

© ЛИ С.С., ОРЕШАКА О.В.

УДК 616.31-02:616.154:577.175.64]-008.64

Ли С. С., Орешака О. В.

## ИЗМЕНЕНИЯ СВОЙСТВ СМЕШАННОЙ СЛЮНЫ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН С ВЫРАЖЕННОЙ ГИПОЭСТРОГЕНИЕЙ

ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава РФ, 656038, г. Барнаул, Россия

*В статье изучено влияние резко выраженного дефицита эстрогенов у женщин, возникающего в результате менопаузы, индуцированной хирургическим путем, на показатели смешанной слюны и стоматологического статуса в течение первого года после него. Исследовали уровень стероидных и гонадотропных гормонов, скорость секреции, вязкость, pH и ионный состав смешанной слюны, показатели состояния гигиены полости рта, твердых тканей зубов и пародонта, проводили цитологическое и микробиологическое исследование мазков со слизистой оболочки рта, оценивали функциональные параметры микроциркуляции в ней. Результаты показали, что на фоне резкого дефицита эстрогенов наблюдалось ухудшение ряда количественных и качественных параметров смешанной слюны и клинико-лабораторных показателей стоматологического статуса, возникали негативные изменения со стороны микробного пейзажа и состояния эпителия слизистой оболочки рта.*

*Ключевые слова:* смешанная слюна; гипоэстрогения; хирургическая менопауза.

*Для цитирования:* Российский стоматологический журнал. 2015; 19(5): 28–31.

*Li S.S., Oreshaka O.V.*

### CHANGES OF PROPERTIES OF THE MIXED SALIVA AND INDICATORS OF DENTAL STATUS IN WOMEN WITH SIGNIFICANT HYPESTROGENISM

*The article examines the influence of the pronounced female estrogen deficiency appearing as a result of the surgically induced menopause on the indicators of mixed saliva and dental status during the first year after the surgical therapy. The following parameters were investigated: level of steroid and gonadotropic hormones, secretion rate, viscosity, pH level and ion composition of the mixed saliva, as well as indicators of oral hygiene, hard tooth tissues and periodontal status. There was performed a cytological and microbiological study of oral swabs, as well as the assessment of functional parameters of microcirculation in the oral mucosa. The results showed degradation of many quantitative and qualitative parameters of the mixed saliva and clinical and laboratory indicators of dental status, as well as negative changes of the microbial landscape and epithelium condition of the oral mucosa against the background of the acute estrogen deficiency.*

*Keywords:* mixed saliva; hypostrogenism; surgical menopause.

*Citation:* Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal. 2015; 19(5): 28–31.

В последние годы исследование смешанной слюны в стоматологии является одним из приоритетных направлений, что связано с ее определяющей ролью в поддержании гомеостаза полости рта, высокой чувствительностью к различным воздействиям и неинвазивностью метода [1, 2]. Рядом исследований доказано, что слюнные железы меняют свое строение и функцию при различных колебаниях половых стероидов, что приводит к качественным изменениям состава их секрета [3, 4]. Связано это с наличием рецепторов к эстрогенам в экзокриноцитах концевых отделов и клетках выводных протоков слюнных желез [5, 6]. Известно, что изменения свойств слюны отражаются на состоянии твердых тканей зубов, тканей пародонта, слизистой полости рта и микробном пейзаже ротовой полости [7, 8].

Однако до настоящего времени не проведено исследований, определяющих характер и выраженность изменений функциональных показателей слюнных желез и параметров стоматологического статуса в ранний период хирургической менопаузы, когда женский организм оказывается в условиях резко возникшего абсолютного дефицита эстрогенов без адаптационной фазы к новому состоянию.

Цель исследования – выявить особенности количественных и качественных показателей смешанной слюны, основных клинико-лабораторных показателей стоматологического статуса у женщин с хирургической менопаузой на фоне выраженной гипоэстрогении.

### Материал и методы

В соответствии с основными задачами в исследование включены 68 пациенток, из них в группу наблюдения вошли 34 женщины с хирургической менопаузой без заместительной гормональной терапии в возрасте 45–56 лет; в группу сравнения вошли 34 относительно здоровых женщины пременопаузального возраста (45–53 лет). Наблюдение за пациентками проводили до оперативного лечения (билатеральная овариэктомия), через 3, 6 и 12 мес после него.

При исследовании гормонального статуса состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы оценивали по уровню в плазме крови фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, а также эстрадиола (Е2) и прогестерона (П). Исследование осуществляли методом твердофазного фермент-связанного иммуносорбентного анализа (ИФА) с помощью вертикального фотометра Multiscan фирмы Labsystem (Финляндия) и специального набора реактивов фирмы DRG Diagnostics (Германия).

В смешанной слюне концентрацию свободной фракции эстрадиола определяли с помощью микропланшетного спектрофотометра DYNEX MRX (Dynex Technologies, США) и специального набора 17beta-Estradiol Saliva ELISA (IBL International GmbH).

Для исследования физико-химических свойств смешанной слюны определяли: скорость секреции, вязкость по упрощенной методике Рединовой-Поздеевой (1994), pH с помощью потенциометрии, буферную емкость по кислоте и щелочи по методике В. К. Леонтьева (1974), количественный состав ионов К и Na на ионоселективном анализаторе «EasyLyte Calcium» (Medica Corp, США), уровень общего

Для корреспонденции: Ли Сергей Станиславович, seregalee@mail.ru

For correspondence: Li Sergey Stanislavovich, seregalee@mail.ru

Таблица 1. Динамика значений концентрации стероидных и гонадотропных гормонов в плазме крови и смешанной слюне у женщин в ранний период хирургической менопаузы ( $M \pm m$ )

Обследуемые группы	E2 плазма, пг/мл	E2 слюна, пг/мл	ФСГ плазма, мМЕ/мл	ЛГ плазма, мМЕ/мл	П плазма, нмоль/л
Группа сравнения	103,5±11,43	10,75±0,97	4,56±0,32	4,87±0,50	0,51±0,04
Группа наблюдения					
Исход	105,16±11,48	11,16±0,92	5,58±0,33	5,87±0,58	0,47±0,05
Через 3 мес	52,96±3,64 *, **	2,38±0,2*, **	26,92±3,96*, **	19,51±0,67 *, **	0,4±0,04
Через 6 мес	53,44±3,62 *, **	2,26±0,21*, **	31,43±0,89*, **	27,93±0,63 *, **	0,43±0,04
Через 12 мес	50,92±4,1 *, **	2,14±0,21 *, **	45,46±1,01 *, **	37,26±0,91 *, **	0,46±0,04

Примечания. \* – достоверные различия относительно группы сравнения (Mann-Whitney U-test,  $p \leq 0,05$ ), \*\* – достоверные различия относительно исходных (Wilcoxon Matched Pairs Test,  $p \leq 0,05$ )

Са и неорганического Р на автоматическом биохимическом анализаторе «Sapphire-400» (ТОКУО ВОЕКI, Япония) с использованием реактивов Кальций АС ДиаС (с арсеназо III) и Фосфор-Витал.

При клиническом обследовании полости рта определяли интенсивность кариозного поражения по индексам КПУ и КПУп, гигиеническое состояние по индексу Грина–Вермиллиона (1964), кариесогенность зубного налета по Хардвигу–Мэнлоу в модификации В.Б. Недосеко (1991), структурно-функциональную резистентность эмали по показателям ТЭР-теста по В.Р. Окушко в собственной модификации (2011), распространенность воспаления десен по индексу ПМА в модификации Парма (1976), кровоточивость десен по индексу Мюллемана–Коуэлла (1975).

В качестве материала для цитологического исследования использовались мазки со слизистой оболочки полости рта. Мазки брали с передней трети твердого неба (передние две пары поперечных небных складок), с альвеолярных бугров верхней челюсти и ретромолярной области нижней челюсти.

Цитологическое исследование проводили путем вычисления индексов дифференцировки (ИДК) и кератинизации эпителиоцитов (ИК). Стадии дифференцировки эпителиоцитов определяли по методике Быковой И.А. с соавт. (1987). Индекс кератинизации (ИК) установили путем подсчета процента безъядерных клеток в цитологическом препарате по Н.Ф. Данилевскому (1997).

Неспецифическую резистентность слизистой оболочки рта оценивали по реакции адсорбции микроорганизмов (РАМ) эпителиальными клетками слизистой оболочки полости рта, предложенной Т.А. Беленчук (1985).

Микробиологическое исследование проводили традиционным и аппаратным способами на автоматическом бактериологическом анализаторе WalkAway 40 SI (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США). Забор материала для исследования осуществляли путем взятия мазков со следующих локализаций: слизистая оболочка щек по линии смыкания зубов; на верхней челюсти – слизистая оболочка альвеолярных бугров; на нижней челюсти – слизистая оболочка нижнечелюстных бугорков.

Оценку функционального состояния периферического кровообращения в слизистой оболочке рта проводили с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии аппаратом ЛАКК-02 («ЛАЗМА», Россия). Базальный кровоток исследовали в пяти точках: область резцового сосочка, вершина альвеолярного бугра верхней челюсти, середина слизистого бугорка в позадимолярной области, в области межзубных сосочков переднего и боковых отделов зубного ряда.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программных средств Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Достоверность различий между количественными данными в независимых группах выполняли путем расчета критерия Манна–Уитни, для связанных групп (внутри группы по типу до и после) путем определения критерия Вилкоксона, различия считались достоверными при значениях  $p \leq 0,05$ .

## Результаты исследований

При анализе состояния гормонального фона определялось существенное снижение уровня эстрогенов уже на трехмесячном этапе наблюдений как в плазме крови (в два раза), так и в смешанной слюне (в пять раз) по сравнению с исходным дооперационным состоянием. В ответ на выключение эндокринной активности яичников в гипофизе увеличивался выброс гонадотропинов ФСГ и ЛГ. Концентрация прогестерона оставалась стабильной на протяжении всего периода исследований (табл. 1).

На фоне резко возникшего дефицита эстрогенов наблюдали значительные изменения количественных и качественных показателей смешанной слюны (табл. 2).

Так, было отмечено существенное снижение скорости секреции слюны на фоне повышения ее вязкости. Колебания рН смешанной слюны у женщин обеих сравниваемых групп на этапах до полугода были незначительны и находились в пределах нормы, однако к двенадцатому месяцу наблюдений у пациенток с хирургической менопаузой отмечали увеличение кислотности ротовой жидкости.

Анализ динамики состава неорганических компонентов смешанной слюны выявил постепенное снижение концентрации Na и общего Са, увеличение концентрации К, при этом содержание Р достоверно снизилось только через 12 мес после оперативного лечения.

Изменения значений буферной емкости по кислоте и щелочи у обследованных пациенток не имели существенных различий за весь период наблюдений.

Изменения свойств смешанной слюны и объема ее секреции отразились на стоматологическом статусе женщин с хирургической менопаузой. Так, при неизменной интенсивности кариозного поражения твердых тканей зубов (КПУ = 12,3±0,4, КПУп = 15,3±0,52) у женщин группы наблюдения отмечали постепенное ухудшение гигиенического состояния рта, оцениваемое по индексу Грина–Вермиллиона, с 0,93±0,09 балла в исходе до 1,43±0,1 балла через год после операции. Регистрировали увеличение кариесогенности зубного налета с 1,68±0,15 балла на первом этапе исследования до 2,44±0,14 баллов на последнем и показателей теста эмалевого резистентности (ТЭР-теста) с 5,79±0,46 баллов до 7,65±0,43 баллов соответственно. Причем перечисленные выше показатели достоверно изменялись только на годовом этапе исследования.

Однако ткани пародонта претерпевали существенные негативные изменения уже к третьему месяцу наблюдений. Так, при изучении распространенности воспаления десен отмечалось прогрессирующее увеличение значений папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса, который в исходе составлял 16,22±1,52%, через 3 мес 19,49±1,63%, через 6 мес 22,3±1,73%, а к году после оперативного вмешательства достиг 25,12±1,84%.

При изучении кровоточивости десен по Мюллеману–Коуэлли выявлено существенное увеличение значений индекса с 0,65±0,03 балла в исходе до 1,22±0,04 балла через 3 мес, 1,52±0,03 балла через полгода и 1,83±0,03 балла через

Таблица 2. Динамика значений количественных и качественных показателей смешанной слюны у женщин в ранний период хирургической менопаузы ( $M \pm m$ )

Группа	Скорость секреции, мл/мин	Вязкость, сП	pH, ед	Na, ммоль/л	K, ммоль/л	Ca, ммоль/л	P, ммоль/л	
Группа сравнения	0,45±0,04	1,61±0,13	6,95±0,07	21,82±0,62	18,74±0,6	1,7±0,09	2,61±0,15	
Группа наблюдения	Исход	0,43±0,03	1,66±0,11	7,06±0,06	22,39±0,63	18,93±0,63	1,62±0,09	2,56±0,2
	Через 3 мес	0,31±0,04 **, **	2,14±0,18 **, **	7,1±0,06 **, **	18,99±0,66 **, **	21,09±0,72 **, **	1,51±0,1	2,43±0,18
	Через 6 мес	0,22±0,03 **, **	2,39±0,16 **, **	6,89±0,06	17,83±0,67 **, **	21,62±0,67 **, **	1,24±0,09 **, **	2,49±0,19
	Через 12 мес	0,2±0,03 **, **	2,61±0,17 **, **	6,6±0,08 **, **	17,11±0,68 **, **	22,41±0,7 **, **	0,94±0,08 **, **	2,16±0,14 **, **

Примечание. \* – достоверные различия относительно группы сравнения (Mann-Whitney U-test,  $p \leq 0,05$ ), \*\* – достоверные различия относительно исходных (Wilcoxon Matched Pairs Test,  $p \leq 0,05$ ).

год после оперативного вмешательства. Это свидетельствовало о выраженном усилении проницаемости сосудистой стенки слизистой оболочки на фоне гипозестрогении.

Известно, что эпителиоциты играют одну из центральных ролей в индукции специфического иммунного ответа на уровне слизистого барьера ротовой полости, по этой причине интересными представляются результаты цитологического исследования. Уже на раннем этапе наблюдений отмечалось существенное снижение значений индекса дифференцировки эпителиоцитов, продолжающееся и на последующих этапах. В частности, если исходные значения изучаемого индекса в области поперечных небных складок составляли  $427 \pm 3,7$  баллов, то уже через 3 мес после операции они снижались до  $397 \pm 3,4$  баллов, через 6 мес до  $391 \pm 3,6$  баллов, а через 12 мес до  $382 \pm 3,6$  баллов.

Анализ значений индекса кератинизации также свидетельствовал о существенном его снижении. Так, если в исходном состоянии в области поперечных небных складок индекс был равен  $79,9 \pm 1,94\%$ , то к 3 мес его значения уменьшились до  $68,6 \pm 2,22\%$ , к 6 мес до  $63,3 \pm 2,11\%$ , а к 12 мес до  $57,4 \pm 2,39\%$ .

Помимо негативных изменений со стороны уровня дифференцировки и кератинизации эпителиоцитов ухудшалась и их способность к адсорбции микроорганизмов, которая существенно снижалась уже на первом этапе, достигая минимума к концу наблюдений.

Логично, что выявленное снижение количества слюны, изменения ее свойств и состава наряду с ослаблением способности эпителиоцитов нейтрализовывать бактерии могли оказать негативное влияние на микробный пейзаж полости рта. И действительно, у женщин с хирургической менопаузой наблюдались значительные дисбиотические изменения в виде увеличения обсемененности слизистой полости рта *S. haemolyticus-a*, *S. haemolyticus-b*, *S. epidermidis*, *Lactobacillus* и грибами рода *Candida*, появлением *S. aureus* и *Enterobacter*,

вместе с тем снижалось количество *Neisseria spp.*, составляющих основную микрофлору полости рта здорового человека (табл. 3).

Ключевая роль микроциркуляции в трофическом обеспечении тканей пародонта и слизистой полости рта на данный момент не вызывает никаких сомнений. Исходя из этого особый интерес, на наш взгляд, вызывают результаты функционального исследования – лазерной доплеровской флоуметрии.

У пациенток после оперативного вмешательства определялось значимое ухудшение гемодинамических параметров тканевого кровотока сосудов во всех исследуемых точках. В частности, в области альвеолярных бугров верхней челюсти показатель перфузии (M) к 3 мес снизился на 22,2%, к 6 мес – на 28,5%, а к году после оперативного лечения на 38,4% по сравнению с исходом. В ретромолярной области нижней челюсти – на 21,2% к 3 мес, на 29,1% к 6 мес и на 35,3% к году после хирургической менопаузы. Наибольшие гемодинамические изменения выявляли в области межзубных сосочков переднего и боковых отделов зубного ряда, где показатель M снижался по сравнению с исходом на 26,8 и 29,5% к 3 мес, на 31% и 35,5% к 6 мес и на 44,5% и 43,2% к году соответственно.

### Заключение

Таким образом, у женщин в ранний период хирургической менопаузы на фоне резкого дефицита эстрогенов, более выраженного в слюне, чем в плазме крови, наблюдается ухудшение ряда количественных и качественных параметров смешанной слюны и клинико-лабораторных показателей стоматологического статуса, возникают негативные изменения со стороны микробного пейзажа и состояния эпителия слизистой оболочки рта. Причем реакция со стороны слюнных желез и мягких тканей полости рта отмечалась на ранних этапах после оперативного вмешательства, в то время как из-

Таблица 3. Динамика значений количественных и качественных показателей смешанной слюны у женщин в ранний период хирургической менопаузы ( $M \pm m$ )

Микроорганизмы	Группа сравнения	Группа наблюдения			
		исход	через 3 мес	через 6 мес	через 12 мес
<i>S. haemolyticus-a</i>	3,77±0,25	3,7±0,23	3,93±0,21	5,96±0,36 **, **	6,93±0,37 **, **
<i>S. haemolyticus-b</i>	2,48±0,16	2,45±0,13	2,69±0,16	5,08±0,3 **, **	6,13±0,37 **, **
<i>Neisseria spp.</i>	6,1±0,18	6,07±0,21	5,59±0,22 **, **	4,36±0,16 **, **	3,41±0,17
<i>S. epidermidis</i>	3,11±0,25	3,25±0,24	3,86±0,28 **, **	4,28±0,28 **, **	5,1±0,37 **, **
<i>S. aureus</i>	0	0	2,55±0,14 **, **	2,52±0,13 **, **	3,59±0,22 **, **
<i>Lactobacillus</i>	4,52±0,27	4,48±0,27	5,03±0,3 **, **	6,14±0,34 **, **	7,24±0,35 **, **
<i>Candida</i>	2,67±0,18	2,72±0,18	2,83±0,2	3,14±0,17	4,17±0,21 **, **
<i>Enterobacter</i>	0	0	0	2,64±0,16 **, **	3,19±0,19 **, **

Примечание. \* – достоверные различия относительно группы сравнения (Mann-Whitney U-test,  $p \leq 0,05$ ), \*\* – достоверные различия относительно исходных (Wilcoxon Matched Pairs Test,  $p \leq 0,05$ ).

менения в твердых тканях зубов регистрировались в более поздние сроки.

Из этого следует, что пациенткам как до оперативно-го лечения, так и на ранних этапах после него необходимо проведение комплекса стоматологических лечебно-профилактических мероприятий с последующим диспансерным наблюдением для того, чтобы предотвратить развитие патологических изменений в зубочелюстной системе.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Deepa T., Thirrunavukkarasu N. Saliva as a potential diagnostic tool. *Indian J. Med. Scis.* 2010; 64: 293-306.
2. Вавилова Т.П., Янушевич О.О., Островская И.Г. *Слюна. Аналитические возможности и перспективы.* М.: Бином; 2014.
3. Кисельникова Л.П., Попова Н.С. Стоматологический статус и профилактика стоматологических заболеваний у беременных. *Институт Стоматологии.* 2011; 50 (1): 86-7.
4. Kontinen Y.T., Stegajev V., Al-Samadi A., Porola P., Hietanen J., Ainola M. Sjögren's syndrome and extragonadal sex steroid formation: A clue to a better disease control? *J. Steroid Bioch. Mol. Biol.* 2015; 145: 237-44.
5. Meurman J.H., Tarkkila L., Tiitinen A. The menopause and oral health. *Maturitas.* 2009; 63 (1): 56-62.
6. Tsinti M., Kassi E., Korkolopoulou P., Kapsogeorgou E., Moutsatsou P., Patsouris E. et al. Functional estrogen receptors alpha and beta are expressed in normal human salivary gland epithelium and apparently mediate immunomodulatory effects. *Eur. J. Oral Sci.* 2009; 117 (5): 498-505.
7. Вавилова Т.П. *Биохимия тканей и жидкостей полости рта.* М.: ГЭОТАР – Медиа; 2008.
8. Островский О.В., Храмов В.А., Попова Т.А. *Биохимия полости рта.* Волгоград: ВолГМУ; 2010.

Поступила 01.08.15

#### REFERENCES

1. Deepa T., Thirrunavukkarasu N. Saliva as a potential diagnostic tool. *Indian J. Med. Sci.* 2010; 64: 293-306.
2. Vavilova T.P., Yanushevich O.O., Ostrovskaya I.G. *Saliva. Analytical capabilities and prospects.* [Slyuna. Analiticheskie vozmozhnosti i perspektivy]. Moscow: Binom; 2014. (in Russian)
3. Kisel'nikova L.P., Popova N.S. Dental status and prevention of dental diseases in pregnant women. *Institut Stomatologii.* 2011; 50 (1): 86-7. (in Russian)
4. Kontinen Y.T., Stegajev V., Al-Samadi A., Porola P., Hietanen J., Ainola M. Sjögren's syndrome and extragonadal sex steroid formation: A clue to a better disease control? *J. Steroid Bioch. Molec. Biol.* 2015; 145: 237-44.
5. Meurman J.H., Tarkkila L., Tiitinen A. The menopause and oral health. *Maturitas.* 2009; 63 (1): 56-62.
6. Tsinti M., Kassi E., Korkolopoulou P., Kapsogeorgou E., Moutsatsou P., Patsouris E. et al. Functional estrogen receptors alpha and beta are expressed in normal human salivary gland epithelium and apparently mediate immunomodulatory effects. *Eur. J. Oral Sci.* 2009; 117 (5): 498-505.
7. Vavilova T.P. *Biochemistry of tissues and fluids of oral cavity.* [Biokhimiya tkaney i zhidkostey polosti rta]. Moscow: GEOTAR – Media; 2008. (in Russian)
8. Ostrovskiy O.V., Khramov V.A., Popova T.A. *Biochemistry of oral cavity.* [Biokhimiya polosti rta]. Volgograd: VolGMU; 2010. (in Russian)

Received 01.08.15