанавливались на основании клинико-рентгенологических критериев в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения), утвержденными «Стоматологической Ассоциацией России» от 13.09.2014, актуализированными 02.08.2018.

На втором (клинико-лабораторном) этапе врачами-эндокринологами (педиатрами) было проведено общеклиническое, инструментальное и лабораторное исследование функции ЩЖ, минеральной плотности и обмена костной ткани, клинически оценено и индексно объективизировано состояние органов и тканей полости рта. По результатам этих исследований были сформированы сопоставимые по возрасту и полу группы наблюдения, методом

случайной выборки включенные в:

1. Основные группы наблюдения (ОГН) – 183 подростка среднего школьного возраста (ОГН 12-15 лет) и 191 взрослых пациентов молодого возраста (ОГН 35-44 года) и

2. Группы сравнения (ГС) – 106 подростков среднего школьного возраста (ГС 12-15 лет) и 140 взрослых пациентов молодого возраста (ГС 35-44 года). Пациенты были распределены в соответствующие подгруппы (основные, сравнения) в зависимости от выявленного уровня йодной обеспеченности используемого комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

В задачи третьего этапа исследования входила разработка комплекса мер по профилактике и патогенетическому лечению пациентов с иододефицит-зависимыми поражениями зубов и пародонта, проживающих в регионах с дефицитом йода в почве и воде, и комплексная оценка его эффективности с использованием стоматологических индексов, клинико-лабораторных исследований, гормонального статуса и минеральной плотности костной ткани.

Кроме того, были проведены экспериментальные исследования, направленные на оценку изменений фосфорно-кальциевого обмена, интенсивности ремоделирования и гистологической структуры костной ткани, тканей зуба и пародонта при гипотиреозе и его коррекции новым йодсахаридным комплексом.

2.2 Характеристика клинических наблюдений

Одномоментное когортное поперечное исследование на первом этапе было проведено на клинической базе кафедры ортопедической стоматологии с курсами ИДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – клинической стоматологической поликлиники университета, на базах центральных районных больниц Белорецкого, Ишимбайского, Мелеузовского, Караидельского и Учалинского районов.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 26.02.2020 г.)

В целях получения данных о социальном и материальном положении, бытовых условий, характере питания, об использовании йодсодержащих препаратов и/или препаратов йода, уточнения причин возникновения стоматологической заболеваемости обследуемые были опрошены с помощью специально разработанных анкет (приложение).

В исследование были включены 1295 человек, результаты, обследования которых соответствовали критериям включения и невключения, подписавших информированное согласие на проведение исследования и обработку персональных данных, в том числе родители или законные представители 183 детей в возрасте 7-8 лет, 288 школьников в возрасте 11-12 лет, 309 школьников в возрасте 14-15 лет и 515 взрослых в возрасте 25-44 года (121 мужчин и 394 женщин).

Диагнозы стоматологических заболеваний – кариес, пародонтит, гингивит, болезни периапикальных тканей (K04 по МКБ-10) устанавливались на основании клинико-рентгенологических критериев в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения), утвержденными «Стоматологической Ассоциацией России» от 13.09.2014, актуализированными 02.08.2018.

Критерии включения школьников в исследования:

- возраст 8-9 лет, 11-12 лет, 14-15 лет;
- постоянное проживание на местности;
- информированное согласие ребенка и его законных представителей.

Критерии невключения:

- прием на момент исследования левотироксина или тиреостатических препаратов;
- наличие острого заболевания, сахарного диабета и хронических заболеваний в стадии обострения.

Критерии включения взрослых в исследование:

- возраст от 25-44 лет;

- общесоматическое состояние в стадии компенсации;
- постоянное проживание на местности;
- подписанное информированное согласие.

Критерии невключения:

- беременность, кормление грудью (лактация);
- прием на момент исследования левотироксина или тиреостатических препаратов, а также контрацептивов;
- использование в течение последнего месяца йодсодержащих препаратов внутрь;
- наличие острого заболевания, хронических заболеваний в стадии обострения, сахарного диабета, онкологических болезней;
- проведение в течение последних 6 месяцев диагностических исследований с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ;
- прием амиодарона за год до включения в исследование.

На втором этапе для последующего исследования были включены 142 ребенка 12-ти лет, 147 школьников 15-ти лет и 331 пациент в возрасте 35–44 лет, в том числе 87 мужчин и 244 женщин, средний возраст которых составлял $40,01 \pm 3,79$ лет. Эта возрастная группа является стандартной при оценке стоматологического здоровья взрослого населения, позволяет представить достаточно полную картину стоматологического статуса взрослых и оценить эффективность оказываемой помощи в общем [103].

Клиническое обследование было направлено на анализ жалоб, изучение анамнеза и показателей, определяющих общее состояние пациента, а также местных изменений. При характеристике стоматологического здоровья были применены общепринятые схемы, рассчитаны индексы КПУ, КПИ, РМА, УИИК, РНР и ОНІ-S.

Функциональное состояние щитовидной железы у пациентов оценивали определением объема щитовидной железы, уровней тиреотропного гормона (ТТГ), общего (oT_4) и свободного тироксина (cT_4), общего трийодтиронина (oT_3). Изучали

минеральную плотность костной ткани (МПКТ), содержание в плазме крови общего кальция, магния, фосфора, маркеров интенсивности остеогенеза – активности костного изофермента щелочной фосфатазы (КЩФ) и маркера активности костной резорбции – С-концевых телопептидов коллагена типа I (β -СТХ). В ротовой жидкости обследуемых определяли рН, кинематическую вязкость, содержание общего белка, общего кальция, магния, фосфора, уровень вторичных продуктов липопероксидации, активность основных антиоксидантных энзимов – супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГПО) и каталазы.

Пациенты с увеличенным объемом щитовидной железы, сниженной (менее 100 мкг/л) и повышенной (более 200 мкг/л) концентрацией йода в моче были направлены на консультацию к эндокринологу, а пациенты с остеопеническим синдромом (сниженным уровнем МПКТ) – к травматологу.

В третьем этапе исследования участвовали 60 подростков с дефицитом поступления йода в возрасте 14-15 лет, в том числе имеющие снижение МПКТ, и 56 школьников этого же возраста с адекватным поступлением йода в организм и физиологическим уровнем МПКТ, а также 60 пациентов 35-44 лет с йододефицитом и остеопеническим синдромом, которые составили основную группу, и 60 пациентов того же возраста с исследуемыми показателями, соответствующими физиологическим нормам. Показатели плазмы крови и ротовой жидкости изучались до проведения лечебно-профилактических мероприятий, через 6 месяцев, 1 и 2 года после реабилитации. У взрослых пациентов дополнительно перед началом лечения в плазме крови определяли содержание общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, билирубина, глюкозы, общего холестерина, активности аспарагиновой (АСТ) и аланиновой трансаминаз (АЛТ).

Для улучшения стоматологической помощи пациентам, повышения эффективности стоматологического лечения был разработан мультидисциплинарный подход, направленный на коррекцию дефицита йода и субклинического гипотиреоза с участием эндокринолога, а также

способствующий повышению МПКТ с участием ортопеда-травматолога или врача общей практики и педиатра.

Система лечебно-профилактических мероприятий включала:

- оценку уровня знаний, мотивации и навыков по соблюдению гигиены полости рта путем опроса;
- оценку стоматологического статуса и гигиенического состояния полости рта;
- разработку рациона питания с включением необходимых макро- и микронутриентов;
- проведение мотивационных бесед с разъяснением важности приема назначенных препаратов и соблюдения рекомендаций врача для поддержания здоровья полости рта.

До начала стоматологического лечения пациентам проводили профессиональную гигиену полости рта (Piezon MA-Ster700, Air-Flow MASTER, EMG, Швейцария). Лечение осуществляли в соответствии с «Клиническими рекомендациями (протоколу лечения)», утверждёнными 30.09.2014 г. «Стоматологической Ассоциацией России» при диагнозах: кариес зубов, пародонтит, гингивит, болезни периапикальных тканей, частичное отсутствие зубов (частичная вторичная адентия), потеря зубов вследствие несчастного случая или локализованного пародонтита, полное отсутствие зубов. На момент коррекции дефицита йода и остепенического синдрома применяли временных протезов.

Эффективность коррекции йододефицита и субклинического гипотиреоза контролировали определением концентрации йода в моче, уровней ТТГ и сТ₄ в плазме крови. Для коррекции йодного дефицита пациентам предлагалось выбрать оптимальные для себя способы потребления продуктов и лекарственных средств, содержащих йод:

- ежедневное использование йодированной соли;
- употребление йодсодержащих витаминов и биологически активных добавок;

- введение в рацион питания морепродуктов (2 раза в неделю и больше);
- применение препаратов йодида калия.

Разработанные йодсодержащие биологически активные добавки к пище (патент РФ № 2611839 от 01.03.2017 г., патент РФ № 2717045 от 17.03.2020 г.) могут быть использованы для проведения поддерживающей терапии йодного дефицита во время стоматологического лечения и в последующий период диспансеризации как профилактического средства. Новый йодсахаридный комплекс (патент РФ № 27169071 от 17.03.2020 г.) – соединение йода со стевиолгликозидом рибудиозидом «А» устойчив при хранении, растворим в воде, совместим с пищевыми технологиями, биоразлагаем в желудочно-кишечном тракте, соответствует техническому регламенту «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств» ТРТС 029/2012.

Для коррекции остеопении пациентам назначались препараты кальция в дозе не менее 1000 мг в сутки в сочетании с витамином Д₃ в дозе не менее 400 МЕ в сутки. Рекомендовался режим физической активности и рацион питания, включающий молочные продукты, что особенно важно для детей и подростков.

Рекомендации, связанные с режимом питания, образом жизни, регулярным гигиеническим уходом за полостью рта, а также график диспансерного осмотра в лечебном учреждении с проведением лечебных процедур, были оформлены в виде памятки и вручались каждому пациенту.

Таким образом, пациенты разного возраста, проживающие на йододефицитной биогеохимической территории, с гипофункцией щитовидной железы и остеопеническим синдромом при проведении стоматологического лечения получали индивидуальную комплексную лечебно-профилактическую помощь, направленную на нормальное обеспечение йодом с компенсацией йододефицита и коррекцию остеопении и остеопороза. Эффективность комплексного лечения контролировали через 0,5, 1 и 2 года клиническими, инструментальными и лабораторными методами исследования.

2.3 Экспериментальные исследования

Экспериментальные исследования проведены на 82 белых половозрелых самцах крыс. Моделирование йододефицитного гипотиреоза у экспериментальных животных осуществляли введением тиреостатика – мерказолила (тиамазола), механизм действия которого заключается в блокировании пероксидазы, участвующей в йодировании гормонов щитовидной железы, что нарушает синтез T_4 и T_3 [125]. Биодоступность мерказолила не зависит от характера питания, достигает 95% и действует при однократном введении в течение 24 часов.

В качестве объекта исследования были выбраны половозрелые самцы белых беспородных крыс массой 200-230 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария, имели свободный доступ к воде и пище (комбикорм «Чара» ООО «Ассортимент Агро», Россия). При проведении экспериментов соблюдали рекомендации и этические нормы по гуманному обращению с лабораторными животными (специализированные международно-правовые акты: Европейская конвенция «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» 18.03.1986 и Директива ЕС «Об охране животных, используемых в научных целях» 22.09.2010).

Мерказолил (25 мг/кг массы животного) вводили в течение 21 суток внутривенно специальным зондом ежедневно, что приводит к характерным изменениям тиреоидной функции [41]. Животных из эксперимента выводили под лёгким эфирным наркозом.

Крысы на втором этапе исследованием методом случайной выборки были разделены на 4 экспериментальные группы наблюдения (ЭГН), по не менее 10 крыс в каждой 1-ая ЭГН – контрольная (ЭГН-К), 2-ая ЭГН– опытная (ЭГН-Оп), 3-я ЭГН – основная (ЭГН-О), 4-ая ЭГН – сравнения (ЭГН-С). Животные ЭГН-Оп, ЭГН-О и ЭГН-С подвергались интоксикации мерказолилом, тогда как вошедшие в контрольную группу (ЭГН-К) получали физиологический раствор. Крысы (ЭГН-Ос и ЭГН-С) групп после завершения интоксикации мерказолилом проходили период восстановления, в течение которого животным группы сравнения (ЭГН-С) давали

обычный комбикорм, а животным основной группы (ЭГН-О) рацион дополнительно обогащали йодом из расчета 2,5 мкг йода на 100 г массы тела. В качестве источника йода использовали йодсодержащий органоминеральный комплекс на основе ребаудиозида «А», который вводился внутривентрикулярно через зонд ежедневно. Крыс контрольной и опытной групп выводили из эксперимента на 22-е сутки, а животных основной группы и группы сравнения – после окончания 30-суточного восстановительного периода.

У животных в плазме крови определяли содержание ТТГ, oT_4 , сT_4 и oT_3 , ПТГ, тестостерона, ЛГ, ФСГ, Са, Р, Mg, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , активность КЩФ и уровень β -СТХ. Кроме того, у животных была изучена гистологическая картина диафиза и эпифиза бедренных костей, тканей зуба и пародонта, а также интенсивность хемилюминесценции плазмы крови и гомогенатов эпифизов бедренных костей, содержание в них вторичных продуктов липопероксидации и активность антиоксидантных ферментов – СОД, ГПО и каталазы.

2.4 Методы исследования

2.4.1 Методы клинического наблюдения

Всем пациентам было проведено комплексное стоматологическое обследование, в ходе которого был произведен расчет и анализ индексов КПУ, КПИ, РМА, УИИК, РНР и ОНI-S, оценка дефектов зубных рядов по Кеннеди, зубочелюстных аномалий (ЗЧА) и дана, таким образом, индексная оценка основных параметров здоровья полости рта.

Распространенность кариеса зубов – это доля лиц, страдающих кариесом, по отношению ко всем обследованным. Показатель рассчитывается в процентах. Для всех возрастных категорий распространенность кариеса считали низкой, если доля больных среди всех обследованных составляла 30% и менее, средней – если показатель находится в диапазоне 30-80%, высокой – при доле больных свыше 80%.

Расчет **интенсивности кариеса** производился по индексу КПУ, оценка индекса зависела от возраста. У детей (12 лет) очень низкая интенсивность кариеса соответствовала значениям индекса менее 1,1, низкая – 1,2-2,6, средняя – 2,7-4,4, высокая – 4,5-6,5, очень высокая – более 6,6. У взрослых пациентов (25–44 лет) интенсивность кариеса интерпретировали следующим образом: очень низкая при КПУ менее 1,5, низкая – 1,6-6,2, средняя – 6,3-12,7, высокая – 12,8-16,2, более 16,3 – очень высокая.

Состояние тканей пародонта. Комплексный периодонтальный индекс (КПИ), разработанный П.А. Леусом (1988), включает определение болезней пародонта: патологическую подвижность зуба, десневой и пародонтальный карман, поддесневой зубной камень, кровоточивость, а также факторов риска (зубной налет). Обследуют зубы 1.7, 1.6, 1.1, 2.6, 2.7, 3.7, 3.6, 3.1, 4.6, 4.7, оценивая их по следующим показателям: 0 – нет патологических изменений; 1 – зубной налет; 2 – кровоточивость; 3 – наличие минерализованных зубных отложений; 4 – патологический карман; 5 – патологическая подвижность зуба. Индекс КПИ – это отношение суммы показателей на количество обследованных зубов, характеризует распространенность воспаления и деструкцию костной ткани и интерпретируется следующим образом: 0,1-1,0 – риск заболевания, легкая степень поражения – 1,1-2,0, средняя – 2,1-3,5, тяжелая – 3,6-5,0.

Универсальный индекс интенсивности кариеса (УИИК) рассчитывали по формуле (1):

$$\text{УИИК} = \frac{\sum \text{КПУ}}{x}, \quad (1)$$

где: К – количество временных и постоянных зубов с кариесом, в том числе и с начальными формами (кариес в стадии пятна);

П – количество временных и постоянных запломбированных зубов;

У – количество временных и постоянных зубов, удаленных вследствие осложненного кариеса;

х – количество зубов, которое должно быть у пациента данного возраста минус зубы, отсутствующие по причине первичной частичной адентии и/или физиологической смены, которое определяют по формуле (2):

$$x = \sum z.в.г. - \sum z.ч.а. - \sum z.ф.с, \quad (2)$$

где: з.в.г. – количество зубов в данной возрастной группе; з.ч.а. – количество зубов с первичной адентией; з.ф.с. – количество зубов на стадии физиологической смены.

Для всех возрастных групп показатель интерпретируется одинаково: $\leq 0,14$ – низкий; $0,15-0,30$ – средний; $0,31-0,60$ – высокий; $\geq 0,61$ – очень высокий уровень интенсивности кариеса.

Характер и последовательность медицинских мероприятий определяется значением УИИК.

Папиллярно-маргинально-алвеолярный индекс (РМА), модифицированный С. Parma (1960), определяли путем суммирования состояния десны в разных зонах у каждого зуба. Воспаление десневого сосочка (Р) оценивали как 1 балл, воспаление маргинальной десны (М) – 2 балла, воспаление слизистой оболочки альвеолярного отростка челюсти (А) – 3 балла. Отсутствие воспаления принимали за 0. Расчет производили в процентах по формуле (3):

$$РМА = \text{Сумма показателей каждого зуба} \times 100\% / 3 \times \text{количество зубов} \quad (3)$$

При значении индекса до 30% степень гингивита расценивали как легкую, от 31 до 60% как гингивит средней тяжести, 61% и более – гингивит тяжелой степени.

Выраженность пародонтальной патологии определяли также инструментально и с помощью ортопантомографии (аппарат GRANEX®Novus).

Гигиенический статус. Состояние гигиены полости рта изучали и оценивали с помощью упрощённого индекса ОНI-S (Green J.C., Vermillion J.K., 1964). Определяли зубной налет, зубной камень и их сумму, изучая 16, 26, 11 и 31 зубы с вестибулярной стороны и 36 и 46 зубы с язычной поверхности.

Определение индекса осуществляли по формуле (4):

$$ОНI-S = \sum ZН / n + \sum ZК / n, \quad (4)$$

где: ЗН – зубной налет, ЗК – зубной камень, n – количество зубов. Интерпретацию гигиенического состояния полости рта проводили по оценке суммарного значения упрощённого индекса гигиены (Таблица 3).

Для подсчета среднего значения индекса в группе обследованных (суммарного или его отдельных показателей – зубного налета или зубного камня) суммируют индивидуальные показатели для каждого участника и делят на количество лиц в группе.

Оценку гигиенического состояния полости рта у детей и подростков производили с использованием индекса эффективности гигиены полости рта (РНР).

Для определения индекса обследуют шесть зубов: вестибулярные поверхности 16, 11, 26, 31 и язычные поверхности 36, 46.

Таблица 3 – Суммарное значение упрощённого индекса гигиены ОНІ-S

Значение УИГР (ОНІ-S)	Оценка	Качество гигиены
0-0,6	низкая	хорошее
0,7-1,6	средняя	удовлетворительное
1,7-2,5	высокая	неудовлетворительное
>2,6	более высокая	плохое

При отсутствии индексного зуба обследуют соседний в пределах одноименной группы зубов. Зубы, покрытые искусственными коронками или замещенные с помощью фиксированных протезов, имплантатов, обследуют так же, как и естественные зубы. Обследуемую поверхность каждого зуба условно делят на пять участков: медиальный, дистальный, срединно-окклюзионный, центральный, срединно-пришеечный (Рисунок 1). Зубной налет выявляют с помощью красящих растворов.

Коды и критерии оценки:

- 0 – нет окрашивания;
- 1 – выявлено окрашивание.

Расчет индекса проводят по формуле (5):

$$\text{РНР} = \text{сумма кодов всех зубов} / \text{количество обследованных зубов}. \quad (5)$$

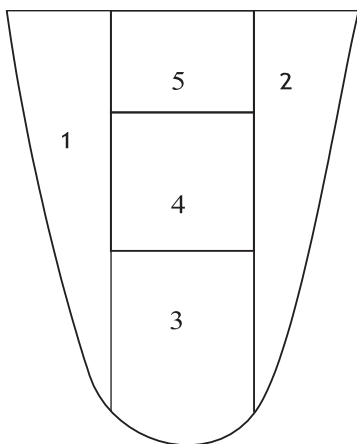


Рисунок 1 – Схема расположения участков для определения индекса РНР: 1 – медиальный; 2 – дистальный; 3 – срединно-окклюзионный; 4 – центральный; 5 – срединно-пришеечный.

Соответствие значений индекса состоянию гигиены полости рта ребенка:

- 0 – отличный;
- 0,1-0,6 – хороший;
- 0,7-1,6 – удовлетворительный;
- 1,7 и более – неудовлетворительный.

2.4.2 Методы изучения функциональной активности щитовидной железы

Функциональное состояние щитовидной железы оценивали, изучая объем железы, определяя уровень секреции тиреотропного гормона, общего и свободного тироксина, общего трийодтиронина.

Ультразвуковое (сонографическое) изучение параметров щитовидной железы представляет возможность определить расположение железы, ее размеры, контуры, эхоструктуру и др.

В наших исследованиях использовали аппарат «Sone Scare» с датчиком 5,0 МГц, измеряли длину, толщину и ширину каждой доли и рассчитывали ее объем по формуле (6):

$$\text{Объем доли (см}^3\text{)} = \text{ширина} \times \text{толщина} \times \text{длина} \times 0,479, \quad (6)$$

где 0,479 – коэффициент поправки на эллипсоидность.

Далее производили суммацию объемов правой и левой долей.

Объем щитовидной железы у взрослых широко варьирует. По рекомендации экспертов ВОЗ диагноз «Зоб» ставится при объеме щитовидной железы у женщин более 18 см³, у мужчин – более 25 см³.

Тиреоидный объем у детей осуществляется с учетом возраста, массы и площади поверхности тела. Площадь поверхности тела рассчитывали по формуле (7):

$$S \text{ поверхности тела (м}^2\text{)} = B^{0,425} \times P^{0,725} \times 71,84 \times 10^{-4}, \quad (7)$$

где В – вес в кг, Р – рост в см.

При оценке объема щитовидной железы у детей применяли нормативы тиреоидного объема, предложенные Международным комитетом по контролю йододефицитных заболеваний [90, 288].

Одним из наиболее информативных показателей функционального состояния щитовидной железы является содержание в крови тиреотропина, поскольку его уровень практически не меняется в течение суток и отражает не только клинически выраженные формы, но и субклинические нарушения тиреоидной функции. Сдвиги уровня секреции ТТГ гипофизом у человека происходят в ответ на изменения уровня йодированных тиреоидных гормонов постепенно в течение 1,5-2 месяцев.

Изучение уровня ТТГ в сочетании с определением содержания тиреоидных йодированных гормонов, – общего и свободного тироксина, общего трийодтиронина, – достаточно полно отражает функциональное состояние щитовидной железы. Содержание ТТГ, оТ₄, оТ₃, сТ₄ в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов ЗАО «ВекторБест» (Россия) и анализатора «StatFox2100» (США) согласно инструкциям производителя.

2.4.3 Методы определения минеральной плотности костной ткани

Изучение состояния костной ткани с целью выявления остеопении и остеопороза основано на анализе нескольких критериев:

- анализ жалоб, анамнеза;
- осмотр, определения массы тела, роста и клинических проявлений;
- оценка минеральной плотности костной ткани;
- лабораторное определение маркёров минерального и костного обмена;
- диагностика остеопороза и оценка абсолютного риска переломов костей.

При анализе анамнеза особое внимание обращают на такие факторы риска развития остеопенического синдрома:

- предшествующие переломы костей на фоне минимальной травмы;
- вредные привычки пациента (курение, злоупотребление алкоголем, увлечение кофе, кока-колой и др.);
- характер питания (витамины, дефицит витамина Д, поступление кальция и белка и др.);
- вредные условия труда;
- физическая активность;
- хронические заболевания, ассоциированные с риском развития остеопении и остеопороза;
- прием ряда лекарственных препаратов.

Наиболее важным при диагностике остеопенического синдрома является оценка костной прочности, в частности, костной массы и качества костной ткани. Эквивалентом этих характеристик кости является минеральная плотность костной ткани (МПКТ) для определения которой используют рентгенологическую диагностику, рентгеновскую абсорбциометрию, компьютерную томографию, костную ультрасонометрию. При изучении индивидуальной МПКТ полученные результаты сравниваются с референсной базой данных с использованием T- и Z-индексов (критериев). Z-критерий – это количество стандартных отклонений (SD) индивидуального значения МПКТ ниже или выше среднего показателя для лиц аналогичного возраста, а T-критерий представляет собой количество стандартных отклонений (SD) от среднего (пика костной массы) у молодых здоровых лиц.

Для оценки МПКТ у детей в основном используют костную ультрасонометрию (КУС), которая свободна от лучевых технологий. КУС измеряют МПКТ костей периферического скелета. Основные показатели КУС – скорость ультразвука (Speed of sound или SOS) и широкополостное затухание ультразвука (Broadband ultrasound или BUA) связывают математическими расчетами с количеством костного материала или прочности (жесткости) кости.

В наших исследованиях МПКТ изучали методом КУС на середине диафиза большеберцовой кости (midshaft tibia) и нижней трети дистального отдела лучевой кости недоминантной руки (distal radius), используя аппарат «Omnisens 7000S» (Израиль) с пересчетом полученных результатов по SOS (м/сек) и Z-критерию у детей и взрослых согласно общеевропейской программе базы данных (Рисунок 2). При необходимости у взрослых осуществляли двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (ДХА) костей поясничного отдела позвоночника (L₁-L₄) на аппарате «Explorer» (США) (Рисунок 3).

Measurement Report

Patient Information

First Name.....	ii	ID.....	16042016-dgr-15
Family Name.....	nasuhano	Gender.....	
Age.....	24y3m	Referring Physician.....	
Height.....	189,0cm	Reporting Physician.....	
Weight.....	77,00kg	Operator.....	sunlight
BMI.....	22		

Measurement Results

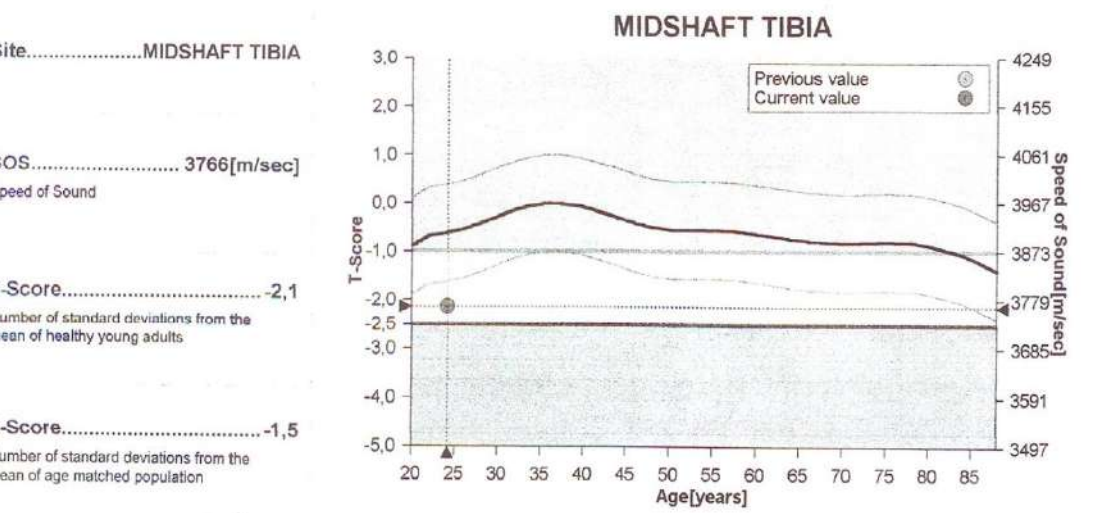
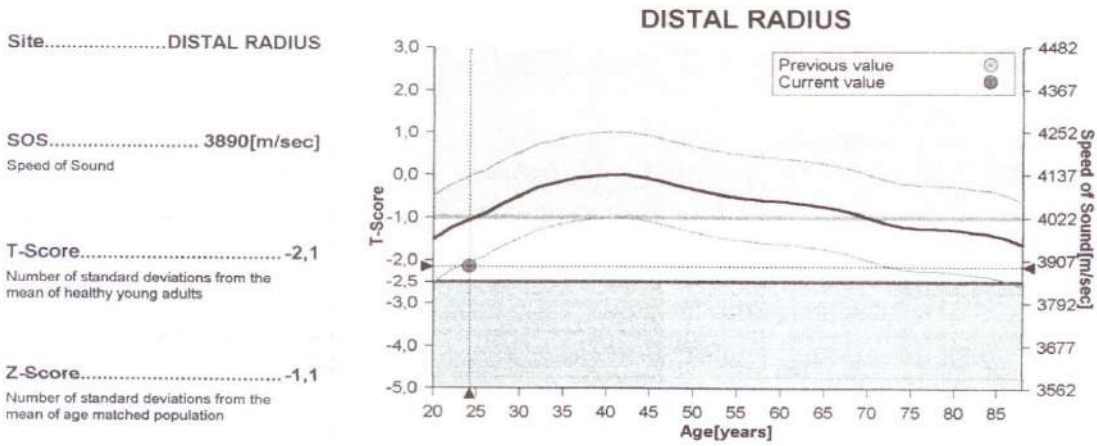


Рисунок 2 – Минеральная плотность костной ткани нижней трети дистального отдела лучевой кости и середины диафиза большеберцовой кости.

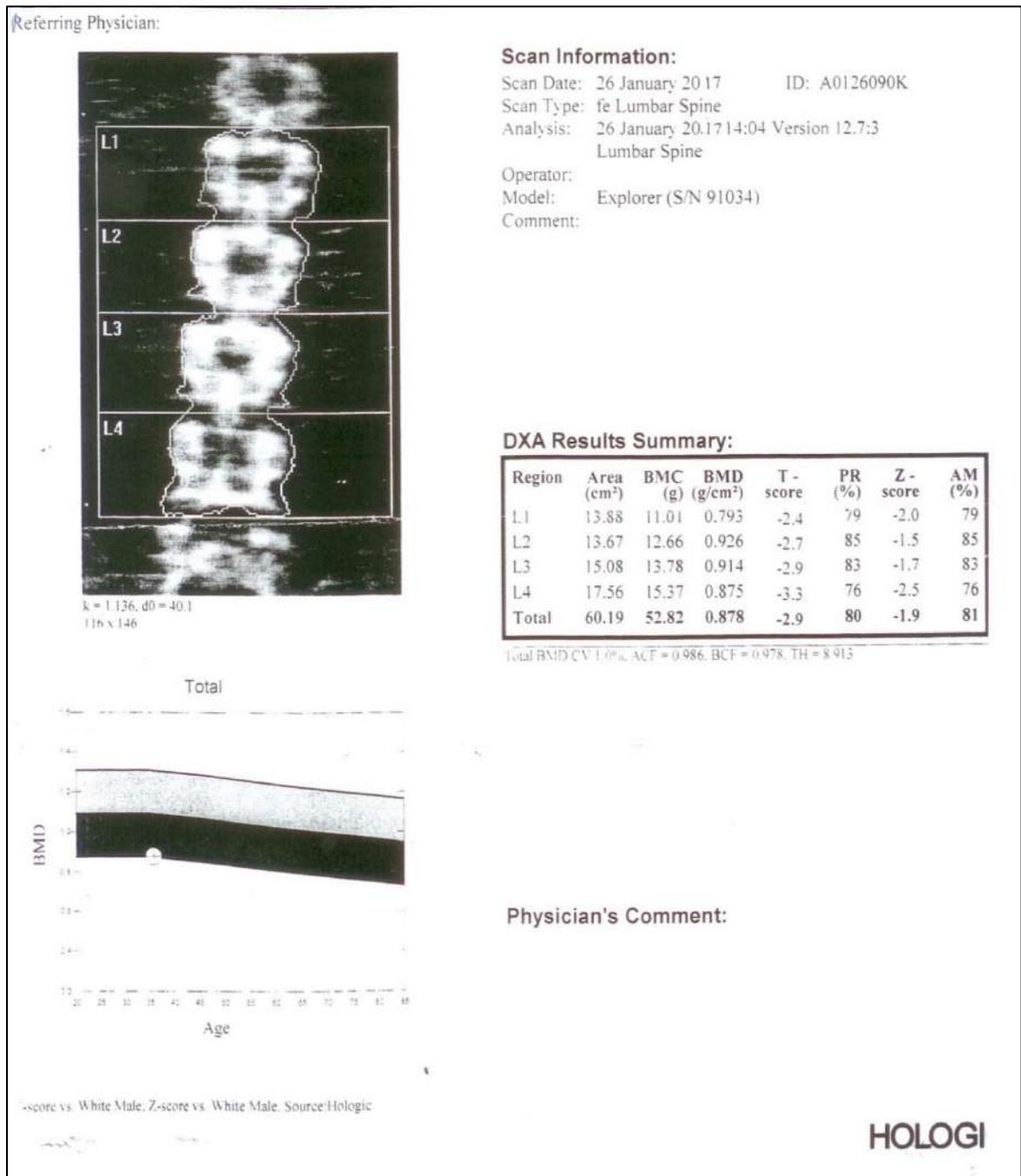


Рисунок 3 – Минеральная плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника взрослых (L₁-L₄).

2.4.4 Биохимические методы исследования плазмы крови, ротовой жидкости и мочи

Забор крови для исследований проводили натощак, в качестве стабилизатора использовали гепарин.

Плазму крови при необходимости замораживали и хранили при температуре -18°C – -20°C .

В плазме крови определяли концентрацию белка, альбумина, креатинина, мочевины, билирубина, холестерина, глюкозы, активность щелочной фосфатазы, АСТ и АЛТ, содержание общего кальция, фосфора, магния (коммерческие наборы реагентов ЗАО «ВекторБест») на анализаторе FP-910 (фирма «Labsystems»), а также содержание 25-ОН витамина Д (ОСТЕА 25 – Hydroxy Vitamin D), паратгормона (Diasore PTG ELISA), С-концевых телопептидов коллагена типа I (β -СТХ, набор реагентов « β -Cross Laps ELISA» фирмы «Nordic Bioscience Diagnostic A/S»), костной щелочной фосфатазы (наборы реагентов «Metra BAR EIA Kit» фирмы «Quidel Corporation») согласно приложенным инструкциям методом иммуноферментного анализа на анализаторе «StatFox2100» (США).

В плазме крови экспериментальных животных определяли также уровень интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, фактора некроза опухолей-альфа с использованием наборов реагентов Rat IL-1 Beta ELISA kit, Rat IL-6 ELISA kit и Rat Tnf-Alpha ELISA kit фирмы Abcam (Великобритания), фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (ФСГ-ИФА БЕСТ и ЛГ-ИФА-БЕСТ), тестостерона (тестостерон-ИФА-БЕСТ) фирмы ЗАО «ВекторБест» (Россия) согласно протоколам производителя на анализаторе «StatFox2100».

Получение, хранение и подготовку к исследованию образцов смешанной слюны проводили согласно рекомендациям [31]. Собранную в стандартных условиях (утром натощак до чистки зубов) в стерильные плотно закрывающиеся центрифужные пробирки ротовую жидкость хранили не более 5 суток при температуре -18°C – -20°C . Для дальнейших исследований образцы размораживали при комнатной температуре, центрифугировали 15 минут при 2800 об/мин, отделяли надосадочную жидкость, в которой определяли содержание общего белка, кальция, фосфора, магния, с использованием наборов реагентов ЗАО «ВекторБест», а также ТБК-активных соединений, активности СОД, ГПО и каталазы.

Концентрацию йода в моче определяли кинетическим церий-арсенитным методом (реагенты фирмы «Merk», Германия), рекомендованным экспертами ВОЗ, в научно-исследовательской лаборатории «Пищевые технологии» Башкирского института технологий и управления (филиал) ФГБОУ ВО «Московский государственный университет технологий и управления им. К.Г. Разумовского» (ПКУ) в г. Мелеузе (зав. лабораторией канд. техн. наук Е.Е. Пономарев). Разовые порции утренней мочи хранили при температуре -18°C – -20°C .

Определение продуктов перекисного окисления липидов. Изучали содержание продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активные продукты), с использованием набора реагентов «ТБК-АГАТ» ООО «АГАТ-МЕД» (Россия). Вторичные продукты липопероксидации (малоновый диальдегид, 4-гидрокси-2-ноненаль и другие альдегиды) образуют с тиобарбитуровой кислотой окрашенные комплексы, которые извлекаются бутиловым спиртом, и их оптическая плотность определяется фотометрически (спектрофотометр СФ56, ОКБ «Спектр», Россия) по разности поглощения при длинах волн 535 нм и 570 нм.

Определение активности антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы (СОД, КФ 1.15.1.1) осуществляли набором реагентов «RANSOD» фирмы «Randox Laboratories LTD», глутатионпероксидазы (ГПО, КФ 1.11.1.9) – набором реагентов «Glutation Peroxidasa» фирмы «Randox Laboratories LTD», каталазы (КФ 1.11.1.6) – методом, описанным М.А. Королук и соавт. [118]. Метод основан на взаимодействии пероксида водорода с солями молибденовой кислоты с образованием стойкого окрашенного комплекса. При разложении пероксида водорода каталазой, содержащейся в биологической пробе, интенсивность окраски снижается, что позволяет рассчитать активность фермента.

2.4.5 Другие методы исследования

Хемилюминесцентный анализ гомогенатов костной ткани.

Выраженность свободнорадикальных процессов гомогенатов костной ткани и плазмы крови оценивали также с использованием отечественного хемилюминометра ХЛ-003. Изучали железоиндуцированную хемилюминесценцию по Ю.А. Владимирову [200] (Рисунок 4).

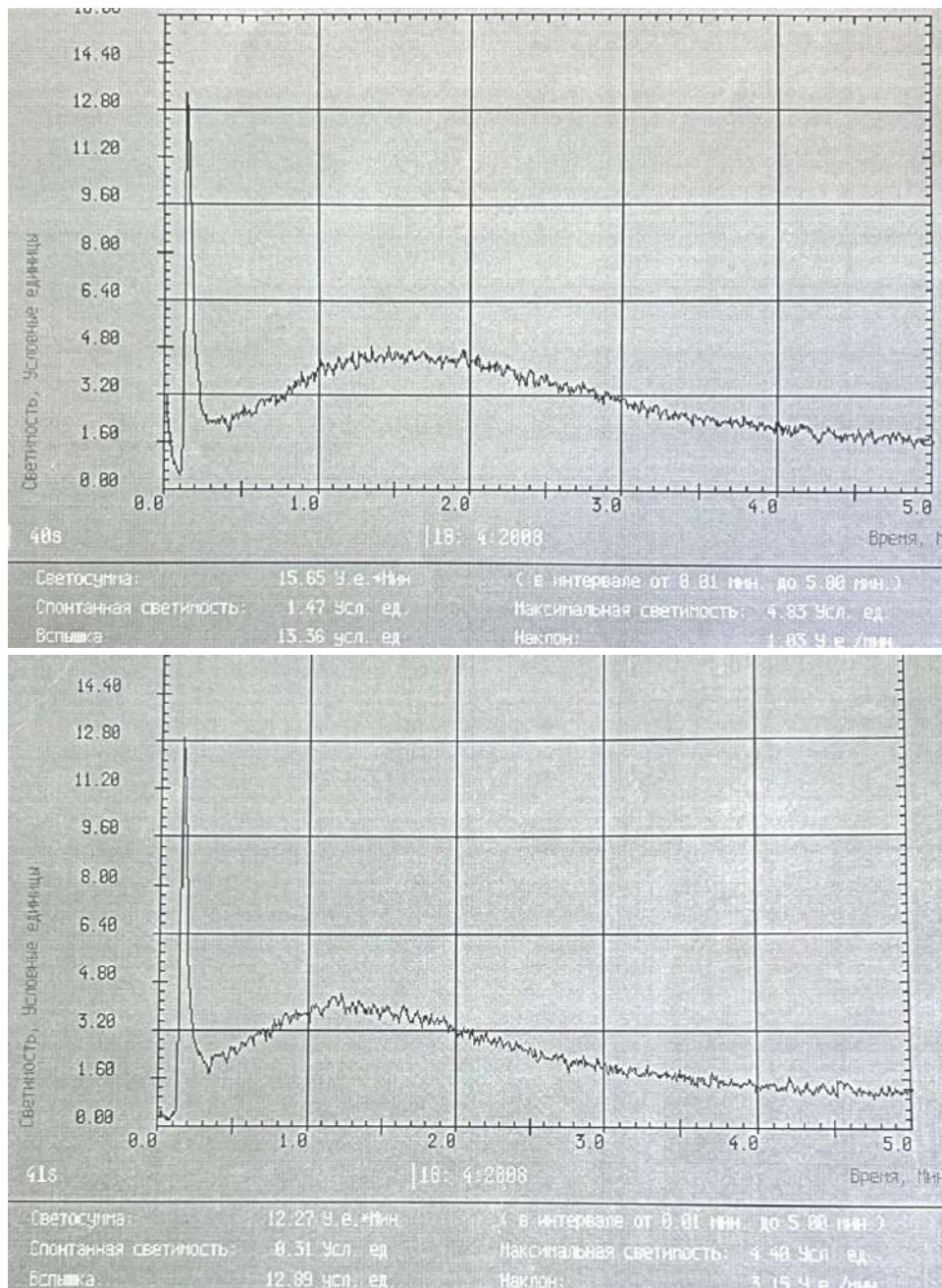


Рисунок 4 – Хемилюминограмма плазмы крови на аппарате ХЛ-003.

Для получения гомогената ткани навеску эпифиза бедренной кости промывали ледяным фосфатным буфером рН 7,45, гомогенизировали при

охлаждении в стеклянном гомогенизаторе и разводили в 5 мл этого же буфера. Содержание белка в гомогенате доводили для анализа до 1 мг/мл этим же буфером. Хемилюминесценцию регистрировали в системе, содержащей 20 мл калий-фосфатного буфера (рН 7,45) и 1 мл тканевого гомогената или плазмы крови. Свечение индуцировали добавлением 1 мл 50 мМ раствора $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, ускоряющего процессы перекисного окисления. Для оценки интенсивности хемилюминесценции измеряли спонтанное свечение, величину латентного периода от момента внесения Fe^{2+} до начала развития медленной вспышки, амплитуды быстрой и медленной вспышек, светосумму свечения.

Величины показателей выражали в условных единицах. Хемилюминограммы обрабатывали с помощью специализированной компьютерной программы. Содержание белка в пробах определяли по Лоури.

Определение рН и вязкости ротовой жидкости. Уровень рН ротовой жидкости оценивали с помощью иономера И-160 (Беларусь), вязкость – вискозиметра Освальда.

2.4.6 Гистологические исследования

У экспериментальных животных изучали гистологическую картину зуба и тканей пародонта, диафизов и эпифизов бедренных костей¹. Кусочки костной ткани и нижней челюсти фиксировали в 10% нейтральном формалине, осуществляли проводку этанолом (70°, 80°, 90°, 100°), этанол-хлороформом, хлороформом, парафин-хлороформом, двумя порциями парафина и заливали в парафин. Кусочки костной ткани предварительно подвергали декальцинации в 7% растворе азотной кислоты в течение 3-х недель со сменой раствора еженедельно, а также в течение 30 суток в 10% растворе муравьиной кислоты на 10% растворе забуференного формалина (Д.С. Перов, 1996).

¹ Выражаем благодарность профессору кафедры гистологии с курсами ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России д.м.н., профессору Ф.А. Каюмову за всестороннюю помощь при проведении этого раздела экспериментальных исследований.

Гистологические срезы изготавливали на микротоме LEICA4RM2145 (Германия), затем окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование и визуализацию препаратов производили на микроскопе MC-300 (Австрия), микрофотографирование – с помощью Nikon Cool Pix4500, или при помощи светового микроскопа марки AXIO IMAGER-21 (KARLZEISS, Германия).

2.5 Статистическая обработка результатов исследования

При обработке результатов исследования использовали пакет программ Statistica 8.0. Тип распределения выборок оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При соответствии распределения признака закону нормального распределения полученные данные обрабатывали с использованием однофакторного дисперсного анализа ANOVA. Для апостериорных сравнений использовали post-hoc анализ и тест Бонферрони.

При ассиметричном распределении признаков в группах статистическую значимость различий определяли, используя непараметрический критерий множественного сравнения Крускала-Уоллиса и U-критерий Манна-Уитни [52].

Корреляционные связи между признаками оценивали, применяя параметрический корреляционный анализ по Пирсону и непараметрический корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Данные представляли в виде средних значений и среднеквадратичных отклонений $M \pm \sigma$, а также медианы и межквартильного размаха $Me [Q_1-Q_3]$. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.²

² Выражаем благодарность профессору кафедры биохимии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России д.м.н., профессору Ф.Х. Камилу за всестороннюю помощь при проведении этого раздела экспериментальных исследований.

ГЛАВА 3 ЙОДНАЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

Республика Башкортостан, основная часть территории которой расположена в предгорьях и горах Южного Урала, является регионом с низким содержанием в почве и воде йода. Показана высокая частота зоба среди детей и женщин репродуктивного возраста [47, 201]. Биогеохимические особенности региона характеризуются постоянным риском развития йододефицитных заболеваний, что обуславливает необходимость проведения исследований по оценке обеспеченности йодом населения.

В пяти районах Башкирии были изучены концентрация йода в моче (КЙМ) как основного показателя обеспеченности йодом среди детей трёх возрастных групп (8-9, 11-12 и 14-15 лет) и взрослых (18-44 лет), а также объём щитовидной железы, уровень гормонов тиреоидной системы в плазме крови.

В таблице 4 приведены результаты определения КЙМ и расчёта медианы концентрации йода в моче у населения различных КГН.

Клиренс йодида практически не зависит от концентрации в крови, а суммарная экскреция его с мочой приблизительно соответствует всасыванию в желудочно-кишечном тракте. Пул йода в щитовидной железе характеризуется очень медленным оборотом, около 1% в сутки [53]. Поэтому КЙМ высоко коррелирует с обеспеченностью йодом. Согласно клиническим рекомендациям «Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода» [90] выделяют три степени йодной недостаточности: лёгкую, среднюю и тяжёлую. При лёгкой степени уровень КЙМ колеблется в пределах 50-99 мкг/л, распространённость зоба в популяции составляет 5-20%, а кретинизм не встречается. Йодный дефицит средней тяжести характеризуется КЙМ 20-49 мкг/л, частота распространённости зоба может достигать 21-30%. Тяжёлый йодный дефицит наблюдается, когда КЙМ составляет менее 20 мкг/л, а частота выявления зоба достигает более 30%. Нормальная йодная обеспеченность определяется при КЙМ 100-199 мкг/л, превышает норму

потребления при КЙМ 200-299 мкг/л, а более 300 мкг/л – это избыточное потребление йода. Важно при этом отметить, что при нормальной йодной обеспеченности не более 20% образцов мочи должны иметь уровень КЙМ менее 50 мкг/л [215].

Таблица 4 – Количество (абс./%) проб мочи с различной концентрацией йода (мкг/л) у пациентов различного пола в группах наблюдения

Группа наблюдения	Пол	n	Количество проб (абс./%) с КЙМ, мкг/л					Me [Q ₁ -Q ₃]
			<20	20-49	50-99	100-199	>200	
1-ая (дети 8-9 лет)	М+Д	183	17/9,3	45/24,59	53/28,96	59/32,24	9/4,92	77,6 [45,8-112,9]
2-ая (подростки 11-12 лет)	М	135	16/11,85	31/22,96	36/26,67	32/23,71	20/14,81	83,4 [57,8-123,5]
	Ж	153	20/13,07	35/22,87	28/18,3	54/35,3	16/10,46	87,2 [49,0-113,2]
	Все	288	36/12,5	66/22,92	64/22,22	86/29,86	36/12,5	85,4 [53,3-118,0]
3-ая (подростки 14-15 лет)	М	158	5/3,16	29/18,36	40/25,32	69/43,67	15/9,49	95,9 [62,4-120,8]
	Ж	151	12/7,95	26/17,22	24/15,89	64/42,38	25/16,56	103,1 [60,1-134,5]
	Все	309	17/5,5	55/17,8	64/20,71	133/43,04	40/12,95	99,4 [61,3-127,5]
4-ая (взрослые 25-44 лет)	М	109	7/6,42	8/7,34	13/11,93	63/57,8	18/16,51	108,2 [62,4-142,7]
	Ж	376	40/10,64	41/10,9	100/26,6	134/35,64	61/16,22	105,4 [60,7-131,3]
	Все	485	47/9,69	49/10,7	113/23,3	197/40,62	79/16,29	106,0 [61,1-134,2]

Результаты проведённых исследований свидетельствуют, что распределение мКЙМ в популяции различается в зависимости от возраста. У детей в возрасте 8-9 лет мКЙМ составляет 77,6 [45,8-112,9] мкг/л, и 33,9% детей или более 20% имеют уровень КЙМ менее 50 мкг/л. У детей 11-12 лет мКЙМ выше и составляет 85,4 [53,3-118,6] мкг/л, однако доля проб мочи с КЙМ менее 50 мкг/л также более 20–35,4%. В группе школьников 14-15 лет медиана концентрации

йода в моче соответствовала 99,4 [61,3-127,3] мкг/л. При этом количество проб с КЙМ менее 50 мкг/л также более 20%, составляет 23,3%. Кроме того, в этой возрастной группе выявляются половые различия. Медиана КЙМ у девушек несколько выше, чем у юношей – 103,1 [60,1-134,5] и 95,9 [62,4-120,8] мкг/л соответственно ($p < 0,02$), что, вероятно, может быть связано с пубертатным периодом. В кластере взрослого населения (18-44 лет) мКЙМ соответствовало уровню нормальной йодной обеспеченности, однако доля проб с КЙМ менее 50 мкг/л также была более 20%.

В целом полученные данные позволяют оценить обеспеченность йодом населения как йодный дефицит лёгкой степени. Согласно рекомендациям экспертов детского фонда ООН [215], наиболее репрезентативной группой эпидемиологической оценки статуса йодной обеспеченности являются дети младшего возраста, поскольку исключаются влияние профессии и условий труда, а также гормональных сдвигов и других изменений, характерных для пубертатного периода. В группах детей 8-9 и 11-12 лет результаты исследования КЙМ отражают йодную недостаточность лёгкой степени, однако немаловажен и тот факт, что у 9,3% детей 8–9 лет и у 12,5% детей 11-12 лет выявляется йодная недостаточность тяжёлой степени, а у 24,6 и 22,9% соответственно – средней степени тяжести. Вместе с тем, как отмечают эксперты, показатели КЙМ у школьников не отражают обеспеченности йодом такой уязвимой группы населения как беременные женщины, у которых потребности организма в йоде повышены. В этом плане для оценки статуса йодной обеспеченности важны также популяционные исследования и других групп населения, таких как небеременные женщины репродуктивного возраста, статус йодной обеспеченности которых сопоставим со статусом йодной обеспеченности женщин в начале беременности, то есть в том временном отрезке, когда нормальная йодная обеспеченность жизненно важна для развития плода [215]. Изучение КЙМ 376 женщин репродуктивного возраста в наших исследованиях выявило медиану 105,4 [60,7-131,3] мкг/л, доля образцов мочи с уровнем йода менее 50 мкг/л составила менее 20-21,5%, характеризуя также лёгкую степень йодной обеспеченности.

Ещё одним показателем обеспеченности йодом, сравнительно давно используемым, является частота распространённости эндемического и других форм нетоксического зоба в популяции. В настоящее время распространённость зоба как критерий йодной обеспеченности стал косвенным показателем уровня потребления йода и выраженности йодного дефицита, поскольку, во-первых, сдвиги объёма железы в ответ на изменившееся потребление йода происходят медленно, в течение нескольких месяцев или даже лет, во-вторых, в настоящее время отсутствуют общепринятые нормативы объёма щитовидной железы у детей, рассчитанные с помощью УЗИ. Поэтому определение частоты зоба в популяции имеет определённое значение для оценки степени тяжести йодного дефицита, которое проводится до начала профилактических мероприятий. При этом объём ЩЖ рекомендуется определять УЗИ с подсчётом по специальной формуле или шкале с учётом площади поверхности тела ребёнка, сопоставляя с нормативными показателями [90], представленными в таблице 5.

Таблица 5 – Нормативные показатели объёма щитовидной железы у детей [288]

Площадь поверхност и тела, м ²	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7
Мальчики	4,7	5,3	6,0	7,0	8,0	9,3	10,7	12,2	14,0	15,8
Девочки	4,8	5,9	7,1	8,3	9,5	10,7	11,9	13,1	14,3	15,6

Изучение объёма щитовидной железы показало, что распространённость зоба среди детей 8-9 лет составила 13,7%, в возрасте 11-12 лет – 10,8%, среди подростков – 12%, среди взрослого населения 18-44 лет – 17,7% (Таблица 4, Рисунок 5). Эти данные также свидетельствуют о распространённости в популяции лёгкой степени йодной недостаточности, поскольку во всех исследуемых группах населения распространённость зоба менее 20%. Однако необходимо обратить внимание, что ЮНИСЕФ и Глобальная сеть по йоду

указывают на тот факт, что при рутинных исследованиях статуса йодной обеспеченности населения необходимо прекратить исследование распространённости зоба как нечувствительного показателя к быстрым изменениям уровня потребления йода [90, 215].

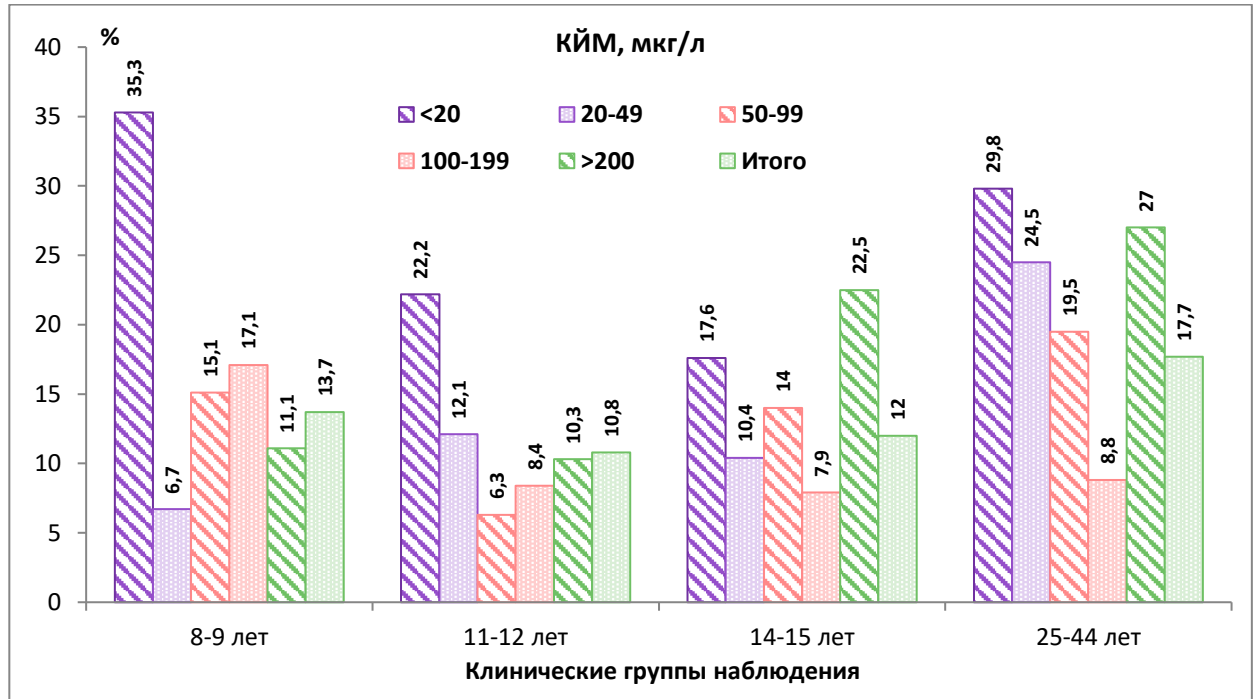


Рисунок 5 – Частота распространённости эндемического и других нетоксических форм зоба.

Представленные результаты исследования не позволяют констатировать йодную обеспеченность населения Республики Башкортостан как нормальную или адекватную, и проблема йододефицита остаётся нерешённой.

Наиболее распространёнными формами йододефицитных заболеваний являются зоб и его осложнения, гипотиреоз и когнитивные расстройства. Все проявления йододефицита в той или иной степени взаимосвязаны с функциональным состоянием ЩЖ. Для оценки функционального состояния щитовидной железы в плазме крови обследуемых были определены содержание тиреотропного гормона (ТТГ), общего и свободного тироксина (oT_4 и cT_4) и

общего трийодтиронина (oT_3). Результаты исследования школьников 11-12 и 14-15 лет представлены в таблицах 6 и 7.

Таблица 6 – Содержание гормонов тиреоидной системы у 11-12-ти летних обследуемых с различной степенью обеспеченности йодом, Me [Q_1 - Q_3]

Критерии йододефицита (КЙМ, мкг/л)	n	мКЙМ, мкг/л	ТТГ, мМЕ/л	oT_4 , нмоль/л	сT_4 , нмоль/л	oT_3 , нмоль/л
Нормальная обеспеченность йодом (100-199 мкг/л)	86	121,6 [108,7-149,7]	2,22 [1,69-3,74]	94,7 [82,8-131,3]	14,8 [13,7-15,6]	2,21 [1,72-2,61]
Легкая степень (50-99 мкг/л)	64	75,3 [59,4-86,8] p<0,001	2,43 [1,64-2,99] p=0,034	95,0 [86,6-133,3] p=0,766	15,9 [14,7-17,3] p=0,002	2,24 [1,81-2,70] p=0,952
Средняя степень (20-49 мкг/л)	66	35,8 [28,1-40,6] p<0,001 p₁<0,001	2,62 [2,1-3,34] p=0,011 p₁=0,027	83,3 [80,6-94,3] p=0,013 p₁=0,011	13,5 [12,0-16,2] p<0,001 p₁<0,001	2,10 [1,95-2,9] p=0,077 p ₁ =0,116
Тяжелая степень (<20 мкг/л)	36	18,7 [14,6-19,0] p<0,001 p₁<0,001 p₂<0,001	3,55 [2,78-4,66] p<0,001 p₁<0,001 p₂<0,001	76,4 [70,8-88,3] p<0,001 p₁<0,001 p₂=0,026	12,2 [11,3-15,3] p<0,001 p₁<0,001 p₂=0,013	2,03 [1,84-2,66] p=0,077 p ₁ =0,721 p ₂ =0,134
Превышает норму (200 и более мкг/л)	36	270,0 [218,4-291,7] p<0,001	1,64 [1,1-2,66] p<0,001	32,7 [85,6-130,4] p=0,408	15,4 [13,8-18,1] p=0,056	2,14 [1,9-2,72] p=0,215
Примечание: в данной и последующих таблицах p – различия с группой с нормальной йодной обеспеченностью, p ₁ – с группой с легкой степенью йододефицита, p ₂ – с группой с йодным дефицитом средней тяжести.						

Основными показателями гормонального статуса тиреоидной системы являются уровни содержания в крови ТТГ и сT_4 , поскольку содержание сT_4 не

зависит от уровня тиронинсвязывающего белка. Это позволяет использовать сТ₄ как наиболее адекватный и прямой маркер в оценке гормональной функции ЩЖ [53], в то время как основная масса трийодтиронина образуется не в щитовидной железе, а в периферической крови. Гипотиреоз, как правило, сопровождается повышением базального уровня ТТГ. Уменьшение содержания сТ₄ при этом характерно для клинически выраженного гипотиреоза, а повышение ТТГ на фоне нормальных значений сТ₄ отражает субклиническое течение патологического состояния.

Определение содержания гормонов тиреоидной системы у школьников 11-12 лет показало, что медианы уровней ТТГ, сТ₄, а также оТ₄ и оТ₃ находились в пределах референсных колебаний (Таблица 6). В то же время анализ индивидуальных результатов содержания гормонов выявил, что у 16,3% детей ТТГ превышает верхнюю границу нормы (6,4 мМЕ/л), в том числе в группе с тяжёлой степенью йодного дефицита (КЙМ менее 20 мкг/л) таких школьников оказалось 30%, с йодным дефицитом средней тяжести (КЙМ 20-49 мкг/л) – 18,2%, с лёгким йодным дефицитом и нормальной обеспеченностью йодом – 10,3%, а при превышающем норму и избыточном поступлении йода (КЙМ более 200 мкг/л) – 17,4%, констатируя вероятность субклинического гипотиреоза. Случаев снижения содержания ТТГ ни у одного обследованного школьника обнаружено не было, также как и содержания оТ₄ и сТ₄ ниже или выше референсных колебаний (72-151 нмоль/л и 10-24 нмоль/л соответственно). Повышенный уровень оТ₃ (более 3,28 нмоль/л) выявился у 7,64% детей, сниженный (менее 1,26 нмоль/л) – у 0,01%.

В группе школьников-подростков медианы показателей тиреоидного статуса (ТТГ, оТ₄, сТ₄, оТ₃) также находились в пределах возрастных колебаний (Таблица 7). Оценка индивидуальных колебаний выявила, что у 13,3% обследуемых содержание ТТГ в плазме крови выше физиологической нормы, в том числе в группе с тяжёлой степенью йододефицита их было 38,9%, со средней степенью тяжести – 15,6%, с лёгкой степенью йододефицита – 9,1%, с нормальной обеспеченностью йодом – 11,4%, с превышающим норму и

избыточным поступлением йода – 12,5%. Таким образом, и в группе школьников-подростков выявились учащиеся с субклиническим гипотиреозом. Что касается других изменений, то содержание ТТГ было снижено лишь у одной девушки (0,003%), содержание oT_4 и сT_4 ни у одного обследуемого в данной группе не выходило за границы референсных колебаний, уровень oT_3 был снижен у 27,8%, повышен у одного (0,003%).

Таблица 7 – Содержание гормонов тиреоидной системы у 14–15-ти летних обследуемых с различной степенью обеспеченности йодом, Me [Q₁-Q₃]

Критерии йододефицита (КЙМ, мкг/л)	n	мКЙМ, мкг/л	ТТГ, мМЕ/л	oT_4 , нмоль/л	сT_4 , нмоль/л	oT_3 , нмоль/л
Нормальная обеспеченность йодом (100-199 мкг/л)	140	137,5 [117,1-143,3]	2,23 [1,58-3,42]	97,8 [87,6-110,7]	15,2 [13,3-16,0]	1,72 [1,15-2,05]
Легкая степень (50-99 мкг/л)	66	71,5 [61,4-79,1] p<0,001	1,94 [1,43-2,45] p=0,018	106,8 [92,2-124,4] p=0,024	15,9 [13,4-16,8] p=0,877	1,95 [1,63-2,74] p=0,517
Средняя степень (20-49 мкг/л)	45	38,4 [34,6-43,5] p<0,001 p<0,001	3,63 [2,95-3,82] p<0,001 p₁<0,001	92,4 [90,2-112,6] p=0,348 p ₁ =0,624	15,6 [14,0-18,2] p=0,916 p ₁ =0,733	2,18 [1,83-2,4] p=0,042 p ₁ =0,277
Тяжелая степень (<20 мкг/л)	18	17,4 [16,7-19,3] p<0,001 p₁<0,001 p₂=0,022	5,63 [4,96-6,04] p<0,001 p₁<0,001 p₂<0,001	86,6 [74,3-104,4] p=0,038 p₁=0,017 p₂=0,041	13,2 [10,3-15,6] p=0,028 p₁=0,025 p₂=0,037	2,01 [1,76-2,52] p=0,085 p ₁ =0,776 p ₂ =0,179
Превышает норму (200 и более мкг/л)	40	240,4 [223,7-260,3] p<0,001	2,06 [1,51-2,55] p=0,235	104,3 [88,6-139,3] p=0,031	14,9 [12,6-15,8] p=0,516	1,49 [1,06-1,16] p=0,037

В таблице 8 приведены результаты определения тиреоидного статуса у взрослого населения 18-44 лет. Уровень ТТГ в плазме крови обследованных пациентов составил 2,04 [1,38-2,79] мМЕ/л, частота повышения содержания ТТГ в крови выше референсного уровня (4,0 мМЕ/л согласно данным фирмы-производителя набора реагентов) составила 18,96%, понижения – 3,92%. Наиболее значительная частота повышения содержания ТТГ выявилась в группе обследованных с тяжёлой степенью йододефицита – 34,04%, в группе со средней степенью тяжести йодной недостаточности частота повышения уровня ТТГ была ниже и составляла 18,36%, с лёгкой степенью – 16,04%, с нормальной обеспеченностью – 13,2%.

Таблица 8 – Содержание гормонов тиреоидной системы у взрослого населения (18-44 лет) с различной степенью обеспеченности йодом, Me [Q₁-Q₃]

Критерии йододефицита (КЙМ, мкг/л)	n	мКЙМ, мкг/л	ТТГ, мМЕ/л	оТ4, нмоль/л	сТ4, нмоль/л	оТ3, нмоль/л
Нормальная обеспеченность йодом (100–199 мкг/л)	197	138,4 [120,1-176,6]	1,72 [1,42-2,21]	90,8 [80,4-114,4]	14,3 [13,0-15,5]	1,75 [1,56-2,33]
Легкая степень (50–99 мкг/л)	113	74,7 [60,4-88,8] p<0,001	2,15 [1,92-2,27] p<0,001	89,6 [80,1-99,6] p=0,916	15,7 [13,6-17,7] p=0,044	1,78 [1,60-2,38] p=0,933
Средняя степень (20–49 мкг/л)	49	39,5 [33,6-44,7] p<0,001 p₁<0,001	2,65 [1,96-2,79] p<0,001 p₁=0,036	88,4 [80,2-101,3] p=0,876 p ₁ =0,913	13,8 [12,4-15,0] p=0,214 p₁=0,025	1,94 [1,62-2,44] p=0,306 p ₁ =0,373
Тяжелая степень (<20 мкг/л)	47	17,8 [15,2-19,0] p<0,001 p₁<0,001 p₂<0,001	3,14 [2,02-4,14] p<0,001 p₁<0,001 p₂=0,014	80,9 [76,6-95,5] p=0,028 p ₁ =0,116 p ₂ =0,326	11,4 [8,8-14,2] p<0,001 p₁<0,001 p₂=0,038	2,44 [2,03-3,0] p=0,001 p₁=0,001 p₂=0,016

Превышает норму (200 и более мкг/л)	79	275,1 [233,7- 308,8] p<0,001	1,66 [1,21-2,23] p=0,223	88,4 [79,3-134,5] p=0,767	15,9 [14,7-18,4] p=0,047	1,85 [1,71-2,16] p=0,512
----------------------------------------	----	-------------------------------------------------	--------------------------------	---------------------------------	---------------------------------------	--------------------------------

Наибольшая частота снижения содержания ТТГ наблюдалась в группе с превышением нормы и избыточным поступлением йода (более 200 мкг/л), что отражает риск развития йодиндуцированного тиреотоксикоза и других неблагоприятных последствий для здоровья, таких как йодиндуцированный гипотиреоз, аутоиммунные заболевания щитовидной железы [90].

Индивидуальные колебания содержания общего тироксина не выходили за пределы референсных величин (59-135 нмоль/л) для мужчин и (71-142 нмоль/л) для женщин. Уровень свободного тироксина у обследованных ни в одном случае не превышал верхней границы нормы (35 нмоль/л), однако в 12,37% случаев был ниже нормального значения (10 нмоль/л), также характеризуя возможности развития субклинического гипотиреоза. В то же время содержание общего трийодтиронина имело более широкий диапазон. В целом, снижение уровня oT_3 ниже референсного значения 1,08 нмоль/л выявилось у 4,54% обследуемых, в том числе более часто в 11,0% случаев в группе с превышением нормы и нормальным обеспечением йодом и в группе с избыточным поступлением микроэлемента (8,98%). Частота выявления высокого содержания oT_3 составила 1,86%, однако в группе с тяжёлой степенью йододефицита она была высокой – 13,33%. Полученные результаты позволяют прийти к следующему заключению.

Распространённость йодного дефицита у населения Республики Башкортостан остаётся значительной среди детей в возрасте 8-9 лет и составляет 62,85%, в том числе тяжёлой степени – 9,3%, средней тяжести – 24,59%. У детей в возрасте 11-12 лет частота йододефицита составляет 57,64%, в том числе тяжёлой степени – 12,5%, средней тяжести – 22,92%. У подростков 14-15 лет йодная недостаточность обнаруживается у 44,01%, в том числе тяжёлой степени – 5,5%, средней тяжести – 17,8%. Среди взрослого населения 18-44 лет дефицит

йода выявляется у 43,69%, в том числе у 9,69% – тяжелой степени, у 10,7% – средней тяжести. Полученные данные свидетельствуют о необходимости принятия определённых мер по профилактике йододефицита. Основной причиной сохранения йододефицита, вероятно, является отсутствие законодательного регулирования данного процесса с переходом «добровольного» использования йодированной поваренной соли на «обязательную» в домохозяйствах, пищевой промышленности и увеличению ассортимента фортифицированных йодом пищевых товаров повседневного спроса. Недостаточное потребление йода, вероятно, связано и с низкой мотивацией и плохой информированностью населения о приоритетной роли йодной профилактики для здоровья, особенно детей и подростков. Об этом свидетельствуют целенаправленные исследования, которые показывают, что высокая доля респондентов при изучении этого вопроса путем анкетирования считает йодную профилактику даже вредной для здоровья [70, 71, 75].

Распространённость диффузного и других форм нетоксического зоба в регионе среди детского населения разного возраста в пределах 10,7-13,7% и повышение частоты обнаружения зоба среди взрослого населения до 17,7% свидетельствуют о нахождении населения в обследованных районах в состоянии йодного дефицита в течение длительного времени.

Изучение тиреоидного статуса обследованных детей и взрослых свидетельствует о значительном распространении среди населения гипотиреоза. У детей 11-12 лет повышение содержания ТТГ выше референсных значений наблюдалось в 16,3% случаев, у подростков 14-15 лет – в 13,3%, у взрослого населения – в 18,96%, в том числе у женщин – в 26,8% случаев. Эти результаты отражают распространённость гормональной недостаточности щитовидной железы, которая характерна для субклинического гипотиреоза. О зависимости функционального состояния щитовидной железы от уровня обеспеченности йодом свидетельствуют и корреляционные связи КЙМ ($p < 0,001$) средней силы с уровнем ТТГ в плазме крови (Таблица 9).

Таблица 9 – Корреляционная связь (r_s) концентрации йода в моче с содержанием гормонов тиреоидной системы в плазме крови у пациентов в возрасте 18-44 лет

Гормоны тиреоидной системы	КЙМ
ТТГ	-0,72, $p < 0,001$
сТ ₄	0,67, $p < 0,001$

Определение содержания антител к тиреопероксидазе в плазме крови у взрослых пациентов обнаружило повышение в 21,4% случаев в группе с избыточным поступлением йода в организм. Это подтверждает тот факт, что неконтролируемое избыточное потребление йода нередко приводит к развитию аутоиммунного тиреоидита.

ГЛАВА 4 СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ РЕГИОНА С ПРИРОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЙОДА

Развитие, рост, морфологическое состояние и функционирование зубочелюстной системы находятся под непосредственным контролем эндокринного аппарата, дисфункция которого оказывает выраженное влияние на физиологические процессы и метаболизм тканей полости рта [23]. Непосредственное действие на формирование и функциональное состояние этих тканей оказывают йодированные гормоны щитовидной железы. Йододефицитные состояния, как правило, сопровождаются относительным дефицитом тиреоидных гормонов. Гипотиреоз способствует, согласно данным литературы, увеличению частоты изменений зубочелюстного аппарата, развитию воспалительных заболеваний пародонта, кариозных и некариозных повреждений эмали и дентина зуба.

4.1 Стоматологическое здоровье детского населения региона

В соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ были обследованы школьники ключевых возрастных групп: дети 12-ти и подростки 15-ти лет общеобразовательных школ, всего 289 школьников.

Частоту распространенности патологии височно-нижнечелюстного сустава оценивали по выявлению нерегулярно проявляющихся симптомов (преходящие симптомы повышенной чувствительности или кратковременные боли) или явных признаков патологических состояний (щелканье в суставе при жевании, ограничение подвижности нижней челюсти (открывание рта менее 30 мм), болезненность при пальпации). В целом дисфункция ВНЧС установлена у 18 (6,23%) обследованных.

Красная кайма губ имела при осмотре физиологическую окраску, слизистая оболочка преддверия и полости рта была розового цвета. При обследовании

преддверия выявлены нормальная глубина у 173 (59,86%) обследованных школьников, мелкая – у 76 (26,3%), глубокая – у 40 (13,84%). Высокое прикрепление уздечки на нижней губе установлено у 34 обследованных (11,76%), низкое прикрепление на верхней губе – у 41 школьника (14,18%). Показатель распространенности зубочелюстных аномалий у детей 12- и 15-ти лет, проживающих на изучаемых территориях, составил $68,30 \pm 2,50\%$ (97 детей) и $73,46 \pm 2,10\%$ (108 детей), соответственно. Распространенность зубочелюстных аномалий была рассмотрена по различным видам (Рисунок 6).

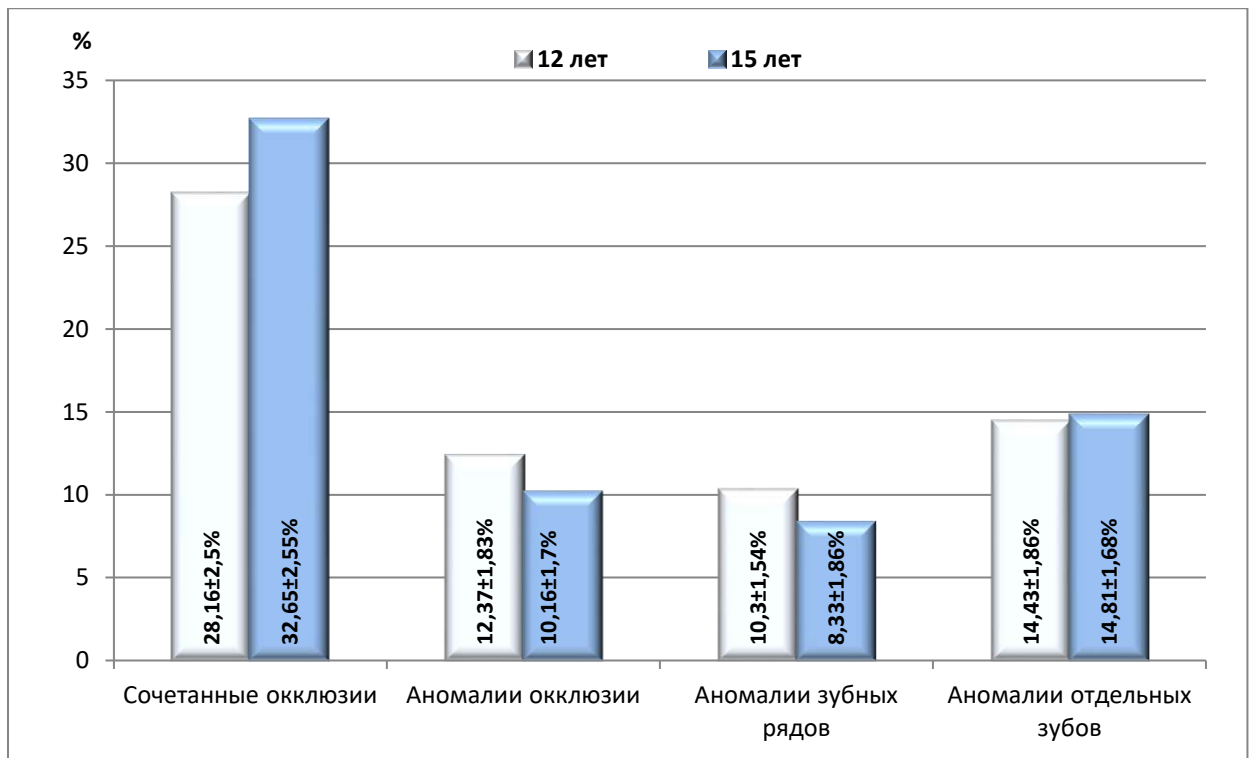


Рисунок 6 – Распространенность и структура зубочелюстных аномалий (%) у 12-15-ти летних обследуемых.

Сочетанные зубочелюстные аномалии в целом выявлялись у 40 детей ($28,16 \pm 2,50\%$) и 48 подростков ($32,65 \pm 2,55\%$). При этом аномалии окклюзии были обнаружены у 12 ($12,37 \pm 1,83\%$) детей в сменном прикусе и у 11 ($10,18 \pm 1,70\%$) подростков в период постоянного прикуса. Структура аномалий окклюзии у детей

изучаемых возрастов в сменном прикусе и постоянном прикусе представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Структура аномалий окклюзии у детей 8-9 лет и у 14-15-ти летних обследуемых изучаемых регионов в сменном и постоянном прикусе, абс./%

Показатели	Аномалии окклюзии							
	дистокклюзия	мезиокклюзия	обратная резцовая окклюзия	глубокая резцовая окклюзия	глубокая резцовая дизокклюзия	вертикальная резцовая дизокклюзия	дизокклюзия в боковых отделах	перекрестная окклюзия
Сменный прикус	90/48,05	10/5,41	5/2,7	35/18,92	18/9,73	9/4,86	2/1,08	16/8,65
Постоянный прикус	72/44,45	5/3,08	1/0,62	44/27,16	14/8,64	6/3,7	1/0,621	19/11,73

Чуть меньшее доленое значение приходилось на аномалии зубных рядов, которые выявлялись у 10 ($10,30 \pm 1,54\%$) детей в сменном прикусе и у 9 ($8,33 \pm 1,86\%$) подростков в период постоянного прикуса. Распространенность аномалий отдельных зубов в период сменного и постоянного прикуса выявлена у 14 ($14,43 \pm 1,86\%$) детей и у 16 ($14,81 \pm 1,68\%$) детей, соответственно. Некариозные поражения зубов в период сменного прикуса выявлены у 23 ($23,71 \pm 2,06\%$) детей, в период постоянного прикуса у 26 ($24,07 \pm 2,03\%$).

Высокий уровень распространенности зубочелюстных аномалий у детей с недостаточным обеспечением микроэлементом свидетельствует о негативном влиянии дефицита йода на частоту их выявления. Полученные нами результаты демонстрируют, что в регионе за последнее десятилетие существенных изменений в частоте их выявления не наблюдается. Так, по данным С.В. Аверьянова (2010), изучавшим эти показатели среди детей 7-15 лет в 2000-2008 гг. в разных городах

Башкирии, распространенность зубочелюстных аномалий колебалась от 57,9% в г. Белорецк до 73,2% в г. Уфа. Высокая частота выявления аномалий зубочелюстного аппарата среди детей региона была установлена и другими авторами [56].

Результаты изучения индексов стоматологического статуса и гигиены полости рта среди обследованных подростков указывают на их зависимость от обеспеченности йодом. В 12-летнем возрасте распространенность кариеса постоянных зубов у лиц женского и мужского пола составила $75,57 \pm 2,29\%$ и $82,14 \pm 2,89\%$, соответственно (Таблица 11). По уровню распространенности кариеса постоянных зубов в возрастной группе 12-ти лет изучаемый регион можно отнести к территории с «высокой» распространенностью кариеса (81-100%) [40].

Согласно данным осмотра 142 школьников 12-ти лет усреднённое значение индекса КПУ составило $4,67 \pm 1,09$ пораженных зубов на одного ребенка ($M \pm \sigma$), что, согласно классификации ВОЗ, характеризует высокий уровень интенсивности кариеса. При этом $2,45 \pm 0,33$ (52,56%) зуба приходится на компонент «К», $2,12 \pm 0,41$ (45,39%) – на компонент «П», а компонент «У» составляет $0,11 \pm 0,02$ (2,05%). Необходимо отметить, что у подростков 12-ти лет по мере нарастания тяжести йодного дефицита наблюдается увеличение индекса КПУ как среди девочек, так и среди мальчиков. Индекс КПУ в группе детей с физиологическим уровнем обеспеченности йодом (КЙМ 100-199 мкг/л) составил $3,47 \pm 0,34$ у девочек и $3,21 \pm 0,91$ у мальчиков, а в группе с тяжелой степенью йодной недостаточности (КЙМ < 20 мкг/л) он повышается соответственно в 2–3 раза до $8,94 \pm 2,28$ ($p=0,039$) и $9,66 \pm 2,207$ ($p < 0,001$). При этом существенно нарастали все компоненты индекса: усредненный показатель «К» с $3,36 \pm 0,46$ до $5,26 \pm 1,04$, «П» с $1,51 \pm 0,38$ до $3,93 \pm 0,97$, «У» с $0,046 \pm 0,01$ до $0,17 \pm 0,01$. Аналогичная динамика изменений выявляется и при определении индекса уровня интенсивности кариеса (УИИК).

Таблица 11 – Распространенность (%) и интенсивность (КПУ, УИИК) кариеса постоянных зубов у 12-ти летних обследуемых в зависимости от обеспеченности йодом, $M \pm \sigma$

Критерии йододефицита (КЙМ, мкг/л)	Пол	n	Распространенность, %	КПУ	Компоненты КПУ			УИИК
					К	П	У	
Нормальная йодная обеспеченность (100-199)	ж	28	78,57±2,29	3,47±0,339	1,96/56,48	1,46/42,07	0,05/1,45	1,15±0,16
	м	20	82,14±2,89	3,21±0,91	1,87/48,92	1,60/43,84	0,04/1,24	1,29±0,24
	все	48	80,06±2,54	3,36±0,410	1,92±0,46/53,72	1,51±0,38/42,94	0,046±0,009/1,34	1,21±0,192
Легкая степень (50-99)	ж	14	78,89±2,31 p=1,0	4,24±2,36 p=0,035	2,05/48,58	2,02/47,65	0,16/3,77	1,17±0,20 p=0,062
	м	16	82,75±2,91 p=0,896	6,91±2,84 p=0,032	3,83/55,44	2,89/43,13	0,10/1,44	1,29±0,16 p=1,0
	все	30	80,95±2,63 p=1,0	5,62±2,68 p=0,033	2,98±0,65/53,02	2,55±0,58/45,19	0,13±0,011/1,79	1,23±0,156 p=0,061
Средняя степень (20-49)	ж	16	82,63±2,14 p<0,001, p ₁ =1,0	7,69±2,25 p<0,001, p₁=0,042	3,84/51,37	3,62/47,07	0,12/1,56	1,36±0,10 p=0,018, p₁=0,021
	м	15	83,94±2,32 p=0,716, p ₁ =0,843	7,57±0,53 p<0,001, p₁=0,032	4,19/55,35	3,24/42,8	0,14/1,85	1,59±0,33 p=0,004, p₁=0,027
	все	31	83,26±2,23 p<0,001, p₁<0,001	7,63±1,42 p<0,001, p₁=0,047	3,83±0,71/47,2	3,61±0,84/47,2	0,13±0,008/1,74	1,48±0,22 p=0,006, p₁=0,019
	ж	10	85,86±3,08	8,94±2,83	4,91/54,28	3,85/43,06	0,18/2,42	1,58±0,40

Продолжение таблицы 11

Критерии йододефицита (КЙМ, мкг/л)	Пол	n	Распространен- ность, %	КПУ	Компоненты КПУ			УИИК
					К	П	У	
Тяжелая степень (<20)			p<0,001, p₁<0,001 p₂=0,016	p=0,039, p₁=0,016 p ₂ =0,523				p=0,048, p₁=0,036 p ₂ =0,317
	м	8	89,52±3,14 p<0,001, p₁<0,001 p₂<0,001	9,66±2,20 p<0,001, p₁=0,038 p ₂ =0,074	5,48/56,72	4,02/41,61	0,16/1,67	1,68±0,13 p<0,001, p₁=0,002 p ₂ =0,711
	все	18	87,5±3,11 p<0,001, p₁<0,001 p₂<0,001	9,26±2,09 p<0,001, p₁=0,041 p ₂ =0,106	5,26±1,04/56,19	3,93±0,97/41,94	0,17±0,011/1,87	1,64±0,18 p<0,001, p₁=0,011 p ₂ =0,053
Превышает норму (200 и более)	ж	8	86,68±2,98 p<0,001	6,87±1,60 p=0,044	2,64/38,42	4,07/59,24	0,16/2,34	1,17±0,21 p=0,772
	м	7	89,14±3,26 p<0,001	6,65±1,48 p=0,037	2,78/41,8	3,69/55,48	0,18/9,72	1,39±0,31 p=0,238
	все	15	87,82±3,10 p<0,001	6,75±1,67 p=0,044	2,71±0,59/40,08	3,88±0,47/57,67	0,17±0,01/2,05	1,27±0,26 p=0,274
Итого		142	88,27±2,63	4,67±1,09	2,45±0,33/52,56	2,12±0,41/45,39	0,11±0,01/2,05	1,37±0,19
Примечание: в этой и последующих таблицах p – различия с группой с нормальной йодной обеспеченностью, p ₁ – с группой с легкой, p ₂ – с группой со средней степенью йодного дефицита.								

О взаимосвязи состояния твердых тканей зуба с уровнем обеспеченности йодом свидетельствуют и результаты корреляционного анализа между концентрацией йода в моче и индексом КПУ. При этом выявляется наличие обратной связи средней силы: $r_s = -0,57$ ($p = 0,028$), а также между КЙМ и индексом УИИК – $r_s = -0,46$ ($p = 0,037$).

Расчет коэффициента корреляции по Спирмену также свидетельствует о наличии статистически значимой взаимосвязи изменений индекса КПУ и УИИК с концентрацией йода в моче у школьников 15 лет: r_s между КЙМ и КПУ составил $-0,58$ ($p = 0,038$), между КЙМ и УИИК – $-0,51$ ($p = 0,046$), характеризую отрицательную связь средней силы.

Осмотр подростков 15 лет с определением распространенности и интенсивности кариеса также характеризует зависимость от уровня обеспеченности йодом (Таблица 12).

Распространенность кариеса в среднем у подростков 15-ти лет статистически не отличалась от детей 12-ти лет, как и уровень интенсивности кариеса (КПУ). Однако они отличались по выраженности компонентов КПУ. У детей 12-ти лет компонент «К» в целом составил 52,56%, а у подростков 15-ти лет – 43,7%, в то время как у подростков компонент «П» или доля пломбированных зубов в структуре КПУ была выше: 53,52% против 45,39% у школьников 12-ти лет. У подростков 15-ти лет в отличие от детей 12-ти лет статистически значимо выше оказался показатель удаленных постоянных зубов ($p < 0,001$). Результаты расчета уровня интенсивности кариеса (УИИК) также свидетельствуют об увеличении этого индекса в группах подростков с йодной недостаточностью, по сравнению с группой с адекватной обеспеченностью йодом.

Таблица 12 – Распространенность (%) и интенсивность (КПУ, УИИК) кариеса зубов у 15-ти летних обследуемых в зависимости от обеспеченности йодом, М±σ

Критерии йододефицита (КЙМ, мкг/л)	Пол	1,09	Распространенность, %	КПУ	Компоненты КПУ			УИИК
					К	П	У	
Нормальная йодная обеспеченность (100-199)	ж	30	76,66±2,40	3,90±0,46	1,76/45,12	2,09/53,59	0,05/1,13	1,45±0,06
	м	28	82,14±2,62	3,55±0,65	1,64/46,19	1,83/51,55	0,08/2,25	1,58±0,09
	все	58	79,30±2,50 p=0,004	3,73±0,55	1,70±0,36/45,57	1,96±0,42/ 52,55	0,07±0,012/ 1,88	1,54±0,07
Легкая степень (50-99)	ж	12	76,94±2,44 p=1,0	4,20±0,77 p=0,173	1,96/46,67	2,12/50,48	0,12/2,85	1,51±0,08 p=0,002
	м	20	83,08±2,83 p=0,112	4,36±1,83 p=0,068	1,64/37,61	2,60/59,63	0,12/2,75	1,84±0,09 p=0,004
	все	32	80,78±2,68 p<0,001	4,30±1,43 p=0,144	1,74±0,61/40,47	2,44±0,49/ 56,74	0,12±0,011/ 2,79	1,69±0,09 p=0,004
Средняя степень (20-49)	ж	13	85,63±2,92 p<0,001 p₂<0,001	6,16±1,21 p=0,026 p₁=0,039	2,94/47,72	3,12/50,66	0,10/1,62	1,57±0,04 p=0,007 p₁=0,012
	м	15	88,35±2,89 p<0,001 p₁=0,003	6,53±1,64 p=0,028 p₁=0,044	2,86/43,8	3,51/53,75	0,16/2,45	1,81±0,24 p=0,174 p ₁ =0,607
	все	28	87,09±2,88 p<0,001	6,35±1,04 p=0,035	2,90±0,71/45,67	3,32±0,66/ 52,28	0,13±0,018/ 2,05	1,70±0,11 p=0,007

Продолжение таблицы 12		Распространенность, %	КПУ	Компоненты КПУ			УИИК
концентрация (КЙМ, мкг/л)	группа			К	П	У	
		p₁<0,001	p ₁ =0,050				p ₁ =0,833
Превышает норму (200 и более)	ж	6 86,41±2,87 p<0,001 p₁<0,001 p ₂ =0,063	6,83±0,79 p=0,014 p₁=0,025 p ₂ =0,614	3,36/49,19	3,35/49,04	0,12/1,76	1,79±0,27 p=0,012 p₁=0,034 p ₂ =0,216
	м	3 91,43±2,98 p<0,001 p₁<0,001 p ₂ =0,094	8,52±3,05 p=0,041 p₁=0,048 p ₂ =0,216	3,72/43,66	4,64/54,46	0,16/1,88	2,04±0,38 p=0,024 p₁=0,047 p ₂ =0,066
	все	9 88,08±2,91 p<0,001 p₁<0,013 p₂=0,041	7,33±1,24 p=0,022 p₁=0,027 p ₂ =0,433	3,43±0,94/46,78	3,78±0,89/ 51,57	0,13±0,0121/ 1,81	1,87±0,31 p=0,024 p₁=0,042 p₂=0,048
Превышает норму (200 и более)	ж	12 88,46±2,56 p<0,001	4,36±0,83 p=0,071	1,71/39,51	2,52/57,8	0,10/2,29	1,41±0,05 p=0,014
	м	8 92,30±2,83 p<0,001	4,83±0,74 p=0,044	1,86/38,56	2,81/58,18	0,15/3,31	1,72±0,07 p=0,183
	все	20 90,01±2,66 p<0,001	4,54±0,71 p=0,066	1,79±0,48/39,43	2,63±0,62/ 57,93	0,12±0,01/ 2,64	1,50±0,05 p=0,441
Итого		147	84,10±2,65	4,69±1,01	2,05±0,32/43,7	2,51±0,38/ 0,13±0,01/	1,64±0,11

Критерии йододефицита (КЙМ, мкг/л)	Пол	1,09	Распространен- ность, %	КПУ	Компоненты КПУ			УИИК
					К	П	У	
						53,52	2,77	

Результаты наших исследований показывают, что распространенность и интенсивность поражения постоянных зубов у детей 12-ти лет и подростков 15-ти лет в йододефицитных районах выше, чем в целом по России и Республике Башкортостан согласно данным эпидемиологического обследования, проведенного в 2018-2019 гг. [103]. По данным авторов, распространенность кариеса в среднем по России среди 12-летних детей составляет 71%, среди 15-летних подростков – 82%, индекс КПУ соответственно, – 2,46 и 3,75 балла, компонент «К» – 1,20 и 1,52, компонент «П» – 1,21 и 2,09 и показатель «У» – 0,04 и 0,07.

По этим данным, распространенность кариеса по Республике Башкортостан среди детей 12-ти лет составляет 76%, среди подростков 15 лет – 92%, индекс КПУ 2,57 и 3,96 балла соответственно, компонент «К» – 0,96 и 1,04, компонент «П» – 1,61 и 2,92, а компонент «У» – 0,00 и 0,00.

Результаты определения папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (Parma С., 1960) указывают на наличие в обеих возрастных группах школьников гингивита средней степени (Таблица 13). В популяционной группе детей 12-ти лет в среднем индекс РМА составил $35,10 \pm 3,61\%$, в группе подростков – $39,30 \pm 3,25\%$. В обеих возрастных группах подростков по мере возрастания выраженности йододефицита наблюдается повышение распространенности воспалительных изменений слизистой полости рта. Так, у девочек 12-ти лет с нормальной йодной обеспеченностью индекс РМА составляет $31,90 \pm 4,23\%$, а при тяжелой степени йододефицита – $38,18 \pm 1,66\%$, у девушек 15 лет соответственно – $33,50 \pm 3,13\%$ и $47,30 \pm 4,34\%$ ($p < 0,001$).

Корреляционный анализ выявил отрицательную взаимосвязь индекса РМА с уровнем КЙМ. Так, коэффициент ранговой корреляции Спирмена между РМА и КЙМ составил у детей 12-ти лет $r_s = -0,44$ ($p = 0,037$), у подростков 15-ти лет – $r_s = -0,53$ ($p = 0,021$).

Таблица 13 – Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс у 12- и 15-ти летних обследуемых в зависимости от обеспеченности йодом, $M \pm \sigma$

Критерии йододефицита (КЙМ, мкг/л)	Пол	Подростки			
		12-ти лет		15-ти лет	
		n	PMA, %	n	PMA, %
Нормальная йодная обеспеченность (100-199)	ж	28	31,90±4,23	30	33,50±3,13
	м	20	31,60±5,81	28	40,80±3,18
	все	48	31,80±4,48	58	37,01±3,14
Легкая степень (50-99)	ж	14	31,80±2,38, p=1,0	12	33,70±3,22, p=0,832
	м	16	37,50±3,78, p<0,001	20	44,60±3,21, p<0,001
	все	30	34,80±3,11, p<0,001	32	40,50±3,21, p<0,001
Средняя степень (20-49)	ж	16	37,20±3,25, p=0,001 p ₁ <0,001	13	37,10±2,04, p<0,001 p ₁ <0,001
	м	15	37,80±2,16, p<0,001 p ₁ =0,747	15	44,50±2,93, p<0,001 p ₁ <0,001
	все	31	37,50±2,72, p<0,001 p ₁ <0,001	28	41,10±2,53, p<0,001 p ₁ =0,052
Тяжелая степень (<20)	ж	10	38,18±1,66, p<0,001 p ₁ <0,001, p ₂ =0,394	6	47,27±4,26, p<0,001 p ₁ <0,001, p ₂ <0,001
	м	8	43,33±4,31, p<0,001 p ₁ =0,015, p ₂ <0,001	3	53,20±6,02, p=0,047 p ₁ =0,022, p ₂ =0,016
	все	18	40,39±2,64, p<0,001 p ₁ <0,001, p ₂ <0,001	9	50,08±4,93, p<0,001 p ₁ <0,001, p ₂ <0,001
Превышает норму (200 и более)	ж	8	32,60±4,04, p=0,101	12	36,60±3,03, p<0,001
	м	7	36,70±5,36, p=0,041	8	37,80±3,49, p=0,057
	все	15	34,50±4,65, p=0,046	20	37,10±3,21, p=0,964
Итого		142	35,10±3,61	147	39,30±3,25

Состояние гигиены полости рта оценивали по индексам Грин-Вермиллиона и эффективности гигиены полости рта (РНР). Как видно из представленных данных, у школьников обеих возрастных групп с увеличением степени йодного дефицита выявляется повышение как индекса ОНІ-S, так и РНР (Таблица 14, 15).

Таблица 14 – Индексы гигиенического состояния полости рта у 12-ти летних обследуемых в зависимости от обеспеченности йодом, $M \pm \sigma$

Критерии йододефицита (КЙМ, мкг/л)	Пол	n	ОНИ-S	РНР
Нормальная йодная обеспеченность (100-199)	ж	28	0,88±0,11	1,03±0,12
	м	20	0,78±0,18	1,02±0,17
	все	48	0,84±0,14	1,03±0,14
Легкая степень (50-99)	ж	14	1,01±0,11; p=0,033	1,08±0,09; p=0,315
	м	16	1,05±0,09; p=0,024	1,28±0,279; p=0,038
	все	30	1,03±0,10; p<0,001	1,19±0,19; p<0,001
Средняя степень (20-49)	ж	16	1,03±0,12; p=0,026 p ₁ =0,664	1,32±0,1; p=0,016 p₁<0,001
	м	15	1,15±0,30; p<0,001 p ₁ =0,056	1,35±0,08; p=0,035 p ₁ =0,113
	все	31	1,08±0,21; p<0,001 p ₁ =0,317	1,33±0,09; p<0,001 p₁<0,001
Тяжелая степень (<20)	ж	10	1,11±0,07; p<0,001 p₁=0,043 , p ₂ =0,176	1,39±0,11; p<0,001 p₁<0,001 , p ₂ =0,115
	м	8	1,72±0,14; p<0,001 p₁<0,001 , p₂<0,001	1,57±0,13; p<0,001 p₁<0,001 , p₂=0,025
	все	18	1,40±0,08; p<0,001 p₁<0,001 , p₂<0,001	1,47±0,12; p<0,001 p₁<0,001 , p₂<0,001
Превышает норму (200 и более)	ж	8	0,98±0,23; p=0,836	1,12±0,18; p=0,056
	м	7	1,05±0,12; p=0,016	1,19±0,23; p=0,217
	все	15	1,01±0,16; p=0,013	1,13±0,20; p=0,203
Итого		142	1,07±0,15	1,16±0,15

Тем не менее, у девочек и мальчиков в целом сохраняется удовлетворительное состояние гигиены полости рта. Исключение составляет группа мальчиков 12 лет с тяжелой степенью йодной недостаточности, у которых уровень индекса ОНИ-S составляет 1,72±0,14, характеризуя неудовлетворительное гигиеническое состояние. На зависимость состояния гигиены полости рта от обеспеченности йодом указывают и результаты расчета коэффициента ранговой

корреляции Спирмена: r_s между КЙМ и РНР у школьников 12-ти лет составил - 0,64 ($p=0,022$), у подростков – -0,47 ($p=0,047$), отражая обратную взаимосвязь средней и слабой силы.

Таблица 15 – Индексы гигиенического состояния полости рта у 15-ти летних обследуемых в зависимости от обеспеченности йодом, $M \pm \sigma$

Критерии йододефицита (КЙМ, мкг/л)	Пол	n	ОНИ-S	РНР
Нормальная йодная обеспеченность (100-199)	ж	30	0,94±0,09	0,98±0,09
	м	28	1,29±0,074	1,28±0,08
	все	58	1,11±0,08	1,12±0,09
Легкая степень (50-99)	ж	12	1,15±0,10; p<0,001	1,11±0,12; p=0,012
	м	20	1,36±0,14; p=0,017	1,24±0,12; p=0,556
	все	32	1,28±0,13; p=0,022	1,19±0,12; p=0,134
Средняя степень (20-49)	ж	13	1,22±0,13; p=0,218 $r_1=0,511$	1,36±0,09; p<0,001 $r_1=0,002$
	м	15	1,41±0,12; p=0,002 $r_1=0,032$	1,45±0,16; p<0,001 $r_1=0,008$
	все	28	1,32±0,12; p<0,001 $r_1=0,023$	1,40±0,13; p<0,001 $r_1=0,007$
Тяжелая степень (<20)	ж	6	1,46±0,12; p<0,001 $r_1<0,001$, $r_2<0,001$	1,45±0,13; p<0,001 $r_1<0,001$, $r_2=0,031$
	м	3	1,40±0,20; p=0,028 $r_1=0,033$, $r_2=0,808$	1,48±0,25; p=0,192 $r_1=0,348$, $r_2=0,634$
	все	9	1,44±0,15; p<0,001 $r_1<0,001$, $r_2=0,034$	1,45±0,16; p<0,001 $r_1<0,001$, $r_2<0,001$
Превышает норму (200 и более)	ж	12	1,16±0,06; p<0,001	1,28±0,12; p=0,018
	м	8	1,30±0,21; p=0,638	1,23±0,09; p=0,181
	все	20	1,21±0,12; p=0,017	1,26±0,11; p<0,001
Итого		147	1,32±0,13	1,31±0,11

Таким образом, результаты оценки стоматологического статуса и гигиены полости рта у школьников двух ключевых групп, проживающих в йододефицитном

регионе, позволяют отметить, что недостаточность обеспечения йодом детей и подростков оказывает негативное влияние, поскольку с повышением выраженности дефицита поступления йода определяется ухудшение показателей стоматологического здоровья.

Выявленные изменения стоматологического статуса и гигиены полости рта у подростков с недостаточным обеспечением йодом, возможно, обусловлены различными патогенетическими механизмами, однако наиболее вероятно, это связано с гипофункцией щитовидной железы. Диффузный нетоксический зоб, по данным ряда авторов [25, 59, 63, 106, 168], сопровождается развитием патологии тканей пародонта, кариозных и некариозных повреждений твердых тканей зуба. У экспериментальных животных после тиреоидэктомии в эмали зуба отмечаются дистрофические изменения, характеризующиеся нарушением минерализации с образованием эрозий и разрушением эмали [26]. Угнетение функции щитовидной железы у животных с экспериментальным стрессом приводит к атрофии альвеолярного отростка, увеличению подвижности зубов, снижению резистентности твердых тканей зуба к кариесогенным воздействиям [49, 50, 113, 114, 115]. При гипофункции ЩЖ у пациентов выявляется увеличение числа зубов с деструкцией эмали и дентина, в два раза повышается индекс КПУ, резко возрастает количество зубов с некариозными поражениями, по сравнению с лицами без патологии щитовидной железы [63].

У обследованных подростков в наших исследованиях наблюдались закономерные изменения секреции гормонов тиреоидной системы: повышение в плазме крови содержания ТТГ, снижение уровней общего и свободного тироксина (см. таблицы 5, 6), а также выявились корреляционные связи между ТТГ и сТ₄ со стоматологическими индексами (Таблица 16).

Таблица 16 – Корреляционная связь уровня гормонов тиреоидной системы с индексами КПУ, РМА, ОНІ-S у обследуемых подростков 12-ти и 15-ти лет

Гормоны	Индексы		
	КПУ	РМА	ОНІ-S
ТТГ	0,52; p=0,028	0,54; p=0,006	0,61; p=0,029
cT ₄	-0,41; p=0,017	-0,43; p=0,023	-0,40; p=0,015

Субклинический гипотиреоз, который нередко выявляется лишь при лабораторном исследовании тиреоидного статуса повышением или высоконормальным уровнем секреции ТТГ на фоне физиологического содержания cT₄ [143, 209], протекает с разнообразными клиническими проявлениями и патологией различных органов и систем [129, 238, 300]. Гипотиреоз на фоне дефицита обеспеченности йодом в детском возрасте приводит к снижению предельного линейного роста (карликовость), задержке развития эпифизов, нарушениям формирования и роста костей, связанным со стимулирующим действием йодированных гормонов на пролиферацию преостеобластов, дифференцировку, созревание и функционирование остеобластов. Тиреоидные гормоны функционально взаимосвязаны с гормонами, влияющими на метаболизм костной ткани (половые гормоны, глюкокортикоиды, соматотропин, факторы роста и др.) и основными факторами регуляции фосфорно-кальциевого гомеостаза (паратгормон, кальцитонин, Д-гормон) [190, 238, 298].

Нарушения метаболизма костной ткани, состояния фосфорно-кальциевого обмена с развитием системных остеопороза и остеопении сопровождаются изменениями альвеолярной кости, способствующими потере зубов и дефектам зубного ряда [16, 86, 204]. Целенаправленные исследования у детей 12–15 лет с кариесом разной степени интенсивности уровня минеральной плотности и метаболизма костей центрального скелета выявили наличие системного поражения костной ткани [111].

Таким образом, резонно предположить, что одним из патогенетических механизмов, способствующих негативным изменениям состояния

стоматологического статуса у детей и подростков, проживающих в йододефицитном регионе, является нарушения костного метаболизма с минерализацией костной ткани и диссоциацией процессов ремоделирования.

В этой связи у обследованных подростков было предпринято изучение МПКТ и уровня маркеров резорбции и костеобразования. У подростков с йодным дефицитом было установлено снижение костной прочности (Таблица 17, 18).

Таблица 17 – Характеристика костной прочности (SOS и Z-критерий) у 11-12-ти летних обследуемых в зависимости от йодной недостаточности, Me [Q₁;Q₃]

Критерии йододефицита (КЙМ, мкг/л)	n	Показатели	Школьницы		Школьники	
			midshaft tibia	distal radius	midshaft tibia	distal radius
Нормальная йодная обеспеченность (100-199)	122	SOS, м/сек	3669 [3610;3698]	3760 [3711;3875]	3580 [3539;3638]	3780 [3744;3816]
		Z-score, SD	0,33 [-0,4;0,62]	0,44 [-0,41;0,68]	0,40 [0,11;0,9]	0,25 [-0,22;0,75]
Легкая степень (50-99)	64	SOS, м/сек	3562 [3490;359] p =0,056	3717 [3691;3758] p=0,065	3551 [3504;3681] p=0,088	3711 [3659;3760] p=0,118
		Z-score, SD	0,10 [-0,6;0,4] p=0,061	0,26 [-0,2;0,7] p=0,416	0,30 [0,05;1,0] p=0,384	0,10 [-0,45;1,0] p=0,434
Средняя степень (20-49)	66	SOS, м/сек	3546 [3470;3575] p=0,047 p ₁ =0,144	3690 [3655;3739] p=0,044 p ₁ =0,112	3521 [3476;3602] p=0,048 p ₁ =0,096	3672 [3695;3714] p=0,044 p ₁ =0,111
		Z-score, SD	-0,21 [-0,8;0,4] p=0,042 p=0,058	0,12 [-0,8;0,6] p=0,050 p ₁ =0,422	0,2 [-0,1;1,2] p=0,049 p ₁ =0,077	-0,11 [-0,53;0,2] p=0,046 p ₁ =0,211
Тяжелая степень (<20)	36	SOS, м/сек	3337 [3506;3702] p=0,024 p₁=0,036 p ₂ =0,087	3664 [3508;3744] p=0,035 p₁=0,048 p ₂ =0,304	3463 [3425;3504] p=0,044 p₁=0,035 p₂=0,049	3653 [3601;3714] p=0,039 p₁=0,042 p ₂ =0,376
		Z-score, SD	-0,3 [-0,9;0,41] p=0,028 p₁=0,044 p ₂ =0,093	-0,11 [-0,6;0,50] p=0,036 p₁=0,043 p ₂ =0,126	-0,12 [-0,4;0,32] p=0,037 p₁=0,041 p₂=0,048	-0,20 [-0,81;0,33] p=0,030 p₁=0,044 p ₂ =0,506

Таблица 18 – Состояние костной прочности у 14-15-ти летних обследуемых в зависимости от йодной недостаточности, Me[Q₁;Q₃]

Критерии йододефицита (КЙМ, мкг/л)	n	Показатели	Школьницы		Школьники	
			midshaft tibia	distal radius	midshaft tibia	distal radius
Нормальная йодная обеспеченность (100-199)	173	SOS, м/сек	3771 [3668;3859]	3897 3737;3979	3680 [3614;3713]	3727 [3642;3806]
		Z-score, SD	0,82 [-0,5;1,22]	0,45 [-0,3;0,75]	0,51 [-0,31;0,92]	0,6 [-0,35;0,96]
Легкая степень (50-99)	64	SOS, м/сек	3741 [3608;3785] p=0,192	3864 [3728;3885] p=0,184	3649 [3593;3696] p=0,187	3686 [3576;3716] p=0,154
		Z-score, SD	0,33 [-0,4;0,75] p=0,051	0,35 [-0,33;0,71] p=0,316	0,40 [-0,35;0,71] p=0,118	0,52 [-0,84;0,074] p=0,053
Средняя степень (20-49)	55	SOS, м/сек	3704 [3608;3752] p=0,043 p ₁ =0,201	3796 [3721;3849] p=0,022 p ₁ =0,059	3608 [3567;3646] p=0,036 p ₁ =0,152	3652 [3586;3709] p=0,038 p ₁ =0,973
		Z-score, SD	0,30 [-0,5;0,63] p=0,044 p ₁ =0,833	0,24 [-0,3;0,62] p=0,050 p ₁ =0,308	-0,15 [-0,46;0,11] p=0,001 p ₁ =0,032	0,15 [-0,85;0,50] p=0,033 p₁=0,047
Тяжелая степень (<20)	17	SOS, м/сек	3662 [3563;3734] p=0,021 p₁=0,044 p ₂ =0,057	3706 [3690;3781] p<0,001 p₁=0,003 p₂=0,038	3576 [3516;3606] p=0,002 p ₁ =0,049 p ₂ =0,056	3606 [3513;3689] p=0,008 p₁=0,041 p₂=0,044
		Z-score, SD	-0,19 [-0,62;0,41] p=0,038 p ₁ =0,430 p₂=0,047	-0,22 [-0,75;0,34] p=0,034 p₁=0,041 p₂=0,046	-0,42 [-0,72;0,4] p<0,001 p₁<0,001 p ₂ =0,217	-0,16 [-1,4;0,18] p<0,001 p₁<0,001 p₂=0,041

Эквивалентом основных характеристик костной прочности (костной массы и качества кости) является минеральная плотность костной ткани (МПКТ). Изучение МПКТ скрининговым методом ультрасонометрии, свободной от лучевых технологий, показало, что у детей с физиологическим уровнем йодной обеспеченности показатели костной прочности согласуются с результатами

оценки возрастных показателей костной прочности у детей, выявленными другими авторами [101].

Медиана минеральной плотности трубчатых костей периферического скелета по мере утяжеления степени йодной недостаточности уменьшается как у детей 11-12 лет, так и подростков 14-15 лет.

Если Z-критерий МПКТ середины диафиза большеберцовой кости у детей 11–12 лет с нормальной йодной обеспеченностью соответствует 0,3 [-0,4; 0,12] SD, то при легкой степени йодной недостаточности он снижается до 0,1 [-0,6; 0,4] SD, при средней степени йододефицита – до -0,21 [-0,8; 0,4] SD, (p=0,042), при тяжелой степени недостаточности обеспеченности йодом – до -0,30 [-0,9; 0,41] (p=0,028) стандартных отклонений (SD) от среднестатистической костной плотности у данного физиологического возраста. Аналогичная динамика снижения Z-критерия МПКТ выявляется при ее измерении на нижней трети лучевой кости недоминантной руки. Анализ индивидуальных показателей МПКТ в обеих возрастных группах обследованных учащихся общеобразовательных школ, проживающих в эндемичных по дефициту йода районах, выявил зависимость частоты снижения костной прочности от степени выраженности йододефицита (Рисунок 7).

При этом обращает внимание, что в группе 11-12 лет снижение костной прочности у девочек выявляется чаще, чем у мальчиков. Так, суммарная частота снижения МПКТ большеберцовой и лучевой костей у девочек выявляется в 25,5%, а у мальчиков – в 17,0% случаев. В группе школьников 14-15 лет наблюдается обратная картина: у подростков частота снижения МПКТ обнаруживается в 22,2%, а у девочек – в 16,6% случаев, что, вероятнее всего, отражает половые различия развития костной ткани в этом пубертатном возрасте.

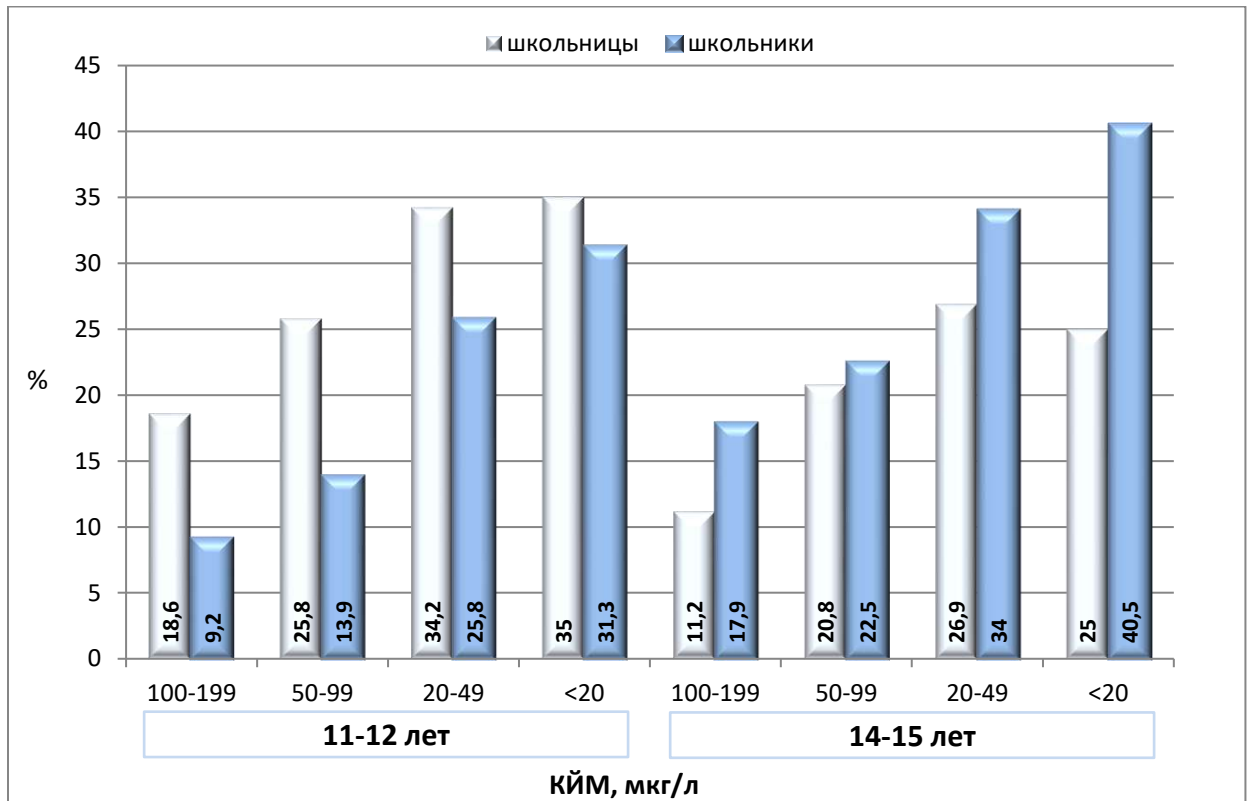


Рисунок 7 – Частота выявления сниженной костной прочности (Z-score в %) на уровне M-1 SD у обследованных подростков в зависимости от концентрации йода в моче.

При исследовании состояния минерального обмена по содержанию в плазме крови общего кальция, магния и фосфора у подростков 14–15 лет было установлено некоторое повышение уровня Ca и Mg в группах с недостаточным обеспечением йодом, однако концентрация этих элементов в крови не выходила за пределы значений физиологических колебаний (Таблица 19).

Содержание фосфора не претерпевало статистически значимых изменений. Однако наблюдаются изменения в содержании маркеров интенсивности ремоделирования костной ткани. В группах с недостаточным обеспечением йодом обнаружилось падение содержания в плазме крови как маркера остеорезорбции – С-концевых телопептидов коллагена типа I (β -СТХ), так и маркера остеогенеза – активности костного изофермента щелочной фосфатазы (КЩФ), характеризующее системное снижение интенсивности процессов ремоделирования в костях. Следует особо отметить тот факт, что снижение активности КЩФ при этом

достигает статистической значимости и более выражено, чем снижение уровня β -СТХ, свидетельствуя о развитии определенного дисбаланса фаз ремоделирования с преобладанием остеорезорбции, что в конечном итоге отражается на состоянии минеральной плотности костной ткани и ее прочности.

Таблица 19 – Показатели минерального обмена и маркёры ремоделирования костной ткани в плазме крови у подростков (14-15 лет) при разной степени йодной недостаточности, $M \pm \sigma$

Критерии йододефицита (КЙМ, мкг/л)	n	Показатели минерального обмена			Маркёры ремоделирования костной ткани	
		Са, ммоль/л	Mg, ммоль/л	P, ммоль/л	β -СТХ, нг/л	КЩФ, Ед/л
Нормальная йодная обеспеченность (100-199)	44	2,21 \pm 0,16	0,76 \pm 0,041	1,46 \pm 0,21	0,84 \pm 0,31	21,2 \pm 1,41
Легкая (50-99)	36	2,43 \pm 0,38 p=0,150	0,83 \pm 0,02 p<0,001	1,48 \pm 0,26 p=0,818	0,67 \pm 0,22 p=0,058	19,5 \pm 1,72 p=0,081
Средняя (20-49)	35	2,49 \pm 0,26 p=0,044 p ₁ =0,512	0,86 \pm 0,04 p=0,026 p ₁ =0,622	1,45 \pm 0,26 p=0,833 p ₁ =0,347	0,72 \pm 0,27 p=0,385 p ₁ =0,877	18,0 \pm 1,94 p<0,001 p₁=0,011
Тяжелая (<20)	17	2,35 \pm 0,34 p=0,023 p ₁ =0,347 p ₂ =0,534	0,88 \pm 0,05 p<0,001 p₁=0,016 p ₂ =0,708	1,47 \pm 0,28 p=0,869 p ₁ =0,903 p ₂ =0,317	0,68 \pm 0,36 p=0,061 p ₁ =0,893 p ₂ =0,375	15,7 \pm 2,42 p<0,001 p₁<0,001 p₂=0,013

Изменения метаболизма костной ткани и минерального обмена при йодном дефиците, вероятно, связаны со снижением функционального состояния щитовидной железы, что не противоречит имеющимся данным литературы.

Основным рецептором тиреоидных гормонов в костных клетках является изоформа TR α_1 , экспрессия которого в остеобластах примерно в 10 раз выше, чем рецептора TR β_1 , и мутация гена TR α_1 у мышей приводит к торможению

энхондрального окостенения, падению минерализации костей и задержке роста [238, 312].

В механизмах регулирующего действия йодированных гормонов ЩЖ на костную ткань обсуждаются также изменения активности тирониндейодиназ, интенсивности секреции гормонов других желез внутренней секреции (паращитовидной, гипофиза, половых), чувствительности и уровня тканевых рецепторов к ним [232, 238, 250, 298].

4.2 Стоматологическое здоровье взрослого населения региона

Согласно рекомендациям экспертов, репрезентативной группой для оценки стоматологического здоровья взрослого населения является возрастная группа 35-44 лет. Осмотр 331 пациента в возрасте 35-44 лет (244 женщин и 87 мужчин) показал, что дисфункция височно-нижнечелюстных суставов выявляется у 68,27%.

У большинства обследованных красная кайма губ и слизистая оболочка преддверия и полости рта была физиологической окраски, бледно-розовый цвет, у некоторых пациентов отмечались гиперемия, лёгкая отечность. Нормальная глубина преддверия установлена у 77,34%, мелкая – у 14,5%, глубокая – у 8,16%. Высокое прикрепление уздечки на нижней губе обнаружилось у 13,89%, низкое прикрепление на верхней губе – у 16,91%.

Из массы обследованных пациентов у 74,01% были обнаружены зубочелюстные аномалии, в том числе деформации – у 19,33%: вертикальные – у 56,25%, горизонтальные – у 18,75%, комбинированные – у 25,0%; аномалии окклюзии: медиальная – у 6,12%, дистальная – у 24,89%, трансверзальная – у 7,75%, вертикальная резцовая (открытый прикус) – у 10,2%, глубокая резцовая (глубокий прикус) – у 16,73%, сочетанные – у 35,1%. Аномалии зубных рядов и отдельных зубов были установлены у 25,3%, некариозные поражения зубов – у 30,2%, стираемость зубов – у 18,36%.

Оценка состояния твёрдых тканей зуба с использованием стандартных кодов и критериев показала, что распространённость кариеса зубов составляет 100%. В то же время интенсивность кариеса зубов по индексу КПУ имеет существенные различия у отдельных групп пациентов в зависимости от степени йодного дефицита (Таблица 20). В группе пациентов с нормальной йодной обеспеченностью (КЙМ 100-199 мкг/л) индекс КПУ составил $13,36 \pm 0,65$ баллов, в том числе компонент «К» – $3,07 \pm 0,484$, «П» – $4,25 \pm 0,41$, «У» – $6,05 \pm 0,556$. В группах лиц с разной степенью тяжести йодного дефицита показатели интенсивности кариеса колебались от высоких при йодной недостаточности лёгкой степени (КПУ $15,80 \pm 1,21$ баллов у женщин и $15,60 \pm 1,72$ баллов у мужчин) до очень высоких (КПУ $19,10 \pm 1,25$ баллов у женщин и $18,60 \pm 1,77$ баллов у мужчин) у пациентов с тяжёлой степенью йодного дефицита.

Результаты исследования показывают, что у пациентов с йодной недостаточностью статистически значимо более высокий уровень удалённых зубов, этот компонент определяется в диапазоне от $8,61 \pm 1,19$ до $10,01 \pm 1,06$ баллов в группах с разной степенью дефицита поступления микроэлемента. Это отражает высокую поражаемость зубов кариозным процессом взрослого населения, проживающего на территории с природной недостаточностью йода. Такому заключению не противоречат и результаты корреляционного анализа. Расчёт коэффициента ранговой корреляции по Спирмену выявил наличие обратной зависимости средней силы между концентрацией йода в моче и индексом КПУ, а также между КЙМ и компонентом «К», КЙМ и компонентом «У» (Таблица 21).

Полученные нами результаты исследования интенсивности кариеса и в группе пациентов с физиологическим уровнем обеспеченности йодом, и в целом по региону в среднем превышают данные, полученные при проведении третьего национального эпидемиологического обследования стоматологического здоровья населения России, завершённого в 2018 году в репрезентативной возрастной группе 35-44 лет [103]. Согласно этим данным, индекс КПУ по стране составляет 14,20, а компонент «К» – 2,99, «П» – 6,29, «У» – 4,92.

Таблица 20 – Распространенность и интенсивность кариеса зубов у пациентов зрелого возраста (35–44 лет) в группах с различной степенью тяжести йодного дефицита, $M \pm \sigma$

Критерии йододефицита (КЙМ, мкг/л)	Пол	n	Распростра- ненность, %	КПУ	Компоненты КПУ		
					К	П	У
Нормальная йодная обеспеченность (100–199)	ж	92	100	13,3±0,69	3,02±0,46	4,17±0,43	6,11±0,68
					22,71%	31,35%	45,94%
	м	48	100	13,5±0,62	3,16±0,53	4,40±0,36	5,94±0,32
					23,41%	32,59%	44,0%
	все	140	100	13,36±0,65	3,07±0,48	4,25±0,41	6,06±0,55
					22,98%	32,04%	44,98%
Легкая (50–99)	ж	65	100	15,8±1,21	3,52±0,51	2,93±0,47	9,35±1,22
				p<0,001	22,28%, p<0,001	18,54%, p<0,001	61,18%, p<0,001
	м	12	100	15,6±1,72	4,50±0,78	4,21±1,40	6,89±1,07
				p<0,001	28,84%, p<0,001	26,99%, p=0,388	44,17%, p=0,016
	все	77	100	15,77±1,29	3,75±0,560	3,13±0,612	8,67±1,196
				p<0,001	23,78%, p<0,001	19,8%, p<0,001	56,62%, p<0,001
Средняя (20–49)	ж	26	100	16,9±1,31	3,81±0,72	2,06±0,45	11,03±1,14
				p<0,001, p₁<0,001	22,54%	12,19%	65,27%
	м	9	100	17,0±1,34	4,80±1,42	5,22±0,58	6,99±1,03
				p<0,001, p₁<0,001	28,24%	30,71%	41,05%
					p<0,001, p₁=0,532	p<0,001, p₁=0,034	p=0,096, p ₁ =0,622

Критерии йододефицита (КЙМ, мкг/л)	Пол	n	Распростра- ненность, %	КПУ	Компоненты КПУ		
					К	П	У
	все	35	100	16,93±1,32 p<0,001, p1<0,001	4,06±0,900	2,87±0,483	10,00±1,112
					23,98% p<0,001, p1=0,038	16,95% p<0,001, p1=0,026	59,07% p=0,042, p1=0,147
Тяжелая (<20)	ж	26	100	19,1±1,25 p<0,001 p1<0,001, p2<0,001	4,78±0,86	4,27±0,98	10,06±1,06
					25,03%, p<0,001 p1<0,001, p2<0,001	22,36%, p=0,483 p1<0,001, p2<0,001	52,61%, p<0,001 p1<0,001, p2<0,001
	м	6	100	18,6±1,77 p<0,001 p1<0,001, p2=0,067	5,32±1,34	5,12±0,88	8,16±1,67
					28,60%, p<0,001 p1=0,037, p2=0,365	27,53%, p=0,044 p1=0,086, p2=0,742	43,87%, p<0,001 p1<0,001, p2<0,001
	все	32	100	19,01±1,34 p<0,001 p1<0,001, p2=0,067	4,88±0,951	4,43±0,961	9,70±1,17
					25,67%, p<0,001 p1=0,030, p2=0,045	23,30%, p=0,371 p1<0,001, p2=0,013	51,03%, p<0,001 p1<0,001, p2=0,833
Превышает норму (200 и более)	ж	35	100	15,2±1,34 p<0,001	4,13±0,96	3,18±0,69	7,85±1,07
					27,17%, p<0,001	20,92%, p<0,001	51,92%, p<0,001
	м	12	100	14,6±0,80 p=0,061	4,03±0,65	3,59±0,68	6,98±0,74
					27,60%, p=0,004	24,59%, p=0,002	44,81%, p=0,071
все	47	100	15,5±1,20 p=0,022	4,10±0,881	3,28±0,687	7,67±0,986	
				27,24%, p=0,002	21,79%, p=0,001	50,97%, p=0,036	
Итого		331	100	15,08±1,02	3,65±0,640	3,68±0,630	7,68±0,884
					24,47%	24,55%	50,98%

Таблица 21 – Коэффициенты ранговой корреляции (r_s) между выраженностью йододефицита (КЙМ) и стоматологическими индексами у взрослого населения (35-44 лет) в йододефицитном регионе

Показатели	Индексы						
	КПУ	компоненты, КПУ			КПИ	РМА	ОНИ-S
		К	П	У			
КЙМ	-0,62 p=0,034	-0,54 p=0,037	-0,11 p=0,704	-0,66 p=0,027	-0,77 p=0,021	-0,39 p=0,273	-0,48 p=0,046

Состояние тканей пародонта оценивали, используя индексы РМА и КПИ (Таблица 22). Комплексный периодонтальный индекс включает наличие болезней пародонта, таких как патологическая подвижность зуба, поддесневой камень, десневой и пародонтальный карманы, кровоточивость, а также такой фактор риска, как зубной налёт.

Таблица 22 – Состояние тканей пародонта взрослого населения (35-44 лет) в группах с различной степенью тяжести йододефицита, Me [Q_1 - Q_3]

Критерии йододефицита (КЙМ, мкг/л)	Пол	n	Стоматологические индексы	
			КПИ	РМА, %
Нормальная йодная обеспеченность (100-199)	ж	92	1,45 [1,10-2,15]	33,3 [21,9-43,4]
	м	48	1,37 [1,12-2,37]	31,3 [22,4-44,8]
	все	140	1,42 [1,1-2,22]	32,6 [22,1-42,8]
Легкая (50-99)	ж	65	1,94 [1,39-2,75], p<0,001	42,4 [37,2-48,3], p<0,001
	м	12	4,89 [1,50-2,62], p<0,001	47,7 [41,6-55,2], p<0,001
	все	77	1,93 [1,41-2,73], p<0,001	43,2 [37,9-49,4], p<0,001
Средняя (20-49)	ж	26	2,72 [1,98-3,58], p<0,001, p₁=0,036	49,6 [35,8-54,2], p<0,001, p₁=0,047
	м	9	2,91 [2,70-3,62], p<0,001, p₁=0,043	54,7 [44,6-65,2], p<0,001, p₁=0,066
	все	35	2,76 [2,21-3,59], p<0,001, p₁=0,039	50,9 [38,1-55,9], p<0,001, p₁=0,050

Критерии йододефицита (КЙМ, мкг/л)	Пол	n	Стоматологические индексы	
			КПИ	РМА, %
Тяжелая (<20)	ж	26	3,26 [2,64-4,04], p<0,001 p₁=0,036, p₂=0,279	55,8 [44,6-65,2], p<0,001 p₁=0,004, p₂=0,083
	м	6	3,42 [2,95-3,76], p<0,001 p₁=0,044, p₂=0,463	65,9 [55,2-67,5], p<0,001 p₁=0,034, p₂=0,038
	все	32	3,29 [2,70-3,99], p<0,001 p₁=0,039, p₂=0,048	57,7 [46,6-65,6], p<0,001 p₁=0,009, p₂=0,044
Превышает норму (200 и более)	ж	35	2,78 [2,38-3,61], p<0,001	51,2 [45,2-59,7], p<0,001
	м	12	2,52 [1,78-3,03], p<0,001	52,4 [43,1-38,1], p<0,001
	все	47	2,71 [2,23-3,46], p<0,001	51,5 [44,7-54,2], p<0,001

Как видно, согласно уровню медианы КПИ, у отдельных групп обследованных йодная недостаточность оказывает негативное влияние на состояние тканей пародонта. В клинических группах наблюдения с йододефицитом индекс КПИ статистически значимо выше, чем в группе без йододефицита. Значение КПИ растет по мере нарастания тяжести недостаточности йода.

Так, КПИ в группе лиц с лёгкой степенью йодного дефицита составляет 1,93 [1,41-2,73] баллов, что соответствует лёгкой степени поражения тканей пародонта, а в группе обследованных с йодным дефицитом средней степени тяжести – 2,76 [2,21-3,59] баллов ($p=0,039$), с йододефицитом тяжёлой степени – 3,29 [2,70-3,99] баллов ($p=0,048$). Зависимость состояния тканей пародонта от обеспеченности йодом подчёркивают и результаты расчёта ранговой корреляции между КЙМ и индексом КПИ, составляющим $r_s = -0,77$ ($p=0,021$), характеризую сильную отрицательную зависимость (см. Таблица 21).

Оценка состояния по индексу РМА свидетельствует о том, что у всех групп обследуемых обнаруживается, в целом, наличие гингивита средней степени тяжести. Исключение составляет небольшая группа мужчин из восьми пациентов с тяжёлым йодным дефицитом, у которых выявился гингивит тяжёлой степени. Приведённые данные показывают также закономерное увеличение уровня индекса

РМА по мере нарастания тяжести дефицита йода. Однако корреляционный анализ при этом выявил наличие статистически незначимой слабой взаимосвязи между концентрацией йода в моче и индексом РМА: $r_s = -0,32$, $p = 0,273$ (см. Таблица 21).

Для характеристики состояния гигиены полости рта нами был использован упрощённый индекс Грина-Вермиллиона (ОНИ-S). В группах лиц с адекватной обеспеченностью йодом, йодным дефицитом лёгкой степени и избыточным потреблением йода медиана индекса ОНИ-S указывает на удовлетворительное гигиеническое состояние полости рта (Таблица 23).

Таблица 23 – Гигиеническое состояние полости рта у взрослого населения (35-44 лет) с различной обеспеченностью йодом, Me [Q₁-Q₃]

Критерии йододефицита (КЙМ, мкг/л)	пол	n	ОНИ-S, баллы
Нормальная йодная обеспеченность (100–199)	ж	92	1,02 [0,62-1,12]
	м	48	1,08 [0,73-1,47]
	все	140	1,04 [0,66-1,24]
Легкая (50–99)	ж	65	1,41 [1,16-1,75], p=0,036
	м	12	1,60 [1,38-1,90], p=0,032
	все	77	1,44 [1,19-1,77], p=0,035
Средняя (20–49)	ж	26	1,92 [1,42-2,29], p=0,017 , p₁=0,034
	м	9	1,87 [1,51-2,03], p=0,037 , p₁=0,095
	все	35	1,91 [1,44-2,22], p=0,018 , p₁=0,038
Тяжелая (<20)	ж	26	2,37 [1,94-2,71], p<0,001 , p₁=0,008 , p₂=0,042
	м	6	1,98 [1,72-2,46], p=0,024 , p₁=0,046 , p₂=0,258
	все	32	2,30 [1,99-2,66], p<0,001 , p₁=0,035 , p₂=0,122
Превышает норму (200 и более)	ж	35	1,57 [1,41-1,79], p=0,026
	м	12	1,50 [1,1-1,68], p=0,034
	все	47	1,55 [1,33-1,76], p=0,031

В группах с недостаточным обеспечением йода средней тяжести и тяжёлой степени гигиеническое состояние полости рта у всех обследуемых неудовлетворительное. ОНИ-S составляет от 1,87 до 2,37 баллов. Йододефицит,

таким образом, способствует снижению гигиенического состояния полости рта. Это подтверждается также выявлением отрицательной корреляции средней силы между КЙМ и индексом ОНІ-S (см. Таблица 21).

Анализ результатов определения индексов КПУ, КПИ, РМА и ОНІ-S, а также динамика изменений в зависимости от степени тяжести йодного дефицита позволяют прийти к заключению, что недостаточность поступления йода отрицательно отражается на стоматологическом здоровье взрослого населения, проживающего на территории со сниженным содержанием йода в почве и воде. Со значительной долей вероятности можно предположить, что негативное влияние йододефицита в основном связано с функциональным состоянием щитовидной железы, хотя спектр йододефицитной патологии, с одной стороны, значительно шире [12, 90], с другой, гипофункции щитовидной железы, как и распространённости развития стоматологической патологии, может способствовать и неблагоприятная окружающая среда, включая производственные факторы, бактериальное загрязнение воды, дисбаланс ряда микроэлементов и другие [43].

О влиянии гипофункции ЩЖ на показатели стоматологического статуса, распространённость стоматологических заболеваний указывают не только данные литературы, результаты изучения содержания гормонов тиреоидной системы в периферической крови в зависимости от степени тяжести йодной недостаточности (см. Таблицы 8, 9), но и данные расчёта ранговой корреляции стоматологических индексов от уровня в плазме крови обследуемых ТТГ и сТ₄ (Таблица 24).

Таблица 24 – Корреляционная зависимость (r_s) стоматологических индексов от содержания в плазме крови тиреотропного гормона и свободного тироксина у взрослого населения (35-44 лет)

Гормоны	Стоматологические индексы			
	КПУ	КПИ	РМА	ОНІ-S
ТТГ	0,68, p=0,038	0,72, p=0,026	0,44, p=0,133	0,56, p=0,033
сТ ₄	-0,54, p=0,036	-0,71, p=0,019	-0,38, p=0,066	-0,42, p=0,047

Между уровнем секреции тиреотропина и стоматологическими индексами взрослого населения (35-44 лет) имеется прямая корреляция слабой (РМА) и средней силы (КПУ, КПИ, ОНІ-S), а уровнем свободного тироксина и этими же индексами также выявляется корреляционная зависимость слабой (РМА, ОНІ-S) и средней силы (КПУ, КПИ), но только обратная.

Совершенно очевидно, что ткани ротовой полости находятся под регулирующим воздействием различных секретов желез внутренней секреции, в том числе ЩЖ, которые влияют на функциональное состояние слюнных желёз, фосфорно-кальциевый обмен, участвуют в костном ремоделировании, изменяют концентрацию цитокинов и факторов роста. Исследования показывают, что 40% случаев остеопороза сопровождается хроническим генерализованным пародонтитом, тогда как только 12,5% пациентов того же возраста с сохраненной минеральной плотностью костной ткани диагностируется патология пародонта [57]. При системном остеопорозе в деструктивный процесс довольно быстро вовлекается челюсть, и воспалительная фаза поражения тканей пародонта чаще наблюдается на фоне резорбции межальвеолярных перегородок [16, 204].

В этой связи были проведены целенаправленные клинические и экспериментальные исследования, имеющие целью оценить состояние костной ткани при гипофункции щитовидной железы, вызванной йодным дефицитом. Эксперименты были проведены на 26 самцах белых половозрелых крыс массой тела 200-230 г. У крыс опытной группы моделировали гипотиреоз путём введения в желудок с помощью металлического зонда мерказолила (тиамазола) ежедневно из расчёта 25 мг/кг массы тела в течение 3-х недель [41]. Крысам контрольной группы вводили физиологический раствор. На 22-е сутки животных выводили из эксперимента эвтаназией под лёгким эфирным наркозом. В плазме крови определяли содержание кальция, фосфора, магния калориметрическим методом наборами реагентов HUMAN (Германия), маркёров ремоделирования кости – С-концевых телопептидов коллагена типа I (β -СТХ), активность костной щелочной фосфатазы (КЩФ), ТТГ, общий и свободный тироксин, общий трийодтиронин, тестостерон, лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны,

паратгормон, интерлейкин-1бета (ИЛ-1 β) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α).

Для морфологической характеристики костной ткани и структурных изменений тканей зуба и пародонта исследовались кусочки бедренной кости и костной ткани нижней челюсти с зубом.

Трехнедельная затравка подопытных животных тиреостатиком вызвала у них гипофункцию ЩЖ (Таблица 25), что выражалось в статистически значимом снижении уровня ее гормонов на фоне повышения уровня тиреотропина.

Результаты оценки в сыворотке крови показателей минерального обмена и ремоделирования костной ткани (Таблица 26) демонстрируют, что развитие мерказолилового гипотиреоза характеризуется тенденцией к снижению содержания кальция и фосфора и повышению магния.

Таблица 25 – Содержание гормонов тиреоидной системы в плазме крови самцов крыс при интоксикации тиамазолом (мерказолилом) в ежедневной дозе 2,5 мг/100 г массы в течение 21-х суток, $M \pm m$

Гормоны	Группа		p
	контрольная, n=10	опытная, n=16	
ТТГ, мМЕ/л	1,11 \pm 0,10	1,98 \pm 0,09	0,007
оТ ₄ , нмоль/л	76,60 \pm 3,33	60,40 \pm 2,43	0,036
оТ ₃ , нмоль/л	3,11 \pm 0,19	1,75 \pm 0,11	0,005
сТ ₄ , пмоль/л	15,20 \pm 1,68	10,60 \pm 2,16	0,002

Содержание маркера резорбции костной ткани С-концевых телопептидов коллагена типа I у крыс опытной группы снижается незначительно, не достигая статистической достоверности, а маркер костеобразования – активность костной щелочной фосфатазы уменьшается статистически значимо. Эти данные характеризуют нарушение костного ремоделирования со значительным замедлением фазы формирования костной ткани, что приводит к изменениям

структуры костной ткани, которые обнаруживаются при её гистологическом изучении.

Таблица 26 – Содержание в плазме крови показателей минерального обмена и маркеров ремоделирования костной ткани у самцов крыс с экспериментальным гипотиреозом, $M \pm m$

Показатели	Группа самцов крыс		p
	контрольная, n=10	опытная, n=16	
Са общий, ммоль/л	2,24±0,09	2,21±0,16	>0,5
P, ммоль/л	1,81±0,05	1,74±0,06	>0,5
Mg, ммоль/л	0,86±0,06	0,88±0,053	>0,5
β-СТХ, нг/мл	0,87±0,06	0,78±0,04	>0,1
КЩФ, Е/л	6,10±0,46	4,80±0,36	<0,05

У крыс контрольной группы (Рисунок 8) кортикальная кость представлена развитой сетью разнонаправленных гаверсовых каналов различного калибра. Под надкостницей и эндостом параллельно поверхности кости располагаются наружный и внутренние слои компактного вещества, образованные системой костных пластинок. Остеоциты, располагающиеся между наружными и внутренними общими пластинками, имеют отростчатую форму. Остеоны между собой соединены вставочными пластинками. В центре остеона располагаются кровеносные сосуды, встречаются прободающие каналы.

Диафизы трубчатых костей при экспериментальном гипотиреозе претерпевают значительные изменения. Толщина стенки бедренной кости неравномерная, отмечается чередование достаточно толстого участка с участком истончения кости. Особенно значительным изменениям подвергаются цементирующие (спайные) линии, расположенные между общими пластинками и остеонами, а также между пакетами костных пластинок (Рисунок 9).

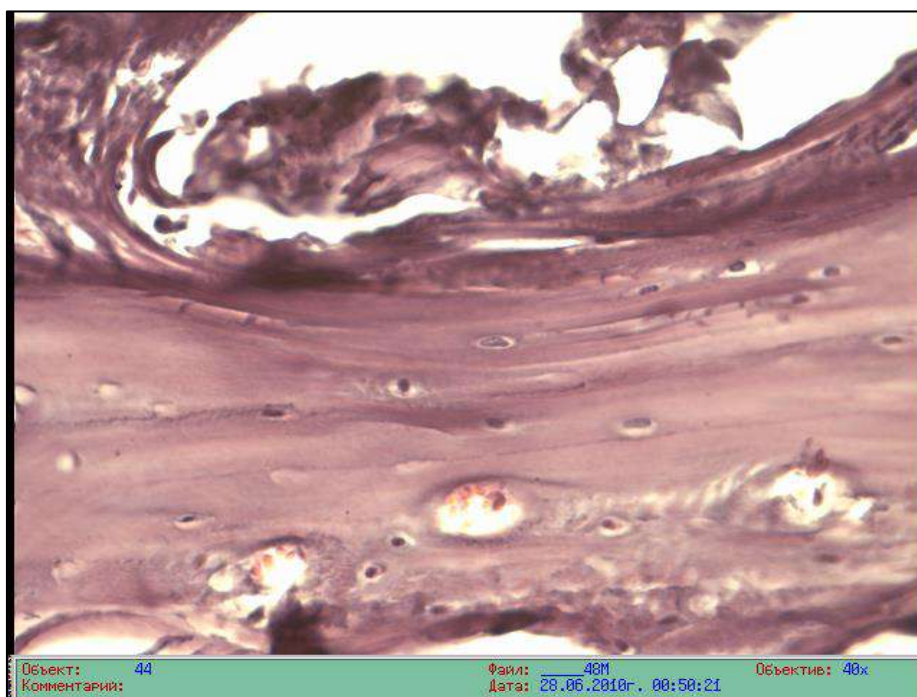


Рисунок 8 – Надкостница, компактная кость и эндост диафиза трубчатых костей контрольной группы крыс.

Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото, ОК10, об. 40.

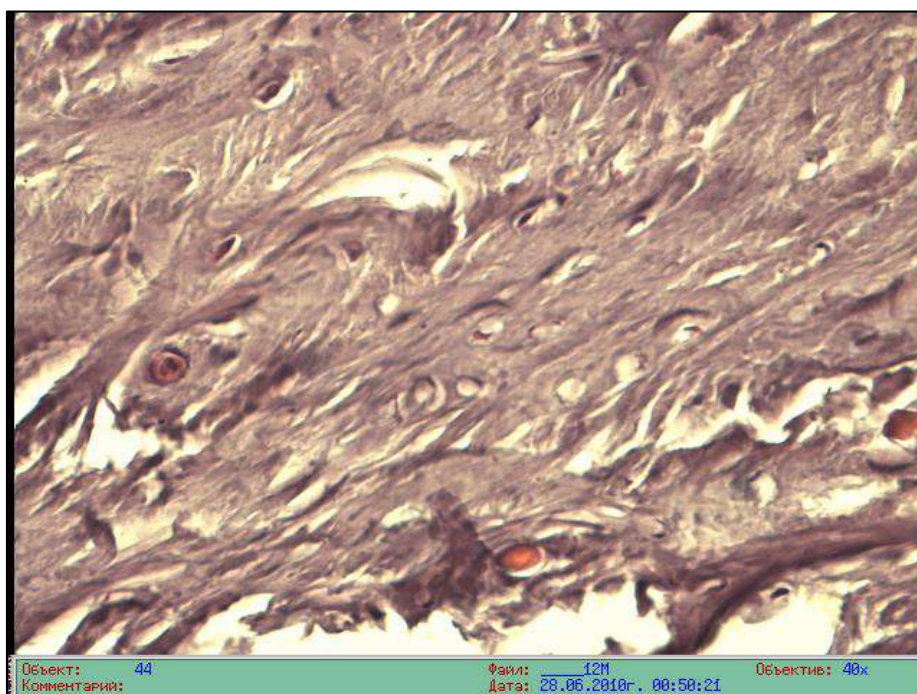


Рисунок 9 – Расширение цементирующих линий трубчатых костей при гипотиреозе подопытных крыс.

Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото, ОК10, об. 40

Обнаруживается потеря массы костной ткани. Костные пластины, объединённые в костные пакеты, местами имеют светлые зоны, местами отслаиваются друг от друга, указывая на наличие дистрофических изменений с деминерализацией костной ткани. Встречаются деформированные участки общих (генеральных) пластинок (Рисунок 10). Выявляются признаки нарушения процессов формирования костной ткани (костеобразования), которые проявляются очаговыми изменениями массы костных структур. При этом наблюдается сужение просветов остеонов (Рисунок 11). В целом, у животных опытной группы с экспериментальным гипотиреозом в костной ткани наблюдаются изменения, характерные для диспластического остеопороза.

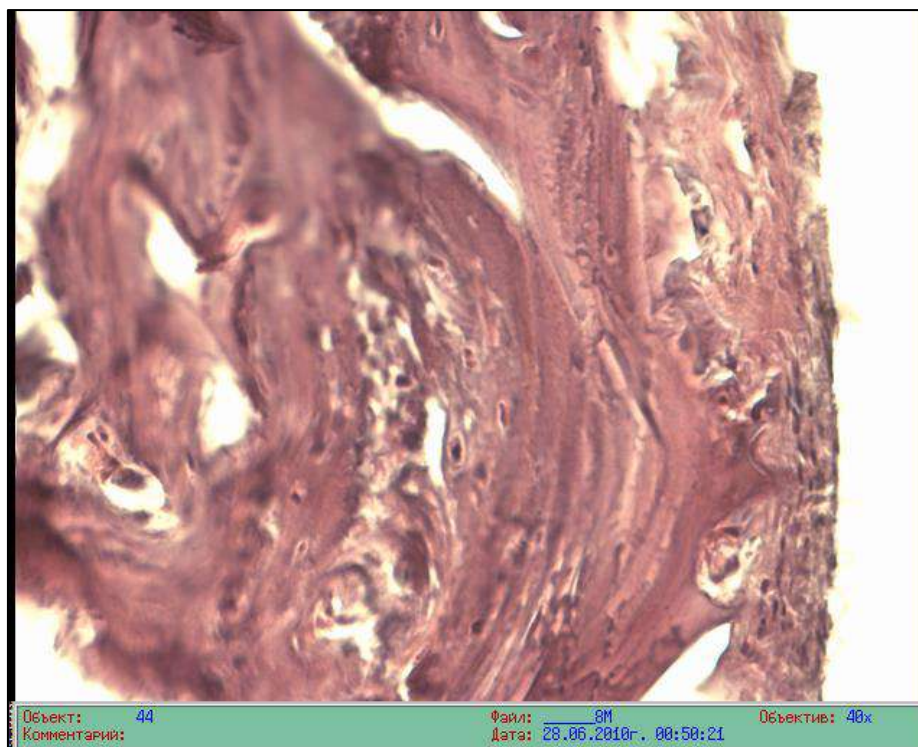


Рисунок 10 – Зона деформации структур трубчатых костей при гипотиреозе подопытных крыс.

Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото, ОК10, об. 40.

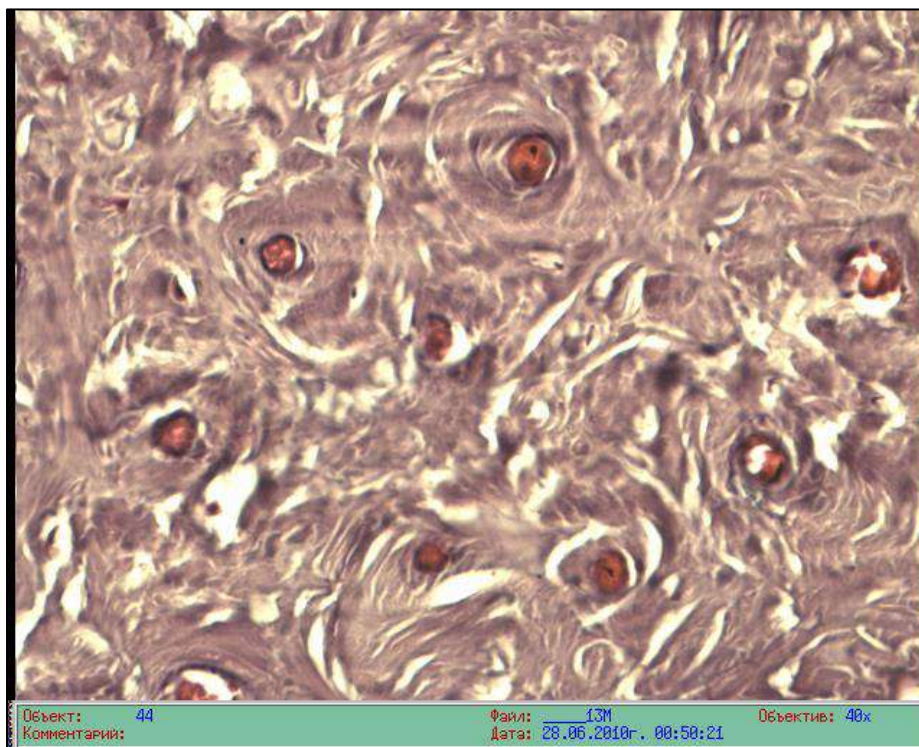


Рисунок 11 – Сужение просветов остеонов с нарушениями спаивающих линий трубчатой кости при гипотиреозе подопытных крыс. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото, ОК10, об. 40.

В литературе имеются данные о непосредственном действии тиреоидных гормонов на костную ткань [130, 157, 238]. Так, установлена статистически значимая корреляция между уровнем такого маркера костеобразования, как остеокальцин, и свободным тироксином, что указывает на прямое влияние тиреоидных гормонов на функции остеобластов [322]. Показано, что T_3 оказывает действие на остеобласты через сигнальную систему ядерных рецепторов ($TR-\alpha_1$, $TR-\beta_1$, $TR-\alpha_2$), индуцируя экспрессию лиганда рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL) с последующим связыванием и активацией рецептора RANKL на предшественниках остеокластов, приводящими к стимуляции остеокластогенеза [309].

Влияние на метаболизм костной ткани и минеральный обмен тиреоидные гормоны, вероятно, осуществляют и косвенным путём, оказывая действие на другие системные гормоны и тканевые регуляторные факторы. Изучение уровня некоторых гормонов и цитокинов в плазме крови крыс с мерказолиловым

гипотиреозом свидетельствует о влиянии тиреоидных гормонов на гормональный статус организма (Таблица 27).

Таблица 27 – Содержание некоторых гормонов и цитокинов в плазме крови у самцов крыс при экспериментальном мерказолиловом гипотиреозе, $M \pm m$

Гормоны и цитокины	Группа самцов крыс		p
	контрольная, n=10	опытная, n=16	
Паратиреоидный гормон нг/мл	16,40±0,22	22,10±0,19	0,003
Тестостерон, нмоль/л	23,60±0,88	20,50±0,72	0,048
Фолликулостимулирующий гормон, МЕ/л	2,86±0,11	3,70±0,24	0,024
Лютеинизирующий гормон, МЕ/л	2,26±0,19	2,98±0,16	0,051
ИЛ-1β, пг/мл	12,10±1,07	18,70±0,81	0,036
ИЛ-6, пг/мл	15,20±0,48	18,20±0,39	0,05
ФНОα, пг/мл	15,90±0,70	23,10±0,91	0,026

У крыс опытной группы статистически значимо повышены исследуемые показатели (ПТГ, ФСГ, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНОα), кроме основного полового гормона в мужском организме – тестостерона. Повышение уровня гонадотропных гормонов на фоне некоторого снижения концентрации тестостерона свидетельствует о том, что у крыс опытной группы при гипотиреозе сохраняется центральная регуляция синтеза и секреции андрогенов и физиологических реципрокных отношений между компонентами гормональной оси гипоталамус-гипофиз-гонады. Кроме того, снижение секреции андрогенов, оказывающих анаболический эффект на костную ткань, характеризует негативный эффект их недостаточности на процессы остеогенеза (костеобразования) в процессах ремоделирования костной ткани.

Повышение секреции паратгормона при гипотиреозе некоторые авторы [80] рассматривают как адаптационную реакцию на замедление костного ремоделирования с развитием гипокальцемии, а также увеличение уровня кальцитриола, наблюдаемое при этих состояниях. Тиреоидные гормоны оказывают сложное влияние на обмен фосфора, увеличивая фосфатурию и

одновременно повышая его почечную реабсорбцию [238]. Не случайно данные литературы относительно метаболизма фосфатов при гипертиреозе противоречивы. Помимо установленного контррегуляционного феномена между йодированными гормонами щитовидной железы и паратгормоном, показано, что T_3 и кальцитриол синергично действуют на остеокластогенез [257]. Имеются также данные об изменении под влиянием трийодтиронина уровней соматотропного гормона и инсулиноподобных факторов роста, рецепторов витамина D, эстрогенов и андрогенов [69, 232, 233, 238, 257].

У животных с мерказалиловым гипотиреозом в плазме крови увеличивается содержание провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α . Провоспалительные цитокины в костной ткани индуцируют образование матричных металлопротеиназ, тормозят синтез их ингибиторов, повышают продукцию RANKL, тормозят миграцию и дифференцировку остеобластов, вызывают апоптоз остецитов и активируют остеокластогенез и функцию остеокластов, стимулируют разрушение кости [171, 220, 238, 266, 270, 313].

Таким образом, результаты проведённых исследований с моделированием йододефицитного гипотиреоза у крыс демонстрируют дискоординацию костного ремоделирования с преимущественным снижением процессов костеобразования, негативно влияющих на гистологическую структуру костной ткани. Патогенетические механизмы нарушения костного метаболизма могут быть связаны не только с непосредственным регулирующим влиянием йодированных гормонов щитовидной железы на остеобласты и остеокласты, но и с другими опосредованными механизмами их действия.

Экспериментальный гипотиреоз вызывал у животных изменения структуры тканей зуба и пародонта. У контрольной группы крыс определялась типичная структура поддерживающего аппарата зуба (Рисунок 12). Бесклеточный цемент покрывает поверхность края зуба в виде тонкого слоя и состоит из обезызвлённого межклеточного вещества. В него внедряются волокна периодонтальной связки. Другим концом коллагеновые пучки, заполняющие периодонтальную щель, входят в альвеолярную кость. Между толстыми пучками

периодонтальной связки располагается рыхлая соединительная ткань с кровеносными сосудами и нервными окончаниями.

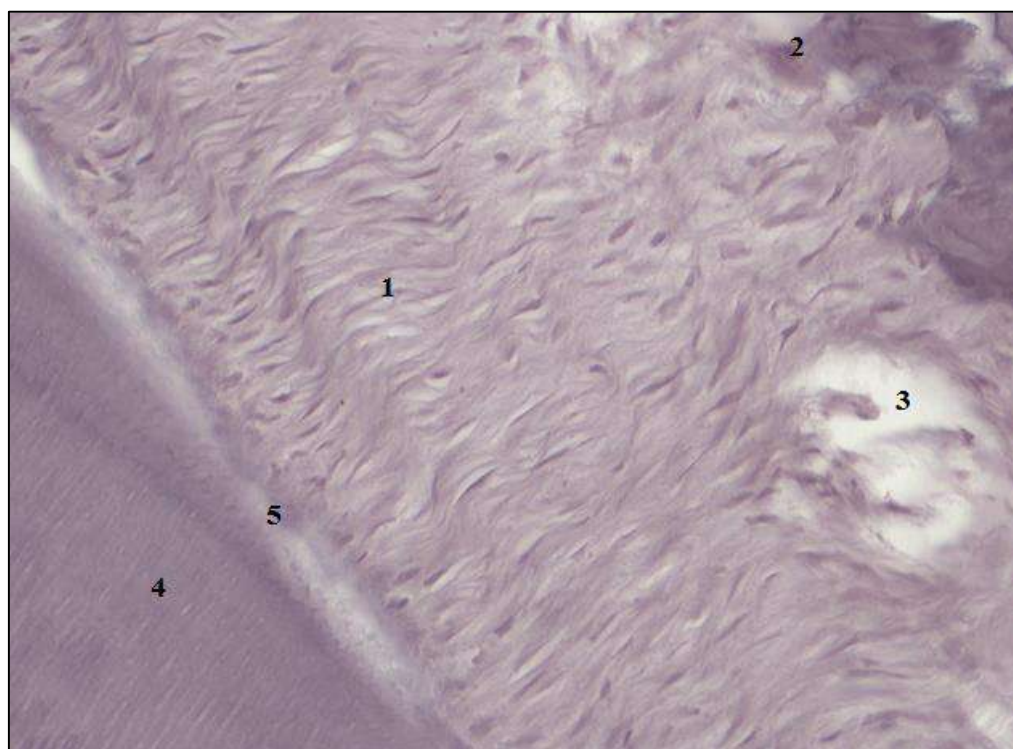


Рисунок 12 – Компоненты поддерживающего аппарата зуба: 1 – периодонтальная связка, 2 – альвеолярная кость, 3 – кровеносный сосуд, 4 – дентин и 5 – цемент контрольной группы животных.

Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото, 10×40.

Пульпа характеризуется обилием кровеносных сосудов (Рисунок 13), образована рыхлой соединительной тканью. Её периферический слой содержит одонтобласты, тесно контактирующие между собой и располагающиеся в несколько рядов. С апикального конца одонтобластов отходят отростки, проникающие в дентинные каналы. В дентине зуба имеются дентинные трубочки, идущие радиально, обуславливая её исчерченность.

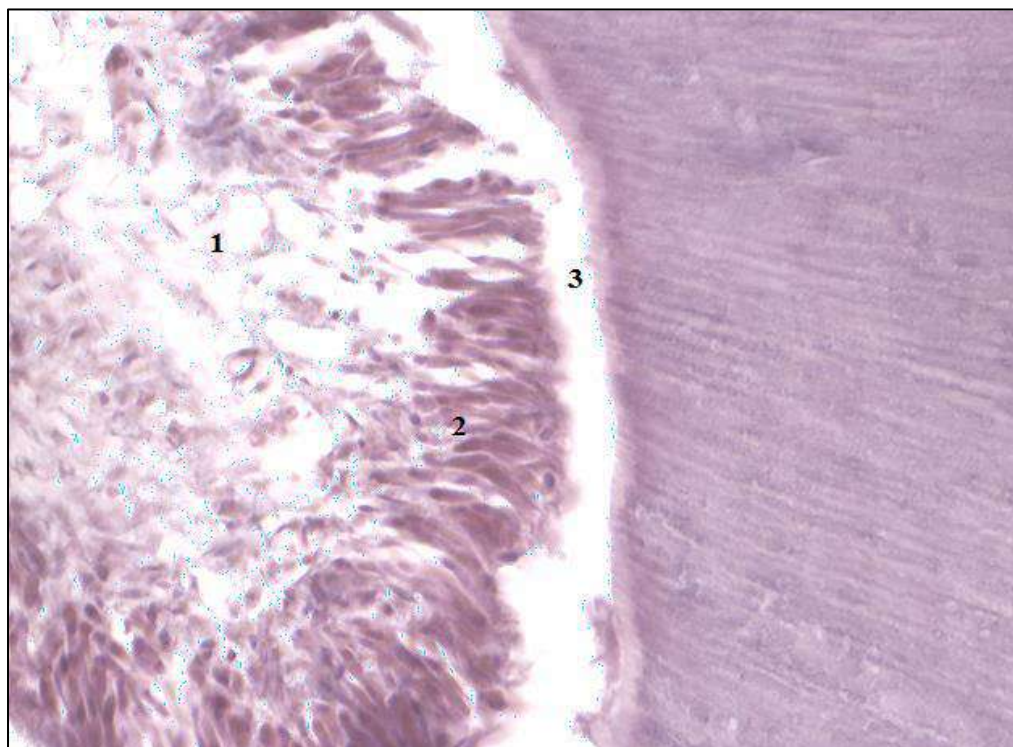


Рисунок 13 – Пульпа (1), одонтобласты (2), предентин (3) и дентинные трубочки (4) зуба у крысы контрольной группы.

Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото, 10×40.

У животных с гипотиреозом определённых изменений в эмали зубов не обнаруживается. Изменения наблюдаются в расположении одонтобластов (Рисунок 14). Ядра одонтобластов частично внедрены в дентинные канальцы, которые в начальных отделах около пульпы несколько расширены. Ядра клеток вытянутой формы и располагаются на различной глубине. Обнаруживаются зоны очаговой деминерализации и разрушения дентина с неровными поверхностями. Такие явления характерны для деструктивных процессов, которые обнаруживаются в отдельных участках дентина (Рисунок 15).

Структурным изменениям у животных опытной группы подвержен и поддерживающий аппарат зуба, особенно в местах прикрепления периодонтальной связки. Эти участки корня зуба и поверхности зубной альвеолы проявляют резкую базофилию, достигающую значительной толщины и плотности по окрашиваемости (Рисунок 16) и характеризующую нарушения метаболизма пародонта.

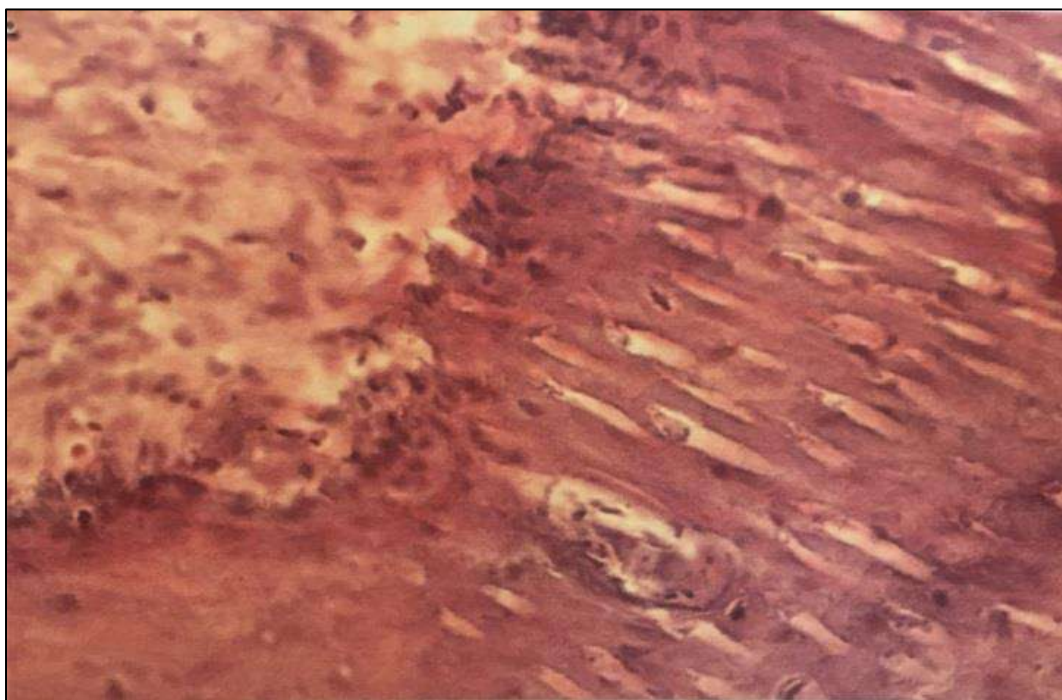


Рисунок 14 – Ядра одонтобластов в дентинных канальцах зуба крыс опытной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото, 10×40.

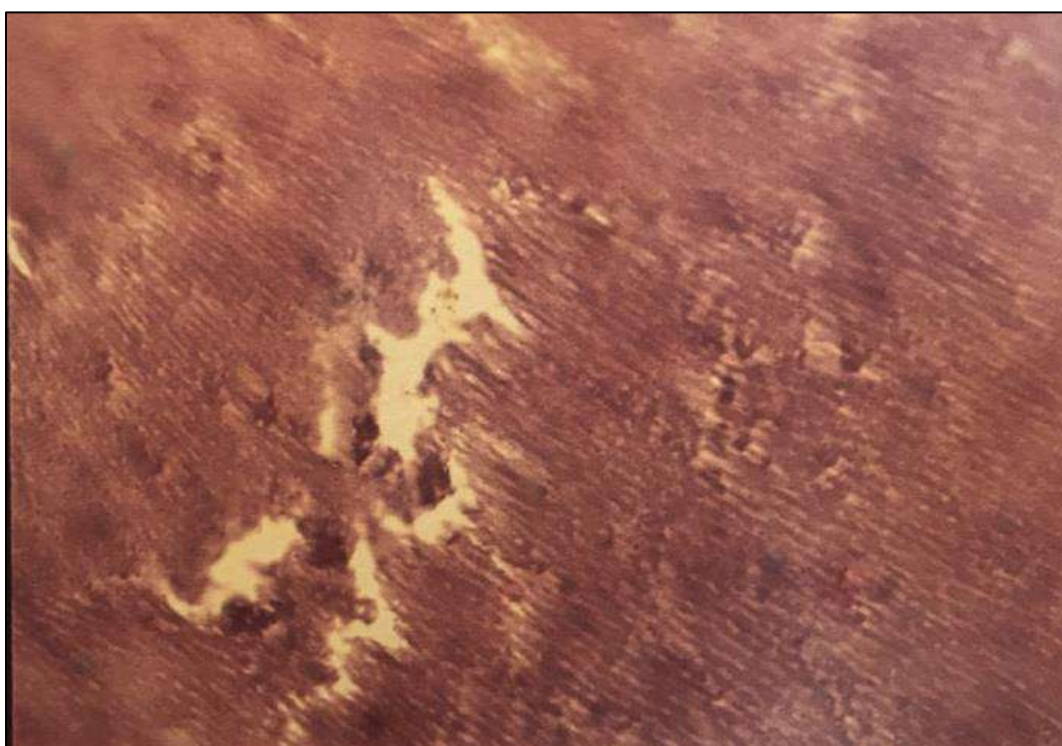


Рисунок 15 – Деминерализация дентина у крысы с экспериментальным гипотиреозом. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото, 10×40.

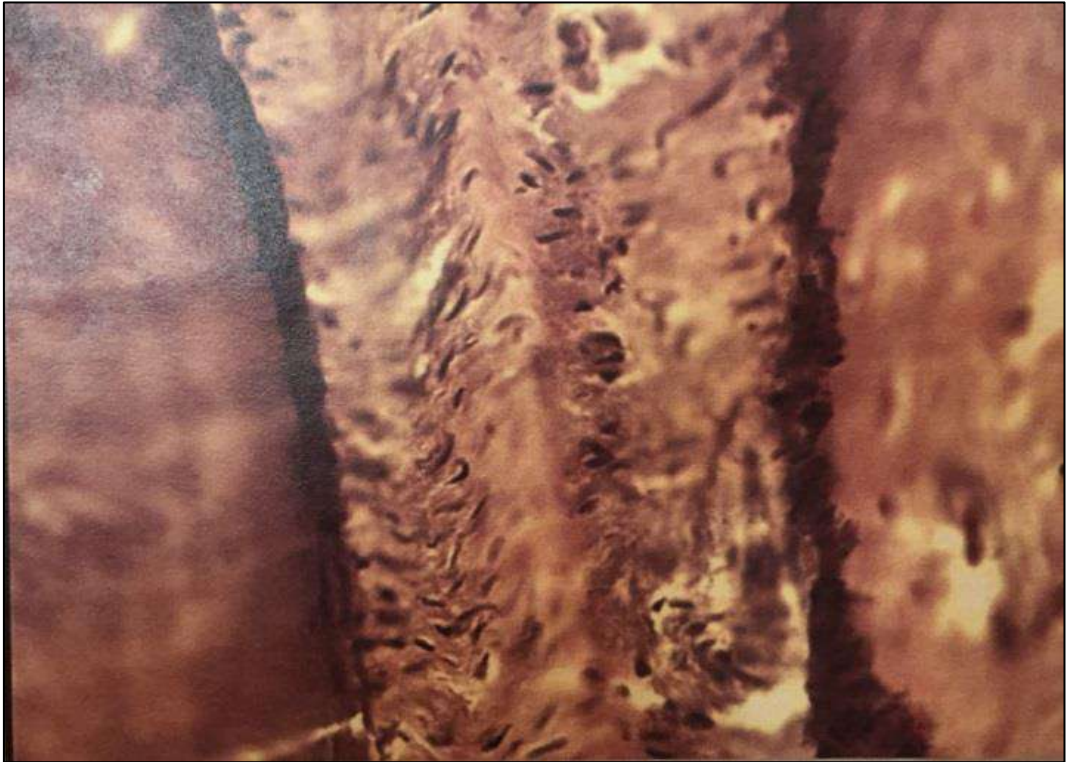


Рисунок 16 – Выраженная базофильная зона корня зуба и поверхности зубной альвеолы крысы с гипотиреозом: 1 – периодонтальная связка, 2 – альвеолярная кость, 3 – кровеносный сосуд, 4 – дентин и 5 – цемент контрольной группы животных.

Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото, 10×40.

Для отдельных участков костной структуры нижней челюсти также характерны послойные зоны минерализации зубной альвеолы. Значительным деструктивным процессам подвергается пульпа зуба, особенно в зоне многорядно расположенных одонтобластов и участков нахождения предентина. Зоны разрушения предентина нередко достигают значительных размеров, деструкция и деминерализация охватывает зону прилегающего дентина с образованием полостей с неровными краями и большой ширины, заполненных тканевой жидкостью (Рисунок 17). Все эти данные характеризуют существенные изменения морфологического строения зубов и их поддерживающего аппарата при гипотиреозе, развивающемся при интоксикации мерказолилом.

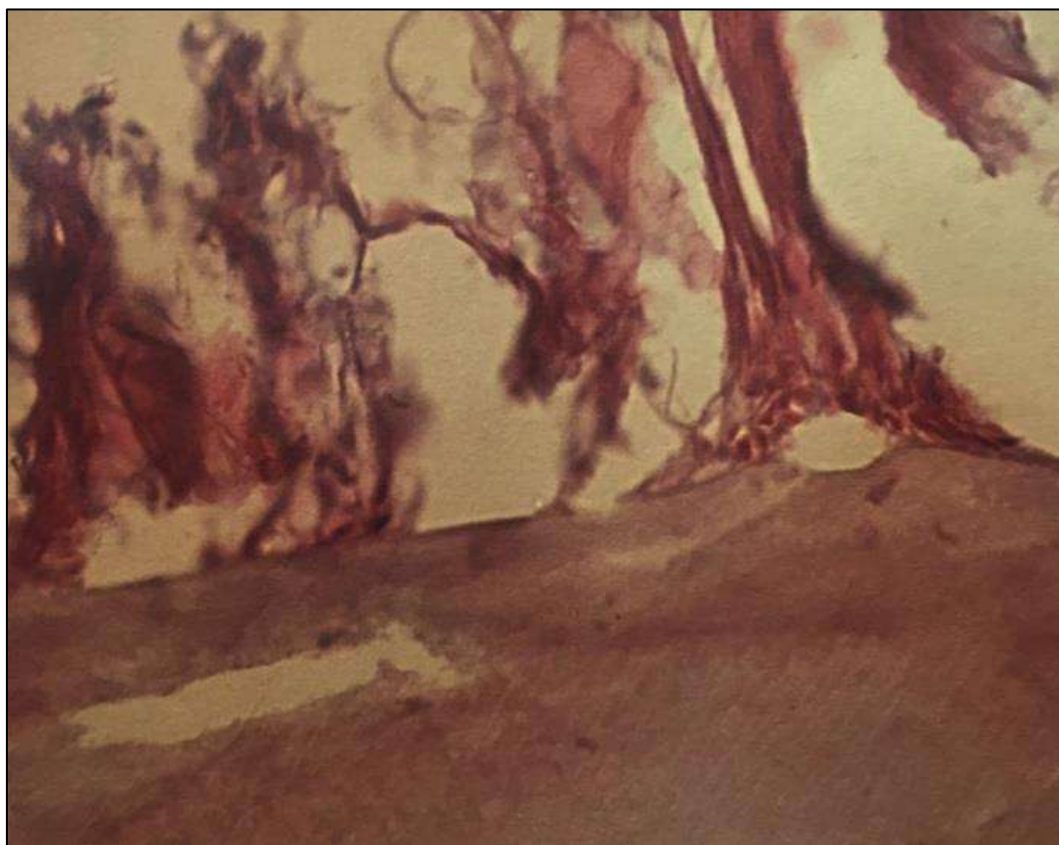


Рисунок 17 – Вакуолизация одонтобластов пульпы зуба крысы при гипотиреозе. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото, 10×40.

Изучение методом количественной ультрасонометрии костной прочности на середине диафиза большеберцовой кости (midshaft tibia) и на нижней трети дистального отдела лучевой кости недоминантной руки (distal radius), а также позвонков поясничного отдела позвоночника (L_1 - L_4) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДХА) показало, что МПКТ у лиц с йодной недостаточностью, как у женщин, так и у мужчин статистически значимо меньше, чем в группах с нормальной обеспеченностью этим микроэлементом (100-199 мкг/л) во всех точках измерения (Таблица 28, 29).

Результаты измерения МПКТ позвонков (L_1 - L_4) поясничного отдела также показали, что при недостаточном обеспечении организма йодом наблюдается снижение костной прочности (Таблица 30). Медиана МПКТ позвонков поясничного отдела позвоночника в группах с йододефицитом определяется в

пределах от -1,14 [-0,41; -1,96] до -2,43 [-1,72; -3,11] SD, отражая развитие остеопении.

Таблица 28 – Состояние костной прочности (Z-критерий) у взрослого населения (35-44 лет), проживающего в регионе с природной недостаточностью йода, Me [Q₁; Q₃]

Критерии йододефицита (КЙМ, мкг/л)	пол	п	Z-score midshaft tibia, SD	Z-score distal radius, SD
Нормальная йодная обеспеченность (100-199)	ж	92	0,26 [0,33; -0,11]	-0,22 [0,29; -0,40]
	м	48	0,27 [0,42; -0,14]	0,11 [0,41; -0,16]
Легкая (50-99)	ж	65	-0,66 [0,23; -1,10] p=0,026	-0,82 [0,40; -2,11] p=0,022
	м	12	-0,12 [0,38; -1,5] p=0,058	-0,40 [0,21; -1,40] p=0,037
Средняя (20-49)	ж	26	-2,31 [-0,83; -2,32] p<0,001, p₁=0,017	-1,52 [-0,74; -2,72] p<0,001, p=0,022
	м	9	-1,44 [-0,36; -2,30] p=0,025, p₁=0,166	-1,28 [-0,4; -1,80] p=0,016, p₁=0,042
Тяжелая (<20)	ж	26	-2,31 [-0,85; -2,82] p<0,001 p₁<0,001, p₂=0,044	-2,04 [-0,84; -3,11] p<0,001 p₁<0,001, p₂=0,045
	м	6	-2,10 [-1,1; -2,66], p<0,001 p₁=0,019, p₂=0,047	-1,84 [-0,4; -2,48] p<0,001 p₁=0,002, p₂=0,284
Превышает норму (200 и более)	ж	35	-1,71 [-0,58; -2,14] p<0,001	-1,42 [-0,68; -2,01] p<0,001
	м	12	-0,88 [-0,22; -1,42] p=0,042	-0,6 [-0,33; -1,38] p=0,031

Анализ результатов исследований МПКТ показал, что у женщин в возрасте 35-44 лет в 23,1% случаев выявляется снижение МПКТ до -2,5 SD и ниже, что соответствует остеопорозу с высоким риском низкоинтенсивных переломов [140].

Умеренный риск низкоинтенсивных переломов, сопровождающий остеопению (уровень МПКТ от -1,0 до -2,5 SD), отмечается у 34,6% женщин. В общей массе обследованных снижение минеральной плотности костной ткани с развитием остеопенического синдрома регистрируется среди взрослого населения (35-44 лет) у 47,7% обследованных (у 158 человек из 331 обследованного), в том числе у 52,9% женщин и у 33,3% мужчин.

Таблица 29 – Минеральная плотность костной ткани позвонков поясничного отдела позвоночника (Z-критерий) женщин 35-44 лет, проживающих в йододефицитном регионе, Me [Q₁-Q₃]

Критерии йододефицита (КЙМ, мкг/л)	n	Z-score L ₁ -L ₄ , SD
Нормальная йодная обеспеченность (100-199)	18	-0,36 [1,22; -0,72]
Легкая (50-99)	12	-1,14 [0,41; -1,96] p=0,044
Средняя (20-49)	15	-2,01 [-0,52; -2,56] p=0,038; p₁=0,058
Тяжелая (<20)	20	-2,43 [-1,72; -3,11] p=0,033; p₁=0,037; p₂=0,334

Таким образом, в регионе с природной недостаточностью йода у более чем половины женщин и 1/3 мужчин зрелого возраста (35-44 лет) установлено снижение прочности костной ткани.

Поскольку данные литературы указывают на значимое влияние функционального состояния щитовидной железы на метаболизм костной ткани, фосфорно-кальциевый обмен и развитие вторичного остеопенического синдрома у пациентов с гипотиреозом [37, 74, 178, 217, 238] с целью характеристики сопряжённости степени тяжести йодного дефицита и состояния костной прочности был проведен корреляционный анализ между показателями, характеризующими эти состояния (КЙМ и Z-критерием) (Таблица 30). Статистически значимая прямая корреляция средней силы выявилась между степенью тяжести йодного дефицита (концентрация йода в моче) и МПКТ

середины большеберцовой кости, а также позвонков поясничного отдела позвоночника.

Таблица 30 – Коэффициенты корреляции (r_s) между концентрацией йода в моче и Z-критерием костей

Показатели	Z-критерий		
	Midshaft tibia	Distal radius	L ₁ -L ₄
Концентрация йода в моче	0,51, p<0,001	0,32, p=0,077	0,61, p=0,009

Были также рассчитаны коэффициенты корреляции между уровнями гормонов тиреоидной системы, отражающими функциональную активность щитовидной железы, и показателем минеральной плотности ткани костей периферического скелета и позвоночника (Таблица 31).

Таблица 31 – Коэффициенты корреляции (r_s) между уровнями гормонов тиреоидной системы в плазме крови и минеральной плотностью костной ткани (Z-критерий)

Гормоны тиреоидной системы	Z-критерий		
	Midshaft tibia	Distal radius	L ₁ -L ₄
ТТГ	-0,24, p=0,073	-0,21, p=0,085	-0,37, p=0,019
cT ₄	0,43, p<0,001	0,34, p=0,056	0,53, p=0,022
oT ₃	0,14, p=0,105	0,11, p=0,613	0,22, p=0,312

Содержание в плазме крови тиреотропина имеет слабую, но статистически значимую отрицательную корреляцию с показателем костной прочности только позвонков (L₁-L₄) поясничного отдела позвоночника, где превалирует губчатая кость, но не коррелирует с МПКТ трубчатых костей. Содержание свободного тироксина имеет прямую взаимосвязь средней и слабой силы с уровнем костной прочности позвонков поясничного отдела позвоночника и трубчатых костей,

статистически значимо с большеберцовой костью и на уровне вероятности с лучевой.

Подводя итоги изучению костной прочности обследуемых лиц взрослого населения, проживающего в йододефицитном регионе, можно констатировать, что снижение секреции йодированных гормонов на фоне йододефицита приводит к нарушениям метаболизма костей скелета и снижению минеральной плотности костной ткани. Один из возможных механизмов этого связан с нарушениями достижения пика костной массы, обусловленными развитием функциональной недостаточности щитовидной железы в детском и подростковом возрасте в условиях недостаточного поступления в организм йода.

Анализ показателей минерального обмена в плазме крови обследуемых выявил некоторые повышения концентрации общего кальция, фосфора и магния у пациентов с йодным дефицитом (Таблица 32). Если содержание общего кальция и фосфора у них не выходило за пределы верхней границы референсных значений, то уровень магния лишь несколько (на 10,4%) превышал верхнюю границу нормы (0,66-1,07 ммоль/л) [91].

Таблица 32 – Уровень маркёров минерального обмена в плазме крови у взрослого населения (35–44 лет) с различной обеспеченностью йодом, $M \pm \sigma$

Критерии йододефицита (КЙМ, мкг/л)	n	Маркёры минерального обмена		
		Ca, ммоль/л	Mg, ммоль/л	P, ммоль/л
Нормальная йодная обеспеченность (100-199)	38	2,18±0,22	0,82±0,12	1,16±0,23
Легкая (50-99)	36	2,26±0,24 p=0,118	0,92±0,13 p=0,008	1,25±0,17 p=0,244
Средняя (20-49)	30	2,47±0,020 p=0,031 p₁=0,049	1,04±0,18 p=0,004 p ₁ =0,073	1,28±0,33 p=0,044 p ₁ =0,786
Тяжелая (<20)	27	2,48±0,34 p=0,026 p₁=0,047	1,12±0,14 p<0,001 p₁=0,045	1,31±0,24 p=0,037 p ₁ =0,235

Критерии йододефицита (КЙМ, мкг/л)	n	Маркёры минерального обмена		
		Са, ммоль/л	Mg, ммоль/л	P, ммоль/л
		p ₂ =0,896	p ₂ =0,406	p ₂ =0,498

Определение в плазме крови содержания маркеров ремоделирования костной ткани у лиц с дефицитом поступления йода показало статистически значимое снижение уровней С-концевых телопептидов коллагена типа I (β -СТХ – маркёра интенсивности резорбции костной ткани) и костного изофермента щелочной фосфатазы (КЩФ – маркёра интенсивности образования костной ткани в лакунах ремоделирования). Однако уровень падения активности КЩФ оказался более выраженным, чем уровень снижения β -СТХ, что, очевидно, характеризует нарушение баланса этих фаз ремоделирования с отставанием костеобразования на фоне общего снижения процессов течения ремоделирования (Таблица 33).

Таблица 33 – Уровень маркеров ремоделирования костной ткани в плазме крови пациентов в возрасте 35-44 лет с различной степенью тяжести йодного дефицита, М \pm с

Критерии йододефицита (КЙМ, мкг/л)	n	Маркеры	
		β -СТХ, нг/мл	КЩФ, Ед/л
Нормальная йодная обеспеченность (100-99)	38	0,44 \pm 0,15	18,40 \pm 3,08
Легкая (50-99)	36	0,36 \pm 0,09 p=0,062	12,00 \pm 1,33 p=0,002
Средняя (20-49)	30	0,35 \pm 0,11 p=0,088 p ₁ =0,244	10,70 \pm 2,21 p<0,001 p ₁ =0,417
Тяжелая (<20)	27	0,31 \pm 0,16 p=0,055 p ₁ =0,377 p ₂ =0,402	10,20 \pm 2,04 p<0,001 p ₁ =0,335 p ₂ =0,916

Важно, что расчёты и анализ корреляционной зависимости уровня маркеров ремоделирования с основным показателем костной прочности у пациентов

выявили наличие положительной взаимосвязи средней и слабой выраженности, подчёркивая зависимость МПКТ при йодной недостаточности от уровня и баланса течения процессов костного ремоделирования (Таблица 34).

Таблица 34 – Коэффициенты ранговой корреляции (r_s) между минеральной плотностью костной ткани (Z-критерий) и уровнем маркеров ремоделирования у взрослого населения (35-44 лет) с различной степенью йододефицита

Z-критерий	Уровень маркеров	
	β -СТХ	КЩФ
Midshaft tibia	0,34; p=0,048	0,58; p=0,021
Distal radius	0,243; p=0,376	0,41; p=0,008
L ₁ -L ₄	0,44; p=0,026	0,48; p=0,042

Для доказательства сопряженности изменения минеральной плотности костной ткани (остеопении) и стоматологического статуса пациентов с йододефицитом был проведён корреляционный анализ взаимосвязи стоматологических индексов (КПУ и КПИ) с МПКТ и маркерами ремоделирования костной ткани. Полученные результаты представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Корреляционная зависимость (r_s) показателей костной прочности и интенсивности костного ремоделирования со стоматологическими индексами взрослого населения, проживающего в регионе с природной йодной недостаточностью

Показатели костной ткани	Стоматологические индексы	
	КПИ	КПУ
Z критерий Midshaft tibia	-0,30; p=0,158	-0,21; p=0,437
Z критерий Distal radius	-0,51; p=0,026	-0,33; p=0,086
Z критерий L ₁ -L ₄	-0,62; p=0,047	-0,37; p=0,042
β -СТХ	-0,31; p=0,146	-0,11; p=0,616
КЩФ	-0,39; p=0,022	-0,19; p=0,315

Расчеты выявляют наличие обратной взаимосвязи между МПКТ дистального отдела лучевой кости и индексом КПИ ($r_s = -0,51$, $p = 0,026$), между МПКТ позвонков поясничного отдела позвоночника и индексами КПИ ($r_s = -0,62$, $p = 0,047$) и КПУ ($r_s = -0,37$, $p = 0,042$). Кроме того, обнаружилась отрицательная корреляция слабой силы между маркером костеобразования ремоделирования – активностью КЩФ и индексом КПИ ($r_s = -0,39$, $p = 0,022$). Эти результаты, несомненно, отражают влияние системных изменений костной ткани с развитием остеопенического синдрома на состояние костной ткани пародонта и твёрдых тканей зуба.

Резюмируя результаты исследования стоматологического здоровья взрослого населения региона с эндемией йодной недостаточности, можно отметить высокий уровень зубочелюстных аномалий, 100% распространённость и высокую интенсивность кариеса зубов, отражающую высокую поражаемость зубов кариозным процессом, негативное влияние йодного дефицита на состояние тканей пародонта, в частности, на такие индексы как КПУ, РМА, а также гигиеническое состояние полости рта. При этом выявляются корреляционные зависимости между тяжестью йодного дефицита (уровнем концентрации йода в моче) и стоматологическими индексами, а также минеральной плотностью костной ткани, низкий уровень которой регистрируется почти у половины обследованных жителей. Наиболее вероятно, что выраженность йододефицита, снижение МПКТ и изменения стоматологических индексов обследованных связаны с гипофункцией щитовидной железы. Снижение костной прочности у жителей йододефицитных регионов связано с изменением минерального обмена, снижением и дисбалансом костного ремоделирования с превалированием процессов резорбции над костеобразованием.

Изменения минерального обмена, снижение и дисбаланс ремоделирования костной ткани негативно отражаются на стоматологическом статусе пациентов.

Результаты экспериментальных исследований не противоречат данным, полученным при клиническом обследовании пациентов. Мерказолиловый гипотиреоз у крыс вызывал такую же динамику изменений маркёров ремоделирования костей скелета, уровня общего кальция, магния и фосфора в

плазме крови, а также нарушение гистологической структуры тканей бедренной кости, кости нижней челюсти и других тканей пародонта, развитие признаков деминерализации и деструктивных процессов тканей зуба. Результаты экспериментальных исследований, в частности, определение уровней ряда гормонов и провоспалительных цитокинов в плазме крови при гипотиреозе, вызванном интоксикацией мерказолилом, блокирующим активность ферментов включения йода в структуру тирозиловых радикалов тиреоглобулина, ставят вопрос об участии в патогенетических механизмах действия йодированных гормонов на минеральный обмен, метаболизм костной ткани, обмен тканей зуба и пародонта и других компонентов регуляторной системы организма.

4.3 Лабораторные показатели ротовой жидкости у лиц с йодной недостаточностью

Ротовая жидкость (смешанная слюна) является важнейшим фактором поддержания гомеостаза в полости рта, выполняя разнообразные функции. Ряд авторов сообщают о нарушении саливации с изменениями физико-химических свойств и химического состава ротовой жидкости при патологии щитовидной железы [48, 63, 82, 222].

Нами было проведено определение рН, вязкости и ряда биохимических констант смешанной слюны у подростков 14-15 лет и взрослых 35-44 лет, проживающих в регионе с природной недостаточностью йода, с функциональной недостаточностью щитовидной железы.

Результаты определения физико-химических свойств слюны обследуемых подростков и взрослого населения показывают, что при развитии йододефицита наблюдается смещение рН в кислую сторону и увеличение вязкости слюны (Таблица 36).

Таблица 36 – Изменение в рН и кинематической вязкости ротовой жидкости у обследуемых детей 14-15 лет и взрослых 35-44 лет при различной степени тяжести йодной недостаточности, $M \pm \sigma$

Критерии йододефицита (КЙМ, мкг/л)	n	Подростки 14-15 лет		n	Взрослые 35-44 лет	
		рН	вязкость, отн. ед.		рН	вязкость, отн. ед.
Нормальная йодная обеспеченность (100-199)	33	6,77±0,64	1,31±0,08	41	6,89±0,46	1,40±0,05
Легкая йодная недостаточность (50-99)	26	6,76±0,28 p=0,835	1,32±0,11 p=0,916	30	6,75±0,47 p=0,243	1,42±0,06 p=0,626
Средняя йодная недостаточность (20-49)	32	6,68±0,44 p=0,215 p ₁ =0,304	1,46±0,09 p=0,096 p ₁ =0,114	34	6,71±0,37 p=0,084 p ₁ =0,597	1,66±0,18 p=0,074 p ₁ =0,122
Тяжелая йодная недостаточность (<20)	18	6,54±0,51 p=0,093 p ₁ =0,066 p ₂ =0,722	1,69±0,12 p=0,041 p₁=0,047 p ₂ =0,062	25	6,58±0,36 p=0,074 p ₁ =0,248 p ₂ =0,416	1,75±0,09 p=0,038 p₁=0,044 p ₂ =0,388

При этом указанные изменения происходят в пределах физиологических значений данных показателей [31]. Полученные результаты не противоречат данным литературы [63]. По данным авторов, скорость слюноотделения у пациентов с гипофункцией ЩЖ имела положительную корреляционную зависимость с КПУ, а рН слюны коррелировал с патологической стираемостью зубов и с показателем «удаленный зуб». Скорость слюноотделения у пациентов с патологией щитовидной железы (гипотиреозом) была почти в два раза ниже, чем у пациентов без патологии.

Смещение рН слюны в кислую сторону существенно изменяет коллоидно-кристаллическую структуру фосфорно-кальциевых соединений, что негативно отражается на состоянии твердых тканей зубов.

У обследованных подростков при дефиците йода наблюдались изменения ряда биохимических показателей (Таблица 37).

Таблица 37 – Биохимические показатели ротовой жидкости подростков 14-15 лет с различной степенью тяжести йододефицита, $M \pm \sigma$ и $Me [Q_1-Q_3]$

Биохимические показатели	Нормальная йодная обеспеченность (100-199), n=33	Степень йододефицита (КЙМ, мкг/л)		
		Легкая (50-99), n=26	Средняя (20-49), n=32	Тяжелая (<20), n=18
Белок, г/л	2,34±0,22	2,46±0,18 p=0,012	2,78±0,17 p<0,001, p₁<0,001	2,77±0,32, p<0,002, p₁<0,005, p ₂ =0,278
Са, ммоль/л	2,28±0,14	2,32±0,12 p=0,346	2,02±0,14 p<0,001, p₁<0,001	1,84±0,16, p<0,001, p₁<0,001, p₂=0,019
Mg, ммоль/л	0,77±0,08	0,81±0,09 p=0,322	0,85±0,07 p=0,005, p₁=0,087	0,86±0,14, p<0,001, p ₁ =0,365, p ₂ =0,834
P, ммоль/л	4,16±0,23	4,55±0,24 p<0,001	5,12±0,44 p<0,001, p₁=0,002	5,18±0,25, p<0,001, p₁=0,002, p ₂ =0,533
ТБК-ап, мкмоль/л	0,67 [0,47-0,91]	0,96 [0,72-1,26] p=0,024	2,04 [1,86-2,18] p<0,004, p₁=0,418	2,22 [2,0-2,66], p<0,001, p₁=0,014 p₂=0,048
СОД, Ед/мг белка	36,1 [33,4-42,2]	35,3 [30,2-37,8] p=0,578	30,6 [24,4-35,1] p<0,001, p₁=0,036	28,8 [22,8-30,7] p<0,001, p₁=0,027 p ₂ =0,083
ГПО, Е/мг белка	0,48 [0,35-0,61]	0,44 [0,35-0,53] p=0,054	0,37 [0,33-0,40] p<0,001, p₁=0,032	0,31 [0,29-0,39] p<0,001, p₁=0,026 p ₂ =0,855
Каталаза, мкмоль/мин×мг белка	12,7 [11,0-14,4]	12,1 [11,0-13,6] p=0,148	11,4 [10,6-13,0] p=0,022, p₁=0,044	10,8 [10,1-12,2] p<0,001, p₁<0,001 p₂=0,047

У подростков с йододефицитом наблюдается некоторое, но статистически значимое повышение концентрации белка, что, несомненно, обуславливает

усиление вязкости ротовой жидкости. При дефиците йода обнаруживаются определенные изменения минеральных компонентов слюны. При дефиците йода средней и тяжелой степени тяжести содержание магния и фосфора повышается, а кальция снижается, и это свидетельствует о снижении минерализующей способности слюны, что будет отрицательно сказываться на состоянии твердых тканей зуба.

Еще одним событием, неблагоприятно отражающимся на состоянии ротовой жидкости, является изменение системы перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита, которое характеризуется интенсификацией липопероксидации при сниженной активности основных антиоксидантных ферментов. Содержание вторичных продуктов ПОЛ – соединений, активно взаимодействующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-ап), повышено у всех групп подростков с йодной недостаточностью: при йодном дефиците легкой степени уровень ТБК-ап увеличен до 143,3%, в группе со средней степенью тяжести – до 304,5%, с тяжелой степенью тяжести – до 331,3% в сравнении с их содержанием в слюне детей с нормальной обеспеченностью йодом.

Определение в слюне активности антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГПО) и каталазы выявило статистически значимое снижение (Рисунок 18).

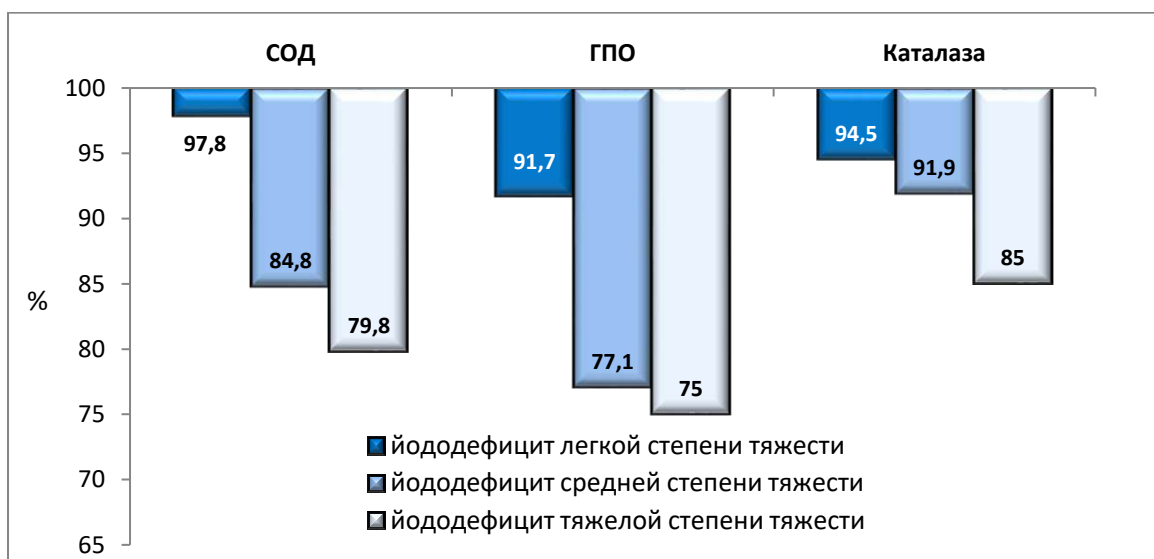


Рисунок 18 – Уровень активности основных ферментов антиоксидантной защиты в ротовой жидкости подростков 14-15 лет при йододефиците (в % к уровню с нормальной обеспеченностью йодом, принятому за 100%).

При этом наиболее выражено снижалась активность глутатионпероксидазы. Активность каталазы уменьшалась в меньшей степени, но также достигала статистической достоверности у подростков со средней и тяжелой степенью йододефицита. Возможно, различия в ингибировании глутатионпероксидазы и каталазы связаны с существенной разницей их констант Михаэлиса. Глутатионпероксидаза имеет значительно более низкую константу и катализирует расщепление перекиси водорода и органических перекисей при их низких концентрациях [62].

Полученные нами результаты исследования не противоречат имеющимся в литературе сведениям об усилении процессов липопероксидации при гипофункции щитовидной железы [159, 195, 219, 225]. Усиление перекисного окисления липидов с увеличением содержания продуктов липопероксидации в ротовой жидкости может быть связано и с более выраженной интенсивностью кариеса зубов, воспалительных процессов в тканях пародонта и худшим состоянием гигиены полости рта у подростков с йододефицитом по сравнению с их сверстниками с нормальной обеспеченностью йодом.

Изменения физико-химических и биохимических показателей ротовой жидкости были установлены при йодной недостаточности и у взрослого населения. Динамика их сдвигов была аналогична изменениям, обнаруженным у подростков 14-15 лет. У взрослых обследованных также выявилось снижение pH и повышение вязкости смешанной слюны (см. Таблицу 36), которые были несколько выраженнее, чем у подростков.

Анализ содержания общего белка в смешанной слюне у взрослых также выявил увеличение его концентрации при йододефиците (Таблица 38).

Содержание белка в группах пациентов с йододефицитом повышено. Концентрация Са общего в ротовой жидкости при недостаточной обеспеченности

йодом несколько снижена, а Mg и P повышена. Эти изменения снижают реминерализующий потенциал слюны. По данным Н.Ю. Масюк и И.В. Городецкой (2017) [115], йодированные гормоны играют важную роль в формировании устойчивости твердых тканей зуба (эмали, дентина) к кариесу, изменяя минерализующую способность слюны. На основании экспериментов с тиреоидэктомированным животными к аналогичному выводу приходят и другие авторы [28].

Таблица 38 – Некоторые биохимические показатели смешанной слюны у взрослых (35-44 лет), проживающих в йододефицитном регионе, $M \pm \sigma$

Критерии йододефицита (КЙМ, мкг/л)	n	Биохимические показатели			
		белок, г/л	Ca, ммоль/л	Mg, ммоль/л	P, ммоль/л
Нормальная йодная обеспеченность (100- 199)	41	2,24±0,56	2,33±0,32	0,73±0,012	3,79±0,17
Легкая йодная недостаточность (50-99)	30	2,90±0,44 p=0,616	2,34±0,22 p=0,916	0,77±0,014 p=0,442	4,04±0,26 p=0,001
Средняя йодная недостаточность (20-49)	34	3,11±0,51 p=0,037 p ₁ =0,084	2,11±0,27 p=0,002 p₁<0,001	0,86±0,019 p<0,001 p₁=0,032	4,33±0,24 p<0,001 p₁<0,001
Тяжелая йодная недостаточность (<20)	25	3,38±0,28 p<0,001 p₁<0,001 p₂=0,012	2,02±0,26 p<0,001 p₁<0,001 p₂=0,020	0,88±0,018 p<0,001 p₁=0,017 p ₂ =0,735	4,88±0,28 p<0,001 p₁<0,001 p₂<0,001

В механизмах кариеспротекторного действия тиреоидных гормонов ряд авторов указывают на изменения уровня антиоксидантной активности слюны [49]. Определение уровня продуктов перекисного окисления в ротовой жидкости у взрослого населения с йододефицитом также выявило интенсификацию процессов липопероксидации. Увеличение концентрации ТБК-активных соединений в слюне в

группах пациентов с йодной недостаточностью наблюдалось на фоне снижения активности основных ферментов антиоксидантной защиты (Таблица 39).

Содержание ТБК-активных продуктов в ротовой жидкости повышается в зависимости от степени тяжести йодного дефицита (Рисунок 19). Активность ферментов антиокислительной защиты при йодной недостаточности снижается (Рисунок 20). В ротовой жидкости взрослых в возрасте 35-44 лет, также как и у подростков, при дефиците обеспеченности йодом более выражено снижалась активность глутатионпероксидазы, а менее всего – каталазы.

Таблица 39 – Показатели про-/антиоксидантной системы ротовой жидкости пациентов, проживающих в йододефицитном регионе, Me[Q₁-Q₃]

Критерии йододефицита (КЙМ, мкг/л)	n	Продукты перекисного окисления липидов			
		ТБК-ап, мкмоль/л	СОД, Ед/мг белка	ГПО, Е/мг белка	каталаза, мкмоль/мин×мг белка
Нормальная йодная обеспеченность (100-199)	33	0,54 [0,44-0,63]	45,5 [40,3-51,7]	0,51 [0,44-0,6]	13,7 [12,4-14,9]
Легкая йодная недостаточность (50-99)	26	0,67 [0,62-0,74] p=0,037	41,3 [32,4-48,6] p=0,067	0,45 [0,4-0,52] p=0,042	13,3 [12,6-13,6] p=0,048
Средняя йодная недостаточность (20-49)	32	0,86 [0,64-0,98] p<0,001 p₁=0,024	36,6 [30,6-38,6] p<0,001 p₁=0,048	0,4 [0,34-0,47] p<0,001 p₁=0,044	13,0 [12,2-13,6] p=0,048 p ₁ =0,218
Тяжелая йодная недостаточность (<20)	18	1,14 [1,01-1,26] p<0,001 p₁<0,001 p₂<0,001	35,9 [29,6-37,4] p<0,001 p₁=0,011 p ₂ =0,448	0,38 [0,27-0,42] p<0,001 p₁<0,001 p₂=0,045	11,4 [11,0-12,7] p<0,001 p₁=0,024 p ₂ =0,052

Выдвигается предположение, что тироксин и трийодтиронин выступают как индукторы синтеза ряда антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и

глутатионпероксидазы. В результате при медикаментозном подавлении функции ЩЖ или операционном удалении ее части, приводящими к снижению секреции тиреоидных гормонов, наблюдается активация процессов ПОЛ [24, 113, 114].



Рисунок 19 – Содержание ТБК-активных продуктов в ротовой жидкости у взрослых пациентов (35-44 лет) с разной степенью йодного дефицита.

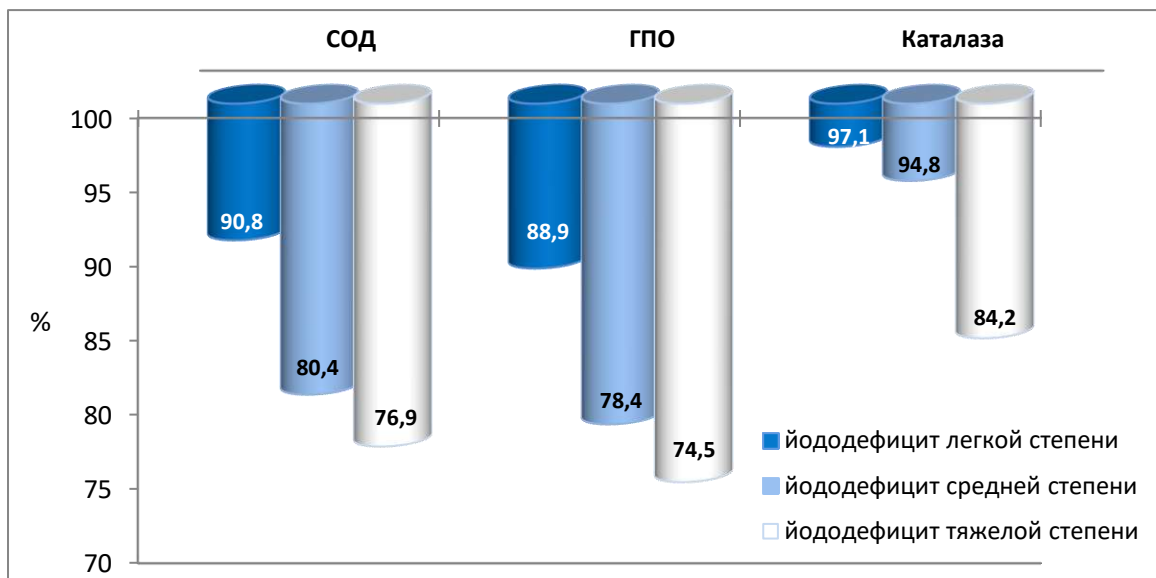


Рисунок 20 – Активность антиоксидантных ферментов ротовой жидкости у взрослых пациентов (35-44 лет) при йододефиците (в % к уровню с нормальной обеспеченностью йодом, принятому за 100%).

Однако также выявлена корреляция между уровнем ПОЛ в периферической крови и интенсивностью поглощения йода железой у лиц с диффузным токсическим зобом и гипертиреозом, содержанием тиреоидных гормонов в крови с выраженностью образования продуктов ПОЛ и скоростью истощения содержания глутатиона в печени и миокарде [238]. Не исключено, что усиление окислительных процессов в слюне и тканях полости рта связаны с изменениями стоматологического статуса, наблюдаемыми у обследуемых лиц при дефиците поступления йода, интенсификацией кариозного процесса, воспалительных явлениях тканей пародонта, ухудшением гигиенического состояния ротовой полости.

Активация свободно-радикального окисления в слюне представляется как патогенетическое звено воспалительного процесса в ротовой полости. Показана зависимость и влияние перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности смешанной слюны от кариеса зубов [38, 170] при хроническом и экспериментальном пародонтите [198], при зубочелюстных аномалиях [179], при осложнениях дентальной имплантации [141]. Более того, изучение продуктов перекисного окисления липидов, уровня неферментативных антиоксидантов и активности ферментов антиоксидантной защиты в слюне необходимо в качестве биомаркеров при кариесе зубов [224], оценки интенсивности течения воспалительных заболеваний пародонта [239, 253, 291, 293].

С целью выявления этих взаимосвязей был проведен корреляционный анализ между уровнем в периферической крови гормонов тиреоидной системы и показателями оксидантно-антиоксидантной системы смешанной слюны (Таблица 40).

Таблица 40 – Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (r_s) между содержанием гормонов тиреоидной системы в периферической крови и показателями липопероксидации и активностью антиоксидантных ферментов в ротовой жидкости взрослых (35-44 лет) с дефицитом йода

Гормоны	ТБК-ап	СОД	ГПО	Каталаза
ТТГ	0,311, p=0,042	-0,308, p=0,038	-0,377, p=0,026	-0,211, p=0,307
oT ₄	-0,328, p=0,046	0,377, p=0,055	0,407, p=0,039	0,222, p=0,217
cT ₄	-0,416, p=0,035	0,511, p=0,011	0,516, p=0,022	0,417, p=0,124
oT ₃	-0,208, p=0,472	0,333, p=0,088	0,127, p=0,345	0,086, p=0,814

Приведенные данные обнаруживают наличие обратной взаимосвязи слабой силы между содержанием в крови тиреотропного гормона и активностью СОД, ГПО ($p=0,038$ и $p=0,026$ соответственно), слабой прямой – с продуктами липопероксидации ($p=0,042$) смешанной слюны. Имеется также положительная корреляция средней силы уровня в крови свободного тироксина и СОД ($p=0,011$), ГПО ($p=0,039$), отрицательная с ТБК-активными продуктами ($p=0,035$), прямая взаимосвязь уровня общего тироксина с ГПО ($p=0,046$) и обратная с ТБК-активными соединениями. Коэффициенты корреляции содержания в крови общего трийодтиронина с показателями оксидантно-антиоксидантной системы и гормонов тиреоидной системы с активностью каталазы в слюне оказались статистически незначимыми, отражая практически отсутствие зависимости.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют, что снижение функциональной активности щитовидной железы оказывает определенное влияние на окислительные процессы в ротовой жидкости, однако они проявляются весьма умеренно. Вероятнее, что на состояние про- / антиоксидантной системы в ротовой полости при йодном дефиците больше влияния имеют интенсивность течения воспалительных процессов и состояние гигиены ротовой полости.

ГЛАВА 5 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСНОВНЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕГИОНЕ С ПРИРОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЙОДА

В предыдущих главах было показано, что проживание в регионе с природным йододефицитом приводит к развитию у значительной части населения йодной недостаточности различной степени и гипофункции щитовидной железы. Гипотиреоз сопровождается нарушением костного ремоделирования, снижением МПКТ, которые сопряжены с изменениями зубочелюстной системы и стоматологического статуса населения этих регионов.

Становится вполне очевидным, что при профилактике и лечении стоматологических заболеваний у пациентов йододефицитных регионов необходимо учитывать изменения, развивающиеся в результате дефицита поступления йода в организм. Вследствие этого возникает необходимость разработки комплекса профилактических мероприятий, лечения и реабилитации стоматологических пациентов, проживающих в регионах с йодной недостаточностью.

Учитывая актуальность вышесказанного, нами была поставлена задача разработки комплекса мер профилактики и лечения пациентов с основными заболеваниями зубов и пародонта, протекающими коморбидно с йододефицитом и остеопеническим синдромом. Для её решения были выделены группы пациентов (основные группы) школьников 14-15 лет и взрослых 35-44 лет с йододефицитом, гипофункцией щитовидной железы и снижением минеральной плотности костной ткани, нуждающиеся в стоматологической помощи (кариес зубов, пародонтиты, гингивиты, дефекты зубных рядов). Были сформированы также группы сравнения из подростков 14-15 лет, взрослых 35-44 лет, у которых были установлены нормальная обеспеченность йодом (согласно концентрации йода в моче), нормальные (референсные) показатели уровня тиреотропина и свободного

тироксина в плазме крови, не увеличен объем щитовидной железы, не нарушена минеральная плотность костной ткани. Возраст взрослых пациентов в основной группе составил $38,6 \pm 3,7$ лет, в группе сравнения – $39,99 \pm 4,30$ лет.

Кроме того, были проведены экспериментальные исследования, направленные на оценку эффективности влияния на гормональный статус и некоторые биохимические показатели в плазме крови и костной ткани, состояние гистологической структуры зубов и окружающих тканей нового йодполисахаридного комплекса на основе ребаудиоза «А».

5.1 Гормональный статус, окислительный баланс, метаболизм и морфологические изменения костной ткани при введении нового йодсахаридного комплекса крысам с экспериментальным гипотиреозом

Новый йодсахаридный комплекс, использованный в этой серии экспериментов, представляет собой соединение йода со стевииолгликозидом ребаудиозидом «А» как матрицы – носителя молекулярного йода. Ребаудиозид А – один из гликозидов растения *Stevia Rebaudiana Bertony* (Рисунок 21), широко применяющийся в пищевой промышленности и являющийся безопасным подсластителем для продуктов, которые не должны содержать сахар (сахарозу) [150].

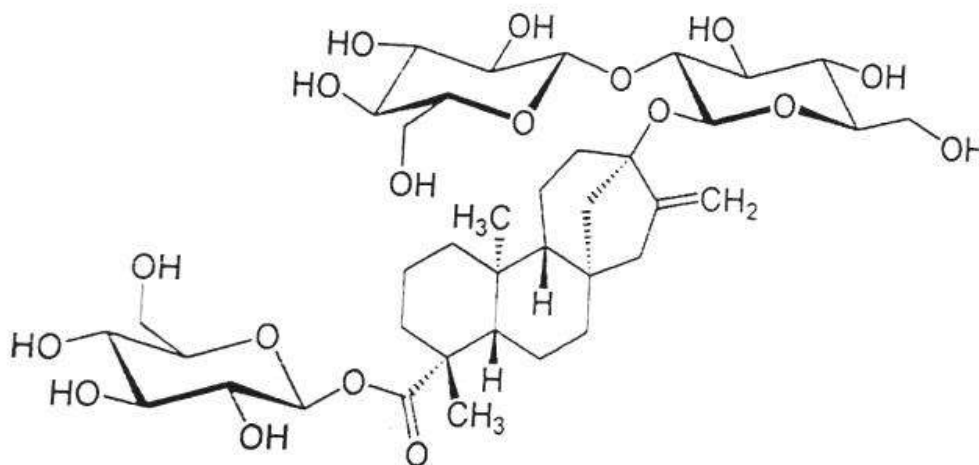


Рисунок 21 – Структурная формула стевииоза.

Ребаудиозид «А» обладает гипотензивным и гиполипидемическим действием, используется в комплексной терапии ожирения, проявляет протективные свойства при окислительном стрессе, регулирует функции почек [276].

Йододержащий продукт в мольном соотношении молекулярного йода и ребаудиозида А 1:2 устойчив при хранении, растворим в воде, совместим с пищевыми технологиями, биоразлагаем в желудочно-кишечном тракте [150]. Соответствует техническому регламенту «Требование безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств (ТР ТС 029/2012)». Выбранное соотношение реагентов является существенным, поскольку при увеличении содержания йода в реакционной смеси происходит улетучивание этого элемента и потеря веса, а уменьшение молекулярного йода в равной смеси приводит к нерациональному использованию стевиолгликозида ребаудиозида «А».

В эксперименте йодсахаридный комплекс половозрелые самцы крыс получали в течение 30 суток после достижения мерказолилового гипотиреоза (основная группа ЭГН-О) ежедневно внутрижелудочно с помощью специального зонда из расчета 25 мкг йода на 1 кг массы тела. Крысы группы сравнения (ЭГН-С) с мерказолиловым гипотиреозом в течение 30-ти суток получали физиологический раствор (0,9% раствор NaCl). По истечении 30-ти суток восстановительного периода крыс обеих групп выводили из эксперимента. Крыс контрольной группы (ЭГН-К), которые находились на стандартном рационе вивария, и опытной группы (ЭГН-Оп), которые в течение 21-х суток получали внутрижелудочно тиамазол (мерказолил) по 2,5 мг/100 г ежесуточно до развития гипотиреоза, забивали на 22-е сутки эксперимента.

Введение тиамазола (мерказолила) приводило к развитию гипотиреоза со снижением уровней в плазме крови ЭГН-Оп животных свободного тироксина и общего трийодтиронина на фоне снижения содержания тиреотропина (Таблица 41).

Таблица 41 – Содержание гормонов тиреоидной системы в плазме крови крыс при экспериментальном гипотиреозе и его коррекции йодстевиолгликозидом, Ме [Q₁-Q₃]

Гормоны тиреоидной системы	Экспериментальные группы наблюдения			
	Контрольная, ЭГН-К, n=12	Опытная, ЭГН-Оп, n=14	Сравнения, ЭГН-С, n=16	Основная, ЭГН-О, n=14
ТТГ, мМе/л	1,08 [0,57-1,43]	1,71[1,33-2,18] p=0,014	1,50[1,33-1,63] p=0,019 p ₁ =0,151	1,04[0,95-1,17] p=0,918 p₁<0,001 p₂=0,006
сТ ₄ , пмоль/л	20,4 [18,7-22,4]	10,6[8,75-13,4] p<0,001	12,8[10,9-14,8] p<0,001 p₁=0,041	18,8[16,7-22,9] p=0,605 p₁<0,001 p₂<0,001
оТ ₃ нмоль/л	2,54 [2,16-3,17]	1,97[1,79-2,21] p=0,026	2,22[1,88-2,49] p=0,094 p ₁ =0,291	2,29[2,2-2,44] p=0,893 p ₁ =0,055 p ₂ =0,744
Примечание: в этой и последующих таблицах p – различия с контрольной группой, p ₁ – с опытной, p ₂ – с группой сравнения.				

У животных ЭГН-Оп по сравнению с ЭГН-К концентрация сТ₄ снижается до 51,96%, оТ₃ – до 77,56%. У крыс при этом уровень ТТГ повышается на 58,33%. Различия в уровнях снижения содержания тироксина и трийодтиронина в крови крыс, возможно, являются результатом изменения характера образования йодтирозидовых остатков с преимуществом монойодтирозилов и изменением интратиреоидного обмена йода в результате автономной регуляции метаболизма йода в тироцитах, наблюдаемого при снижении поступления йода в фолликулярные клетки щитовидной железы [242], а также изменениями активности йодтирониндейодиназ D1 и D2 в периферических тканях при гипотиреоидных состояниях [304].

По окончании 30 суток восстановительного периода после завершения интоксикации тиамазолом у крыс ЭГН-С (тиамазол+физиологический раствор) содержание йодированных гормонов ЩЖ повышалось, но было по-прежнему статистически значимо ниже контроля. Уровень ТТГ снижался, но оставался на 38,9% ($p=0,019$) выше контрольных значений. Из этого следует, что в восстановительном периоде происходит улучшение функционального состояния ЩЖ, но гипотиреозное состояние животных сохраняется.

Введение экспериментальным животным ежедневно дополнительно йода в восстановительном периоде оказало корригирующее действие на функцию щитовидной железы.

У крыс ЭГН-О (тиамазол+йодстевииолгликозид) содержание ТТГ в крови снижается, sT_4 и sT_3 повышается до значений статистически не различимых с группой контроля, характеризуя восстановление тиреоидного статуса. Одновременно с этим наблюдались позитивные изменения в функциональной активности и других желез внутренней секреции (Таблица 42).

У животных ЭГН-О снижалась до контрольных значений секреция паратгормона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующих гормонов, повышалось содержание важного анаболического гормона – тестостерона. Снижение паратиреоидного гормона несомненно способствует улучшению у гипотиреозных животных фосфорно-кальциевого обмена.

Таким образом, введение йода в восстановительном периоде экспериментальным животным с гипотиреозом способствует восстановлению и тиреоидного статуса и физиологических функций других желез внутренней секреции, подтверждая вероятность как прямого воздействия тиреоидных гормонов на метаболические процессы, так и опосредованного через другие регулярные механизмы.

Таблица 42 – Влияние коррекции йодстевиолгликозидом экспериментального гипотиреоза на концентрацию гормонов в плазме крови, Ме [Q₁-Q₃]

Гормоны	Экспериментальные группы наблюдения			
	Контрольная, ЭГН-К, n=12	Опытная, ЭГН-Оп, n=14	Сравнения, ЭГН-С, n=16	Основная, ЭГН-О, n=14
Паратиреоидный гормон, пг/мл	13,1 [11,56- 15,41]	18,6 [13,78-20,2] p=0,016	17,9 [16,5-21,7] p=0,003 p ₁ =0,877	14,5 [12,36- 15,65] p=0,241 p₁=0,032 p₂=0,039
Тестостерон, нмоль/л	14,3 [13,6-15,92]	8,0 [6,15-9,81] p=0,003	13,3 [12,15- 14,05] p=0,776 p₁=0,005	13,9 [11,63- 16,05] p=0,869 p₁=0,006 p ₂ =0,527
ЛГ, нг/мл	0,48 [0,38-0,65]	0,54 [0,41-0,60] p=0,044	0,49 [0,4-0,66] p=0,743 p ₁ =0,056	0,49 [0,42-0,67] p=0,809 p ₁ =0,062 p ₂ =1,0
ФСГ, нг/мл	0,13 [0,11-0,16]	0,18 [0,16-0,22] p=0,036	0,16 [0,14-0,21] p=0,064 p ₁ =0,622	0,14 [0,11-0,16] p=0,704 p₁=0,047 p ₂ =0,511

Как уже отмечалось в предшествующих главах, гипотиреоз сопровождается существенными сдвигами в метаболизме и функционировании большинства органов и систем, связанными с тем, что йодированные гормоны ЩЖ имеют рецепторы во всех тканях организма. В метаболических эффектах этих гормонов и патогенетических механизмах изменений при гипотиреозе определенное значение имеют и негеномные эффекты [234]. Так, в процессах адаптационных реакций при нарушении функционального состояния ЩЖ выявляются изменения и в системе тканевых факторов регуляции – факторов роста, интерлейкинов,

химокинов и других цитокинов, что особенно вероятно при реализации субклинических проявлений гипотиреоза [69, 236]. Авторами установлена сильная взаимосвязь между уровнем трийодтиронина и растворимых рецепторов нескольких провоспалительных цитокинов, отражающих их активацию.

В плазме крови экспериментальных крыс было проведено определение содержания основных провоспалительных цитокинов. Результаты представлены в таблице 43.

Таблица 43 – Действие йодстевиолгликозида на содержание в плазме крови некоторых провоспалительных цитокинов при экспериментальном гипотиреозе, Ме [Q₁-Q₃].

Цитокины	Экспериментальные группы наблюдения			
	Контрольная, ЭГН-К, n=12	Опытная, ЭГН-Оп, n=14	Сравнения, ЭГН-С, n=16	Основная, ЭГН-О, n=14
ИЛ-1 β , нг/л	13,4 [12,6-14,6]	24,5 [22,6-25,8] p<0,001	17,7 [16,2-18,5] p=0,002 p₁=0,004	12,6 [11,3-14,1] p=0,218 p₁=0,002 p₂=0,021
ИЛ-6, нг/л	14,8 [13,3-16,2]	18,3 [16,6-19,8] p=0,002	17,6 [17,0-19,2] p=0,006 p ₁ =0,183	15,2 [13,8-16,9] p=0,675 p₁=0,027 p₂=0,038
ФНО- α , нг/л	15,3 [14,2-16,5]	21,0 [18,5-21,8] p=0,001	16,5 [15,6-18,0] p=0,052 p₁=0,003	16,0 [15,1-17,2] p=0,266 p₁=0,004 p ₂ =0,368

Если у животных с гипотиреозом (ЭГН-Оп) выявляется увеличение содержания изучаемых цитокинов, то введение йодстевиолгликозида в восстановительном периоде (ЭГН-О) приводит к нормализации их уровня (Рисунок 22). При отсутствии коррекции рациона йодстевиолгликозидом у животных сохраняется повышенный уровень ИЛ-1 β и ИЛ-6 (ЭГН-С).

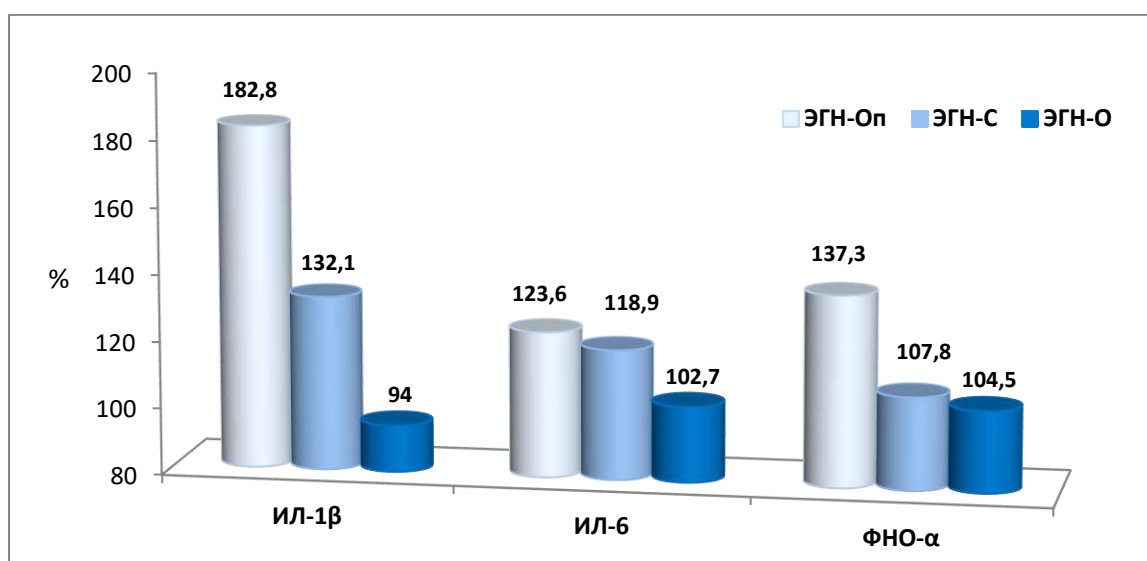


Рисунок 22 – Уровень провоспалительных цитокинов в плазме крови крыс опытной группы (ЭГН-Оп), группы сравнения (ЭГН-С) и основной группы (ЭГН-О) с экспериментальным гипотиреозом при введении йодстевиолгликозида в восстановительном периоде (в % к контрольной группе).

Расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена содержания в плазме крови провоспалительных цитокинов и гормонов тиреоидной системы у животных обнаружил прямую взаимосвязь с уровнем тиреотропина и обратную со свободным тироксином (Таблица 44).

Таблица 44 – Корреляционная зависимость уровня некоторых провоспалительных цитокинов и гормонов тиреоидной системы у крыс с экспериментальным гипотиреозом

Гормоны тиреоидной системы	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ФНО- α
ТТГ	0,782; p<0,001	0,664; p=0,002	0,605; p=0,006
сТ ₄	0,706; p<0,001	0,402; p=0,034	0,520; p<0,026

Цитокины как молекулярные медиаторы иммуно-воспалительных процессов играют патогенетическую роль в развитии метаболических изменений

твердых тканей зуба и альвеолярной кости, в регуляции созревания плазматических клеток и их секреции Ig G, Ig M и Ig A, неоангиогенеза, остеокластогенеза и резорбции костной ткани [220, 264, 270, 314].

Йодированные гормоны ЩЖ оказывают выраженное влияние на тканевое дыхание, регулируя основной обмен. Не случайно изменения функционального состояния ЩЖ приводят к сдвигу в системе окислительного гомеостаза. И дефицит, и гиперпродукция тиреоидных гормонов характеризуются усилением свободнорадикальных процессов. Они способны модулировать функцию митохондрий, активность и содержание антиоксидантов, насыщенность жирных кислот мембранных липидов, вызывая дисбаланс в системе про-/антиоксиданты [99, 148, 169, 182, 229, 241, 247, 254, 280, 311]. Медикаментозное подавление функции ЩЖ сопровождается активацией перекисного окисления липидов, тиреоидные гормоны индуцируют СОД, каталазу, повышают уровень восстановительного глутатиона, ретинола, α -токоферола и аскорбата, ограничивая накопление продуктов липопероксидации [241, 280]. Таким образом, изменения процессов свободнорадикального окисления могут быть также одним из патогенетических механизмов метаболических изменений в тканях при снижении функциональной активности щитовидной железы.

Для характеристики свободнорадикальных процессов у крыс были оценены хемилюминесцентные реакции плазмы крови и гомогенатов эпифизов бедренной кости (Таблица 45) и уровень в них ТБК-активных продуктов (Таблица 46). В плазме крови и гомогенате костной ткани у крыс с экспериментальным гипотиреозом выявляется увеличение всех показателей хемилюминесценции, констатирующих усиление процессов свободнорадикального окисления. Спонтанная светимость, которая характеризует базальную интенсивность радикалообразования, увеличилась до 170,5% в плазме крови и до 183,3% в костной ткани. Достоверно повышались также амплитуда быстрой вспышки, максимальная амплитуда медленной вспышки (максимальная светимость) и светосумма.

Таблица 45 – Влияние введения йодстевиолгликозида на интенсивность хемилюминесценции плазмы крови и гомогената эпифизов бедренной кости крыс с экспериментальным гипотиреозом, Me [Q₁-Q₃]

Показатели		Экспериментальные группы наблюдения			
		Контрольная, ЭГН-К, n=12	Опытная, ЭГН-Оп, n=14	Сравнения, ЭГН-С, n=16	Основная, ЭГН-О, n=14
Плазма крови	Спонтанная светимость (SP)	0,95 [0,71-1,16]	1,62 [1,30-1,93] p=0,008	0,99 [0,91-1,16] p₁=0,007	0,92 [0,83-1,04] p₁=0,005, p₂=0,116
	Амплитуда быстрой вспышки (h)	1,92 [1,56-2,31]	3,86 [3,01-4,56] p=0,003	1,94 [1,72-2,16] p₁=0,003	2,11 [1,84-2,36] p₁=0,018, p₂=0,665
	Макс. амплитуда медл. вспышки (HFe ²⁺)	1,60 [1,27-1,94]	2,33 [1,88-2,73] p=0,026	2,11 [1,42-1,53] p₁=0,413	1,64 [1,33-1,82] p₁=0,008, p₂=0,038
	Светосумма (SFe ²⁺)	5,31 [4,52-6,38]	6,61 [6,03-7,11] p=0,049	6,24 [5,81-6,73] p₁=0,716	5,50 [5,22-5,84] p₁=0,035, p₂=0,106
Эпифиз бедренной кости	Спонтанная светимость	0,48 [0,41-0,56]	0,88 [0,77-0,96] p=0,003	0,68 [0,59-0,71] p₁=0,042	0,54 [0,46-0,59] p₁=0,004, p₂=0,026
	Амплитуда быстрой вспышки	1,1 [0,92-1,33]	2,46 [1,76-2,27] p<0,001	1,56 [1,41-1,69] p₁=0,035	1,32 [1,21-1,56] p₁=0,002, p₂=0,047
	Макс. амплитуда медленной вспышки	0,77 [0,62-0,94]	0,85 [0,71-0,99] p=0,276	0,83 [0,7-0,94] p₁=0,802	0,81 [0,71-0,96] p₁=0,416, p₂=0,795
	Светосумма	2,31 [2,1-2,66]	4,05 [3,86-4,28] p<0,001	3,16 [3,03-3,52] p₁=0,002	2,76 [2,52-3,19] p₁=0,001, p₂=0,039

После 30-ти суток реабилитации у крыс группы сравнения (ЭГН-С) показатели хемилюминесценции снижались, но оставались, тем не менее, на более

высоком, чем в контроле уровне $p < 0,05$, показывая продолжающуюся при гипотиреозе интенсификацию свободнорадикальных процессов.

При ежедневном введении гипотиреозным животным йода в дозе 2,5 мкг/100 г массы тела в составе йодсахаридного комплекса в течение 30-суточного восстановительного периода (ЭГН-О) показатели хемилюминесценции снижались и не отличались статистически значимо от результатов, определяемых у контрольной группы животных, характеризуя подавление интенсивности свободнорадикальных процессов.

Для характеристики интенсивности течения свободнорадикальных процессов был использован и метод оценки образования вторичных продуктов ПОЛ – веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (малоновый диальдегид, 4-гидрокси-2-ноненаль, другие альдегиды и кетоны) (Таблица 46).

Таблица 46 – Содержание продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, в плазме крови и эпифизах бедренных костей у крыс с экспериментальным гипотиреозом и при введении йодстевиогликозида, Ме [Q₁-Q₃]

Ткани	Экспериментальные группы наблюдения			
	Контрольная, ЭГН-К, n=12	Опытная, ЭГН-Оп, n=14	Сравнения, ЭГН-С, n=16	Основная, ЭГН-О, n=14
Плазма крови, мкмоль/л	1,64 [1,04-1,83]	2,22 [2,06-2,44] p=0,002	1,94 [1,75-2,12] p=0,051 p₁=0,063	1,81 [1,64-1,90] p=0,354 p₁=0,038, p ₂ =0,416
Эпифиз бедренной кости, нмоль/г ткани	2,68 [2,60-3,04]	3,88 [3,61-3,97] p=0,009	3,26 [3,10-3,52] p=0,043 p₁=0,037	2,91 [2,74-3,18] p=0,246 p₁=0,004, p₂=0,038

Данные, полученные при определении ТБК-активных продуктов, не противоречат результатам хемилюминесцентного анализа. У животных с мерказолиловым гипотиреозом (ЭГН-Оп) в плазме крови и костной ткани

выявляется более высокое содержание вторичных продуктов ПОЛ, уровень ТБК-активных продуктов, по сравнению с контролем, составляет в плазме крови 135,4%, в костной ткани – 144,8% (Рисунок 23).

Только прекращение затравки тиамазолом и 30-суточный период реабилитации (ЭГН-С) не приводили к снижению интенсивности свободнорадикальных процессов до контрольных значений, хотя СРО существенно ингибировалось. В группе крыс с введением йодстевиолгликозида (ЭГН-О) уровень вторичных продуктов ПОЛ снижался более интенсивно, чем в группе сравнения и в конце восстановительного периода практически не отличался от контроля.

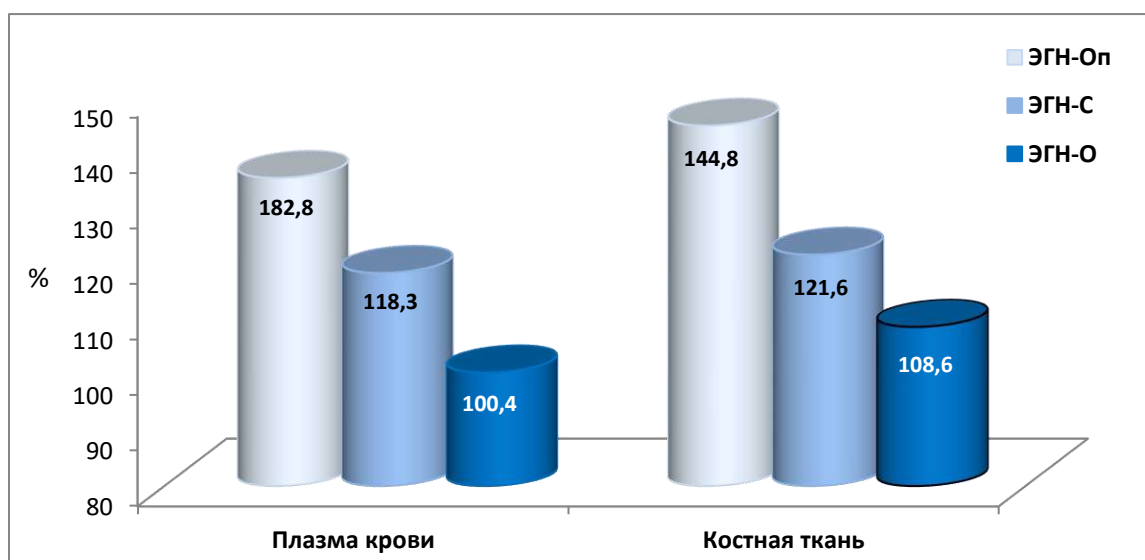


Рисунок 23 – Содержание ТБК-активных продуктов в плазме крови и костной ткани у крыс с экспериментальным гипотиреозом и коррекцией йододефицита йодстевиолгликозидом (в % к контролю, принятому за 100%).

Таким образом, результаты оценки состояния процессов свободнорадикального окисления показывают, что гиподисфункция щитовидной железы сопровождается развитием окислительного стресса, выраженного и в костной ткани. Введение в рацион крыс с экспериментальным гипотиреозом йодстевиолгликозида ребаудиозида «А» приводит к восстановлению тиреоидного

статуса, на фоне которого отмечается выраженное снижение интенсивности свободнорадикального окисления в костной ткани.

Важным нюансом эффективности действия йода при йододефицитном гипотиреозе на окислительные процессы является позитивное влияние тиреоидных гормонов на активность супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГПО) и каталазы в костной ткани (Таблица 47).

Таблица 47 – Влияние введения йодстевиолгликозида на активность антиоксидантных ферментов гомогенатов эпифизов бедренной кости крыс с экспериментальным гипотиреозом, Ме [Q₁-Q₃]

Ферменты	Экспериментальные группы наблюдения			
	Контрольная, ЭГН-К, n=12	Опытная, ЭГН-Оп, n=14	Сравнения, ЭГН-С, n=16	Основная, ЭГН-О, n=14
СОД, Ед/мг белка	13,3 [11,2-13,6]	10,6 [9,2-11,4] p=0,036	11,4 [9,8-11,7] p=0,041 p₁=0,045	12,9 [12,1-13,6] p=0,426 p₁=0,033, p₂=0,042
ГПО, Е/мг белка	172 [160-194]	131 [122-146] p=0,068	160 [144-188] p=0,033 p₁=0,016	168 [150-191] p=0,503 p₁=0,011, p₂=0,116
Каталаза мкмоль/мин×мг белка	8,4 [8,0-8,8]	7,1 [6,6-7,9] p=0,018	8,0 [7,5-8,4] p=0,111 p₁=0,039	8,4 [7,8-8,7] p=0,619 p₁=0,026, p₂=0,106

Активность фермента антиоксидантной защиты первой линии – СОД в эпифизах бедренных костей снижалась при развитии экспериментального гипотиреоза до 79,7%, а ГПО и каталазы соответственно – до 76,2 и 84,5%. У крыс группы сравнения активность исследуемых ферментов восстанавливалась, но не достигала значений животных контрольной группы. Активация функционального состояния ЩЖ йодом при ежедневном введении йодстевиолгликозида значительно ускоряла восстановление ЩЖ и активность антиоксидантных ферментов в костной ткани.

Представленные данные показывают, что усиление оксидативных процессов при гипофункции ЩЖ, развивающееся при интоксикации мерказолилом, является одним из патогенетических механизмов изменений метаболизма и прочности твердых тканей организма.

Коррекция йодом тиреоидной функции у животных с экспериментальным гипотиреозом оказывало нормализующее влияние на минеральный обмен и ремоделирование костной ткани (Таблица 48, 49).

Таблица 48 – Содержание кальция, фосфора и магния в плазме крови крыс при коррекции экспериментального гипотиреоза йодстевиолгликозидом, М±σ

Показатели	Экспериментальные группы наблюдения			
	Контрольная, ЭГН-К, n=12	Опытная, ЭГН-Оп, n=14	Сравнения, ЭГН-С, n=16	Основная, ЭГН-О, n=14
Са общий, ммоль/л	2,48±0,16	2,22±0,14 p=0,001	2,31±0,17 p=0,026 p ₁ =0,068	2,44±0,14 p=0,483 p₁<0,001, p₂=0,002
P, ммоль/л	1,79±0,21	1,62±0,11 p=0,012	1,64±0,13 p=0,045 p ₁ =0,353	1,84±0,12 p=0,676 p₁<0,001, p₂=0,011
Mg, ммоль/л	1,01±0,14	1,14±0,19 p=0,058	1,11±0,11 p=0,046 p ₁ =0,062	0,94±0,12 p=0,174 p₁=0,003, p₂=0,002

Так, нами было показано, что при ежедневном введении в рацион крыс ЭГН-О йодстевиолгликозида ребаудиозида «А» содержание в плазме общего кальция, фосфора и магния к концу периода восстановления становилось сопоставимым с контрольными данными, тогда как у животных ЭГН-С уровни кальция и фосфора оставались значимо ниже, а магния выше.

Наблюдалась тенденция к снижению маркера резорбции кости β -СТХ во всех экспериментальных группах, отражая несущественные изменения остеокластогенеза и активности остеокластов при гипотиреозе. Активность костеобразования при этом росла – содержание КЩФ в плазме в ЭГН-О в восстановительном периоде начинало расти и приближалось к контрольному уровню, статистически значимо превышая показатель животных ЭГН-Оп ($p_1=0,027$).

Таблица 49 – Изучение содержания маркеров ремоделирования костной ткани в плазме крови у крыс при коррекции экспериментального гипотиреоза йодстевиолгликозидом, Ме [Q_1 - Q_3]

Маркеры ремоделирования костной ткани	Экспериментальные группы наблюдения			
	Контрольная, ЭГН-К, n=12	Опытная, ЭГН-Оп, n=14	Сравнения, ЭГН-С, n=16	Основная, ЭГН-О, n=14
β -СТХ, нг/мл	0,86 [0,75-0,96]	0,74 [0,71-0,88] $p=0,084$	0,84 [0,71-0,90] $p=0,416$ $p_1=0,206$	0,85 [0,74-0,93] $p=0,478$ $p_1=0,194$ $p_2=0,896$
КЩФ, Е/л	7,81 [6,32-8,24]	5,72 [5,11-7,02] $p=0,034$	6,33 [5,64-7,96] $p=0,041$ $p_1=0,048$	7,39 [6,11-8,04] $p=0,066$ $p_1=0,027$ $p_2=0,046$

Полученные экспериментальные данные подтверждают, с одной стороны, изменения метаболизма костной ткани и минерального обмена при гипотиреозе, а с другой, отражают эффективность действия нового йодсахаридного комплекса на функциональное состояние щитовидной железы и терапевтический эффект снижения йодного дефицита на обмен и процессы ремоделирования костной ткани.

Положительное влияние применения нового йодсахаридного комплекса на основе ребаудиозида «А» при йододефицитном гипотиреозе выявилось при гистологическом исследовании морфологических изменений тканей трубчатых костей, пародонта и зуба у животных основной группы. У ЭГН-К крыс в составе

зуба хорошо просматриваются амелобласты, располагающиеся на внешней стороне эмалевого слоя в строго упорядоченном сплошном ряду в виде призматических клеток с четкой полярной дифференцировкой (Рисунок 24). Их крупные овальные ядра находятся на апикальном конце клеток, на базальном конце в эмалевом слое располагаются эмалевые призмы, хорошо просматриваемые при большом увеличении микроскопа.



Рисунок 24 – Структура зуба крысы контрольной группы: 1 – дентин; 2 – эмаль; 3 – амелобласты. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 200$.

Глубже выявляется довольно широкий дентиновый слой, ещё глубже от слоя дентина лежат одонтобласты (дентинобласты) – отростчатые высокие призматические клетки с резко выраженной полярной дифференцировкой (Рисунок 25), образующие сплошную зону. Внутреннюю часть зуба представляет рыхлая волокнистая соединительная ткань с кровеносными сосудами и нервными пучками, формирующая пульпу – зубной сосочек. Соединительнотканное образование, расположенное в узком щелевидном пространстве между цементом корня зуба и компактной альвеолярной пластинкой, формирует периодонт,

состоящий из ориентированных пучков коллагеновых волокон, между которыми просматривается прослойка рыхлой соединительной ткани с многочисленными кровеносными сосудами и нервами. Слизистая оболочка полости рта состоит из многослойного плоского неороговевающего эпителия и собственной пластинки слизистой, плотно срастающейся с межмышечной соединительной тканью щечных мышц, образованной из волокнистой соединительной ткани.

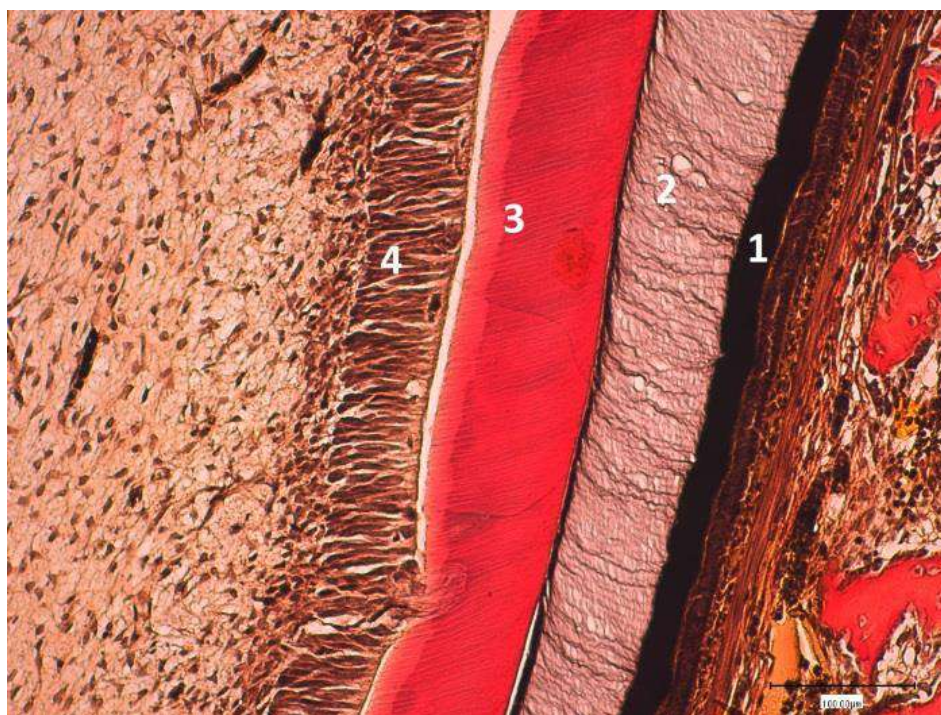


Рисунок 25 – Структура зуба крысы контрольной группы: 1 – конечная эмаль; 2 – первичная эмаль; 3 – дентин; 4 – одонтобласты; 5 – пульпа зуба.

Окраска по методу Ван-Гизон. Увел. $\times 100$.

У животных ЭГН-Оп определяются довольно выраженные признаки нарушения морфологической структуры, как зубов, так и околозубных тканей. Отмечаются признаки нарушения кровообращения в виде кровенаполнения в кровеносной сети периодонта и костной ткани зубных альвеол в виде их разрушения и истончения (Рисунок 26). По краям костных альвеол просматриваются резорбционные лакуны с многоядерными остеокластами (Рисунок 27), вокруг которых много эозинофильных гранулоцитов.

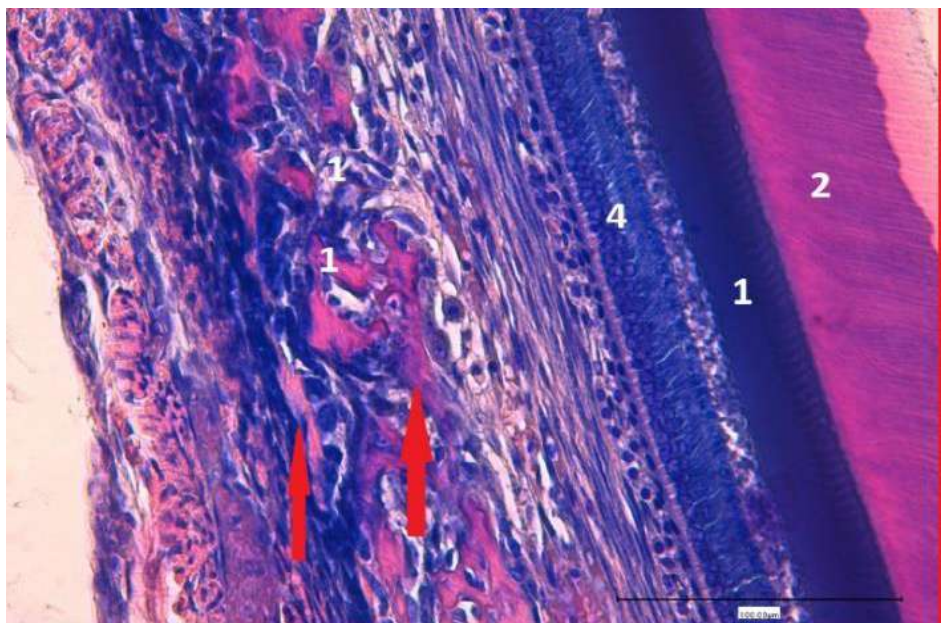


Рисунок 26 – Истончение костной ткани альвеол (\uparrow) у крысы при гипотиреозе: 1 – костные пластинки альвеол; 2 – дентин; 3 – эмаль; 4 – амелобласты. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 100$.

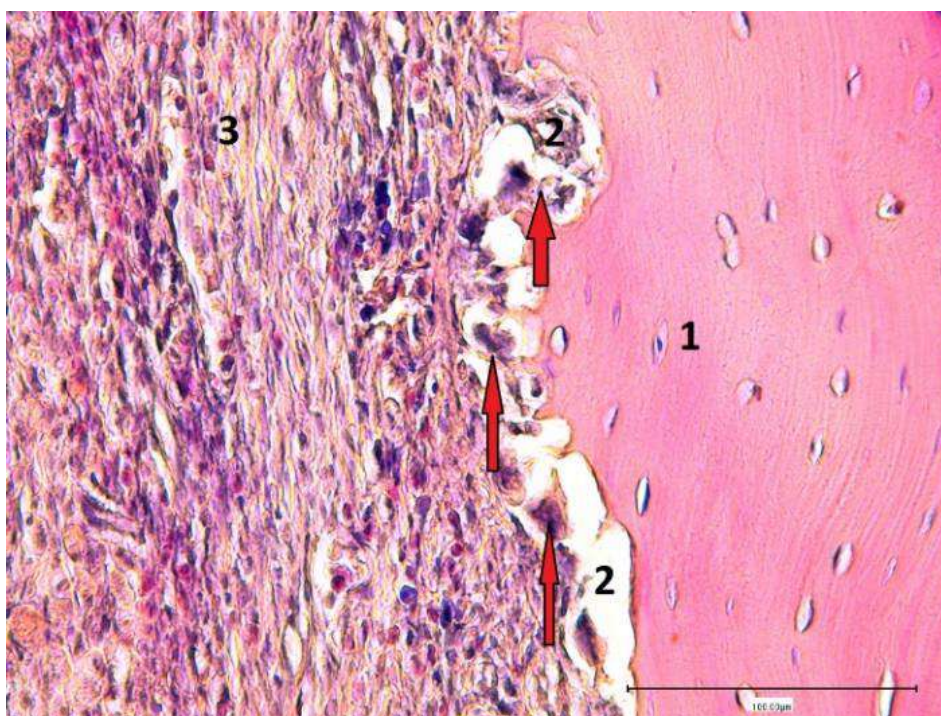


Рисунок 27 – Резорбция альвеолярной костной ткани многоядерными остеокластами (\uparrow) у крысы при гипотиреозе: 1 – костные пластинки альвеол; 2 – резорбционные лакуны; 3 – периодонт. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 200$.

В некоторых зубах в слое одонтобластов деформированные клетки формируют неровные ряды, а отдельные клетки подвергнуты деструктивным процессам с распадом их отростков на различные фрагменты (Рисунок 28). Во многих зубах выявляются разряжение рядов одонтобластов с укорочением клеток. Дентинные каналцы часто расширены. В большинстве зубов эмалево-дентинная линия не всегда отчётливо прослеживается, она неровная.



Рисунок 28 – Структура зуба крысы при гипотиреозе. Деформация и разрушение ряда одонтобластов (1) зуба крысы при гипотиреозе; 2 – дентин; 3 – пульпа; 4 – первичная эмаль. Окраска по методу Ван-Гизон. Увел. $\times 100$.

У многих крыс с гипотиреозом определяются признаки нарушения процессов эмалеобразования: толщина эмали неровная и часто варьирует даже в пределах поверхности одного зуба; в отдельных зубных зачатках на боковых поверхностях слой эмали истончается или совсем отсутствует, выявляются участки «вспененного» эмалевого слоя (Рисунок 29).

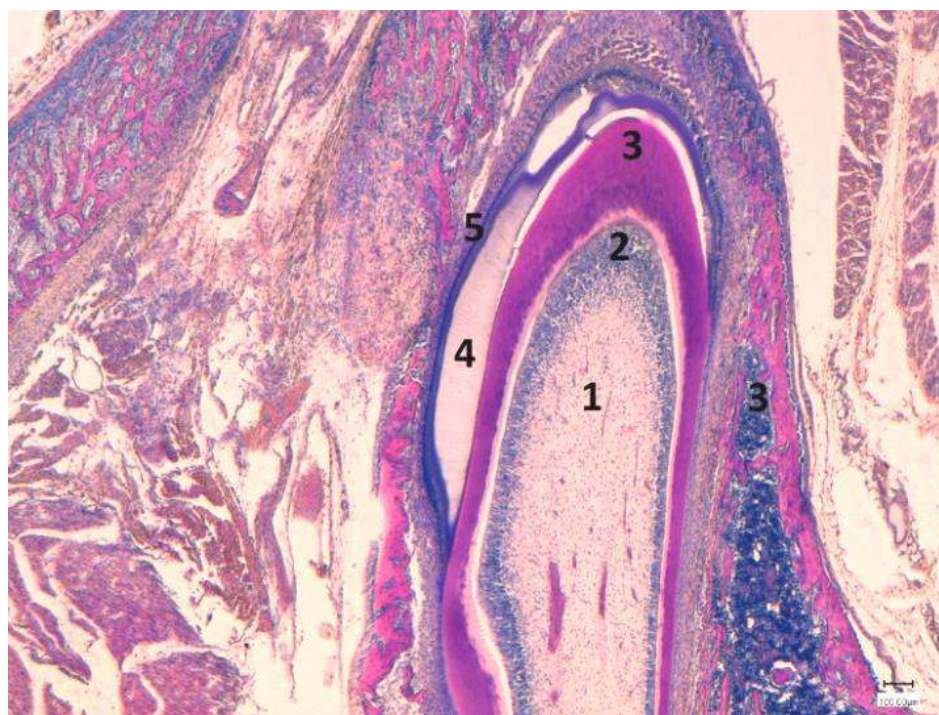


Рисунок 29 – Структура зуба крысы при гипотиреозе. Неравномерность эмали зубного зачатка: 1 – пульпа зубного сосочка; 2 – одонтобласты; 3 – дентин;

4 – первичная эмаль; 5 – конечная эмаль; 6 – альвеолы.

Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 40$.

Полученные экспериментальные результаты не противоречат клиническим данным. Они указывают на выраженные нарушения структуры и свойств тканей зуба при гипотиреозе: более высокую поражаемость зубов, гипоплазию и снижение резистентности с увеличением эрозии и стираемости эмали, высокоую распространённость кариеса и пародонтита [26, 50 63, 168, 211, 217]. У пациентов с кариесом зубов на фоне гипотиреоза гистологические исследования операционного материала показывают структурные изменения твёрдых тканей зуба с расширением межпризменных промежутков и развитием процессов распада межпризменного вещества, размягчением эмали, деминерализацией дентина и эмали, развитием дистрофических изменений, некробиоза и некроза тканей [26].

После оперативного удаления щитовидной железы у крыс наблюдались распад межпризменного вещества, нарушения компактности расположения призм

с появлением щелей, деминерализация и разрушение эмали с образованием эрозий на поверхности [28]. Негативное влияние гипофункции щитовидной железы на состояние тканей ротовой полости, по мнению авторов, связаны со снижением реминерализующих свойств ротовой жидкости, нарушением фосфорно-кальциевого обмена и процессов ремоделирования костной ткани, усилением процессов свободнорадикального окисления, изменениями параметров микробиоты.

Однако изменения эмалевого слоя зубов в наших экспериментах, по всей вероятности, в большей степени связаны с разрушениями, которые морфологически отмечались в амелобластах. Во многих зубах слой этих клеток уложен беспорядочно, неравномерно, иногда прерывисто, а клеточные стенки амелобластов часто не визуализируются. Ядра клеток пикнотичны, сморщены, окрашены базофильно, нередко неправильной формы. Множество амелобластических клеток сморщены, разрушены (Рисунок 30).

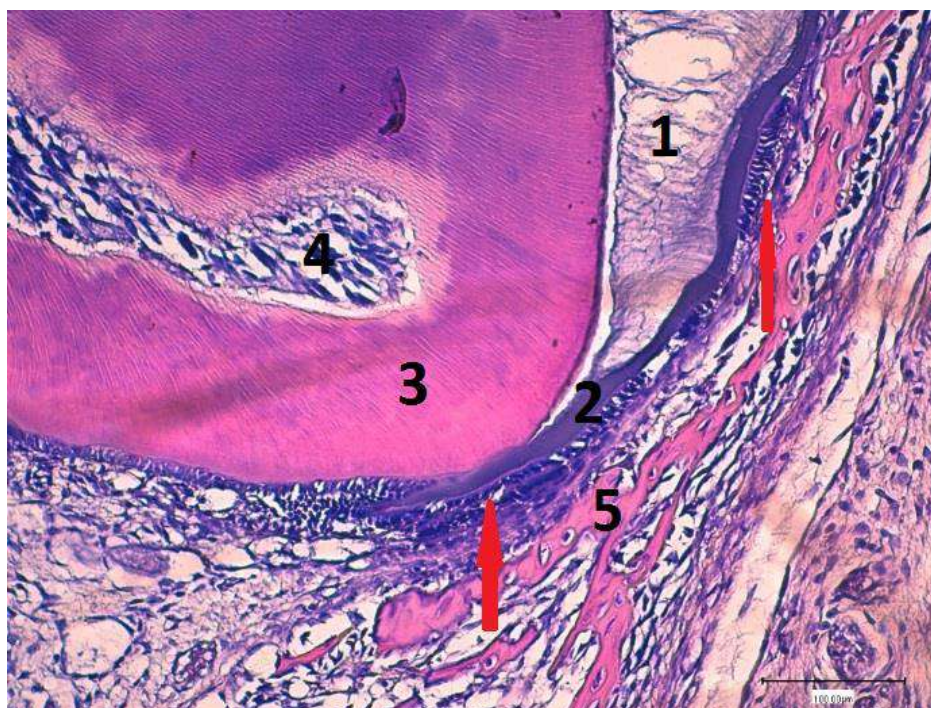


Рисунок 30 – Нарушение структуры зуба крысы при гипотиреозе. Разрушающиеся амелобласты (↑); 1 – первичная эмаль; 2 – конечная эмаль; 3 – дентин; 4 – одонтобласты; 5 – альвеола. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. ×100.

Размеры амелобластов в разных зубах сильно варьируют. Конечный эмалевый слой отсутствует или имеет выраженные изменения структуры и прерывается в местах, где обнаруживаются патологически нарушенные амелобласты, расположенные беспорядочно, без чёткой ориентации. А на отдельных зубах крыс первичный эмалевый слой отсутствует почти полностью, выявляясь лишь частично в виде скопления незрелых светлых эмалевых призм, сконцентрированных в слой светлого компактного вещества на поверхности дентина.

В ткани пульпы зубов у крыс с экспериментальным гипотиреозом также определяются морфологические изменения: расширение кровеносных сосудов; стаз форменных элементов крови с переваскулярной экссудацией, выходом в ткани лимфоцитов и макрофагов, отеком стромы пульпы; патологические изменения структуры одонтобластов и заметное огрубление волокнистых структур в виде фиброзирования пульпозной стромы (Рисунок 31).

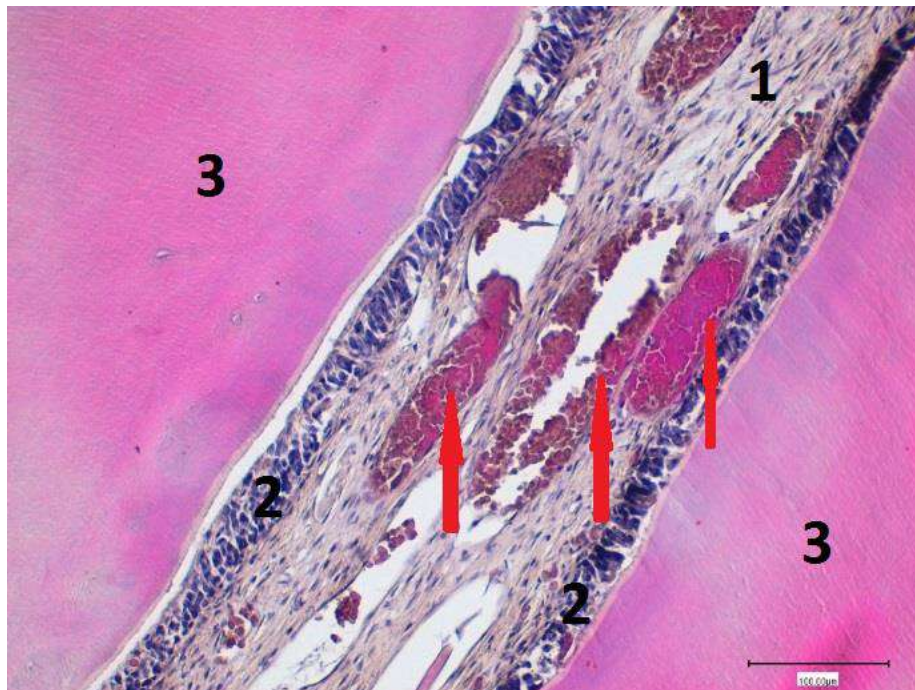


Рисунок 31 – Расширение сосудов (↑) и стаз крови в сосудах пульпы зуба крысы при гипотиреозе: 1 – пульпа; 2 – одонтобласты; 3 – дентин.

Окраска гематоксилином и эозином. Увел. ×100.

Таким образом, у крыс с экспериментальным гипотиреозом выявляются весьма выраженные морфологические изменения всех структурных элементов зубов и окружающих их тканей, проявляющиеся нарушениями микроциркуляции в мягких тканях и признаками воспалительных явлений, резорбцией альвеолярной кости и нарушениями процессов эмале- и дентинообразования.

В ЭГН-О крыс (4-я группа) на фоне применения йодстевиолгликозида большинство зубов и окружающих их тканей имеют характерное для нормы строение без каких-либо выраженных морфологических отклонений. Пульпа зуба без признаков отёка и содержит в волокнистой строме небольшое количество относительно мелкокалиберных кровеносных сосудов с узкими пустыми просветами, свидетельствующими об отсутствии нарушения микроциркуляции (Рисунок 32).

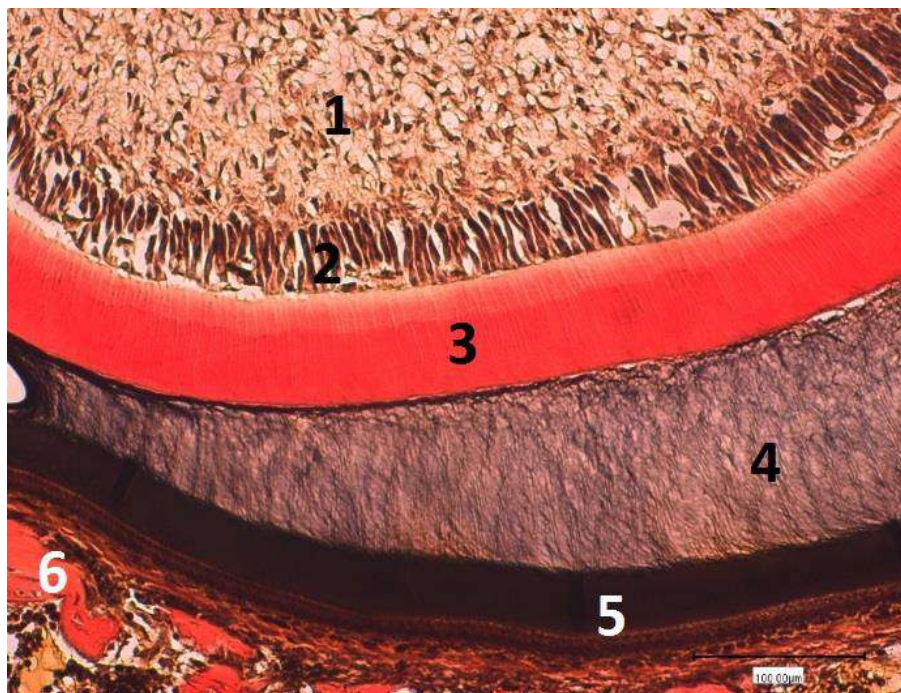


Рисунок 32 – Структура зуба крысы основной группы: 1 – пульпа; 2 – одонтобласты; 3 – дентин; 4 – первичная эмаль; 5 – конечная эмаль; 6 – альвеолярная кость. Окраска по методу Ван-Гизон. Увел. $\times 100$.

Вдоль зубов внутри десны у крыс, получавших в восстановительный период йодстевиолгликозид, выявляются периодонтальные связки, лежащие в

узком щелевидном пространстве вдоль компактной пластинки альвеолярной кости (Рисунок 33). Ткань пародонта сформирована из пучков коллагеновых волокон, ориентированных в определённом направлении, и прослоек рыхлой соединительной ткани между ними. Кровеносные сосуды тканей пародонта – без выраженных признаков нарушения микроциркуляции. Стенки кровеносных сосудов интактной структуры, однако, выявляются отдельные сосуды с отечными стенками. Признаков резорбции альвеолярных костей в виде резорбционных лакун и присутствия многоядерных остеокластов не обнаруживаются.

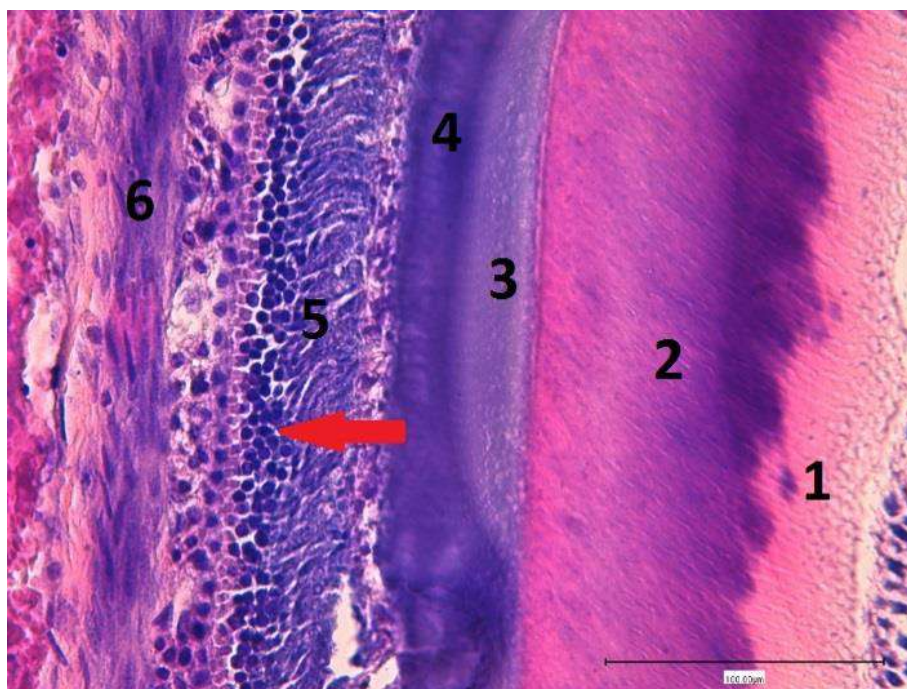


Рисунок 33 – Структура зуба крысы основной группы: 1 – предентин; 2 – дентин; 3 – первичная эмаль; 4 – конечная эмаль; 5 – амелобласты; 6 – периодонт; (↓) – ядра амелобластов. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. ×100.

Структура слизистой оболочки десен крыс в основном характерна для нормы. Лишь отдельные участки соединительнотканной стромы вокруг отдельных сосудов имеют признаки слабовыраженной клеточной инфильтрации (Рисунок 34). Эпителиальный слой и собственная соединительнотканная пластинка слизистой не имеют каких-либо патоморфологических изменений.

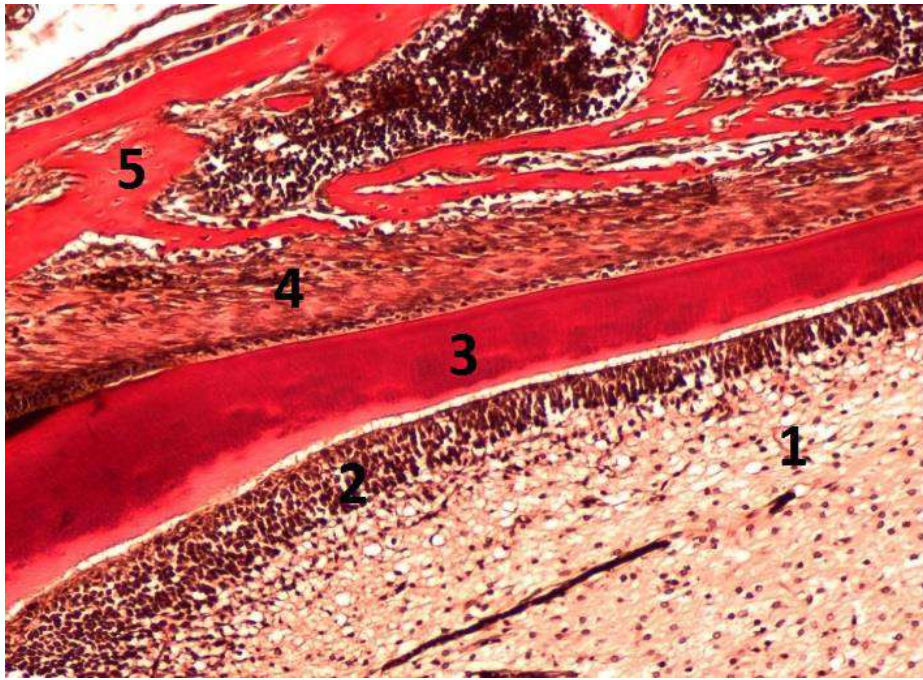


Рисунок 34 – Структура зуба крысы основной группы: 1 – пульпа; 2 – одонтобласты; 3 – дентин; 4 – периодонт; 5 – альвеолярная кость; 6 – костный мозг альвеолярной кости. Окраска по методу Ван-Гизон. Увел. $\times 100$.

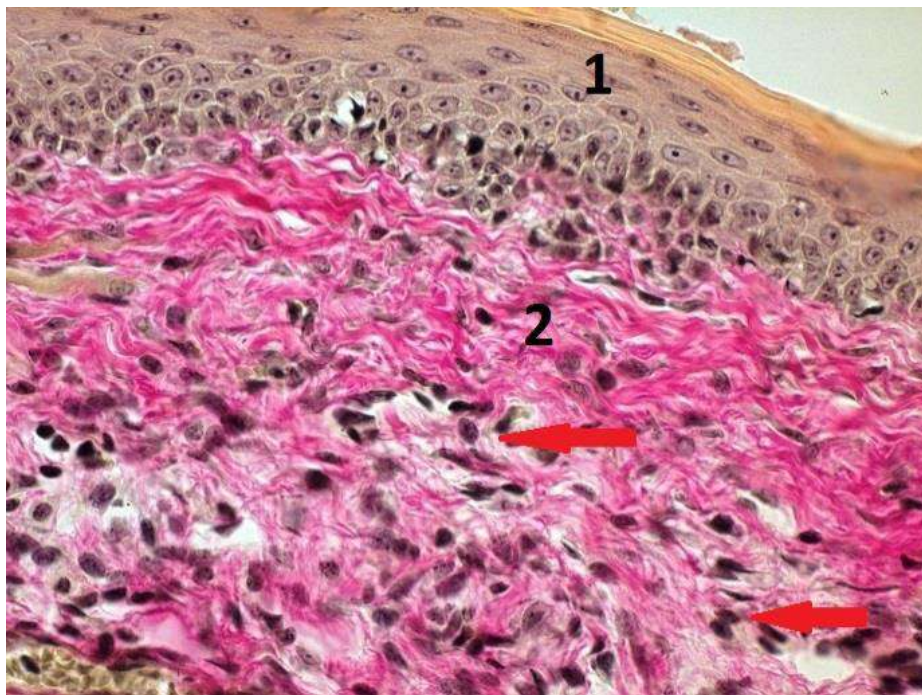


Рисунок 35 – Структура слизистой десны крысы основной группы на фоне применения йодсодержащей диеты: 1 – эпителиальный слой; 2 – соединительнотканная пластинка слизистой; стрелкой (\downarrow) указаны клеточные инфильтраты. Окраска по методу Ван-Гизон. Увел. $\times 200$.

Таким образом, при использовании йодстевиолгликозида у животных после экспериментального мерказолилового гипотиреоза не выявляются какие-либо патологические изменения зубов и окружающих их тканей в сравнении с контрольной группой крыс. Наблюдаемый эффект нового йодсахаридного комплекса на основе стевиолгликозида ребаудиозида А, вероятно, связан с восстановлением тиреоидного пула йода и функционального состояния щитовидной железы в результате дополнительного поступления микроэлемента в организм животных. По данным экспериментальных исследований, ежедневное введение животным с экспериментальным мерказолиловым гипотиреозом йодстевиолгликозида в течение месяца после прекращения интоксикации тиреостатиком приводит к восстановлению гормонального статуса и цитокинового баланса на фоне нормализации гормональной активности щитовидной железы и показателей оксидантно-антиоксидантной системы в тканях [150].

Экспериментальный гипотиреоз, развивающийся у крыс при ежедневном введении тиамазола (мерказолила) в дозе 25 мг/кг массы крыс в течение трёх недель, приводит к выраженным морфологическим изменениям структурных компонентов зуба и тканей пародонта, которые проявляются нарушениями микроциркуляции и признаками воспалительных явлений, резорбцией альвеолярной кости, изменениями структуры эмали и дентина, процессов эмалегенеза и дентинообразования.

Ежедневное введение в течение 30-суточного восстановительного периода йодстевиолгликозида ребаудиозид А из расчёта 2,5 мкг йода/100 г массы животного приводит к нормализации патологических изменений тканей зуба и пародонта.

5.2 Эффективность стоматологической помощи населению йододефицитного региона

Результаты проведённых экспериментальных исследований и клинических наблюдений, анализ данных литературы позволяют констатировать, что значительная часть детского и взрослого населения, проживающего на территории с природной недостаточностью йода, испытывают дефицит йода. Это негативно отражается на стоматологическом здоровье, что при оказании стоматологической помощи требует комплексного подхода с учётом выявленных изменений функционального состояния щитовидной железы, минерального и костного обмена, стоматологического статуса и эффективности введения йодсодержащего соединения при экспериментальном гипотиреозе.

Для клинических исследований влияния коррекции дефицита йода, профилактики и лечения остеопении были выделены группы детей 14–15-ти лет и взрослых 35–44 лет, нуждающихся в стоматологической помощи, с кариесом зубов, пародонтитами, гингивитами и дефектами зубного ряда, сформированы клинические группы наблюдения (КГН-С) сравнения и основные клинические группы наблюдения (КГН-О).

5.2.1 Пациенты зрелого возраста (25-44 лет)

До начала оказания стоматологической помощи при формировании групп у пациентов были изучены и сопоставлены биохимические параметры плазмы крови, концентрация йода в моче, уровень гормонов тиреоидной системы, показатели минеральной плотности костной ткани, минерального обмена и ремоделирования костной ткани, лабораторные показатели смешанной слюны и основные стоматологические индексы и индексы состояния гигиены полости рта. Были сформированы КГН-С (20 мужчин и 40 женщин) и КГН-О (20 мужчин и 40 женщин).

В таблице 50 представлены результаты определения основных биохимических показателей плазмы крови пациентов сформированных групп. Исследуемые биохимические параметры крови КГН-С и КГН-О статистически не различаются. Исключение составляет лишь концентрация холестерина, которая несколько выше у пациентов основной группы ($p=0,033$). Однако средние значения содержания холестерина в обеих группах не выходят за параметры желаемых референсных значений 3,65-5,20 ммоль/л.

Всем пациентам проводили мероприятия по профилактике и лечению кариеса, гингивита и пародонтита. Учитывая длительность проведения профилактики и лечения йододефицитных состояний и остеопенического синдрома особое внимание обращалось на сотрудничество пациента со стоматологом при проведении лечебно-профилактических мероприятий.

Таблица 50 – Биохимические параметры крови до начала лечебно-профилактических мероприятий, $M \pm \sigma$

Показатели	Клинические группы наблюдения		p
	сравнения, n=60	основная n=60	
Общий белок, г/л	78,4±5,66	76,9±4,13	0,862
Альбумин, г/л	46,4±3,33	47,3±2,66	0,834
Мочевина, ммоль/л	5,7±0,96	6,2±1,14	0,911
Креатинин, мкмоль/л	69,2±4,77	74,3±5,01	0,766
Билирубин, ммоль/л	14,2±3,62	14,7±3,21	0,941
Холестерин, ммоль/л	3,8±1,34	4,6±1,42	0,033
Глюкоза, ммоль/л	4,52±1,26	4,44±1,08	0,822
АСТ, Е/л	13,6±1,48	14,2±2,13	0,542
АЛТ, Е/л	14,9±2,04	14,6±1,72	0,866

У пациентов КГН-О одновременно с оказанием стоматологического лечения проводились лечебно-профилактические меры, направленные на коррекцию йодного дефицита и остеопенического синдрома. Профилактика и лечение йодной недостаточности и остеопении продолжались и в последующие сроки в течение

каждых трёх месяцев с месячным перерывом. Эффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий контролировали в динамике через 6 и 12 месяцев, а затем и через 2 года с активным вызовом пациентов. У пациентов оценивали функцию щитовидной железы, минеральную плотность костной ткани, стоматологические индексы, гигиеническое состояние полости рта, биохимические показатели. Профилактика и заместительная терапия при йододефицитном субклиническом гипотиреозе рассматривались индивидуально совместно с эндокринологом, особенно при наличии сопутствующей патологии. Они включали различные варианты употребления йодсодержащих продуктов и лекарственных средств и проводились под контролем определения концентрации йода в моче.

Профилактика и лечение остеопении и остеопороза также проводились индивидуально совместно с ортопедом-травматологом или врачом общей практики с учетом «Клинических рекомендаций (протокола лечения) при диагнозе частичное отсутствие зубов» Стоматологической Ассоциации России от 30.09.2014 г. Использование для лечения остеопении и остеопороза бифосфонатов противопоказано в связи с возможным развитием остеонекроза челюстей. Частота остеонекроза челюстей составляет 6,5-12,5% при внутривенном использовании бифосфонатов (золендронат и др.) и повышается с каждым годом [166]. Вместе с тем, системные бифосфонаты относятся к препаратам первой линии лечения остеопороза [140]. Кроме того, имеются сообщения, что при приёме препаратов бифосфонатов внутрь остеонекроз челюстей встречается чрезвычайно редко. Использование фосамакса в дозе 70 мг один раз 1 неделю в комплексе с препаратами кальция и альфа-Д3-Тева оказало положительное действие на женщин с постменопаузальным остеопорозом и атрофией верхней челюсти и дефектом зубных рядов на этапах хирургической реабилитации. Соотношение риск-положительный эффект в данном случае свидетельствует за использование пероральных бифосфонатов при лечении остеопороза или профилактике его осложнений.

Особое внимание обращали на информированность пациентов о факторах риска: состоянии гигиены полости рта, последствиях йодного дефицита и остеопенического синдрома, методах и средствах их профилактики. К сожалению, информированность пациентов по указанным вопросам, как правило, фрагментарная [70], а мотивация и приверженность длительному, подчас ежедневному выполнению лечебно-профилактических назначений врача имеют важнейшее значение.

Концентрация йода в моче у пациентов КГН-С до начала лечебно-профилактических мер составила 143,5 [130,4-132,8] мкг/л, у пациентов КГН-О – 46,6 [32,4-51,6] мкг/л ($p < 0,001$). При проведении лечения у пациентов основной группы КЙМ имела положительную динамику, и в течение двух лет наблюдения достигла в среднем удовлетворительного уровня (Таблица 51, Рисунок 36). В группе сравнения изменений КЙМ за это время не происходило, у всех пациентов в процессе лечения КЙМ была в пределах 100-199 мкг/л.

Таблица 51 – Уровень концентрации йода в моче (мкг/л) у пациентов 25-44 лет до начала и при проведении лечебно-профилактических мероприятий, Ме [Q₁-Q₃]

Группа наблюдения	КЙМ			
	до лечения	через 6 мес.	через 12 мес.	через 2 года
Основная	n=60	n=56	n=54	n=51
	40,6	74,4	90,5	106,3
	[32,4-51,6]	[45,5-82,6]	[79,3-103,6]	[88,4-114,8]
	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Сравнения	n=60	n=50	n=50	n=46
	143,5	140,4	142,2	144,4
	[130,4-172,3]	[132,4-174,6]	[130,8-168,5]	[132,6-171,4]
		p ₁ =0,816	p ₁ =0,888	p ₁ =0,912

Примечание: p – различия с группой сравнения, p₁ – с группой сравнения до лечения.

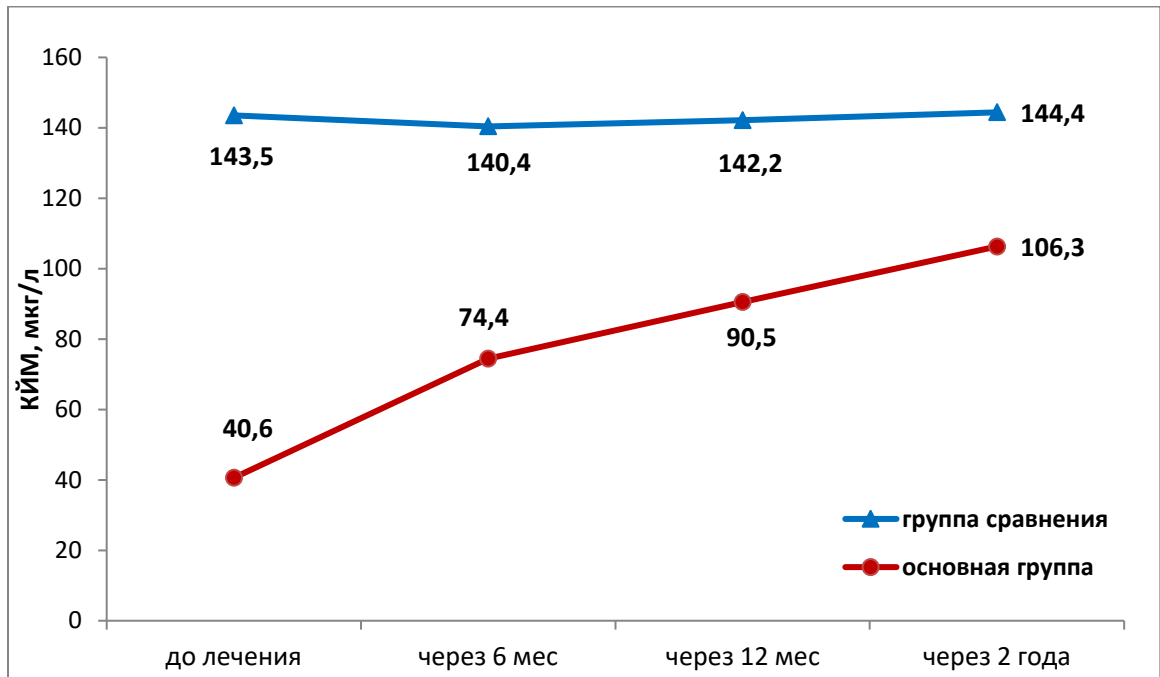


Рисунок 36 – Концентрация йода в моче у пациентов группы сравнения и основной группы в процессе лечебно-профилактических мероприятий.

В основной группе до начала лечения йодный дефицит лёгкой степени определялся у 23,3% (КЙМ в пределах 50-99 мкг/л), йодный дефицит средней тяжести (КЙМ в пределах 20-49 мкг/л) – у 45,0%, тяжёлой степени (КЙМ <20 мкг/л) – у 31,7%. За период проведения лечебно-профилактических мероприятий в течение двух лет наблюдения в КГН-О пациентов с йодным дефицитом тяжёлой степени не выявилось, пациенты с йодным дефицитом средней степени тяжести составили 6,0%, с лёгкой степенью тяжести – 15,6%, у остальных 78,4% обследуемых была установлена нормальная йодная обеспеченность (Рисунок 37).

Функциональное состояние щитовидной железы у пациентов оценивали по уровню секреции гормонов тиреоидной системы (Таблица 52). У пациентов КГН-О до проведения лечебно-профилактических мер уровень тиреотропина был достоверно выше, чем в КГН-С, концентрация сТ₄ была ниже, а оТ₃ не имел значимых различий. ЛПМ, направленные на снижение йодной недостаточности, у пациентов основной группы вызвали улучшение функционального состояния щитовидной железы с нормализацией концентрации гормонов тиреоидной системы – снижение уровня ТТГ и повышение сТ₄.

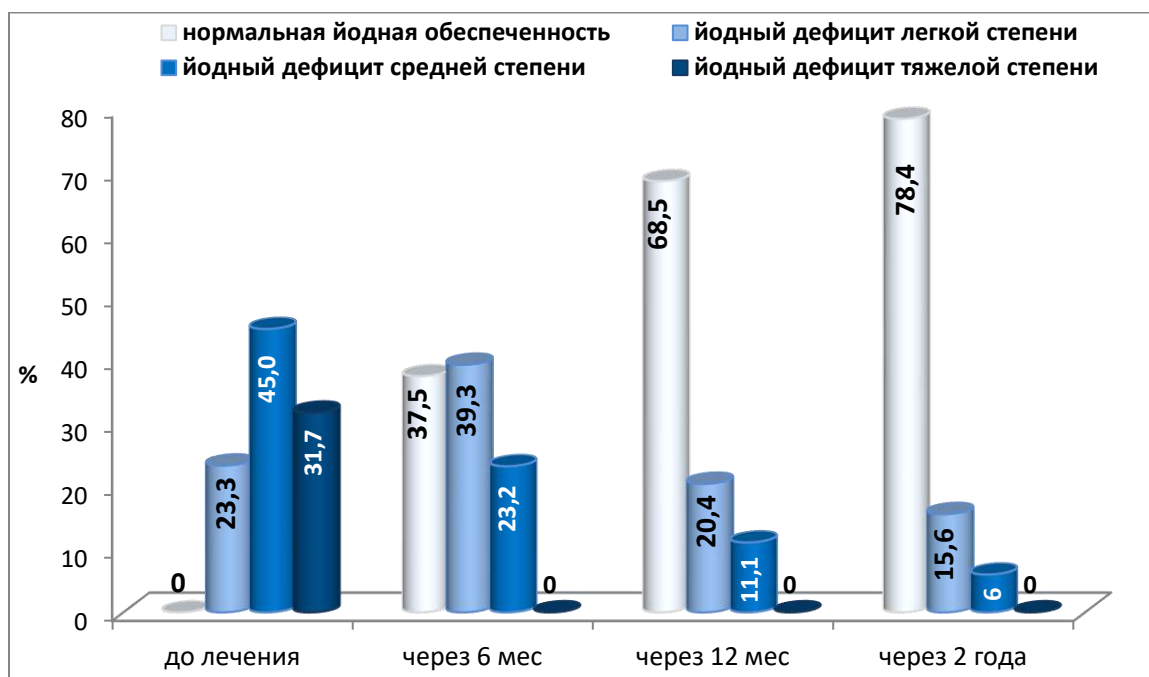


Рисунок 37 – Динамика изменения частоты тяжести йодного дефицита (КЙМ) у пациентов основной группы в процессе коррекции йодной недостаточности.

Таблица 52 – Содержание гормонов тиреоидной системы в плазме крови пациентов 25-44 лет в процессе лечебно-профилактических мероприятий, Ме [Q₁-Q₃]

Сроки наблюдения	Группа наблюдения	Гормоны		
		ТТГ, мМЕ/л	сТ ₄ , пмоль/л	оТ ₃ , нмоль/л
До лечения	КГН-С, n=60	2,01 [1,84-2,63]	14,8 [14,0-15,7]	1,74 [1,55-2,28]
	КГН-О, n=60	4,06 [3,61-4,38] p<0,001	12,1 [11,6-12,9] p<0,001	1,98 [1,74-2,36] p=0,234
Через 6 месяцев	КГН-С, n=50	1,94 [1,8-2,36] p ₁ =0,635	15,2 [14,1-15,6] p ₁ =0,832	1,8 [1,61-2,32] p ₁ =0,741
	КГН-О, n=56	2,56 [2,48-2,97] p=0,004 p₁<0,001, p₂=0,017	12,9 [12,3-13,7] p=0,024 p₁=0,043, p₂=0,128	2,02 [1,17-2,45] p=0,156 p ₁ =0,536, p ₂ =0,808
Через 12 месяцев	КГН-С, n=50	2,11 [1,86-2,42] p ₁ =0,412	14,4 [13,5-15,0] p ₁ =0,188	1,79 [1,52-2,19] p ₁ =0,837
	КГН-О, n=54	2,15 [1,93-2,44] p=0,484 p₁<0,001, p₂=0,042	14,0 [1,36-14,8] p=0,646 p₁=0,639, p₂=0,028	1,68 [1,5-2,02] p=0,276 p ₁ =0,211, p ₂ =0,418

Сроки наблюдения	Группа наблюдения	Гормоны		
		ТТГ, мМЕ/л	сТ ₄ , пмоль/л	сТ ₃ , нмоль/л
Через 2 года	КГН-С, n=46	2,09 [1,81-2,38] p ₁ =0,776	15,4 [14,8-15,9] p ₁ =0,075	2,0 [1,75-2,29] p ₁ =0,285
	КГН-О, n=51	2,14 [1,88-2,46] p=0,537 p₁<0,001, p₂=1,0	15,7 [15,0-16,2] p=0,414 p₁<0,447, p₂<0,001	2,11 [1,83-2,44] p=0,653 p ₁ =0,067, p ₂ =0,256
Примечание: в этой и последующих таблицах p – различия с группой сравнения, p ₁ – с группой сравнения до лечения, p ₂ – с основной группой до лечения.				

Лечебно-профилактические мероприятия оказывали положительное влияние и на костную ткань пациентов. Медиана МПКТ у больных основной группы, у которых одновременно с коррекцией йодной недостаточности проводились лечебно-профилактические меры, направленные на улучшение костной прочности и ремоделирования костной ткани, повышалась, но достигла статистически достоверного результата только через 2 года (Таблица 53).

Таблица 53 – Минеральная плотность костной ткани (Z-score) у пациенток 25-44 лет в процессе лечебно-профилактических мероприятий, Me [Q₁; Q₃]

Сроки наблюдения	Группа пациентов	Midshaft tibia, SD	Distal radius, SD	L ₁ -L ₄
До лечения	КГН-С, n=40	0,13 [0,33; -0,16]	-0,20 [0,24; -0,35]	-0,36 [0,22; -0,78]
	КГН-О, n=40	-2,31 [-1,34; -2,82] p<0,001	-1,94 [-1,45; -2,51] p<0,001	-2,03 [-1,56; -2,70] p<0,001
Через 6 месяцев	КГН-С, n=36	-0,09 [0,16; -0,33] p ₁ =0,258	-0,24 [0,11; -0,42] p ₁ =0,822	–
	КГН-О, n=39	-2,04 [-1,58; -2,26] p<0,001 p₁<0,001, p₂=0,122	-1,78 [-1,12; -2,22] p<0,001 p₁<0,001, p₂=0,064	–
Через 12 месяцев	КГН-С, n=36	-0,16 [0,04; -0,42] p ₁ =0,074	-0,36 [0,03; -0,58] p ₁ =0,214	-0,38 [0,04; -0,82] p ₁ =0,893

Сроки	Группа	tibia, SD	Distal radius, SD	L ₁ -L ₄
Продолжение таблицы 53				
	КГН-О, n=38	-1,74 [-1,25; -2,03] p<0,001 p₁<0,001, p₂=0,024	-1,72 [-1,25; -1,98] p<0,001 p₁=0,001, p₂=0,064	-1,85 [-1,52; -2,34] p<0,001 p₁<0,001, p₂=0,049
Через 2 года	КГН-С, n=34	-0,12 [0,21; -0,46] p ₁ =0,055	-0,28 [-0,08; -0,79] p ₁ =0,132	–
	КГН-О, n=38	-1,28 [-0,32; -1,46] p<0,001 p₁<0,001, p₂<0,001	-1,26 [-0,84; -1,83] p<0,001 p₁<0,001, p₂=0,042	–

Медиана МПКТ середины диафиза большеберцовой кости, дистального отдела лучевой кости и позвонков поясничного отдела позвоночника у пациентов группы сравнения соответствовала норме (от -2,0 до -1,0 SD). У пациентов основной группы МПКТ (Z-score) до начала лечения во всех исследуемых участках скелета была снижена и соответствовала остеопении (от -1,0 до -2,5 SD). В процессе лечения медиана костной прочности постепенно повышалась, но даже через 2 года не достигла физиологического уровня, оставаясь несколько сниженной (Рисунок 38).

Проведение лечебно-профилактических мероприятий способствовало улучшению состояния минерального обмена у пациентов основной группы (Таблица 54), снижалось содержание в крови общего кальция и магния, которое через шесть месяцев наблюдения практически не отличалось от уровня пациентов группы сравнения и референсных значений [91].

Положительный эффект лечебно-профилактических мер на обмен костной ткани пациентов с гипотиреозом и остеопеническим синдромом выявился при изучении маркёров ремоделирования кости. До начала лечебно-профилактических действий активность костной щелочной фосфатазы в плазме крови пациентов основной группы была ниже – до 70,3%, а содержание С-

концевых телопептидов – до 85,4%, указывая на превалирование у них процессов резорбции костной ткани (Таблица 55, Рисунок 39).

Повторное определение содержания С-концевых телопептидов коллагена типа I и активности костного изофермента щелочной фосфатазы в плазме крови пациентов основной группы не выявило статистически значимых различий с данными пациентов группы сравнения.

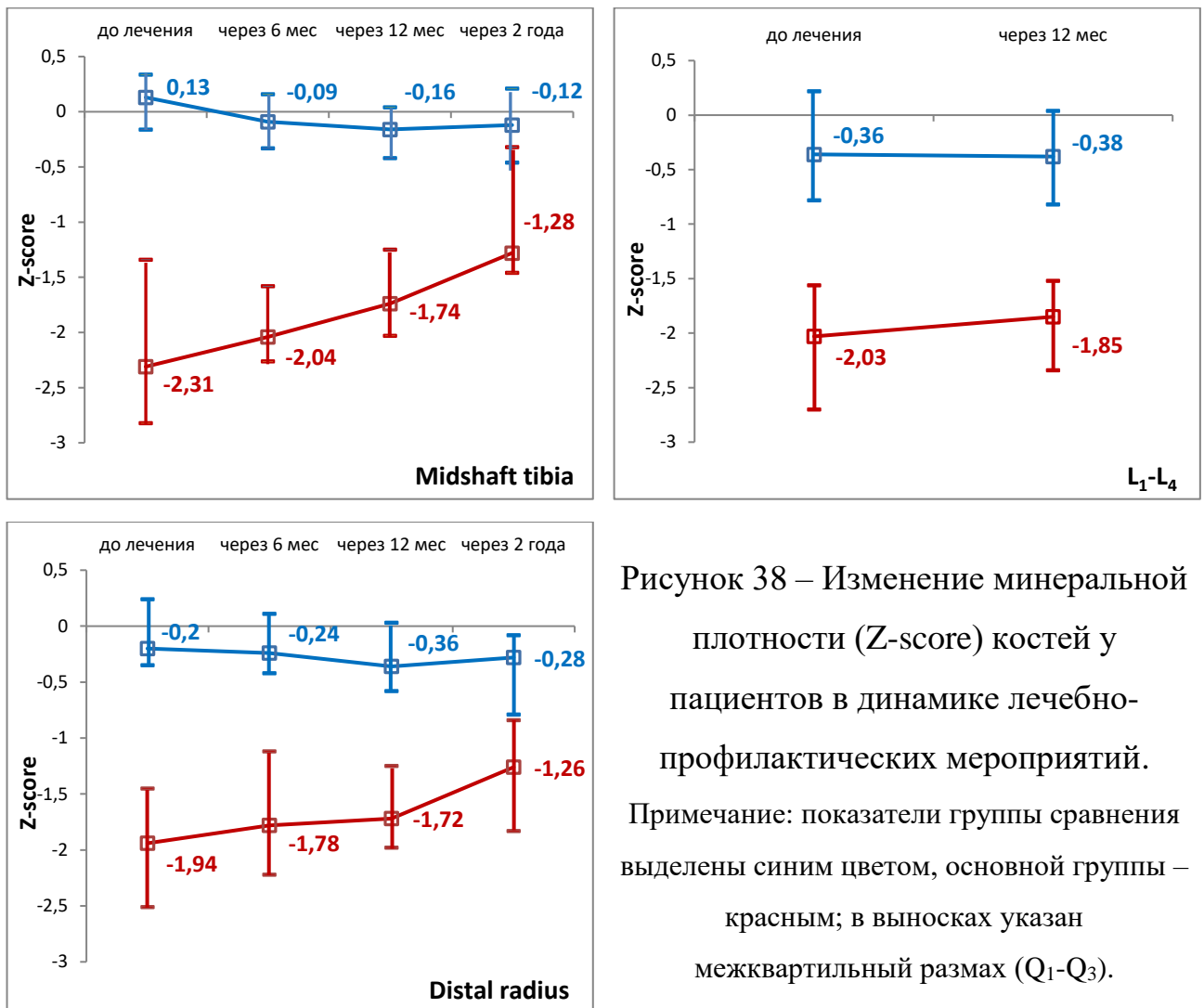


Рисунок 38 – Изменение минеральной плотности (Z-score) костей у пациентов в динамике лечебно-профилактических мероприятий. Примечание: показатели группы сравнения выделены синим цветом, основной группы – красным; в выносках указан межквартильный размах (Q₁-Q₃).

Таблица 54 – Динамика изменения содержания показателей минерального обмена в плазме крови у пациентов 25-44 лет при проведении лечебно-профилактических мероприятий, $M \pm \sigma$

Сроки наблюдения	Группа наблюдения	Показатели минерального обмена		
		Са, ммоль/л	Mg, ммоль/л	P, ммоль/л
До лечения	КГН-С, n=60	2,22±0,24	0,80±0,14	1,22±0,31
	КГН-О, n=60	2,49±0,22 p=0,033	1,08±0,16 p=0,011	1,28±0,27 p=0,314
Через 6 месяцев	КГН-С, n=50	2,24±0,24 p ₁ =0,867	0,83±0,18 p ₁ =0,477	1,20±0,25 p ₁ =0,816
	КГН-О, n=56	2,28±0,24 p=0,872 p₁=0,037, p ₂ =0,216	0,87±0,14 p=0,822 p ₁ =0,329, p ₂ =0,054	1,24±0,19 p=0,924 p ₁ =0,885, p ₂ =0,286
Через 12 месяцев	КГН-С, n=50	2,24±0,26 p ₁ =0,822	0,81±0,16 p ₁ =0,894	1,24±0,27 p ₁ =0,644
	КГН-О, n=54	2,19±0,22 p=0,674 p ₁ =0,316, p₂=0,027	0,82±0,18 p=0,971 p ₁ =0,633, p₂=0,026	1,22±0,25 p=0,776 p ₁ =1,0, p ₂ =0,308
Через 2 года	КГН-С, n=46	2,31±0,23 p ₁ =0,216	0,83±0,16 p ₁ =0,412	1,22±0,26 p ₁ =1,0
	КГН-О, n=51	2,23±0,18 p=0,306 p ₁ =0,884, p₂=0,041	0,84±0,15 p=0,846 p ₁ =0,243, p₂=0,037	1,24±0,24 p=0,722 p ₁ =0,824, p ₂ =0,385

Таблица 55 – Влияние лечебно-профилактических мероприятий на показатели ремоделирования костной ткани в плазме крови, Me [Q₁-Q₃]

Сроки наблюдения	Группа наблюдения	Показатели	
		β-СТХ, нг/мл	КЩФ, Е/л
До лечения	КГН-С, n=30	0,55 [0,48-0,71]	16,5 [14,3-18,5]
	КГН-О, n=30	0,47 [0,36-0,50]	11,6 [11,1-12,4]

Сроки	Группа наблюдения	Показатели	
		β -СТХ, нг/мл	КЩФ, Е/л
Продолжение таблицы 55			
		$p_1=0,042$	$p=0,002$
Через 12 месяцев	КГН-С, n=30	0,51 [0,44-0,62] $p_1=0,638$	16,3 [14,4-18,3] $p_1=0,896$
	КГН-О, n=30	0,50 [0,43-0,57] $p=0,814,$ $p_1=0,222, p_2=0,684$	15,0 [14,2-18,0] $p=0,596$ $p_1=0,202, p_2=0,007$
Через 2 года	КГН-С, n=30	0,52 [0,43-0,64] $p_1=0,922$	15,9 [14,5-18,2] $p_1=0,236$
	КГН-О, n=30	0,54 [0,47-0,72] $p=0,868$ $p_1=0,911, p_2=0,833$	14,8 [14,2-15,5] $p=0,876$ $p_1=0,914, p_2=0,012$

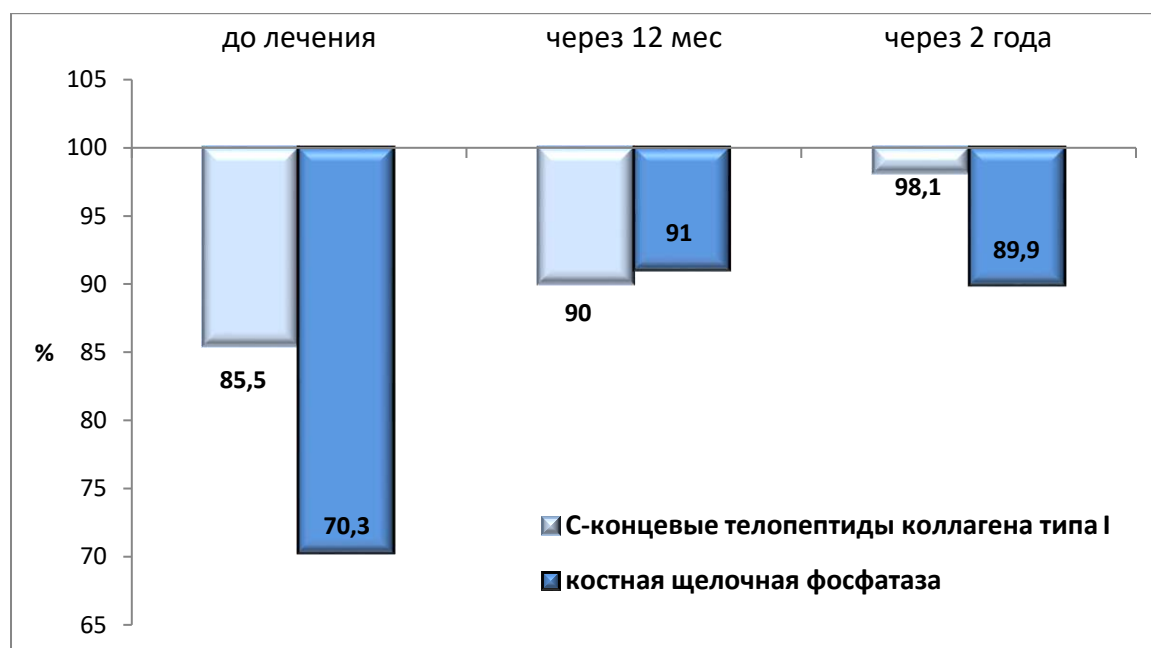


Рисунок 39 – Изменения уровней маркёров ремоделирования костной ткани в плазме крови пациентов основной группы, в % к показателям группы сравнения, принятым за 100%.

Постоянство содержания компонентов минерального обмена, как и интенсивность ремоделирования, поддерживается сложной функциональной системой, включая паратгормон, кальцитонин и активированный витамин D [252,

255]. Определение содержания ПТГ и кальцидиола (25-(ОН)-витамина D) в плазме крови у пациенток основной группы выявило существенные изменения в процессе проведения лечебно-профилактических мероприятий (Таблица 56).

Таблица 56 – Уровень 25-гидроксивитамина D₃ и паратгормона в плазме крови у пациенток основной группы, Ме [Q₁-Q₃]

Сроки наблюдения	Группа наблюдения	25-(ОН)-витамина D ₃ , нмоль/л	ПТГ, пг/мл
До лечения	КГН-С, n=30	88,5 [76,4-99,6]	20,2 [17,2-24,7]
	КГН-О, n=30	67,6 [56,9-75,2] p<0,001	28,8 [20,4-30,6] p=0,003
Через 12 месяцев	КГН-С, n=30	84,2 [73,7-95,9] p ₁ =0,476	19,6 [14,43-23,3] p ₁ =0,766
	КГН-О, n=30	75,7 [66,3-87,7] p=0,048 p₁=0,042, p₂=0,018	22,6 [18,2-26,8] p=0,238 p₁=0,133, p₂=0,034
Через 2 года	КГН-С, n=30	85,4 [77,7-98,4] p ₁ =0,844	20,7 [17,0-25,4] p ₁ =0,927
	КГН-О, n=30	79,8 [70,4-93,6] p=0,073 p₁=0,065, p₂=0,008	21,3 [16,8-24,4] p=0,784 p₁=0,746, p₂=0,005

Медиана содержания 25-(ОН)-витамина D в плазме крови пациентов группы сравнения составила 88,5 [76,4-99,6] нмоль/л, что соответствует уровню физиологических колебаний, также как и у пациентов основной группы – 67,6 [56,9-75,2] нмоль/л [91]. В то же время, согласно данным ряда авторов [255], уровень витамина ниже 75 нмоль/л – это уже субклиническая D-витаминная недостаточность.

Именно при уровне витамина выше 75 нмоль/л наблюдается подавление секреции паратгормона и оптимальное усвоение кальция в кишечнике, а содержание витамина D ниже 75 нмоль/л сопровождается высоким риском развития остеопении (остеопороза) и переломов кости у взрослого населения,

снижением костной прочности. В этой связи в качестве дискриминационных уровней рекомендуется рассматривать содержание 25-(ОН)-витамина D в сыворотке крови: ≤ 25 нмоль/л как критерий тяжелого дефицита; ≤ 50 нмоль/л как критерий дефицита; ≤ 75 нмоль/л как критерий недостаточности витамина. С учётом этих критериев можно отметить, что у более половины пациенток основной группы (53,3%) выявилась недостаточность витамина D до начала лечебно-профилактических мероприятий. Необходимо подчеркнуть, что определение содержания 25-(ОН)-витамина D осуществляли в начале зимы, поскольку наиболее высокое содержание витамина определяется поздней осенью и в начале зимы [91]. Дефицит и тяжёлый дефицит витамина у обследованных пациентов не обнаружены.

Развитие гипофункции щитовидной железы у пациентов с йодной недостаточностью сопровождалось некоторым повышением секреции паратиреоидного гормона ($p=0,003$). Однако контроль уровня ПТГ в крови через год при проведении лечебных профилактических мер выявил, что содержание гормона статистически не отличается от показателей пациентов группы сравнения ($p=0,233$).

Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что тиреоидные гормоны имеют достаточно сложные взаимоотношения с основными регуляторами фосфорно-кальциевого обмена [245]. Показано, что имеется феномен контррегуляции между тиреоидными гормонами и ПТГ, синергизм действия трийодтиронина и кальцитриола, коэкспрессия в костном мозге рецепторов T_3 , витамина D как необходимое условие регуляции остеокластогенеза, а также повышение витамином D экспрессии дейодиназы Д3, что приводит к увеличению в клетках стромы костного мозга уровня T_3 [238]. С.В. Михайловой с соавт. (2017) [120] показано, что гипотиреоз довольно часто сочетается с недостаточностью витамина D.

Таким образом, результаты определения концентрации йода в моче, содержания гормонов тиреоидной системы, минеральной плотности костной ткани костей осевого и периферического скелета, показателей минерального обмена,

маркёров ремоделирования костной ткани и основных компонентов системы регуляции фосфорно-кальциевого обмена (ПТГ, 25-гидроксивитамин D) свидетельствуют, что предпринимаемые меры комплексного лечения и профилактики йодного дефицита и остеопенического синдрома оказывают положительный эффект на состояние костного и минерального обмена пациентов зрелого возраста (35-44 лет).

Система профилактики и лечения стоматологических заболеваний на фоне мер по коррекции йодной недостаточности и низкого уровня МПКТ также оказала положительное влияние на стоматологический статус и клиническое состояние пациентов.

Распространённость кариеса у пациентов обеих групп (сравнения и основной) была высокая, составляя 100% (Таблица 57).

Таблица 57 – Интенсивность кариеса (КПУ, «К», «П», »У») у пациентов сравниваемых групп на этапах наблюдения, $M \pm \sigma$

Сроки наблюдения	Группа наблюдения	Интенсивность кариеса зубов				
		Распространенность, абс / %	КПУ	«К»	«П»	«У»
До лечения	КГН-С, n=60	60/100	13,4±0,67	3,15±0,49	4,22±0,42	6,03±0,64
	КГН-О, n=60	60/100	17,9±1,32 p<0,001	4,46±0,94 p<0,001	3,65±0,69 p=0,046	9,79±1,15 p<0,001
После стоматологического лечения	КГН-С, n=60	60/100	13,4±0,71	–	4,81±0,64	8,59±0,79
	КГН-О, n=60	60/100	17,9±1,24 p<0,001	–	6,72±0,77 p=0,024 p₁=0,036 p₂<0,001	11,18±1,08 p<0,001 p₁<0,001 p₂=0,028
Через 6 месяцев	КГН-С, n=50	50/100	14,3±0,94 p₁=0,147	0,90±0,05	4,84±0,65 p₁=0,972	8,56±0,72 p₁=1,0
	КГН-О, n=56	56/100	18,3±1,36 p<0,001 p₁<0,001	0,30±0,01 p<0,001	6,72±0,75 p<0,024 p₁=0,028	11,29±1,18 p<0,001 p₁<0,001

Продолжение таблицы 57

Сроки наблюдения	Группа наблюдения	Распространенность, абс / %	Интенсивность кариеса зубов			
			КПУ	«К»	«П»	«У»
			$p_2=0,216$		$p_2<0,001$	$p_2=0,887$
Через 12 месяцев	КГН-С, n=50	50/100	$15,2\pm 1,03$ $p_1=0,042$	$0,91\pm 0,07$	$5,75\pm 0,76$ $p_1=0,064$	$8,56\pm 0,73$ $p_1=1,0$
	КГН-О, n=54	54/100	$18,4\pm 1,29$ $p<0,001$ $p_1<0,001$ $p_2=0,233$	$0,12\pm 0,01$ $p<0,001$	$6,98\pm 0,74$ $p=0,034$ $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	$11,30\pm 1,22$ $p<0,001$ $p_1<0,001$ $p_2=0,864$
Через 2 года	КГН-С, n=46	46/100	$15,6\pm 1,14$ $p_1=0,041$	$1,22\pm 0,05$	$6,97\pm 0,66$ $p_1=0,047$	$8,61\pm 0,75$ $p_1=0,876$
	КГН-О, n=51	51/100	$18,5\pm 1,31$ $p=0,004$ $p_1<0,001$ $p_2=0,285$	$0,10\pm 0,01$ $p<0,001$	$7,08\pm 0,72$ $p=0,816$ $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	$11,72\pm 1,30$ $p<0,001$ $p_1<0,001$ $p_2=0,542$

Показатель интенсивности кариеса у пациентов группы сравнения был высоким – $13,04\pm 0,67$, а в основной группе очень высоким – $17,9\pm 1,32$ ($p<0,001$). В обеих изучаемых группах преобладал компонент «У» в структуре КПУ. Этот же компонент оказался существенно выше (более 1,5 раз) у пациентов с йодной недостаточностью и остеопеническим синдромом. Компонент «К» также у пациентов основной группы был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у лиц группы сравнения.

Полученные результаты показывают, что при снижении функции щитовидной железы в йододефицитных регионах наблюдается более высокая поражаемость зубов кариесом, а наличие системных остеопении или остеопороза при этом способствует утере зубов, значительно увеличивая вклад компонента «У» в индекс КПУ в целом.

Контроль за соблюдением пациентами назначений врача и выполнением комплекса лечебно-профилактических мероприятий, оказанием необходимого

стоматологического лечения показывает эффективность их действия. У пациентов основной группы, несмотря на предпринимаемые меры, за этот период интенсивность кариеса увеличилась на 3,35% и составила $18,5 \pm 1,37$. В группе сравнения за эти же 2 года интенсивность кариеса составила $15,6 \pm 1,14$, что выше первоначального показателя на 16,4%. Увеличение компонента «К» у пациентов группы сравнения за первые шесть месяцев наблюдения оказалось в три раза интенсивнее, чем в основной группе, а через 2 года – в 12,2 раза.

В целом, подводя итоги двухлетнего наблюдения и контроля за состоянием твёрдых тканей зуба у пациентов, можно констатировать положительное действие лечебно-профилактических мероприятий, которые, в конечном итоге, способствуют стабилизации интенсивности кариозного процесса у лиц, проживающих в регионе с природной недостаточностью йода.

Меры, направленные на коррекцию йодной недостаточности и кальций-фосфатного обмена, профилактику и лечение стоматологических заболеваний, способствовали значительному улучшению стоматологического и гигиенического статуса ротовой полости у пациентов основной группы (Таблица 58).

Если до начала оказания стоматологической помощи и других лечебно-профилактических мер, направленных на снижение йодного дефицита и улучшение костной прочности, состояние тканей пародонта согласно индексам КПИ и РМА у них существенно отличалось, то через 6 месяцев индекс РМА у них не отличался от группы сравнения, а индекс КПИ значительно снижался со средней тяжести поражения – 3,18 (2,21–3,77) балла до лёгкой, составляя 1,81 (1,22–2,04) балла ($p < 0,001$). В последующие сроки осмотра у пациентов КГН-О комплексный периодонтальный индекс не отличался от КГН-С.

Согласно результатам определения папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса у пациентов обеих групп, его медиана соответствовала гингивиту средней степени тяжести, хотя у части пациентов основной группы (21,7%) наблюдался гингивит тяжелой степени. Индекс РМА между группами имел статистически значимое различие ($p < 0,001$) через 6 месяцев, благодаря

предпринятым лечебно-профилактическим мерам он у пациентов обеих групп снижался и сохранялся на уровне гингивита легкой степени.

Таблица 58 – Стоматологические индексы (КПИ, РМА, ОНI-S) у пациентов сравниваемых групп зрелого возраста на этапах наблюдения, Me (Q₁-Q₃)

Сроки наблюдения	Группа наблюдения	Стоматологические индексы		
		КПИ	РМА	ОНI-S
До лечения	КГН-С, n=60	1,43 [1,21-1,75]	32,4 [22,3-41,6]	1,06 [0,64-1,22]
	КГН-О, n=60	3,18 [2,21-3,77] p<0,001	55,4 [46,2-66,3] p<0,001	2,08 [1,73-2,33] p=0,017
Через 6 месяцев	КГН-С, n=50	1,43 [1,21-1,74] p ₁ =1,0	30,7 [24,4-36,7] p ₁ =0,911	0,84 [0,67-1,16] p ₁ =0,226
	КГН-О, n=56	1,81 [1,22-2,04] p=0,022 p₁=0,021, p₂<0,001	26,4 [19,3-30,1] p=0,556 p₁=0,439, p₂<0,001	0,90 [0,74-1,37] p=0,516 p₁=0,207, p₂=0,005
Через 12 месяцев	КГН-С, n=50	1,36 [1,12-1,67] p ₁ =0,824	24,6 [18,9-31,6] p ₁ =0,875	0,78 [0,66-0,97] p ₁ =0,179
	КГН-О, n=54	1,33[1,08-1,83] p=0,666 p₁=0,495, p₂<0,001	24,9 [19,1-29,4] p=1,0 p₁=0,883, p₂<0,001	0,85 [0,61-1,33] p=0,167 p₁=0,234, p₂=0,012
Через 2 года	КГН-С, n=46	1,37 [0,96-1,82] p ₁ =1,0	28,3 [24,0-34,6] p ₁ =0,756	0,82 [0,7-1,12] p ₁ =0,203
	КГН-О, n=51	1,34 [1,1-1,78] p=0,924 p₁=0,766, p₂<0,001	26,4 [20,2-32,7] p=0,894 p₁=0,512, p₂<0,001	0,85 [0,66-1,34] p=0,833 p₁=0,216, p₂=0,013

Гигиеническое состояние полости рта у лиц КГН-С до начала лечения соответствовало удовлетворительному – (ОНI-S 1,06 (0,64-1,22) балла, а у пациентов КГН-О медиана индекса ОНI-S составляла 2,08 (1,73-2,33) балла, отражая неудовлетворительную гигиену полости рта. Через 6 месяцев после начала ЛПМ медиана индекса ОНI-S у лиц КГН-О снизилась до 0,90 (0,74-1,16) и практически оставалась на этом уровне и в последующие сроки наблюдения

Таким образом, подводя итоги оценки стоматологического статуса и гигиены полости рта, необходимо отметить эффективность предпринятых

лечебно-профилактических мер, направленных на улучшение стоматологической помощи населению, проживающему в условиях йодной природной недостаточности (Рисунок 40).

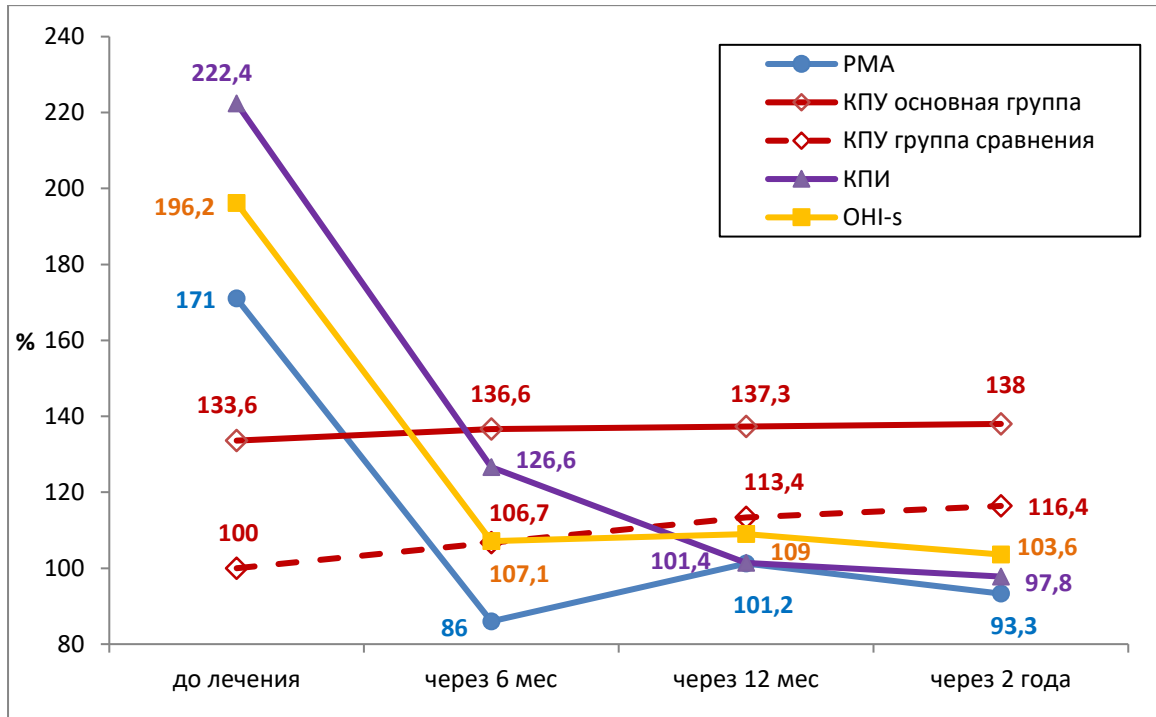


Рисунок 40 – Динамика изменений стоматологических индексов у пациентов основной группы при оказании лечебно-профилактической помощи (в % к уровню группы сравнения, принятого за 100%).

Эффективность разработанных лечебно-профилактических мер выявляется и при исследовании некоторых биохимических показателей ротовой жидкости пациентов, характеризующих влияние коррекции йодного дефицита и костной прочности на фоне оказания стоматологической помощи на местные факторы развития воспалительных изменений в тканях полости рта (Таблица 59).

Как видно из представленных данных, у пациентов основной группы уже через 6 месяцев после начала лечения наблюдалось повышение в смешанной слюне концентрации кальция, снижение магния и фосфора.

Таблица 59 – Изменение содержания белка и показателей минерального обмена в ротовой жидкости пациентов 25-44 лет при проведении лечебно-профилактических мероприятий, М±σ

Сроки наблюдения	Группа наблюдения	Белок, г/л	Са, ммоль/л	Mg, ммоль/л	P, ммоль/л
До лечения	КГН-С, n=30	2,77±0,22	2,51±0,41	0,75±0,26	3,82±0,43
	КГН-О, n=30	3,22±0,41 p<0,001	2,11±0,32 p<0,001	0,88±0,27 p<0,001	4,50±0,28 p<0,001
Через 6 месяцев	КГН-С, n=30	2,84±0,30 p ₁ =0,725	2,48±0,41 p ₁ =0,822	0,73±0,31 p ₁ =0,740	3,75±0,39 p ₁ =0,316
	КГН-О, n=30	2,97±0,37 p=0,042 p₁=0,036 p₂=0,025	2,34±0,37 p=0,432 p ₁ =0,305 p₂=0,012	0,82±0,29 p=0,036 p₁=0,043 p ₂ =0,216	3,81±0,42 p=0,406 p ₁ =1,0 p₂=0,007
Через 12 месяцев	КГН-С, n=30	2,80±0,25 p ₁ =0,816	2,46±0,35 p ₁ =0,622	0,72±0,27 p ₁ =0,664	3,80±0,39 p ₁ =0,877
	КГН-О, n=30	2,81±0,34 p=1,0 p ₁ =0,915 p₂=0,014	2,48±0,37 p=0,758 p ₁ =0,704 p₂<0,001	0,79±0,30 p=0,058 p ₁ =0,411 p₂=0,024	3,84±0,41 p=0,776 p ₁ =0,944 p₂=0,011
Через 2 года	КГН-С, n=30	2,80±0,36 p ₁ =0,842	2,49±0,34 p ₁ =0,834	0,73±0,32 p ₁ =0,752	3,76±0,39 p ₁ =0,334
	КГН-О, n=30	2,91±0,36 p=0,048 p₁=0,033 p₂=0,018	2,44±0,37 p=0,727 p ₁ =0,538 p₂=0,006	0,78±0,37 p=0,061 p ₁ =0,714 p₂=0,026	3,86±0,38 p=0,138 p ₁ =0,755 p₂=0,019

У пациентов группы сравнения до начала лечения соотношение Са/Mg в смешанной слюне составило 3,45, в то время как в основной группе оно было статистически значимо снижено – 2,38 (Рисунок 41). В процессе реализации лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с йодной недостаточностью наблюдалось постепенное выравнивание этого коэффициента до нормальных значений.

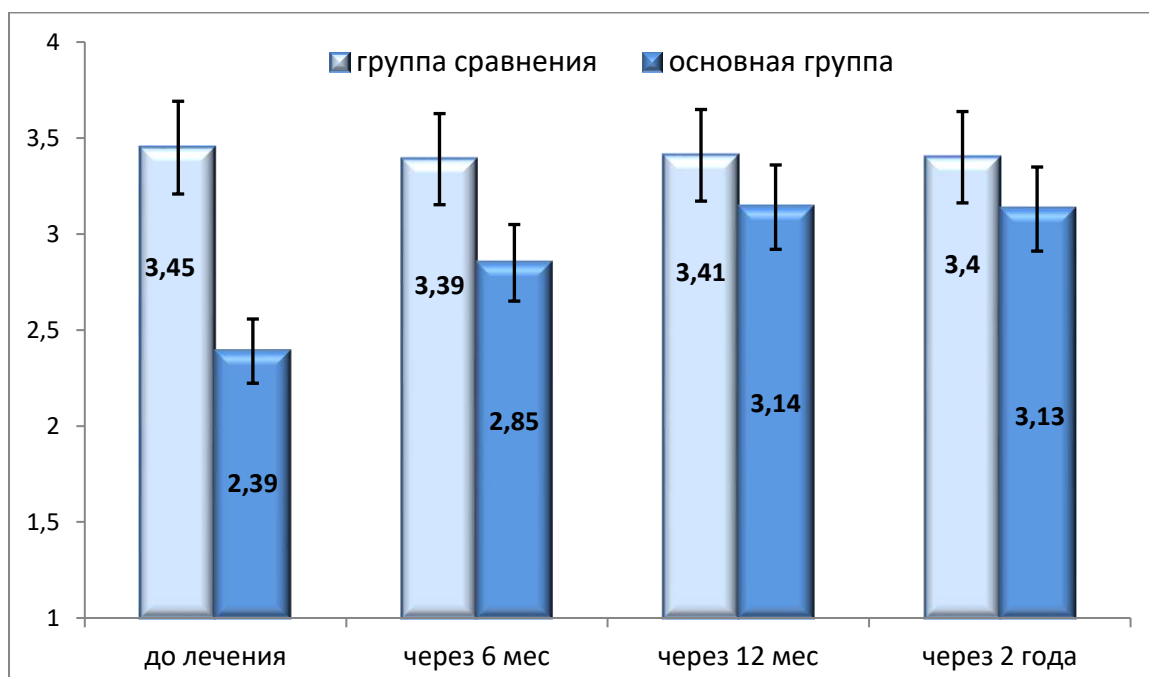


Рисунок 41 – Влияние лечебно-профилактических мероприятий на коэффициент Ca/Mg в ротовой жидкости сравниваемых групп на этапах наблюдения.

У пациентов с йодной недостаточностью и остеопеническим синдромом выявилось выраженное снижение и коэффициента Ca/P. У пациентов КГН-О до начала лечебных мероприятий этот коэффициент соответствовал 0,47 (соотношение Ca/P при этом равнялось 1/2,13), у пациентов КГН-С коэффициент Ca/P составил 0,66 (соотношение Ca/P – 1/1,53). Контроль содержания Ca и P в смешанной слюне через 6 месяцев показал повышение этого коэффициента до 0,60 (соотношение Ca/P – 1/1,63). В последующие сроки наблюдения коэффициент Ca/P не снижался, сохраняя благоприятное соотношение этого важнейшего показателя минерализующей способности слюны в пределах 1/1,58–1/1,58 (Рисунок 42).

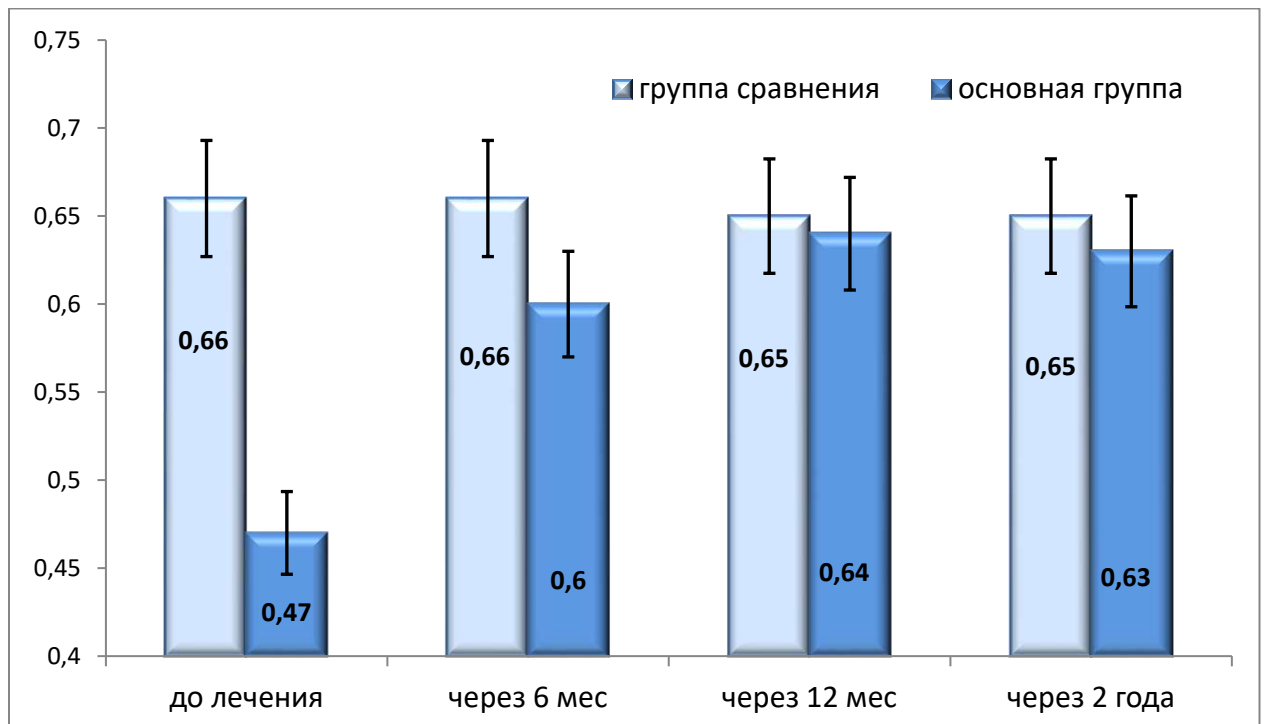


Рисунок 42 – Влияние лечебно-профилактических мер на коэффициент Са/Р в ротовой жидкости пациентов сравниваемых групп на этапах наблюдения.

Таким образом, оказание стоматологической помощи пациентам и лечебно-профилактические меры, направленные на коррекцию гипофункции щитовидной железы и коррекцию нарушений минерального обмена с развитием остеопенического синдрома у лиц, проживающих в регионе с природной недостаточностью йода, способствуют в ротовой полости нормализации содержания кальция, магния и фосфора, благоприятствуя восстановлению физиологического уровня насыщенности гидроксиапатитом и реминерализующего потенциала слюны, сниженной при развитии субклинического гипотиреоза.

При проведении ЛПМ у пациентов с гипофункцией щитовидной железы наблюдались выраженные изменения и про-/антиоксидантного статуса смешанной слюны. Если до начала лечения у пациентов КГН-О уровень вторичных продуктов ПОЛ, в ротовой жидкости был выше, чем в группе сравнения более двух раз, то через 6 месяцев уровень маркёра липопероксидации в этих группах не имел статистически значимых различий (Таблица 60).

Таблица 60 – Уровень продуктов липопероксидации и активности антиоксидантных ферментов в ротовой жидкости у пациентов 25-44 лет при проведении лечебно-профилактических мероприятий, Ме (Q₁-Q₃)

Сроки наблюдения	Группа наблюдения	ТБК-ап, мкмоль/л	СОД, Ед/ мг белка	ГПО, Е/мг белка	Каталаза, мкмоль / мин×мг белка
До лечения	КГН-С, n=30	0,54 [0,44-0,62]	45,3 [40,3-50,8]	0,51 [0,44-0,61]	13,7 [12,4-14,8]
	КГО-С, n=30	1,12 [0,87-1,23] p<0,001	36,4 [30,5-38,2] p<0,001	0,40 [0,34-0,46] p<0,001	12,5 [11,6-13,4] p=0,008
Через 6 месяцев	КГН-С, n=30	0,52 [0,47-0,66] p ₁ =0,872	51,1 [45,3-56,4] p ₁ =0,058	0,49 [0,39-0,58] p ₁ =0,766	13,4 [12,6-13,8] p ₁ =0,518
	КГО-С, n=30	0,56 [0,44-0,64] p=0,533 p ₁ =0,844 p₂=0,002	41,2 [35,4-50,6] p<0,001 p ₁ =0,534 p₂=0,042	0,43 [0,34-0,47] p=0,016 p₁=0,009 p ₂ =0,737	12,8 [12,2-13,8] p=0,041 p₁=0,042 p₂=0,047
Через 12 месяцев	КГН-С, n=30	0,49 [0,42-0,65] p ₁ =0,628	44,8 [40,1-51,6] p ₁ =0,894	0,52 [0,43-0,59] p ₁ =1,0	13,2 [12,6-13,9] p ₁ =0,364
	КГО-С, n=30	0,51 [0,43-0,62] p=0,527 p ₁ =0,613 p₂<0,001	48,2 [41,0-54,6] p=0,213 p ₁ =0,554 p₂<0,001	0,49 [0,41-0,59] p=0,734 p ₁ =0,604 p₂=0,004	13,6 [12,6-14,2] p=0,258 p ₁ =1,0 p₂=0,009
Через 2 года	КГН-С, n=30	0,53 [0,45-0,61] p ₁ =1,0	50,4 [45,8-57,2] p ₁ =0,143	0,52 [0,46-0,6] p ₁ =1,0	13,5 [12,7-14,4] p ₁ =0,726
	КГО-С, n=30	0,49 [0,41-0,59] p=0,432 p ₁ =0,311	48,4 [40,5-55,2] p=0,431 p ₁ =0,322	0,52 [0,45-0,62] p=1,0 p ₁ =0,916	13,4 [12,9-14,4] p=0,755 p ₁ =0,523

Сроки наблюдения	Группа наблюдения	ТБК-ап, мкмоль/л	СОД, Ед/ мг белка	ГПО, Е/мг белка	Каталаза, мкмоль / мин×мг белка
		p₂<0,001	p₂<0,001	p₂<0,001	p₂<0,013

При этом выявилось, что в основной группе значительно повышается активность основных ферментов антиоксидантной защиты (Рисунок 43).

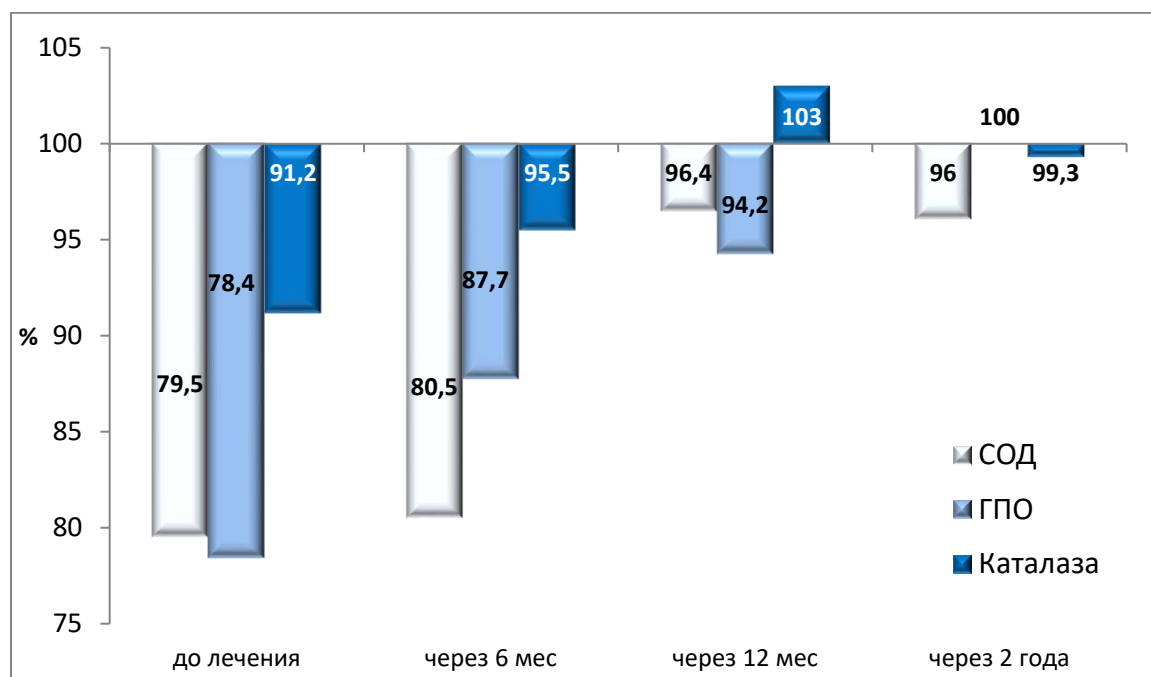


Рисунок 43 – Динамика изменения активности антиоксидантных ферментов ротовой жидкости у пациентов 25-44 лет основной группы (в % к активности у группы сравнения, принятой за 100%).

Резюмируя влияние предпринятых лечебно-профилактических мер по коррекции йодной недостаточности и остеопенического синдрома и подводя итоги оказания стоматологической помощи пациентам зрелого возраста, проживающего в йододефицитном регионе, можно признать, что они оказались достаточно эффективными. Эти меры привели к значительному снижению распространённости йододефицита, улучшению функциональной активности щитовидной железы, повышению минеральной плотности костной ткани и минерализующих функций ротовой жидкости, повышению в ней активности

ферментативной защиты, и, в конечном итоге, к снижению интенсивности кариозного процесса, воспалительных поражений тканей пародонта и значительному улучшению гигиенического состояния полости рта.

5.2.2 Результаты профилактики и лечения детского населения

Оценку эффективности внедрения ЛПМ при оказании детской стоматологической помощи в районах природного йододефицита РБ провели на когорте подростков 14-15 лет, методом стратифицированной рандомизации сформировавших 2 клинические группы наблюдения подростков КГНП-С (группа сравнения) и КГНП-О (основная группа). В КГНП-С вошли 56 подростков – 26 школьников и 30 школьниц с нормальной йодной обеспеченностью (КЙМ от 100 до 199 мкг/л), а в КГНП-О – 60 подростков (30 школьников и 30 школьниц) с лабораторно подтвержденным йодным дефицитом. Стоматологическое лечение и профилактические мероприятия детям осуществляли согласно утвержденным на момент проведения исследований национальным клиническим протоколам, в том числе утвержденным и актуализированным Постановлением Совета Ассоциации «Стоматологическая Ассоциация России, проводили профессиональную гигиену полости рта, лечение кариеса, пульпита и периодонтита и гингивита. Коррекцию йододефицита и костной прочностных характеристик костной ткани у подростков проводили совместно с врачом-педиатром и детским эндокринологом, под контролем концентрации йода в моче, с оценкой минеральной плотности костной ткани методом остеультрасонометрии через 6 и 12 месяцев. Эффективность комплексных ЛПМ осуществляли клиничко-лабораторными методами. Способы и средства заместительной терапии йододефицита при субклиническом гипотиреозе у подростка обсуждались и решались с эндокринологом индивидуально, проблемы остеопенического синдрома- с ортопедом-травматологом.

В протокол проведения индивидуальной гигиены полости рта 14-15-летних детей входило:

1. Обучение подростка правилам рациональной индивидуальной гигиены полости рта: правильной чистке зубов, двукратной чистке языка по 3-4 минуты с применением скребка для языка, использованию зубной щётки «Medium», зубных нитей лечебно-профилактического действия, использованию ополаскивателей полости рта с экстрактами лекарственных трав (курс 10-14 дней), флоссов, стоматологического ирригатора и зубных ёршиков при наличии скученного положения зубов.

2. Использование лечебно-профилактических зубных паст «Лесной бальзам Форте» или «Лесной бальзам TOTAL» два раза в сутки (утром и вечером) или (при необходимости) после каждого приёма пищи, а также использование ополаскивателя полости рта с экстрактами лекарственных растений для дёсен и зубов «Лесной бальзам Форте». Указанный зубной бальзам содержит тройную концентрацию отвара лечебных трав (ромашки, тысячелистника, зверобоя, чистотела и крапивы), обеспечивающего антимикробное и противовоспалительное действие, а также хвойный комплекс, оказывающий регенерирующее и тонизирующее действия, повышающий иммунную функцию слизистых оболочек ротовой полости. «Лесной бальзам TOTAL» – это комплекс с морской солью, с экстрактом имбиря и чаем матча, содержит абразив природного происхождения – диоксид кремния (Silica) в виде округлых частиц, которые не царапают эмаль в процессе чистки, но способствуют качественному удалению налета по всей поверхности зубов, обеспечивают защиту от образования зубного камня, а экстракт имбиря и чай матча, благодаря натуральным ингредиентам, укрепляют дёсны и оказывают тонизирующий эффект. Ополаскиватель для десен и зубов «Лесной бальзам Форте» включает восемь растительных компонентов: экстракты коры дуба (способствует снижению кровоточивости и отечности десен), пихты (обладает антимикробным, регенерирующим и тонизирующим действием), брусники и малины (являются природными антиоксидантами), облепихи (обладают успокаивающим действием), календулы (способствуют снижению болевых ощущений), ромашки (оказывает противовоспалительные эффект), крапивы (питает дёсны витаминами и микроэлементами).

3. Профессиональная гигиена полости рта – обработка полости рта антисептиками, проведение мероприятий по профилактике образования биоплёнки на зубах (индикация налёта красителями с демонстрацией пациенту, мотивация к рациональной гигиене полости рта с индивидуальным подбором средств гигиены).

4. Терапевтическая санация полости рта пациента (по показаниям), а также (при наличии показаний) направление на консультацию к врачу-ортодонт. При необходимости проводилось ортодонтическое лечение и динамическое наблюдение, консультация врача-хирурга-стоматолога с целью устранения аномалий прикрепления уздечек губ и языка.

5. Проведение общеукрепляющей терапии поливитаминами с макро- и микроэлементами (Юникап, Витрум, Мульти-Табс, Компливит и др.), курс – 1 месяц.

Вопросы заместительной терапии йододефицита при субклиническом гипотиреозе обсуждались и решались с эндокринологом индивидуально, проблемы остеопенического синдрома – с ортопедом-травматологом.

До начала лечения у подростков группы сравнения КЙМ составил 130,4 (117,3–138,6) мкг/л, а у школьников основной группы – 40,3 (34,4–46,2) мкг/л (Таблица 61).

Таблица 61 – Концентрация йода в моче у подростков (14–15 лет) сравниваемых групп на этапах проведения лечебно-профилактических мероприятий, Me (Q₁-Q₃)

Группы	КЙМ		
	до лечения	через 6 месяцев	через 12 месяцев
КГНП-С	n=56 130,4 [117,3-138,6]	n=56 134,8 [126,3-140,2] p ₁ =0,904	n=54 131,6 [118,9-139,4] p ₁ =1,0
КГНП-О	n=60 40,3 [34,4-46,2] p<0,001	n=59 80,2 [72,3-88,4] p<0,001	n=54 106 [95,5-112,4] p=0,027

Группы	КЙМ		
	до лечения	через 6 месяцев	через 12 месяцев
		$p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$	$p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$

Примечание: в этой и последующих таблицах p – различия с группой сравнения, p_1 – с группой сравнения до лечения, p_2 – с основной группой до лечения.

Через шесть месяцев после начала лечения у подростков выявилось статистически значимое повышение КЙМ до 80,2 (72,3-88,4) мкг/л, констатируя, согласно показателю медианы йодурии, переход с ситуации «йодный дефицит средней тяжести» на «йодный дефицит лёгкой степени», а через 12 месяцев – на «нормальную йодную обеспеченность». КЙМ у школьников основной группы через год от начала ЛПМ всё же отличался от КЙМ группы сравнения ($p=0,027$), в которой статистически значимых изменений за этот период наблюдения не произошло (Рисунок 44).

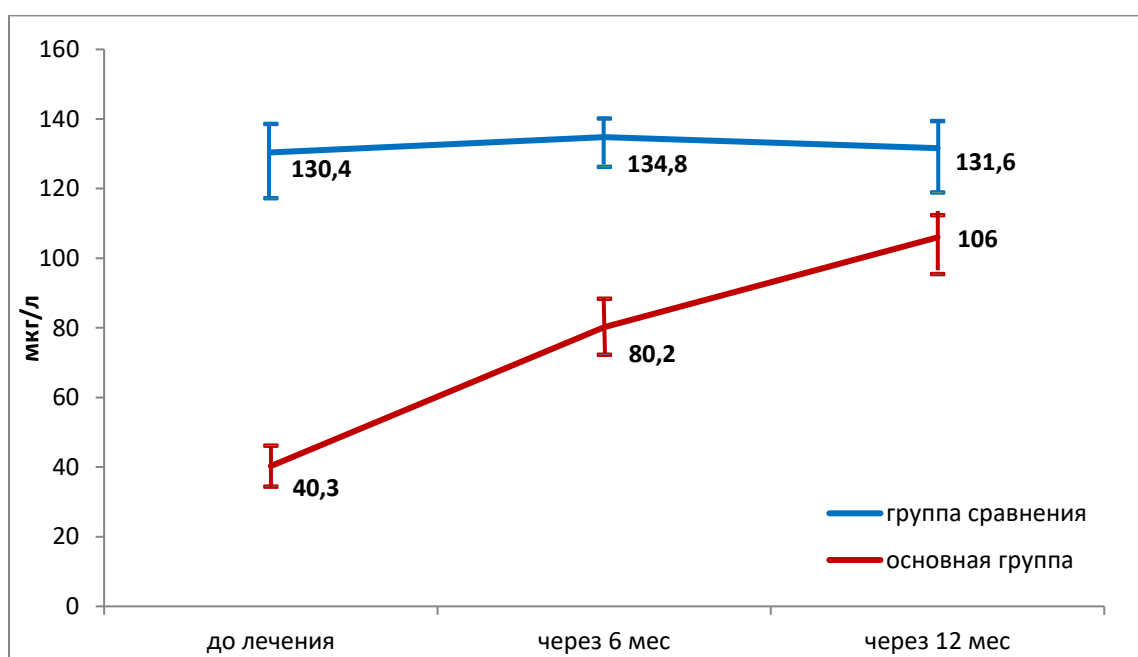


Рисунок 44 – Динамика изменения концентрации йода в моче у подростков 14-15 лет при проведении лечебно-профилактических мероприятий.

В основной группе до лечения тяжёлый йодный дефицит был выявлен у 30,0%, средней степени тяжести – у 53,3%, лёгкой степени – у 16,3%. Через год

от начала лечебно-профилактических мероприятий тяжёлый дефицит не определялся, а дефицит средней тяжести выявился у 8,5%, лёгкой степени – у 25,0%, у 66,5% – нормальная обеспеченность йодом (Рисунок 45).

У подростков основной КГНП в процессе коррекции йодного дефицита наблюдались изменения в плазме крови и концентрации гормонов тиреоидной системы. Так, уровень тиреотропного гормона до начала лечения в основной группе был статистически значимо выше, составляя 4,68 (3,85-5,12) мМЕ/л, против 2,20 (1,61-2,87) мМЕ/л в группе сравнения (Таблица 62).

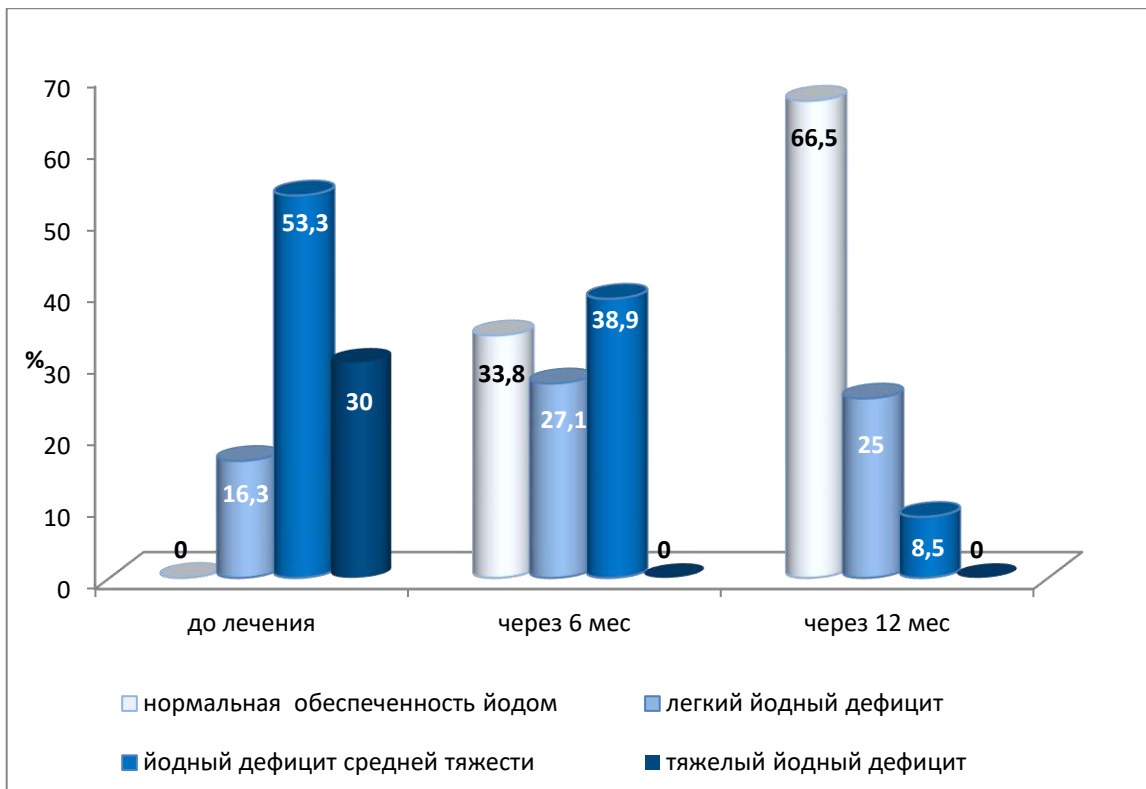


Рисунок 45 – Изменение степени тяжести йодной недостаточности у школьников основной группы при проведении лечебно-профилактических мероприятий.

Через год концентрация ТТГ в крови у подростков основной группы не отличалась от данных школьников группы сравнения, не страдающих йододефицитом. На фоне профилактики йододефицита у подростков основной группы наблюдалось и улучшение функции щитовидной железы, о чем

свидетельствуют повышение содержания в плазме крови свободного тироксина, стабилизация уровня общего трийодтиронина.

Таблица 62 – Изменение содержания гормонов тиреоидной системы у подростков (14-15 лет) при проведении лечебно-профилактических мероприятий, Ме (Q₁-Q₃)

Сроки наблюдения	Группа наблюдения	Гормоны		
		ТТГ, мМЕ/л	сТ ₄ , пмоль/л	оТ ₃ , нмоль/л
До лечения	КГНП-С, n=56	2,2 [1,61-2,87]	16,0 [15,2-16,8]	1,68 [1,33-2,04]
	КГНП-О, n=60	4,68 [3,85-8,12] p<0,001	13,8 [12,6-14,5] p=0,017	2,16 [1,94-2,43] p=0,032
Через 6 месяцев	КГНП-С, n=56	1,97 [1,58-2,38] p ₁ =0,874	15,7 [14,9-16,4] p ₁ =0,338	1,72 [1,35-2,16] p ₁ =0,885
	КГНП-О, n=59	3,42 [3,08-4,11] p=0,046 p₁=0,028, p₂=0,015	14,4 [13,8-15,2] p=0,041 p₁=0,032, p₂=0,137	2,03 [1,72-2,38] p=0,064 p₁=0,058, p₂=0,267
Через 12 месяцев	КГНП-С, n=54	2,17 [1,82-2,59] p ₁ =0,926	16,2 [15,8-16,8] p ₁ =0,459	1,73 [1,41-2,12] p ₁ =0,664
	КГНП-О, n=54	2,93 [2,41-3,44] p=0,087 p₁=0,089, p₂=0,009	15,9 [15,3-16,5] p=0,802 p₁=1,0, p₂=0,026	1,71 [1,54-2,17] p=1,0 p₁=0,791, p₂=0,044

Коррекция поступления кальция в организм детей (не менее 1500 мг в сутки), витаминотерапия кальциферолом (не менее 400 МЕ в сутки) способствовали улучшению МПКТ и повышению костной прочности. Результаты определения МПКТ представлены в таблице 63.

До начала лечения у подростков основной группы МПКТ была статистически значимо ниже, чем у сверстников из группы сравнения. Частота снижения Z-критерия ниже -1,0 SD в основной группе соответствовала 21,6%. Определение МПКТ ультразвуковым методом выявило, что таких лиц было лишь 5,1%, а медиана скорости прохождения ультразвука и по Z-критерию не отличалась от этих показателей группы сравнения.

Таблица 63 – Изменение костной прочности (SOS и Z-критерий) у подростков (14-15 лет) при проведении лечебно-профилактических мероприятий, Me (Q₁-Q₃)

Сроки наблюдения	Группа наблюдения	Показатели	Midshoft tibia	Distal radius
До лечения	КГНП-С, n=56	SOS, м/сек	3725 [3641; 3793]	3812 [3722; 3892]
		Z-score, SD	0,66 [-0,42; 0,96]	0,52 [-0,33; 0,85]
	КГНП-С, n=56	SOS, м/сек	3637 [3563; 3684] p<0,001	3689 [3627; 3757] p<0,001
		Z-score, SD	-0,11 [-0,54; 0,51] p<0,001	-0,10 [-0,48; 0,41] p<0,001
Через 12 месяцев	КГНП-С, n=54	SOS, м/сек	3768 [3684; 38] p ₁ =0,674	3856 [3777; 3931] p ₁ =0,433
		Z-score, SD	0,61 [-0,33; 0,90] p ₁ =0,744	0,54 [-0,25; 0,88] p ₁ =0,838
	КГНП-С, n=54	SOS, м/сек	3787 [3671-3814] p=0,233 p ₁ =0,804, p ₂ <0,001	3860 [3791-3944] p=0,316 p ₁ =0,912, p ₂ <0,001
		Z-score, SD	0,36 [-0,26; 0,73] p=0,158 p ₁ =0,083, p₂=0,037	0,22 [-0,58; 0,72] p=0,211 p ₁ =0,328, p₂=0,042

Изучение некоторых биохимических показателей в ротовой жидкости у подростков 14-15 лет также показало эффективность проводимых лечебно-профилактических мер (Таблица 64, 65).

Таблица 64 – Биохимические показатели смешанной слюны у подростков (14-15 лет) при проведении лечебно-профилактических мероприятий, M±σ

Сроки наблюдения	Группа наблюдения	Биохимические показатели			
		белок, г/л	Ca, ммоль/л	Mg, ммоль/л	P, ммоль/л
До лечения	КГНП-С, n=56	2,38±0,21	2,27±0,16	0,80±0,11	4,18±0,31
	КГНП-О, n=60	2,84±0,22	1,91±0,15	0,88±0,08	5,16±0,38

Сроки наблюдения	Группа наблюдения	Биохимические показатели			
		белок, г/л	Са, ммоль/л	Mg, ммоль/л	P, ммоль/л
Продолжение таблицы 64					
			p<0,001	p=0,004	p<0,001
Через 6 месяцев	КГНП-С, n=56	2,41±0,24 p ₁ =0,816	2,25±0,16 p ₁ =1,0	0,78±0,12 p ₁ =0,834	4,12±0,27 p ₁ =0,742
	КГНП-О, n=59	2,46±0,19 p=0,234 p₁=0,038 p₂=0,024	2,17±0,17 p=0,068 p ₁ =0,378 p₂=0,027	0,86±0,11 p=0,044 p ₁ =0,717 p ₂ =0,057	4,46±0,28 p=0,042 p ₁ =0,050 p₂=0,036
Через 12 месяцев	КГНП-С, n=54	2,37±0,22 p ₁ =1,0	2,26±0,15 p ₁ =1,0	0,78±0,14 p ₁ =0,822	4,16±0,30 p ₁ =0,854
	КГНП-О, n=54	2,40±0,21 p=0,852 p ₁ =0,828 p₂<0,001	2,24±0,16 p=0,793 p ₁ =0,514 p₂<0,001	0,79±0,09 p=1,0 p ₁ =0,908 p₂=0,002	4,21±0,33 p=0,711 p ₁ =0,915 p₂=0,012

Таблица 65 – Показатели системы перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита в ротовой жидкости у подростков (14-15 лет) при проведении лечебно-профилактических мероприятий, Me (Q₁-Q₃)

Сроки наблюдения	Группа наблюдения	ТБК-ап, мкмоль/л	СОД, Ед/ мг белка	ГПО, Е/мг белка	Каталаза, мкмоль /мин ×мг белка
До лечения	КГНП-С, n=56	0,62 [0,44-0,86]	36,4 [32,2-41,8]	0,51 [0,43-0,60]	13,3 [12,1-14,6]
	КГНП-О, n=60	2,33 [2,0-2,61] p<0,001	29,2 [23,3-34,6] p<0,001	0,37 [0,31-0,45] p<0,001	11,3 [10,7-13,2] p=0,008
Через 6 месяцев	КГНП-С, n=56	0,63 [0,48-0,91] p ₁ =1,0	38,8 [31,0-42,0] p ₁ =0,866	0,48 [0,42-0,64] p ₁ =0,708	12,9 [12,0-14,3] p ₁ =0,754
	КГНП-О, n=59	0,70 [0,56-0,85] p=0,734 p ₁ =0,711 p₂=0,011	34,3 [30,0-40,5] p=0,026 p ₁ =0,467 p₂=0,032	0,42 [0,34-0,55] p=0,052 p ₁ =0,037 p ₂ =0,066	12,0 [11,4-12,8] p=0,039 p₁=0,046 p₂=0,044
Через 12 месяцев	КГНП-С, n=54	0,56 [0,43-0,74] p ₁ =0,488	35,3 [30,4-42,6] p ₁ =0,722	0,49 [0,42-0,61] p ₁ =0,837	13,0 [12,1-14,1] p ₁ =0,909

Сроки наблюдения	Группа наблюдения	ТБК-ап, мкмоль/л	СОД, Ед/ мг белка	ГПО, Е/мг белка	Каталаза, мкмоль /мин ×мг белка
	КГНП-О, n=54	0,68 [0,51-0,83] p=0,546 p ₁ =0,624 p₂=0,008	38,1 [33,1-46,2] p=0,062 p ₁ =0,876 p₂=0,014	0,52 [0,45-0,61] p=0,663 p ₁ =1,0 p₂=0,001	12,9 [12,0-13,7] p=1,0 p ₁ =0,726 p₂=0,035

У подростков основной группы в ротовой жидкости до лечения наблюдалось достоверное повышение содержания белка, магния и фосфора и снижение общего кальция. Через 12 месяцев уровни изучаемых показателей в основной группе фактически не отличались от результатов, полученных в ротовой жидкости детей группы сравнения.

Под влиянием проводимых лечебных и профилактических мер в ротовой жидкости у детей с йодным дефицитом обнаружилось уменьшение концентрации ТБК-активных продуктов, характеризую снижение интенсивности течения процессов липопероксидации, а также увеличение активности антиоксидантных ферментов до уровня группы сравнения (Рисунок 46).

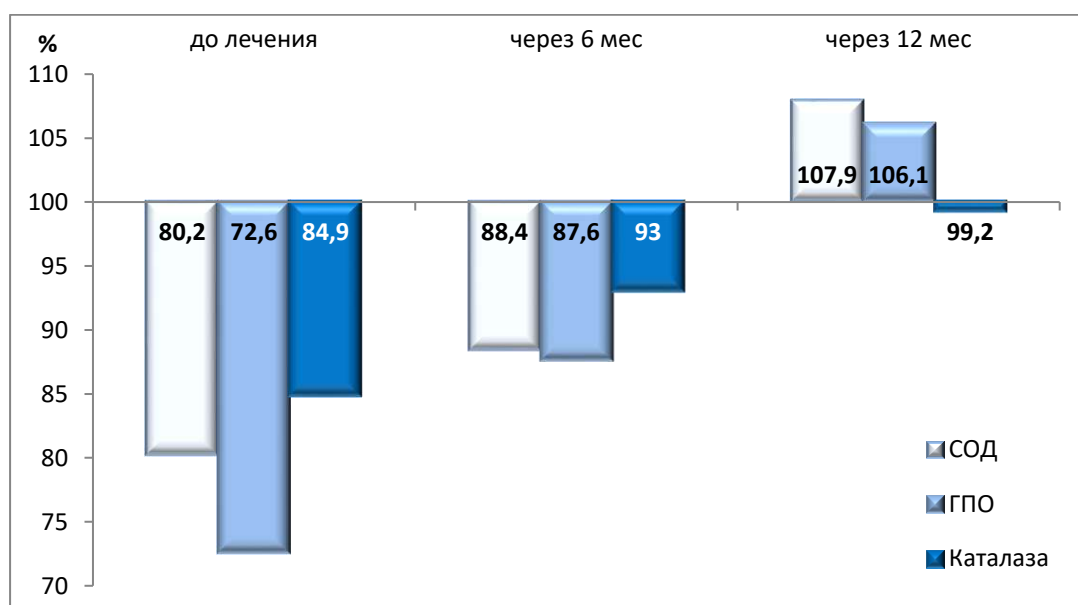


Рисунок 46 – Активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы в смешанной слюне подростков (14-15) лет основной группы (в % к результатам школьников группы сравнения, принятым за 100%).

Реализация системы профилактики и лечения стоматологических заболеваний в сочетании с коррекцией йодной недостаточности и повышением функциональной активности щитовидной железы, улучшением минерализации костной ткани и костной прочности, нормализацией минерального обмена значительно улучшила и состояние стоматологического статуса подростков (Таблица 66).

Таблица 66 – Изменение показателей интенсивности кариеса зубов у подростков (14-15 лет) группы сравнения и основной группы, Me [Q₁-Q₃]

Сроки наблюдения	Группа наблюдения	Показатели кариеса зубов				
		распространенность, абс./%	КПУ	«К»	«П»	«У»
До лечения	КГНП-С, n=56	44/78,6	3,74 [3,26-3,97]	1,72 [1,44-1,93]	1,95 [1,62-2,14]	0,07 [0-0,09]
	КГНП-О, n=60	52/86,7	6,05 [4,78-7,11] p=0,037	2,74 [2,52-3,26] p<0,001	3,18 [2,83-3,96] p<0,001	0,13 [0,06-0,15] p=0,038
После стоматологического лечения	КГНП-С, n=56	44/78,6	3,74 [3,26-3,97]	–	3,44 [3,18-3,59]	0,37 [0,1-0,44]
	КГНП-О, n=60	52/86,7	6,05 [4,78-7,11] p=0,037	–	5,11 [4,92-6,03] p<0,001 p₁<0,001 p₂<0,001	0,96 [0,54-1,16] p<0,001 p₁<0,001 p₂<0,001
Через 6 месяцев	КГНП-С, n=56	45/80,3	4,04 [3,61-4,63] p ₁ =0,184	0,23 [0,18-0,34]	3,44 [3,18-3,59] p₁=0,026	0,37 [0,1-0,44] p₁=0,041
	КГНП-О, n=60	52/86,7	6,15 [4,99-7,01] p=0,018 p₁=0,012 p ₂ =0,904	0,10 [0,04-0,12]	5,11 [4,93-6,34] p<0,001 p₁<0,001 p ₂ <1,0	0,96 [0,56-1,14] p<0,001 p₁<0,001 p ₂ =1,0
Через 12 месяцев	КГНП-С, n=54	45/83,3	4,37 [4,18-4,52] p₁=0,044	0,24 [0,19-0,36]	3,66 [3,51-4,32] p₁=0,039	0,47 [0,22-0,65] p ₁ =0,218

	КГНП-О, n=54	47/87,0	6,28 [5,43-7,13] p=0,034 p₁=0,009 p ₂ =0,657	0,13 [0,11-0,20]	5,26 [4,98-6,23] p<0,004 p₁<0,001 p ₂ =0,933	0,95 [0,56-1,14] p<0,021 p₁<0,001 p ₂ =1,0
--	-----------------	---------	----------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------

Медиана интенсивности кариеса у подростков группы сравнения до начала лечебных действий была равна 3,74 (3,26-3,97), а у школьников основной группы статистически значимо выше, составляя 6,84 (6,22-7,68) ($p<0,001$).

Распространённость кариеса в обеих группах была высокой – 79,3% в группе сравнения и 85,5% в основной группе. Несмотря на проводимое лечение и профилактические меры, через год индекс интенсивности кариеса у подростков основной группы всё же вырос на 3,8% и составил 6,28 (5,43-6,83). В группе сравнения за этот же период индекс интенсивности кариеса составил 4,37 (4,18-4,82), что больше исходного показателя до стоматологического лечения на 16,85%. За год показатель прироста компонента «К» у пациентов группы сравнения оказался почти в два раза выше по сравнению с подростками основной группы.

Положительное действие проведенных ЛПМ сказалось и на состоянии тканей пародонта. Повышение функциональной активности щитовидной железы с увеличением секреции тиреоидных гормонов способствовало улучшению стоматологических индексов у подростков основной группы (Таблица 67).

Таблица 67 – Влияние лечебно-профилактических мероприятий на индексы гигиенического состояния полости рта у подростков (14–15 лет), Me [Q₁-Q₃]

Сроки наблюдения	Группа наблюдения	Индексы	
		РМА, %	ОHI-S
До лечения	КГНП-С, n=56	35,5 [30,1-42,6]	0,82 [0,62-1,12]
	КГНП-О, n=60	44,8 [38,2-50,4] p<0,001	1,22 [0,98-1,58] p<0,001
Через 6 месяцев	КГНП-С, n=56	26,4 [20,8-34,2] p₁<0,001	0,84 [0,63-1,14] p ₁ =0,642

	КГНП-О, n=59	25,7 [20,6-32,8] p=0,868, p₁<0,001, p₂<0,001	0,93 [0,71-1,31] p=0,041, p₁=0,038, p₂=0,014
Через 12 месяцев	КГНП-С, n=54	28,3 [21,5-33,7] p ₁ =0,637	0,80 [0,55-0,96] p ₁ =0,597
	КГНП-О, n=54	27,7 [21,2-31,8] p=0,758, p₁=0,024, p₂<0,008	0,84 [0,59-1,08] p=0,418, p ₁ =0,604, p₂=0,007

До начала стоматологического лечения, коррекции йододефицита и минерального обмена папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс и индекс Грина-Вермиллиона достоверно отличались. В группе сравнения индекс РМА соответствовал гингивиту лёгкой степени, в основной – гингивиту средней степени тяжести, а также удовлетворительному состоянию гигиены полости рта в обеих группах.

В результате проводимого стоматологического лечения осмотр через 6 месяцев выявил статистически значимое снижение индекса РМА в обеих исследуемых группах подростков, в основной группе – до гингивита лёгкой степени, который сохранялся и в последующие сроки наблюдения. Гигиеническое состояние полости рта в основной группе подростков оставалось в пределах удовлетворительного, хотя индекс ОНІ-S и снизился с 1,22 (0,98-1,58) баллов до 0,84 (0,59-1,08) балла через 12 месяцев.

Таким образом, результаты исследований, проведённых среди подростков 14-15 лет, не противоречат данным, полученным при изучении эффективности лечебно-профилактических мероприятий, установленным среди населения зрелого возраста. И среди подростков 14-15 лет наблюдалось уменьшение частоты йодного дефицита, активация секреторной функции щитовидной железы, улучшение минерального обмена и минеральной плотности костной ткани, снижение процессов липопероксидации в ротовой жидкости, улучшение гигиенического состояния полости рта, снижение интенсивности кариеса и воспалительных процессов в тканях пародонта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно данным медицинской статистики, в структуре общей заболеваемости населения Российской Федерации по обращаемости стоматологическая составляет более 20%, а уровень распространённости патологии зубочелюстной системы достигает 95% (Петерсон П.Э., Кузьмина Э.М., 2017). Заболевания полости рта снижают качество жизни, вызывая эстетический дискомфорт, физиологические нарушения, становятся причиной развития болезней желудочно-кишечного тракта и других систем (Маркина Л.А. и др., 2022). В свою очередь, ряд хронических болезней способствует развитию патологии тканей ротовой полости. Факторами риска стоматологических заболеваний также являются социально-поведенческие условия и образ жизни, молекулярно-генетические и экологические особенности.

Выраженное влияние на органогенез, морфологическую целостность и функционирование зубочелюстной системы оказывает эндокринный аппарат. В структуре эндокринных нарушений патология щитовидной железы, наряду с сахарным диабетом, занимает доминирующее положение в большинстве стран мира, что определяется различными факторами, в том числе и дефицитом йода в окружающей среде (Алфёрова В.М. и др., 2019). Более половины субъектов Российской Федерации относятся к йододефицитным. Более 60% населения России проживает в регионах с природообусловленной недостаточностью йода и постоянно подвержена опасности возникновения йододефицитных заболеваний (Трошина Е.А. и др., 2018), особенно субклинических форм гипотиреоза, которые, как правило, диагностируются лишь случайно, и поэтому не проводится их заместительная терапия (Blum M.R. et al., 2018).

Согласно литературным данным, гипотиреоз способствует повышению интенсивности кариеса, возникновению некариозных поражений зубов, ухудшению состояния твёрдых тканей зуба, нарушению саливации, увеличению распространённости, выраженности и хронизации воспалительных заболеваний

пародонта и слизистой оболочки ротовой полости, а также развитию системной остеопении и остеопороза с превалированием процессов катаболизма в соединительной и костной тканях пародонта (Козлова М.В. и др., 2008; Писаревский Ю.А. и др., 2015; Боташева В.С., Кубанова А.Б., 2018; Масюк Н.Ю., Городецкая И.В., 2018; Дьяченко С.В. и др., 2020; Болсуновский С.М., Казарина Л.Н., 2021). При гипотиреозе с остеопеническим синдромом установлены активация остеокластогенеза со снижением показателей объёма костной массы, трабекул и остеоцитов, увеличение общей резорбирующей поверхности трабекул альвеолярных отростков нижней челюсти (Козлова М.В. и др., 2007, 2008), однако имеются и сообщения, что субклинический гипотиреоз не сопровождается изменениями минеральной плотности костной ткани и состояния тканей полости рта (Kim K.C. et al., 2014; Yan Z. et al., 2016).

Территория Республики Башкортостан относится к эндемичным по зубу регионам с природным дефицитом йода, а массовая йодная профилактика с использованием йодированной соли остаётся недостаточной, что может оказывать негативное влияние на стоматологическую заболеваемость населения. Проведение периодических эпидемиологических исследований стоматологического здоровья популяции необходимо не только для оценки стоматологического статуса и потребности в оказании лечебной и профилактической помощи населению, но и для осуществления своевременной их коррекции (Кузьмина Э.М. и др., 2019).

Целью проведения исследований явилась характеристика состояния стоматологического здоровья населения региона с природной недостаточностью йода, на основе результатов клинико-лабораторных и экспериментальных исследований разработки и оценка эффективности комплекса мероприятий по профилактики и лечению пациентов с основными йоддефицит-зависимыми стоматологическими заболеваниями.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Изучить распространенность и степень тяжести йодного дефицита у населения Республики Башкортостан как региона с природной недостаточностью йода, охарактеризовать тиреоидный статус жителей в возрастном аспекте.

Для решения этой задачи по международным требованиям эпидемиологического обследования в 2017–2018 гг. изучались основные критерии йододефицитных состояний: медиана концентрации йода в моче, содержание в плазме крови гормонов гипофизарно-тиреоидной системы и объём щитовидной железы у детей общеобразовательных школ в возрасте 8-9 лет (183 человека), 11-12 лет (288 человек), подростков 14-15 лет (309 человек) и взрослого населения 25-44 лет (515 человек) в пяти регионах Башкирии, расположенных на горном Урале, южных отрогах Уральских гор и Уфимском плато.

Результаты исследований продемонстрировали, что частота йодного дефицита достигает 50%, в том числе у детей младшего школьного возраста – до 60%, подросткового возраста – до 44%, и у взрослых – до 43%. Тяжёлая степень йодного дефицита встречалась в разных возрастных группах популяции в диапазоне от 5,5 до 12,5%, средняя степень тяжести – от 10,7 до 24,6%. Потребление йода выше нормы было установлено у 14,4% обследованных. Медиана концентрации йода в моче составила у школьников 8-9 лет 77,6 (45,8-112,9) мкг/л, 11-12 лет – 85,4 (53,3-118,6) мкг/л, и 14-15 лет – 99,4 (61,3-127,5) мкг/л, у взрослых – 106,0 (61,1-134,2) мкг/л, а доля образцов мочи с уровнем йода менее 50 мкг/л в целом составила более 20%. Распространённость диффузного и других форм нетоксического зоба составляет среди школьников в возрасте 8-9 лет 13,7%, в возрасте 11-12 лет – 10,8%, среди подростков – 12%, среди взрослых – 17,7%, в том числе среди женщин репродуктивного возраста – 18,4%. Эти результаты характеризуют лёгкую степень йодного дефицита и подтверждают, что проблема йодной обеспеченности населения республики остается еще не решенной.

Определение основных показателей гормонального статуса щитовидной железы в плазме крови – ТТГ и свободного тироксина показало, что медиана их уровней находилась в пределах референсных колебаний. Однако у 16,3% детей

допубертатного возраста, у 13,3% подростков и у 18,9% взрослых, в том числе у 26,8% женщин репродуктивного возраста, содержание тиреотропного гормона оказалось выше верхней границы нормы при физиологическом уровне сТ₄, что отражает распространённость гормональной недостаточности щитовидной железы, которая характерна для субклинического гипотиреоза.

Подтверждена корреляционная зависимость функционального состояния щитовидной железы от уровня йодного дефицита.

Определение содержания антител к тиреопероксидазе в плазме крови у взрослых обнаружило повышение в 21,4% случаев в группе с концентрацией йода в моче более 200 мкг/л. Важно, что неконтролируемое избыточное потребление йода нередко приводит к развитию аутоиммунного тиреоидита.

2. Представить комплексную оценку стоматологического статуса репрезентативных групп населения, проживающего в зоне йодного дефицита, выявить его особенности в зависимости от степени тяжести йодного дефицита. Оценить зависимость минеральной плотности костной ткани и интенсивности её ремоделирования от выраженности йодного дефицита.

При решении данной задачи подростки в возрасте 12- и 15-ти лет, взрослые в возрасте 35-44 лет были распределены в зависимости от степени тяжести йодного дефицита (концентрации йода в моче) на группы: с нормальной йодной обеспеченностью (КЙМ 100-199 мкг/л), с лёгкой (50-99 мкг/л), средней (20-49 мкг/л), тяжёлой степенью йодного дефицита (менее 20 мкг/л) и с потреблением йода выше нормы (КЙМ более 200 мкг/л).

Распространённость кариеса зубов среди подростков 12-ти лет при йододефиците составила $88,3 \pm 2,63\%$, среди 15-летних – $84,1 \pm 2,65\%$, среди взрослого населения – 100%, интенсивность кариеса согласно индексу КПУ составила соответственно $7,23 \pm 0,81$, $5,53 \pm 0,73$ и $16,7 \pm 0,58$ баллов, в то время как у лиц с нормальной обеспеченностью йодом – $3,36 \pm 0,41$, $3,73 \pm 0,55$ и $13,4 \pm 0,65$ баллов. С усугублением йодного дефицита у всех обследуемых групп населения интенсивность кариеса повышалась. Доля компонента «К» с возрастом при этом снижалась с 52,6% у 12-летних детей до 24,5% у взрослых, а компонента «У»

повышалась с 1,34 до 51,0%, соответственно. Полученные данные характеризуют высокую распространённость и интенсивность кариеса при йододефиците на фоне умеренной интенсивности при нормальной обеспеченности йодом. Эти данные согласуются с сообщениями о том, что при клинически выраженном гипотиреозе у взрослых пациентов выявляется более высокая интенсивность кариеса, которая сопровождается увеличением числа пломбированных и удалённых зубов относительно пациентов без патологии щитовидной железы (Духовская Н.Е. и др., 2017). Распространённость и интенсивность кариеса у детей и подростков в йододефицитных группах выше, чем в целом по Республике Башкортостан и России (Кузьмина Э.М. и др., 2019).

Результаты, полученные при изучении индекса УИИК у подростков, не противоречили данным определения индекса КПУ. Индекс УИИК в группах с нормальной обеспеченностью йодом у 12-летних подростков соответствовал $1,21 \pm 0,19$, у 15-летних – $1,54 \pm 0,09$, в группах с йодным дефицитом повышался соответственно до $1,52 \pm 0,10$ и $1,83 \pm 0,13$.

По мере утяжеления степени йодного дефицита у подростков и взрослых в йододефицитном регионе возрастает частота выявления воспалительных заболеваний тканей пародонта. Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс у детей и подростков с нормальной обеспеченностью йодом составил $31,80 \pm 4,48\%$ и $37,01 \pm 3,14\%$, а с йододефицитом тяжелой степени – $40,50 \pm 2,79\%$ и $49,80 \pm 4,90\%$. Среди взрослых пациентов 35–44 лет лица с физиологическим уровнем обеспеченностью йодом и с йододефицитом также различались по индексам КПИ и РМА. Медиана индекса КПИ в группах с нормальной обеспеченностью йодом соответствовала 1,42 (1,1-2,22), а индекса РМА – 32,6 (22,1-42,8) %. При йодном дефиците средней степени тяжести индексы повышались до 2,76 (2,21-3,54), $p < 0,001$ и 50,9 (38,1-55,9)%, $p = 0,05$, а при тяжёлой степени соответственно до 3,29 (2,7-3,99), $p < 0,001$ и 57,7 (46,6-65,6)%, $p < 0,001$.

Негативное влияние йодного дефицита выявилось и при изучении гигиены полости рта по индексу ОНІ-S и РНР. Индексы, характеризующие эффективность гигиены полости рта, повышались в зависимости от степени тяжести

йододефицита. Если у подростков 12 лет с нормальной обеспеченностью йодом индекс ОНІ-S соответствовал $0,84 \pm 0,141$, а РНР – $1,03 \pm 0,142$, то при тяжёлой степени йодного дефицита он повышался до $1,39 \pm 0,071$ ($p < 0,001$) и $1,46 \pm 0,114$ ($p < 0,001$). Аналогичная динамика выявлялась у подростков 15-ти лет и у пациентов зрелого возраста. Так, медиана индекса ОНІ-S у пациентов 35–44 лет с нормальной йодной обеспеченностью составляла $1,04$ [$0,66-1,24$], а с йодным дефицитом тяжёлой степени тяжести – $2,30$ [$1,99-2,66$], $p < 0,001$.

Таким образом, йодный дефицит способствует повышению интенсивности кариеса зубов, увеличению частоты распространённости воспалительных заболеваний тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта, отрицательно отражается на стоматологическом здоровье детского и взрослого населения, проживающего на территории с природной недостаточностью йода. Отрицательное влияние йододефицита на ткани ротовой полости связано, в основном, со снижением функционального состояния щитовидной железы, что не противоречит имеющимся в научной литературе данным.

Однако патогенетические механизмы действия тиреоидной недостаточности на состояние зубочелюстной системы остаются ещё неясными. Проведение последующих исследований было направлено на решение этой проблемы.

3. Изучить зависимость минеральной плотности костной ткани и потенциала её ремоделирования от выраженности йодного дефицита по данным клинических наблюдений и экспериментальных исследований.

Данные литературы свидетельствуют, что йодный дефицит и гипотиреоз оказывают существенное влияние на развитие и метаболизм костной ткани, с другой стороны, системный остеопороз приводит к значительному изменению состояния альвеолярной части костей челюсти и часто сопровождается хронический генерализованный пародонтит. Эти данные явились предпосылкой для изучения влияния йодной недостаточности на состояние костной ткани пациентов, проживающих на эндемичной по дефициту йода территории. Учитывая, что основным показателем состояния костной прочности является минеральная

плотность костной ткани, нами было изучено состояние МПКТ в трёх точках скелета: в середине диафиза большеберцовой кости, на нижней трети дистального отдела лучевой кости недоминантной руки и позвонков поясничного отдела позвоночника (L₁-L₄). Полученные нами данные подтвердили имеющиеся в литературе сведения о том, что гипотиреоз способствует снижению минеральной плотности костной ткани и увеличивает частоту развития остеопении и остеопороза у населения. Так, у пациентов зрелого возраста 35-44 лет остеопенический синдром регистрируется у 47,7%, в том числе у 52,9% женщин и 33,3% мужчин. При этом снижение МПКТ ниже порога остеопороза с высоким риском низкоинтенсивных переломов обнаруживается в 23,1%. Выявляется прямая корреляция средней силы концентрации йода в моче и МПКТ по Z-критерию со всеми исследуемыми точками костей скелета, но статистически значимо – с позвонками поясничного отдела позвоночника (коэффициент корреляции Спирмена $r=0,61$, $p=0,009$) и середины диафиза большеберцовой кости ($r=0,51$, $p<0,001$). Обнаружилась также статистически достоверная прямая корреляция МПКТ позвонков поясничного отдела позвоночника и диафизов бедренной кости с уровнем свободного тироксина в плазме крови, а с содержанием ТТГ – отрицательная.

При йодном дефиците в плазме крови пациентов снижается содержание маркёров ремоделирования костной ткани, а уровень общего кальция, магния и фосфора несколько повышается (хотя и не переходит границу референсных значений), свидетельствуя об изменении минерального и костного метаболизма. Определение уровня С-концевых телопептидов коллагена типа I (маркёр костной резорбции) и активности костного изофермента щелочной фосфатазы (маркёр костеобразования) выявило также наличие дисбаланса течения ремоделирования с превалированием процессов остеорезорбции. Уровни показателей ремоделирования в плазме крови имеют при этом положительную достоверную корреляцию средней силы с МПКТ.

Результаты исследования костной прочности по Z-критерию методом ультрасонометрии середины диафиза большеберцовой кости и нижней трети

лучевой кости недоминантной руки, определение содержания общего кальция, магния и фосфора, маркёров ремоделирования костной ткани у подростков 11-12 лет и 14-15 лет привели к аналогичному заключению: йодная недостаточность сопровождается дисбалансом и снижением интенсивности ремоделирования костной ткани, негативно изменяет фосфорно-кальциевый обмен, что, в конечном счёте, отражается на минерализации костной ткани у детей и её минеральной плотности у взрослых.

Для уточнения патогенетических механизмов влияния тиреоидных гормонов на метаболизм костной ткани, минеральный обмен и состояние тканей ротовой полости были также проведены экспериментальные исследования на половозрелых самцах крыс, у которых моделировали гипотиреоз введением мерказолила в течение 21-х суток в дозе 25 мкг/кг массы животного. Введение тиреостатика, блокирующего внедрения йодида в тирозильные остатки тиреоглобулина и образование йодтиронинов, привело у животных к развитию гипотиреоза, о чём свидетельствовали статистически достоверное увеличение уровня в крови ТТГ и снижение концентрации oT_4 , сT_4 и oT_3 . В плазме крови гипотиреоидных крыс наблюдалось достоверное падение активности костной щелочной фосфатазы ($p=0,003$) и уровня С-концевых телопептидов коллагена типа I, но последнее не достигало статистической значимости, характеризуя дисбаланс ремоделирования с превалированием остеорезорбции. Одновременно выявились значительные структурные изменения и эпифизов, и диафизов трубчатых костей, характерные для диспластического остеопороза.

Изучение содержание в крови уровня паратиреоидного гормона, тестостерона и провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α позволяют прийти к заключению о том, что в механизмах негативного действия гипотиреоза на костную ткань определённую патогенетическую роль играют снижение секреции половых гормонов, повышение продукции паратиреоидного гормона и провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β и ФНО- α .

Гистоморфологическое исследование зуба и тканей пародонта у животных с экспериментальным гипотиреозом выявили изменения дентина, пульпы,

структуры одонтобластов, периодонтальной связки и альвеолярной кости, характерные для развития деструктивных процессов.

Таким образом, результаты экспериментальных исследований полностью подтверждают данные клинических наблюдений.

4. Охарактеризовать корреляционные связи стоматологического статуса и гигиенического состояния полости рта с уровнем йодного дефицита, секреции гормонов тиреоидной системы и минеральной плотности костной ткани.

Наличие корреляции между признаками изучали, используя параметрический корреляционный анализ по Пирсону и непараметрический корреляционный анализ с расчётом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Проведённый анализ выявил наличие статистически значимой отрицательной корреляции средней силы у школьников и взрослых между концентрацией йода в моче (уровень йодного дефицита) со стоматологическими индексами КПУ, УИИК (у подростков), КПИ, ОНИ-S, а также у взрослых между КЙМ и компонентами «К» и «У». Была установлена прямая связь средней силы между уровнем тиреотропного гормона и стоматологическими индексами КПУ, КПИ и ОНИ-S, обратная связь между содержанием свободного тироксина и этими же индексами стоматологического статуса. Корреляционная зависимость между КЙМ и РМА, ТТГ и РМА, cT_4 и РМА средней и слабой силы была статистически значимой только у подростков 12- и 15-ти лет, и статистически недостоверной у взрослых.

У взрослых пациентов обнаружилась отрицательная достоверная зависимость средней силы между МПКТ середины диафиза малоберцовой кости и позвонками поясничного отдела позвоночника L_1-L_4 с индексами КПУ и КПИ. Кроме того, выявилась корреляция средней силы между уровнем маркера костеобразования С-концевых телопептидов коллагена типа I и величиной индекса КПИ, характеризующей состояние тканей пародонта.

Выявление статистически значимых корреляционных зависимостей между показателями йодной обеспеченности (КЙМ), уровнем гормонов тиреоидной

системы (ТТГ и сТ₄), МПКТ с основными общепринятыми индексами состояния тканей зубов и пародонта (КПУ, КПИ, РМА) и гигиены полости рта (ОHI-S) подтверждают зависимость стоматологической заболеваемости от выраженности йодной недостаточности, гипофункции щитовидной железы и состояния минеральной плотности костной ткани.

5. Определить показатели минерального обмена, интенсивности перекисного окисления липидов и активность ферментативного звена антиоксидантной защиты в ротовой жидкости у лиц с различной степенью тяжести йодного дефицита.

Ротовая жидкость остаётся ведущим фактором, оказывающим влияние на состоянии тканей ротовой полости, а с другой стороны, находится в выраженной зависимости от них. Определение ряда биохимических и физико-химических констант смешанной слюны у школьников 14-15 лет и взрослых с йодной недостаточностью показало наличие закономерных изменений в зависимости от её степени тяжести. Так, у пациентов с возрастанием степени йододефицита (снижением медианы КЙМ) наблюдались снижение рН и повышение вязкости ротовой жидкости. У пациентов с дефицитом йода обнаруживались возрастание концентрации белка, снижение содержания общего кальция и повышение магния и фосфора, характеризующая падение минерализующего потенциала смешанной слюны, что может отрицательно влиять на процессы реминерализации эмали зуба.

Важным патогенетическим механизмом, влияющим на ткани полости рта, является установленная при йодной недостаточности активация процессов свободнорадикального окисления. Так, в группах подростков и лиц зрелого возраста уровень вторичных продуктов липопероксидации возрастает в 2-3 раза по сравнению с группами пациентов с нормальной обеспеченностью йодом. При этом наблюдается снижение активности ферментов первой и второй линии защиты – супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы. Зависимость этих изменений от функционального состояния щитовидной железы подчёркивает статистически значимая корреляция содержания ТТГ, оТ₄ и сТ₄ с концентрацией ТБК-активных продуктов с активностью СОД и ГПО. Так, коэффициент ранговой

корреляции у взрослых пациентов между уровнем ТТГ и активностью СОД составил $r_s = -0,31$ ($p=0,038$), ТТГ и активностью ГПО – $r_s = -0,38$ ($p=0,026$), ТТГ и ТБК-ап – $r_s = 0,31$ ($p=0,042$), между cT_4 и СОД – $r_s = 0,51$ ($p=0,011$), cT_4 и ГПО – $r_s = 0,52$ ($p=0,022$), cT_4 и ТБК-ап – $r_s = -0,42$ ($p=0,035$).

6. Исследовать на модели экспериментального гипотиреоза состояние минерального и костного обмена, морфологические изменения костной ткани, тканей зуба и пародонта у лабораторных животных.

Экспериментальный гипотиреоз, вызываемый введением тиамазола (мерказолила), ингибирующего йодирование тирозиловых радикалов и образование йодтиронинов в тиреоглобулине, приводил к повышению уровня ТТГ и снижению синтеза тиреоидных гормонов cT_4 , cT_3 и cT_4 . У экспериментальных животных в плазме крови наблюдалось падение активности КЩФ ($p < 0,05$) при сохранении уровня С-концевых телопептидов коллагена типа I, характеризующая нарушения ремоделирования костной ткани с уменьшением процессов костеобразования, приводящим к превалированию резорбции. При этом наблюдалось некоторое снижение уровней общего кальция и фосфора, тестостерона, увеличение ПТГ, ФСГ и ЛГ, а также провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , отражая изменения гормонального статуса и регуляторных факторов костного обмена. Снижение уровня половых гормонов, повышение провоспалительных цитокинов стимулируют в остеобластах экспрессию лиганда активатора рецепторов ядерного фактора каппа Б (RANKL), макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF) и интенсифицируют остеокластогенез с резорбцией костной ткани (Апетов С.С., Калинин С.Ю., 2013; Sims N.A., Gool J.H., 2008; Hunter C.A., Jones S.A., 2015; Huynh N.C. et al., 2017; Medara N. et al., 2021). Тестостерон оказывает также стимулирующее действие на пролиферацию остеобластов, задерживает их апоптоз и ускоряет этапы кальцификации остеоида (Anderson P.H., Atkins G.J., 2008).

Гистологическое изучение состояния костной ткани при экспериментальном гипотиреозе выявило изменения, характерные для диспластического остеопороза с потерей массы костной ткани, образованием участков деформаций,

деминерализации и дистрофических изменений, сужением просветов остеонов и нарушением формирования костной ткани в основных метаболических единицах.

Экспериментальный гипотиреоз вызывает деструктивные процессы в альвеолярных костях, в поддерживающем аппарате, дентине и пульпе зуба. У животных с гипотиреозом выявляются зоны разрушения преддентина, изменения расположения и ядер одонтобластов. Полученные данные характеризуют негативные изменения в тканях зуба и пародонта, развивающиеся при гипотиреозе.

Анализ и обобщение результатов проведённых экспериментов и клинических исследований, данных литературы позволяет представить следующие патогенетические механизмы (причинно-следственные отношения) негативного влияния йодного дефицита на состояние стоматологического здоровья – ухудшение стоматологического статуса, снижение устойчивости тканей зуба и пародонта на действие патогенной микрофлоры (Рисунок 47).

7. В условиях эксперимента изучить эффективность коррекции тиреоидного статуса, окислительного баланса, метаболизма и патоморфологических изменений костной ткани, гистологических нарушений тканей зуба и пародонта при использовании нового йодсахаридного комплекса на основе стевиолгликозида ребаудиозида “А”.

По данным мировой статистики дефицит йода является одной из наиболее распространённых предотвратимых причин развития заболеваний. В 1990 году ВОЗ ликвидацию йододефицитных заболеваний поставила как одну из основных задач. Однако по данным ВОЗ и ЮНИСЕФ, к 2007 г. около 2 млрд. человек в 130 странах мира проживали в условиях недостаточности йода, у 740 млн человек выявляется зоб, у 43 млн регистрируется умственная отсталость (WHO, 2007).



Рисунок 47 – Патогенетические механизмы влияния йодного дефицита на стоматологическую заболеваемость населения, проживающего в регионе с природной недостаточностью йода (результаты, полученные автором, затонированы).

На сегодняшний день более 120 стран мира в качестве национальной стратегии предотвращения йодного дефицита выбрали йодирование соли и приняли соответствующие законодательные акты. Предпринятые меры и результаты внедрения стратегии ликвидации йодного дефицита позволили Международному комитету по контролю за йододефицитными заболеваниями и Глобальной сети по йоду к 2017 г. число стран, имеющих дефицит йода уменьшить до 20, в число которых входит и Россия (ЮНИСЕФ, 2018). В Российской Федерации отсутствует закон о всеобщем йодировании соли, а рекомендуемая стратегия профилактики дефицита йода недостаточно эффективна (Трошина Е.А. и др., 2018; Алфёрова В.И. и др., 2019).

Следует отметить, что с начала 2020 г. вступил в силу СанПиН 2.45.2409-08, требующий обязательного использования йодированной соли при приготовлении пищи в школьных столовых по всей стране. Однако в доступной литературе появляется всё больше сообщений о побочных эффектах использования йодированной поваренной соли, таких как индуцированных йодом гипертиреоза и гипотиреоза, зоба, аутоиммунного поражения щитовидной железы. В этой связи для восполнения дефицита йода в разных частях света применяют продукты, богатые йодом, такие как комбу, хизики, морские водоросли, араме, вакамэ и др. (Choudhry H., Narsulach M., 2018), а также специально йодированные продукты, так называемые фортифицированные йодсодержащие продукты: колбасы и другие мясопродукты, молоко и молочные продукты, чай, хлебобулочные изделия (Агунова Л.В., 2015; Hennessy A. et al., 2018). Йод при поступлении в составе органоминеральных комплексов всасывается постепенно, в результате не наблюдается преходящего эффекта гиперйодизации. В составе органоминеральных комплексов йод лучше сохраняется при термической обработке пищи. При использовании медицинских препаратов и биологически активных добавок к пище возникает ряд неудобств, связанных с приверженностью к лечению, влиянием на психологическое состояние, финансовыми расходами. Включение в рацион питания фортифицированных пищевых продуктов

повседневного спроса не вызывает психологической травмы, не изменяет стереотипы питания.

С точки зрения расширения ассортимента йодсодержащих компонентов, используемых при производстве фортифицированных йодсодержащих продуктов, особое внимание привлекают применяемые в пищевой промышленности полисахаридные структуры, обладающие адъювантными свойствами в отношении йода. В этой связи были разработаны йодсодержащая биологически активная добавка к пище, содержащая йод в органической связи со стевиолгликозидом ребаудиозид «А» (патент РФ № 2716971, опубл. 17.03.2020, бюлл. № 8) и способ её получения (патент РФ № 2717045, опубл. 17.03.2020, бюлл. № 8).

Основной задачей данного этапа экспериментальных исследований стала оценка влияния коррекции функции щитовидной железы новым йодсахаридным комплексом на основе стевиолгликозида ребаудиозида «А» на состояние костной ткани, тканей зуба и пародонта при моделировании мерказолилового гипотиреоза. При этом половозрелые самцы крыс с гипотиреозом в течение 30-ти суток после завершения интоксикации тиреостатиком получали ежедневно дополнительно йод в составе стевиолгликозида из расчёта 2,5 мкг йода/100 г массы (основная экспериментальная группа наблюдения). Крысы экспериментальной группы наблюдения сравнения после завершения интоксикации мерказолилом (тиамазолом) содержались только на виварном питании.

У животных основной группы к завершению месячной реабилитации с введением йодстевиолгликозида снизилось содержание в крови ТТГ, повысилась секреция сТ₄ и оТ₃, характеризуюя восстановление функции щитовидной железы, в то время как у крыс группы сравнения гипофункция щитовидной железы ещё сохранялась. Дополнительное введение йода животным с гипотиреозом способствовало улучшению гормонального статуса в целом, нормализуя до физиологических границ содержание в плазме крови паратиреоидного гормона, тестостерона и гонадотропинов (ФСГ и ЛГ), а также провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α .

Коррекция гипофункции щитовидной железы йодстевииолгликозидом приводила также к снижению интенсивности процессов липопероксидации в плазме крови и гомогенатах эпифизов трубчатой кости (наблюдались нормализация основных параметров железоиндуцированной хемилюминесценции, падение уровня вторичных продуктов липопероксидации, повышение активности антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы). У животных основной группы, получавших йодстевииолгликозид, относительно группы сравнения улучшались показатели минерального обмена и баланс маркёров ремоделирования – повышалась активность костной щелочной фосфатазы (маркёр остеогенеза). При коррекции гипотиреоза йодстевииолгликозидом у гипотиреоидных животных выявилось и улучшение гистологической структуры тканей зуба и пародонта.

8. Разработать на основе результатов клинико- лабораторных и экспериментальных исследований комплекс мероприятий по коррекции гипофункции щитовидной железы, остеопенического синдрома, лечению и профилактике йододефицит-ассоциированных стоматологических заболеваний, представить комплексную оценку эффективности его внедрения в регионе с йодной недостаточностью.

При проведении клинических исследований эффективности оказания стоматологической помощи пациентам, проживающим в йододефицитном регионе, были выделены группы пациентов 14–15 и 35–44 лет с йододефицитом (основные клинические группы наблюдения) и с нормальной обеспеченностью йодом (клинические группы наблюдения сравнения), страдающих стоматологическими заболеваниями – кариесом зубов, пародонтитами, гингивитами и частичным отсутствием зубов. Обеим группам пациентов проводили стоматологическое лечение согласно клиническим рекомендациям (стандартам лечения), утверждённым Советом «Стоматологической ассоциации России». При проведении стоматологического лечения пациентам с йодной недостаточностью (основные группы) осуществляли лечебно-профилактические мероприятия, направленные на коррекцию йододефицита и повышение минеральной плотности

костной ткани, согласованные с эндокринологом и травматологом-ортопедом, в течение каждых трех месяцев с месячным перерывом. Они включали разные варианты употребления йодсодержащих продуктов и лекарственных средств, поливитаминов с обязательным использованием в домашнем хозяйстве йодированной поваренной соли, а также прием препаратов кальция, витамина Д и использование в рационе питания молочных и морепродуктов. Особое значение при этом придавалось информированности пациентов о факторах риска и последствиях йодного дефицита, остеопении и стоматологической патологии, вопросам мотивации и приверженности к выполнению всех назначений и рекомендаций, сроках повторных посещений учреждений для осмотра и лечебных процедур. Успешность проведения профилактики и лечения контролировали через 6 и 12 месяцев у всех пациентов, а у пациентов зрелого возраста ещё и через два года клиническими, клинико-экспериментальными и лабораторными методами. До начала лечебно-профилактических мероприятий эти группы пациентов (основная и сравнения) не отличались по возрасту и биохимическому статусу, но были различны по степени тяжести йодной недостаточности (КЙМ), функциональному состоянию щитовидной железы и минеральной плотности костной ткани.

В результате проводимых мероприятий у пациентов 35-44 лет с дефицитом йода медиана КЙМ возросла с 40,6 (32,4-51,6) мкг/л до 106,0 (88,4-114,8) мкг/л. Среди них не определялась тяжёлая степень йодного дефицита (КЙМ менее 20 мкг/л), средняя степень выявилась у 6,0%, лёгкая степень – у 15,6%. Если содержание ТТГ в плазме крови до начала лечения составляло 4,08 (3,61-4,38) мМЕ/л, а сТ₄ – 12,1 (11,6-12,5) пмоль/л, то к концу наблюдения, соответственно, 2,14 (1,88-2,46) мМЕ/л и 15,7 (15,0-16,2) пмоль/л, демонстрируя нормализацию функции гипоталамо-тиреоидной оси.

В процессе наблюдения у основной группы пациентов в течение 2-х лет МПКТ повысилась в середине диафиза большеберцовой кости с -2,31 (-1,84; -2,82) SD до -1,28 (-0,82; -1,46) SD, в дистальной трети лучевой кости – с -1,94 (-1,45; -2,51) SD до -1,25 (-0,84; -1,83) SD, содержание общего кальция и магния в плазме крови снизилось, существенно улучшилась интенсивность ремоделирования

костной ткани с повышением активности костной щелочной фосфатазы, снизилась секреция паратиреоидного гормона, увеличился уровень 25-гидроксивитамина Д₃. Все эти данные в комплексе свидетельствуют о терапевтическом влиянии лечебно-профилактических мер на функциональное состояние щитовидной железы, МПКТ, течение фосфорно-кальциевого обмена и метаболизм костной ткани.

У пациентов основной клинической группы наблюдения на фоне проводимых лечебно-профилактических мероприятий обнаружилось ингибирование прироста индекса КПУ преимущественно за счёт компонента «К», который через 2 года был в 12,2 раза меньше, чем у пациентов группы сравнения. У пациентов основной группы, кроме того, снизились уровни индексов КПИ, РМА и ОНІ-S. Так, индекс КПИ через 12 месяцев уменьшился в 2,4 раза и сохранялся на этом уровне в последующем, индекс РМА – с 55,4 (46,2-66,3)% до 24,9 (19,1-29,4)% ($p < 0,001$), индекс ОНІ-S упал с 2,08 (1,73-2,33) до 0,85 (0,61-1,33) баллов.

Изучение показателей минерального обмена и некоторых биохимических показателей в ротовой жидкости выявило, что у пациентов основной группы статистически значимо снизился уровень белка, увеличилась концентрация кальция, снизились уровни магния и фосфора, указывая на возрастание минерализующей способности смешанной слюны. Особенно важно, что коррекция йодного дефицита способствовала также восстановлению в ротовой жидкости прооксидантного и антиоксидантного баланса со снижением содержания ТБК-активных продуктов и повышением активности антиоксидантных ферментов – СОД, ГПО и каталазы.

Аналогичные результаты были получены при изучении эффективности профилактики и лечения стоматологической патологии и у подростков 14–15 лет. У подростков со стоматологической патологией на фоне йодного дефицита и снижения минеральной плотности трубчатых костей при проведении стандартного стоматологического лечения в комплексе с индивидуальной гигиеной полости рта путём подбора и использования специальных зубных паст, ополаскивателей полости рта, обучения правильному уходу за полостью рта, применения общеукрепляющей терапии, а также мер, направленных на

коррекцию йодного дефицита и минеральной плотности костной ткани в течение года выявилось достоверное повышение медианы КЙМ, функционального состояния щитовидной железы, минерализующего потенциала смешанной слюны с существенным падением в ней процессов липопероксидации. У подростков также выявилось снижение интенсификации кариеса (уменьшение прироста компонента «К» индекса КПУ), а также стоматологических индексов РМА и ОНІ-S.

Результаты проведённых исследований позволили предложить алгоритм обследования и проведения лечебно-профилактических мероприятий пациентов стоматологического профиля, проживающих в регионе с природной недостаточностью йода, способствующий оптимизации диагностики и улучшению эффективности оказания стоматологической помощи (Рисунок 48).



Рисунок 48 – Алгоритм обследования и лечения пациентов со стоматологическими заболеваниями, проживающими в регионе с природной недостаточностью йода.

ВЫВОДЫ

1. У населения республики Башкортостан, проживающего в районах с природной недостаточности йода, наблюдается высокая распространённостью йодного дефицита (преимущественно легкой степени), наиболее часто (62,85%) выявляемая у детей в возрасте 8-9 лет, сохраняющая высокие показатели частоты в подростковый период (от 57,64% - в возрасте 11-12 лет и до 44,01% - у 14-15-летних), а также у взрослых жителей (43,69%); на долю средне-тяжелых и тяжелых форм йододефицита, соответственно возрастной динамике, приходится 33,89%, 35,42%, 23,20% и 20,39%. Клинически это проявляется развитием диффузного и других форм зоба (в 10,70% - 17,70% случаев – в зависимости от возраста), чаще выявляемого у 8-9-летних детей (13,70%) и женщин репродуктивного возраста (18,40%). У 14,4% обследованных жителей эндемичных зон потребление йода превышало норму. Повышенный уровень тиреотропного гормона в плазме крови на фоне физиологического содержания свободного тироксина, характерного для субклинической формы гипотиреоза, установлен у 16,3% детей, у 13,9% подростков и у 18,9% взрослых, в том числе у 26,8% женщин репродуктивного возраста. Установлена корреляция средней силы между концентрацией йода в моче и уровнем ТТГ ($r_s = -0,72$, $p < 0,001$) и sT_4 ($r_s = -0,67$, $p < 0,001$).

2. Результаты клинического обследования подростков ключевых возрастных групп, проживающих в районах РБ с природной недостаточностью йода, свидетельствуют, что дефицит поступления йода в организм оказывает неблагоприятное влияние на состояние стоматологического здоровья, что у 12-летних подростков проявляется достоверным, в сравнении с аналогичными данными по РФ и РБ в целом, нарастанием показателей распространенности ($88,27 \pm 2,63\%$) и интенсивности кариеса зубов ($KПУ = 4,67 \pm 1,09$) и воспалительных заболеваний пародонта (66,4%) в форме среднетяжелого гингивита

(РМА=35,1±3,61%). Сходные, но более валидные зависимости прослежены по группе подростков с лабораторно подтвержденным йододефицитом (распространенность кариеса – 83,90% при КПУ= 7,48±2,03; распространенность воспалительных заболеваний пародонта 34,6% при РМА= 37,60±2,87%). У 15-летних подростков с выявленным йододефицитом показатели распространенности 88,08±2,91 и интенсивности кариеса зубов (КПУ= 7,33± 1,24) и ВЗП 38,8% (при РМА = 44,70±3,52%) также достоверно превышают таковые в аналогичных популяционных группах РФ и РБ (в целом, вне зависимости от йодной обеспеченности территорий). Частота выявления и степень тяжести клинических проявлений основных заболеваний полости рта достоверно нарастают по мере утяжеления йододефицита, и максимальны при его тяжелой степени. Тяжелые формы дефицита йода в подростковом возрасте проявляются выраженным снижением качества гигиены полости рта вплоть до неудовлетворительного уровня (ОНИ-S= 1,73 ± 0,15), особенно выраженным у мальчиков. По данным корреляционного анализа установлены статистически значимые отрицательные связи средней силы между основными стоматологическими индексами и уровнем обеспеченностью организма подростков йодом.

3. Результаты клинического стоматологического обследования взрослых пациентов с лабораторно подтвержденным йододефицитом, связанным с проживанием в РБ в районе с природной недостаточностью йода, продемонстрировали сходные с подростковой группой обследованных тенденции. К йододефицит-опосредованным особенностям стоматологического статуса у взрослых пациентов молодого возраста следует отнести достоверно более высокие в сравнении с таковыми у лиц с нормальной обеспеченностью организма йодом показатели: распространенности кариеса зубов (абсолютной, выявляемой в 100% случаев при всех степенях выраженности йододефицита); высокой интенсивности кариеса (очень высокой вне зависимости от степени тяжести йододефицита), причем с достоверно более высокими значениями компоненты “У” (от 8,67 ± 1,19 до 10,00±1,11); высокой распространенности и интенсивности воспалительных

заболеваний пародонта, преимущественно по типу среднетяжелого и тяжелого гингивита (РМА от 43,20[37,9-49,4] до 57,7 [46,6-65,6] и КПИ от 1,93 [1,41-2,73] до 3,29 [2,70-3,99] – при среднем и тяжелом йододефиците; неудовлетворительного уровня гигиены полости рта (индекс ОНI-S от 1,91 [1,44-2,22] до 2,30[1,99-2,65] при среднетяжелом и тяжелом йододефиците); поражаемости слизистой оболочки рта преимущественно по типу хронического катарального стоматита средней степени тяжести и десквамативного глоссита (соответственно в 17,2% и 9,1%).

4. У подростков и взрослых с выявленным йододефицитом определяется снижение интенсивности костного ремоделирования и его дисбаланс за счет доминирования остеорезорбтивных процессов. У каждого 4-5-го подростка, проживающего в районе РБ с природной недостаточностью йода, выявляется системное снижение минеральной плотности костной ткани (Z-критерий МПКТ (11-12 лет) от 0,1 [- 0,6; 0,4] SD – при легком до -0,3[0,9; 0,4] SD – при тяжелом йододефиците, определяемое на фоне преобладания остеорезорбции (по изменению уровня маркера остеорезорбции – бета-СТХ) над остеорегенерацией (по более выраженному снижению активности её маркера – костного изофермента ЩФ в плазме крови). Нарушения костного метаболизма прогрессируют по мере утяжеления йододефицита и нарастают с возрастом. Снижение минеральной плотности костной ткани регистрируется практически у каждого второго (47,7%) взрослого пациента, чаще (52,9%) у женщин, чем у мужчин (33,3%), проживающих в эндемичной зоне; высокий риск низкоинтенсивного перелома (остеопороза) выявлен у 23,1% обследованных. Клинико-лабораторные признаки нарушений костного ремоделирования при йододефицитных состояниях подтверждены экспериментально: моделируемый гипотиреоз сопровождается снижением интенсивности и дисбалансом процессов ремоделирования за счет превалирования костной резорбции.

5. Установлена достоверная корреляционная зависимость средней силы между концентрацией йода в моче, отражающей тяжесть йододефицита, содержанием ТТГ и сТ4 в плазме крови с минеральной плотностью костной ткани;

степень йододефицита (КЙМ), уровни ТТГ и сТ₄ в плазме крови, минеральная плотность кости коррелируют с показателями стоматологических индексов у 12- и 15-летних подростков и взрослых. Согласно коэффициенту ранговой корреляции КЙМ с индексом КПУ: $r_s = -0,57$ ($p = 0,028$) у подростков 12 лет-, $r_s = -0,58$ ($p = 0,038$) у 15-ти летних лет и $r_s = -0,68$ ($p = 0,034$) у взрослых; КЙМ с индексом РМА: $r_s = -0,44$ ($p = 0,037$), $r_s = -0,53$ ($p = 0,021$) и $r_s = -0,32$ ($p = 0,273$) соответственно, КЙМ с индексом КПИ у взрослых $r_s = -0,77$ ($p = 0,021$). Выявлена взаимосвязь между уровнем ТТГ, сТ₄ в плазме крови со стоматологическими индексами: ТТГ и КПУ $r_s = 0,68$ ($p = 0,038$), сТ₄ и КПУ $r_s = -0,5$ ($p = 0,036$); ТТГ и КПИ $r_s = 0,72$ ($p = 0,026$), сТ₄ и РМА $r_s = -0,38$ ($p = 0,066$) – у взрослых пациентов; ТТГ и КПУ $r_s = 0,52$ ($p = 0,028$); сТ₄ и КПУ $r_s = -0,41$ ($p = 0,017$); ТТГ и РМА $r_s = 0,54$ ($p = 0,006$), сТ₄ и РМА $r_s = -0,43$ ($p = 0,023$) – у подростков; МПКТ в поясничном отделе позвоночника (L₁-L₄) и КПИ $r_s = -0,62$ ($p = 0,047$), МПКТ L₁-L₄ и КПИ $r_s = -0,37$ ($p = 0,042$), МПКТ дистального отдела лучевой кости и КПИ $r_s = -0,39$ ($p = 0,022$) у взрослых обследованных. Коэффициент ранговой корреляции между: КЙМ и индексом гигиены полости рта ОНІ-S у взрослых $r_s = -0,48$ ($p = 0,046$), у подростков 12 лет $r_s = -0,64$ ($p = 0,022$), 15 лет $r_s = -0,47$ ($p = 0,047$); содержанием ТТГ и ОНІ-S $r_s = 0,61$ ($p = 0,029$), сТ₄ и ОНІ-S $r_s = -0,40$ ($p = 0,015$) у подростков и $r_s = 0,56$ ($p = 0,033$), $r_s = -0,42$ ($p = 0,047$) соответственно у взрослых, подтверждая зависимость уровня гигиены полости рта с уровнем йододефицита и активностью гормонов щитовидной железы.

6. На модели экспериментального гипотиреоза на тканевом и клеточном уровнях продемонстрированы деструктивные йододефицит-опосредованные изменения в дентине, пульпе, периодонтальной связке и альвеолярной кости челюстей подопытных животных. В дополнение к установленным фактам влияния гипофункции щитовидной железы на прочностные свойства костной ткани установлено патогенетическое значение дефицита йодсодержащих гормонов щитовидной железы и нарушенной продукции гормонов других желез внутренней секреции (снижения уровня тестостерона, повышения секреции паратгормона), а

также повышения уровня ключевых провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α в генезе йододефицит-обусловленной патологии полости рта.

7. В ротовой жидкости у пациентов с йодным дефицитом увеличивается кислотность ротовой жидкости, повышается ее вязкость и содержание белка, наблюдаются изменения минерального состава слюны со снижением ее реминерализующего потенциала, активируются свободнорадикальные процессы, уменьшается активность основных антиоксидантных ферментов. Водородный показатель (рН) смешанной слюны у взрослых пациентов с тяжелой степенью йодного дефицита снижается до $6,58 \pm 0,36$, вязкость нарастает до $1,75 \pm 0,09$ отн.ед., а при нормальной обеспеченности йода не превышает $1,4 \pm 0,05$ отн.ед. Содержание ТБК-активных продуктов у подростков 14-15 лет с тяжелой степенью йодного дефицита увеличивается в 3,3 раза, а активность СОД снижается до 79,8%, ГПО – до 75,0%, каталазы – до 85,0 по сравнению с таковыми у лиц с нормальной обеспеченностью организма йодом. Коэффициенты корреляции содержания сТ в плазме крови с активностью СОД: $r_s = 0,51$ ($p = 0,011$), ГПО $r_s = 0,52$ ($p = 0,022$), с каталазой $r_s = 0,42$ ($p = 0,124$), с ТБК-активными продуктами $r_s = -0,42$ ($p = 0,035$).

8. Введение животным с экспериментальным гипотиреозом йодсахаридного комплекса на основе стевиолгликозида ребаудиозида «А» в течение 30 суток после завершения экспозиции тиреостатика приводит к восстановлению тиреоидного статуса, нормализации содержания в плазме крови паратиреоидного гормона, тестостерона, гонадотропинов и провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , улучшению гистологической структуры костной ткани, тканей зуба и пародонта.

9. Эффективность внедрения и 2-х летнего периода реализации разработанного и научно обоснованного комплекса лечебно-профилактических мероприятий по улучшению стоматологического здоровья у взрослого и детского населения, проживающего в районах РБ с природой недостаточностью йода, включающего стоматологическое лечение йододефицит-зависимых заболеваний

полости рта на фоне эффективной коррекции обеспеченности йодом, нормализации функционального состояния щитовидной железы и минеральной плотности костной ткани, подтверждена результатами проспективного сравнительного контролируемого клинического исследования и положительной динамикой изучаемых лабораторных показателей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам-стоматологам в своей практической работе при оказании помощи пациентам, проживающим в йододефицитном регионе, в процессе выявления жалоб и осмотра необходимо получить целенаправленную информацию об объеме и частоте использования в питании (суточном рационе питания) продуктов, богатых йодом и кальцием, или использовать соответствующие анкеты.

2. При подозрении на наличие йодного дефицита и/или остеопении пациентов направлять на консультацию к эндокринологу и/или ортопеду-травматологу (педиатру) для проведения при необходимости полного объема лечебно-профилактических мероприятий, направленных на коррекцию йодной недостаточности и остеопении.

3. При проведении стоматологического лечения добиваться выполнения назначений и профилактических рекомендаций врача-эндокринолога и/или ортопеда-травматолога (педиатра) до полной стабилизации потребления йода и минеральной плотности костной ткани у пациента.

4. Обращать внимание на информированность пациентов, проживающих в регионе с природной недостаточностью йода, о негативном влиянии йодного дефицита на стоматологическое здоровье и состояние костной прочности, на повышение мотивации к постоянному нормальному обеспечению организма йодом.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

АЛТ – аланиновая аминотрансфераза

АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза

ВНЧС – височнонижнечелюстной сустав

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГПО – глутатионпероксидаза

Д1 – дейодиназа 1

ДНЗ – диффузный нетоксичный зоб

ДХА – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

ЗЧАД – зубочелюстная аномалия и деформации

ИЛ – интерлейкин

КГН - клиническая группа наблюдения

КЙМ – концентрация йода в моче

КУС – костная ультрасонометрия

КЩФ – костная щелочная фосфатаза

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛПМ – лечебно-профилактические мероприятия

мКЙМ – медиана концентрации йода в моче

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

оТ₃ – общий трийодтиронин

оТ₄ – общий тироксин

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПТГ – паратиреоидный гормон

СОД – супероксиддисмутаза

сТ₄ – свободный тироксин

β-СТХ – бета С-концевые телопептиды коллагена типа 1

ТБК-ап – активные продукты, связывающие тиобарбитуровую кислоту

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЩЖ – щитовидная железа

ЭГН-экспериментальная группа наблюдения

ЮНИСЕФ – детский фонд ООН

RANKL – лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа Б

rT₃ – реверсный трийодтиронин

SD – стандартное отклонение

TR – рецептор трийодтиронина

TRH – тиролиберин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллахова, П.А. Мониторинг основных показателей стоматологической заболеваемости детского населения Республики Дагестан / П.А. Абдуллахова, Э.М. Кузьмина, А.В. Лапатина // Dental Forum. – 2018. – № 2. – С. 27-34.
2. Аверьянов, С.В. Концепция этиологии, патогенеза и профилактики зубочелюстных аномалий у детского населения, проживающего в зоне экологического неблагополучия: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14 / Аверьянов Сергей Витальевич. – Пермь, 2010. – 47 с.
3. Авраменко, Е.В. Стоматологическая заболеваемость детей в Санкт-Петербурге и особенности ее профилактики / Е.В. Авраменко // Дневник Казанской медицинской школы. – 2018. – Т. 1, № 19. – С. 56–59.
4. Агеенко, К.И. Микроструктурные особенности щитовидной железы жителей эндемичной по зубу территории Дальневосточного региона / К.И. Агеенко // Казанский медицинский журнал. – 2022. – Т. 103, № 3. – С. 380-389.
5. Агунова, Л.В. Анализ производства мясных продуктов функционального назначения для коррекции йододефицитных состояний / Л.В. Агунова // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. – 2015. – Т. 2, № 10 (74). – С. 9-14.
6. Алимова, И.Л. Маски тяжелого приобретенного гипотиреоза у детей дошкольного возраста / И.Л. Алимова, Ю.В. Лабузова // Проблемы эндокринологии. – 2017. – Т. 63, № 2. – С. 117-120.
7. Алфёрова, В.И. Йодная обеспеченность в России и мире: что мы имеем на 2019 год? / В.И. Алфёрова, С.В. Мустафина, О.Д. Рымар // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 73-82.
8. Анализ взаимосвязи прироста интенсивности кариеса временных зубов и выполнения рекомендаций врача – стоматолога / Т.Н. Терехова, А.В.

Бутвиловский, Д.Л. Володкевич [и др.] // Медицинские новости. – 2020. – № 10 (313). – С. 75-78.

9. Анализ динамики стоматологической заболеваемости школьников г. Новосибирска при проведении профилактических мероприятий / Т.И. Чебакова, Н.А. Загетова, Е.Х. Волкова, О.Е. Ледовских // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2021. – Т. 21, № 2. – С. 103-109.

10. Анализ состояния зубов и пародонта и потребность в стоматологическом лечении у детей в периоде сменного прикуса / Е.Е. Олесов, В.В. Рева, Е.В. Глазкова [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2019. – Т. 23, № 1. – С. 10-13.

11. Анализ факторов риска развития раннего детского кариеса / О.М. Давидян, А.В. Фомина, Е.А. Лукьянова [и др.] // Эндодонтия Today. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 285-292.

12. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йоддефицитных заболеваний у населения РФ за период 2009-2015 г. / Е.А. Трошина, Н.М. Платонова, Е.А. Панфилова, К.О. Панфилов // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64, № 1. – С. 21-37.

13. Анохина, Н.М. Стоматологическая заболеваемость детей города Стерлитамака / Н.М. Анохина, Р.П. Шикаров, З.М. Балаева // Научные исследования высшей школы по приоритетным направлениям науки и техники: сборник международной научно-практической конференции. – Пермь, 2018. – С. 230-233.

14. Апетов, С.С. Роль половых гормонов: андрогенов и эстрогенов, в профилактике и терапии остеопороза у мужчин и женщин / С.С. Апетов, С.Ю. Калинин // Фарматека. – 2013. – № 2. – С. 43-45.

15. Арзуманян, А.Г. Анализ распространенности зубочелюстных аномалий среди детей школьного возраста / А.Г. Арзуманян, А.В. Фомина // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – Т. 26, № 3. – С. 5-8.

16. Артушкевич, В.Г. Влияние системного остеопороза на развитие генерализованного пародонтита / В.Г. Артушкевич // Лечение и профилактика. – 2012. – № 2(3). – С. 42-47.

17. Артюхова, С.И. Об актуальности профилактики йододефицитных заболеваний биопродуктами функциональной направленности / С.И. Артюхова, Л.Н. Битюцкая // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 6. – С. 112-113.

18. Аскарлова, Н.С. Распространенность зубочелюстных аномалий и деформаций в период формирования прикуса / Н.С. Аскарлова // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2020. – Т. 61, № 5-9. – С. 41-43.

19. Атоева, М.А. Взаимообусловленность частоты зубочелюстных аномалий у детей, проживающих в различных экологических условиях и оказания им профилактической помощи / М.А. Атоева, Ш.С. Собиров // Биология и интегративная медицина. – 2020. – №3. – С.45-54.

20. Ахмедбейли, Р.М. Результаты профилактики кариеса зубов у детей школьного возраста фторированно-йодированной солью при биогеохимическом дефиците фторида и йодида / Р.М. Ахмедбейли // Стоматология. – 2017. – Т. 96, № 5. – С.66-68.

21. Бабушкина, Н.С. Влияние факторов риска на стоматологическую заболеваемость у детей Крыма / Н.С. Бабушкина, Т.Н. Пушкова // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21, № 2. – С. 6-9.

22. Бедоева, О.Р. Кариес зубов и заболевания пародонта среди детского населения г. Владикавказа / О.Р. Бедоева // Dental Forum. – 2017. – Т. 66, № 3. – С. 20-22.

23. Беляков, Ю.А. Зубочелюстная система при эндокринных заболеваниях / Ю.А. Беляков. – М.: БИНОМ, 2014. – 176 с.

24. Биохимические и морфологические изменения у крыс при гипотиреозе и коррекции его йодпектином / А.Н. Мамцев, Л.Ф. Пономарева, В.Н. Байматов [и др.] // Ветеринария. – 2010. – № 3. – С. 47-52.

25. Болсуновский, С.М. Сравнительная оценка состояния тканей пародонта у больных с субклиническим гипотериозом и с эутиреозом / С.М. Болсуновский, Л.Н. Казарина // The Scientific Heritage. – 2021. – № 63-2. – С. 13-15.
26. Боташева, В.С. Морфологическая характеристика твердых тканей зуба при кариозном поражении на фоне гипотиреоза / В.С. Боташева, А.Б. Кубанова // Медицинский алфавит. – 2018. – № 3(24). – С. 43-46.
27. Боташева, В.С. Морфофункциональное состояние твердых тканей зуба по данным сканирующей зондовой микроскопии при экспериментальном гипотиреозе / В.С. Боташева, А.Б. Кубанова, Е.А. Мельченко // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2020. – №3. – С. 49-53.
28. Боташева, В.С. Оценка характера и динамики структурных изменений твердых тканей зуба при гипотиреозе (экспериментальное исследование) / В.С. Боташева, А.Б. Кубанова // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3, № 24. – С. 59-61.
29. Брагин, А.В. Дефицит йода у пациентов стоматологического профиля / А.В. Брагин, М.М. Анисимова, Г.А. Ващенко // Заметки ученого. – 2022. – № 1-1. – С. 105-107.
30. Брусенцов, Н.Ю. Стоматологические заболевания взрослого населения Курской области за период 2017-2019 гг. / Н.Ю. Брусенцов // Символ науки. – 2021. – №6 – С. 148-150.
31. Вавилова, Т.П. Слюна. Аналитические возможности и перспективы / Т.П. Вавилова, О.О. Якушевич, И.Г. Островская. – М.: БИНОМ, 2014. – 312 с.
32. Вейцман, И.А. Особенности питания при нарушениях функции щитовидной железы (обзор литературы) / И.А. Вейцман, С.И. Мазепа // FOCUS Эндокринология. – 2021. – № 3. – С. 93–95.
33. Виденеева, А.П. Проблема дефицита йода в Ставропольском крае / А.П. Виденеева // Актуальные научные исследования в современном мире. –2020. – № 5-9 (61). – С. 91-94.
34. Власова, Е.М. Проблема дефицита йода: анализ современного состояния и перспектив развития использования йодсодержащего сырья /

Е.М. Власова, М.Э. Сайтова // Совершенствование рациона питания населения, обеспечение качества и безопасности кулинарной продукции: сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти Почетного работника высшей школы Российской Федерации, доктора технических наук, профессора Георгия Георгиевича Дубцова. – Москва, 2022. – С. 61-70.

35. Влияние длительного введения высоких доз йодида калия на метаболизм йода в щитовидной железе крыс / С.В. Лупачик, Л.И. Надольник, З.В. Ненецкая, В.В. Виноградов // Биомедицинская химия. – 2006. – Т. 52, № 2. – С. 161-168.

36. Влияние йодного дефицита на течение кариеса у детей / А.А. Антонова, В.А. Филонов, В.А. Рябкова, Ю.Г. Ковальский // Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 2. – С. 52-53.

37. Влияние низкодозированных эстроген-гестогенных препаратов на показатели минеральной плотности костной ткани у женщин постменопаузального периода с диффузно-узловым нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом / В.А. Громова, Н.В. Ворохобина, О.Ф. Малыгина, А.В. Кузнецова // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 38-42.

38. Влияние перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности слюны на развитие кариеса зубов / Степанов Е.А., Курашвили Л.В., Левашова О.А., Зиников Р.Р. // Актуальные проблемы медицинской науки и образования (АПМНО-2022): сборник статей по материалам VIII международной научной конференции. – Пенза, 2022. – С. 84-88.

39. Влияние питьевой воды, различной по составу макроэлементов, на распространенность и интенсивность кариеса зубов у детей Забайкальского края / И.В. Дежкина, Ю.Л. Писаревский, Л.А. Фатьянова, А.М. Петрова // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2018. – Т. 18, № 4. – С. 36-40.

40. ВОЗ. Стоматологическое обследование. Основные методы. 5-е издание / Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2013. – 135 с.

41. Выбор способа применения и дозы тиамазола для моделирования гипотиреоза у лабораторных крыс / Ф.Х. Камилов, Т.И. Ганеев, В.Н. Козлов [и др.] // Биомедицина. – 2018. – № 1. – С. 59-70.

42. Вьюжанина, А.Ю. Дефицит йода как экологическая проблема Удмуртии. Влияние на население республики / А.Ю. Вьюжанина, Р.А. Шарипова, С.Н. Стяжкина // Modern Science. – 2021. – № 3-2. – С. 270-275.

43. Гайтан, Э. Зобогенные факторы окружающей среды / Э. Гайтан // Болезни щитовидной железы: пер. с англ. / под ред. Л.И. Браверманна. – М.: Медицина, 2000. – С. 1-17.

44. Герасимов, Г.А. Комментарии к клиническим рекомендациям «Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода» / Г.А. Герасимов // Проблемы эндокринологии. – 2021. – № 5. – С. 104-109.

45. Герасимов, Г.А. Не самый простой зуб / Г.А. Герасимов // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2020. – № 3. – С. 4-11.

46. Гигиена полости рта. Улучшение гигиены полости рта к 2030 г. в рамках усилий по обеспечению всеобщего охвата услугами здравоохранения и борьбе с неинфекционными заболеваниями: доклад генерального директора ВОЗ. – Женева, 2020. – URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/E148/B148_8-ru.pdf (дата обращения: 18 января 2021 г.)

47. Головатских, И.В. Тиреоидный статус детей младшего школьного возраста южного региона Республики Башкортостан / И.В. Головатских, Э.Ф. Аглетдинов, Ф.Х. Камилов // Справочник заведующего КДЛ. – 2013. – № 3. – С. 27-30.

48. Городецкая, И.В. Влияние изменения тиреоидного статуса на ферментативный и неферментативный компоненты антиоксидантной системы организма при действии стрессоров различной природы / И.В. Городецкая, О.В. Евдокимова // Журнал ГрГМУ. – 2013. – Т. 43, № 3. – С. 80-83.

49. Городецкая, И.В. Механизмы повышения йодсодержащими тиреоидными гормонами структурно-функциональной устойчивости твердых

тканей зуба / И.В. Городецкая, Н.Ю. Масюк // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – № 3. – С. 90-99.

50. Городецкая, И.В. Повышение йодсодержащими тиреоидными гормонами устойчивости твердых тканей зуба к кариозному поражению в условиях стресса / И.В. Городецкая, Н.Ю. Масюк // Журнал ГрГМУ. – 2018. – № 3. – С. 317-323.

51. Гречихин, С.С. Стоматологическая заболеваемость в регионах Курской области: возможности для улучшения стоматологической помощи / С.С. Гречихин // Азимут научных исследований: экономика и управление. – 2021. – Т. 10, № 2(35). – С. 156-158.

52. Гржибовский, А.М. Сравнение количественных данных двух независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 2. – С. 5-28.

53. Гриффин, Дж.Е. Щитовидная железа // Физиология эндокринной системы: пер. с англ. / Дж.Е. Гриффин, С. Охеда. – М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2008. – С. 357-386.

54. Громова, С.Н. Стоматологический статус школьников 12 и 15 лет г. Уржум Кировской области по критериям ВОЗ (2013) / С.Н. Громова, А.В. Сеницына, Ю.С. Леякова // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2017. – Т. 63, № 4. – С. 42-45.

55. Гуменюк, Л.Н. Проблемы йододефицитных состояний в условиях антропогенной нагрузки у населения Крыма / Л.Н. Гуменюк, Е.В. Сарчук // Дневник Казанской медицинской школы. – 2018. – № 2(20). – С. 75-82.

56. Гунаева, С.А. Распространенность зубочелюстных аномалий у детей г. Уфы и обоснование их комплексной профилактики: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Гунаева Светлана Александровна. – Москва, 2006. – 23 с.

57. Две стороны одной проблемы: остеопороз в практике врача-стоматолога, пародонтит в практике врача-стоматолога / С.Д. Арутюнов, А.Л. Верткин, О.В. Зайратянц // Ортодонтия. – 2007. – № 4. – С. 8-12.

58. Демичева, Т.П. Региональные особенности эндокринной патологии в Пермском крае / Т.П. Демичева, С.П. Шилова // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2019. – Т. 27, № 3. – С. 262-266.

59. Деньга, О.В. Структурно-функциональное состояние костной ткани у детей с зубочелюстными аномалиями и сопутствующим диффузным зобом / О.В. Деньга, К.А. Колесник // Современная стоматология. – 2014. – Т. 70, № 1. – С. 74-78.

60. Деструктивные изменения тканей зуба на фоне гипотиреоза / В.С. Боташева, А.Б. Кубанова, М.Б. Уздеков, С.И. Кубанов // Современная наука и образование. Ставрополь. – 2016. – № 1 (13). – С. 131-134.

61. Динамика йодного обеспечения и показателей тиреоидной системы в группах риска по йододефициту в сельских регионах Беларуси / С.В. Петренко, И.В. Дардынская, Б.Ю. Леушев [и др.] // Журнал Белорусского государственного университета. Экология. – 2017. – № 4. – С. 63-69.

62. Дубинина, Е.Е. Продукты метаболизма кислорода и функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клиничко-биохимические аспекты / Е.Е. Дубинина. – СПб.: Медицинская пресса, 2006. – 400 с.

63. Духовская, Н.Е. Оценка состояния твердых тканей зубов у пациентов с гипофункцией щитовидной железы / Н.Е. Духовская, И.Г. Островская, Г.Д. Ахмедов // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2017. – № 7 (23). – С. 48-52.

64. Дьяченко, С.В. Состояние твердых тканей зубов у пожилых пациентов с гипофункцией щитовидной железы / С.В. Дьяченко, И.В., Фирсова, Л.М. Гаврикова // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2021. – Т. 23, № 10. – С. 43-49.

65. Журбенко, В.А. Значение профессиональной гигиены полости рта у детей в профилактике стоматологических заболеваний / В.А. Журбенко, А.А. Журавлева // Наукосфера. – 2021. – № 3-1. – С. 17-20.

66. Изучение взаимосвязи микроэлементного состава ротовой жидкости и стоматологического статуса пациентов разных возрастных групп / В.В. Тачалов, Л.Ю. Орехова, Т.В. Кудрявцева [и др.] // Институт стоматологии. – 2022. – Т. 97, № 4. – С. 106-107.

67. Изучение интенсивности стоматологической патологии среди различных групп населения / С.Б. Улитовский, А.А. Васянина, О.В. Калинина [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2019. – Т. 26, № 4. – С. 49-55.

68. Изучение состояния полости рта при нарушении тиреоидного статуса / А.В. Кравченко, И.Д. Ушницкий, А.В. Юркевич [и др.] // Стоматология – наука и практика, перспективы развития: материалы юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 40-летию кафедры стоматологии детского возраста ВолгГМУ. – Волгоград, 2018 – С. 159-161.

69. Инсулинорезистентность и тиреоидные гормоны / А.Ф. Вербовой, Ю.А. Долгих, О.В. Косарева [и др.] // Фарматека. – 2017. – № 5 (338). – С. 91-95.

70. Информированность населения Российской Федерации о йодном дефиците, его влиянии и способах профилактики йододефицитных заболеваний / П.А. Терехов, А.А. Рыбакова, М.А. Терехова, Е.А. Трошина // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 118-123.

71. Информированность подростков о проблеме йодного дефицита в России и способах йодной профилактики / Н.А. Курмачева, Ю.В. Черненко, М.Ю. Свиначев [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2022. – № 3(1). – С. 166.

72. Иорданишвили, А.К. Ротовая жидкость взрослого человека: возрастные особенности физико-химических свойств и микрокристаллизации / А.К. Иорданишвили // Успехи геронтологии. – 2019. – Т. 32, № 3. – С. 477-482.

73. Иощенко, Е.С. Анализ основной стоматологической заболеваемости детского населения г. Екатеринбурга / Е.С. Иощенко // Проблемы стоматологии. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 110-115.

74. Исследование остеопенического синдрома у пациентов с патологией щитовидной железы методом ультразвуковой остеометрии / О.А. Павленко,

Л.Б. Ночевная, В.Д. Завадовская, О.Ю. Килина // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 31-37.

75. Йоддефицитные заболевания и аутоиммунный тиреоидит у детей: дискутабельные и нерешенные вопросы в тиреологии (научный обзор) / О.В. Лагно, К.А. Кравцова, Г.С. Артеминко, И.Е. Черных // Профилактическая и клиническая медицина. – 2021. – Т. 2, № 79. – С. 100-108.

76. Йододефицитные заболевания в Байкальском регионе / М.В. Савченкова, Н.В. Ефимова, Л.А. Николаева [и др.] // Медицина и высокие технологии. – 2019. – № 3. – С. 68-74.

77. Йододефицитные заболевания щитовидной железы в Российской Федерации: современное состояние проблемы. Аналитический обзор публикаций и данных официальной государственной статистики (Росстат) / Г.А. Мельниченко, Е.А. Трошина, Н.М. Платонова [и др.] // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 14-20.

78. Йододефицитные заболевания: текущее состояние проблемы в Брянской области / Е.А. Трошина, Н.П. Маколина, Е.С. Сенюшкина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 4. – С. 84-93.

79. Йододефицитные заболевания: текущее состояние проблемы в Республике Крым / Е.А. Трошина, Е.С. Сенюшкина, Н.П. Маколина [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2020. – № 16 (4). – С. 19-27.

80. Казимирко, В.К. Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение / В.К. Казимирко, В.Н. Коваленко, В.И. Мальцев. – Киев: Морион, 2006. – 159 с.

81. Камалов, К.Г. Распространенность эндемического зоба и йододефицита в популяции мальчиков в возрасте 11-13 лет в различных эколого-географических зонах Республики Дагестан / К.Г. Камалов, Э.М. Солтаханов, Г.А. Газимагомедов // Research'n Practical Medicine Journal. – 2018. – № 5 (3). – С. 10-19.

82. Камиева, З.Р. Состояние зубочелюстной системы и особенности оказания стоматологической помощи детям с патологией щитовидной железы /

З.Р. Камиева, Н.А. Камиева, Т.В. Коробкина // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2014. – № 5. – С. 220-224.

83. Караева, Н.Б. Стоматологический статус учеников с заболеваниями щитовидной железы / Н.Б. Караева, А.А. Кадырбаева, Т.Т. Жумабаева // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2019. – № 6. – С. 101-106.

84. Касаткина, Э.П. Эффективность йодной профилактики в России: пути оптимизации / Э.П. Касаткина, Л.Н. Самсонова // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 1. – С. 8-10.

85. Касиев, Н.К. Аспекты организации профилактики кариеса зубов у детей школьного возраста / Н.К. Касиев, Н.Е. Ли // Бюллетень науки и практики. – 2021. – Т.7, № 1. – С. 178-187.

86. Киселева, И.А. Исследование влияния комбинированного применения йода и селена на течение наиболее частой патологии щитовидной железы / И.А. Киселева, А.В. Каменский // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – № 2 (6). – С. 117-121.

87. Кисельникова, А.П. Основные критерии стоматологической заболеваемости у детей дошкольного возраста, проживающих в регионах с разным содержанием фторидов в питьевой воде / А.П. Кисельникова, Э.И. Тома, С.О. Кирияк // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2021. – Т. 21, № 4(80). – С. 231-235.

88. Клинико-лабораторная оценка эффективности антибактериальных средств гигиены полости рта при воспалительных заболеваниях тканей пародонта / Э.М. Кузьмина, А.В. Лапатина, И.Н. Кузьмина, А.А. Равинская // Dental Forum. – 2022. – Т. 85, № 2. – С. 7-15.

89. Клинико-морфологические исследования реакций слизистой оболочки рта у пациентов с патологией пищеварительной системы / В.А. Кравченко, А.В. Юркевич, И.Д. Ушницкий [и др.] // Медицинский алфавит. – 2019. – №1(5). – С. 58-62.

90. Клинические рекомендации «Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода» / Ф.М. Абдулхабирова, О.Б. Безлепкина, Д.Н. Бровин [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 3. – С. 10-25.

91. Клиническое руководство по лабораторным тестам / под ред. Н. Тица: пер. с англ. – М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. – 960 с.

92. Клинико-социологическая оценка качества лечения заболеваний пародонта у больных с коморбидной патологией аутоиммунного генеза / О.С. Гилева, Т.В. Либик, М.А. Сычева [и др.] // Актуальные вопросы стоматологии: труды XVII Всероссийской научно-практической конференции в рамках XVII Сибирского стоматологического форума. – Красноярск, 2023. – С. 29-32.

93. Ключевые стоматологические проблемы периода пандемии COVID-19: мониторинг состояния стоматологического здоровья у пациентов с хроническими заболеваниями слизистой оболочки полости рта / О.С. Гилева, Т.В. Либик, Н.В. Гибадуллина [и др.] // Стоматология. – 2021. – Т. 100, № 6-2. – С. 8-15.

94. Козлов, В.Н. Витаминный состав хлеба, обогащенного йодом / В.Н. Козлов, Е.Е. Пономарёв, Л.Ф. Пономарёва // Приволжский научный вестник. – 2012. – Т. 8, № 4. – С. 22-25.

95. Козлова, М.В. Ремоделирование при атрофии альвеолярной кости челюстей у пациентов с остеопеническим синдромом / М.В. Козлова, А.М. Панин, А.М. Киртумян // Клиническая геронтология. – 2008. – № 2. – С. 30-33.

96. Колесник, К.А. Состояние зубочелюстной системы у детей с заболеваниями щитовидной железы / К.А. Колесник, Д.К. Колесник, Е.И. Великанова // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21, № 4. – С. 36-41.

97. Колесник, К.А. Частота и характеристика сверхкомплектных зубов у пациентов стоматологических клиник г. Симферополя (ретроспективный анализ) / К.А. Колесник, О.В. Каблова // Вятский медицинский вестник. – 2021. – Т. 69, № 1 – С. 52-56.

98. Кондратьев, К.В. Региональные особенности распространения йоддефицитных заболеваний у населения Дальнего Востока / К.В. Кондратьев, П.Ф. Кику // Здоровье населения и среда обитания – 2020. – № 6 (327). – С. 4-9.

99. Коноплянко, В.А. Патофизиологические процессы при гипотиреозе в эксперименте / В.А. Коноплянко, Р.Д. Клебанов // Здоровье и окружающая среда. – 2015. – Т. 25, № 2. – С. 102-105.

100. Корневская, Н.А. Механизмы повышения йодсодержащими тиреоидными гормонами устойчивости периодонта и эмали зубов к хроническому стрессовому воздействию / Н.А. Корневская // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 100-107.

101. Костная прочность у детей: известные и неизвестные факты (учебное пособие) / Л.А. Щеплягина, Г.Р. Римарчук, Е.О. Самохина [и др.]. – М., 2011. – 18 с.

102. Крицкий, Т.И. Состояние минеральной плотности костной ткани у мужчин, больных первичным гипотиреозом / Т.И. Крицкий // Международный эндокринологический журнал – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 322-327.

103. Кузьмина, Э.М. Стоматологическая заболеваемость населения России / Э.М. Кузьмина, О.О. Янушевич, И.Н. Кузьмина. – М.: МГМСУ, 2019. – 304 с.

104. Леонтьев, В.К. Об этиологии кариеса зубов / В.К. Леонтьев // Институт стоматологии. – 2018. – Т. 80, № 1. – С. 34-35.

105. Леус, П.А. Ретроспективная оценка эффективности комплексной профилактики кариеса зубов / П.А. Леус, Т.Н. Терехова, Л.П. Кисельникова // Стоматологический журнал. – 2019. – Т. 20, № 1. – С. 5-11.

106. Лечебно-профилактические особенности пародонтита у больных с заболеваниями щитовидной железы / Т.С. Гусейнов, Э.А. Ахмедова, М.А. Гасанова, М.А. Халилов // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – № 13 (2). – С. 17-22.

107. Лыгденов, Д.В. Влияние органических форм йода и цинка на соотношение прооксидантных и антиоксидантных систем организма при йодной недостаточности / Д.В. Лыгденов, Е.В. Сердонова, С.Д. Жамсаранова // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. – 2017. – Т. 7, № 4 (23). – С. 36-43.

108. Малиевский, О.А. Диффузный нетоксический зоб у детей в Республике Башкортостан: распространенность, структура, лечение, профилактика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.09 / Малиевский Олег Артурович. – Уфа, 2001. – 42 с.

109. Мамцев, А.Н. Технология производства кисломолочного напитка, обогащенного йодом / А.Н. Мамцев, В.Н. Козлов, М.В. Динякова // Переработка молока. – 2016. – № 11. – С. 42-45.

110. Маньковский, Б.Н. Влияние патологии щитовидной железы на структуру костной ткани / Б.Н. Маньковский // Репродуктивная эндокринология. – 2019. – № 45. – С. 20-21.

111. Маркеры костного метаболизма и минеральная плотность ткани у детей с кариесом разной степени тяжести / Д.А. Кузьмина, О.В. Гузеева, М.М. Костик, В.П. Новикова // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2011. – Вып. 2. – С. 164-171.

112. Маркина, Л.А. Влияние стоматологической патологии на качество жизни пациентов (обзор литературы) / Л.А. Маркина, Ф.Ф. Лосев, В.Д. Вагнер // Институт стоматологии. – 2022. – Т. 97, № 4. – С. 90-92.

113. Масюк, Н.Ю. Анализ корреляционной связи концентрации йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови, интенсивности кариеса и активности перекисного окисления липидов в слюне крыс / Н.Ю. Масюк, И.В. Городецкая // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 38-43.

114. Масюк, Н.Ю. Корреляционный анализ связи уровня йодсодержащих тиреоидных гормонов в крови, активности кариозного процесса и механизмов, его вызывающих / Н.Ю. Масюк, И.В. Городецкая // Стоматология. Эстетика. Инновации. – 2018. – Т. 2, № 3. – С. 296-303.

115. Масюк, Н.Ю. Тиреоидный статус и структурно-функциональная устойчивость твердых тканей зуба / Н.Ю. Масюк, И.В. Городецкая // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 97-105.

116. Мацынин, А.Н. Эффективность метаболической терапии в лечении и профилактике гестационных осложнений у беременных с исходным йодным дефицитом / А.Н. Мацынин // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 18-22.

117. Мельник, В.С. Распространенность и структура зубочелюстных аномалий у детей и подростков районных центров Закарпатья / В.С. Мельник, Л.Ф. Горзов // Вестник стоматологии. – 2019. – Т. 108, № 3. – С. 38.

118. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарева // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.

119. Микляев, С.В. Анализ распространенности хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта / С.В. Микляев, О.М. Леонова, А.В. Сущенко // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 2. – С. 15.

120. Михайлова, С.В. Обеспеченность витамином Д и показатели репродуктивной системы женщин с синдромом гипотиреоза и в эутиреоидном состоянии / С.В. Михайлова, Н.Ю. Шкерская, Т.А. Зыкова // Сибирский медицинский журнал. – 2017. – Т. 128, № 5. – С. 49-52.

121. Моделирование потребления йода с пищевыми продуктами промышленного производства, изготовленными с йодированной солью у взрослого населения и беременных в Армении и Молдове / Г.А. Герасимов, Л. Цуркан, Г. Асланян [и др.] // Вопросы питания. – 2021. – Т. 90, 3 1. – С. 49-56.

122. Моисеева, Н.С. Обоснование применения йодосодержащей пасты «БЕЛАЙОД» в комплексном лечении заболеваний пародонта / Н.С. Моисеева, Д.Ю. Харитонов, И. Плиско // Молодежный инновационный вестник. – 2018. – Т. 7, № S1. – С. 130-131.

123. Мониторинг эффективности программы профилактики заболеваний, связанных с дефицитом йода в Республике Тыва / Е.А. Трошина, Н.В. Мазурина, Е.С. Сенюшкина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 1. – С. 60-68.

124. Мохамад, И.С. Распространенность зубочелюстных аномалий и деформаций у детей и подростков / И.С. Мохамад, В.М. Водолацкий // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2020. – Т. 14, № 1. – С. 7-11.

125. Муравьева, А.Б. Экспериментальная модель гипотиреоза. Оценка эффективности экспериментальной модели гипотиреоза / А.Б. Муравьева, Е.В. Пажитнева // Национальная Ассоциация Ученых. – 2016. – №3-1 (19). – С. 44-45.

126. Мурачуева, Г.А. Этапы формирования временного и постоянного прикусов и влияния раннего удаления зубов на состояние зубочелюстной системы (обзор литературы) / Г.А. Мурачуева, И.М. Расулов, С.Г. Гусенов // Стоматология для всех. – 2019. – Т. 88, № 3. – С. 22-25.

127. Нарушение метаболизма костной ткани у пациентов с нарушениями функции щитовидной железы / Т.М. Черных, А.П. Волынкина, И.П. Горшков, А.В. Захарченко // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – № 2. – С. 59-60.

128. Николаев, А.И. Практическая терапевтическая стоматология: учебное пособие: в 3 т. / А.И. Николаев, Л.М. Цепов (ред.). – М.: МЕДпресс-информ, 2021. – Т.2. – 1008 с.

129. Новиков, В.И. Междисциплинарные аспекты синдрома гипотиреоза: диагностика и лечение / В.И. Новиков, К.Ю. Новиков // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 46. – С. 50-55.

130. Носивец, Д.С. Влияние функциональной недостаточности щитовидной железы на костно-хрящевую ткань / Д.С. Носивец // Морфология. – 2019. – Т. 13, № 1. – С. 47-51.

131. Нуждаемость детей регионов Крыма с разным уровнем медико-социальных условий в ортодонтическом лечении / К.А. Колесник, И.Г. Романенко, Н.С. Бабушкина, Д.К. Колесник // Стоматология. – 2018. – Т. 97, № 4. – С. 55-57.

132. О стратегии снижения заболеваемости кариесом зубов в условиях дефицита государственного финансирования стоматологии / В.И. Леонтьев, О.Г. Авраимова, А.Ю. Малый, Ю.С. Степанова // Институт стоматологии. – 2018. – Т. 78, № 1. – С. 13-15.

133. Огрызко, Е.В. Динамика заболеваемости щитовидной железы среди детей в возрасте 0 – 17 лет в Российской Федерации / Е.В. Огрызко, Е.А. Шелепова, В.П. Кузнецова // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2020. – № 3. – С. 341-356.

134. Оптимизация профилактических мероприятий для предотвращения основных стоматологических заболеваний у детей / Ж.В. Вечеркина, А.А. Смолина, Н.В. Чиркова [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2018 – Т. 17, № 4. – С. 1005–1009.

135. Османова, Ф.И. Факторы врожденных пороков развития зубочелюстных аномалий у детского населения г. Кизляр (среда неблагополучия) и г. Хасавюрт (среда благополучия) / Ф.И. Османова, И.Н. Османов, Т.Ф. Косырева // Эндодонтия Today. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 77-80.

136. Османова, Ф.И. Экологические факторы риска возникновения заболеваний зубочелюстной системы / Ф.И. Османова, И.Н. Османов // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2020. – № 2. – С. 19-27.

137. Особенности врачебной тактики при дентальной имплантации и ортопедическом лечении пациентов с заболеваниями щитовидной железы / А.В. Михальченко, С.В. Сирак, В.Ф. Михальченко, М.С. Патушева // Имплантология. – 2018. – Т. 86, № 2. – С. 58-61.

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

139. Особенности стоматологической заболеваемости взрослого городского населения Чеченской республики / О.Р. Курбанов, С.Н. Гаража, М.И. Хасаева [и др.] // Вестник Медицинского стоматологического института. – 2018. – Т. 44, № 1. – С. 4-9.

140. Остеопороз / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 272 с.

141. Оценка диагностической значимости количественного определения конечных продуктов перекисного окисления липидов для прогнозирования осложнений дентальной имплантации / Д.В. Плюхин, Н.Б. Асташина, Д.Ю. Соснин, А.В. Делец // Уральский медицинский журнал. – 2020. – Т. 192, № 9. – С. 112-116.

142. Оценка индикаторов медико-биологического мониторинга йододефицитных заболеваний / Л.А. Суплотова, О.Б. Макарова, Л.С. Ковальжина, Г.В. Шаруха // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 96-108.

143. Оценка нозологических проявлений субклинического гипотиреоза и состояний с высоконормальным уровнем тиреотропного гормона / Л.А. Жукова, Л.А. Гуламов, Н.С. Андреева, Е.В. Трегубенко // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С.3-8.

144. Оценка распространенности и интенсивности кариеса и некариозных поражений у взрослого населения города Барнаула / С.И. Токмакова, О.В. Бондаренко, А.А. Шевцова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – С. 226.

145. Оценка стоматологического гигиенического статуса студентов различных факультетов первого МГМУ им. И.М. Сеченова на основании анкетирования и данных объективного обследования / И.М. Макеева, А.Ю. Туркина, З.С. Будаичева, Э.Г. Маргарян // Российский стоматологический журнал. – 2017. – Т. 21, № 6. – С. 337-339.

146. Оценка стоматологической заболеваемости у детей школьного возраста г. Барнаула / К.О. Кудрина, Л.Р. Сарап, Н.Ю. Дмитриенко [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2018. – Т. 19, № 2 (70). – С. 64-68.

147. Оценка эффективности йодной профилактики в г. Уфе / Е.М. Степанова, Т.В. Моругова, Д.Ш. Авзалетдинова, С.А. Денисова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – № 6. – С. 71-75.

148. Павлюченко, И.И. Сравнительный анализ показателей системы антиоксидантной защиты у пациентов с гипотиреозом и ХОБЛ / И.И. Павлюченко, Е.И. Дыдышко, О.С. Охроменко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24, № 5. – С. 59-62.

149. Пастернак, И.А. Классификационные и диагностические аспекты патологии щитовидной железы на современном этапе (обзор литературы) / И.А. Пастернак, Е.Л. Казачков, А.Е. Пастернак // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2020. – № 1. – С.108-115.

150. Перекисное окисление липидов в тканях крыс с экспериментальным гипотиреозом и коррекцией гипотиреоза йодстевиолгликозидом / Л.Ф. Алмакаева, В.Н. Козлов, Г.А. Байбурина, Ф.Х. Камилов // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 2. – С. 107.

151. Петерсон, П.Э. Распространенность стоматологических заболеваний. Факторы риска и здоровья полости рта. Основные проблемы общественного здравоохранения / П.Э. Петерсон, Э.М. Кузьмина // Dental forum. – 2017. – Т. 64, № 3. – С. 2-11.

152. Петров, О.Ю. Коррекция йододефицитных состояний созданием функциональных полуфабрикатов из мяса птицы промышленного производства / О.Ю. Петров // Студенческая наука и XXI век. – 2018. – Т. 15, № 2(17). – Ч. 1. – С. 133-135.

153. Петунина, Н.А. Болезни щитовидной железы / Н.А. Петунина, Л.В. Трухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 222 с.

154. Пешкова, Э.К. Морфофункциональная оценка особенностей зубочелюстного комплекса у больных с гипотиреозом и без патологии щитовидной железы / Э.К. Пешкова. – Белгород, 2016. – 106 с.

155. Платонова, Н.М. Йодный дефицит: решение проблемы в мире и России (25-летний опыт) / Н.М. Платонова, Е.А. Трошина // Consilium medicum. – 2015. – Т. 17, № 4. – С. 44-50.

156. Поволоцкая, Н.В. Заболеваемость населения болезнями полости рта, слюнных желез и челюстей / Н.В. Поволоцкая, Е.Ю. Шкатова, К.Ю. Подсобляев // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2021. – № 2. – С. 24-27.

157. Поворознюк, В.В. Показатели минеральной плотности костной ткани у самок-крыс Wistar различного возраста в условиях экспериментального гипертиреоза / В.В. Поворознюк, Н.В. Григорьева, И.В. Гопкалова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2018. – Т. 62, № 4. – С. 150–156.

158. Популяционно-генетические аспекты гипотиреоза (обзор литературы и собственные клинические наблюдения) / Е.В. Жуковская, Г.В. Буянова, Т.В. Филимонова, И.В. Гунбина // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2022. – № 1. – С. 56-74.

159. Про- и антиоксидантная система у больных гипотиреозом и ее изменения под влиянием препаратов липоевой кислоты / А.С. Аметов, Е.С. Белоножкина, И.И. Павлюченко, А.А. Басов // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 53, № 2. – С. 49-54.

160. Проблема йодной обеспеченности в Республике Беларусь: результаты внедрения стратегии ликвидации йодного дефицита / Т.В. Мохорт, Н.Д. Коломиец, С.В. Петренко [и др.] // Международный эндокринологический журнал. – 2016. – Т. 73, № 1. – С. 11-18.

161. Проблема комплаентности ортодонтических пациентов в Волгоградской области / Я.П. Боловина, М.В. Вологина, Э.А. Фиталь, А.Д. Боловина // Вестник ВолГМУ. – 2019. – Т. 70, № 2. – С.51-54.

162. Проблема сочетанной патологии полости рта и органов пищеварения у подростков / Н.Н. Хабибова, Н.И. Курбонова, Х.Х. Ширинова, Д. Рохатова // Биология и интегративная медицина. – 2021. – Т. 51, № 4. – С. 38-50.

163. Профилактика кариеса зубов у взрослых / З.Р. Ахмедова, О.Г. Авраамова, Т.В. Кулаженко [и др.] // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 10-14.

164. Распространенность диффузного эндемического зоба у населения Приморского края / К.В. Кондратьев, П.Ф. Кику, Б.Г. Андрюков [и др.] // Экология человека. – 2018. – № 5. – С. 52-56.

165. Распространенность и интенсивность кариеса зубов, заболеваний пародонта и зубочелюстных аномалий у детей города Уфы / С.В. Аверьянов, И.Р. Исхаков, А.И. Исаева, К.А. Гараева // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 114.

166. Распространенность и структура зубочелюстных аномалий у подростков коренного населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры / С.Н. Лебедев, В.Р. Галиуллина, М.О. Нагаева, Ю.Е. Тимофеева // Проблемы стоматологии. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 93-98.

167. Распространенность стоматологических заболеваний у детей 12 и 15 лет Закарпатской области / С.П. Шлапак, Н.В. Киндрат, И.С. Пецюх, Е.М. Гриненко // Вестник стоматологии. – 2018. – Т. 28, № 2 (103). – С. 70-71.

168. Рахматова, М.Х. Влияние щитовидной железы на состояние зубочелюстной системы: литературный обзор / М.Х. Рахматова, М.В. Таринова, Л.А. Шигапова // Интернаука. – 2021. – № 4(180). – С. 41-44.

169. Сабанов, В.И. Активность перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и состояние миокарда при экспериментальном гипер- и гипотиреозе / В.И. Сабанов, И.Г. Джигоев, А.Т. Лолаева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 241-244.

170. Савченко, Д.В. Каталазная активность ротовой жидкости при кариесе / Д.В. Савченко, Д.О. Сидельников // Молодая наука – практическому здравоохранению: материалы 93-й итоговой научно-практической конференции студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера, 13-17 апреля 2020 г. – Пермь, 2020. – С. 160-161.

171. Самигуллина, Л.И. Провоспалительные цитокины ФНО- α и ИЛ-1 β в регуляции метаболизма костной ткани и их роль в патогенезе хронического пародонтита / Л.И. Самигуллина, Р.Р. Таминдарова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3. – С. 488-491.

172. Сетко, Н.П. Особенности стоматологической заболеваемости у детей младшего школьного возраста / Н.П. Сетко, И.Т. Мустафин, Е.Б. Бейлина // Вопросы школьной и университетской медицины. – 2019. – № 4. – С. 31-32.

173. Сетко, Н.П. Особенности элементного состава у детей с экологически детерминированной стоматологической заболеваемостью / Н.П. Сетко, И.Т. Мустафин // Здоровье населения и среда обитания. – 2021. – № 1(334). – С. 44-48.

174. Сидоров, К.Г. Общая заболеваемость взрослого населения в районах Курской области болезнями полости рта, слюнных желез и челюстей / К.Г. Сидоров, В.А. Лопухова // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – № 2. – С. 260-268.

175. Смоляр, Н.И. Динамика количества лейкоцитов в ротовой жидкости детей с хроническим катаральным гингивитом, проживающих на загрязненных территориях с дефицитом фтора и йода / Н.И. Смоляр, Н.В. Малко // Стоматология. – 2019. – Т. 98, № 2. – С. 67-70.

176. Современные этиологические и патогенетические аспекты – воспалительно-деструктивных процессов тканей пародонта / И.Д. Ушницкий, А.А. Иванова, И.С. Пинелис [и др.] // Эндодонтия Today. – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 46-49.

177. Соловьева, Ю.А. Сравнительная характеристика стоматологической заболеваемости взрослого населения г. Челябинска по данным различных подходов к учету заболеваемости / Ю.А. Соловьева, Д.А. Разбойникова // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2020. – Т. 48, № 2. – С. 20-26.

178. Состояние костной ткани у больных с впервые выявленным гипотиреозом / Л.Б. Ночевная, О.А. Павленко, О.Ю. Килина, В.А. Столярова // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 4. – С. 189-193.

179. Состояние про- и антиоксидантной системы смешанной слюны у подростков с зубочелюстными аномалиями / Х.Д. Джумаев, Б.Б. Амаков, С.М. Байрамов [и др.] // Молодой ученый. – 2021. – № 15 (357). – С. 39-42.

180. Социально-гигиенический мониторинг в реализации региональной стратегии профилактики йодного дефицита / Л.А. Суплотова, Г.В. Шарухо, Л.С. Ковальжина, О.Б. Макарова // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 2. – С. 225-230.

181. Сравнительная характеристика морфологических особенностей зоба в различных эндемических регионах России / Ж.Д. Кичикова, Н.В. Латкина, С.С. Антонова [и др.] // Клиническая эндокринология – достижения и перспективы: тезисы конференции – СПб., 2003. – С. 188-189.

182. Сравнительный анализ состояния про-/антиоксиданной защиты у пациентов с дисфункцией щитовидной железы различного генеза / Е.И. Ременякина, И.И. Павлюченко, О.С. Охроменко, Ю.С. Панасенкова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 335.

183. Стоматологическая заболеваемость детей 12 лет, проживающих на территории Алтайского края / К.О. Кудрина, И.Н. Чечина, Л.Р. Сарап [и др.] // Клиническая стоматология. – 2020. – Т. 93, № 1. – С. 9-11.

184. Стоматологическая заболеваемость детей школьного возраста / О.Р. Исмагилов, А.В. Шулаев, Е.Ю. Старцева [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 140-142.

185. Стоматологическая заболеваемость школьников г. Актобе / Д.Ж. Маратова, А.А. Таганиязова, Н.У. Жумагалиева [и др.] // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2018. – № 10-7(54). – С. 39-42.

186. Стоматологические заболевания населения России / А.К. Салахов, С.С. Ксембаев, Р.Ф. Байкеев, Е.И. Силагадзе // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Т. 101, № 5. – С. 713-718.

187. Стоматологическое здоровье в критериях качества жизни / О.С. Гилева, Т.В. Либик, Е.В. Халилаева [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 6-11.

188. Стоматологический статус детей г. Апшерона и станицы Крыловской Краснодарского края по результатам профилактического осмотра детей г. Краснодара / А.Р. Восканян, А.Ф. Аюпова, С.Н. Алексеенко, В.Я. Зобенко //

Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2017. – № 4. – С. 35-42.

189. Структура распространенности болезней щитовидной железы среди городского и сельского населения / К.Ш. Ханахмедова, Р.Г. Сулейманова, М.М. Исаханова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2022. – Т. 16, № 2. – С. 66-70.

190. Субклинический гипотиреоз – фактор мужского бесплодия / Д.Н. Величко, Т.Е. Аббакумова, Ю.З. Струнина [и др.] // Амурский медицинский журнал. – 2017. – № 1(17) – С. 59-60.

191. Сувырина, М.Б. Оценка состояния тканей пародонта при гипотиреоидных состояниях / М.Б. Сувырина, А.А. Астафьева, А.В. Юркевич // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях севера: сборник статей межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 25-летию стоматологического отделения Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». – Якутск, 2021. – С. 121-124.

192. Сульtimiова, Т.Б. Влияние патологии щитовидной железы на развитие сиалоаденозов / Т.Б. Сульtimiова, М.В. Козлова, А.М. Мкртумян // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – № 4-2. – С. 47-52.

193. Тишков, Д.С. Достижение всеобщего охвата услугами здравоохранения в стоматологической помощи населению в профилактике стоматологических заболеваний / Д.С. Тишков, В.С. Сериков // Азимут научных исследований: экономика и управление. – 2021. – Т. 10, № 2(35). – С. 350-352.

194. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов / под ред. Н. И. Калетиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1016 с.

195. Туктанов, Н.В. Особенности перекисного окисления липидов при нарушении функции щитовидной железы / Н.В. Туктанов, В.А. Кичигин // Вестник ЧГУ. – 2013. – № 3. – С. 555-560.

196. Тулякова, Т.В. Обогащение пищи органическим йодом с целью профилактики болезней щитовидной железы / Т.В. Тулякова, Е.И. Шибанов, А.А. Шибанова // Пищевая промышленность. – 2020. – № 11. – С. 52-57.

197. Удина, И.Г. Молекулярно-генетические механизмы развития кариеса / И.Г. Удина, О.В. Гуленко // Генетика. – 2018. – Т. 54, № 4. – С. 426-434.

198. Успенская, О.А. Динамика маркеров перекисного окисления липидов ротовой жидкости при хроническом пародонтите / О.А. Успенская, Е.В. Кондюрова, С.А. Спиридонова // Институт стоматологии. – 2021. – № 2. – С. 74-75.

199. Факторы, влияющие на состояние стоматологического статуса населения России / Е.М. Силагадзе, А.К. Салахов, С.С. Ксембаев, Р.Ф. Байкеев // Проблемы стоматологии. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 47-57.

200. Фархутдинов, Р.Р. Хемилюминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и медицине / Р.Р. Фархутдинов, В.А. Лиховских. – Уфа, 1995. – 90 с.

201. Фархутдинова, Л.М. Зоб как медико-геологическая проблема / Л.М. Фархутдинова. – Уфа: Гилем, 2005. – 232 с.

202. Фролов, Б.А. Физиология и патология нейроэндокринной регуляции / Б.А. Фролов. – М.: Медицина, 2006. – 320 с.

203. Функциональное состояние щитовидной железы у лиц с патологией пародонта в условиях природного дефицита йода / Ю.Л. Писаревский, А.Б. Сарафанова, И.Ю. Писаревский [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2015. – Т. 107, № 2. – С. 149-152.

204. Характер поражения пародонта при системной потере минеральной плотности кости / С.Д. Арутюнов, А.Л. Верткин, И.В. Плескановская [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 23-26.

205. Хмельницкий, О.К. Щитовидная железа жителей Санкт-Петербурга в норме и при патологии / О.К. Хмельницкий – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2003. – 228 с.

206. Хронический генерализованный пародонтит у больных эндемическим зобом / Т.Р. Сутаева, С.Р. Минкаилова, И.М. Шамов, О.Г. Омаров // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – № 3. – С. 46-47.

207. Чаулин, А.М. Современные представления о сердечно-сосудистых эффектах гипо- и гипертиреоза / А.М. Чаулин, Ю.В. Григорьева // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 6. – С. 183.

208. Чобитько, В.Г. Анализ эпидемиологических показателей заболеваний щитовидной железы в Саратовской области за 2009 и 2018 годы / В.Г. Чобитько, О.В. Максимова, А.В. Фролова // Лечащий Врач. – 2022. – № 3. – С. 10-14.

209. Шестакова, Т.П. Субклинический гипотиреоз – современный взгляд на проблему / Т.П. Шестакова // Русский медицинский журнал «Медицинское обозрение». – 2016. – № 1. – С. 6-8.

210. Шишмарёва, А.С. Структура зубочелюстных аномалий у детей / А.С. Шишмарёва, Е.С. Бимбас, Е.В. Меньшикова // Ортопедия. – 2021. – № 2 (94). – С. 4-7.

211. Щерба, В.В. Обмен кальция и фосфора у крыс с пародонтитом на фоне гипер- и гипотиреоза / В.В. Щерба, И.Я. Криницкая, М.М. Корда // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 125-134.

212. Эпидемиологические исследования и мониторинг стоматологической заболеваемости у детей Украины / А.А. Янчук, В.Я. Скиба, И.П. Катеринчук [и др.] // Світ медицини та біології. – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 154-168.

213. Эффективность программ профилактики йодного дефицита в Тюменской области / О.Б. Макарова, Л.А. Суплотова, Г.В. Шарухо, Л.С. Ковальжина // Медицинская наука и образование Урала. – 2017. – Т. 18, № 4(92). – С. 159-161.

214. Эффективность реализации программы «Школьное молоко» в профилактике йодной недостаточности / А.Л. Даниленко, Ф.Х. Камилов, А.Н. Мамцев [и др.] // Вопросы питания. – 2015. – Т. 84, № 2. – С. 53-58.

215. ЮНИСЕФ. Глобальная сеть по йоду. Рекомендации по мониторингу программ йодирования соли и оценка статуса йодной обеспеченности населения

// Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 100-112.

216. Яхин, И.И. Особенности профилактики стоматологических заболеваний у детей в условиях дефицита йода / И.И. Яхин, С.В. Чуйкин // Материалы республиканской научно-практической конференции стоматологов, посвящ. 85-летию Башкирского госмедуниверситета и 18-й Международной специализированной выставки «ДЕНТАЛЬ-ЭКСПО. Стоматология Урала – 2017». – Уфа, 2017. – С. 72-75.

217. Макаренко, О.А. Характеристика біохімічних та морфометричних показників кісткової системи при експериментальному гіпотиреозі / О.А. Макаренко, О.В. Задерей // Colloquium-journal. – 2020. – № 35(87). – С. 38-41.

218. Панків, В.І. Взаємосвязь субклінічної дисфункції щитовидної залози і метаболічного синдрому / В.І. Панків, Т.Ю. Юзвенко // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2017. – Т. 58, № 2. – С. 39-43.

219. A comparative study of antioxidative activity of saliva in children and young teenagers with and without gingivitis / O. Tričković Janjić, T. Cvetković, B. Stojković [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2021. – Vol. 57, № 6. – P. 569.

220. A review of T helper 17 cell-related cytokines in serum and saliva in periodontitis / N. Medara, J.C. Lenzo, K.A. Walsh [et al.] // Cytokine. – 2021. – Vol. 138. – P. 155340.

221. A role for iodide and thyroglobulin in modulating the function of human immune cells / M.Y. Bilal, S. Dambaeva, J. Kwak-Kim [et al.] // Front. Immunol. – 2017. – Vol. 8. – P. 1573.

222. Agha-Hosseini, F. Evaluation of xerostomia and salivary flow rate in hashimoto's thyroiditis / F. Agha-Hosseini, N. Shirzad, M.S. Moosavi // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. – 2016. – Vol. 21, № 1. – P. e1-5.

223. Anderson, P.H. The skeleton as an intracrine organ for vitamin D metabolism / P.H. Anderson, G.J. Atkins // Mol. Aspects Med. – 2008. – Vol. 29, № 6. – P. 397-406.

224. Are dental caries associated with oxidative stress in saliva in children and adolescents? A Systematic review / Y.G. de Sousa Né, D.R. Frazão, L.O. Bittencourt [et al.] // *Metabolites*. – 2022. – Vol. 12, № 9. – P. 858.

225. Association between thyroid hormones, lipids and oxidative stress markers in subclinical hypothyroidism / M.J. Cheserek, G.R. Wu, A. Ntazinda [et al.] // *J. Med. Biochem.* – 2015. – Vol. 34, № 3. – P. 323-331.

226. Association of antithyroglobulin antibody with iodine nutrition and thyroid dysfunction in Nepalese children / B. Tamang, S. Khatiwada, B. Gelal [et al.] // *Thyroid. Res.* – 2019. – № 12. – P. 6.

227. Associations between dental caries and ponderal growth in children: A Cambodian study / B. Turton, T. Chher, S. Hak [et al.] // *J. Glob. Health.* – 2022. – Vol. 12. – P. 04046.

228. Associations between obesity, dental caries, erosive tooth wear and periodontal disease in adolescents: a case-control study / F. Marro, S. De Smedt, S. Rajasekharan [et al.] // *Eur. Arch. Paediatr. Dent.* – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 99-108.

229. Ates, I. The impact of levothyroxine sodium treatment on oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis / I. Ates, M. Altay, F.M. Yilmaz // *Eur. J. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 174, № 6. – P. 727-734.

230. Bali, S. Iodine deficiency and toxicity among school children in damoh district, Madhya Pradesh, India / S. Bali, A.R. Singh, P.K. Nayak // *Indian Pediatr.* – 2018. – Vol. 55, № 7. – P. 579-581.

231. Barbaro, D. Iodine and myo-inositol: a novel promising combination for iodine deficiency / D. Barbaro, B. Orrù, V. Unfer // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2019. – Vol. 10. – P. 457.

232. Bassett, J.H. Analysis of physiological responses to thyroid hormones and their receptors in bone / J.H. Bassett, G.R. Williams // *Methods Mol. Biol.* – 2018. – Vol. 1801. – P. 123-154.

233. Bassett, J.H. The skeletal phenotypes of TRalpha and TRbeta mutant mice / J.H. Bassett, G.R. Williams // *J. Mol. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 42, № 4. – P. 269-82.

234. Bassett, J.H. Thyroid hormone action: genomic and non-genomic effects / J.H. Bassett // *Endocrine Abstracts*. – 2011. – Vol. 25. – Abs.S6.1.

235. Bianco, A.C. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action / A.C. Bianco, B.W. Kim // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116, № 10. – P. 2571-2579.

236. Boelen, A. Soluble cytokine receptors and the low 3, 5, 3'-triiodothyronine syndrome in patients with nonthyroidal disease / A. Boelen, M.C. Platvoet-Ter Schiphorst, W.M. Wiersinga // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. – Vol. 80, № 3. – P. 971-976.

237. Bone health and clinical results after hip fracture surgery in patients with subclinical hypothyroidism. / K.C. Kim, Y.K. Lee, Y.J. Lee [et al.] // *J. Bone Metab.* – 2014. – Vol. 21, № 3. – P. 213-216.

238. Cardoso, L.F. The multiple effects of thyroid disorders on bone and mineral metabolism / L.F. Cardoso, L.M. Maciel, F.J. Paula // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2014. – Vol. 58, № 5. – P. 452-463.

239. Carious lesion severity induces higher antioxidant system activity and consequently reduces oxidative damage in children's saliva / H.C. Araujo, A.C.M.S. Nakamune, W.G. Garcia [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 3695683.

240. Cell biology of H₂O₂ generation in the thyroid: investigation of the control of dual oxidases (DUOX) activity in intact ex vivo thyroid tissue and cell lines / C. Massart, C. Hoste, A. Virion [et al.] // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2011. – Vol. 43, № 1-2. – P. 32-44.

241. Chen, Y. The effect of L-thyroxine substitution on oxidative stress in early-stage diabetic nephropathy patients with subclinical hypothyroidism: a randomized double-blind and placebo-controlled study / Y. Chen, G. Wu, M. Xu // *Int. Urol. Nephrol.* – 2018. – Vol. 50, № 1. – P. 97-103.

242. Choudhry, H. Iodine consumption and cognitive performance: Confirmation of adequate consumption / H. Choudhry, M. Nasrullah // *Food Sci. Nutr.* – 2018. – Vol. 6, № 6. – P. 1341-1351.

243. Clinical and microbial oral health status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus / A. Babatzia, W. Papaioannou, A. Stavropoulou [et al.] // *Int. Dent. J.* – 2020. – Vol. 70, № 2. – P. 136-144.
244. Comprehensive rehabilitation for a permanent tooth anodontia patient using an integrated digital approach / L.H. Katz, L. Swann, L. Culp, L.F. Cooper // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* – 2020. – Vol. 40, № 3. – P. e111-e118.
245. Congenital hypothyroidism and bone remodeling cycle / N.M. Karakaş, S. Tulgar Kınık, B. Özdemir [et al.] // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 9, № 2. – P. 106-110.
246. Dentin dysplasia type I / A. Kobus, M. Świsłocka, A. Kierklo [et al.] // *Folia Morphol (Warsz).* – 2019. – Vol. 78, № 3. – P. 637-642.
247. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in children and adolescents with non-autoimmune subclinical hypothyroidism / S.A. Uçaktürk, M. Alışık, Ç. Uğur [et al.] // *Med. Princ. Pract.* – 2018. – Vol. 27, № 1. – P. 44-48.
248. Effect of hypothyroidism and hyperthyroidism on tissue thyroid hormone concentrations in rat / R. Donzelli, D. Colligiani, C. Kusmic [et al.] // *Eur. Thyroid. J.* – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 27-34.
249. Effect of nonsurgical periodontal therapy on thyroid stimulating hormone in hypothyroid patients with periodontal diseases / R.R. Bhankhar, S. Hungund, P. Kambalyal [et al.] // *Indian J. Dent. Res.* – 2017. – Vol. 28, № 1. – P. 16-21.
250. Effect of subclinical hypothyroidism on the skeletal system and improvement with short-term thyroxine therapy / C. Gao, Y. Wang, T. Li [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 52. – P. 90444-90451.
251. Effects of community water fluoridation on dental caries disparities in adolescents / G. Matsuo, J. Aida, K. Osaka, R.G. Rozier // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* – 2020. – Vol. 17, № 6. – P. 2020.
252. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, № 7. – P. 1911-1930.

253. Enzymatic antioxidants activity in gingival crevicular fluid and saliva in advanced periodontitis / J. Toczewska, A. Zalewska, T. Konopka, M Maciejczyk // *Oral Dis.* – 2022. – DOI: 10.1111/odi.14287.

254. Epicardial fat thickness and oxidative stress parameters in patients with subclinical hypothyroidism / A. Aydogdu, E.Y. Karakas, E. Erkus [et al.] // *Arch. Med. Sci.* – 2017. – Vol. 13, № 2. – P. 383-389.

255. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes / H.A. Bischoff-Ferrari, E. Giovannucci, W.C. Willett [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 84, № 1. – P. 18-28.

256. Evaluation of the relationship between salivary lipids, proteins and total antioxidant capacity with gingival health status in type-1 diabetic children / F. Tabatabaei, S. Mahjoub, M. Alijanpour [et al.] // *J. Dent. (Shiraz).* – 2021. – Vol. 22, № 2. – P. 82-89.

257. Expression of the vitamin D receptor, of estrogen and thyroid hormone receptor alpha- and beta-isoforms, and of the androgen receptor in cultures of native mouse bone marrow and of stromal/osteoblastic cells / R. Gruber, K. Czerwenka, F. Wolf [et al.] // *Bone.* – 1999. – Vol. 24, № 5. – P. 465-473.

258. Farebrother, J. Excess iodine intake: sources, assessment, and effects on thyroid function / J. Farebrother, M.B. Zimmermann, M. Andersson // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2019. – Vol. 1446, № 1. – P. 44-65.

259. Gärtner, R. Evidence that iodolactones are the mediators of growth inhibition by iodine on the thyroid / R. Gärtner, A. Dugrillon, G. Bechtner // *Acta Med. Austriaca.* – 1996. – Vol. 23, № 1-2. – P. 47-51.

260. Gene specific actions of thyroid hormone receptor subtypes / J.Z. Lin, D.H. Sieglaff, C. Yuan [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. e52407.

261. Health and oral health-related quality of life of children and adolescents with chronic kidney disease: a cross-sectional study / T.M.C. Silva, L.A.C. Alves, D. Garrido [et al.] // *Qual. Life Res.* – 2019. – Vol. 28, № 9. – P. 2481-2489.

262. Health status of children and adolescents with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / Z. Zainal Abidin, Z.A. Zainuren, E. Noor [et al.] // *Aust. Dent. J.* – 2021. – Vol. 66, Suppl 1. – P. S15-S26.

263. Hintze, G. Treatment of iodine deficiency goiter with iodine, levothyroxine or a combination of both / G. Hintze, J. Köbberling // *Thyroidology.* – 1992. – Vol. 1, Suppl 1. – P. 37-40.

264. Hunter, C.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease / C.A. Hunter, S.A. Jones // *Nat. Immunol.* – 2015. – Vol. 16, № 5. – P. 448-457.

265. Hypothyroidism and the risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study / W.T. Wei, P.P. Liu, S.M. Lin [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 120, № 3. – P. 505-514.

266. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis / S. Wei, H. Kitaura, P. Zhou [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115, № 2. – P. 282-290.

267. Impact of thyroid hormone therapy on atherosclerosis in the elderly with subclinical hypothyroidism: a randomized trial / M.R. Blum, B. Gencer, L. Adam [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 103, № 8. – P. 2988-2997.

268. Implication of thyroid function in periodontitis: a nationwide population-based study / E. Song, M.J. Park, J.A. Kim [et al.] // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 22127.

269. Improved micronutrient status and health outcomes in low- and middle-income countries following large-scale fortification: evidence from a systematic review and meta-analysis / E.C. Keats, L.M. Neufeld, G.S. Garrett [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2019. – Vol. 109, № 6. – P. 1696-1708.

270. Interleukin-1 β induces human cementoblasts to support osteoclastogenesis / N.C. Huynh, V. Everts, P. Pavasant, R.S. Ampornaramveth // *Int. J. Oral. Sci.* – 2017. – Vol. 9, № 12. – P. e5.

271. Iodine nutrition status and prevalence of abnormal TSH levels in schoolchildren aged 6-7 years in the autonomous community of the Basque Country / J.J. Arrizabalaga, M. Jalón, M. Espada [et al.] // *Endocrinol. Diabetes Nutr.* – 2018. – Vol. 65, № 5. – P. 247-254.

272. Iodine prevents the increase of testosterone-induced oxidative stress in a model of rat prostatic hyperplasia / M. Quintero-García, E. Delgado-González, A. Sánchez-Tusie [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2018. – Vol. 115. – P. 298-308.

273. Iodine status among pregnant women after mandatory salt iodisation / İ. Anaforoğlu, E. Algün, Ö. İnceçayır [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2016. – Vol. 115, № 3. – P. 405-410.

274. Iodine status in the colombian population and the impact of universal salt iodization: a double-edged sword? / H. Vargas-Uricoechea, M.V. Pinzón-Fernández, B.E. Bastidas-Sánchez [et al.] // *J. Nutr. Metab.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 6239243.

275. Jaruvongvanich, V. Nonalcoholic fatty liver disease is not associated with thyroid hormone levels and hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis / V. Jaruvongvanich, A. Sanguankeo, S. Upala // *Eur. Thyroid J.* – 2017. – Vol. 6, № 4. – P. 208-215.

276. Jiewen, Z. Kinetics of Rebaudioside A degradation in buffer solutions as affected by uv light exposure: A thesis submitted to the Graduate Faculty of Auburn University in partial fulfillment of the requirements for the Degree of Master of Science / Z. Jiewen. – Auburn, Alabama, 2016. – 90 p.

277. Larsen, P.R. Nutritional and hormonal regulation of thyroid hormone deiodinases / P.R. Larsen, M.J Berry // *Annu. Rev. Nutr.* – 1995. – Vol. 15. – P. 323-352.

278. Leitch, V.D. Role of thyroid hormones in craniofacial development / V.D. Leitch, J.H.D. Bassett, G.R. Williams // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 16, № 3. – P. 147-164.

279. Leung, A.M. History of U.S. iodine fortification and supplementation / A.M. Leung, L.E. Braverman, E.N. Pearce // *Nutrients.* – 2012. – Vol. 4, № 11. – P. 1740-1746.

280. Levothyroxine replacement improves oxidative status in primary hypothyroidism / L.F. Masullo, R.A. Magalhães, R.P.G. Lemes [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2018. – Vol. 9. – P. 655.

281. Maternal iodine status during pregnancy is not consistently associated with attention-deficit hyperactivity disorder or autistic traits in children / D. Levie, S.C. Bath, M. Guxens [et al.] // *J. Nutr.* – 2020. – Vol. 150, № 6. – P. 1516-1528.

282. Micronutrients, iodine status and concentrations of thyroid hormones: a systematic review / S.M. O'Kane, M.S. Mulhern, L.K. Pourshahidi [et al.] // *Nutr. Rev.* – 2018. – Vol. 76, № 6. – P. 418-431.

283. Molecular iodine exerts antineoplastic effects by diminishing proliferation and invasive potential and activating the immune response in mammary cancer xenografts / I. Mendieta, R.E. Nuñez-Anita, M. Nava-Villalba [et al.] // *BMC Cancer.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 261.

284. Molecular iodine has extrathyroidal effects as an antioxidant, differentiator, and immunomodulator / C. Aceves, I. Mendieta, B. Anguiano, E. Delgado-González // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 3. – P. 1228.

285. Morais, A. Hashimoto thyroiditis and periodontal disease: a narrative review / A. Morais, M. Resende, J. Pereira // *Acta Med. Port.* – 2016. – Vol. 29, № 10. – P. 651-657.

286. Mother's sense of coherence and dental characteristics in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: A paired study / S.A. Teixeira, P.C.M. Santos, T.C.B. Carneiro [et al.] // *Spec. Care Dentist.* – 2021. – Vol. 41, № 2. – P. 170-177.

287. Neonatal screening: 9% of children with filter paper thyroid-stimulating hormone levels between 5 and 10 μ IU/mL have congenital hypothyroidism / F.C. Christensen-Adad, C.T. Mendes-dos-Santos, M.M.F. Goto [et al.] // *J. Pediatr.* – 2017. – Vol. 93, № 6. – P. 649-654.

288. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a world health organization/nutrition for health and development iodine deficiency study group report / M.B. Zimmermann, S.Y. Hess, L. Molinari [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 79, № 2. – P. 231-237.

289. No longer prevalent and urinary iodine excretion is above normal among school going children in Jabalpur, India: Is this major health problem already solved? /

S. Bali, A. Tomar, P.K. Nayak, R. Belwal // *J. Trop. Pediatr.* – 2019. – Vol. 65, № 5. – P. 457-462.

290. On WHO Guidelines “Fortification of food grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders”. – Geneva, WHO, 2014. – P. 1-45.

291. Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis / M. Chen, W. Cai, S. Zhao [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2019. – Vol. 46, № 6. – P. 608-622.

292. Oxidized low-density lipoproteins impair endothelial function by inhibiting non-genomic action of thyroid hormone-mediated nitric oxide production in human endothelial cells / R. Vicinanza, G. Coppotelli, C. Malacrino [et al.] // *Thyroid.* – 2013. – Vol. 23, № 2. – P. 231-238.

293. Possible prognostic biomarkers of periodontitis in saliva / J. Kluknavská, K. Krajčíková, B Bolerázská [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2021. – Vol. 25, № 8. – P. 3154-3161.

294. Rahangdale, S.I. Periodontal status of hypothyroid patients on thyroxine replacement therapy: A comparative cross-sectional study / S.I. Rahangdale, S.R. Galgali // *J. Indian. Soc. Periodontol.* – 2018. – Vol. 22, № 6. – P. 535-540.

295. Relationship between hypothyroidism and periodontitis: A scoping review / H.A. Aldulaijan, R.E. Cohen, E.M. Stellrecht [et al.] // *Clin. Exp. Dent. Res.* – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 147-157.

296. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and the risk of fracture: a meta-analysis of prospective cohort studies / Z. Yan, H. Huang, J. Li, J. Wang // *Osteoporos Int.* – 2016. – Vol. 27, № 1. – P. 115-125.

297. Salivary gland hypofunction in tyrosylprotein sulfotransferase-2 knockout mice is due to primary hypothyroidism / A.D. Westmuckett, J.C. Siefert, Y.A. Tesiram [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. e71822.

298. Serum fibroblast growth factor 19 is decreased in patients with overt hypothyroidism and subclinical hypothyroidism / Y. Lai, H. Wang, X. Xia [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95, № 39. – P. e5001.

299. Sims, N.A. Bone remodeling: Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption / N.A. Sims, J.H. Gooi // *Semin. Cell. Dev. Biol.* – 2008. – Vol. 19, № 5. – P. 444-451.

300. Stamatouli, A. Hypothyroidism: cardiovascular endpoints of thyroid hormone replacement / A. Stamatouli, P. Bedoya, S. Yavuz // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 10. – P. 888.

301. Stohn, J.P. Decreased anxiety- and depression-like behaviors and hyperactivity in a type 3 deiodinase-deficient mouse showing brain thyrotoxicosis and peripheral hypothyroidism / J.P. Stohn, M.E. Martinez, A. Hernandez // *Psychoneuroendocrinology*. – 2016. – Vol. 74. – P. 46-56.

302. Subclinical hypothyroidism: to treat or not to treat, that is the question! A systematic review with meta-analysis on lipid profile / I.M. Abreu, E. Lau, B. de Sousa Pinto, D. Carvalho // *Endocr. Connect.* – 2017. – Vol. 6, № 3. – P. 188-199.

303. The assessment of early severe childhood caries status in abandoned institutionalized children / O.E. Stoica, D. Esian, A. Bud [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2022. – Vol. 19, № 14. – P. 8632.

304. The deiodinases and the control of intracellular thyroid hormone signaling during cellular differentiation / M. Dentice, A. Marsili, A. Zavacki [et al.] // *Biochem. Biophys. Acta*. – 2013. – Vol. 1830, № 7. – P. 3937-3945.

305. The effect of L-thyroxine replacement therapy on ischemia-modified albumin and malondialdehyde levels in patients with overt and subclinical hypothyroidism / C. Erem, A.K. Suleyman, N. Civan [et al.] // *Endocr. Res.* – 2016. – Vol. 41, № 4. – P. 350-360.

306. The excess risk of major osteoporotic fractures in hypothyroidism is driven by cumulative hyperthyroid as opposed to hypothyroid time: an observational register-based time-resolved cohort analysis / B. Abrahamsen, J.H.L. Jørgensen, A.S. Laulund [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2015. – Vol. 30, № 5. – P. 898-905.

307. The impact of thyroid hormone dysfunction on ischemic heart disease / M. von Hafe, J.S. Neves, C. Vale [et al.] // *Endocr. Connect.* – 2019. – Vol. 8, № 5. – P. R76-R90.

308. The salivary levels of leptin and interleukin-6 as potential inflammatory markers in children obesity / C. Pîrsean, C. Neaguț, R.I. Stefan-van Staden [et al.] // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. e0210288.

309. The skeletal consequences of thyrotoxicosis / J.J. Nicholls, M.J. Brassill, G.R. Williams, J.H. Bassett // J. Endocrinol. – 2012. – Vol. 213, № 3. – P. 209-221.

310. The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance / O. Dohán, A. De la Vieja, V. Paroder [et al.] // Endocr. Rev. – 2003. – Vol. 24, № 1. – P. 48-77.

311. Thyroid hormones and cardiovascular disease / A. Jabbar, A. Pingitore, S.H. Pearce [et al.] // Nat. Rev. Cardiol. – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 39-55.

312. Thyrostimulin regulates osteoblastic bone formation during early skeletal development / J.H. Bassett, A. Spek van der, J.G. Logan [et al.] // Endocrinology. – 2015. – Vol. 156, № 9. – P. 3098-3113.

313. TNF-induced osteoclastogenesis and inflammatory bone resorption are inhibited by transcription factor RBP-J / B. Zhao, S.N. Grimes, S. Li [et al.] // J. Exp. Med. – 2012. – Vol. 209, № 2. – P. 319-334.

314. TNF- α stimulates MMP-3 production via PGE2 signalling through the NF- κ B and p38 MAPK pathway in a murine cementoblast cell line / N. Sanchavanakit, W. Saengtong, J. Manokawinchoke, P. Pavasant // Arch. Oral. Biol. – 2015. – Vol. 60, № 7. – P. 1066-1074.

315. Tooth extractions in patients under antiresorptive therapy for osteoporosis: Primary closure of the extraction socket with a mucoperiosteal flap versus application of platelet-rich fibrin for the prevention of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw / P. Poxleitner, D. Steybe, P. Kroneberg [et al.] // J. Craniomaxillofac Surg. – 2020. – Vol. 48, № 4. – P. 444-451.

316. Tsatsoulis, A. The role of insulin resistance/hyperinsulinism on the rising trend of thyroid and adrenal nodular disease in the current environment / A. Tsatsoulis // J. Clin. Med. – 2018. – Vol. 7, № 3. – P. E37.

317. Variation in iodine food composition data has a major impact on estimates of iodine intake in young children / Á. Hennessy, C. Ní Chaoimh, E.K. McCarthy [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2018. – Vol. 72, № 3. – P. 410-419.

318. Venkatesh Babu, N.S. Oral health status of children suffering from thyroid disorders / N.S. Venkatesh Babu, P.B. Patel // *J. Indian. Soc. Pedod. Prev. Dent.* – 2016. – Vol. 34, № 2. – P. 139-144.

319. Visser, W.E. Minireview: thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns / W.E. Visser, E.C. Friesema, T.J. Visser // *Mol. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 25, № 1. – P. 1-14.

320. Wang, Z. Epigenetic alterations in cellular immunity: new insights into autoimmune diseases / Z. Wang, Q. Lu, Z. Wang // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2017. – Vol. 41, № 2. – P. 645-660.

321. Wassie, M.M. Agreement between markers of population iodine status in classifying iodine status of populations: a systematic review / M.M. Wassie, P. Middleton, S.J. Zhou // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2019. – Vol. 110, № 4. – P. 949-958.

322. Waung, J.A. Thyroid hormone metabolism in skeletal development and adult bone maintenance / J.A. Waung, J.H. Bassett, G.R. Williams // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 23, № 4. – P. 155-162.

323. Wémeau, J.L. Manifestations buccodentaires des maladies thyroïdiennes [Oral and dental expression of thyroid diseases] / J.L. Wémeau, C. Do Cao, M. Ladsous // *Presse. Med.* – 2017. – Vol. 46, № 9. – P. 864-868. French.

324. WHO. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. – Geneva, 2007. – 99 p.

325. Yadav, K. national iodine deficiency disorders control programme: current status & future strategy / K. Yadav, C.S. Pandav // *Indian J. Med. Res.* – 2018. – Vol. 148, № 5. – P. 503-510.

Выражаю огромную благодарность и признательность за консультативную помощь в период выполнения диссертационного исследования Заслуженному деятелю науки РБ и РФ, доктору медицинских наук, профессору кафедры биохимии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России Камилову Феликсу Хусаиновичу.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Анкета

медико-социального изучения стоматологической заболеваемости

Уважаемый пациент(ка) _____

(Фамилия, имя, отчество)

Обращаемся к Вам с просьбой откровенно ответить на предложенные вопросы, поскольку они помогут уточнить причины стоматологической заболеваемости и разработать действенные меры по эффективному их лечению и профилактике. При ответах на вопросы необходимо подчеркнуть подходящий ответ или вписать свой вариант ответа в графу. Благодарим за работу над анкетой.

	Вопрос	Ответы	Шифр
1	Дата рождения		
2	Пол	1. Мужской 2. Женский	
3	Возраст (полных) лет		
4	Контактный телефон		
5	Ваш рост		
6	Ваш вес (масса)		
7	Ваше образование	1. Общеобразовательная школа 2. Среднее профессиональное 3. Неполное среднее 4. Высшее 5. Неполное высшее	
8	Ваше социальное положение на данный момент	1. Рабочий(ая) 2. Служащий(ая) 3. Студент(ка) 4. Домохозяйка 5. Предприниматель	

9	Ваша трудовая деятельность на данный момент	1. Работаю (обучаюсь) 2. Не работаю	
10	Ваша профессия, род занятий		
11	Тип населённого пункта, в котором проживаете	1. Город 2. Пригород 3. Село	
12	Вы с семьёй живёте	1. В отдельной квартире 2. В коммунальной квартире 3. В собственном доме 4. В общежитии	
13	Наличие коммунальных жилищных удобств (газ, горячая/холодная вода, канализация)	1. Коммунальные удобства имеются 2. Коммунальные удобства имеются частично 3. Коммунальных удобств нет	
14	Как вы оцениваете материальное положение вашей семьи	1. Живём хорошо 2. Живём без особых затруднений 3. Живём более-менее прилично 4. Едва сводим концы с концами 5. Считаю, что живём за гранью бедности	
15	Какие, по Вашему мнению, факторы являются основными причинами развития кариеса зубов	1. Плохая наследственность 2. Острые и хронические заболевания организма 3. Плохая экология 4. Чрезмерное употребление сладкого 5. Плохой уход за зубами 6. Несвоевременное лечение у стоматолога 7. Употребление твёрдой пищи 8. Недостаточное содержание фтора в питьевой воде и продуктах питания 9. Недостаточное поступление в организм витаминов 10. Другие причины (какие)	

16	Как часто Вы посещаете врача-стоматолога	<ol style="list-style-type: none"> 1. 2 раза в год 2. 1 раз в год 3. 1 раз в 2-3 года 4. Только когда болит зуб 5. Не посещаю 	
17	Вы сами посещаете стоматолога	<ol style="list-style-type: none"> 1. С целью профилактики по собственному желанию 2. Для своевременного лечения заболеваний полости рта 3. При появлении боли 4. По направлению терапевта, акушера-гинеколога 	
18	Для ухода за полостью рта Вы используете	<ol style="list-style-type: none"> 1. Зубную щётку 2. Зубной порошок 3. Ополаскиватель, элексир 4. Зубную пасту 5. Зубочистку 6. Зубные ёршики 7. Жевательную резинку 	
19	Как часто Вы чистите зубы	<ol style="list-style-type: none"> 1. Иногда 2. 1 раз в день 3. 2 раза в день 4. После каждого приёма пищи 	
20	Какими движениями зубной щётки нужно чистить зубы	<ol style="list-style-type: none"> 1. Вертикальными 2. Горизонтальными 3. Круговыми 4. Не знаю 	
21	Как долго Вы чистите зубы	<ol style="list-style-type: none"> 1. 30 секунд 2. 1 минуту 3. 2 минуты 4. 3 минуты 5. 4 минуты 6. Не считал(а) 	
22	Полощите ли Вы рот после каждого приёма пищи	<ol style="list-style-type: none"> 1. Да 2. Нет 	
23	Как Вы считаете, у Вас в детстве здоровье полости рта было	<ol style="list-style-type: none"> 1. Очень плохое 2. Плохое 3. Удовлетворительное 4. Хорошее 5. Отличное 	

24	Как часто Вы меняете свою зубную щётку	<ol style="list-style-type: none"> 1. Только когда износится щетинка щётки 2. 1 раз в год 3. 2 раза в год 4. Через 3-4 месяца 	
25	В Вашем рационе питания преобладают	<ol style="list-style-type: none"> 1. Мучные и крупяные блюда 2. Мясо, рыба 3. Молочные продукты 4. Сырые овощи, фрукты 	
26	Как Вы считаете, достаточно ли Вы информированы о причинах стоматологических заболеваний и методах их профилактики	<ol style="list-style-type: none"> 1. Да 2. Нет 	
27	Если нет, то назовите причину	<ol style="list-style-type: none"> 1. Не интересуюсь этими вопросами 2. Не получал(а) достаточной информации от родителей 3. Не получал(а) достаточной информации в школе 4. Не получал(а) достаточной информации от стоматолога 	
28	Не отмечали ли Вы изменений менструаций?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Нет 2. Скудные 3. Аменорея 4. Обильные 	
29	Были ли Вы беременны?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Нет 2. 1 раз 3. 2 раза 4. 3 раза 5. 4 раза 	
30	Состояли ли Вы на учёте в женской консультации во время беременности?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Да 2. Нет 	
31	Как протекала(ли) беременность(ти)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Без осложнений 2. С токсикозом 3. С угрозой выкидыша 4. Обострение хронических заболеваний (сердца, почек, 	

		желудка, печени, эндокринной системы)	
32	Наличие у Вас на работе профессиональных вредностей в период беременности	1. Нет 2. Кратковременно 3. Постоянно	
33	Наблюдались ли Вы у стоматолога во время беременности?	1. Да 2. Нет	
34	Если да, то какие мероприятия проводились стоматологом	1. Лечение зубов 2. Лечение дёсен 3. Обучение правилам ухода за полостью рта 4. Рекомендации по выбору средств гигиены полости рта 5. Рекомендации по индивидуальному питанию во время беременности	
35	Состояние Вашей полости рта во время беременности	1. Все зубы были здоровы 2. Вылечили все зубы до наступления беременности 3. Вылечили все зубы в первые месяцы беременности 4. Вылечили все зубы к концу беременности 5. К моменту родов не все зубы были вылечены	
36	Были ли у Вас переломы после незначительной травмы?	1. Да 2. Нет	
37	Были ли переломы после незначительной травмы у Ваших родственников или близких после 45 лет?	1. Матери 2. Отца 3. Сестёр 4. Братьев	
38	Наступила ли у Вас менопауза?	1. Да 2. Нет	
39	Прекращались ли у Вас менструации на срок более года (кроме периода беременности)?	1. Да 2. Нет	
40	(Для мужчин) Были ли у Вас проблемы, связанные с	1. Да 2. Нет	

	низким уровнем тестостерона (снижение полового влечения или потенции)?		
41	(Для женщин) Переносили ли Вы операции?	1. Нет 2. Удаление матки 3. Удаление яичников	
42	Употребляете ли Вы алкоголь раз в неделю или чаще	1. Да 2. Нет	
43	Выкуриваете ли Вы более пачки сигарет в день?	1. Да 2. Нет 3. Не курю	
44	Имеются ли у Вас хронические заболевания?	1. Сахарный диабет 2. Тиреотоксикоз 3. Ревматические заболевания 4. Резекция желудка 5. Печени 6. Почек 7. Крови 8. Частые нарушения стула 9. Были прикованы к постели более трёх месяцев 10. Другие хронические заболевание (выпишите)	
45	Принимали ли Вы лекарства более трёх месяцев	1. Стероидные гормоны (преднизолон и др.) 2. Тиреоидные гормоны 3. Иммунодепрессанты	
46	Ваша физическая активность	1. Делаю утреннюю зарядку 2. Посещаю спортзал 3. Прохожу пешком не менее 5-6 км в день 4. Занимаюсь спортом, делаю утренние пробежки 5. Посещаю бассейн не менее одного раза в неделю	
47	Не отмечаете ли Вы	1. Вялость 2. Быструю утомляемость 3. Медлительность	

		<ul style="list-style-type: none"> 4. Снижение работоспособности 5. Сонливость днём 6. Ухудшение памяти 	
48	Не отмечаете ли Вы	<ul style="list-style-type: none"> 1. Отёчность лица 2. Отёчность конечностей 3. Ломкость ногтей 4. Выпадение волос 5. Увеличение массы тела 6. Зябкость 	
49	Не отмечаете ли Вы	<ul style="list-style-type: none"> 1. Снижение мышечной силы 2. Повышение мышечной утомляемости 3. Мышечные боли 4. Судороги в мышцах 5. Боли в суставах 6. Парастезии 	
50	Не появились ли у Вас	<ul style="list-style-type: none"> 1. Одышка, усиливающаяся при незначительной нагрузке 2. Неприятные ощущения и боли в области сердца и за грудиной 3. Изменение пульса 4. Изменение артериального давления 	
51	Принимаете ли Вы левотироксин (L-тироксин) или другие тиреостатические препараты?	<ul style="list-style-type: none"> 1. Да 2. Нет 	
52	Используете ли Вы в течение последней недели йодосодержащие растворы внутрь?	<ul style="list-style-type: none"> 1. Да 2. Нет 	
53	Принимали ли Вы в прошлом году амиодарон?	<ul style="list-style-type: none"> 1. Да 2. Нет 	

54	Не проводили ли у Вас диагностических исследований с применением йодосодержащих рентгеноконтрастных веществ в течение последних шести месяцев?	1. Да 2. Нет	
----	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------	--