Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Ставропольский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КУБАНОВА
Альбина Борисовна

Морфологическая характеристика твердых тканей зубов на фоне гипотиреоза

14.03.02 – патологическая анатомия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Боташева Валентина Салиховна

Ставрополь - 2019

Оглавление

Введение…… 5

Глава I. Современное состояние проблемы гипотиреоза (обзор литературы)……... 13

1.1. Общая характеристика гипотиреоза: распространённость, частота и классификация……..... 13

1.2. Клинические проявления гипотиреоза…… 18

1.3. Патоморфологические проявления гипотиреоза……..... 22

1.4. Патоморфологические изменения в органах ротовой полости при гипотиреозе……..... 24

Глава II. Материал и методы исследования……... 40

Глава III. Результаты собственных исследований…….……... 47

3.1. Анализ экспериментального материала…….. 47

3.2. Динамика патолого-анатомических изменений в твердых тканях зуба при экспериментальном гипотиреозе…… 49

3.3. Результаты исследования эмали зуба крысы в норме и при экспериментальном гипотиреозе методом атомно-силовой сканирующей зондовой микроскопии……..…… 68

3.4. Динамика патолого-анатомических изменений в твердых тканях зуба при экспериментальном гипотиреозе при фармакологической коррекции с использованием антиоксиданта альфа-токоферола …….. 77

3.5. Динамика патолого-анатомических изменений в твердых тканях зуба при экспериментальном гипотиреозе при фармакологической коррекции с использованием антиоксиданта мексидола ……..... 86

3.6. Анализ операционного материала зубов больных кариесом……... 98

3.7. Характеристика морфологических изменений тканей зуба при кариесе на фоне гипотиреоза …..... 99

3.8. Патоморфологические изменения тканей зуба при кариесе на фоне гипотиреоза с применением антиоксидантов ……..... 108
Глава IV. Обсуждение полученных результатов …….. 111
Заключение…… 124
Выводы ……..……... 129
Практические рекомендации…….…….. 131
Список литературы…….…….. 132

Список сокращений

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

БП – белое пятно

ВГ- врожденный гипотиреоз

ВГ – вторичный гипотиреоз

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГК – глубокий кариес

ДТЗ – диффузный токсический зоб

ЙДЗ – йоддефицитные заболевания

КЗ – кариес зубов

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МГ – манифестный гипотиреоз

ОРЗ – острые респираторные заболевания

ПР – полость рта

ПГ – первичный гипотиреоз

СГ – субклинический гипотиреоз

СК - средний кариес

$Т_3$ – трийодтиронин

$Т_4$ – тироксин

ТТГ – тиреотропный гормон

ТСГ – тироксинсвязывающий глобулин

ТСПА – тиреоидсвязывающий преальбумин

ЩЖ – щитовидная железа

Введение

Актуальность темы исследования

В последние годы отмечается увеличение частоты заболеваний щитовидной железы [62, 180]. Это связано с недостатком йода в воде, отсутствием профилактических мероприятий йоддефицита, загрязнением окружающей среды радиоактивными отходами [130].

Йоддефицитные заболевания являются глобальной проблемой современности. Каждый пятый житель планеты испытывает недостаток йода в организме, у 40 млн человек имеется крайняя умственная отсталость [108]. Наиболее частым проявлением йодной недостаточности является зобная эндемия, гипотиреоз и кретинизм [201]. Гипотиреоз – это синдром, для которого характерно снижение уровня тиреоидных гормонов, вызывающее обменные сдвиги и нарушение функции различных органов и систем. Первичный гипотиреоз развивается при хроническом аутоиммунном тиреоидите, тиреоидэктомии, терапии радиоактивным J131, аплазии и дисплазии щитовидной железы, при остром и подостром тиреоидите [180]. Дефицит тиреоидных гормонов сопровождается многообразными клиническими и морфологическими проявлениями: кардиологические, респираторные, неврологические, гастроэнтерологические, гематологические, стоматологические. Стоматологические проявления характеризуются поражением пародонтальных тканей, твердых тканей зубов, уменьшением содержания слюны [103, 28, 39, 90, 150, 35]. Дефицит тиреоидных гормонов приводит к тяжелым метаболическим нарушениям, в частности к прогрессированию кариозного поражения [105].

Тиреоидные гормоны трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4) контролируют основной обмен. Недостаток гормонов щитовидной железы приводит к возникновению гипотиреоза. При этом нарушаются все виды обмена веществ: белковый, липидный, минеральный, нарушается рост и развитие организма, а также функционирование всех органов и систем [58].

Анализ литературных источников показал, что имеются сведения о поражениях зубов, челюстных костей, пародонта при гипотиреозе, однако эти сведения малочисленные, разрозненные и касаются, преимущественно, клинических проявлений [150]. Морфологические изменения в твердых тканях изучены недостаточно, не описаны характер и динамика структурных изменений зуба при гипотиреозе, а также структурные особенности кариозного поражения у больных гипотиреозом.

Степень разработанности темы исследования

В последние годы появились данные о морфологических изменениях при гипотиреозе у экспериментальных животных в виде усиления выраженности пародонтита, развитии остеопороза челюстных костей [94, 95], а также развитии атрофии паренхимы больших слюнных желез [183], что свидетельствует о развитии комплексных воспалительных и адаптационных процессов в пародонте, слизистой оболочке и других органах ротовой полости.

Дисфункция щитовидной железы способствует развитию и распространению кариеса, изменению минерализации твердых тканей зубов, патологии пародонта [150]. Отмечено, что у женщин 18-50 лет в эмали интактных зубов обнаруживается увеличение диаметра эмалевых призм при гипотиреозе [107], а также утолщение, разрыхление, нарушение формы эмалевых призм и деформация дентина с разрушением канальцев в очагах кариеса при гипотиреозе [90, 107], однако характер морфологических изменений при первичном гипотиреозе в стадии компенсации при заместительной гормональной терапии и применении антиоксидантов остается малоизученным.

Таким образом, динамика структурных изменений в твердых тканях зубов при экспериментальном моделировании гипотиреоза и характер кариозного поражения твердых тканей зубов при гипотиреозе и на фоне заместительной терапии с использованием антиоксидантов остаются малоизученными.

Цель исследования - изучить характер морфологических изменений твёрдых тканей зубов крыс при экспериментальном гипотиреозе, выявить морфологические особенности кариеса постоянных зубов у больных с гипотиреозом.

Задачи исследования

1. Изучить в динамике структурные изменения в твёрдых тканях зубов крысы при экспериментальном моделировании гипотиреоза.
2. Определить в динамике структурные изменения в твердых тканях зубов крысы при гипотиреозе и применении антиоксидантов.
3. Изучить состояние эмали зубов крысы при гипотиреозе методом атомно-силовой сканирующей зондовой микроскопии.
4. При исследовании операционного материала выявить морфологические проявления кариеса постоянных зубов у больных с гипотиреозом.
5. Охарактеризовать структурные изменения в твердых тканях зубов при патоморфозе кариеса постоянных зубов на фоне гипотиреоза и применения антиоксидантов.

Научная новизна исследования

- Результаты проведенного исследования существенно расширяют и уточняют имеющиеся сведения о характере и динамике структурных изменений твёрдых тканей зубов крысы при гипотиреозе. Выявлены деминерализация эмали, распад межпризменного вещества, деформация эмалевых призм, образование дефектов в эмали. В дентине обнаружено расширение дентинных канальцев, гидрооптическая и баллонная дистрофия одонтобластов, накопление отечной жидкости под слоем одонтобластов. В цементе выявлено истончение, цементолиз и образование полостей. При экспериментальном гипотиреозе и применении антиоксидантов обнаружено уменьшение степени дистрофических и деструктивных изменений в твердых тканях зубов крысы.
- Впервые при исследовании состояния эмали зубов крыс при гипотиреозе методом атомно-силовой сканирующей зондовой микроскопии выявлено

нарушение рельефа эмалевых призм, наличие очагов размягчения, деминерализации, деформации и распада.

- Впервые дана сравнительная характеристика структурных изменений постоянных зубов при кариесе процессе у больных с субклиническим течением первичного гипотиреоза и выявлены признаки размягчения и распада эмали, распада межпризменного вещества, дистрофические и деструктивные изменения в дентине, очаги деминерализации. Индуцированный патоморфоз кариеса при гипотиреозе и применении антиоксидантов характеризуется уменьшением степени деструктивных изменений в твердых тканях зуба, сохранением целостности органической матрицы и эмалево-дентинной границы.

Теоретическая и практическая значимость работы

- Результаты проведённого экспериментального исследования существенно расширяют представления о характере структурных изменений твёрдых тканей зубов крысы в различные сроки при моделировании гипотиреоза и могут быть использованы при разработке способов фармакокоррекции и для поиска новых веществ, способствующих снижению выраженности патологических процессов.
- Полученные результаты морфологического исследования твёрдых тканей зуба могут быть использованы в работе патолого-анатомических отделений лечебных учреждений для диагностики гипотиреоидных одонтопатий.
- Результаты исследования операционного материала носят перспективный характер и могут быть использованы для диагностики патологических изменений в твердых тканях постоянных зубов при субклиническом течении первичного гипотиреоза и применении антиоксидантов.

Методология и методы исследования

Работа выполнена на экспериментальном и операционном материале. Экспериментальное исследование проводили на белых крысах-самцах линии Вистар, массой 250-300г, моделирования гипотиреоза на лабораторных

животных осуществляли за счет выполнения тотальной тиреоидэктомии (108 крыс). Из них 36 крыс - I экспериментальная группа, 36 крыс (II экспериментальная группа), которым в послеоперационном периоде вводили антиоксидант альфа-токоферол, 36 крыс (III экспериментальная группа), которым в послеоперационном периоде вводили антиоксидант мексидол. В каждой экспериментальной группе исследование твердых тканей зубов проводили в подгруппах, включавших по 6 животных, на 7, 14, 21, 28, 35, 60 сутки. В качестве контроля использовали 36 крыс. При проведении эксперимента были соблюдены международные рекомендации Европейской конвенции по защите позвоночных животных. Для гистологического исследования зубы фиксировали в 10% забуференном растворе нейтрального формалина, затем проводили декальцинацию трихлоруксусной кислотой. Из парафиновых блоков готовили срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизон, толуидиновым синим, по Маллори в модификации Гейденгайна, проводили ШИК-реакцию

Исследование рельефа поверхности зубов крыс проводилось с использованием сканирующего зондового микроскопа Nanoeducator II (НТ-МДТ, Россия) методом атомно-силовой микроскопии в полуконтактном режиме, а также в режиме контактной атомно-силовой микроскопии с использованием сканирующего зондового микроскопа «Интегра Прима» HD (НТ-МДТ, Россия) на базе НОЦ «Фундаментальные проблемы диагностической медицины» ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет».

Проведено морфологическое исследование операционного материала зубов, полученного у 78 больных с кариесом в возрасте от 21 года до 50 лет: женщины - 42 человека (53,8%), мужчины – 36 человек (46,2%). Операционный материал разделён на 3 группы: I группу (группа сравнения) составили 26 зубов, удалённых по поводу кариеса без гипотиреоза, II группу составили 26 зубов, удалённых по поводу кариеса у больных с гипотиреозом, III группу составили 26 зубов, удалённых по поводу кариеса у больных с

гипотиреозом и комплексным лечением с применением антиоксидантов. Зубы пациентов были удалены по ортодонтическим и пародонтологическим показаниям, фиксировались в 10% забуференном растворе нейтрального формалина, затем проводили декальцинацию, проводку, изготовление парафиновых срезов толщиной 5-7 мкм и их окраску описанным выше стандартным способом.

Проведено комплексное качественное и количественное морфологическое исследование микропрепаратов зубов экспериментального и операционного материала, а также контрольной группы с помощью микроскопа Leica DM 1000, фотодокументирование осуществляли цифровой камерой DFC 420 с программным обеспечением ImageScope M. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ: Microsoft Office Excel 2017 (Microsoft, США), Statistica 6,0 (StatSoft, lnc, США). В зависимости от характера данных использовали ранговый однофакторный дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса.

Положения, выносимые на защиту

- При экспериментальном гипотиреозе в твёрдых тканях зуба развиваются дистрофические, атрофические и деструктивные изменения. В эмали наблюдается распад межпризменного вещества, деминерализация, деформация эмалевых призм, дефекты эмали типа эрозий. В дентине отмечается расширение дентинных канальцев, распад основного вещества, гидропическая дистрофия одонтобластов, накопление отёчной жидкости под слоем одонтобластов, деформация и атрофия их. В цементе наблюдается истончение, цементолиз, образование полостей. Начальные признаки гипотиреоза возникают на 28-е сутки, а развёрнутая картина гипотиреоза на 35-е сутки.
- Распространённость дистрофических и атрофических изменений в твёрдых тканях зуба крыс менее выражена при гипотиреозе и применении

антиоксидантов, начальные признаки структурных изменений в твёрдых тканях зуба появляются позже, на 35-е сутки.

- При сравнительной характеристике структурных изменений постоянных зубов при кариесе у больных с субклиническим течением первичного гипотиреоза в эмали отмечаются очаги размягчения, признаки распада межпризменного вещества, в дентине обнаруживаются дистрофические и деструктивные изменения, очаги деминерализации, формирование полостей. Индуцированный патоморфоз кариеса при гипотиреозе и применении антиоксидантов характеризуется уменьшением степени деструктивных изменений в твердых тканях зуба, сохранением целостности органической матрицы и эмалево-дентинной границы.

Степень достоверности и апробация результатов

Материалы исследования доложены на XVII итоговой научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием (Ставрополь, 2009); II межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Медицинская наука: взгляд в будущее» (Ставрополь, 2014); краевой научно-практической конференции педиатров, неонатологов и детских хирургов с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии, неонатологии и детской хирургии» (Ставрополь, 2014); заседании краевого общества патологоанатомов (Ставрополь, 2015); 51-ой Всероссийской стоматологической научно-практической конференции и I-ой общероссийской школы профессоров - детских стоматологов, посвященных 75-летию со дня рождения М.П. Водолацкого «Актуальные вопросы клинической стоматологии» (Ставрополь, 2016); V (62-й) ежегодной научно-практической конференции «Университетская наука - региону» ФГАОУ ВО СКФУ (Ставрополь, 2017); Международной научно-практической конференции 31 мая 2017 (Тамбов, 2017).

Публикация по теме работы

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 4 в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий,

рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, по научным специальностям и соответствующим им отраслям науки.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Список литературы включает 228 источников, в том числе 137 отечественных и 91 зарубежный. Работа иллюстрирована 11 таблицами, 62 микрофотографиями.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Ставрополя, в учебный процесс на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, в патологоанатомическое отделение РГБ ЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница».

Личный вклад

Автором лично определена цель и задачи исследования, сформированы основные положения диссертационной работы. Самостоятельно выполнены сбор материала, качественное и количественное морфологическое исследование, статистическая обработка и анализ полученного материала, подготовлены к печати публикации по теме исследования.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ГИПОТИРЕОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Общая характеристика гипотиреоза: распространенность, частота и классификация

Эндокринная система наряду с нервной системой регулирует основные процессы, происходящие в организме человека посредством биологически активных веществ (гормонов). Гормоны щитовидной железы трийодтиронин (T_3) и тироксин (T_4) выполняют ряд важных функций: регулируют основной обмен, большинство метаболических процессов, нормальный рост и развитие организма [70, 15, 67, 225, 226, 227, 175].

Болезни щитовидной железы человека являются маркерами экологического неблагополучия [1]. Тиреоидная патология нередко приводит к развитию синдрому гипотиреоза [2]. Приобретенный гипотиреоз считается одним из распространенных заболеваний эндокринной системы. Высокая распространенность гипотиреоза делает эту проблему крайне актуальной для врачей разных специальностей, в том числе и для стоматологов [104, 200].

Согласно данным ряда авторов распространенность клинического гипотиреоза составляет 0,2 – 2%, субклинического – 10 – 12% (примерно 2-3% всего населения России) [128, 63, 124]. Субклинический гипотиреоз выявляется у 7-10% женщин, 2-3% мужчин и 3% детей. Средний возраст больных гипотиреозом - 50–60 лет. У лиц старше 60 лет гипотиреоз встречается в 6-12% случаев [104]. По данным других авторов частота субклинического гипотиреоза достигает в популяции 6-17% [61].

Данные Колорадского популяционного исследования продемонстрировали, что распространенность гипотиреоза варьирует от 4% до 21 % у женщин и от 3% до 16% у мужчин в зависимости от возраста. У женщин в возрастной группе 45-54 года частота гипотиреоза составила 10%, у мужчин в той же возрастной группе данный показатель составил 5% [199, 216, 222].

Гипотиреоз – это клинический синдром, вызванный длительным, стойким недостатком тиреоидных гормонов в организме или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне [7]. В основе гипотиреоза лежит дефицит тиреоидных гормонов. Дефицит тиреоидных гормонов приводит к нарушению многих физиологических функции и метаболических процессов [7, 138]. При данной патологии происходит расстройство всех видов обмена веществ (белкового, жирового, минерального), нарушение деятельности высшей нервной системы, роста и развития организма, а также функционирования всех органов и систем [58, 152, 159].

В настоящее время нет единой общепринятой классификации гипотиреоза. Существует несколько классификаций гипотиреоза. Его классифицируют по уровню поражения системы гипоталамус – гипофиз – щитовидной железы – ткани–мишени, по этиологии, по степени тяжести [103]. По уровню поражения системы гипоталамус - гипофиз – ЩЖ - ткани мишени гипотиреоз подразделяется на первичный, центральный (вторичный, третичный), периферический:

- первичный гипотиреоз (тиреогенный), который возникает в результате аномалий или резекции щитовидной железы;
- вторичный гипотиреоз (гипофизарный), развивающийся вследствие гипофизарной недостаточности, из-за аденоэктомии, облучения гипофиза или изолированного дефицита ТТГ;
- третичный гипотиреоз (гипоталамический), возникающий при поражении гипоталамических структур;
- периферический (тканевой) гипотиреоз, который развивается в результате усиленного связывания в крови и тканях, удаления из организма гормонов щитовидной железы или возникновения тиреоидной резистентности

В большинстве случаев гипотиреоз обусловлен поражением щитовидной железы (около 95% случаев), т. е является первичным [63, 87, 113].

Классификация первичного гипотиреоза:

1. Разрушение или недостаток функциональной активности ткани ЩЖ:

- хронический аутоиммунный тиреоидит;
- оперативное удаление ЩЖ;
- терапия радиоактивным йодом;
- преходящий гипотиреоз при подостром, послеродовом и безболевом (молчащем) тиреоидите;
- инфекционные заболевания;
- агенезия и дисгенезия ЩЖ.

2. Нарушение синтеза ТГ:
   - врожденные дефекты биосинтеза ТГ;
   - тяжелый дефицит и избыток йода;
   - медикаментозные и токсические воздействия (тиреостатики, лития перхлорат).

Синдром гипотиреоза объединяет патологические состояния, вызванные врожденной патологией и приобретенной недостаточностью биологического участия гормонов ЩЖ в процессах системного становления и функционирования организма [7]. Врожденный гипотиреоз может характеризоваться различным уровнем гипотиреоза, как первичным, так центральным или периферическим. На данный момент, врожденный гипотиреоз можно встретить с частотой одного случая на, примерно, 3,5 - 4,5 тыс. новорожденных [58, 204].

Примерно в 85% случаев первичный гипотиреоз является спорадическим. В 15% случаев в основе первичного гипотиреоза лежат наследственные факторы. По данным разных авторов причиной врожденного гипотиреоза является агенезия ЩЖ (22 – 42%), эктопия ткани ЩЖ (35 – 42%), аплазия или гипоплазия ткани ЩЖ (24-36%) [2, 58].

Ведущей причиной гипотиреоза является аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото). Это наиболее распространенная причина недостаточности железы [171]. Щитовидная железа имеет большие

функциональные резервы, поэтому клиническая картина гипотиреоза возникает при массивной деструкции паренхимы железы [62, 188, 157].

Согласно современным представлениям, гипотиреоз не является осложнением хирургических операций, а закономерным их исходом. Частота послеоперационного гипотиреоза достигает 23-60% [46]. При проведения оперативного вмешательств на щитовидной железе гипотиреоз часто является планируемым исходом и имеет прямую зависимость от объема оперативного вмешательства [113]. Так же нужно подчеркнуть, что послеоперационный гипотиреоз развивается в результате операций по поводу болезни Грейвса [128].

Одной из главных причин гипотиреоза может быть тяжелый йодный дефицит, который приводит к снижению функциональной активности щитовидной железы в эндемических регионах [49, 105, 151]. Йодный статус оценивают по экскреции йода с мочой, размерам щитовидной железы, уровню ТТГ и тироглобулина в крови [161]. Низкие концентрации йода в моче прогнозируют развитие гипотиреоза в долгосрочном периоде [191]. В этой ситуации на фоне возникшей гипотироксинемии формируются йоддефицитные заболевания (ЙДЗ), четко ассоциированные с зобной эндемией [62, 171, 212].

Йоддефицитные заболевания в настоящее время широко распространены. У каждого 5-го жителя планеты имеет место недостаток йода в организме, около 740 млн. человек страдают эндемическим зобом, у 40 млн. человек наблюдается крайняя умственная отсталость. Тяжелая йодная недостаточность сопряжена с большой распространенностью кариеса зубов [108]. Независимые факторы риска гипотиреоза среди пациентов включают: женский пол, высокий уровень урбанизации, семейную предрасположенность, аутоиммунные заболевания, получение химиотерапии и т. д. [180, 164].

Гипотиреоз центрального генеза представляет собой гетерогенное расстройство, которое характеризуется нарушением секреции тиреоидных

гормонов в нормальной щитовидной железе из-за недостаточной стимуляции ТТГ [144]. Центральный гипотиреоз включает гипотиреоз гипофизарного генеза (вторичный) и гипотиреоз гипоталамического генеза (третичный).

Классификация центрального (гипоталамо–гипофизарного, вторичного и третичного) гипотиреоза:

1. Гипотиреоз вследствие разрушения или недостатка клеток, продуцирующих ТТГ и/ или тиролиберин:
   - опухоли гипоталамо–гипофизарной области;
   - травматическое или лучевое повреждение (хирургические операции, протонотерапия);
   - сосудистые нарушения (ишемическое или геморрагическое повреждение, аневризма внутренней сонной артерии);
   - инфекционные и инфильтративные процессы (абсцесс, туберкулез, гистиоцитоз);
   - хронический лимфоцитарный гипофизит [197].
2. Гипотиреоз вследствие нарушения синтеза ТТГ и /или тиролиберина:
   - мутации, затрагивающие синтез рецепторов тиролиберина;
   - медикаментозные и токсические воздействия (дофамин, глюкокортикоиды) [39].

Врожденный центральный гипотиреоз является очень редким заболевание [178].

Периферический гипотиреоз возникает вследствие нарушения транспорта, метаболизма и действия тиреоидных гормонов. Классификация периферического гипотиреоза:

- генерализованная резистентность к гормонам щитовидной железы;
- частичная периферическая резистентность к тиреоидным гормонам;
- инактивация циркулирующих T_3 и T_4 или ТТГ [124].

По степени тяжести гипотиреоз подразделяют на субклинический, манифестный и осложненный:

1. Субклинический гипотиреоз характеризуется повышением уровня ТТГ при нормальных значениях свободного тироксина. При этом клинические проявления заболевания отсутствуют, либо могут иметь место неспецифические симптомы гипотиреоза [210, 124, 151, 179, 211].
2. При манифестном гипотиреозе отмечается появление характерных симптомов заболевания. В анализе крови определяется повышение уровня ТТГ и снижение свободного тироксина [139].
3. Осложненный гипотиреоз сопровождается развитием различных осложнений: полисерозита, сердечной недостаточности, вторичной аденомы гипофиза, кретинизма, микседематозной комы [104, 36].

По длительности течения различают транзиторный и перманентный гипотиреоз. Транзиторный гипотиреоз развивается вследствие подострого, без болевого и послеродового тиреоидитов, у больных с онкологическими или хроническими воспалительными заболеваниями [103].

В основе всех форм гипотиреоза лежит снижение уровня тиреоидных гормонов, вызывающее обменные сдвиги и ведущее к нарушению функционирования различных органов и систем [224, 145, 159, 213].

1.2. Клинические проявления гипотиреоза

Клинические проявления гипотиреоза весьма разнообразны и зависят от его этиологии, возраста пациента, а также скорости развития дефицита тиреоидных гормонов [105]. Чем быстрее развивается гипотиреоз (например, после удаления щитовидной железы), тем более яркими клиническими проявлениями он сопровождается. Однако, в ряде случаев гипотиреоз может не иметь никаких клинических проявлений и его обнаруживают случайно [115, 168]. Клинические симптомы гипотиреоза впервые были описаны английским врачом W. Gull в 1874 году, а четыре года спустя Ord назвал данное заболевание «микседемой» [2, 207, 198].

Основные проблемы клинической диагностики гипотиреоза определяются следующими факторами. При гипотиреозе отсутствуют

специфичные симптомы, имеет место высокая распространенность сходных с гипотиреозом симптомов в общей популяции, отсутствует прямая зависимость между степенью дефицита тиреоидных гормонов и выраженностью клинической картины [202, 203].

Классическую клиническую картину гипотиреоза описывают с помощью следующих терминов: «апатичный», «замедленный», «заторможенный», «маскообразный», «грузный», «тяжелый», «вялый», «бесстрастный», «депрессивный» [39, 211, 220]. При опросе и физикальном обследовании больного с гипотиреозом выявляют следующие признаки: слабость - в 99 %, сонливость – в 91%, утомляемость – в 84–90%, непереносимость холода - в 59-89%, уменьшение потоотделения - в 34–89%, прибавку массы тела - в 49–63%, нарушение менструального цикла – в 58%, парестезии - в 52%, запоры - в 40–61%, выпадение волос – в 44–45%, ухудшение слуха – в 22%, сухость кожи – в 62–97%, периорбитальные отёки - в 60-90 %, брадикардию – в 50–60%, холодную кожу - в 50%, ломкие волосы - в 40–66%, замедленные движения в 36–70%, замедленную речь – в 48–65%, снижение тембра голоса – в 34–66%, диастолическую гипертензию - в 20–40%, зоб – в 15–40%, кариес зубов - в 61–88% [8].

При выраженном и длительном гипотиреозе лица у пациентов одутловаты, имеют бледно – желтушный оттенок, узкие глазные щели, мягкие ткани лица укрупнены [2]. У больных с тяжёлым гипотиреозом наблюдается замедление речи, низкий или хриплый тембр голоса вследствие отёчности слизистой гортани. Классически описывается отёчность языка, на котором можно увидеть отпечатки зубов. Больные испытывают постоянный дискомфорт вследствие сухости во рту, которая может быть благоприятным условием для размножения микроорганизмов в полости рта и приводить к поражению эмали и дентина. В литературе описано влияние гипотиреоза на стимулированный поток слюны [181].

Следует отметить, что клинические проявления гипотиреоза у больного постепенно нарастают. В редких случаях удается наблюдать одновременно

все характерные симптомы. Кроме того, признаки гипотиреоза очень часто имитируют (маскируют) другую патологию [125].

К «маскам» гипотиреоза, по мнению ряда авторов, можно отнести следующие проявления:

- Гастроэнторологические: в виде дискинезии желчных путей, желчнокаменной болезни, хронического гепатита, желтухи;
- Кардиологические: гипертензия, дислипидемия, гидроперикард;
- Респираторные: в виде синдрома апноэ во сне, плеврального выпота «неясного» генеза, хронического ларингита;
- Неврологические: в виде туннельного синдрома, синдрома карпального канала, синдрома канала малоберцового нерва;
- Ревматологические: полиартрит, полисиновит, прогрессирующий остеоартроз;
- Гинекологические: при явном гипотиреозе возникают нарушения менструального цикла в виде аменореи, полименореи, гиперменореи, наблюдаются дисфункциональные маточные кровотечения;
- Гематологические: в виде нормохромной нормоцитарной анемии, гипохромной железодефицитной анемии или макроцитарной B_{12} – дефицитной анемии;
- Психиатрические: депрессия, деменция;
- Стоматологические: заболевание пародонтальных тканей, уменьшение ротовой жидкости (слюны), высокая поражаемость твердых тканей зубов (эмаль, дентин), нарушение тканевого гомеостаза при кариесе в сочетании с пародонтитом. Долгосрочные эффекты тяжелого гипотиреоза связаны влиянием на черепно-лицевой рост и развитие зубов [39, 105, 190];

При осмотре больного с гипотиреозом выявляют следующие синдромы:

- гипертермический - обменный синдром, проявляющийся ожирением, понижением температуры тела [118];

- синдром эктодермальных нарушений (гипотиреоидная дермопатия): в виде мексидематозного отёка лица, конечностей и периорбитального отёка, желтушности кожных покровов, ломкости и выпадения волос на латеральных частях бровей, голове [115, 185, 194];
- синдром нарушения органов чувств: затруднение носового дыхания, нарушение слуха, охрипший голос [88];
- синдром поражения центральной и периферической нервной системы, проявляющийся сонливостью, заторможенностью, ухудшением памяти, болями в мышцах [34] снижением сухожильных рефлексов [83];
- синдром поражения сердечно-сосудистой системы в виде миксидематозного сердца, гипотонии, полисерозита [22];
- синдром поражения пищеварительной системы, проявляющийся гепатомегалией, гипо - и дискинезией толстой кишки, атрофией слизистой оболочки желудка и др.

Наиболее чувствительна к дефициту гормонов щитовидной железы центральная нервная система. Пациенты с гипотиреозом предъявляют жалобы на подавленное настроение, необъяснимую тоску, выраженную депрессию.

Субклинический гипотиреоз может сопровождаться нарушениями со стороны многих органов и систем [146]. У больных с субклиническим гипотиреозом определяется дислипопротеинемия: у них снижены уровни липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышен уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, общего холестерина, увеличен индекс атерогенности [104, 128]. Субклинический гипотиреоз сопряжен с повышенным риском развития атеросклероза и ишемического инсульта [149].

Основная проблема диагностики гипотиреоза состоит в крайней неспецифичности данного заболевания. Кроме того, нет четкой зависимости между его тяжестью и выраженностью симптомов [87, 128]. По современным представлениям, «маску» с гипотиреоза может снять только гормональное

исследование. Диагноз «гипотиреоз» можно установить после определения концентрации ТТГ и свободного T_4 [124, 153, 166, 195, 221].

При субклиническом гипотиреозе наблюдается изолированное повышение ТТГ (от 4, 01 мЕД/л и выше, при норме 0,4 – 4,0 мЕД/л), при явном или манифестном гипотиреозе - одновременное повышение уровня ТТГ и снижение уровня T_4 [126, 105, 156]. Между уровнями ТТГ и свободного T_4 имеется логарифмическая зависимость. Так, даже небольшое уменьшение концентрации свободного T_4 сопровождается значительным повышением уровня ТТГ [104, 155, 223].

Таким образом, при дефиците тиреоидных гормонов, которые необходимы для нормального функционирования практически каждой клетки, развиваются тяжёлые изменения во всех без исключения органах и системах [39]. При гипотиреозе отмечается также поражение и зубочелюстной системы, проявляющееся, к примеру, прогрессированием кариозного поражения зубов [105].

1.3. Патоморфологические проявления гипотиреоза

Гормоны щитовидной железы регулируют все метаболические процессы в организме. Поддержание физиологической концентрации тиреоидных гормонов является обязательным условием для нормального роста, развития и функционирования организма [42, 137, 114, 189].

Щитовидная железа в эмбриогенезе образуется из глоточной эктодермы и имеет 2 доли. В процессе эмбрионального развития железа спускается из глотки через щитовидно – глоточный проток и располагается в нижней части передней поверхности шеи. Перешеек, мостик ткани, соединяющий правую и левую доли щитовидной железы, лежит поверх трахеи на уровне перстневидного хряща [2]. У взрослого человека ЩЖ имеет массу около 15 – 20 г, размеры долей примерно 4 см в длину, 2-2,5 см в ширину, толщина 1-1,5 см. Парные нижние, средние и верхние артерии ЩЖ, являющиеся ветвями наружной сонной артерии обеспечивают ей обильное кровоснабжение.

Венозный отток осуществляется через внутреннюю яремную и подключичную вены.

Синтез тиреоглобулина происходит в фолликулярных клетках щитовидной железы. Из йода и аминокислоты образуется монойодтирозин и дийодтирозин и два йодтиронина Т3 и Т4. Тиреоидные гормоны находятся в связанном состоянии с белками плазмы [113, 55, 114]. В свободном состоянии циркулируют малые количества T_3 и T_4 - 0,03 и 0,3% соответственно. На периферии часть T_4 превращается в T_3, который является более активным гормоном. При нормальном питании и функционировании щитовидной железы около 15% циркулирующего T_3, поступает непосредственно из железы [114]. Гормоны щитовидной железы действуют на ткани-мишени через ядерные рецепторы [206].

Аутоиммунный процесс в щитовидной железе приводит к деструкции тканей, дегенеративным изменениям с последующим снижением функциональной активности [8, 186]. При аутоимунном тиреоидите происходит очаговое поражение щитовидной железы, часто имитирующее узловое заболевание [205]. Как известно, аутоиммунный тиреоидит проявляется двумя формами: атрофической и гипертрофической [171]. При атрофическом варианте фолликулярная ткань почти отсутствуют, характерны явления фиброза. Гипертрофическая форма аутоиммунного тиреоидита также приводит к снижению функции щитовидной железы [57]. При морфометрическом анализе отмечается уменьшение диаметра фолликулов и площади коллоида [121, 198]. Фиброзно–измененная, инфильтрированная плазматическими клетками и макрофагами ткань не обладает достаточной функциональной активностью. Таким образом, аутоиммунный тиреоидит является одним из факторов риска развития гипотиреоза [2]. При аутоиммунном тиреоидите прогрессирование от эутиреоза к манифестному гипотиреозу – процесс, растягивающийся на годы [201, 214].

Эндемический зоб характеризуется появлением в щитовидной железе узлов различного размера из-за ее неравномерной гиперплазии [57, 147, 193, 215].

При гипотиреозе вследствие дефицита тиреоидных гормонов происходит резкое снижение образования ряда клеточных ферментов. При этом снижается потребность в кислороде, замедляются окислительно–восстановительные реакции, нарушаются обменные процессы [127]. Тяжелый гипотиреоз характеризуется скоплением отечной жидкости муцинозного характера. Муцинозный отек развивается в результате нарушения обмена веществ и накопления гликозаминогликанов, обладающих высокой гидрофильностью [125]. Накопление гликозаминогликанов приводит к отекам слизистых оболочек, кожи, подкожной клетчатки, мышц и миокарда. Помимо этого, при гипотиреозе повышено образование вазопрессина и снижено содержание сердечного натрийуретического фактора, что приводит к задержке внесосудистой жидкости и натрия [103]. На сегодняшний день нет окончательной точки зрения о механизмах развития метаболических нарушений при субклиническом гипотиреозе [106].

1.4. Патоморфологические изменения в органах ротовой полости при гипотиреозе

При тиреоидной патологии определяются наиболее выраженные изменения в твердых тканях зубов [24]. Клинические признаки при заболеваниях щитовидной железы многообразны. В полости рта возникает воспаление тканей пародонта, периваскулярный отёк слизистой оболочки полости рта, выявляются ксеростомия, заболевания твердых тканей зубов (кариес). Расстройство водно-электролитного баланса в организме приводит к нарушению соотношения микроэлементов в твердых тканях зуба [6]. Согласно литературным данным тиреоидная дисфункция влияет на минеральный состав костей, в том числе и радикулярной пластинки лунки зуба. Если нормальное соотношение кальция и фтора составляет 2, то в

тканях, которые поражены кариозным процессом, оно снижается до 1,08 [90]. Данные посвященные структурным изменениям зубов у больных с гипотиреозом, малочисленны [137].

В последние годы появились данные о морфологических изменениях при гипотиреозе у экспериментальных животных в виде усиления выраженности пародонтита, развитии остеопороза челюстных костей [94, 95], а также развитии атрофии паренхимы больших слюнных желез [183], что свидетельствует о развитии комплексных воспалительных и адаптационных процессов в пародонте, слизистой оболочке и других органах ротовой полости.

Дисфункция щитовидной железы способствует развитию и распространению кариеса, изменению минерализации твердых тканей зубов, патологии пародонта [150].

Проблема профилактики и лечения кариеса зубов является актуальной в современной медицине [65]. По мнению ряда авторов, возникновение и развитие кариеса зубов тесно связано с механизмами, которые формируют дисбаланс факторов местного иммунитета. Эндокринопатии приводят к значительным изменениям во всем организме, в том числе в полости рта [92, 45]. Описана тесная взаимосвязь нарушений эндокринной системы с заболеваниями полости рта [89]. Ряд авторов отмечают, что причиной развития патологий зубов могут быть эндокринные нарушения [117, 17].

В настоящее время уделяется большое внимание изучению этиологии и патогенеза кариеса зубов в зависимости от географических и геохимических факторов внешней среды [120]. В последние годы наблюдается учащение зобной эндемии с присоединением гипотиреоза и одновременно кариозные поражения зубов [95, 66, 69, 71]. Изучение данного вопроса актуально в районах зобной эндемии, куда можно отнести и Ставропольский край [53, 70]. У больных эндемическим зобом наблюдается множественный кариес. Э. Э. Керимов в 1968 указывает на большую интенсивность поражения зубов

кариесом у 24% обследованных больных (до 12 пораженных зубов у одного больного).

При проведении экспериментальных исследований показано влияние гормонов щитовидной железы на процесс прорезывания зубов, а также на развитие кариеса. К примеру, проведенное исследование (Белгородским государственным национальным исследовательским университетом) позволило получить расширенные морфометрические характеристики изменений эмали, дентина удаленных зубов с кариозным процессом у пациентов при гипотиреозе. Были обнаружены изменения формы эмалевых призм, дентин терял свою плотную структуру, отмечалась деформация дентинных канальцев, они увеличивались в диаметре и сливались между собой в области эмалево–дентинной границы [67, 14].

Также проводилось морфологическое исследование слизистой оболочки полости рта при гипотиреозе [93, 6, 69, 68, 12, 53]. Гипотиреоз приводит к снижению скорости секреции слюны, повышению вязкости ротовой жидкости, что также способствует развитию кариеса. При гипотиреозе происходит изменение микроэлементного состава твердых тканей зуба. При экспериментальном гипотиреозе в твердых тканях зубов снижается количество ванадия и повышается содержание марганца, цинка и свинца. При тиреоидной дисфункции происходит изменение количественного состава различных микроэлементов и витаминов в тканях, снижается содержание тиамина, рибофлавина, аскорбиновой кислоты и других витаминов. Таким образом, между функцией ЩЖ и микроэлементным составом твердых тканей зуба имеется тесная взаимосвязь. Использование фтористых материалов имеет благоприятный эффект в отношении кариеса.

Впервые взаимосвязь между патологией ЩЖ и состояние костной ткани замечена еще 1891 г. Recklinghausen описал множественные переломы у больных с патологией ЩЖ [9].

При гипотиреозе наблюдается избирательное поражение кариесом жевательных зубов. В 86,9 – 98,9% этих случаев проводят экстракцию этих

зубов вследствие осложнений кариеса. Гистологическое исследование удаленных зубов показало наличие деструктивных изменений в твердых тканях зуба, формирование остеодентина, замедление процессов эмалегенеза и дентиногенеза, задержка процессов минерализации зачатков зубов. При гипотиреозе меняется форма коронки зуба, резцы в поперечном сечении приобретают круглую форму с наличием зубцов по режущему краю. У клыков и моляров отмечается укорочение коронок, местами коронки сдвоены. В костной ткани альвеолярного отростка отмечается деминерализация. Наблюдаются сосудистые нарушения: полнокровие, периваскулярные кровоизлияния. В многослойном плоском эпителии наблюдаются дистрофические изменения эпителиальных клеток, отек слизистой оболочки, пропитывание слизеподобной жидкостью коллагеновых волокон, набухание и гомогенизация их, набухание основного вещества, высвобождение гликозаминогликанов и наличие участков метахромазии [94, 6, 90].

В настоящее время во многих странах мира наблюдается тенденция к ухудшению стоматологического здоровья населения. Кариес является наиболее распространенным хроническим заболеванием у людей любого возраста [129, 47]. На сегодняшний день кариес зубов считается одной из нерешенных проблем цивилизации. Данная болезнь прогрессирует по мере развития человеческого общества [29, 141, 73, 129].

Распространенность кариеса и его последствий у молодых людей в возрасте 18 лет превышает 94%. [140]. Прогрессирование кариозного поражения нередко приводит к потере зубов, что может являться причиной временной утраты общей трудоспособности у людей молодого и зрелого возраста [73]. Кариес постепенно становится социально ориентированным заболеванием в развитых странах мира [142].

Резидентная микрофлора полости рта является важным защитным фактором, предотвращающим колонизацию экзогенными, а нередко и патогенными микроорганизмами [47]. Наиболее патогенными бактериями,

способствующими возникновению кариеса, являются Streptococcus mutans (составляют 80-90% от общего количества бактерий), Streptococcus sanguis, Streptococcus salivarius. Некоторые виды бактерий, например, Veillonella, способствуют жизнедеятельности патогенных бактерий, создавая для них благоприятные условия [142]. Полость рта является средой, подверженной влиянию разнообразных физических и химических факторов. Действие этих факторов связано с приемом пищи (например, уксуса, солений, чая, кофе мороженого), актом дыхания и речью. Всем этим факторам нужно противостоять [77].

Гигиена полости рта, слущивание клеток эпителия слизистой оболочки, жевание, ток слюны способствуют очищению поверхности зубов от микроорганизмов. Это препятствует воздействию неблагоприятных факторов на чувствительные элементы зуба [218]. Многие авторы считают, что структурные свойства слюны обусловлены количественными и качественными характеристиками мицелл слюны. Они играют роль не только в поддержании гомеостаза, но и в сохранении поверхности эмали [109]. В 1 мл цельной слюны содержится 200 млн. бактерий (около 250 видов). В 1мг налета находится более 200 млн бактерий (около 325 видов), также присутствуют вирусы и простейшие [119]. Нормальная микрофлора полости рта играет важную роль в оптимальном функционировании организма. Одна из важнейших ее функций заключается в обеспечении колонизационной резистентности микроорганизмов

Впервые роль микрофлоры полости рта в возникновении кариеса была установлена более ста лет назад, а научные обоснование получила после проведения серии опытов в 50-х годах XX века [102]. Так, были проведены опыты на молодых крысах. В группе животных, содержащихся в стерильных условиях и получающих кариесогенную, нестерильную пищу, кариес у крыс не возникал. Крысы контрольной группы имели такой же рацион, но содержались в обычных условиях. У 96% животных контрольной группы была обнаружена высокая поражаемость кариесом (до четырех моляров у

каждого животного). При проведении серии опытов стерильным крысам вводили внутрь культуры энтерококков, которые были выделены из кариозных полостей. При этом отмечалось интенсивное развитие кариеса (при условии содержании крыс на кариесогенной диете) [47].

Вышеизложенные данные подтверждают роль микроорганизмов в возникновении кариеса. Однако большинство специалистов убеждены в том, что развитие кариеса связано не только с наличием кариесогенной микрофлоры [44]. Так, ряд авторов полагают, что пелликула зуба – это зона активного противостояния микро- и макроорганизма, первая линия активной обороны эмали [163]. Другие авторы считают, что пелликула – пассивное образование ротовой полости [99].

По мнению ряда исследователей помимо поддержания здоровья полости рта и характера питания важную роль в возникновении и развитии кариеса играют экологические факторы окружающей среды - количество фтора и других микроэлементов, которые поступают в организм; работа в зонах радиационного заражения, на кондитерском производстве, химических заводах), наследственные факторы, перенесенные и фоновые заболевания, которые оказывают влияние на характер слюноотделения и микрофлору полости рта, анатомо-физиологические особенности ротовой полости (качество и количество слюны, структура кристаллов эмали) [47, 174].

При кариесе происходит взаимодействие ряда неблагоприятных факторов, которые приводят к возникновению и прогрессированию поражения твердых тканей в области коронки и корня зуба [40]. Согласно определению кариес – это заболевание или сопутствующий патологический процесс. Другие авторы считают, что кариес – лишь дефект твердых тканей зуба [140, 173]. В современной классификации патологические состояния должны группироваться таким образом, чтобы обеспечить максимальную приемлемость при использовании для общих эпидемиологических целей и для оценки качества медико–санитарной помощи [3, 10]. В нашей стране согласно рекомендации ВОЗ, применяется топографическая классификация,

которая предусматривает 4 стадии кариеса в зависимости от глубины поражения: стадия пятна (кариозное пятно) - macula cariosa, поверхностный кариес – caries superficialis, средний кариес – caries media, глубокий кариес – caries profunda.

Широко распространена классификация кариозных полостей по Г. В. Блэку, которая основана на их специфической локализации [47].

Согласно классификации Блэка различают следующие классы полостей:

- Класс I. Полости, расположенные в ямках и фиссурах на жевательной поверхности моляров и премоляров, нёбной поверхности верхних резцов и в вестибулярной и язычной бороздах моляров, связанные с жевательной поверхностью.
- Класс II. Полости, расположенные на контактных поверхностях моляров и премоляров.
- Класс III. Полости, расположенные на контактных поверхностях резцов и клыков, которые не требуют удаления и восстановления режущего края.
- Класс IV. Полости, которые расположены на контактных поверхностях резцов и клыков с поражением угла и режущего края.
- Класс V. Полости в пришеечной области всех групп зубов.

С момента появления белого пятна и до возникновения кариозной полости проходит от 12 до 18 месяцев. Однако в некоторых случаях кариозная полость возникает в течение 2-3 месяцев [13]. Кариесная болезнь относится к категории заболеваний, по поводу которых пациенты поздно обращаются к врачу. Чаще всего это происходит на этапе появления очага – кариозного заболевания (КЗ). Жалобы на болезненность зубов появляются на этапе уже визуального определения меловидного пятна [98]. Г. Н. Пахомова (1982) установила, что с увеличением площади белого пятна увеличивается его глубина. При площади 3 мм^2 пятно достигает дентиноэмалевого соединения, а иногда выявляется в дентине [12]. Пациент может заметить сухость во рту, появление вязкой слюны, жажду. В начале заболевания может быть лишь неинтенсивная болезненность в области

каких–то определенных или неопределенных зубов. Может иметь место болезненность при приеме пищи, перемене температуры, эти ощущения исчезают после устранения раздражителя. Кариозные поражения становятся доступны обозрению, появляется заметная шероховатость, удерживающая красители, а при более позднем обращении - и сами полости [31, 98, 165].

В анамнезе у больного учитываются перенесенные или сопутствующие заболевания: гипотиреоз, болезнь Кашина – Бека, ревматизм, частые ОРЗ, гипацидные гастриты, атонические запоры, сердечные аритмии, склонность к гипертонии, сахарный диабет и т.д. [132]. Родственные браки, которые широко распространены в малых изолированных популяциях, служат одним из факторов, способствующих распространению наследственных болезней. Метод этнических групп применяются в стоматологии для выяснения патогенеза кариеса зубов [116].

Согласно литературным данным рассматривают 2 варианта механизма влияния общего состояния организма на зубы: через пульпу или через слюноотделение. На сегодняшний день нет убедительных доказательств, указывающих на влияние общих заболеваний на твердые ткани через пульпу уже сформированного зуба. Сформированная эмаль зуба – высокоминерализованная ткань, не имеющая нервных волокон и кровеносных сосудов, поддерживающая свой гомеостаз за счет гетероионного обмена с ротовой жидкостью [27]. Многие авторы высказывали мнение о том, что структурные свойства слюны, играют существенную роль не только в поддержании гомеостаза в полости рта, но и в сохранении поверхности эмали в таком состоянии, которая может противостоять кариозной атаке. В период влияния общих заболеваний могут произойти изменения в формировании и созревании твердых тканей зуба. Однако механизмы реализации этих важнейших в полости рта процессов не были детально исследованы до последнего времени [119, 91].

Поскольку зуб является целостным органом, для которого характерны все признаки органной физиологии, пульпа зуба рассматривается как

важнейший трофический центр, который обеспечивает жизнедеятельность других тканей зуба [98, 100].

В настоящее время морфологические особенности строения зубной эмали, как нормальной, так и патологически измененной, достаточно подробно изучены с применением методов электронной микроскопии и рентгеноструктурного анализа [48].

На поверхности эмали имеются участки, обладающие значительным количеством пор и элементов неупорядоченной структуры [78]. Вместе с тем, она очень хрупка, при значительной нагрузке могут возникнуть трещины, но этого не происходит благодаря поддерживающему слою дентина [33]. Эмаль – наиболее минерализованная ткань организма. Она на 95% состоит из минеральных веществ (гидроксиапатита, карбонатапатита, фторапатита и др.), на 1,2% - из органических веществ, 3,8% приходится на воду. В эмали нет клеток, эмаль не регенерирует [56].

Научные исследователи последних десятилетий [11] продемонстрировали, что только кариес эмали на стадии белого пятна представляет собой начальное поражение, способное к реминерализации [13].

Микроскопически в начальной стадии кариеса выявляется деминерализация эмали [182]: межпризменные пространства расширены, границы призм становятся нечеткими, распадаются с последующим образованием аморфного бесструктурного материала [54].

При гистологическом исследовании выделяют 3 стадии морфогенеза начального кариеса:

- первая стадия характеризуется деминерализацией и деструкцией межпризменного вещества с расширением межпризменных пространств и заселением их микроорганизмами;
- вторая стадия проявляется смещением эмалевых призм, нарушением упорядоченности в расположении призм;

- третья стадия характеризуется деминерализацией и деструкцией эмалевых призм с последующим заселением детрита микроорганизмами [10].

В случае развития дистрофических изменений одонтобластов и их гибели происходит снижение или остановка процессов реминерализации дентина, что лежит в основе прогрессирования кариеса [10].

Согласно подходу В. Б. Недосеко (2002) устойчивость зубов к кариесу определяется, главным образом, локализацией патологического процесса. Было установлено, что наиболее низкая минерализация имеет место на участках с дефектами развития эмали [48, 52].

При топографическом анализе поверхности визуально не измененной эмали у женщин 18-50 лет без патологии щитовидной железы с помощью зондовой атомно-силовой микроскопии и сканирующей электронной микроскопии отмечено изменение микрорельефа эмали зубов с кариозным процессом, обнаруживается увеличение диаметра эмалевых призм при гипотиреозе, а также утолщение, разрыхление, нарушение формы эмалевых призм и деформация дентина с разрушением канальцев в очагах кариеса при гипотиреозе [107]. При этом если в образцах контрольной группы выявлен достаточно ровный контур поверхности с немногочисленными порами, то при первичном гипотиреозе размер и количество последних увеличиваются, выявляются микротрещины эмали, расширение эмалевых призм, меняется соотношение минеральных компонентов эмали [90, 107].

Исследования французского патолога Реттере, некоторые исследования отечественных ученых подтверждают положение о непрерывной связи эмали с дентином. Кариес дентина включает в себе стадии среднего (СК) и глубокого кариеса (ГК) [79, 154]. При среднем кариесе процесс распространяется в глубину по ходу эмалевых призм, происходит разрушение эмали до эмалево–дентинной границы. Кариозная полость – это конусовидное образование, имеющее вершину, обращенную к полости зуба и основание, обращенное к его поверхности. Стенки полости плотные, отвесные, пигментированные [47]. Микроскопически дно и края

представлены зонами размягченного дентина, неизмененного дентина, прозрачного дентина, вторичного иррегулярного и третичного (заместительного, репаративного) дентина [10].

В зоне размягченного дентина (зона распада и деминерализации) обнаруживаются остатки разрушенного дентина и эмали с большим количеством микроорганизмов. Дентинные отростки одонтобластов подвергаются жировой дистрофии. Дентинные трубочки расширены и заполнены бактериями. Гидропическая дистрофия одонтобластов предшествует распаду отростков этих клеток. Наблюдется лизис органической матрицы дентина, который подвергается деминерализации. Бактерии проникают через дентино-эмалевую границу и попадают в дентинные трубочки. Дентинные трубочки разрушаются и распадаются на отдельные фрагменты. Происходит разрушение органической матрицы [10].

Образование зоны прозрачного дентина происходит в результате его гиперминерализации. Прозрачным дентин называется вследствие прозрачности или полупрозрачности на шлифах зоны дентина [43]. Под действием микроорганизмов происходит последовательное развитие дистрофических, некробиотических и некротических изменений, приводящих к распаду на отдельные фрагменты. Склероз дентина может быть патологическим и физиологическим. Наблюдается стеноз, облитерация, атрофия одонтобластов и нервных волокон, или напротив, процесс может начинаться с обызвествления отростка одонтобласта с последующей минерализацией [76]. Прозрачный дентин не успевает образоваться в случае быстропрогрессирующего кариеса [141, 143].

В кариозной полости на границе с пульпой одонтобласты формируют зону вторничного и третичного дентина. В дальнейшем происходит образование заместительного дентина в качестве компенсаторной реакции. Заместительный дентин закрепляет дно кариозной полости и предотвращает прогрессирование кариеса [172].

При глубоком кариесе происходит дальнейшее прогрессирование процесса с образованием каверны в размягченном дентине, при этом формируется зона разрушения твердых тканей зуба с образованием дефекта больших размеров. Моляры и премоляры в силу своеобразного анатомического строения корней бывают наиболее устойчивы в луночках альвеолярных отростков челюстей. После образования кариозного дефекта в их глубине формируется ниша для бактерий, ее дно обычно тонкое, при перфорации происходит вскрытие полости зуба [140].

Микроскопически в одонтобластах развиваются глубокие и необратимые дистрофические изменения по типу белковой гидропической дистрофии. Отмечается отек со скоплением отечной жидкости под слоем одонтобластов, отслойка их от подлежащих тканей. Дно дефекта образовано гиперминерализованным репаративным дентином, в котором выявлены изменения сосудов микроциркуляторного русла – полнокровие, стазы [38]. При глубоком кариесе наблюдается аутолиз, который выражается в постепенном размягчении, расплавлении и разжижжении тканей. В пульпе зуба развивается типичная воспалительная реакция с развитием отека, повышением фагоцитарной активности моноцитов, нейтрофилов и системы комплемента, появляется болевой синдром и нарушается функция [101]. Анализ литературных данных показал, что в основе неблагоприятных изменений зубов лежат процессы аутолиза и гниения. В результате этого происходит расщепление органических соединений, в основном белков зубных тканей под воздействием ферментов микробов. Главная роль в процессе гниения отводится микроорганизмам. Глубокий кариес осложняется пульпитом [29].

При исследовании структуры дентина при первичном гипотиреозе отмечено изменение формы и расширение дентинных трубочек, округлую на овальную, вытянутую, иногда, сливаются между собой. Однако при наличии кариеса выявлено уменьшение диаметра дентинных трубочек, что авторы

объясняют процессом склерозирования. Кроме того, в околопульпарном дентине патологии не было обнаружено [107].

У пациентов с первичным гипотиреозом выявлены истончение слоя цемента, его дегенеративные изменения и полная утрата цемента в верхней трети корня, что способствовало обнажению дентина и развитию пришеечного кариеса [90].

В зобноэндемических регионах, к которым относится и Ставропольский край, состояние здоровья населения ухудшается, что обусловлено большой распространенностью гипотиреоза [81]. При этом в патологический процесс вовлекается весь организм, в том числе и зубочелюстная система [50, 111, 131]. Для коррекции нарушений обмена веществ при гипотиреозе помимо заместительной терапии в эндокринологии в последнее время широкое распространение получили лекарственные препараты с антиоксидантными и антигипоксантными свойствами, что связанно с влиянием окислительного стресса и избытка продуктов свободного радикального окисления, а также дефицитом антиоксидантов [96]. Снижение содержания одного из естественных антиоксидантов приводит к нарушению всей антиоксидантной защиты в целом [59, 148, 209, 228].

Антиоксиданты могут нейтрализовать окислительное действие свободных радикалов и других веществ, в режиме монотерапии оказывают выраженное терапевтическое действие [4, 51, 170, 192].

Антиоксидантная система (АОС) контролирует и ограничивает свободнорадикальные процессы в организме [123]. Окислительно-восстановительные реакции лежат в основе ведущих метаболических процессов в организме. Среди них особую роль играют свободнорадикальные (СР) реакции, сопровождающиеся образованием перекисных соединений. Инициируют образование таких веществ свободные радикалы - молекулы или структурные фрагменты молекул [21, 23, 176, 177]. Многие из эффектов свободно радикальных процессов зависят начального уровня АО [20]. Антиоксидантная система является одним из защитных

механизмов организма. Она контролирует окислительно-восстановительные реакции в организме и нейтрализует свободно радикальные процессы. Свободные радикалы – это молекулы или структурные фрагменты молекул. Свободно радикальные реакции характеризуются образованием перекисных соединений. В организме человека существует антиоксидантная система, которая контролирует процессы образования и разрушения свободных радикалов и перекисное окисление липидов. Антиоксидантная система предотвращает развитие патологических процессов, деструкцию и гибель клеток. Антиоксидантная система – это комплекс физиологических защитных механизмов клетки [41, 133, 167].

АО называют также вещества растительного и животного происхождения, а также синтетические соединения, способные при химическом воздействии тормозить развитие свободно радикальных процессов. По механизму действия АО делятся на препараты прямого и непрямого действия.

АО помимо антиксидантного действия имеют широкий спектр других свойств (антистрессовые, адаптогенные и противоаллергические). Например, мексидол, применяемый в медицине, оказывает анксиолитические действие. АО модулируют активность мембраносвязанных [72, 85, 217, 184].

В настоящее время разработано большое количество препаратов, обладающих свойствами АО. Эти препараты малотоксичные, безопасны в применении, широко используются в клинической практике для лечения множества заболеваний [208, 219, 196]. В последние годы все большее внимание клиницистов привлекают водорастворимые синтетические АО: эмоксипин, мексидол и т.д.

Механизмы действия мексидола весьма разнообразные. Главным механизмом является антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие. Мексидол используется для лечения острых и хронических патологических процессов, а также для повышения резистентности

организма к воздействию различных патогенных и экстремальных факторов (гипоксия, стресс, интоксикация и т. д.) [26].

В качестве средств коррекции морфофункциональных показателей по степени убывающей терапевтической эффективности целесообразно применять мексидол. Данный препарат имеет высокую антирадикальную активность [4]. Мексидол является производным 3-оксипиридинов, обладает антигипоксическим и стрессопротективным действием [25]. Мексидол повышает резистентность организма к действию патогенных факторов, кислородозависимым патологическим состояниям. Он улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови [28, 74].

Мексидол является перспективным препаратом в лечении воспалительных и кариозных процессов полости рта, так как обладает не только АО действием, но и иммуномодулирующими свойствами [134]. Механизм лечебного действия мексидола также может быть связан с его способностью увеличивать пролиферативную активность клеток и стимулировать выработку стимулирующих факторов [5]. Мексидол хорошо зарекомендовал себя в стоматологии. Мексидол уменьшает кровоточивость и отек десен, улучшает регенераторные процессы в тканях полости рта. При применении мексидола на слизистой оболочке полости рта не возникают аллергические реакции. Все это позволяет снизить процент патологических осложнений [134, 80].

Для коррекции свободнорадикальной патологии предлагается определение общего антиоксидантного статуса сыворотки крови и назначение антиоксидантов – это патогенетически обоснованное решение [123].

Из вышесказанного можно сделать заключение, что при гипотиреозе в связи с расстройством аккумуляции микроэлементов в ткани щитовидной железы и нарушением микроэлементного состава в твердых тканях зубов, а также вследствие уменьшения содержания витаминов в организме для

профилактики кариеса рекомендуется назначение витаминов, диеты, содержащей минеральные соли и микроэлементы.

Большинство исследователей признает, что патогенетические механизмы возникновения кариеса сложны и изучены недостаточно [99]. Анализ вышеизложенного материала показывает, что эндокринные заболевания приводят к значительным изменениям как во всем организме, так и в полости рта. Наиболее выраженные изменения в твердых тканях зубов наблюдаются при гипотиреозе [24]. Ранняя диагностика гипотиреоза необходима для проведения профилактики и выбора правильного лечения. Комплекс необходимых лечебно–профилактических мероприятий должен включать: повышение резистентности твердых тканей зубов, восстановление функциональной активности ротовой жидкости, трофических процессов и увеличение резистентности слизистой оболочки полости рта [6].

Таким образом, за последние годы тиреодология обогатилась новой теоретической и практической информацией, которая раскрывает принципы функционирования эндокринных желез [137, 169]. Сохранение физиологической концентрации ТГ гормонов является важнейшим условием для нормального роста и развития всего организма, в том числе и зубо – челюстной системы. В последние годы зафиксировано большое количество больных с гипотиреозом, у которых наблюдается прогрессирование кариозного поражения зубов (61-88%).

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на экспериментальном и операционном материале. Экспериментальная часть работы выполнено на кафедре патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Эксперимент проведен на белых половозрелых крысах - самцах линии Вистар, массой 250-300 г. Крысы содержались в стандартных условиях вивария. Для кормления крыс использовали рацион для лабораторных животных в соответствии с ГОСТ р 50-58-92. Для экспериментального моделирования гипотиреоза на лабораторных животных производили операцию тотальной тиреоидэктомии (108 крыс). Из них 36 крыс - I экспериментальная группа, 36 крыс (II экспериментальная группа), которым в послеоперационном периоде вводили антиоксидант альфа-токоферол, 36 крыс (III экспериментальная группа), которым в послеоперационном периоде вводили антиоксидант мексидол. В качестве контроля использовали 36 крыс (контрольная группа), которым операция тиреоидэктомии не проводилась и антиоксиданты не вводили. Операция тиреоидэктомия проводилась под общим обезболиванием с использованием золетил-100 в дозе 1,5 мг/100 г веса и миорелаксанта ксилазина гидрохлорида 3 мг на 1 кг массы тела животного. Препараты вводили внутримышечно. Предварительная премедикация проводилась препаратами атропин, димедрол, пропериdол. После премедикации лабораторное животное фиксировали к операционному столу брюшком кверху. Депиляционной мазью удаляли шерсть на передней поверхности шеи, обрабатывали форисептом. Скальпелем проводили разрез кожи строго по передней линии длиной 2,5-3 см на 5 мм ниже яремной вырезки. Пинцетом раздвигали фасцию, обнажая мышцы шеи. Двумя пинцетами по средней линии разделяли мышцы шеи, не нарушая их целостности, обнажали трахею. Обе доли щитовидной железы плотно

примыкали к трахее. Сначала удаляли правую долю, а затем левую долю и перешеек. На поверхности каждой доли были видны округлые образования (паращитовидные железы), которые аккуратно отслаивали от щитовидной железы. Захватив глазным пинцетом нижний конец правой доли с помощью второго пинцета постепенно отслаивали ее от трахеи. Затем отслаивали перешеек и левую долю. Во избежание кровотечения перевязывали сосуды. После удаления щитовидной железы мышцы шеи возвращали в исходное положение. Кожный разрез ушивали узловыми швами. Рану обрабатывали слабым раствором метиленового синего. При проведении эксперимента были соблюдены международные рекомендации Европейской конвенции по защите позвоночных животных.

Крыс выводили из эксперимента на 5-е, 7-е, 14-е, 21-е, 35-е и 60-е сутки. Подопытные лабораторные животные были разделены на 3 группы (Таблица 1).

Антиоксидант альфа-токоферол ацетат вводили в дозе в дозе 10 мг на 1кг массы тела внутримышечно. Мексидол вводили в дозе 25 мг на 1 кг массы тела внутримышечно. В послеоперационном периоде проводили тщательное наблюдение за лабораторными животными. Оценивали состояние кожи слизистых оболочек, шерстяного покрова, поведение крыс и их аппетит.

Для гистологического исследования проводили забор зубов крыс. Зубы фиксировали в 10% забуференном растворе нейтрального формалина, затем проводили декальцинацию трихлоруксусной кислотой. Для декальцинации использовали 5-10% водный раствор трихлоруксусной кислоты с добавлением 20% раствора формалина. Продолжительность декальцинации составила в среднем 4-7 дней. Декальцинирующую жидкость меняли каждые 24 часа и одновременно проверяли препаровальной иглой степень декальцинации объектов. Когда зубы становились мягкими и эластичными препаровальная игла легко проходила сквозь ткань зуба. После декальцинации материал промывали в 95% спирте в течение 4 дней. Спирт

меняли ежедневно. Декальцинация с трихлоруксусной кислотой является более щадящей по сравнению с другими методами. После завершения декальцинации зубы промывали в 96 градусном спирте в течении 3-4 дней, затем заключали в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизон, толуидиновым синим, по Маллори в модификации Гейденгайна, проводили ШИК-реакцию для гистохимической идентификации углеводов.

Таблица 1. Распределение экспериментального материала по группам

№ /п	Наименование группы	Количество лабораторных животных	Сроки наблюдения в сутках
1.	Контрольная группа	36	5, 7, 14, 21, 28, 35, 60
2.	I экспериментальная группа крыс, которым проведена операция тиреоидэктомия	36	5, 7, 14, 21, 28, 35, 60
3.	II экспериментальная группа крыс, которым в послеоперационном периоде вводили антиоксидант альфа-токоферол.	36	5, 7, 14, 21, 28, 35, 60
4	III экспериментальная группа крыс, которым в послеоперационном периоде вводили мексидол	36	5, 7, 14, 21, 28, 35, 60
	Итого	144	

Проведено исследование рельефа поверхности зубов крыс с использованием сканирующего зондового микроскопа Nanoeducator II (НТ-МДТ, Россия). В сканирующем зондовом микроскопе исследование рельефа поверхности мембраны проводилось с помощью специальным образом приготовленных микрозондов в полуконтактном режиме с применением «ошибки рассогласования». Методом атомно-силовой микроскопии в режиме 3D были получены трехмерные изображения призм эмали.

Готовые к исследованию образцы изучались при помощи метода атомно-силовой микроскопии с использованием сканирующего зондового микроскопа «Интегра Прима» (НТ-МДТ, Россия). Местом проведения исследования является НОЦ «Фундаментальные проблемы диагностической медицины» ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет». Перед помещением образца в атомно-силовой микроскоп проводилось предварительное выделение области в оптическом микроскопе при увеличении 40х0,65. Далее, используя стеклорез, выделяли отмеченную зону и помещали образец на предметный столик сканирующего зондового микроскопа. Использовался режим контактной атомно-силовой микроскопии с применением кантилевера NSG 10 фирмы NT-MDT.

Проведено патогистологическое исследование операционного материала зубов, полученного у 78 больных с кариесом. Женщины составили 42 человека (53,8%), мужчины – 36 человек (46,2%). Возраст больных колебался от 21 года до 50 лет, средний возраст составил 37,9±0,03.

Операционный материал разделён на 3 группы: I группу (группа сравнения) составили 26 зубов, удалённых по поводу кариеса без гипотиреоза, II группу составили 26 зубов, удалённых по поводу кариеса у больных с гипотиреозом, III группу составили 26 зубов, удалённых по поводу кариеса у больных с гипотиреозом и комплексным лечением с применением антиоксидантов (Таблица 2).

При проведении исследования соблюдались этические принципы, обозначенные Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (1964). Первичный гипотиреоз устанавливался врачом-эндокринологом согласно диагностическому алгоритму, определению уровня гормонов: ТТГ и свободного T_4, полученным данным клинического исследования, УЗИ. При субклиническом течении первичного гипотиреоза (ТТГ 4,0 – 10,0 мЕд/л + св. T_4 в норме) проводилась заместительная терапия, пациенты находились на диспансерном наблюдении (II и III группа больных). В качестве антиоксидантов использовали альфа-токоферол в дозе 10 мг в сутки и мексидол в дозе 600 мг в сутки (по 2 таблетки 3 раза в сутки). Курс лечения составил 30 дней. В III группе наряду с гормональной терапией использовали антиоксиданты для выявления их протекторного влияния на ткани зуба. Каждый пациент был проинформирован о проводимом научном исследовании.

Проводили отбор зубов больных с кариесом на фоне гипотиреоза. Подбор пациентов гипотиреозом осуществляли согласно критериям включения и исключения. Критерии включения: возраст больных от 21 года до 50 лет, диагноз первичный гипотиреоз (субклиническое течение, заместительная терапия), подтвержденный объективными методами исследования, длительность течения заболевания не менее 1-го года, диспансерное наблюдение у эндокринолога, согласие пациента на проведение исследований. Критерии исключения – возраст больных младше 21 года и старше 50 лет, наличие эндокринной патологии, исключая первичный гипотиреоз, онкологическая патология, прием гормональных препаратов (кроме L-тироксина), в том числе оральных контрацептивов, беременность, лактация, отказ больного от проведения научных исследований на любом этапе.

Зубы пациентов были удалены по ортодонтическим и пародонтологическим показаниям, фиксировались в 10% забуференном растворе нейтрального формалина, затем проводили декальцинацию,

проводку, заливку в парафин и окраску описанным выше стандартным способом.

Исследованы первые большие коренные зубы (моляры) верхней челюсти (15), нижней челюсти (10), вторые большие коренные зубы (моляры) верхней челюсти (16), нижней челюсти (10), малые коренные зубы (премоляры) верхней челюсти (10) и нижней челюсти (17), резцы верхней челюсти (4), клыки верхней челюсти (3).

Таблица 2. Распределение операционного материала по группам.

	I группа	II группа	III группа	Всего
Количество случаев	26 33,3%	26 33,3%	26 33,3%	78 100%

Проведено комплексное морфометрическое исследование гистологических микропрепаратов зубов экспериментального и операционного материала, а также контрольной группы. Для максимальной объективизации количественно-качественных показателей использован метод компьютерной микрофотометрии. В комплекс морфометрических исследований включены следующие параметры:

1. Толщина эмали коронковой части зуба.
2. Толщина дентина коронковой части зуба.
3. Толщина предентина коронковой части зуба.
4. Толщина цемента корня зуба.
5. Ширина просвета дентинных канальцев.
6. Толщина пульпы коронковой части зуба.
7. Площадь ядер одонтобластов коронковой части зуба.
8. Площадь одонтобластов.

Проводили микрофотосъемку гистологических микропрепаратов с помощью микроскопа Leica DM 1000, фотодокументирование осуществляли

цифровой камерой DFC 420 с программным обеспечением ImageScope M. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ: Microsoft Office Excel 2017 (Microsoft, США), Statistica 6, (StatSoft, lnc, США). В зависимости от характера данных использовали ранговый однофакторный дисперсионный анализ Краскела - Уоллиса в сочетании с апостериорными критериями Дана (множественные сравнения для выборок разного объема); непараметрический U- критерий Манна-Уитни. Для проверки распределения на нормальность использовали критерии Шапиро-Уилка. Статистически значимыми расценивались изменения при $p<0,05$, рассчитывали 95 % доверительный интервал d - Коэна [110].

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Анализ экспериментального материала

В послеоперационном периоде крысы контрольной группы были активными. На коже патологические изменения не обнаружены. Слизистые оболочки гладкие, блестящие, светло – розового цвета. Шерстяной покров не изменен. Аппетит хороший.

У крыс I экспериментальной группы, которым была проведена операция тиреоидэктомия и антиоксиданты не вводили в первые 14 суток оставались активными с хорошим аппетитом. Шерстяной покров был без изменений. На 15 сутки у крыс появились вялость, сонливость, снижение аппетита. На 21-е сутки наблюдались отёчность лапок и хвоста, а также единичные мелкоточечные кровоизлияния в области хвоста. На 28-е сутки отмечалось потускнение шерстяного покрова, кровоизлияния на коже, шеи и головы. На 35- сутки у подопытных животных шерсть потускнела, стала серой и ломкой, появились участки облысения, усилился отёк хвоста и лапок, на коже выявлено множество мелкоточечных геморрагий. На 60-е сутки у лабораторных животных отмечалась сонливость, значительное ухудшение аппетита, выраженная гиподинамия, гиперкератоз, кожа отечная с множественными геморрагиями и наличием трещин.

У крыс II экспериментальной группы, которым проведена операция тиреоидэктомия и в послеоперационном периоде им вводили ежедневно антиоксидант а- токоферол были активными в первые 20 дней, слизистые оболочки и кожа не изменены, аппетит хороший, шерстяной покров без изменений. На 21- сутки у подопытных животных появилась сонливость, небольшая гиподинамия и снижение аппетита. На 28- сутки обнаружено потускнение шерстяного покрова и небольшая отёчность лапок. На 35 – сутки появился отёк кожи, слизистых оболочек, лапок и хвоста, усилилась сонливость и гиподинамия, местами выпадала шерсть, обнаружены единичные кровоизлияния на хвосте. Гиперкератоз и трещины на коже не

обнаружены. На 60–е сутки описанные изменения стали более интенсивными.

У лабораторных животных III экспериментальной группы при ежедневном введении мексидола в послеоперационном периоде в первые 28 суток патологические изменения не выявлены. Первые проявления гипотиреоза обнаружены на 30-е сутки, отмечено снижение аппетита, сонливость, гиподинамия, потускнение шерсти. На 35-е сутки к описанным выше признакам присоединился отек лапок и хвоста. На 60-е сутки отек усилился и обнаружены единичные кровоизлияния на хвосте. У этих подопытных животных шерсть не выпадала, очагов облысения не было. Гиперкератоз и трещины на коже не обнаружены.

Таким образом, при использовании антиоксиданта альфа-токоферол первые признаки гипотиреоза появились позже (на 21-е сутки), чем у крыс I экспериментальной группы, а выраженные признаки гипотиреоза на 35 сутки и были менее выражены. При использовании мексидола первые признаки гипотиреоза появились через 28-30 суток, развернутая картина гипотиреоза на 60-е сутки. У крыс III экспериментальной группы шерсть не выпадала, очаги облысения отсутствовали, гиперкератоз и трещины на коже не обнаружены.

Сравнительный анализ поведения подопытных животных, их активности, аппетита, состояния кожи, слизистых оболочек и шерстяного покрова выявил протекторное действие антиоксидантов при гипотиреозе. Наилучшие показатели обнаружены при применении мексидола. При определении уровня тиреоидных гормонов в крови крыс выявлены следующие результаты (Таблица 3).

Таблица 3. Показатели уровня тиреоидных гормонов в крови крыс при экспериментальном гипотиреозе в динамике

Виды гормонов	Сроки эксперимента (сутки)						
	контроль	7-е	14-е	21-е	28-е	35-е	60-е
Тироксин (Т4)	19,7± 0,03	17,5± 0,02	11,4± 0,04*	7,2± 0,03*	6,5± 0,02*	4,2± 0,03*	3,4± 0,04*
Трийодти-ронин (Т3)	9,5± 0,02	8,6± 0,01	6,2± 0,03*	4,7± 0,02*	3,6± 0,03*	3,0± 0,02*	2,7± 0,03*
Тиреотроп-ный гормон (ТТГ)	0,1± 0,02	0,14± 0,01	0,18± 0,04*	0,21± 0,03*	0,25± 0,01*	0,28± 0,02*	0,3± 0,01*

Примечание: статистическая значимость различий с контрольным материалом обозначена *p<0,05.

Анализ показателей (Таблица №3) показал, что при гипотиреозе происходит понижение уровня гормона тироксина (Т4) в сыворотке крови крыс до 3,4±0,04 ммоль/л (в норме 19,7±0,03 ммоль/л).

Понижение уровня тироксина начинается с 7-х суток, наибольшее понижение отмечено на 14-е сутки. Уровень гормона трийодтиронина (Т3) понижается в крови крыс при экспериментальном гипотиреозе до 2,7±0,03 ммоль/л (в норме 9,5±0,02 ммоль/л).

Тиреотропный гормон (ТТГ) при гипотиреозе в крови у крыс достоверно повышается до 0,3±0,01 ммоль/л (в норме 0,1±0,02 ммоль/л). Наибольшее повышение ТТГ отмечено на 21-е сутки.

3.2. Динамика патолого-анатомических изменений в твердых тканях зуба при экспериментальном гипотиреозе

В контрольной группе при гистологическом исследовании продольного среза зуба определяются твердые ткани: эмаль, дентин, цемент и мягкая часть зуба - пульпа (Рисунок 1).

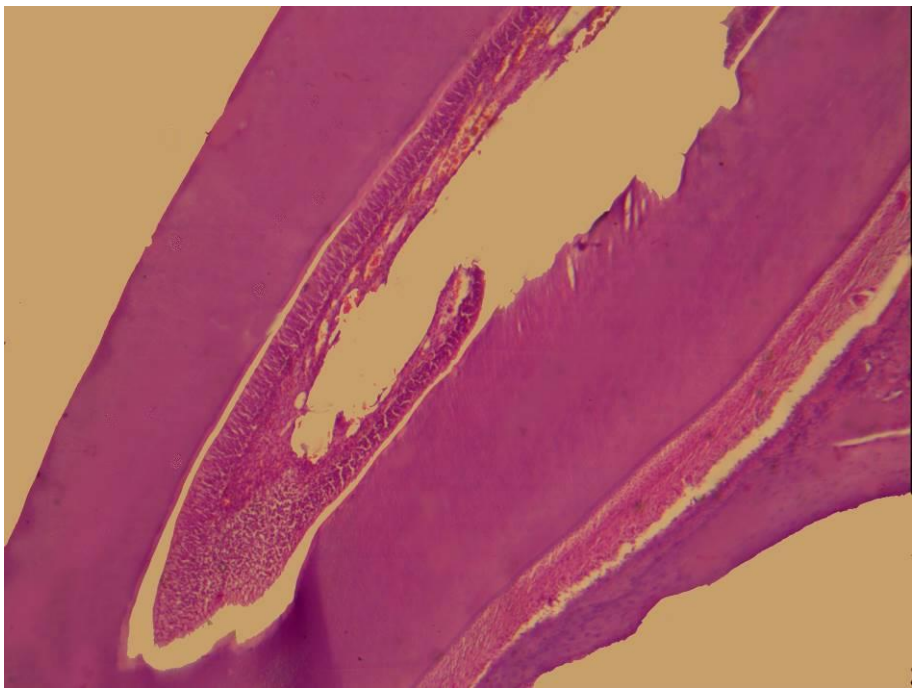

Рисунок 1. Строение зуба крысы в контрольной группе (общий вид).
Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х100.

Эмаль состоит из эмалевых призм, образованных тонкой фибриллярной сетью, в которой располагаются кристаллы гидрооксиаппатита. Эмалевые призмы формируют пучки, которые имеют извитой вид и располагаются перпендикулярно к поверхности дентина. Между эмалевыми призмами определяется склеивающее вещество (Рисунок 2).

Эмаль располагается на коронке зуба. Эмаль сверху покрыта кутикулой, которая хорошо выражена на боковых поверхностях зуба.

Дентин располагается в области коронки, шейки и корня зуба. Дентин состоит из основного вещества и дентинных канальцев (Рисунок 3).

Дентин состоит из основного вещества и дентинных канальцев. В основном веществе дентина определяются коллагеновые фибриллы, которые формируют пучки. Коллагеновые пучки располагаются радиально и тангенциально, а между ними располагаются мукопротеины. На продольных срезах зуба в контрольной группе четко выделяются слои дентина: наружный (плащевой), внутренний (околопульпарный). На периферии дентина видны полости, которые представляют собой необызвествленные участки, т. е. интерглобулярные пространства.

Рисунок 2. Эмалевые призмы зуба крысы в контрольной группе.
Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х100.

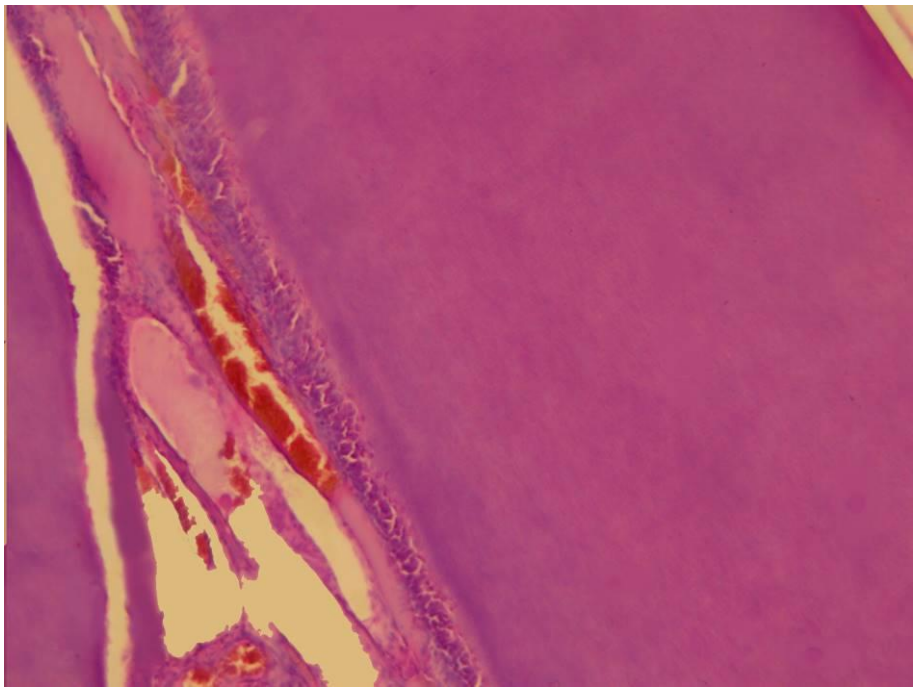

Рисунок. 3. Дентин зуба крысы в контрольной группе.
Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х100.

Дентинные канальцы начинаются на внутренней поверхности дентина, расходятся в виде веера и заканчиваются на наружной поверхности дентина. В дентинных канальцах располагаются отростки дентинобластов,

(одонтобластов) и тканей жидкости. Пространство между дентином и одонтобластами (предентин) представлено необызвествленным дентином.

Цемент располагается в области шейки и корня зуба. При гистологическом исследовании выявлено 2 вида цемента: клеточный и бесклеточный. В клеточном цементе определяются коллагеновые волокна и клетки цементоциты. Бесклеточный цемент представлен коллагеновыми волокнами и аморфным склеивающим веществом (Рисунок 4).

Твердые ткани зуба тесно связаны с пульпой, которая состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани. В периферическом слое пульпы определяются клетки дентинобласты или одонтобласты. (Рисунок 5).

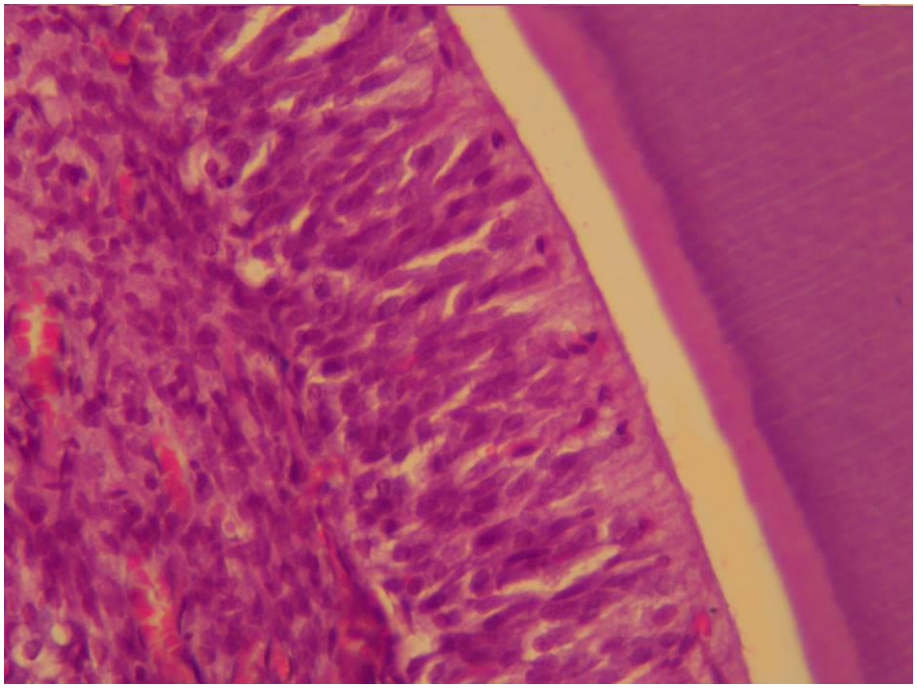

Рисунок 4. Цемент зуба крысы в контрольной группе.
Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х400.

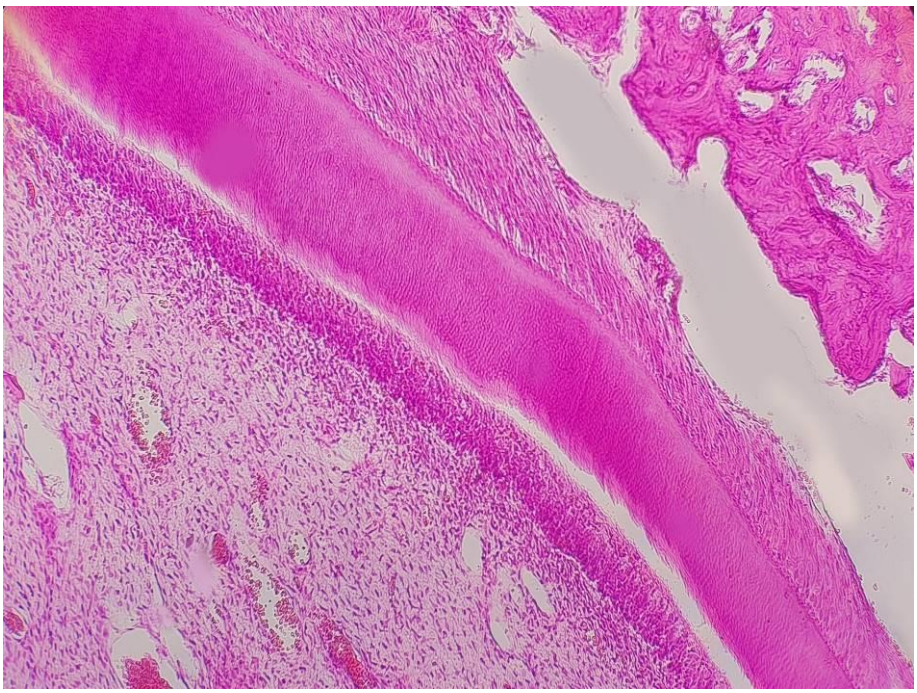

Рисунок. 5. Слой одонтобластов в периферическом слое пульпы зуба крысы (контрольная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х100.

Одонтобласты грушевидной формы, многоотростчатые с базофильной цитоплазмой. Ядро клетки располагается базально. У одонтобласта имеется длинный отросток, который отходит от апикальной части клетки и входит в дентинный каналец.

При морфометрическом исследовании зубов лабораторных животных было определено, что толщина эмали в контрольной группе составила 3500±3,6 мкм, толщина дентина 614,2 ± 27,5 мкм, предентина – 26,92±1,1 мкм, пульпы 925, 8±38,33 мкм, ширина просвета дентинных канальцев – 4,717±0,07 мкм, толщина цемента составила 204,7+-9,2 мкм (Таблица 4).

Таблица 4. Показатели морфометрического исследования зубов крыс I экспериментальной группы

Сутки	Толщина эмали (мкм)	Толщина дентина (мкм)	Толщина предентина (мкм)	Толщина цемента (мкм)	Толщина пульпы (мкм)	Ширина просвета дентинных канальцев (мкм)
Контроль	3500,0± 3,6	614,2± 27,51	26,92± 1,1	204,7± 9,2	925,8± 38,33	4,71± 0,07
7 сутки	3462,0± 4,2	587,1± 46,82	26,24± 1,11	195,7± 15,6	905,1± 35,42	4,4± 0,07
14 сутки	3327,0± 5,4	529,4± 17,26	24,21± 0,63	176,5± 5,8	891,1± 39,16	3,67± 0,05
21 сутки	3100,2± 3,7*	472,7± 19,45*	23,83± 0,6*	157,6± 6,5*	822,6± 38,15*	3,41± 0,06*
28 сутки	2806,5± 4,6*	468,1± 17,9*	22,78± 0,4*	156,0± 6,0*	776,5± 39,97*	3,36± 0,07*
35 сутки	2700,0± 4,3*	425,9± 19,66*	17,91± 0,93*	142,0± 6,6*	581,4± 37,28*	3,15± 0,08*
60 сутки	2130,2± 6,2*	334,3± 25,54*	13,59± 0,7*	111,4± 8,5*	313,5± 29,76*	2,52± 0,06*

Примечание: статистическая значимость различий с более ранним сроком взятия материала: * - $p<0,05$.

Результаты морфометрического исследования одонтобластов представлены в Таблице 5.

Таблица 5. Показатели морфометрического исследования одонтобластов I экспериментальной группы

	Контроль	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	28-е сутки	35-е сутки	60-е сутки
Площадь одонтобластов	180,0± 0,03	174,0± 0,04	168,0± 0,03	146,0± 0,02*	127,0± 0,02*	102,0± 0,02*	98,0± 0,03*
Площадь ядер одонтобластов	17,0± 0,06	17,0± 0,06	16,5± 0,03	16,2± 0,04*	15,5 ± 0,03*	15,1± 0,02*	14,8± 0,05*
Ядерно-цитоплазматическое отношение	0,35± 0,02	0,34± 0,01	0,33± 0,02	0,33± 0,01*	0,33 ± 0,01*	0,32± 0,03*	0,31± 0,01*

Примечание: статистическая значимость различий с более ранним сроком взятия материала: * - $p<0,05$.

На 7-е сутки эксперимента в твердых тканях зуба структурные изменения не обнаружены. В эмали зуба сохраняются четкие контуры эмалевых призм. Целость эмалевой кутикулы не нарушена. Дентинные канальцы ровные, просветы их не расширены. В цементе среди бесклеточного вещества четко определяются коллагеновые волокна и цементоциты. Одонтобласты без патологических изменений. В пульпе зуба выявлены гемодинамические нарушения в виде полнокровия вен, эритростазов и диапедезных кровоизлияний, а также отека периваскулярных пространств (Рисунок 6).

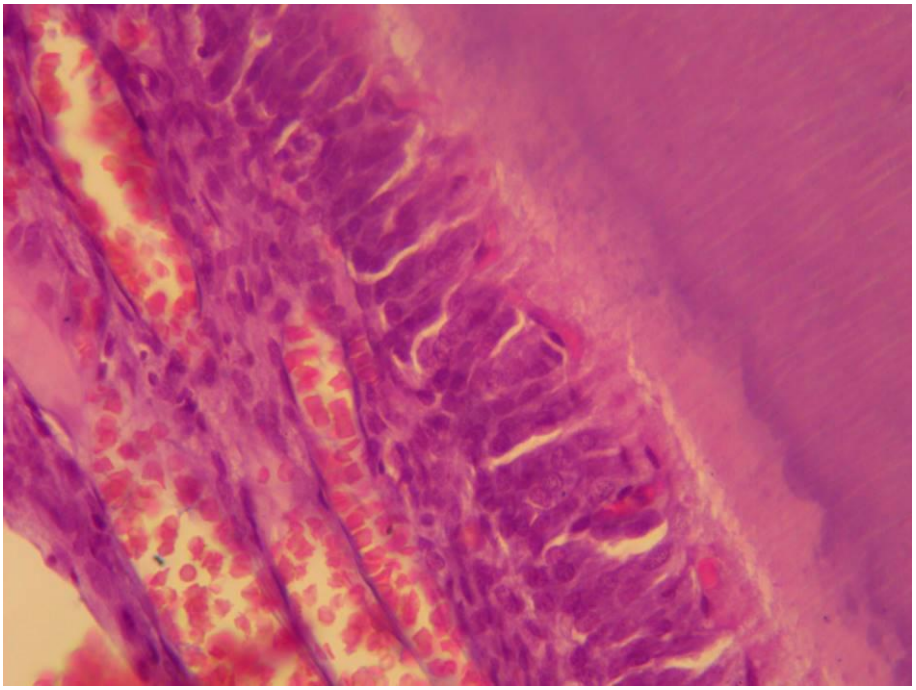

Рисунок 6. Полнокровие вен и отек пульпы зуба крысы (7-е сутки, I экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х400.

При морфологическом исследовании толщина эмали составила 3462,0±4,2 мкм, толщина дентина 587,1 ± 46,82 мкм, толщина предентина 26,24 ± 1,11 мкм, толщина пульпы 905,1 ± 35,42 мкм, ширина просвета дентинных канальцев 4,44 ± 0,07 мкм, толщина цемента 195,7±15,5 мкм, структура цемента не нарушена (Таблица 4).

На 14-е сутки структурные изменения в эмали, дентине и цементе не выявлены. В цитоплазме отдельных одонтобластов обнаружены мелкие

вакуоли, содержащие тканевую жидкость. Цитоплазма одонтобластов вакуолизирована, развиваются признаки гидропической дистрофии (Рисунок 7).

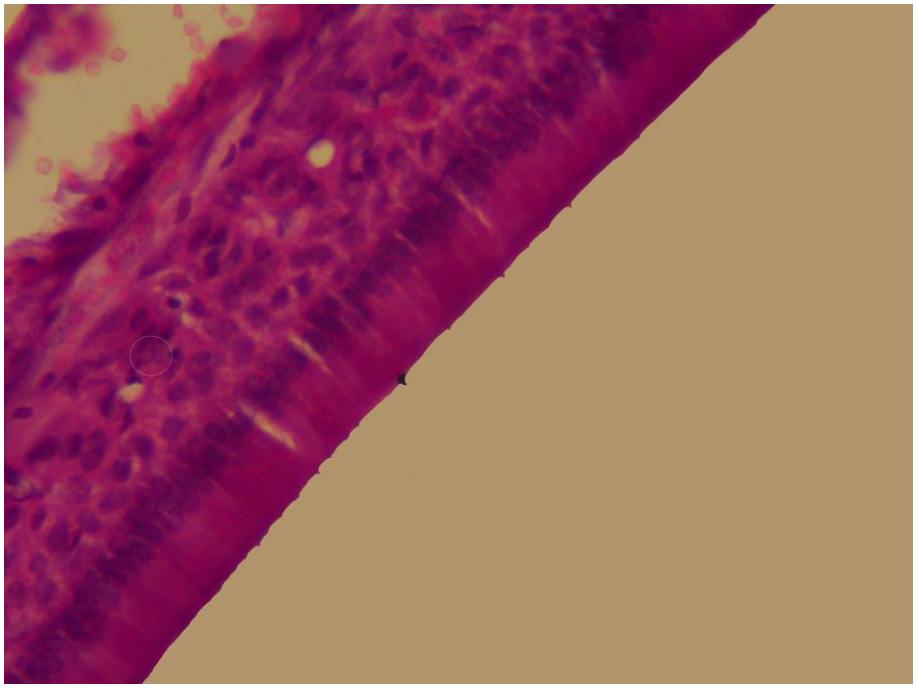

Рисунок 7. Дистрофические изменения одонтобластов зуба крысы (14- е сутки, I экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х400.

В пульпе зуба нарастает интенсивность гемодинамических нарушений, отек становится более интенсивным и распространяется почти на половину пульпы. Имеются множественные диапедезные кровоизлияния.

При морфометрическом исследовании толщина эмали составила 3327,0±5,4 мкм, толщина дентина 529,4 ± 17,26 мкм, толщина предентина 24,21 ± 0,63 мкм, толщина пульпы 891,1 ± 39,16 мкм, ширина просвета дентинных канальцев 3,673 ± 0,05 мкм, толщина цемента 176,5±5,8 мкм (Таблица 4) (Рисунок 8).

На 21-е сутки в эмали зуба между призмами появляются очажки распада межпризменного вещества с образованием узких щелей. Эмалевые призмы частично теряют компактность расположения, уменьшаются размеры эмалевых призм. Описанные изменения в эмали носят очаговый характер, что приводит к неравномерной стертости рисунка (Рисунок 9).

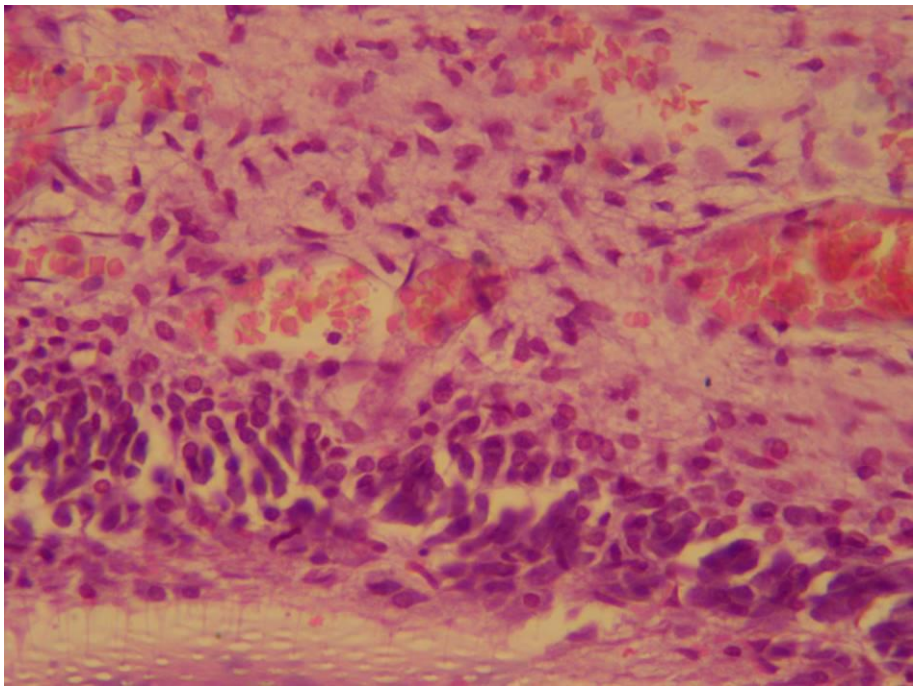

Рисунок 8. Множественные диапедезные кровоизлияния и интенсивный отек пульпы зуба крысы (14- е сутки, I экспериментальная группа).
Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х400.

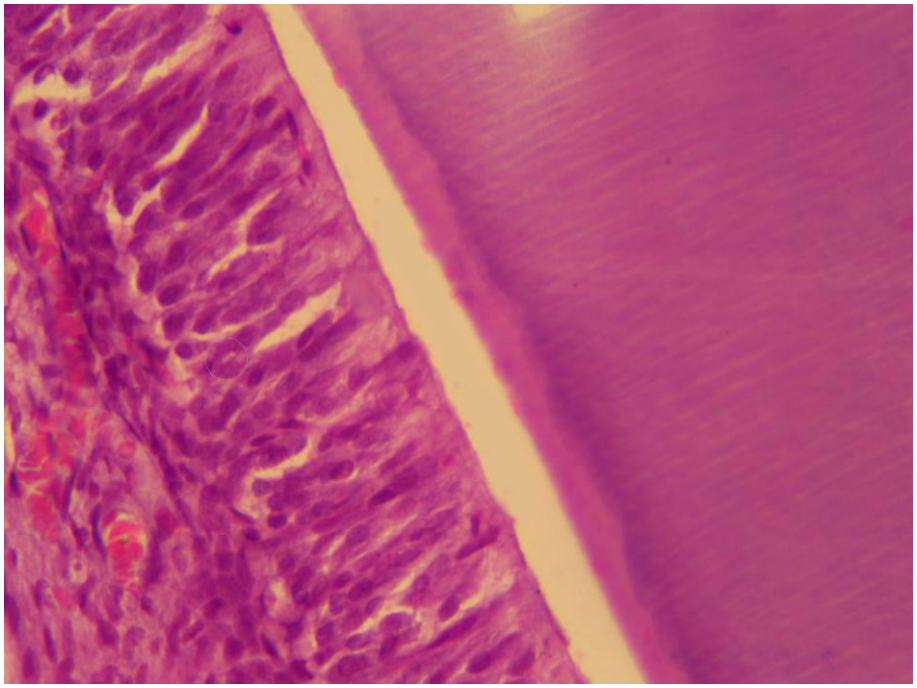

Рисунок 9. Неравномерная стертость рисунка эмалевых призм зуба крысы (21-е сутки, I экспериментальная группа).
Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х400.

В предентине отмечается стертость рисунка, просветы дентинных канальцев местами расширены. В цитоплазме одонтобластов определяются многочисленные вакуоли (Рисунок 10).

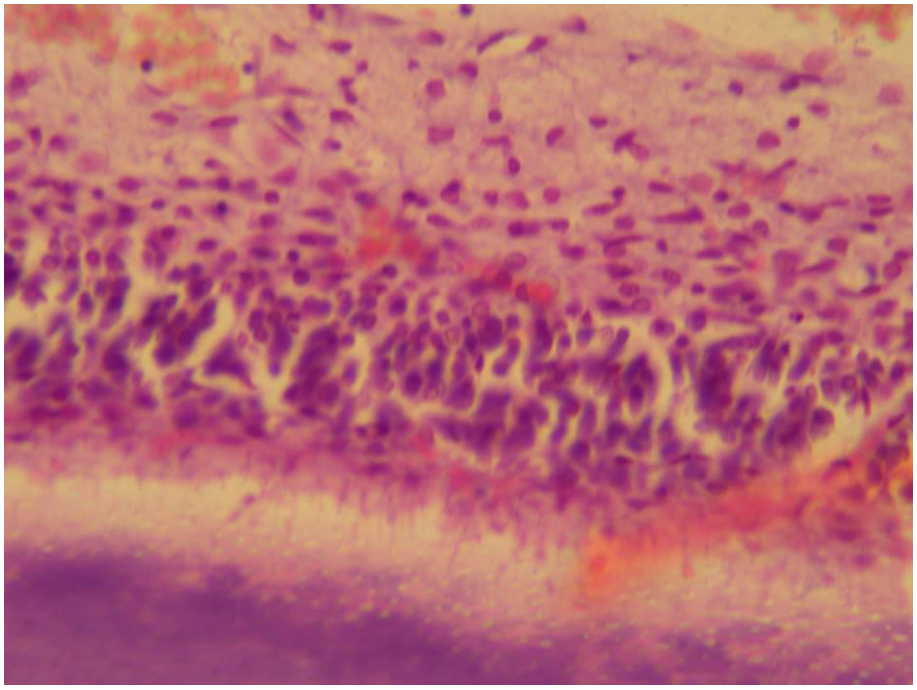

Рисунок 10. Множественные крупные вакуоли в цитоплазме одонтобластов зуба крысы (I экспериментальная группа).
Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х400.

Увеличивается число одонтобластов с признаками гидропической дистрофии. Местами под слоем одонтобластов накапливается отечная жидкость (Рисунок 11).

В цементе зуба обнаружены очаги просветления и мелкие участки начинающегося цементолиза. В клеточном цементе обнаружены признаки гидропической дистрофии цементоцитов.

В пульпе зуба определяются гемодинамические нарушения, распространенный умеренный отек, набухание и распад основного вещества с накоплением гликозаминогликанов и участками метахромазии (Рисунок 12).

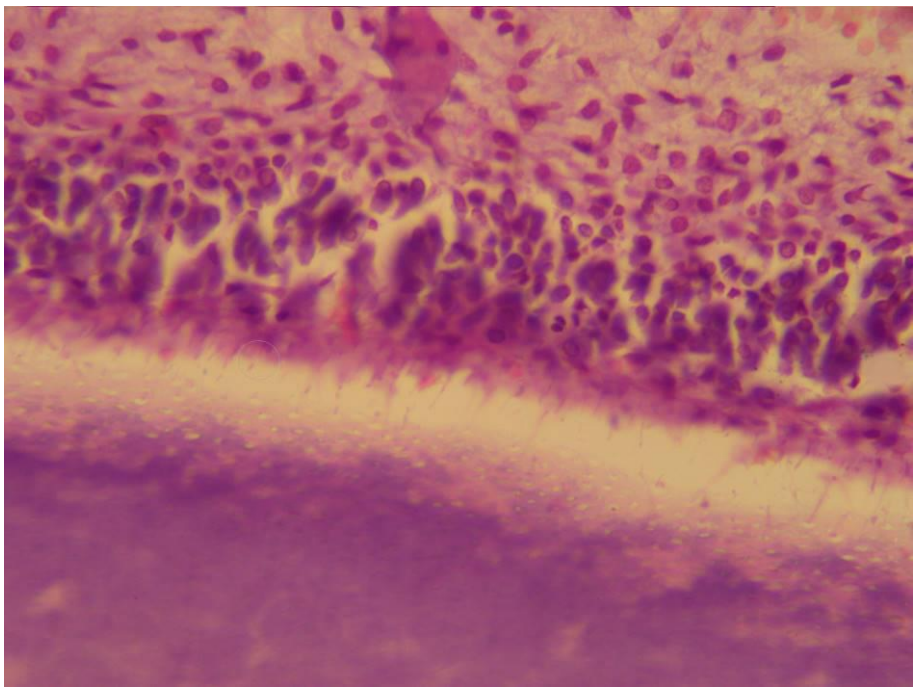

Рисунок 11. Участки отека вокруг одонтобластов зуба крысы (21-е сутки, I экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х400.

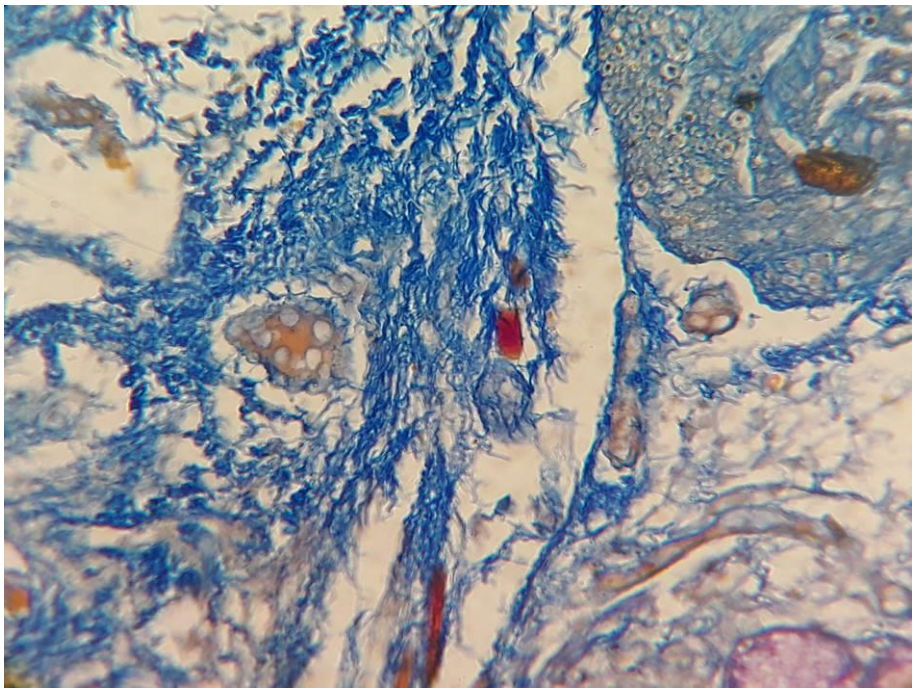

Рисунок 12. Накопление гликозаминогликанов в пульпе зуба крысы (21-е день, I экспериментальная группа).

Окраска: по Маллори. Ув. х100.

При окраске пикрофуксином выявляются хаотично и параллельно расположенные коллагеновые волокна в пульпе зуба (Рисунок 13).

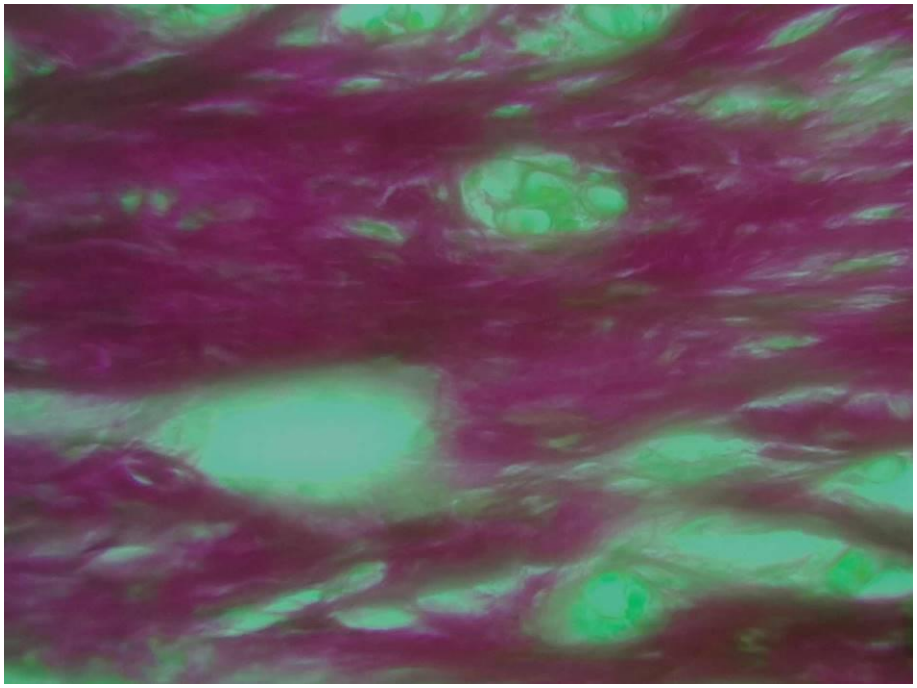

Рисунок 13. Расположение коллагеновых волокон в пульпе зуба крысы (21-е сутки, I экспериментальная группа).

Окраска: пикрофуксином по Ван Гизон. Ув. Ув. х400.

При морфометрическом исследовании толщина эмали составила 3100,2±3,7 мкм, толщина дентина 472,7 ± 19,45 мкм, толщина предентина 21,83 ± 0,6 мкм, толщина пульпы 822,6 ± 38,15 мкм, ширина просвета дентинных канальцев 3,41 ± 0,06 мкм, толщина цемента 157,6±6,5 мкм (Таблица 4).

На 28-е сутки обнаружены признаки деминерализации и распада межпризменного вещества, увеличиваются щели между эмалевыми призмами. Отмечается вакуолизация, сморщивание и дистрофические изменения эмалевых призм (Рисунок 14).

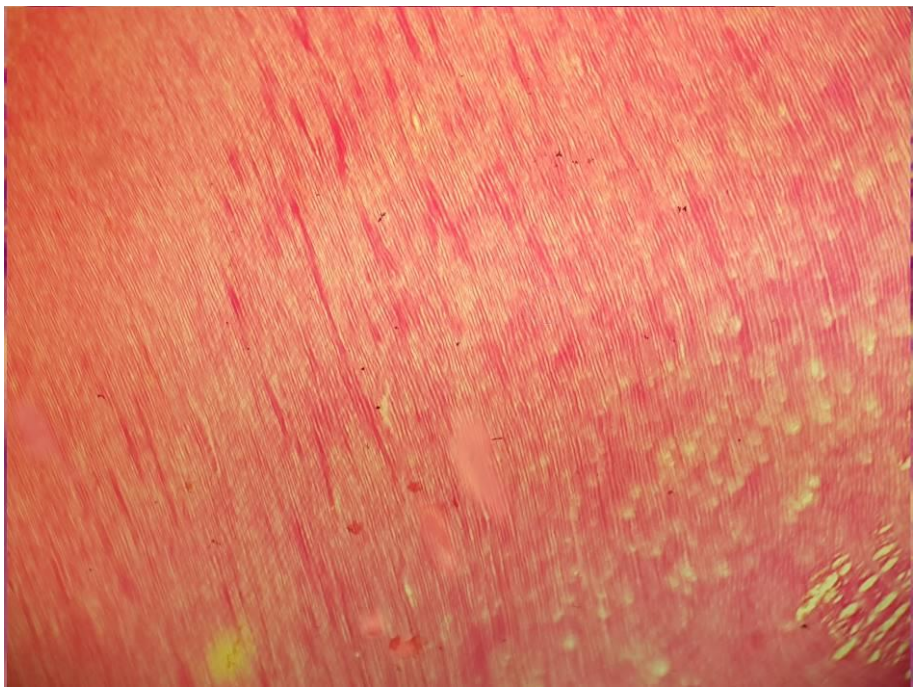

Рисунок 14. Межпризменные щели в эмали зуба крысы (28-е сутки, I экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х100.

В дентине отмечается расширение канальцев, распад основного вещества с образованием щелей между канальцами (Рисунок 15).

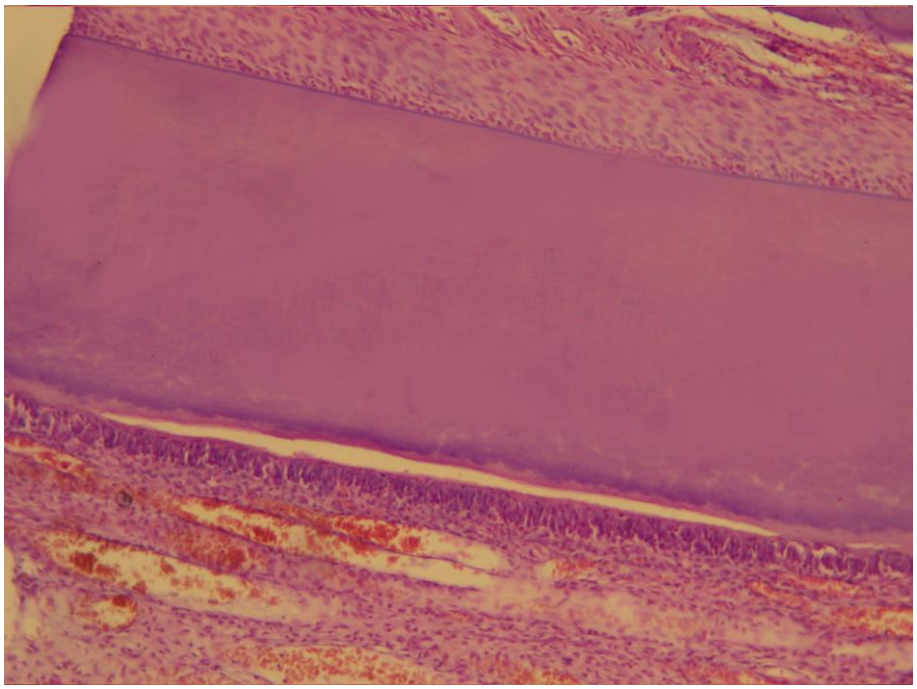

Рисунок 15. Расширение канальцев в дентине зуба крысы (I экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х100.

В цитоплазме одонтобластов обнаружены многочисленные вакуоли, местами наблюдается баллонная дистрофия. В слое одонтобластов определяется отечная жидкость, происходит сдавление одонтобластов, деформация и атрофия, неравномерная толщина и истончение предентина (Рисунок 16).

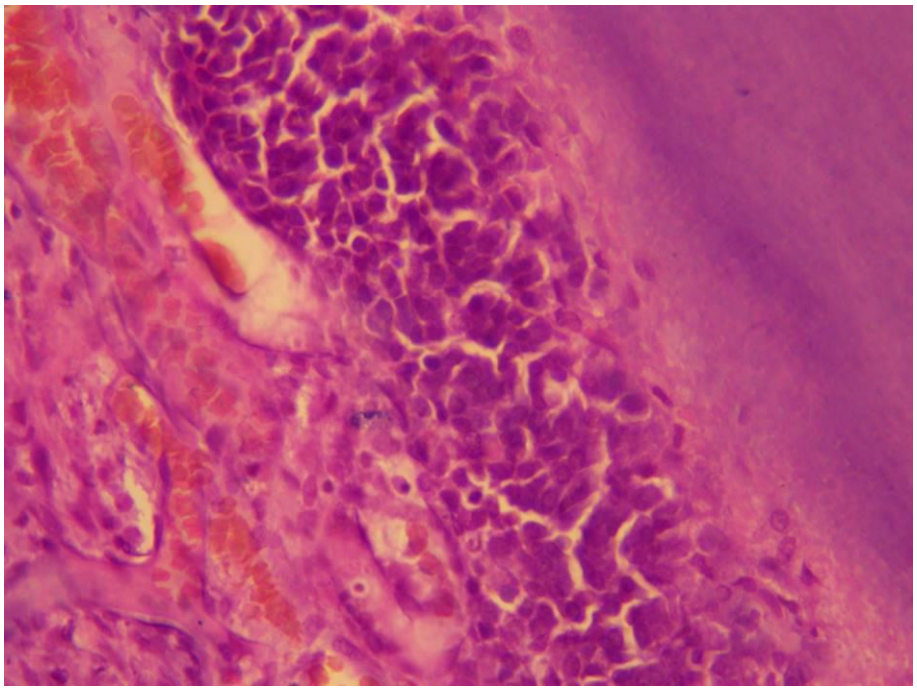

Рисунок 16. Атрофия и деформация одонтобластов зуба крысы (28-е сутки, I экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х400.

Под слоем одонтобластов наблюдается скопление значительного количества отечной жидкости с отслоением одонтобластов (Рисунок 17).

В отростках одонтобластов определяются дистрофические изменения и очаги деструкции. В цементе зуба крысы на 28-е сутки появляются многочисленные очаги лизиса с образованием полостей (Рисунок 18).

Толщина клеточного и бесклеточного цемента неравномерная, определяются участки истончения. Цементоциты с дистрофическими изменениями. Увеличено количество и размеры очагов просветления.

В пульпе зуба наблюдается выраженное диффузное полнокровие и отек, отечная жидкость накапливается между коллагеновыми волокнами с образованием щелей и полостей (Рисунок 19).

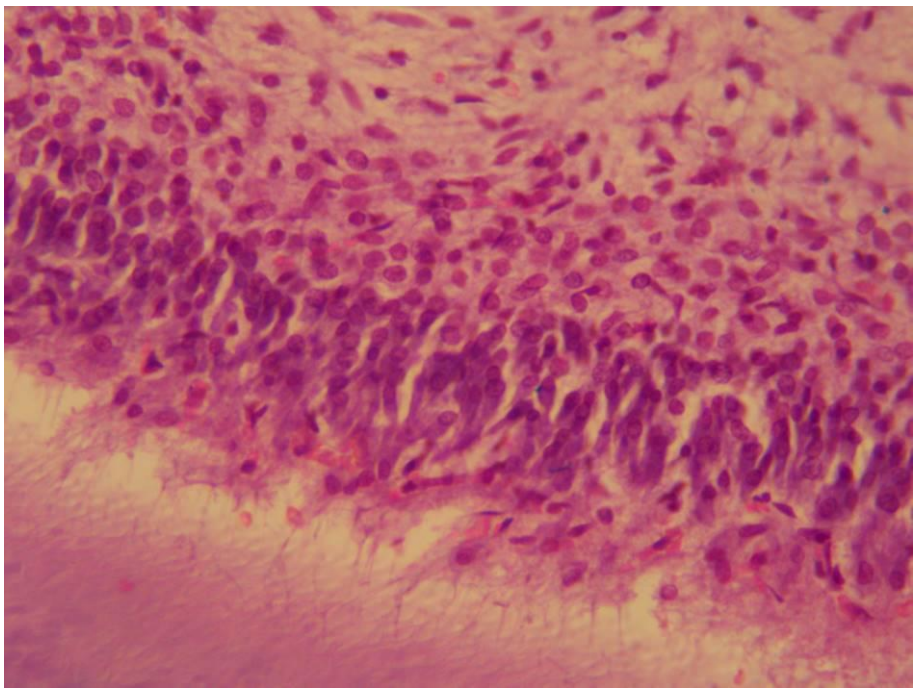

Рисунок 17. Отечная жидкость под слоем одонтобластов зуба крысы (28- е сутки, I экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х400.

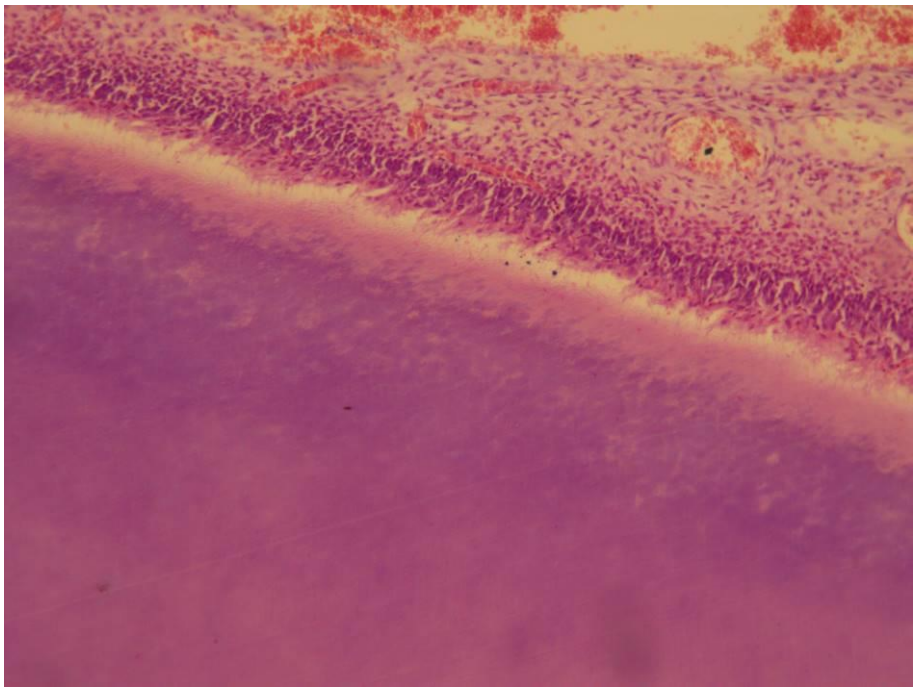

Рисунок 18. Очаги цементолиза с образованием полостей зуба крысы (28-е сутки, I экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х100.

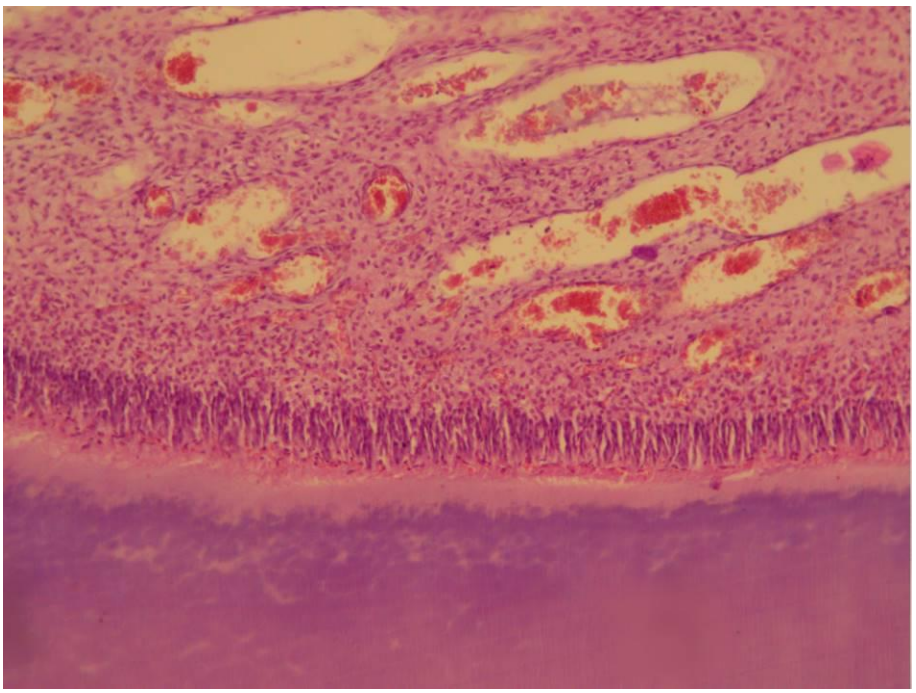

Рисунок 19. Выраженное диффузное полнокровие и отек пульпы зуба крысы (28 - день, I экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х100.

Происходит сдавливание коллагеновых волокон отечной жидкостью и их атрофия. Клеточные элементы пульпы деформированы, приобретают звездчатую форму, накапливаются гликозаминогликаны.

При морфометрическом исследовании толщина эмали составила 2806,5±4,6 мкм, толщина дентина 468,1 ± 17,9 мкм, толщина предентина 22,78 ± 0,4 мкм, толщина пульпы 776,5 ± 39,97 мкм, ширина просвета дентинных канальцев 3,362 ± 0,07 мкм, толщина цемента 156,0±6,0 мкм (Таблица 4).

На 35-е сутки в эмали отмечается усиление интенсивности дистрофических и деструктивных изменений, эмалевые призмы деформированы, уменьшены в размерах, между эмалевыми призмами появилось множество щелей. В базальной части определяются участки просветления в результате деминерализации. На поверхности эмали определяются мелкие дефекты типа эрозий (Рисунок 20).

В дентине на 35-е сутки канальцы резко расширены за счет накопления отечной жидкости, рисунок строения дентина нарушен. Определяются очаги деминерализации, с исчезновением канальцев (Рисунок 21).

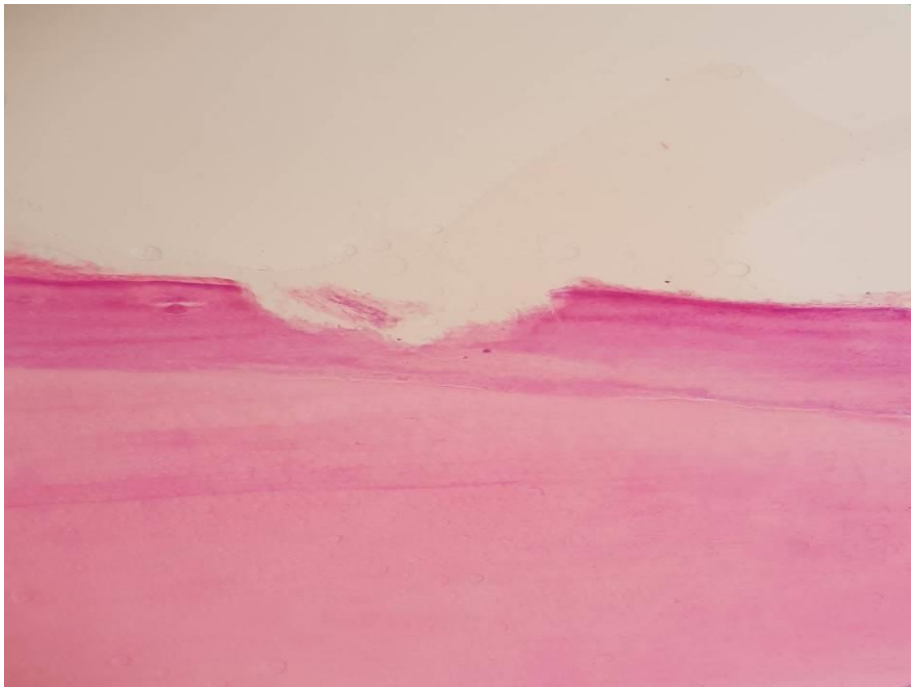

Рисунок 20. Эрозии эмали зуба крысы (35-е сутки, I экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х100.

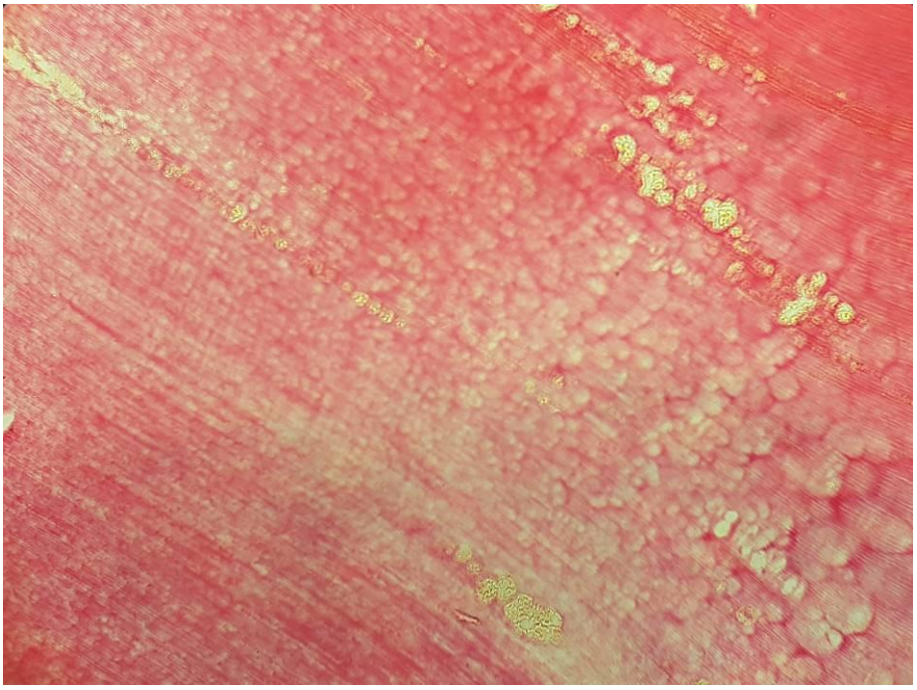

Рисунок 21. Деминерализация дентина зуба крысы (35 -е сутки, I экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х100.

Отмечается тяжелая дистрофия, атрофия, деформация одонтобластов, часть одонтобластов подверглась деструкции. Отёчная жидкость в большом количестве накапливается между одонтобластами и под ними.

Формируется заместительный (иррегулярный) дентин, который располагается на границе дентина и пульпы. Заместительный дентин располагается фокально, менее минерализован, имеет неправильно расположенные дентиновые трубочки, которые в некоторых участках отсутствуют. В цементе отмечается увеличение бесклеточных зон, усиливается цементолиз с формированием множества полостей (Рисунок 22).

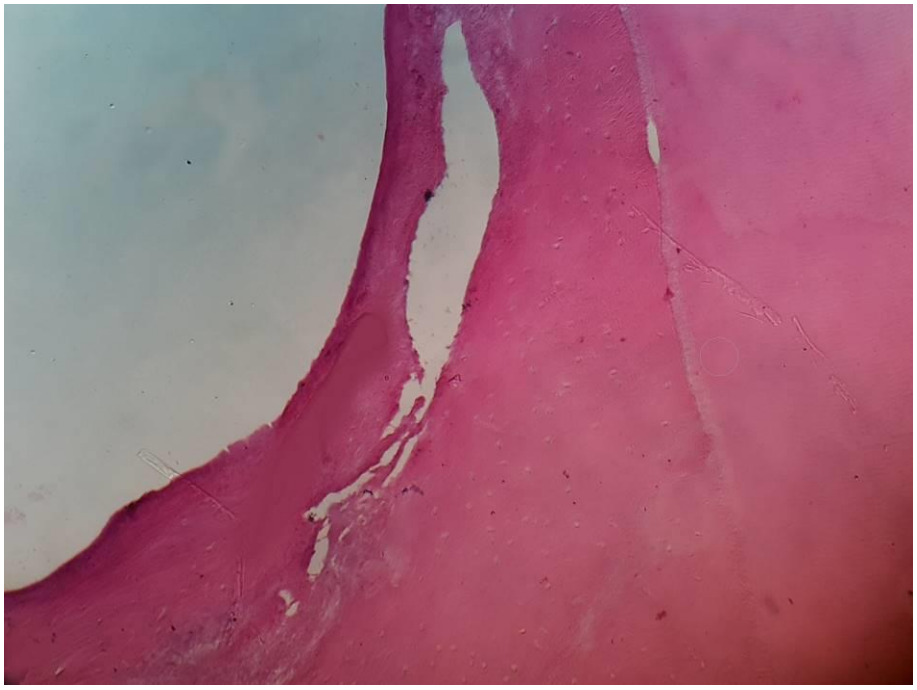

Рисунок 22. Многочисленные полости в цементе зуба крысы (35-е сутки, I экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х100.

Вследствие процессов лизиса происходит значительное разрушение цемента. В пульпе зуба на 35-е сутки развиваются тяжелые дистрофические и деструктивные изменения, резко выраженный отек пульпы, скопление отечной жидкости между волокнами. Коллагеновые волокна сдавлены отечной жидкостью, атрофированы, истончены (Рисунок 23).

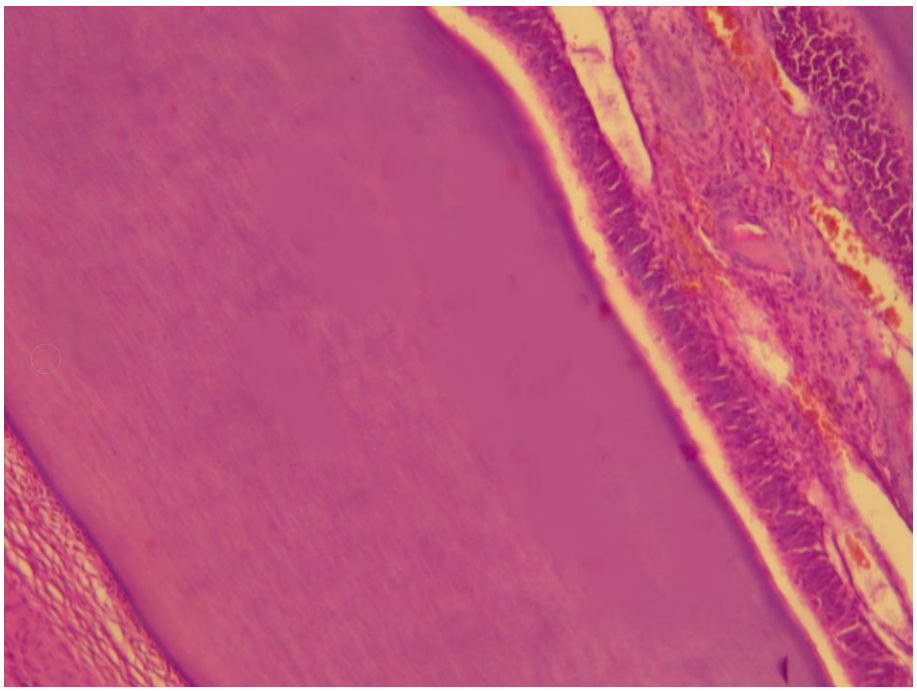

Рисунок 23. Атрофия и истончение коллагеновых волокон зуба крысы отечной жидкостью (I экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х100.

При морфологическом исследовании толщина эмали составила 2700,0± 4,3 мкм, толщина дентина 425,9 ± 19,06 мкм, толщина предентина 17,91 ± 0,93 мкм, толщина пульпы 581,4 ± 37,28 мкм, ширина просвета дентинных канальцев 3,15 ± 0,08 мкм, толщина цемента 142,0±6,6 мкм (Таблица 4).

На 60-е сутки в твердых тканях зуба развиваются тяжелые деструктивные изменения. В эмали усиливаются процессы деминерализации, увеличивается количество и размеры эрозии в дентине появляются крупные очаги деминерализации. В цементе обнаружены многочисленные полости с явлениями цементолиза.

При морфометрическом исследовании толщина эмали составила 2130,2±6,2 мкм, толщина дентина 334,3 ± 25,54 мкм, толщина предентина 13,59 ± 0,7 мкм, толщина пульпы 313,5 ± 29,76 мкм, ширина просвета дентинных канальцев 2,522 ± 0,06 мкм, толщина цемента 111,4 ±8,5 мкм (Таблица 4).

Анализ полученных данных показал, что при экспериментальном гипотиреозе происходит уменьшение площади одонтобластов 98,0 ± 0,03

мкм^2 (контроль - 180,0 ± 0,03 мкм^2). Площадь ядер одонтобластов уменьшается до 14, 8 ± 0,05 мкм^2 (контроль 17,2 ± 0,05 мкм^2), что отражено в Таблице 5.

Таким образом, у крыс I экспериментальной группы после операции тиреоидэктомии наступают дистрофические и деструктивные изменения в твердых тканях зуба, отек и гемодинамические нарушения пульпы зуба. В эмали происходит распад межпризменного вещества, появляются щели, нарушается компактность расположения призм, уменьшаются их размеры, наблюдаются дистрофические изменения, вакуолизация, сморщивание эмалевых призм, деминерализация с появлением фокусов разрушения эмали на поверхности образуются эрозии. Описанные изменения появляются на 21-е сутки эксперимента, в начале носят очаговый характер, а к концу эксперимента на 35-е сутки процесс становится распространенным и появляются очаги деструкции.

3.3. Результаты исследования эмали зуба крысы в норме и при экспериментальном гипотиреозе методом атомно-силовой сканирующей зондовой микроскопии

В контрольной группе рельеф поверхности эмали ровный, площадь сканирования составляет 100х100 мкм, перепад высот 0-1 мкм, поверхность однотипная (Рисунок 24).

Через 7 суток от начала эксперимента по моделированию экспериментального гипотиреоза рельеф поверхности эмали ровный, площадь сканирования 100х100 мкм. Поверхность равномерная с единичными мелкими светлыми очагами округлой формы (Рисунок 25).

Через 14 суток от начала эксперимента определяется высокоструктурированная равномерная поверхность эмали с наличием единичных возвышений разной формы размерами 4 мкм (Рисунок 26).

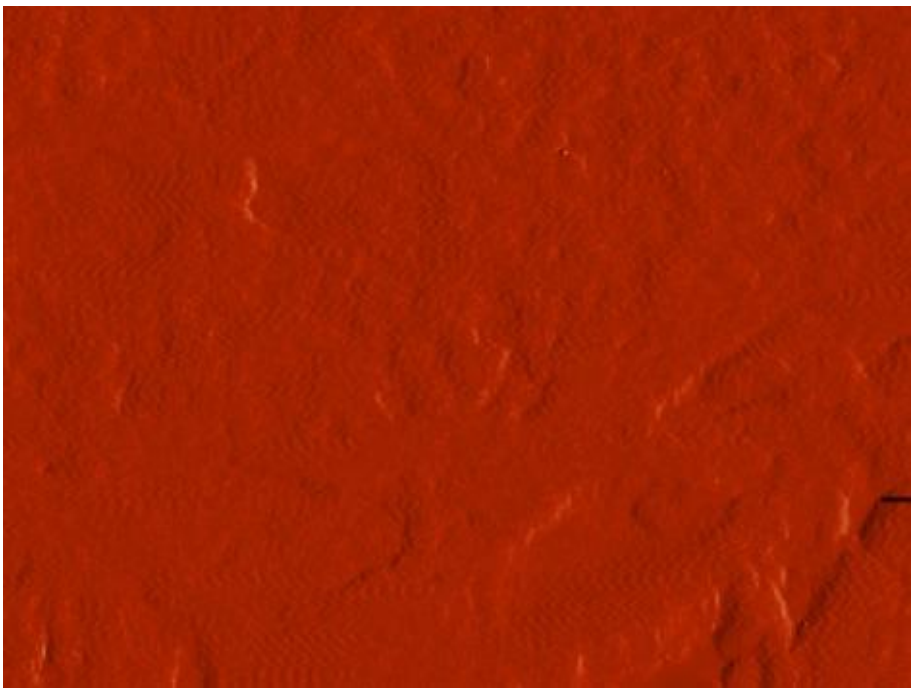

Рисунок 24. Рельеф поверхности эмали зуба крысы (контроль).
Сканирующая зондовая микроскопия. 2D.

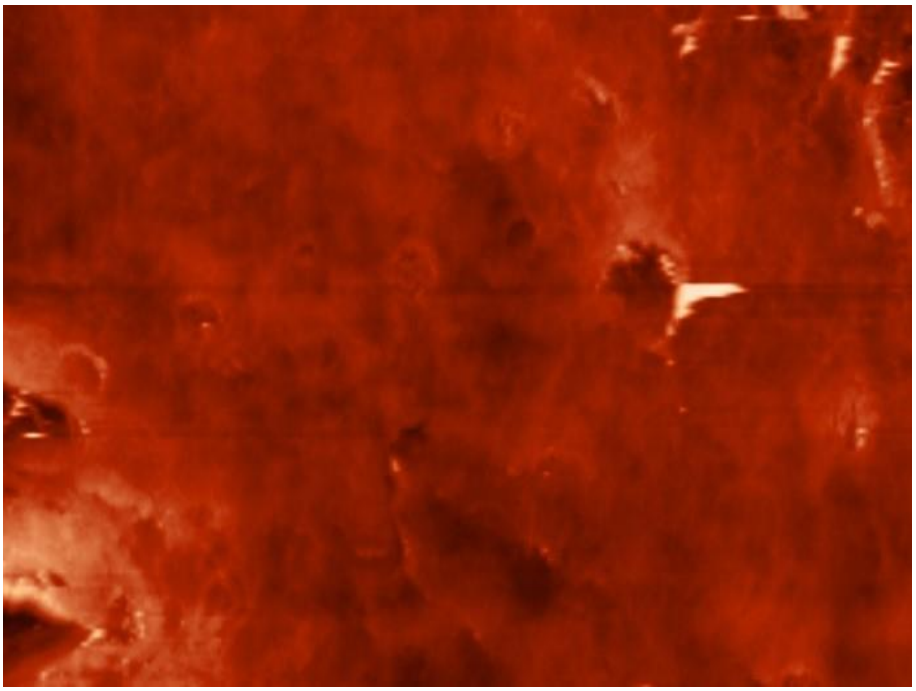

Рисунок 25. Поверхность эмали зуба крысы ровная (7-е сутки эксперимента).
Сканирующая зондовая микроскопия. 2D.

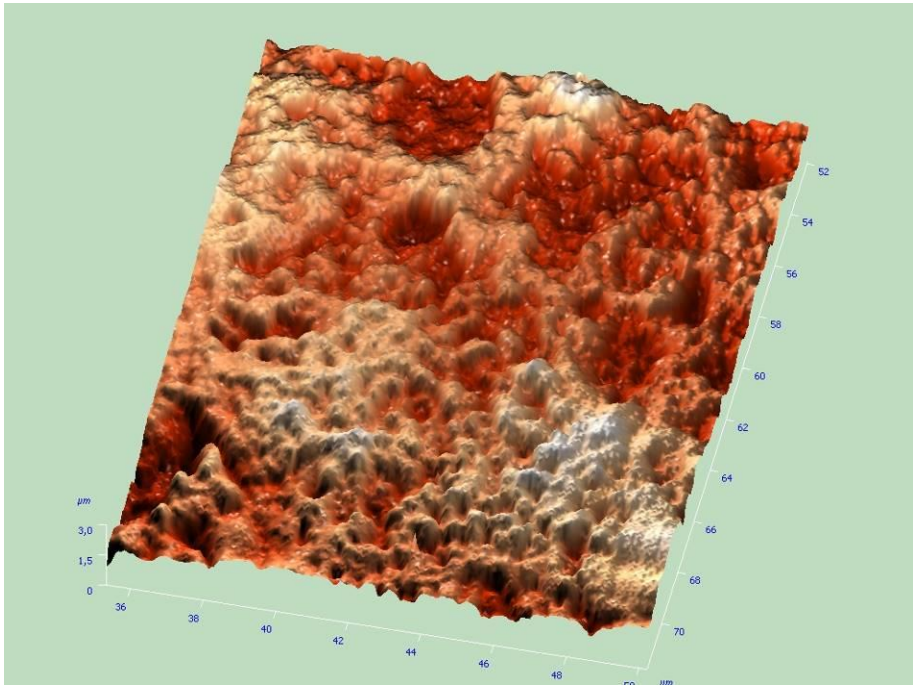

Рисунок 26. Возвышения на поверхности эмали зуба крысы (14-е сутки). Сканирующая зондовая микроскопия. Трехмерное изображение.

Через 21 сутки от начала эксперимента поверхность среза неровная неравномерная с мелкими шипиками, перепад высот до 4 мкм. Имеются лакуны до 10 мкм в диаметре (Рисунок 27).

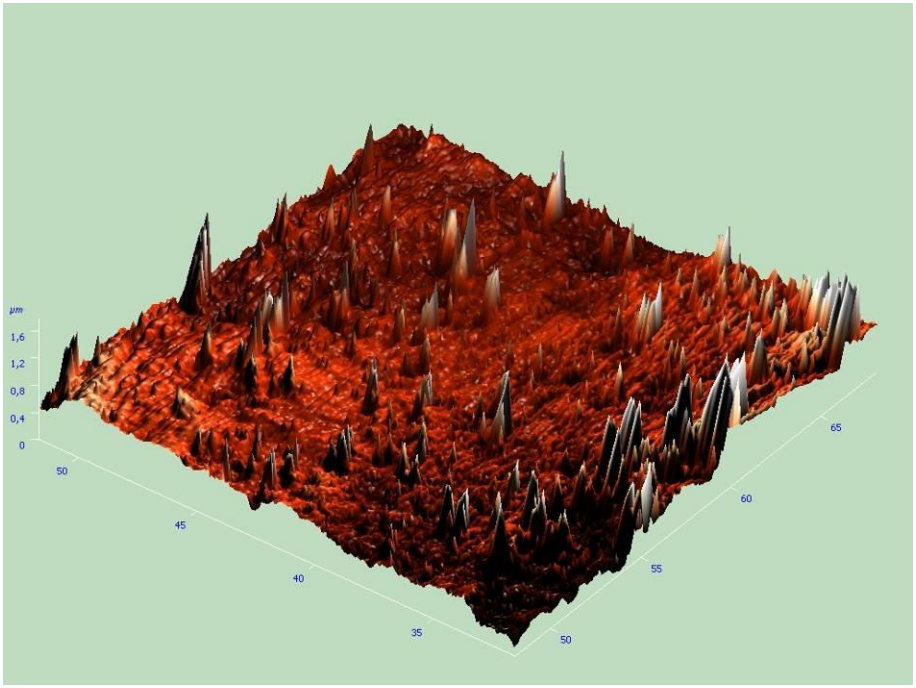

Рисунок 27. Неравномерный рельеф поверхности эмали крысы с шипиками (21-е сутки эксперимента).
Сканирующая зондовая микроскопия. Трехмерное изображение.

На 28-е сутки на поверхности среза прослеживаются плотные платформы под более мягкими образованиями. Перепад высот 4 мкм. Величина образований разная. Диаметр образований от 1,3 до 1,5 мкм (Рисунок 28).

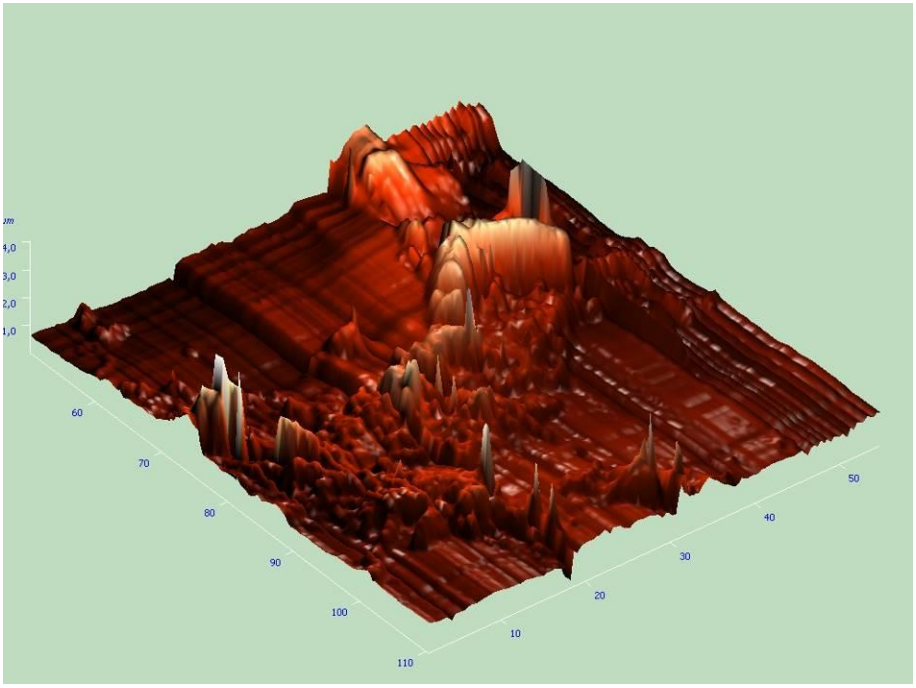

Рисунок 28. Плотные платформы из разрушенных эмалевых призм зуба крысы (28-е сутки эксперимента).
Сканирующая зондовая микроскопия. Трехмерное изображение.

На 35 сутки определяется высоко мелкобугристая поверхность с множеством игольчатых шиповатых образований. Высота шипиков менее 100 мкм (Рисунок 29).

На 60-е сутки рельеф поверхности эмали сильно изменен, поверхность неровная с множеством возвышений в виде платформ, многочисленных шиповатых образований (Рисунок 30).

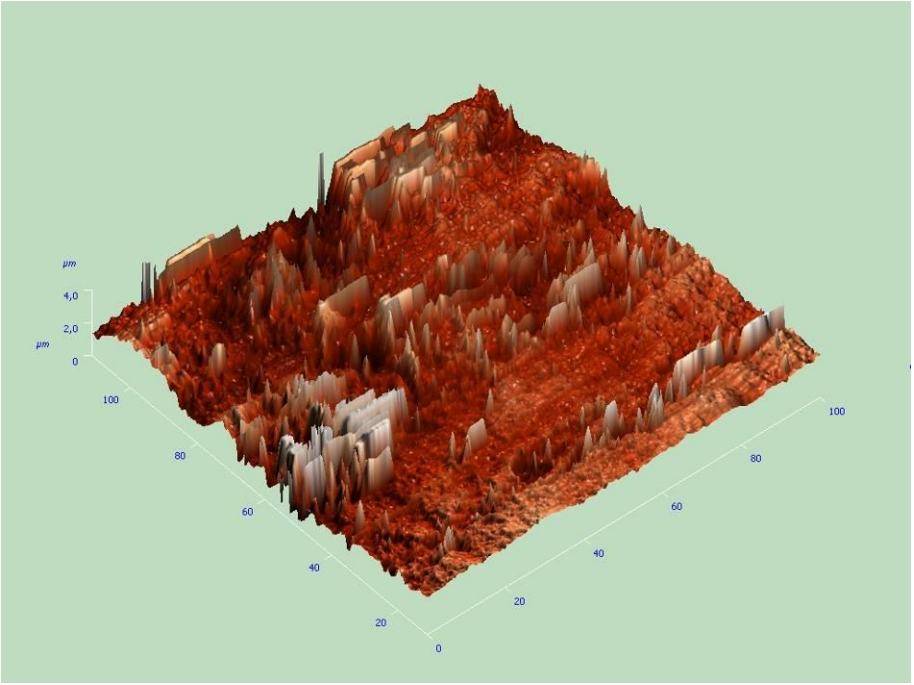

Рисунок 29. Мелкобугристая поверхность эмали зуба крысы с множеством шиповатых образований (35-е сутки эксперимента).
Сканирующая зондовая микроскопия. Трехмерное изображение.

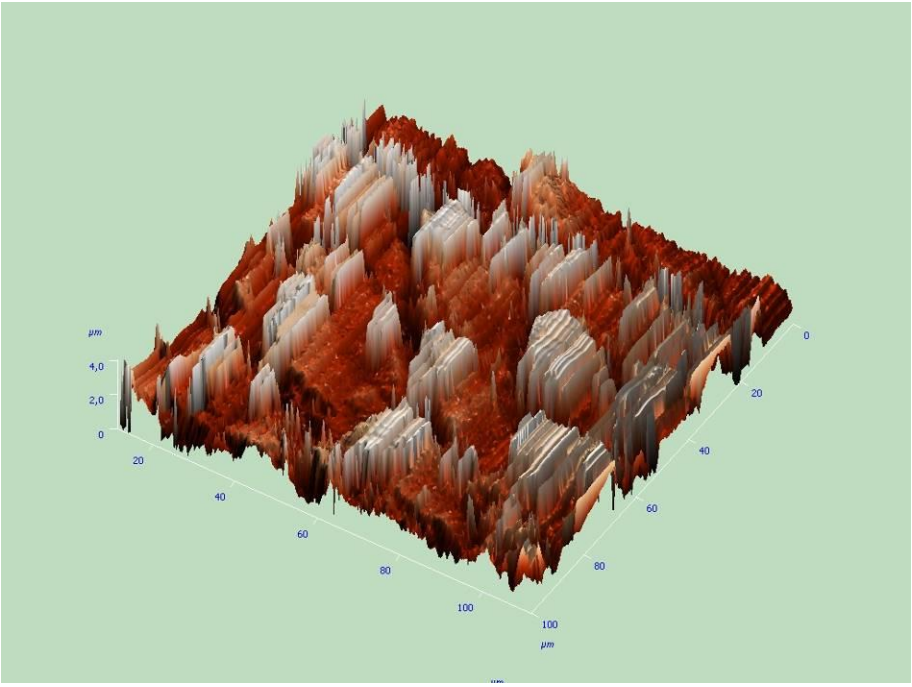

Рисунок 30. Множество возвышений и шиповатых образований на поверхности эмали зуба крысы (60-е сутки эксперимента).
Сканирующая зондовая микроскопия. Трехмерное изображение.

Таким образом, при гипотиреозе в эмали зуба наблюдаются выраженные изменения рельефа. Первые изменения появляются на 14-е сутки в виде мелких очагов размягчения. В дальнейшем вследствие распада эмалевых призм появляются лакуны, возвышения в виде платформ и шиповатых образований. Распад и деформация призм являются следствием деминерализации.

Во II экспериментальной группе с применением альфа-токоферола через 7 суток от начала эксперимента поверхность среза ровная, эмалевые призмы не разрушены.

Через 14 суток от начала эксперимента определяется равномерная однородная поверхность. Возвышения не выявлены, эмалевые призмы целые.

Через 21 сутки от начала эксперимента поверхность среза неровная мелкобугристая. На поверхности определяются мелкие бугры. Рельеф неровный, определяются участки пониженной плотности в виде светлых очагов (Рисунок 31).

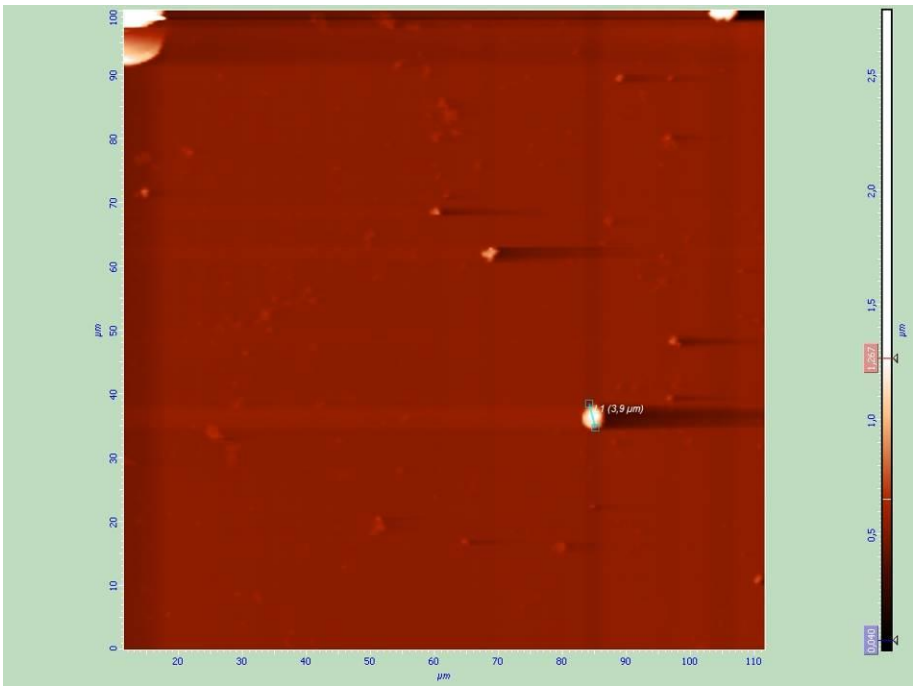

Рисунок 31. Очаги пониженной плотности эмали зуба крысы (21-е сутки, II экспериментальная группа).

Сканирующая зондовая микроскопия. 2D.

Через 28 суток от начала эксперимента рельеф среза неровный, определяются мелкие шипики, перепад высот до 4 мкм (Рисунок 32).

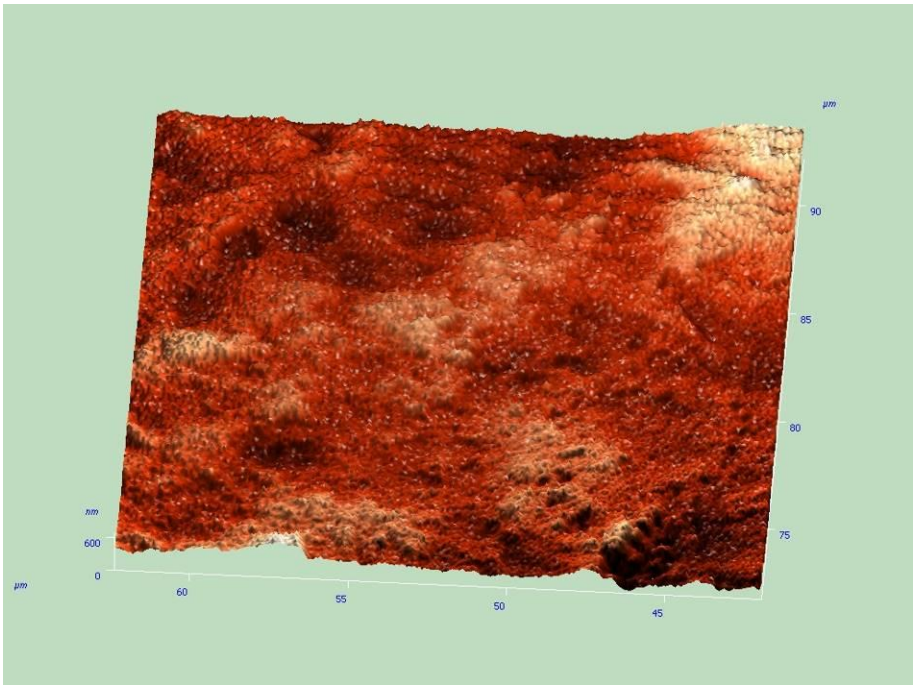

Рисунок 32. Неровная поверхность эмали зуба крысы (28-е сутки, II экспериментальная группа).

Сканирующая зондовая микроскопия. Трехмерное изображение.

Через 35 суток от начала эксперимента выявлено изменение рельефа среза. Рельеф неровный с наличием возвышений и лакун. Перепад высот более 4 мкм. Возвышения разной формы и величины, между ними встречаются шиповатые образования (Рисунок 33).

Через 60 суток от начала эксперимента поверхность среза неровная с наличием множества мелких бугорков, возвышении и шиповатых образований.

Таким образом, во II экспериментальной группе с применением альфа-токоферола возникают изменения рельефа, топографии и плотности эмалевых призм.

Выявлены очаги пониженной плотности нарушения рельефа с наличием бугорков, возвышений и лакун. Однако, по сравнению с I экспериментальной группой описанные изменения возникают позже (на 21-е сутки), перепад высот меньше, глубина лакун меньше. Описанные изменения возникают

вследствие деминерализации и распада призм. Применение альфа-токоферола уменьшает тяжесть повреждений.

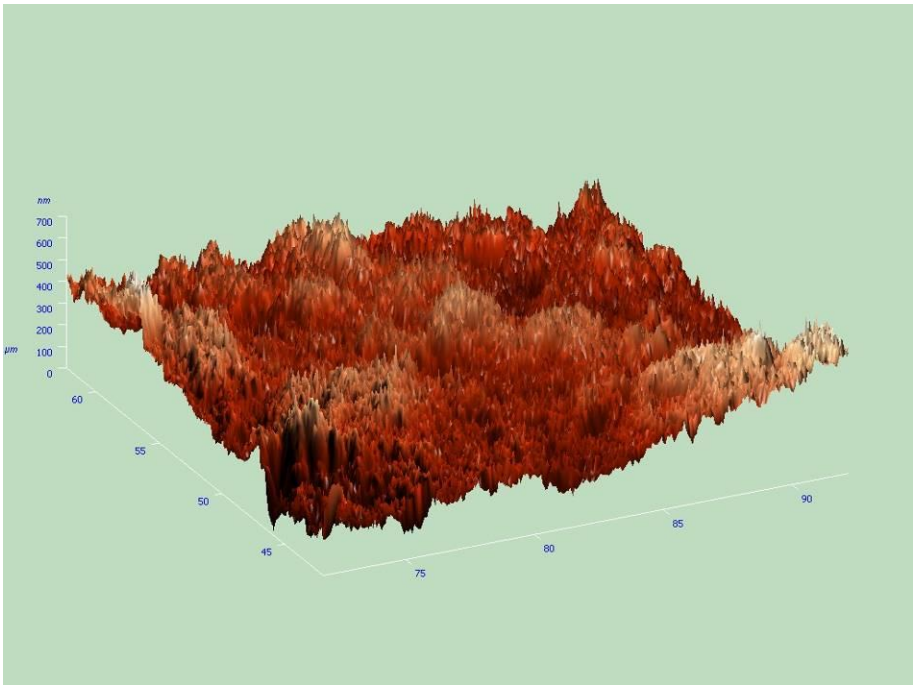

Рисунок 33. Множество возвышений и шиповатых образований на поверхности эмали зуба крысы (35-е сутки, II экспериментальная группа). Сканирующая зондовая микроскопия. Трехмерное изображение.

В III экспериментальной группе с применением мексидола через 7, 14, и 21 сутки изменения рельефа, топографии и плотности эмалевых призм не обнаружены. Первые признаки повреждения эмалевых призм выявлены на 28 сутки. Рельеф среза неровный, поверхность мелкобугристая (Рисунок 34).

На 35-е сутки обнаружены изменения рельефа и плотности эмалевых призм. Имеются участки пониженной плотности. Поверхность неровная, покрыта бугорками, мелкими возвышениями, между которыми видны шиповатые образования (Рисунок 35).

На 60-е сутки описанные выше изменения сохраняются.

Таким образом, при применении мексидола наблюдаются нарушения рельефа и плотности эмалевых призм. Однако, по сравнению с I и II экспериментальными группами эти изменения возникают позже (на 28-е сутки эксперимента) и повреждения менее выражены.

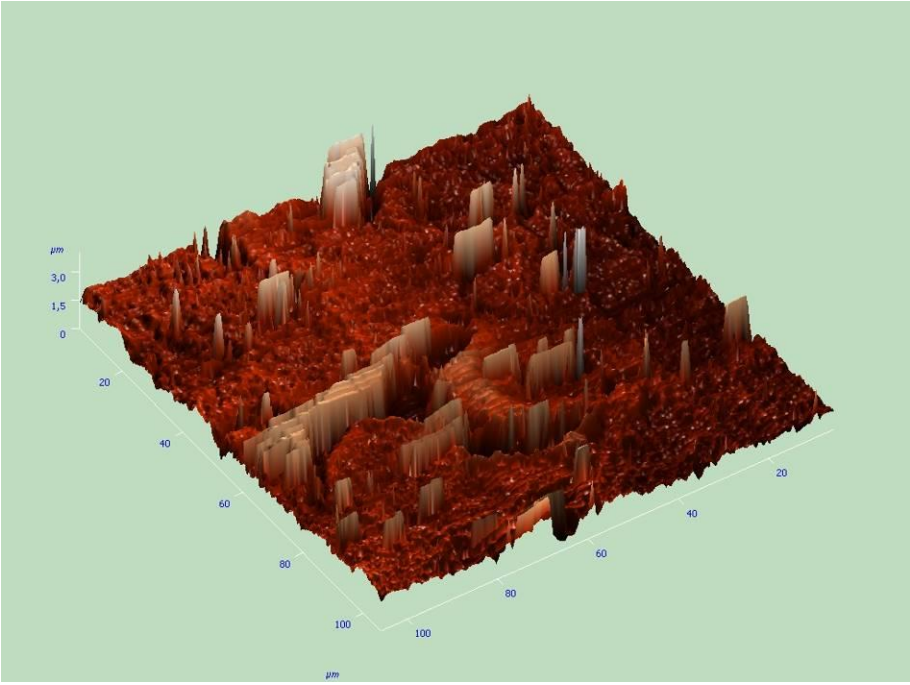

Рисунок 34. Неровная мелкобугристая поверхность эмали зуба крысы (28-сутки, II экспериментальная группа).

Сканирующая зондовая микроскопия. Трехмерное изображение.

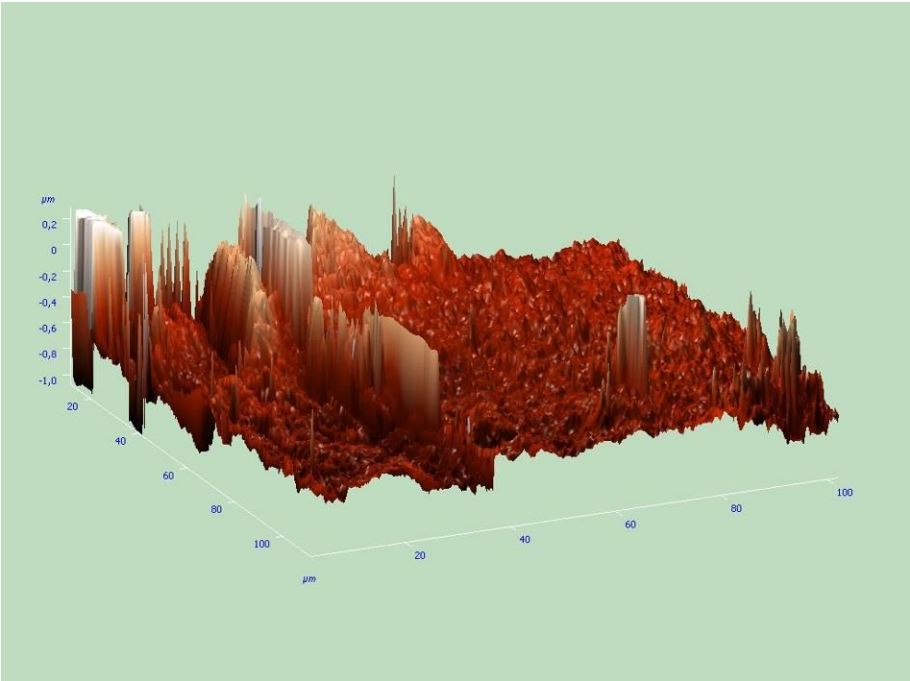

Рисунок 35. Сочетание возвышений и шиповатых образований на мелкобугристой поверхности эмали зуба крысы (35-сутки, II экспериментальная группа).

Сканирующая зондовая микроскопия. Трехмерное изображение.

3.4. Динамика патолого-анатомических изменений в твердых тканях зуба при экспериментальном гипотиреозе при фармакологической коррекции с использованием антиоксиданта альфа-токоферола

На 7-е сутки эксперимента у крыс II экспериментальной группы в твердых тканях зуба патоморфологические изменения не выявлены. Эмалевые призмы не повреждены. Склеивающее вещество между эмалевыми призмами гомогенное, располагается равномерно.

В дентине зуба гистологическая структура не нарушена, четко выделяется наружный и внутренний слой дентина. Дентинные канальцы не расширены, располагаются веерообразно. Одонтобласты формируют сплошной слой (Рисунок 36).

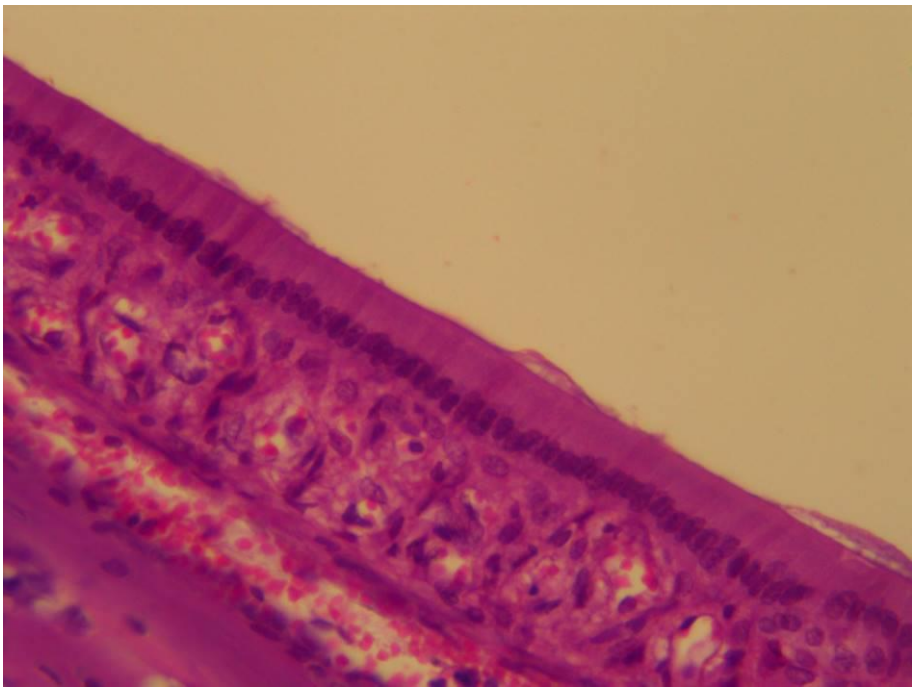

Рисунок 36. Сплошной слой неизмененных одонтобластов зуба крысы (II экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х400.

В цементе зуба гистологическая структура сохранена, среди аморфного склеивающего вещества определяются коллагеновые волокна и клетки цементоциты. В пульпе зуба отмечается слабо выраженное полнокровие отдельных вен. Структурные изменения в цементе не выявлены. Морфометрические показатели представлены в Таблице 6.

Таблица 6. Показатели морфометрического исследования зубов крыс II экспериментальной группы

Сутки	Толщина эмали (мкм)	Толщина дентина (мкм)	Толщина предентина (мкм)	Толщина цемента (мкм)	Толщина пульпы (мкм)	Ширина просвета дентинных канальцев (мкм)
Контроль (n=30)	3500,0± 3,6	614,2± 27,5	26,92± 1,1	204,7± 9,2	925,8± 38,3	4,71± 0,07
7-е сутки (n=30)	3474,22± 2,5	593,2± 37,8	25,63± 1,2	197,7± 12,6	917,3± 25,2	4,6± 0,07
14-е сутки (n=30)	3465,4± 3,3	541,3± 11,3	25,32± 6,5	180,4± 3,8	902,2± 31,3	4,0± 0,06
21-е сутки (n=30)	3352,7± 4,4	487,3± 13,5	24,43± 0,4	162,4± 4,5	846,5± 37,5	3,7± 0,05
28-е сутки (n=30)	3063,5± 3,7*	476,2± 15,6*	23,57± 0,4*	158,7± 5,2*	815,4± 35,7*	3,5± 0,07*
35-е сутки (n=30)	2920,2± 5,6*	443,8± 6,7*	19,34± 0,8*	147,9± 2,2*	781,3± 38,8*	3,3± 0,06*
60-е сутки (n=30)	2862± 3,7*	347,5± 16,5*	15,38± 0,5*	115,8± 5,5*	426,7± 21,5*	2,9± 0,02*

Примечание: статистическая значимость различий с более ранним сроком взятия материала: * - $p < 0,05$.

При морфометрическом исследовании толщина эмали составила 3474,02±2,5 мкм, толщина дентина 593,2±37,8 мкм, толщина предентина 25,63±1,2 мкм, толщина цемента 197,7±12,6 мкм, толщина пульпы 917,3±25,2 мкм, ширина просвета дентинных канальцев 4,6±0,07 мкм (Таблица 6).

На 14-е сутки структурные изменения в твердых тканях зуба не выявлены. Эмалевые призмы имеют четкие контуры. Эмалевая кутикула целая. Склеивающее вещество между эмалевыми призмами однородное, структура его сохранена, в слое дентина гистологическая структура сохранена. Дентинные канальцы имеют четко выраженные ровные края. В дентинных канальцах определяются отростки одонтобластов. Одонтобласты без патологических изменений. Структура цемента не нарушена, четко контурируются слои цемента. Аморфное склеивающее вещество, коллагеновые волокна и клетки цементоциты. В эти сроки в пульпе зуба появляются умеренно выражены сосудистые нарушения, полнокровие вен,

стазы. В периваскулярных пространствах и между одонтобластами появляются первые признаки отека (Рисунок 37).

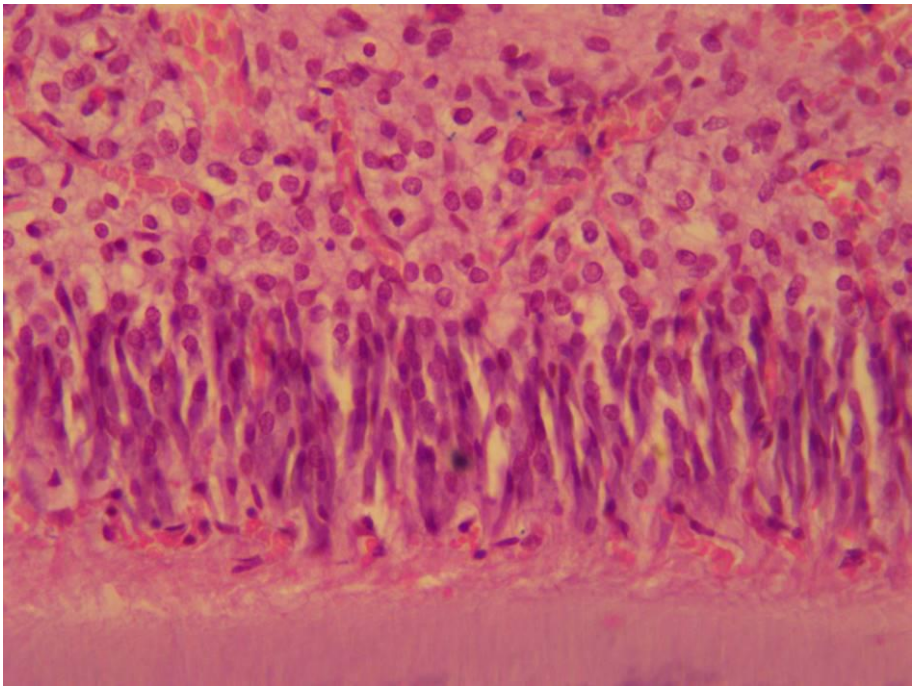

Рисунок 37. Начинающийся отек в периваскулярных пространствах зуба крысы (II экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. х400.

При морфометрическом исследовании толщина эмали составила 3465,4±3,3 мкм, толщина дентина 541,3±11,3 мкм, толщина предентина 25,32±6,5 мкм, толщина цемента 180,4±3,8 мкм, толщина пульпы 902,2±31,3 мкм, ширина просвета дентинных канальцев 4,0±0,06 мкм (Таблица 6).

На 21-е сутки патоморфологические изменения в твердых тканях зуба не обнаружены. Гистологическая структура эмали, дентина и цемента сохранена. В слое одонтобластов впервые выявлены признаки начинающейся белковой гидропической дистрофии, которая характеризуется появлением в цитоплазме одонтобластов мелких вакуолей, содержащих тканевую жидкость (Рисунок 38).

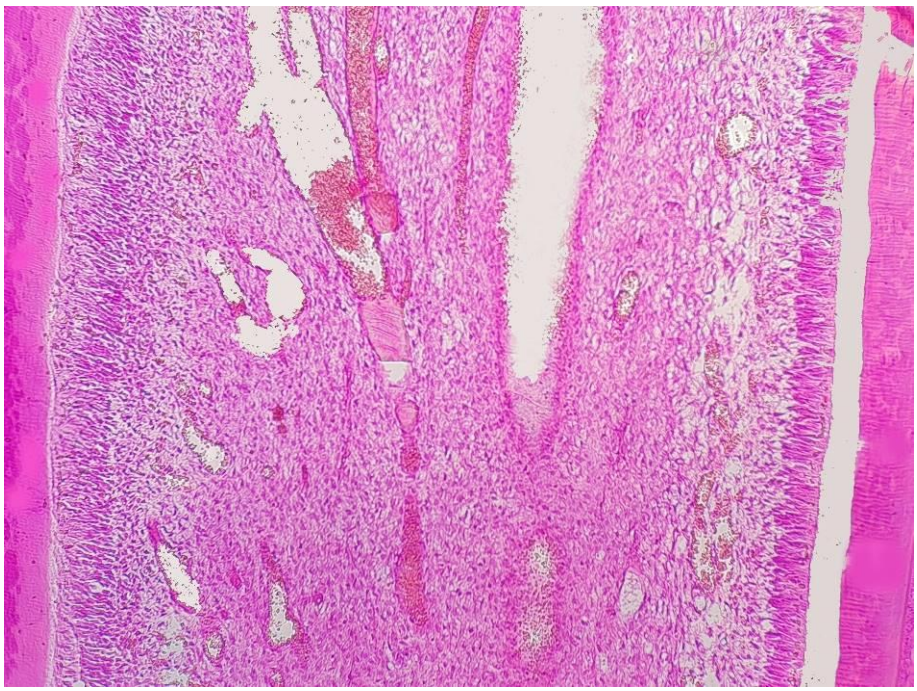

Рисунок 38. Белковая гидропическая дистрофия отдельных одонтобластов зуба крысы (II экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. х100.

В пульпе зуба наряду с полнокровием и стазами появляются мелкие диапедезные кровоизлияния. Отек распространяется на все периваскулярное пространство и становится более интенсивным (Рисунок 39).

При морфометрическом исследовании толщина эмали составила 3352,7±4,4 мкм, толщина дентина 487,3±13,5 мкм, толщина предентина 24,43±0,4 мкм, толщина цемента 162,4 ±4.5 мкм, толщина пульпы 846,5 ±37,5 мкм, ширина просвета дентинных канальцев 3,7±0,05 мкм (Таблица 6).

На 28-е сутки в эмали зуба впервые обнаружены мелкие узкие щели, которые возникают в процессе распада межпризменного вещества. В участках распада вследствии коллапса отмечается частичная деформация эмалевых призм, уменьшение их размеров. Указанные выше изменения приводят к очаговой и неравномерной стертости рисунка эмали (Рисунок 40).

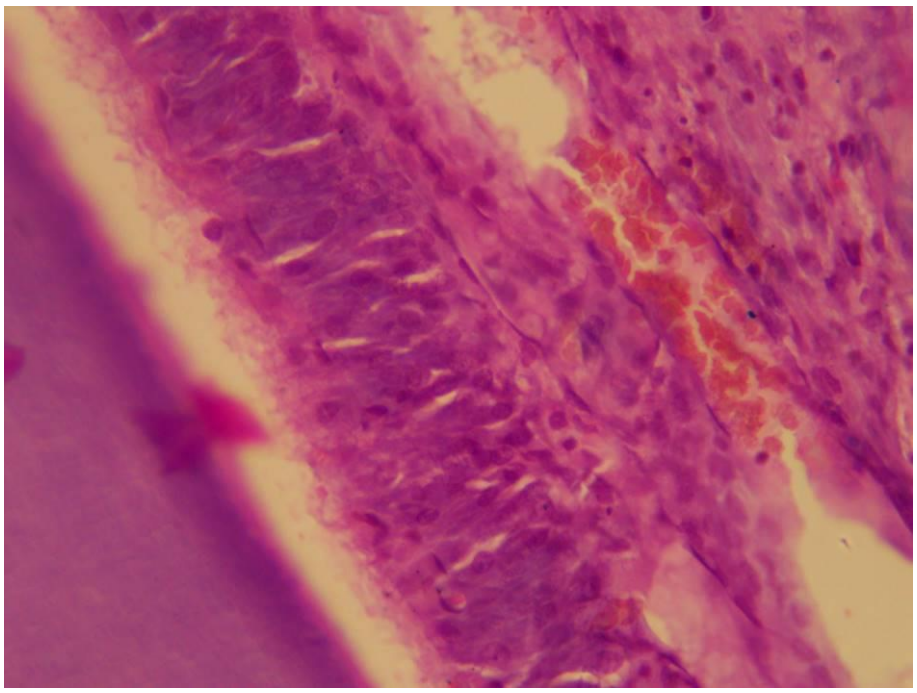

Рисунок 39. Полнокровие сосудов и распространённый отек пульпы зуба крысы (II экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х400.

Рисунок 40. Неравномерная стертость рисунка эмали зуба крысы (II экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х100.

В эти сроки в дентине выявлены отдельные канальцы с расширенным просветом, отмечается набухание отростков одонтобластов. Под слоем одонтобластов местами накапливается отечная жидкость (Рисунок 41).

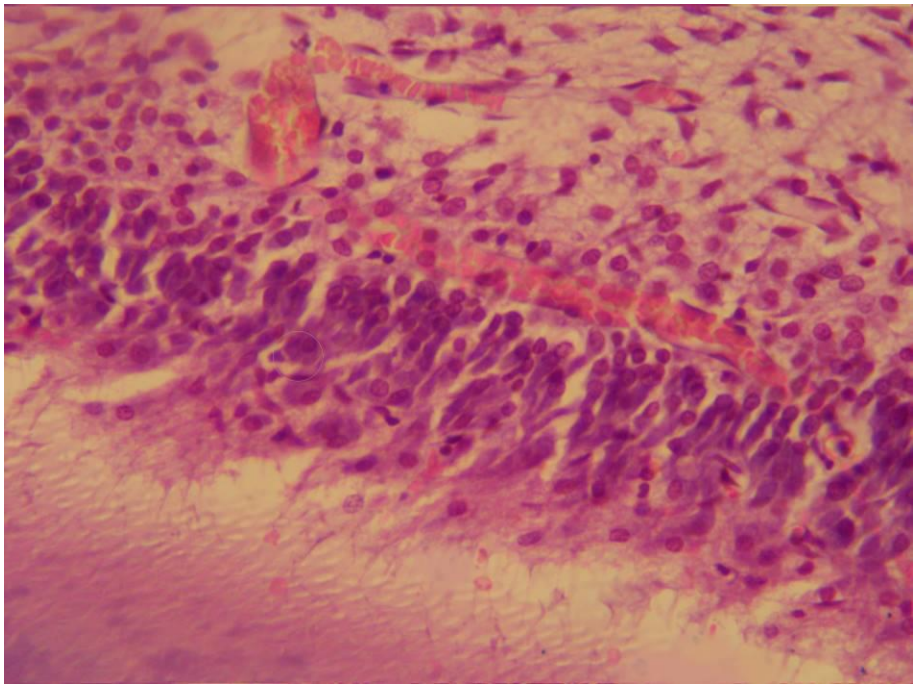

Рисунок 41. Отечная жидкость под слоем одонтобластов зуба крысы (II экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х400.

Гидропическая дистрофия распространяется на весь слой одонтобластов. Вакуоли становятся больше, они более крупные, что приводит к вакуолизации цитоплазмы одонтобластов (Рисунок 42).

В цементе зуба гистологическая структура сохранена, но встречаются участки просветления вследствие начинающего цементолиза аморфного склеивающего вещества. В цементоцитах выявлены признаки гидропической дистрофии. В пульпе зуба наблюдается диффузный отек, который носит умеренный характер (Рисунок 43).

Отек распространяется на все слои пульпы. Отмечается набухание коллагеновых волокон, склеивание их между собой. Признаки деструкции волокон не обнаружены. Определяется поверхностная дезорганизация основного вещества с накоплением небольшого количества гликозаминогликанов.

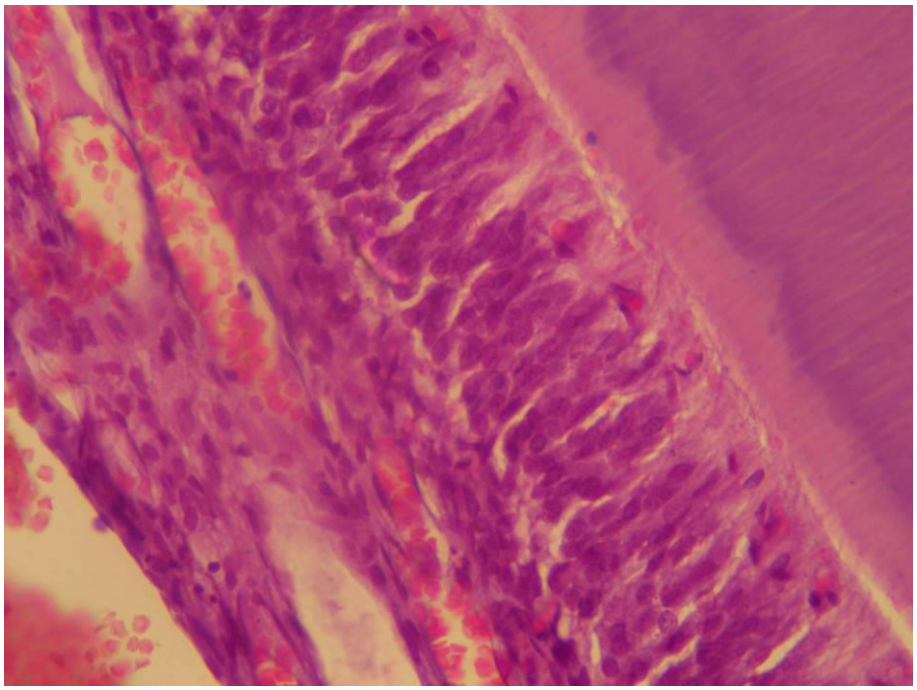

Рисунок 42. Вакуолизация цитоплазмы одонтобластов зуба крысы (II экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х400.

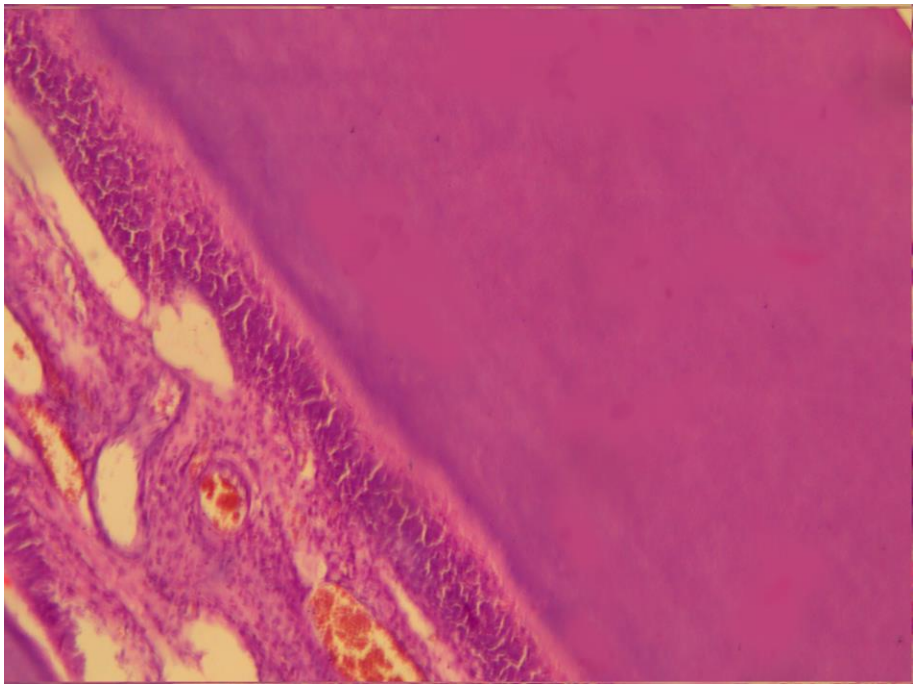

Рисунок 43. Диффузный умеренный отек пульпы зуба крысы (II экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х100.

При морфометрическом исследовании толщина эмали составила 3063,5±3,7 мкм, толщина дентина 476,2±15,6 мкм, толщина предентина 23,57±0,4 мкм, толщина цемента 156,7±5,2 мкм, толщина пульпы 815,4±35,7 мкм, ширина просвета дентинных канальцев 3,5±0,07 мкм (Таблица 6).

На 35–е сутки в эмали увеличивается количество и размеры щелей между эмалевыми призмами вследствие разрушения межпризменного вещества. Отмечается сморщивание и деформация эмалевых призм, что приводит к стертости рисунка. В дентине развиваются деструктивные изменения в виде распада основного вещества, происходит расширение дентинных канальцев, отек отростков одонтобластов. Одонтобласты подвергаются гидропической и баллонной дистрофии. Между одонтобластами накапливается отечная жидкость, происходит сдавление, деформация одонтобластов. Отечная жидкость накапливается под слоем одонтобластов, вызывает отслойку их от подлежащих тканей. В эти сроки в цементе зуба появляются светлые очаги за счет лизиса и резорбции цемента (Рисунок 44). В цементоцитах отмечается усиление дистрофических

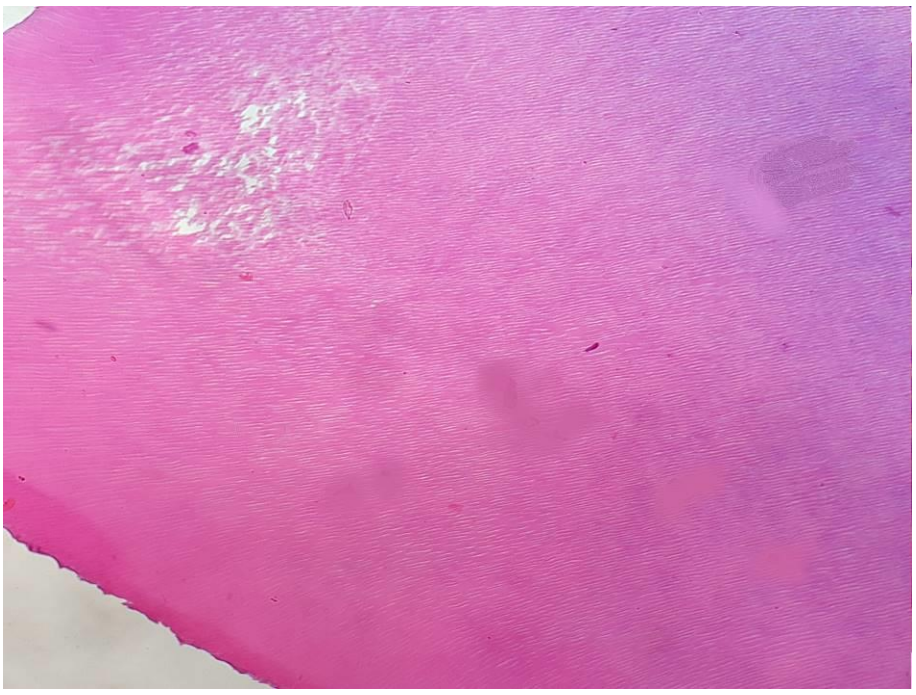

Рисунок 44. Очаги резорбции цемента зуба крысы (II экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х100.

изменений.

В эти сроки в пульпе зуба развивается распространенный интенсивный отек. Отечная жидкость накапливается между волокнистыми структурами происходит истончение и атрофия коллагеновых волокон, атрофия клеточных элементов. В пульпе зуба образуются полости (Рисунок 45).

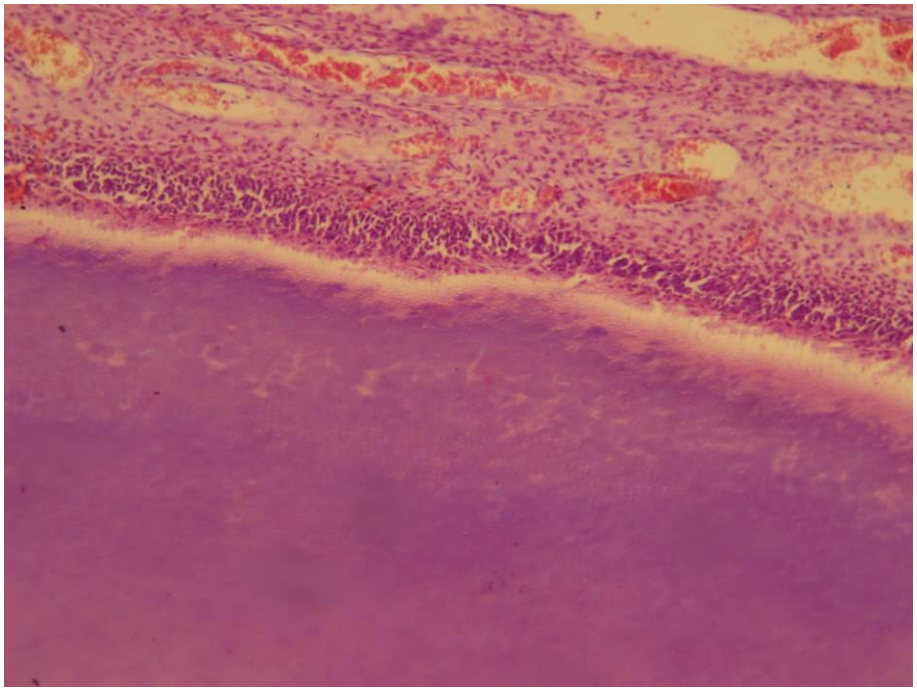

Рисунок 45. Полости в пульпе зуба крысы (II экспериментальная группа). Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х100.

Наблюдается накопление гликозаминогликанов. Таким образом, у крыс II экспериментальной группы при использовании антиоксиданта альфа-токоферола в твердых тканях зуба, развиваются структурные изменения, характерные для гипотиреоза: отек, сосудистые нарушения, дистрофические изменения. Однако, эти процессы развиваются позже, чем в I экспериментальной группы на 7-10 суток. Изменения носят очаговый характер, они менее интенсивные.

При морфометрическом исследовании толщина эмали составила 2920,2±5,6 мкм, толщина дентина 443,8±6,7 мкм, толщина предентина 19,34±0,8 мкм, толщина цемента 147,9±2,2 мкм, толщина пульпы 781,3±38,8 мкм, ширина просвета дентинных канальцев 3,3±0,06 мкм (Таблица 6).

Результаты морфометрического исследования одонтобластов II экспериментальной группы представлены в Таблице 7.

Таблица 7. Показатели морфометрического исследования одонтобластов II экспериментальной группы.

	Сроки эксперимента (в сутках)						
	Контроль	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	28-е сутки	35-е сутки	60-е сутки
Площадь одонтобластов	180,0 ± 0,03	176,0 ± 0,02	167,0 ± 0,03	146,0 ± 0,04	138,0 ± 0,03*	135,0 ± 0,02*	126,0 ± 0,03*
Площадь ядер одонтобластов	17,0 ± 0,05	17,0 ± 0,03	16,9 ± 0,02	16,3 ± 0,03	16,0 ± 0,04*	15,7 ± 0,02*	15,0 ± 0,03*
Ядерно-цитоплазматическое отношение	0,36 ± 0,02	0,35 ± 0,02	0,34 ± 0,03	0,33 ± 0,02	0,32 ± 0,03*	0,32 ± 0,03*	0,31 ± 0,02*

Примечание: статистическая значимость различий с более ранним сроком взятия материала: * - $p<0,05$.

Анализ полученных данных показал, что при экспериментальном гипотиреозе с применением альфа-токоферола отмечается уменьшение площади одонтобластов до 126,0 ± 00,3 мкм^2 (контроль 180,0 ± 0,03 мкм^2), а также уменьшение площади ядер до 15,4 ± 0,03 мкм^2 (контроль 17,0 ± 0,05 мкм^2), что отражено в Таблице 7.

3.5. Динамика патолого-анатомических изменений в твердых тканях зуба при экспериментальном гипотиреозе при фармакологической коррекции с использованием антиоксиданта мексидола

При применении антиоксиданта мексидола на 7-е сутки структурные изменения в эмали не обнаружены. Гистоархитектоника эмали сохранена. Видна, чёткая исчерченность эмалевых призм. Структура межпризменного вещества эмали не разрушена (Рисунок 46).

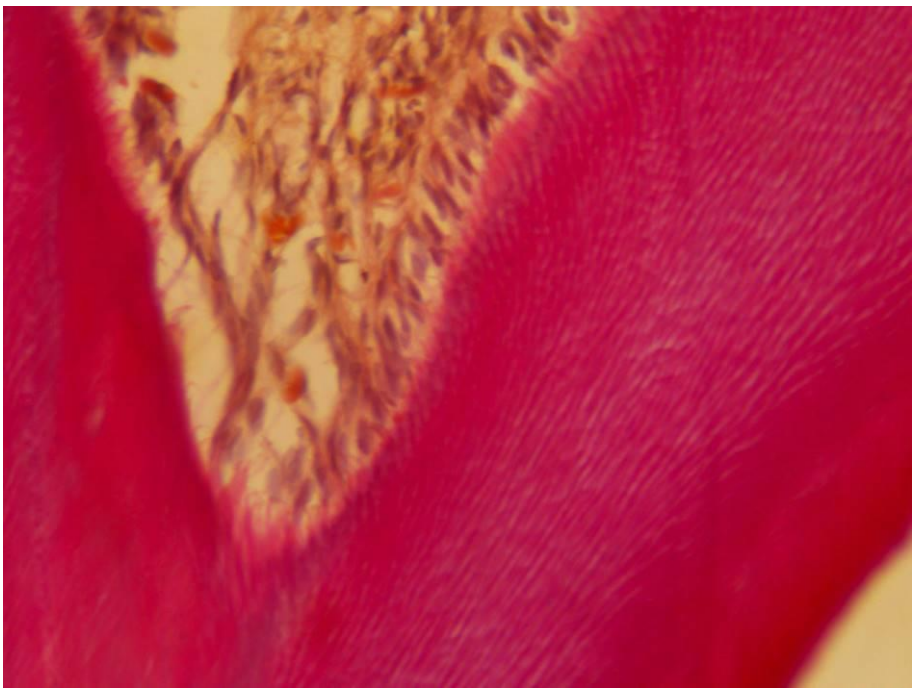

Рисунок 46. Четкая исчерченность эмалевых призм зуба крысы (7-е сутки III экспериментальная группа).

Окраска: пикрофуксином по Ван Гизон. Ув. х400.

В дентине патологические изменения не обнаружены. Граница дентина и эмали чёткая. Дентинные канальцы правильной формы не расширены. Сохраняется сплошной слой неповрежденных одонтобластов (рис 47).

Цемент зуба не разрушен, гистологическая структура сохранена, чётко определяются слои цемента: клеточный и бесклеточный. Структурные изменения в цементоцитах не выявлены. В пульпе зуба в эти сроки выявлены слабовыраженные сосудистые нарушения, в виде полнокровия мелких вен и венул (Рисунок 48).

При морфометрическом исследовании на 7-е сутки толщина эмали составила 3483±3,2 мкм, толщина дентина 602,3±23,3 мкм, толщина предентина 26,80±18,3 мкм, толщина пульпы 920,7±18,3 мкм, ширина просвета дентинных канальцев 4,7±0,05 мкм (Таблица 8).

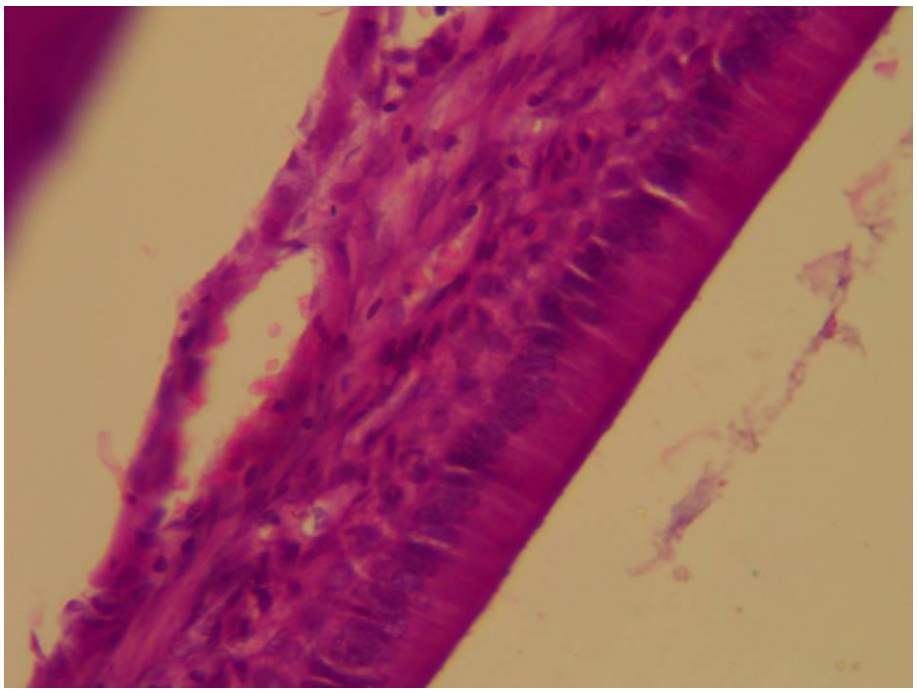

Рисунок 47. Слой неповрежденных одонтобластов зуба крысы (III экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х400.

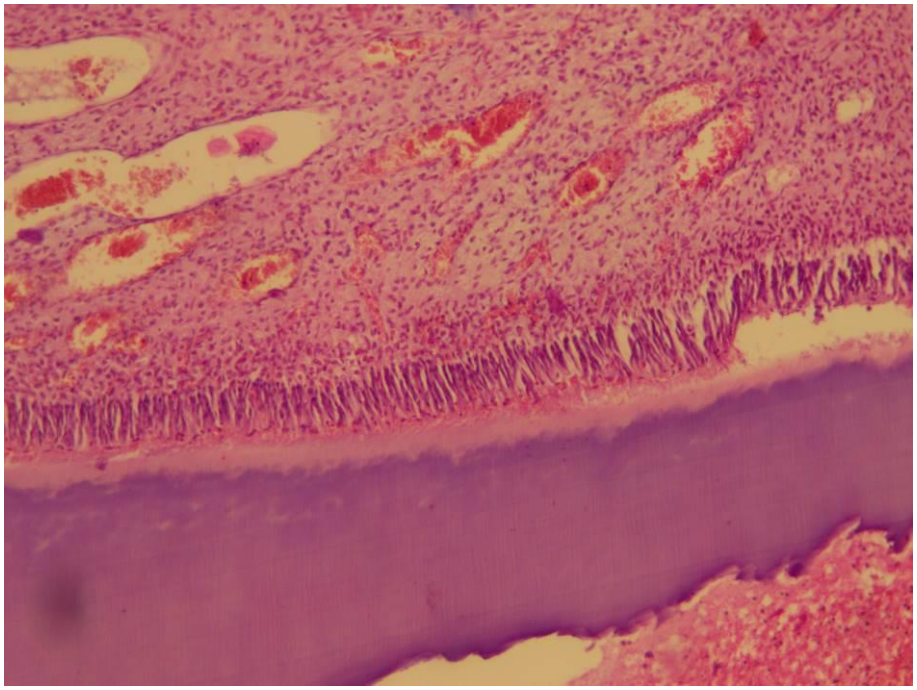

Рисунок 48. Умеренное полнокровие сосудов пульпы зуба крысы (14 сутки III экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х100.

Таблица 8. Показатели морфометрического исследования зубов крыс III экспериментальной группы.

Сутки	Толщина эмали (мкм)	Толщина дентина (мкм)	Толщина предентина (мкм)	Толщина цемента (мкм)	Толщина пульпы (мкм)	Ширина просвета дентинных канальцев (мкм)
Контроль (n=30)	3500± 3,6	614,2± 27,51	26,92± 1,1	204,7± 9,2	925,8± 38,33	4,71± 0,07
7-е сутки (n=30)	3483± 3,2	602,3± 23,3	26,80± 1,3	200,8± 7,8	920,7± 18,3	4,7± 0,05
14-е сутки (n=30)	3477± 4,1	553,4± 8,3	25,71± 0,3	184,5± 2,8	901,3± 27,2	4,6± 0,03
21-е сутки (n=30)	3450,5± 6,3	496,5± 11,3	24,55± 0,5	165,5± 3,8	887,3± 17,2	3,8± 0,04
28-е сутки (n=30)	3315,2± 3,6*	482,6± 13,5*	23,95± 0,3*	160,9± 4,5*	854,8± 19,1*	3,7± 0,05*
35-е сутки (n=30)	3054,6± 4,3*	467± 7,3*	22,16± 0,6*	155,7± 2,4*	837,3± 17,3*	3,5± 0,03*
60-е сутки (n=30)	2966,5± 5,5*	370,3± 13,2*	20,08± 0,4*	123,4± 4,4*	803,1± 11,6*	3,0± 0,04*

Примечание: статистическая значимость различий с более ранним сроком взятия материала: * - $p < 0,05$

На 14-е сутки от начала эксперимента в твердых тканях зуба структурные изменения не выявлены. В эмали сохранена типичная гистологическая структура. Эмалевые призмы целые, склеивающее вещество между призмами нормальной гистологической структуры. Дентин без патологических изменений, дентинные канальцы имеют ровные края, в просвете их определяются неизмененные отростки одонтобластов. Одонтобласты обычной гистологической структуры, формируют сплошной ровный слой. Цемент зуба имеет типичную гистологическую структуру, чётко определяются слои цемента, коллагеновые волокна и цементоциты. В пульпе зуба сохраняется умеренно выраженные сосудистые нарушения. Признаки отёка в пульпе не выявлены (Рисунок 49).

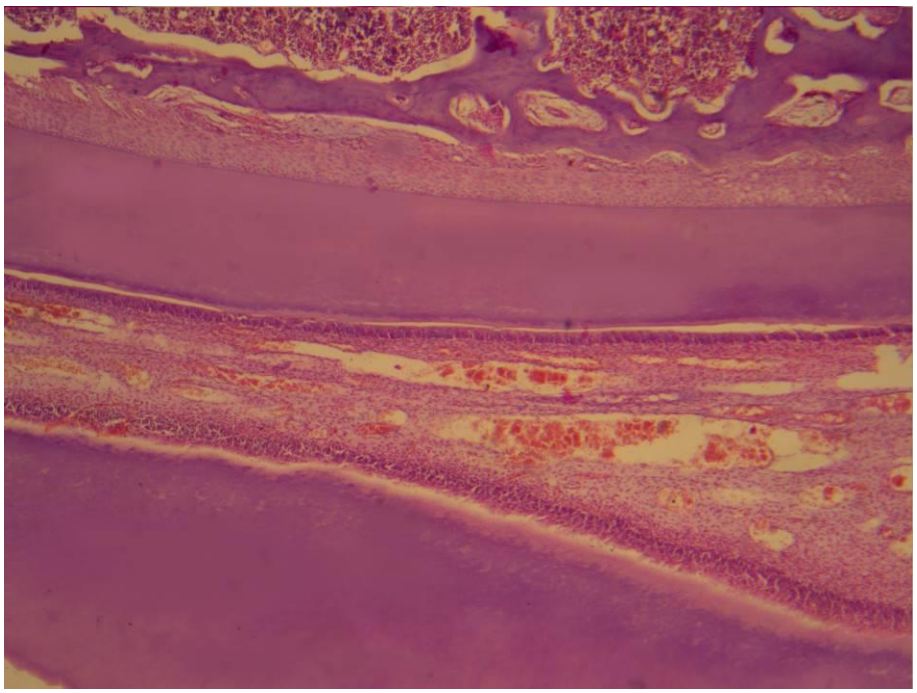

Рисунок 49. Полнокровие сосудов пульпы зуба крысы (III экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х100.

При морфометрическом исследовании на 14-е сутки толщина эмали составила 3477±4,1 мкм, толщина дентина 533,4±8,3 мкм, толщина предентина 25,7±0,3 мкм, толщина пульпы 901,3±27,2 мкм, ширина просвета дентинных канальцев 4,6±0,03 мкм (Таблица 8).

На 21-е сутки в эмали, дентине и цементе патологические изменения не обнаружены. Гистологическая структура твердых тканей зуба сохранена. Одонтобласты грушевидной формы, расположены сплошным слоем (Рисунок 50).

Дистрофические изменения в одонтобластах не обнаружены. В пульпе зуба сохраняются сосудистые нарушения, наряду с полнокровием вен обнаружены признаки стаза, сладжирование эритроцитов и единичные диапедезные кровоизлияния. В эти сроки впервые обнаружен отек пульпы, отёчная жидкость накапливается в периваскулярных пространствах и между соединительнотканными волокнами (Рисунок 51).

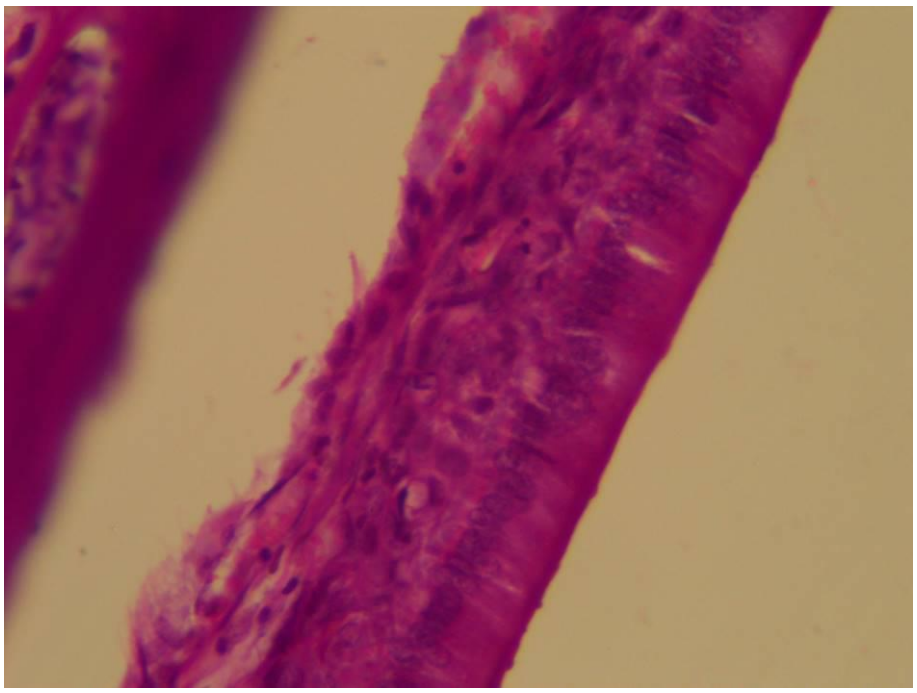

Рисунок 50. Одонтобласты грушевидной формы зуба крысы (III экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х400.

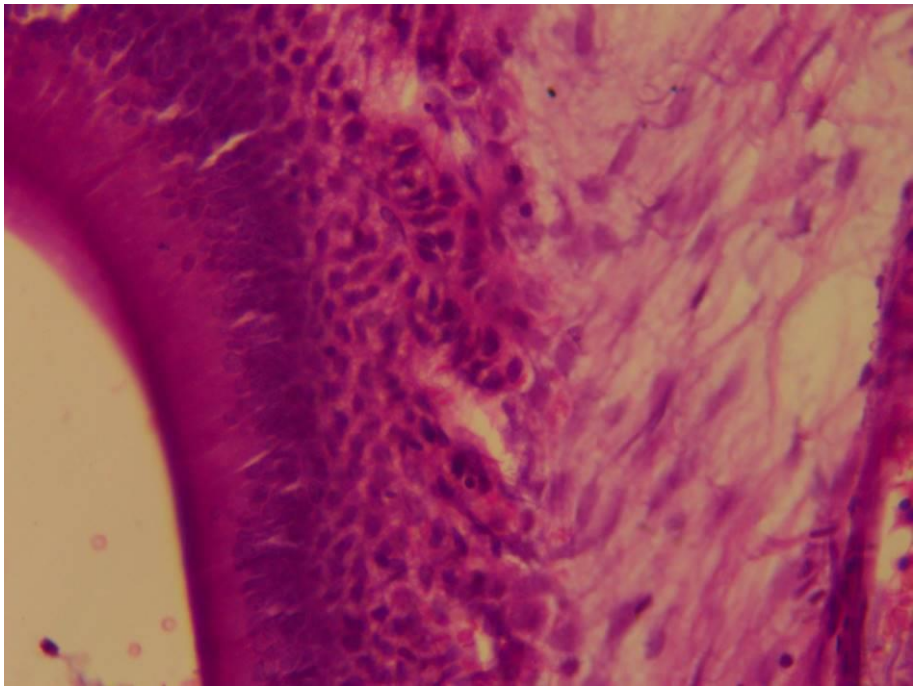

Рисунок 51. Отёк пульпы зуба крысы (21-е сутки, III экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х400.

При морфометрическом исследовании на 21-е сутки толщина эмали составила 3450,5±6,3 мкм, толщина дентина 496,5±11,3 мкм, толщина предентина 24,55±0,5 мкм, толщина пульпы 887,3±17,2 мкм, ширина просвета дентинных канальцев 3,8±0,04 мкм (Таблица 8).

На 28-е сутки в эмали зуба структурные изменения не обнаружены. Гистологическая структура дентина и цемента сохранена. Слой цемента равномерной толщины. В бесклеточном цементе видны очажки просветления за счет цементолиза. В клеточном цементе отмечаются дистрофические изменения. В цитоплазме одонтобластов обнаружены вакуоли, заполненные тканевой жидкостью (Рисунок 52).

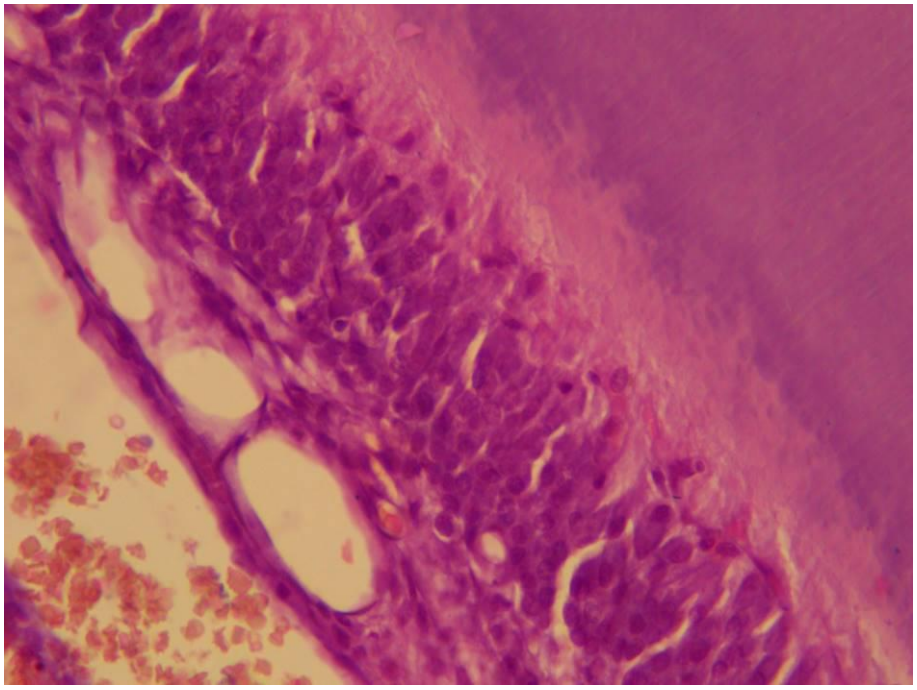

Рисунок 52. Мелкие вакуоли в цитоплазме одонтобластов зуба крысы (28-е сутки, III экспериментальная группа).
Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х400.

В пульпе зуба на фоне сосудистых нарушений определяется распространенный отёк, который захватывает все слои пульпы.

При морфометрическом исследовании на 28-е сутки толщина эмали составила 3315,2±3,5 мкм, толщина дентина 482,6±13,5 мкм, толщина

предентина 23,95±0,3 мкм, толщина пульпы 854,8±19,1 мкм, ширина просвета дентинных канальцев 3,7±0,05 мкм (Таблица 8).

На 35-е сутки в эмали обнаружены небольшие участки, где рисунок стерт. В этих участках наблюдаются признаки распада межпризменного вещества и появляются узкие щели между призмами. В дентине отмечается расширение отдельных канальцев, отёк и набухание отростков одонтобластов. Дистрофические изменения захватывают большую часть одонтобластов, увеличиваются размеры и количество вакуолей в цитоплазме одонтобластов (Рисунок 53).

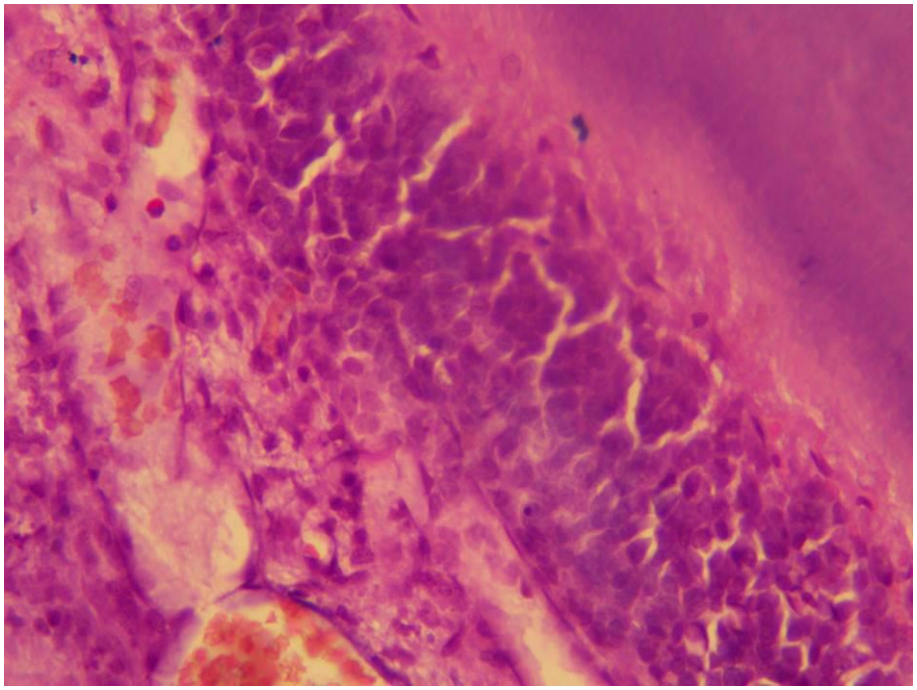

Рисунок 53. Дистрофические изменения одонтобластов зуба крысы (III экспериментальная группа).
Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х400.

В цементе зуба развиваются дистрофические изменения и мелкие очажки цементолиза. В пульпе зуба умеренный распространенный отёк, набухание коллагеновых волокон. Сосудистые нарушения сохраняются.

При морфометрическом исследовании на 35-е сутки толщина эмали составила 3054,6±4,3 мкм, толщина дентина 467,2±7,3 мкм, толщина

предентина 22,16±0,6 мкм, толщина пульпы 837,3±17,3 мкм, ширина просвета дентинных канальцев 3,5±0,03 мкм (Таблица 8).

На 60 –е сутки в эмали обнаружены деструктивные изменения, разрушение межпризменного склеивающего вещества, появление щелей между эмалевыми призмами, сморщивание и деформация призм, выраженная стертость рисунка (Рисунок 54).

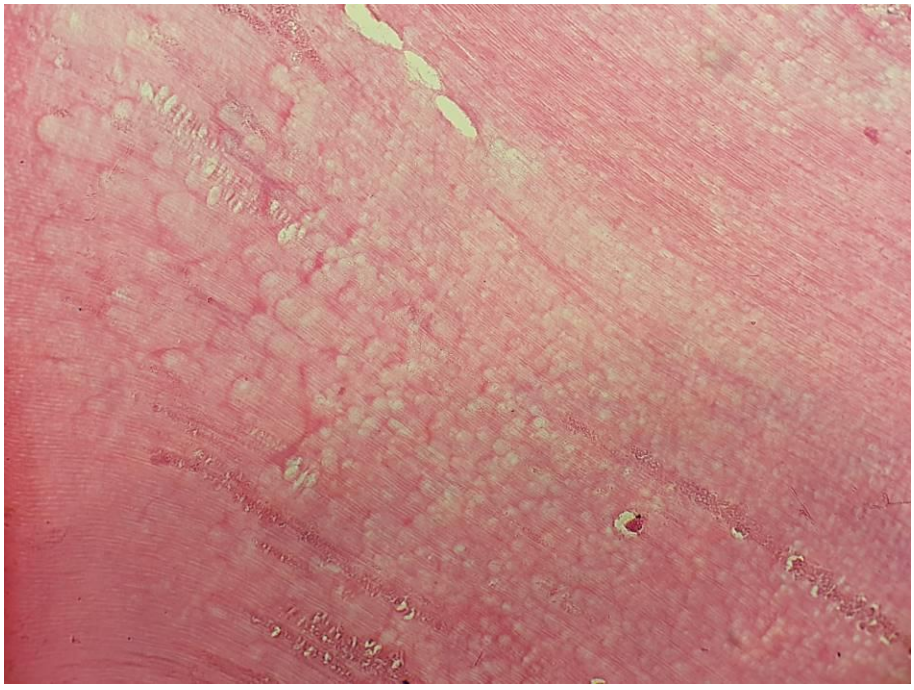

Рисунок 54. Стертость рисунка эмали зуба крысы (60-е сутки, III экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х400.

В дентине наблюдается расширение канальцев, происходит атрофия дентина, усиливается отёк отростков одонтобластов. Под слоем одонтобластов накапливается отёчная жидкость, происходит атрофия и деформация клеток, отслойка их от подлежащих тканей (Рисунок 55).

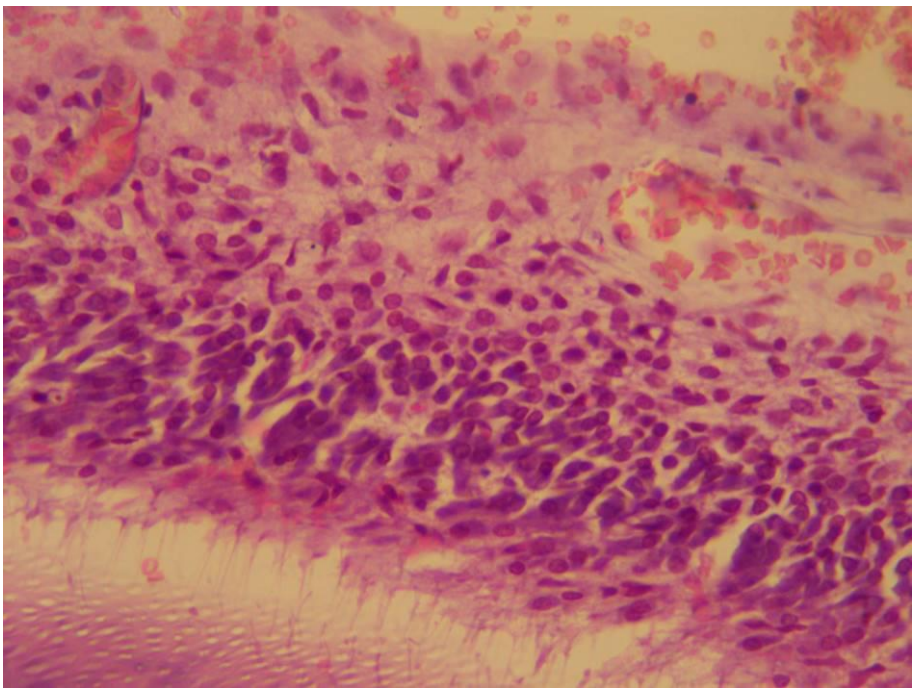

Рисунок 55. Отечная жидкость под слоем одонтобластов зуба крысы (III экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х400.

В цементе усиливаются деструктивные процессы, возникают многочисленные очаги лизиса цемента. В пульпе зуба выраженный диффузный отёк с образованием полости. Полости заполнены отёчной жидкостью, происходит атрофия коллагеновых волокон (Рисунок 56).

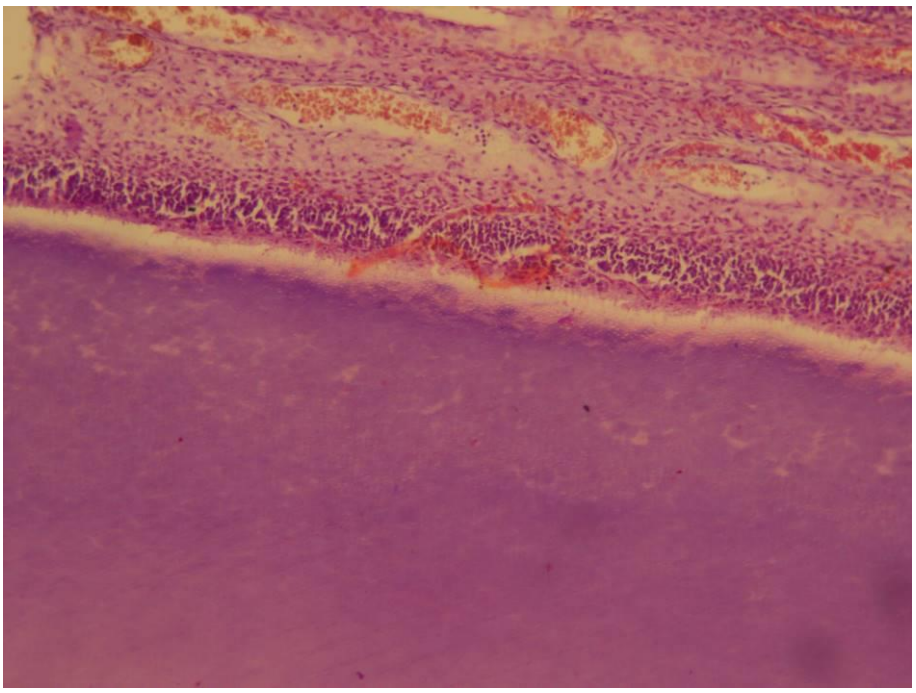

Рисунок 56. Атрофия изменения в пульпе зуба крысы (III экспериментальная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х100.

Кровеносные сосуды полнокровные с явлениями стаза, многочисленные диапедезные кровоизлияния.

При морфометрическом исследовании на 60-е сутки толщина эмали составила 2966,5±5,5 мкм, толщина дентина 370,3±13,2 мкм, толщина предентина 20,08±0,4 мкм, толщина пульпы 803,1±11,6мкм, ширина просвета дентинных канальцев 3,0±0,04 мкм (Таблица 8).

Результаты морфометрического исследования одонтобластов III экспериментальной группы представлены в Таблице 9.

Таблица 9. Показатели морфометрического исследования одонтобластов III экспериментальной группы.

	Сроки эксперимента (в сутках)						
	Контроль	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	28-е сутки	35-е сутки	60-е сутки
Площадь одонтобластов (мкм^2)	180,0 ± 0,03	175,0 ± 0,02	163,0 ± 0,03	157,0 ± 0,04	138,0 ± 0,03*	148,0 ± 0,03*	146,0 ± 0,02*
Площадь ядер одонтобластов	17,0 ± 0,05	17,0 ± 0,05	17,0 ± 0,05	16,8 ± 0,02	16,0 ± 0,03*	15,8 ± 0,02*	15,6 ± 0,03*
Ядерно-цитоплазматическое отношение	0,35 ± 0,02	0,36 ± 0,02	0,35 ± 0,03	0,34 ± 0,04	0,33 ± 0,03*	0,32 ± 0,04*	0,32 ± 0,03*

Примечание: статистическая значимость различий с более ранним сроком взятия материала: * - $p<0,05$.

Анализ полученных данных показал, что при экспериментальном гипотиреозе с применением мексидола отмечается уменьшение площади одонтобластов до 146,0 ± 0,02 мкм^2 (контроль 180,0 ± 0,03 мкм^2), а также уменьшение площади ядер до 15,6 ± 0,03 мкм^2 (контроль 17,0 ± 0,05 мкм^2), что отражено в Таблице 9.

Таким образом, у крыс III экспериментальная группы с использованием мексидола появляются в твердых тканях зуба стереотипные изменения: отёк, сосудистые нарушения, дистрофические и деструктивные изменения. Однако эти изменения возникают позже, чем в I и II экспериментальных группах.

3.6 Анализ операционного материала зубов больных кариесом

Операционный материал представлен зубами, полученными у 78 больных кариесом на фоне первичного гипотиреоза, обусловленного патологией щитовидной железы. Из них зубы, удаленные у лиц мужского пола, составили 36 (46,2%) случаев, у лиц женского пола - 42 (53,8%) случая. По возрасту материал распределили следующим образом (Таблица 10).

Таблица 10. Распределение операционного материала по возрасту пациентов

	Возраст (в годах)			Итого
	21-30	31-40	41-50	
Кол-во случаев	25 32,0%	18 23,1%	35 44,9%	78 100%

Из 78 случаев зубы верхней челюсти были поражены у 52 (66,7%) больных, зубы нижней челюсти у 26 (33,3%) больных. Частота поражения кариесом различных видов зубов представлена в Таблице 11.

Таблица 11. Частота поражения кариесом различных видов зубов у мужчин и женщин в возрасте от 21 года до 50 лет

	Виды зубов				
Количество случаев	резцы	клыки	малые коренные зубы	большие коренные зубы	Итого
	7 9,0%	3 3,8%	17 21,8%	51 65,4%	78 100%

Таким образом, зубы верхней челюсти поражаются чаще (66,7%) по сравнению с зубами нижней челюсти (33,3%). Анализ Таблицы 4 показал, что чаще всего поражаются большие коренные зубы (65,4%), на втором месте малые коренные зубы (21,8%), на третьем - резцы (9,0%), на четвертом - клыки (3,8%).

3.7. Характеристика морфологических изменений тканей зуба при кариесе на фоне гипотиреоза

Проведено гистологическое исследование операционного материала зубов, который разделён на 3 группы.

В I группу (группа сравнения) включены срезы зубов, удалённых у 26 больных с кариесом, но без гипотиреоза. В начальной стадии (стадия мелового пятна) повышается проницаемость эмали, что приводит к расширению межпризменных промежутков. Контуры призм стираются и становятся неровными, мелкозернистыми. Межпризменные ткани теряют гистологическую структуру и превращаются в однородную бесструктурную массу. Эмаль теряет прозрачность, а затем размягчается (Рисунок 57).

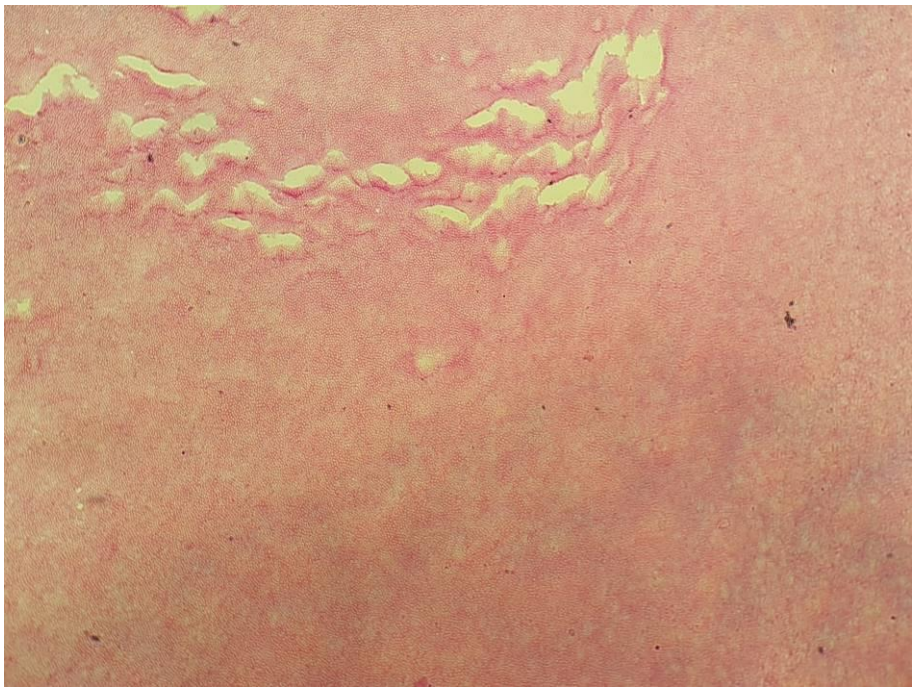

Рисунок 57. Размягчение и растворение эмали (кариес, группа сравнения). Больной К., 54 г.

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х200.

В участках размягчения скапливаются бактерии, которые распространяются по межпризменным щелям. Органическая матрица эмали сохраняется, нарушаются тинкториальные свойства тканей.

В перифокальной зоне вокруг мелового пятна в дентине накапливаются гликозаминогликаны, уменьшается базофилия, фуксинофилия заменяется

пиронинофилией. Нарушение тинкториальных свойств органической основы дентина является следствием дезорганизации основного вещества.

Поверхностный кариес характеризуется деминерализацией, разрушением эмали и эмалево-дентинной границы (Рисунок 58).

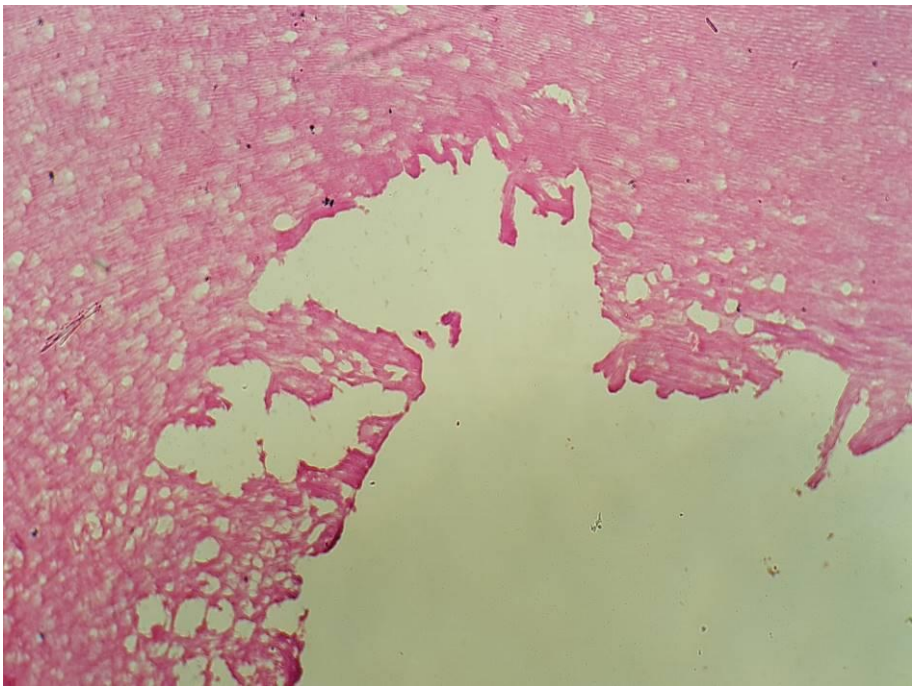

Рисунок 58. Разрушение эмали и эмалево-дентинной границы (кариес, группа сравнения). Больной В., 30 лет.

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х100.

Эмалево-дентинная граница представляет собой узкую полоску дентина. Соли извести исчезают из эмалевых призм, наблюдаются разрушение межпризменного вещества, усиливается поперечная исчерченность за счёт неравномерного растворения солей извести. На границе между нормальным дентином и участком кариозного поражения образуется слой реминерализованного дентина. Этот слой светлый и однородный. Образование реминерализованного дентина имеет защитный характер, т.к. приостанавливает воспалительный процесс.

При среднем кариесе происходит дальнейшее прогрессирование процесса и повреждение всей толщи эмали и большей части поверхностного слоя дентина (Рисунок 59).

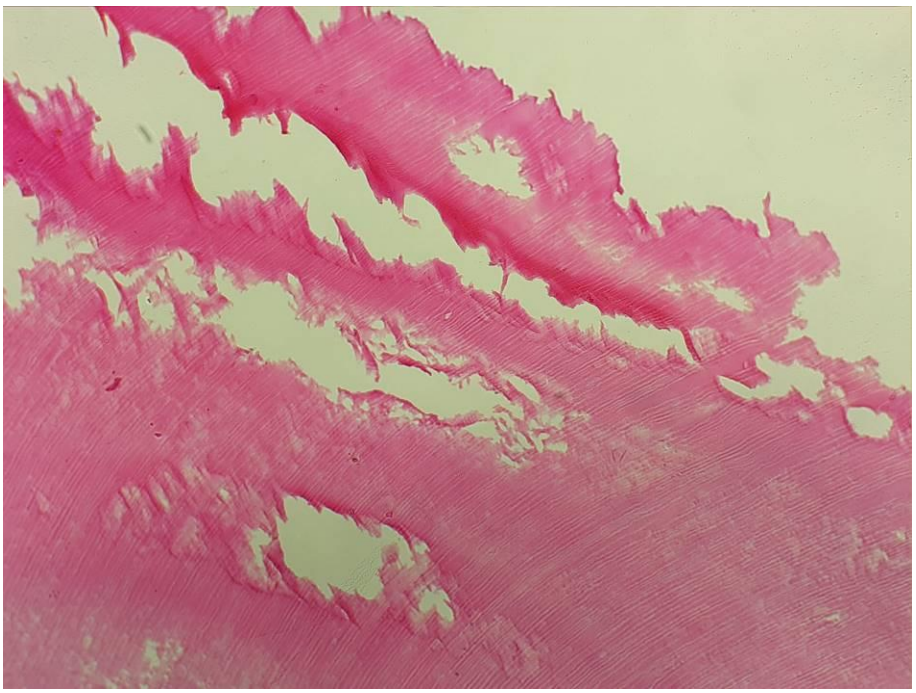

Рисунок 59. Повреждение всей толщи эмали и поверхностного слоя дентина (кариес, группа сравнения). Больной Р., 48 лет.

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х200.

Из поражённого участка эмали в дентинные канальцы проникают бактерии. В первую очередь микробы проникают в дентинные отростки одонтобластов. В дентинных отростках наблюдаются дистрофические изменения, некробиоз и некроз с фрагментацией отростков на отдельные фрагменты. Разрушается неймановская оболочка. Воспалительный процесс прогрессирует, продукты жизнедеятельности бактерий проникают в дентин, что приводит к размягчению, деминерализации, деформации и расширению просвета канальцев. Участок кариозного поражения имеет форму конуса (Рисунок 60).

Рисунок 60. Участок кариозного поражения конусовидной формы (кариес, группа сравнения). Больной С., 25 лет.

Окраска: пикрофуксином по Ван Гизон. Ув. х200.

Основание конуса обращено к его поверхности, а верхушка обращена вглубь зуба.

Для глубокого кариеса характерно формирование участка повышенной минерализации, которая располагается на границе дентина с полостью зуба. На остальном протяжении дентина наблюдается деминерализация и стёртость рисунка. В сохранившихся участках эмали и дентина уменьшается резистентность и кариозный процесс прогрессирует.

При всех стадиях кариеса возникают реактивные изменения в пульпе зуба: полнокровие сосудов, стазы, диапедезные кровоизлияния, отёк, воспалительная инфильтрация, атрофия пульпы и формирование мелких кист. Одонтобласты подвергаются дистрофическим изменениям по типу гидропической дистрофии, деформация и атрофия.

При глубоком кариесе возникают реактивные изменения в твёрдых тканях зуба в виде отложения солей извести в дентинных канальцах. Этот процесс приводит к сужению и закрытию дентинных канальцев. Образуется прозрачный и заместительный дентин. Заместительный дентин состоит из

трубочек, которые расположены беспорядочно, кое-где трубочки отсутствовали. Заместительный дентин располагался от поверхности зуба в сторону пульпы. Выделены 4 зоны в области кариозного поражения: поверхностная зона растворения дентина, зона прозрачного дентина, зона с сохранённой структурой дентина и с правильно направленными нормальными дентинными канальцами. Последняя зона - это слой заместительного дентина и слой изменённой пульпы.

Таким образом, при кариесе происходят последовательные структурные изменения твёрдых тканей зуба с развитием процессов распада межпризменного вещества, расширения межпризменных промежутков, накоплением гликозаминогликанов, изменения тинкториальных свойств тканей, размягчения эмали, реминерализация дентина, развитие воспалительного процесса, развитие дистрофических изменений, некробиоза и некроза тканей, деминерализация, размягчение, деформация и расширение просвета канальцев, формирование конусовидной полости, образование прозрачного дентина, дисминерализация, деминерализация и реминерализация эмали и дентина, образование прозрачного и заместительного дентина. На всех этапах развития кариеса возникают реактивные изменения в пульпе.

Во II группу операционного материала включены образцы зубов, полученных от 26 пациентов с установленным диагнозом гипотиреоза. При морфологическом исследовании образцов зубов II группы операционного материала при начальной стадии кариеса (стадии мелового пятна) наблюдается повышение проницаемости эмали, расширение межпризменных промежутков (Рисунок 61) и стертость контуров призм.

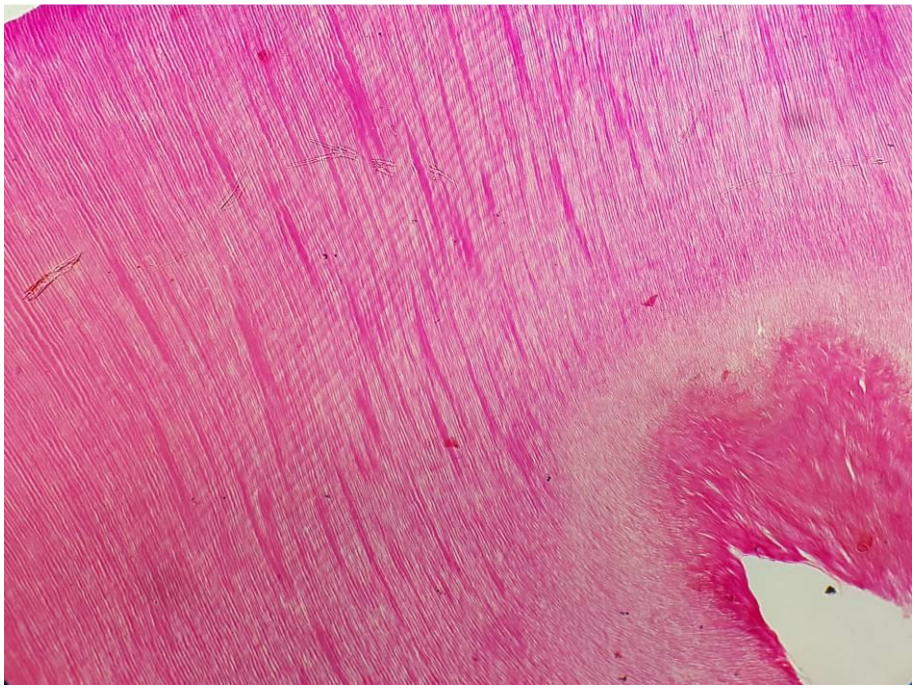

Рисунок 61. Расширение межпризменных промежутков (кариес, II группа). Больной Д., 46 лет.

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х100.

Однако, по сравнению с I группой указанные процессы были более распространёнными и захватывали большее количество призм. В области мелового пятна эмаль теряла свою гистологическую структуру, становилась неоднородной, непрозрачной и размягчалась.

По сравнению с I группой (группа сравнения) участок размягчения эмали был более крупным и более глубоким, определялись более мелкие вторичные очаги размягчения (Рисунок 62).

В органической матрице эмали и в окружающем дентине выявлены процессы дезорганизации основного вещества с накоплением гликозаминогликанов. При гистохимическом исследовании отмечается пикринофилия, фуксинофилия и уменьшение базофилии.

Процессы дезорганизации соединительной ткани в этой группе наблюдений более выражены.

Поверхностный кариес во II группе наблюдений представляет собой участок разрушения эмали, разрушения дентина и разрушения эмалево-

дентинной границы. В этом участке отмечалось разрушение межпризменного вещества в дентине обнаружены щели (Рисунок 63).

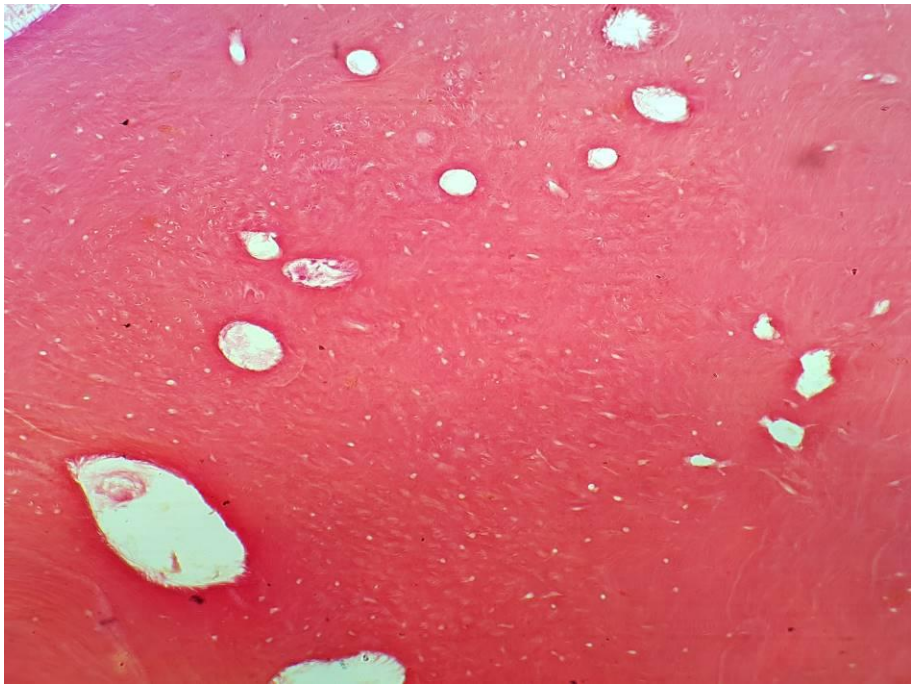

Рисунок 62. Мелкие вторичные очаги размягчения эмали (кариес, II группа). Больной Н., 37 лет.

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х200.

Рисунок 63. Узкие щели в дентине (кариес, II группа). Больной В., 52 г.

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х200.

Отмечалось исчезновение солей из большого количества призм и полная деструкция их. Известь откладывалась в размягчённом участке эмали, в основном веществе дентина и в дентинных канальцах. Формировался слой реминерализованного дентина, который располагается между кариозным участком и нормальным дентином. Толщина реминерализованного дентина во II группе в 2 раза больше, чем в I группе.

При среднем кариесе отмечается распад всей толщи эмали и 2/3 поверхностного дентина. Патогенные бактерии из кариозного очага проникали в дентинные канальцы, поражались отростки одонтобластов. Возникали дистрофические изменения, распад и фрагментация отростков. Отмечалось неравномерное расширение канальцев, они сливались между собой и формировали полости. Образовались трещины в дентине, а на кариозной поверхности определяются некротические массы, пронизанные микробами (Рисунок 64).

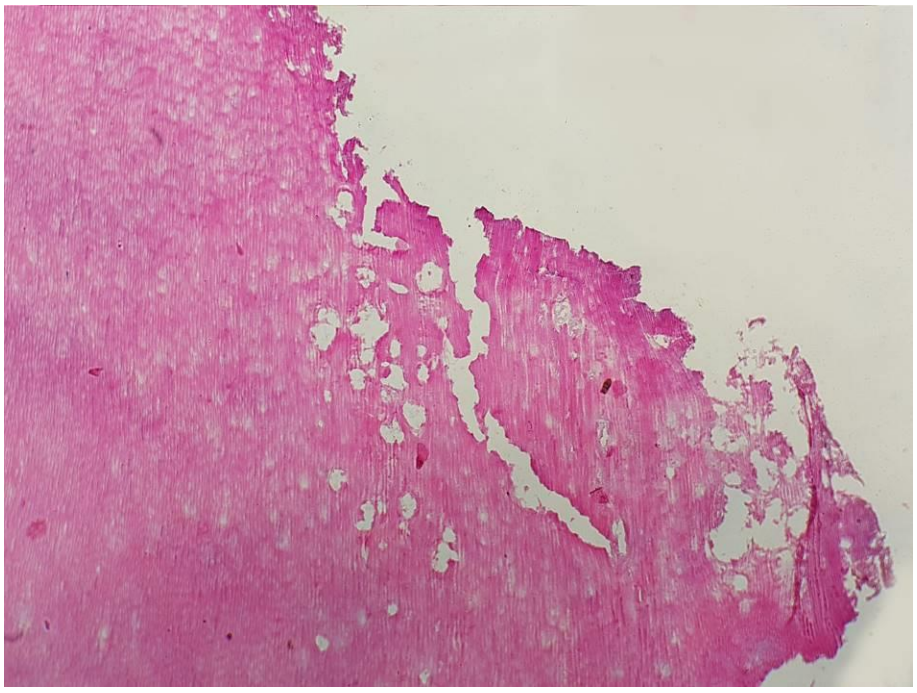

Рисунок 64. Аморфные массы на кариозной поверхности (кариес, II группа). Больной Д., 33 года.

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х200.

Под ними определялся дефект твёрдых тканей зуба. Во II группе наблюдений воспалительный процесс более выражен, а воспалительная инфильтрация более интенсивная.

Глубокий кариес характеризовался тем, что полностью были разрушены эмаль и значительная часть дентина. При этом между кариозной полостью и пульпой определяется узкая полоска дентина. Кариозная полость во II группе операционного материала значительно больше, чем в I группе.

Реактивные изменения при глубоком кариесе хорошо выражены и проявляются отложениями солей извести в дентинных канальцах, реминерализация, образование заместительного дентина. При глубоком кариесе отмечается выраженное прогрессирование кариозного процесса, увеличивается заместительный дентин. В нём чётко выражены 4 зоны: поверхностная зона, мягкий дентин, без содержания извести, разрушенная ткань дентина пронизана микроорганизмами; зона прозрачного дентина с участком обызвествления; зона с сохраненной структурой дентина, дентинные отростки одонтобластов распавшиеся, дентинные канальцы направлены в сторону заместительного дентина и зона заместительного дентина со слоем прилежащей изменённой пульпы.

Таким образом, во II группе наблюдений кариозный процесс протекает в 4 последовательные стадии. Однако, очаг поражения был более распространённым и захватывал большее количество призм, участок размягчения эмали был более крупным, встречались мелкие вторичные очаги размягчения. Процессы дезорганизации соединительной ткани более выражены. Воспалительный процесс более распространённый, а инфильтрация более интенсивная.

3.8. Патоморфологические изменения тканей зуба при кариесе на фоне гипотиреоза с применением антиоксидантов

В III группе операционного материала включены образцы зубов 26 больных с кариесом на фоне гипотиреоза, которым в комплексное лечение включены антиоксиданты.

В начальной стадии кариеса (стадия мелового пятна) очаг поражения на 1/3 меньше, чем в группе сравнения. Межпризменные промежутки расширены, границы призм неровные, отмечается распад межпризменных тканей. В области пятна гистологически определяются некротические массы, но очаг повреждения не глубокий, поверхностный. Органическая матрица не повреждена, признаки дезорганизации основного вещества не выявлены.

При поверхностном кариесе очаг поражения меньше, наблюдается деминерализация и частичное повреждение эмали, и эмалево-дентинной границы (Рисунок 65).

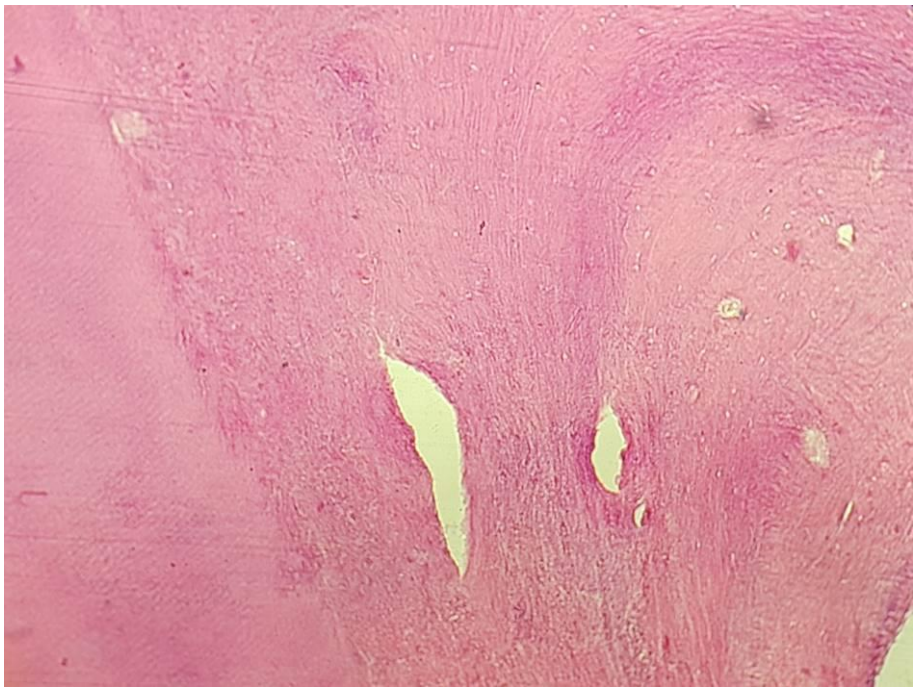

Рисунок 65. Деминерализация и частичное повреждение эмали (кариес, II группа). Больной А., 35 лет.

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х100.

Эмалевые призмы теряют известь. Соли извести расположены неравномерно, что усиливает поперечную исчерченность. Формируется

реминерализованный дентин, слой дентина уже, чем в группе сравнения. Воспалительный процесс слабо выражен.

Средний кариес характеризуется полным повреждением эмали и половины дентина. В дентинных отростках и дентинных канальцах видны скопления бактерий (Рисунок 66).

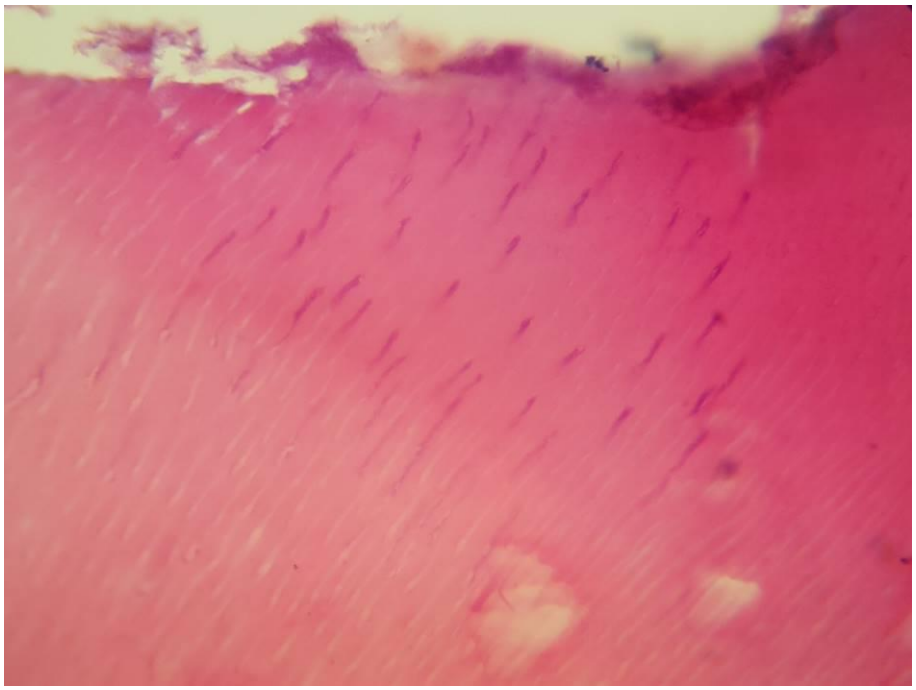

Рисунок 66. Колонии бактерий в дентинных канальцах (кариес, II группа). Больной П., 46 лет.

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. х200.

Однако, воспалительный процесс менее выражен, чем в I группе. Участок размягчения представлен гомогенными массами и продуктами распада бактерий. На границе дентина с полостью зуба образуется участок повышенной минерализации. Толщина этого участка меньше, чем в I группе. Вокруг описанного участка наблюдается деминерализация. Отдельные одонтобласты подвергаются дистрофическим изменениям, в их цитоплазме накапливаются вакуоли, однако степень дистрофических изменений менее выражена. Для глубокого кариеса характерен заместительный дентин, в котором выделяются 4 зоны. По сравнению с I группой все 4 зоны тоньше по размерам.

Таким образом, при использовании антиоксидантов альфа-токоферола и мексидола очаги поражения при кариесе меньше по размерам, неглубокие, органическая матрица не повреждена, признаки дезорганизации основного вещества не выражены. Эмалево-дентинная граница повреждена частично, реминерализованный дентин представлен более узкой полосой. Воспалительный процесс слабо выражен. Наилучший эффект получен при использовании мексидола.

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время гипотиреоз занимает ведущее место среди тиреоидной патологии. По данным ряда авторов гипотиреоз развивается после операции на щитовидной железе по поводу эндемического зоба, карцином, в исходе аутоиммунного тиреоидита, врождённой гипоплазии щитовидной железы [2, 39, 104, 128].

В эксперименте модель гипотиреоза можно получить при применении мерказолила или тотальной тиреоидэктомии [136, 135, 86]. Нами получена экспериментальная модель гипотиреоза путём операции тиреоидэктомии. Модель гипотиреоза подтверждена результатами исследования гормонов щитовидной железы: тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3), что представлено в Таблице № 3. После удаления щитовидной железы развивается гипокальцитонинемия. Однако кальцитонин вырабатывается не только в щитовидной железе, но и в нейроэндокринных клетках неэндокринных органах (АПУД-системы). В связи с этим после тиреоидэктомии в клетках АПУД-системы усиливается секреция кальцитонина как компенсаторная реакция. В итоге содержание кальцитонина в крови нормализуется.

Первые признаки гипотиреоза появились на 14-е сутки в виде сосудистых нарушений и отёка периваскулярных пространств, выявлены дистрофические изменения отдельных одонтобластов с накоплением вакуолей в цитоплазме. Структурные изменения в эмали обнаружены на 21-е сутки, они характеризуются наличием мелких очажков распада межпризменного вещества с образованием узких щелей. Эмалевые призмы уменьшаются в размерах, теряют компактность расположения, отмечается стёртость рисунка. На 28-е сутки в эмали появляются деструктивные изменения, усиливаются распад межпризменного вещества, увеличиваются размеры и количество щелей, происходит деминерализация межпризменного вещества. На 35-е сутки наблюдается значительное увеличение интенсивности деструктивных изменений, эмалевые призмы деформируются.

В эмали появляются фокусы просветления и мелкие дефекты типа эрозий. На 60-е сутки увеличивается интенсивность и распространённость деструктивных изменений в эмали.

При экспериментальном гипотиреозе развиваются дистрофические и деструктивные изменения эмали, которые развиваются последовательно. В начале наблюдается дисменерализация и деминерализация эмали вследствие исчезновения кальция из межпризменного вещества, а затем из эмалевых призм, межпризменные промежутки расширяются, что приводит к стиранию контуров призм. Призмы становятся мелкозернистыми и превращаются в бесструктурную массу. Происходит размягчение эмали, а затем ее расширение. В начале разрушается межпризменное вещество с появлением поперечной исчерченности. Эмалевые призмы располагаются беспорядочно, а затем происходит их полная деструкция с образованием дефектов на поверхности эмали.

Результаты нашего исследования согласуются с данными ряда авторов [93, 18, 95, 94] которые изучили морфологические изменения в зубочелюстной системе при гипотиреозе. Авторы установили, что при гипотиреозе в слизистой оболочке полости рта, в пульпе развиваются отек, сосудистые нарушения и дистрофические изменения в костной ткани челюстей. Описанные изменения обусловлены метаболическими нарушениями в зубах и челюстных костях при гипотиреозе.

В дентине первые структурные изменения выявлены на 14-е сутки в одонтобластах и характеризуются появлением вакуолей, т.е. развитием мелкокапельной гидропической дистрофии. А в пульпе зуба отёк и гемодинамические нарушения: полнокровие сосудов, стазы, кровоизлияния.

На 21-е сутки в дентине наблюдается расширение просвета отдельных канальцев и отмечается нечёткость рисунка. В отростках одонтобластов появляются вакуоли, увеличивается число одонтобластов с признаками дистрофии. Под слоем одонтобластов накапливается отёчная жидкость. В пульпе зуба отмечается набухание и склеивание коллагеновых волокон,

поверхностная дезорганизация основного вещества, накопление гликозаминогликанов. На 28-е сутки в дентине наблюдается расширение более половины дентинных канальцев, распад основного вещества и образование щелей между канальцами. В одонтобластах помимо гидропической наблюдается баллонная дистрофия. Под слоем одонтобластов откладывается и накапливается отёчная жидкость, происходит атрофия и деформация одонтобластов. На 35-е сутки рисунок строения дентина нарушен, за счёт очагов деминерализации, дентинные канальцы резко расширены. Одонтобласты с тяжёлыми дистрофическими и деструктивными изменениями. Слой одонтобластов отслоен жидкостью. На 60-е сутки усиливаются деструктивные изменения в самом дентине и в одонтобластах.

Результаты проведенного эксперимента показали, что при гипотиреозе в дентине возникают дистрофические и деструктивные процессы. Вначале отмечается расширение дентинных канальцев. В отростках одонтобластов развиваются дистрофические изменения, в цитоплазме одонтобластов наблюдается гидропическая дистрофия. Между одонтобластами накапливается слизеподобная жидкость – характерный признак гипотиреоза. Муцинозный отек приводит к дистрофии одонтобластов. Дентин размягчается, и в нем образуются полости, заполненные муцинозной жидкостью. Описанные изменения в дентине возникают вследствие нарушения минерального обмена, отек в результате нарушения углеводного обмена. При дефиците гормонов щитовидной железы происходит снижение обменных процессов, тормозится энергетический обмен и развиваются отек, дистрофия и деструкция дентина.

Полученные нами результаты при моделировании гипотиреоза характеризуются развитием отёка, гемодинамических нарушений в пульпе, дистрофических и деструктивных изменений дентина и одонтобластов полностью совпадают с данными ряда авторов [93, 94].

В цементе на 14-е сутки структурные изменения не выявлены. На 21-е сутки в цементе появляются участки просветления с участками

начинающегося цементолиза. На 28-е сутки толщина цемента становится неравномерной, появляются участки истончения цемента. На 35-е сутки в цементе нарастают процессы цементолиза с образованием многочисленных полостей и разрушением цементоцитов. На 60-е сутки цемент истончается и появляются многочисленные полости. В основе патологических процессов, которые возникают в цементе лежат нарушения минерального и углеводного обменов с размягчением и последующим лизисом цемента и образованием полостей.

Анализ морфометрических показателей от 7-суток до 60-суток показал, что при гипотиреозе толщина дентина уменьшается уже на 7-сутки на 4,62 % по сравнению с контролем, и продолжает уменьшаться вплоть до 60-суток. На 14-сутки по сравнению с 7-сутками значение данного показателя уменьшается на 10,90 %. На 21-сутки по сравнению с 14-сутками уменьшается еще на 11,99 %, на 28-сутки значение данного показателя снижается на 0,98 %, а в 35-суток по сравнению с 28-сутками - на 9,91 %. На 60-сутки регистрируется дальнейшее постепенное снижение значений данного показателя по сравнению с 35-сутками на 27,13 % ($p<0,05$).

Толщина предентина в контроле составляла 26,92±1,1 мкм и к 60-суткам постепенно снижается. На 7-е сутки по сравнению с контролем значение данного показателя уменьшается на 2,59 %, в 14-суток уменьшается - на 8,38%, 21-сутки характеризуются снижением толщины предентина по сравнению с 14-сутками на 1,59 %. На 28-е сутки значение данного показателя уменьшается на 4,61 %, В 35-суток толщина предентина продолжает уменьшаться на 27,19 % ($p<0,05$). На 60-сутки по сравнению с 35-сутками значение данного показателя уменьшается на 31,79 %. Пульпа зуба не относится к твердым тканям, она является зубной мякотью, но пульпа зуба имеет существенное значение в питании и обменных процессов твердых тканей. Патологические процессы в пульпе снижают обменные процессы в твердых тканях. При гипотиреозе значительно снижаются окислительно-восстановительные процессы, развивается гипоксия. В пульпе

накапливаются гликозаминогликаны, обладающие повышенной гидрофильностью с накоплением жидкости и натрия. Развиваются сосудистые нарушения и муцинозный отек. При тяжелом гипотиреозе муцинозный отек является специфическим признаком и развивается в соединительной ткани пульпы. Начальные признаки отека и сосудистых нарушений появляются на 14-е сутки и носят очаговый характер. К 21-м суткам отек распространяется на всю пульпу. К концу эксперимента на 60-е сутки отек принимает распространенный характер, в пульпе образуются полости, заполненные слизеподобной жидкостью.

Толщина пульпы в контроле составляла 925,8±38,33 мкм, и значение данного показателя, как и толщина дентина и предентина постепенно уменьшается. Так на 7-е сутки регистрируется уменьшение на 2,29 %, на 14-е сутки в сравнении с 7-сутками толщина пульпы уменьшается на 1,57 %. 21-е сутки характеризуются уменьшением толщины пульпы на 8,33 % по сравнению с 14-сутками. На 28-сутки продолжается постепенное снижение значений данного показателя на 5,94 %. В 35-суток толщина пульпы уменьшается на 33,56 % ($p<0,05$) и на 60-сутки значение данного показателя снижается на 85,45 % ($p<0,05$) в сравнении с 35-сутками.

Толщина дентинных канальцев в контроле составляла 4,71±0,07 мкм. К 7-суткам толщина дентинных канальцев уменьшилась на 6,24 % ($p<0,05$), на 14-е сутки продолжается снижение значений данного показателя по сравнению с 7-сутками на 20,88 % ($p<0,05$), на 21-е сутки толщина дентинных канальцев уменьшается на 7,59 % ($p<0,05$). 28-е сутки характеризуются снижением значений данного показателя по сравнению с 21-сутками на 1,55 %. В 35-суток толщина дентинных канальцев продолжает уменьшаться по сравнению с 28-сутками на 6,73 % ($p<0,05$) и на 60-сутки значение данного показателя уменьшается на 24,9 % ($p<0,05$) по сравнению с 35-сутками.

При исследовании лабораторных животных было определено, что толщина дентина в норме составляет 614,2 ± 27,5 мкм, предентина – 26,92 ±

1,1 мкм, пульпы – 925,8 ± 38,33 мкм, ширины просвета дентинных канальцев – 4,717 ± 0,07 мкм. Дальнейший анализ показал, что на 7 -е сутки толщина дентина по сравнению с нормой уменьшилась на 4,62%, предентина на 2,59%, пульпы на 2,29%, дентинных канальцев на 6,24% ($p < 0.05$), на 14 - е сутки толщина дентина уменьшилась на 16,02%, предентина на 11,19%, пульпы на 3,89%, дентинных канальцев на 28,42% ($p< 0.05$), на 21 - е сутки толщина дентина уменьшилась на 29,93%, предентина на 12,97%, пульпы на 12,55%, дентинных канальцев на 38,17% ($p< 0.05$), на 28 - е сутки толщина дентина уменьшилась на 31,21%, предентина на 18,17%, пульпы на 19,23%, дентинных канальцев на 40,3%, 35 – е сутки толщина дентина уменьшилась на 44,21%, предентина 50,31% ($p < 0,05$), пульпы 59,24% ($p < 0,05$), дентинных канальцев 49,75% ($p < 0,05$), на 60 – е сутки толщина дентина уменьшилась на 83,73% ($p < 0,05$), предентина 98,09% ($p < 0,05$), пульпы в 1,95 раза ($p < 0,05$), дентинных канальцев 87,03% ($p < 0,05$).

При морфометрическом исследовании зубов у контрольной группы лабораторных животных толщина дентина составляла 614,2±27,5 мкм. При экспериментальном гипотиреозе было выявлено, что толщина дентина уменьшается на 7-е сутки на 4,62% и продолжает уменьшаться вплоть до 60-х суток. Так на 14-е сутки по сравнению с 7-ми сутками уменьшается на 10,9%, на 21-е сутки по сравнению с 14-ми сутками на 11,99%, на 28-е сутки по сравнению с 21-ми сутками на 0,98%, на 35-е сутки по сравнению с 28-ми сутками на 9,91%, на 60-е сутки по сравнению с 35-ми сутками на 27,13% ($p<0,05$).

Толщина предентина составляла 26,92 ±1,1 мкм. уменьшается на 7-е сутки на 2,59%, на 14-е сутки по сравнению с 7-ми сутками уменьшается на 8,38%, на 21-е сутки по сравнению с 14-ми сутками на 1,59%, на 28-е сутки по сравнению с 21-ми сутками на 4,61%, на 35-е сутки по сравнению с 28-ми сутками на 27,19% ($p<0,05$), на 60-е сутки по сравнению с 35-ми сутками на 31,79%.

Толщина пульпы составляла 925,8±38,33 мкм. Уменьшается на 7-е сутки на 2,29%, на 14-е сутки по сравнению с 7-ми сутками на 1,57%, на 21-е сутки по сравнению с 14-ми сутками на 8,33%, на 28-е сутки по сравнению с 21-ми сутками на 5,94%, на 35-е сутки по сравнению с 28-ми сутками на 33,56% ($p<0,05$), на 60-е сутки по сравнению с 35-ми на 85,45% ($p<0,05$).

Толщина дентинных канальцев составляла 4,717±0,07 мкм. Уменьшается на 7-е сутки на 6,24% ($p<0,05$), на 14-е сутки по сравнению с 7-ми сутками на 20,88% ($p<0,05$), на 21-е сутки по сравнению с 14-ми на 7,59% ($p<0,05$), на 28-е сутки по сравнению с 21-ми сутками на 1,55%, на 35-е сутки по сравнению с 28-ми сутками на 6,73% ($p<0,05$), на 60-е сутки по сравнению с 35-ми сутками на 24,9% ($p<0,05$).

При использовании антиоксиданта альфа-токоферола в первые 21-и сутки структурные изменения в твёрдых тканях зуба не выявлены. Сохранена гистологическая структура эмали, дентина и цемента. В эти сроки выявлены признаки начинающейся гидропической дистрофии отдельных одонтобластов. В пульпе зуба в эти сроки обнаружены сосудистые нарушения и начинающийся периваскулярный отёк.

На 28-е сутки обнаружены участки распада межпризменного вещества с наличием узких щелей, коллапс, частичная деформация эмалевых призм, местами стёртость рисунка эмали. На 35-е сутки отмечается разрушение межпризменного вещества, сморщивание и деформация эмалевых призм, увеличиваются размеры щелей. На 60-е сутки описанные выше изменения носят распространённый характер.

В дентине зуба при использовании альфа-токоферола структурные изменения выявлены на 28-е сутки. Наблюдается расширение просвета дентинных канальцев, наблюдается белковая гидропическая дистрофия одонтобластов, отмечается набухание отростков одонтобластов. Между одонтобластами накапливается отёчная жидкость, происходит сдавление и деформация одонтобластов. На 60-е сутки наблюдается скопление отёчной жидкости под слоем одонтобластов и отслойка их.

В цементе зуба морфологические изменения выявлены на 28-е сутки, они характеризуются наличием участков просветления, что обусловлено начинающимся цементолизом аморфного вещества. На 35-е сутки в цементе обнаружены светлые очаги за счёт лизиса склеивающего аморфного вещества. На 60-е сутки в цементе увеличивается количество очагов резорбции.

Таким образом, при использовании в послеоперационном периоде альфа-токоферола в твёрдых тканях зуба возникают стереотипные изменения, характерные для гипотиреоза: сосудистые нарушения, отёк, дистрофические изменения, распад межпризменного вещества, образование щелей, деформация эмалевых призм, белковая гидропическая дистрофия одонтобластов, лизис дентина и цемента. Описанные изменения развиваются на 7-10 суток позже, чем в I экспериментальной группе, они носят очаговый характер и менее выражены. Деструктивные изменения не выявлены. Полученные нами результаты свидетельствуют о защитном действии антиоксиданта альфа-токоферола.

При применении антиоксиданта мексидола морфологические изменения в твёрдых тканях зуба в первые 28 суток не выявлены. Первые признаки структурных изменений обнаружены на 35-е сутки, т.е. на 15 суток позже по сравнению с I экспериментальной группой. На 35-е сутки в эмали обнаружены участки со стёртостью рисунка, распад межпризменного вещества с образованием щелей между эмалевыми призмами. На 60-е сутки в эмали обнаружены деструктивные изменения с разрушением межпризменного вещества. По сравнению с 35-ми сутками количество щелей увеличилось в 2 раза, увеличились размеры щелей. Отмечается выраженная стёртость рисунка, сморщивание и деформация призм.

В первые 28 суток структура дентина сохранена, структурные изменения не обнаружены. На 35-е сутки отмечается расширение дентинных канальцев, участки распада аморфного вещества между канальцами. В слое одонтобластов выявлены дистрофические изменения по типу белковой

гидропической дистрофии. Дистрофические изменения характеризуются наличием вакуолей в цитоплазме одонтобластов, набуханием и отёком отростков одонтобластов. На 60-е сутки описанные выше становятся более интенсивными.

В цементе зуба на 35-е сутки возникают дистрофические изменения и мелкие очажки цементолиза. На 60-е сутки количество очажков цементолиза увеличивается.

Таким образом, при использовании антиоксиданта мексидола в послеоперационном периоде у лабораторных животных развиваются характерные признаки для гипотиреоза: диффузный отек, гемодинамические нарушения, дистрофические, атрофические и деструктивные изменения в зубо-челюстной системе. Однако эти изменения развиваются позже и менее выражены, что свидетельствует о протекторном действии антиоксидантов.

Антиоксидант альфа-токоферол блокирует влияние свободных радикалов. При гипотиреозе наблюдается высокая концентрация свободных радикалов. Токоферол является протектором функциональной лабильности мембран клеток и субклеточных структур. Антиоксидант является соединением с одним, непрочно присоединенным электроном, который легко отдает свободному радикалу, стабилизирует его молекулу и переводит ее в устойчивое состояние.

Анализ морфометрических данных показал, что при использовании антиоксиданта альфа-токоферола отмечается уменьшение толщины дентина на 7-е сутки на 4,03% по сравнению с контролем, на 14-е сутки на 7,63%, на 21-е сутки на 9,17%, на 28-е сутки на 6,25%, на 35-е сутки на 7,63%, на 60-е сутки на 7,43%.

Толщина предентина на 7-е сутки уменьшается на 2,03%, на 14-е сутки на 2,03%, на 21-е сутки на 6,32%, на 28-е сутки 4,3%, на 35-е сутки на 4,12%, на 60-е сутки на 13,7%.

Толщина пульпы на 7-е сутки уменьшилась на 2,37%, на 14-е сутки на 1,31%, на 21-е сутки на 6,71%, на 28-е сутки на 3,41%, на 35-е сутки на 4,17%, на 60-е сутки на 3,2%.

Ширина дентинных канальцев на 7-е сутки уменьшилась на 4,31%, на 14-е сутки на 4,16%, на 21-е сутки на 3,91%, на 28-е сутки на 4,13%, на 35-е сутки на 3,7%, на 60-е сутки на 3,7%.

Таким образом, при использовании альфа-токоферола отмечается уменьшение толщины дентина, предентина, пульпы и ширины дентинных канальцев. На процентное уменьшение структурных компонентов зуба меньше, чем в I экспериментальной группе, что свидетельствует о протекторном действии антиоксидантов и предотвращении истончения твёрдых тканей зуба.

Анализ морфометрических данных показал, что при использовании антиоксиданта мексидола отмечается уменьшение толщины дентина на 7-е сутки на 3,31% по сравнению с контролем, на 14-е сутки на 5,45%, на 21-е сутки на 6,45%, на 28-е сутки на 5,54%, на 35-е сутки 4,83%, на 60-е сутки на 3,27%.

Толщина предентина на 7-е сутки уменьшается на 1,95%, на 14-е сутки на 4,42%, на 21-е сутки на 1,07%, на 28-е сутки на 2,30%, на 35-е сутки на 13,07%, на 60-е сутки на 15,34%.

Толщина пульпы на 7-е сутки уменьшилась на 2,07%, на 14-е сутки на 1,33%, на 21-е сутки на 5,15%, на 28-е сутки на 3,42%, на 35-е сутки на 6,32%, на 60-е сутки на 5,43%.

Ширина дентинных канальцев на 7-е сутки уменьшилась на 3,31%, на 14-е сутки на 3,60%, на 21-е сутки на 3,4%, на 28-е сутки на 3,2%, на 35-е сутки на 3,1%, на 60-е сутки на 2,9%.

Таким образом, при применении антиоксиданта мексидола морфометрические показатели: толщина дентина, толщина предентина, толщина пульпы и ширина дентинных канальцев уменьшаются, но значительно меньше, чем в I экспериментальной группе. Защитное действие

мексидола характеризуется снижением деструкции твёрдых тканей зуба и предотвращением истончения тканей.

При изучении операционного материала выявлены морфологические признаки, характерные для кариеса, а также структурные изменения, возникающие в твердых тканях зуба при кариесе на фоне гипотиреоза.

При кариесе в основном поражаются твердые ткани зуба: эмаль и дентин. В эмали последовательно проходят процессы разрушения; в начале повышается проницаемость эмали, расширяются межпризменные промежутки, стираются контуры призм. Эмаль размягчается, в участках размягчения накапливаются бактерии. Происходит деминерализация и разрушение эмали и эмалево–дентинной границы. Образуется слой реминерализованного дентина на что указывает ряд авторов [13, 12]. В дальнейшем (при среднем кариесе) наблюдается повреждение всей толщи эмали и большей части поверхностного слоя дентина. В дентинные канальцы проникают микробы, прогрессирует воспалительный процесс. Участок поражения приобретает конусовидную форму. Формируется прозрачный и заместительный дентин. Описанные нами морфологические изменения коррелируются с данными ряда [3, 76, 77, 64, 37, 82].

При кариозном поражении зубов у больных с гипотиреозом возникают стандартные морфологические изменения: деминерализация дентина, дистрофические изменения, развитие воспалительного процесса. Однако, эти изменения имели более распространенный характер. Участок размягчения эмали был более крупным и глубоким, появились щели в дентине. Толщина деминерализованного дентина в этой группе наблюдений больше. При среднем кариесе на фоне гипотиреоза наблюдается распад всей толщи эмали и 2/3 поверхностного дентина. Выявлены тяжелые дистрофические изменения отростков одонтобластов. Воспалительная инфильтрация более распространена и интенсивная.

В III группе наблюдений, где проводилось комплексное лечение кариеса и гипотиреоза с использованием антиоксидантов, морфологические

изменения характеризуются деминерализацией и небольшим повреждением эмали. Воспалительный процесс слабо выражен. В дентинных канальцах определяются небольшие скопления бактерий, очаги кариозного поражения меньше по размерам, поверхностные.

Сравнительный анализ результатов гистологического исследования различных групп операционного материала показал, что при кариозном поражении на фоне субклинического гипотиреоза с заместительной терапией происходят более глубокие повреждения твердых тканей зуба, что согласуется с данными о структурной перестройке эмали у женщин при гипотиреозе [90, 107]. Использование антиоксидантов оказывает протекторное действие и предотвращает тяжелые деструктивные изменения, на что указывали ряд авторов [93, 16, 95].

Главной причиной развития структурных изменений являются нарушения основного обмена, который контролируют гормоны щитовидной железы. Недостаток тиреоидных гормонов приводит к нарушению углеводного обмена с последующим развитием стромально-сосудистых углеводных дистрофий. В тканях накапливаются гликозаминогликаны и гликопротеиды. Происходит набухание соединительной ткани и замещение ее слизеподобной массой. Клеточные элементы подвергаются дистрофии, сдавлению и деформации. Повышается проницаемость сосудистой стенки и наблюдаются нарушения в микроциркуляторном русле, развиваются метаболические нарушения.

Метаболические нарушения – это главный патогенетический фактор развития структурных изменений в твердых тканях зуба [183]. Совокупность структурных изменений является морфологической основой гипотиреоидной одонтопатии.

При метаболических нарушениях происходит активация процессов перикисного окисления липидов. Использование мексидола показало, что морфологические изменения в твердых тканях зуба при гипотиреозе возникают позже и становятся менее интенсивными, что свидетельствует о

протекторном действии мексидола. Механизм протекторного действия мексидола основан на следующих факторах: стабилизация биологических мембран, ингибирование процессов перикисного окисления липидов, активация энергетических функций митохондрий, модуляция работы рецепторных комплексов. Преимуществами мексидола являются: отсутствие побочных эффектов, малотоксичность, широкий диапазон действия [14, 19, 21, 25, 26].

Заключение

Анализ результатов проведенного исследования показал, что при экспериментальном гипотиреозе в твердых тканях зуба появляются стереотипные изменения: отёк, сосудистые нарушения, дистрофические и деструктивные изменения. Отёк впервые появляется в пульпе зуба в периваскулярных пространствах на 7-е сутки. Сосудистые нарушения появляются в эти же сроки и характеризуются полнокровием вен и явлениями стаза. В эмали, дентине и цементе в эти сроки структурные изменения не обнаружены. На 14-е сутки к описанным выше изменениям присоединяется мелкокапельная гидропическая дистрофия одонтобластов.

Первые структурные изменения в эмали зуба появляются на 21-е сутки, и характеризуется очаговым распадом межпризменного вещества с образованием узких щелей, потери компактности эмалевых призм, что приводит к стертости рисунка. В дентинных канальцах появляются участки расширения. В цементе выявлены начальные признаки цементолиза.

К концу эксперимента (60-е сутки) усиливаются сосудистые нарушения, отёк распространяется на всю пульпу, становится более интенсивным. Наблюдается набухание коллагеновых волокон, распад основного вещества и накопление гликозаминогликанов. В одонтобластах наблюдается выраженная гидропическая и баллонная дистрофия. Между одонтобластами накапливается отёчная жидкость, происходит деформация и атрофия их. Слой одонтобластов отслаивается от подлежащих тканей отёчной жидкостью.

В эмали возникают дистрофические изменения, вакуолизация и сморщивание эмалевых призм, происходит деминерализация и разрушение межпризменного вещества, увеличение размеров и количество щелей между эмалевыми призмами. На поверхности эмали образуются мелкие дефекты по типу эрозии.

В дентине наблюдается распад основного вещества, расширение канальцев и образование щелей между канальцами. В дентинных канальцах накапливается отёчная жидкость, происходит набухание отростков одонтобластов, и они подвергаются дистрофическим изменениям**.**

В цементе к концу эксперимента усиливаются процессы цементолиза и резорбции, появляются полости вследствие разрушения цемента. Цементоциты подвергаются атрофии и деструкции.

При использовании антиоксиданта альфа-токоферола отёк и сосудистые нарушения появляются позже на 14-е сутки. Они характеризуются умеренно выраженным полнокровием мелких вен и скоплением отёчной жидкости в периваскулярных пространствах.

Первые признаки дистрофических изменений в одонтобластах обнаружены на 21- е сутки. Они характеризуются развитием белковой гидропической дистрофии. Первые структурные изменения в твердых тканях зуба появились позже на 28-е сутки. В эмали обнаружены мелкие участки распада межпризменного вещества, частичная деформация эмалевых призм, образование щелей и очаговая неравномерная стертость рисунка.

В дентине наблюдается расширение просвета отдельных канальцев, набухание отростков одонтобластов. В цементе появляются участки просветления.

К концу эксперимента на фоне применения альфа-токоферола развивается умеренно выраженный распространенный отёк пульпы, скопление отёчной жидкости между коллагеновыми волокнами, истончение, атрофия волокон и клеточных элементов. Дистрофические и деструктивные изменения характеризуются увеличением очагов распада межпризменного вещества в эмали, сморщиванием и деформацией эмалевых призм, стертостью рисунка эмали. В дентине наблюдается распад основного вещества, расширение дентинных канальцев, отёк отростков одонтобластов. В цементе очаги лизиса и резорбции.

Сравнительный анализ структурных изменений твердых тканей зуба без применения и после применения антиоксиданта альфа-токоферола, показал, что морфологические проявления использования альфа–токоферола появляются позже на 14-е сутки, носят очаговый характер и интенсивность их менее выражена.

При использовании антиоксиданта мексидола отёк и сосудистые нарушения появляются значительно позже на 21-е сутки. Отмечается умеренное полнокровие вен, отёк периваскулярных пространств. На 28-сутки впервые выявлены признаки белковой гидропической дистрофии одонтобластов. В эти сроки структурные изменения в эмали, дентине и цементе не обнаружены.

Первые структурные изменения в твердых тканях зуба в III экспериментальной группе выявлены на 35-сутки в виде небольших участков распада межпризменного вещества и образование узких щелей между призмами. Указанные изменения в этой группе появились значительно позже, чем в I и II экспериментальных группах. В дентине часть дентинных канальцев расширены, умеренный отёк и набухание отростков одонтобластов, увеличивается число одонтобластов с дистрофическими изменениями. Однако, отёк и дистрофические изменения менее выражены, чем в остальных группах.

В эти сроки в цементе появляются признаки цементолиза, однако эти очаги мелкие. Развернутая картина гипотиреоза наблюдается значительно позже на 60-е сутки, проявляется характерными признаками: отёк, сосудистые нарушения, дистрофические и деструктивные изменения. При применении мексидола описанные изменения появляются позже и интенсивность этих изменений менее выражена.

При морфометрическом исследовании выявлено уменьшение толщины дентина, толщины предентина, толщины пульпы и ширину просвета дентинных канальцев, что сопровождается истончением твёрдых тканей зуба. Сравнительный анализ показал, что уменьшение толщины структурных

компонентов зуба наиболее выражено в I экспериментальной группе. При использовании антиоксидантов альфа-токоферола (II экспериментальная группа) и мексидола (III экспериментальная группа) процентное уменьшение структурных компонентов менее выражено. Наилучший эффект наблюдается при использовании мексидола.

Анализ результатов исследования операционного материала зубов показал, что кариес чаще всего встречается у женщин (53,8%), чаще поражаются зубы верхней челюсти (66,7%).

При кариесе происходят последовательные структурные изменения твёрдых тканей зуба с развитием процессов распада межпризменного вещества, расширения межпризменных промежутков, накоплением гликозаминогликанов, изменения тинкториальных свойств тканей, размягчения эмали, реминерализация дентина, развитие воспалительного процесса, развитие дистрофических изменений, некробиоза и некроза тканей, деминерализация, размягчение, деформация и расширение просвета канальцев, формирование конусовидной полости, образование прозрачного дентина, дисминерализация, деминерализация и реминерализация эмали и дентина, образование прозрачного и заместительного дентина. На всех этапах развития кариеса возникают реактивные изменения в пульпе.

Во II группе наблюдений кариозный процесс протекает в 4 последовательные стадии. Однако, очаг поражения был более распространённым и захватывал большее количество призм, участок размягчения эмали был более крупным, встречались мелкие вторичные очаги размягчения. Процессы дезорганизации соединительной ткани более выражены. Воспалительный процесс более распространённый, а инфильтрация более интенсивная.

Результаты исследования эмалевых призм современным методом сканирующей зондовой микроскопии показал, что при гипотиреозе возникают нарушения плотности и рельефа поверхности призм с образованием возвышений и лакун. Выявленные изменения обусловлены

деминерализацией эмали и разрушением призм. Использование антиоксидантов альфа-токоферола и мексидола частично предотвращают развитием тяжелых структурных изменений эмали.

Таким образом, при использовании антиоксидантов альфа-токоферола и мексидола очаги поражения при кариесе меньше по размерам, неглубокие, органическая матрица не повреждена, признаки дезорганизации основного вещества не выражены. Эмалево-дентинная граница повреждена частично, реминерализованный дентин представлен более узкой полосой. Воспалительный процесс слабо выражен. Наилучший эффект получен при использовании мексидола.

Выводы

1. Гистологические изменения в твердых тканях зубов лабораторных животных при экспериментальном гипотиреозе характеризуются стертостью рисунка эмали, распадом межпризменного вещества, образованием щелей, деформацией эмалевых призм, образованием дефектов в эмали. В дентине наблюдается расширение дентинных канальцев, образование щелей в интертубулярном дентине. В цементе наблюдается истончение, цементолиз, образование полостей. Наиболее выраженные изменения морфометрических параметров при моделировании гипотиреоза обнаружены на 60 сутки эксперимента и характеризуются уменьшением толщины эмали по сравнению с контролем на 39,1%; толщины дентина - на 45,6%; толщины предентина - на 49,5%; ширины просвета дентинных канальцев на 46,5%.
2. В твердых тканях зубов лабораторных животных с экспериментальным гипотиреозом после применения антиоксидантов альфа-токоферола и мексидола значительно уменьшается степень дистрофических и атрофических изменений эмали, дентина и цемента. Деструктивные изменения в твердых тканях зубов крыс не выявлены. При морфометрическом исследовании обнаружено значимое уменьшение толщины эмали на 60 сутки гипотиреоза с применением мексидола по сравнению с контролем на 15,2%; толщины дентина - на 39,7%; толщины предентина - на 20,8%; ширины просвета дентинных канальцев - на 36,3%, что свидетельствует о выраженном протекторном влиянии мексидола на характер структурных изменений твердых тканей зубов при гипотиреозе.
3. Структурные изменения в дентине зубов у крыс с экспериментальным гипотиреозом, начиная 7-х суток, прогрессируют и сопровождаются отеком и набуханием отростков одонтобластов, истончением предентина, формированием участков гипоминерализованного заместительного дентина, нарастанием признаков гидропической, баллонной дистрофии одонтобластов, их деформацией, интерстициальным отеком в

периферическом слое пульпы, гемодинамическими нарушениями в виде полнокровия, стаза, очаговых кровоизлияний, а также фокальной дезорганизацией соединительной ткани и фиброзированием. При использовании антиоксидантов альфа-токоферола и мексидола отмечено уменьшение степени дистрофических изменений в отростках и телах одонтобластов, снижение степени интерстициального отека и сосудистых нарушений в пульпе зубов крыс.

4. При исследовании эмали зубов крысы методом атомно-силовой сканирующей зондовой микроскопии при моделировании гипотиреоза выявлено нарушение рельефа эмалевых призм, возникновение очагов размягчения, деминерализации, деформации и распада эмалевых призм.
5. При кариесе у больных на фоне гипотиреоза происходят последовательные структурные изменения твёрдых тканей постоянных зубов с развитием процессов распада межпризменного вещества, расширение межпризменных промежутков, размягчение эмали, развитие дистрофических и деструктивных изменений, деминерализация, размягчение, деформация и расширения просвета дентинных канальцев, формирование конусовидных полостей, образование прозрачного дентина.
6. Морфологические изменения в твердых тканях постоянных зубов у больных с кариесом на фоне гипотиреоза после применения антиоксидантов альфа-токоферола и мексидола менее выражены, очаги повреждения меньше по размерам, неглубокие, органическая матрица не повреждена, эмалево-дентинная граница повреждена частично, реминерализованный дентин представлен узкой полосой. Более выраженный эффект получен при использовании мексидола.

Практические рекомендации

Полученные данные, в том числе с использованием сканирующей зондовой атомно-силовой микроскопии, об особенностях патоморфологических изменений в твёрдых тканях зуба при моделировании экспериментального гипотиреоза у крыс можно использовать в учебном процессе для преподавания патологической анатомии, клинической патологической анатомии в высших медицинских учебных заведениях.

Результаты морфологического исследования твёрдых тканей зубов при кариесе на фоне первичного гипотиреоза могут быть использованы в работе патолого-анатомических отделений учреждений здравоохранения для диагностики патологии зубов.

Продемонстрированные структурные изменения в твёрдых тканях зубов при кариесе у больных с первичным гипотиреозом на фоне применения антиоксидантов могут быть использованы при исследовании индуцированного патоморфоза кариеса в патолого-анатомической практике и для разработки новых методов лечения и профилактики гипотиреоидной одонтопатии.

Список литературы

1. Адамова, Я. Г. Морфологические особенности различной патологии щитовидной железы у населения, проживающего в техногенно-загрязненном регионе / Я. Г. Адамова, А. Н. Чумаченко // Арх. патологии. – 2007. – № 2. – С. 24-27.
2. Аметов, А. С. Синдром гипотиреоза / А. С. Аметов // Избранные лекции по эндокринологии. – Москва: МИА, 2009. – Лекция 11. – С. 283-310.
3. Анализ классифицированных систем раздела «Кариес и его осложнения» / М. Я. Алимова, Е. В. Боровский, И. М. Макеева, И. В. Бондаренко // Эндодонтия today. – 2008. – № 2. – С. 49-54.
4. Антиоксидантные эффекты тонарола, мексидола, оксиметилурацила, тиетазола и атропина при острой интоксикации карбофосом / В. А. Мышкин, Ш. Ф. Фасхутдинов, Д. В. Срубилин [и др.] // Мед. вестн. Башкортостана. – 2008. – № 5. – С. 83-86.
5. Антушевич, А. А. Гемостимулирующая активность литиевой соли окисленного глутатиона при гемодепрессиях радиоционного и химического генеза / А. А. Антушевич, А. Е. Антушевич, А. Н. Гребенюк // Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии: тез. докл. – Санкт Петербург: Фолиант, 2011. – С.215-215.
6. Бабаджанян, С. Г. Особенности развития и течения заболеваний полости рта при эндокринной патологии / С. Г. Бабаджанян // Бюл. мед. интернет конф. – 2013. – № 3. – С. 737-739.
7. Балаболкин, М. И. Диагностика и лечение гипотиреоза в работе практического врача / М. И. Балаболкин, М. Э. Тельнова, К. В. Антонова // Эндокринология. – 2008. – № 15. – С. 988-993.
8. Баранов, А. А. Гипотиреоз / А. А. Баранов, И. Н. Денисов, А. Г. Чучалин // Руководство по первичной медико – санитарной помощи / под ред. А. А. Баранов, И. Н. Денисов, А. Г. Чучалин. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 333-339.

9. Белая, Ж. Е. Современные представления о действии тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона на костную ткань / Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская, Г. А. Мельниченко // Пробл. эндокринологии. – 2006. – № 2. – С. 48-53.
10. Бойкова, С. П. Клинико-морфологическая характеристика и классификация кариеса и его осложнений в соответствии с требованиями Международной классификации стоматологических болезней / С. П. Бойкова, О. В. Заратьянц // Эндодонтия today. – 2008. – № 1. – С. 3-11.
11. Боровский, Е. В. Кариес зубов / Е. В. Боровский, П. А. Леус. – Москва: Медицина, 1979. – 253 с.
12. Боровский, Е. В. Клинико-морфологическая характеристика кариеса эмали / Е. В. Боровский // Клинич. стоматология. – 2005. – № 4. – С. 65-69.
13. Боровский, Е. В. Терминология и классификация кариеса зубов и его осложнений / Е. В. Боровский // Клинич. стоматология. – 2004. – № 1. – С. 6-9.
14. Боташева, В. С. Влияние антиоксидантов на твердые ткани зубов при тиреоидной одонтопатии / В. С. Боташева, А. Б. Кубанова // Перспективы развития науки и образования: материалы междунар. науч.-практ. конф. – Тамбов, 2017. – № 5-2 (21). – С. 19-20.
15. Боташева, В. С. Гистологические изменения твердых тканей зубов при экспериментальном гипотиреозе / В. С. Боташева, А. Б. Кубанова // Актуальные вопросы клинической стоматологии: материалы 51-й Всерос. стоматол. науч.-практ. конф. – Ставрополь, 2016. – С.77-80.
16. Боташева, В. С. Морфологическая характеристика твёрдых тканей зуба при кариозном поражении на фоне гипотиреоза / В. С. Боташева, А. Б. Кубанова // Мед. алфавит. – 2018. – № 3. – С. 43-46.
17. Боташева, В. С. Особенности кариозного поражения зубов у детей / В. С. Боташева, А. Б. Кубанова // Актуальные проблемы педиатрии

неонатологии и детской хирургии: сб. тр. кр. науч. практ. конф. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2014. – С. 63-65.

18. Боташева, В. С. Оценка характера и динамики структурных изменений твердых тканей зуба при гипотиреозе (экспериментальное исследование) / В. С. Боташева, А. Б. Кубанова // Мед. алфавит. – 2017. – Т. 3, - № 24 (321). – С. 59-61.
19. Булкина, Н. В. Ультрамикроскопическое исследование процессов деминерализации и реминерализации эмали зубов / Н. В. Булкина, Е. А. Пудовкина // Стоматология. – 2012. – № 3. – С. 11-14.
20. Бурлакова, Е. Б. Биооксиданты: вчера, сегодня, завтра / Е. Б. Бурлакова // Докл. и тезисы всерос. конф. молодых ученых и II школа им. акад. Н. М. Эмануэля. – Москва, 2006. – С. 50-53.
21. Бурлакова, Е. Б. Перекисное окисление мембран и природные антиоксиданты / Е. Б. Бурлакова, Н. Г. Храпова // Успехи химии. – 1985. – Т. 54, Вып. 1. – С. 1540-1559.
22. Вахитова, З. Р. Определение факторов риска сердечно-сосудистой системы и значение показателя АДМА у больных комобидной патологии / З. Р. Вахитова, Г. А. Мухетдинова // Урал. мед. журн. – 2013. – № 6. – С. 117-120.
23. Владимиров, Ю. А. Перекисное окисление липидов биологических мембран / Ю. А. Владимиров, А. А. Арчаков. – Москва: Наука, 1989. – 267 с.
24. Влияние кальциотропных препаратов на состояние резистентности эмали зубов и эффективность их лечения у больных с гипофункцией щитовидной железы / М. М. Царинский, Н. П. Новикова, А. Н. Бондаренко, В. В. Колесников // Куб. науч. мед.вестн. – 2008. – №3-4. – С. 63-66.
25. Воронина, Т. А. Антиоксидант мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия / Т. А. Воронина //

Психофармакология. и биологич. наркология. – 2001. – Т. 1, № 1. – С. 2-12.

26. Воронина, Т. А. Мексидол основные эффекты, механизм действия, применение / Т. А. Воронина. – Москва, 2004. – 21 с.
27. Вторичный гипотиреоз: особенности диагностики и лечения / Е. В. Нагаева, О. Б. Безлепкина, Н. П. Гончаров [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2002. – № 6. – С. 26-30.
28. Галенко-Ярошевский, П. А. Очерки фармакологии средства метаболической терапии / П. А. Галенко-Ярошевский, И. С. Чекман, Н. А. Гочакова. – Москва: Медицина, 2001. – 240 с.
29. Гамзаев, Б. М. Неизученные аспекты патогенеза кариеса зубов / Б. М. Гамзаев, Л. К. Ибрагимова // Новое в стоматологии. – 2007. – № 1. – С. 18-19.
30. Гемонов, В. В. Вопросы морфогенеза зубов человека в процессе их эмбрионального развития / В. В. Гемонов // Стоматология. – 1999. – № 1. – С. 12-15.
31. Гилязева, В. В. Совершенствование качества патогенетического ведения больных, страдающих кариесом зубов : дис. ... д-ра мед. наук / В. В. Гилязева. – Казань, 2013. – 281 с.
32. Голиков, А. П. Антиоксиданты в терапии острого инфаркта миокарда / А. П. Голиков, В. Ю. Полумисков, С. А. Бойцов // ЦЭМПИНФОРМ. – 2002. – № 6 (54). – С. 10-10.
33. Горбунова, И. Л. Исследование минерального компонента эмали зубов лиц с различным уровнем устойчивости к кариесу / И. Л. Горбунова // Стоматология. – 2005. – № 6. – С. 12-14.
34. Городецкая, И. В. Зависимость состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы миокарда при кратковременных стрессах от тиреоидного статуса / И. В. Городецкая, О. В. Евдокимова // Рос. физиол. журн. – 2013. – № 11. – С. 1285-1293.

35. Городецкая, И. В. Механизмы повышения йодсодержащими тиреоидными гормонами структурно-функциональной устойчивости твёрдых тканей зуба / И. В. Городецкая, Н. Ю. Масюк // Вестн. СГМА. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 90-99.

36. Громов, А. П. Курс лекции по судебной медицине / А. П. Громов // Москва: Медицина, 1970. – 311 с.

37. Гунько Т. И. Морфологические изменения в костной ткани челюсти животных / Т. И. Гунько, Г. А. Берлов, И. И. Гунько // Стоматол. журн. – 2008. – № 3. – С. 64-67.

38. Данилова, М. А. Структурно – морфологические изменения в зубочелюстной системе на ранних стадиях и их роль в развитии многофункциональных нарушений / М. А. Данилова, Ю. В. Гвоздева, Е. С. Патлусова // Ортодонтия. – 2009. – № 2. – С. 29-34.

39. Дедов, И. И. Болезни щитовидной железы / И. И. Дедов, Г. А Мельниченко // Эндокринология: нац. рук. – Москва, 2012. – С. 484-493.

40. Дедова, Л. Н. Особенности клинических проявлений и лечения кариеса корня зуба / Л. Н. Дедова, О. В. Кандрукевич // Пародонтология. – 2009. – № 3. – С. 78-83.

41. Дейла, М. М. Антиоксиданты / М. М. Дейла, Дж. К. Формен // Рукодство по иммунофармакологии. – Москва: Мир, 1998. – С. 301-301.

42. Демидова, Т. Ю. Роль гипофункции щитовидной железы в развитии метаболического синдрома / Т. Ю. Демидова, О. Р. Галиева // Терапевт. архив. – 2009. – № 4. – С. 69-73.

43. Денисова, Л. А. Акустическая гистология тканей зуба / Л. А. Денисова // Стоматология. – 2004. – № 1. – С. 4-8.

44. Денякина, Е. К. Новый способ решения проблемы раннего кариеса зубов / Е. К. Денякина, Г. А. Саркисян // Лечащий врач. – 2008. – № 1. – С. 82-83.

45. Деструктивные изменения тканей зубов на фоне экспериментального гипотиреоза / В. С. Боташева, А. Б. Кубанова, С. И. Кубанов, М. Б. Узденов // Современная наука и инновации. – 2016. – Вып. 1 (13).– С. 131-134.

46. Динамика уровня цитокинов при послеоперационном гипотиреозе // В. А. Белобородов, О. С. Олифирова, А. А. Костаношвили [и др.] // Анналы хирургии. – 2007. – № 6. – С. 20-22.

47. Дмитриева, Л. А. Кариес зубов / Л. А. Дмитриева, Ю. М. Максимовский // Терапевтическая стоматология: нац. рук. – Москва, 2009. – С. 323-337.

48. Дроздов, В. А. Текстурные характеристики эмали и ее резистентность к кариесу / В. А. Дроздов, И. Л. Горбунова, В. Б. Недосеко // Стоматология. – 2002. – № 4. – С. 4-9.

49. Заболевание щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев, Т. Б. Моргунова // Врач. – 2008. – № 10. – С. 51-57.

50. Зборовская, А. И. Антиоксидантная система защиты при хроническом воспалении / А. И. Зборовская, М. В. Банников // Вестн. РАМН. – 1995. – № 6. – С. 53-60.

51. Зенков, Н. К. Окислительный стресс / Н. К. Зенков, В. З. Панкин. – Москва, 2001. – 343 с.

52. Иванова, Г. Г. Проблемы ранней диагностики и своевременной профилактики поражений твердых тканей зубов с различной степенью минерализации (часть II) / Г. Г. Иванова, С. В. Храмцова // Ин-т стоматологии. – 2013. – № 1. – С. 84-86.

53. Иванова, Г. Г. Проблемы ранней диагностики и своевременной профилактики поражений твердых тканей зубов с различной степенью минерализации (часть III) / Г. Г. Иванова, С. В. Храмцова // Ин-т стоматологии. – 2013. – № 2. – С. 74-76.

54. Инновационные технологии в стоматологии. Лечение кариеса в стадии пятна методом инфильтрации / Л. Н. Максимовская, Е. П. Якушечкина, Е. А. Соловых, М. А. Широкова // Клинич. стоматология. – 2012. – № 1. – С. 4-6.

55. Интенсивность включения 3Н – мелатонина в щитовидную железу кроликов с гипопинеализмом в опытах invitro / Л. А. Бодаренко, Н. Н. Сотник, Е. М. Чаговец, Л. Ю. Сергиенко, А. Н. Черевко // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2010. – № 12. – С. 701-704.

56. Ипполитов, Ю. А. Морфологические образования эмали белковой природы / Ю. А. Ипполитов // Стоматология. – 2010. – № 3. – С. 4-8.

57. Калитеевский, П. Ф. Макроскопическая дифференциальная диагностика патологических процессов / П. Ф. Калитеевский // Врачеб. практикум. – 1993. – № 2. – С. 124-129.

58. Калоева, А. А. Анализ тиреоидной патологии в республике северная Осетия-Алания за 5 лет / А. А. Калоева, Н. Г. Олейников // Владикавказ. медико-биологич. вестн. – 2012. – № 22. – С. 113-115.

59. Карпенко, Л. Ю. Содержание естественных антиоксидантов в сыворотке крови лактирующих коров / Л. Ю. Карпенко, А. И. Енукашвили // Материалы 14-го междунар. Моск. конгр. – Москва, 2006. – С. 172-173.

60. Карпенко, Л. Ю. Состояния антиоксидантов при нефропатиях / Л. Ю. Карпенко, А. А. Бахта // Материалы 14-го междунар. Моск. конгр. – Москва, 2006. – С. 36-36.

61. Касаткина, С. Г. Влияние заместительной терапии субклинического гипотиреоза у больных СД 2-го типа на маркеры риска развития сердечно-сосудистых осложнений / С. Г. Касаткина, Т. Н. Панова // Терапевт. архив. – 2012. – № 11. – С. 47-50.

62. Касаткина, Э. П. Актуальные проблемы тиреодологии: профилактика йододефицитных заболеваний / Э. П. Касаткина // Пробл. эндокринологии. – 2006. – № 6. – С. 30-33.

63. Кондратьева, Л. В. Метформин – испытание временем /Л. В. Кондратьева // Рус. мед. журн. – 2007. – № 27. – С. 20-98.

64. Костиленко, Ю. П. Структура эмали атипических сформированных зубов человека / Ю. П. Костиленко, И. И. Старченко, В. Д. Ахмеров // Стоматология. – 2012. – № 3. – С. 15-19.

65. Крихели, Н. И. Особенности лечения пациентов с очаговой деминерализацией эмали зубов / Н. И. Крихели // Рос. стоматол. журн. – 2007. – № 1. – С. 17-18.

66. Кубанов, С. И. Особенности диагностики узловых образований щитовидной железы на фоне гипотиреоза / С. И. Кубанов, Ю.Ю. Пыхтин, А. Б. Кубанова // Вестн. СКФУ. – 2014. – № 2 (41). – С. 50-53.

67. Кубанова, А. Б. Морфологические изменения тканей зуба на фоне гипотиреоза / А. Б. Кубанова, Н. А. Стадник // Университетская наука – региона: материалы V (62-й) ежегод. науч.-практ. конф. – Ставрополь, 2017. – С. 134-136.

68. Кубанова, А. Б. Патология зубочелюстной области при гипотиреозе / А. Б. Кубанова // Фундаментальные исследования в биологии и медицине. 2015. – Вып. 11. – С. 71-76.

69. Кубанова, А. Б. Патоморфологические изменения при экспериментальном гипотиреозе / А. Б. Кубанова // Медицинская наука: взгляд в будущее: сб. II межрегион. науч.-практ. конф. молодых ученых и специалистов. – Ставрополь, 2014. – С. 267-270.

70. Кубанова, А. Б. Современные тенденции в диагностике узлового зоба / А. Б. Кубанова, Ю.А. Вертелецкая, М. М. Хатулаева // Биоразнообразие, биоресурсы, биотехнологии здоровье населения Северо-Кавказ. региона. Ставрополь, 2015. – С. 278-281.

71. Кубанова, А. Б. Хирургическое лечение узлового зоба / А. Б. Кубанова, Ф. В. Газзаева // Материалы XVII итог. науч. межрегион. конф. – Ставрополь, 2008. – С. 656-656.

72. Кузнецова, Т. С. Серия специальных премиксов «Алтавим» / Т. С. Кузнецова // Материалы 5-ой науч.-практ. конф. – Москва, 2004. – С. 127-127.

73. Лазерно-индуцированная флюоресценция и рентгеноспектральный анализ кариозного процесса твердых тканей зуба / Г. Ю. Лидман, П. М. Ларионов, С. В. Савченко [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2010. – № 3. – С. 350-354.

74. Ланкин, В. З. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, Ю. Н. Беленков // Москва, 2001. – 78 с.

75. Леус, П. А. Профилактика кариеса зубов на индивидуальном уровне у взрослых / П. А. Леус // Стоматол. журн. – 2008. – № 3. – С. 198-208.

76. Лидман, Г. Ю. Комплексная морфологическая оценка твердых тканей зуба при кариозном поражении / Г. Ю. Лидман, П. М. Ларионов, С. В. Савченко // Сибир. мед. журн. – 2009. – № 3. – С. 67-72.

77. Лукомский, И. Г. Основы терапии кариеса / И. Г. Лукомский // Клинич. стоматология. – 2013. – № 2. – С. 38-40.

78. Лукомский, И. Г. Патология и клиника кариеса / И. Г. Лукомский // Клинич. стоматология. – 2013. –№ 1. – С. 13-17.

79. Лукомский, И. Г. Портрет пульпы зуба в норме и патологии / И. Г. Лукомский // Клинич. стоматология. – 2013. – № 3. – С. 34-38.

80. Майчук, Ю. Ф. Применение антиоксиданта Мексидол в комплексной терапии язвенных и дистрофических поражений роговицы / Ю. Ф. Майчук, В. И. Поздняков // Рефракцион. хирургия и офтальмология. – 2010. – Т. 10, № 4. – С. 43-46.

81. Марзоев, А. И. Перекисное окисление липидов в сыворотки крови кроликов с различным тиреоидным состоянием / А. И. Марзоев, Г. И. Клебанов, М. П. Шерстнев // Вопр. мед. химии. – 1985. – № 2. – С. 14-17.

82. Международные термины по цитологии и гистологии человека с официальным списком русских эквивалентов / под ред. В. В. Банина, В. Л. Быкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 272 с.

83. Мельниченко, Г. А. Поражение суставов при гипотиреозе / Г. А. Мельниченко, Т. Б. Моргунова // Клинич. геронтология. – 2009. – № 2. – С. 55-58.

84. Методика инфильтрации – новая технология лечения начальных кариозных поражений зубов / А. И. Николаев, О. Ю. Кузьминская, Т. С. Степанова [и др.] // Клинич. стоматология. – 2010. – № 2. – С. 14-18.

85. Миннигалеева, С. Д. Обоснование антиоксидантной коррекции этилметилгидроксипиридина гемисукцинатомгематотоксических свойств цитотоксических препаратов у животных с перевивными опухолями / С. Д. Миннигалеева, Н. И. Микулян // Вестн. здоровья и образования. – 2015. – Т. 17, № 7. – С. 1-4.

86. Мозеров, С. А. Морфологические изменения в гипоталамусе при экспериментальном гипотиреозе / С. А. Мозеров, Л. Д. Эркенова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 12 (2). – С. 321-324.

87. Моргунова, Т. Б. Диагностика и лечение гипотиреоза / Т. Б. Моргунова, В. В. Фадеев // Врач. – 2004. – № 3. – С. 26-27.

88. Моргунова, Т. Б. Современные подходы к диагностике и лечению гипотиреоза / Т. Б. Моргунова, В. В. Фадеев // Справ. поликлинич. врача. – 2009. – № 4. – С. 40-43.

89. Москвина, Т. С. Эффективность лечение пародонтита у больных с нарушением функции щитовидной железы / Т. С. Москвина // Стоматология. – № 1. – 2001. – С. 47-50.

90. Нарушение ультраструктуры и макро- и микроэлементного состава твердых тканей зубов при кариесе у больных гипотиреозом и без патологии щитовидной железы / Т. В. Павлова, Э. К. Пешкова, И. Ю. Гончаров [и др.] // Арх. патологии. – 2014. – № 2. – С. 17-21.

91. Новикова, Н. П. Результаты санации полости рта у больных с гипофункцией щитовидной железы при применении препаратов кальция и холекальциферола: автореф. дис. … канд. мед. наук / Н. П. Новикова. – Москва, 2011. – 24 с.

92. Овруцкий, Г. Д. Неоперативное лечение околокорневых кист челюстей / Т. Д. Овруцкий. – Москва: Медицина, 1999. – С. 117.

93. Оганян, А. В. Гистологическая характеристика состояния слизистой оболочки полости рта при гипотиреозе (экспериментальное исследование) / А. В. Оганян, В. С. Боташева, К. Г. Караков // Современные проблемы патологической анатомии, патогенеза и диагностики болезней животных: сб. науч. работ. – Ставрополь: Изд-во «АГРУС», 2007. – С. 275-276.

94. Оганян, А. В. Клинико-морфологические изменения зубо-челюстной системы при гипотиреозе / А. В. Оганян // Автореф. дисс. … канд. мед. наук.- Ставрополь, 2010.- С. 22.

95. Оганян, А. В. Морфологические изменения зубочелюстной системы при гипотиреозе / А. В. Оганян, В. С. Боташева, К. Г. Караков // Врач. – 2007. – № 12. – С. 67-67.

96. Оковитый, С. В. Клиническая фармакология АО (II) / С. В. Оковитый // ФАРМиндекс ПРАКТИК. – 2005. – Вып. 7. – С. 48-63.

97. Окуневич, И. В. Антиоксиданты: эффективность природных и синтетических соединений в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний / И. В. Окуневич, Н. С. Сапронов // Обзор по клинич. фармакологии и лекарств. терапии. – 2004. – № 3. – С. 2-17.

98. Окушко, В. Р. Кариесная болезнь / В. Р. Окушко // Новое в стоматологии. – 2003. – № 6. – С. 10-15.

99. Окушко, В. Р. По обе стороны зубной пелликулы / В. Р. Окушко / // Новое в стоматологии. – 2004. – № 1. – С. 34-36.

100. Окушко, В. Р. Профилактика кариеса: поиск путей повышения эффективности / В. Р. Окушко // Клинич. стоматология. – 2011. – № 4. – С. 4-6.
101. Особенности метаболических процессов в пульпе зуба при воспалительном стрессе / Т. П. Вавилова, И. Г Островская, Ю. Г. Гаверова [и др.] // Рос. стоматол. журн. – 2007. – № 4. – С. 13-14.
102. Петрушанко, Т. А. Роль колонизационной резистентности полости рта в развитии кариеса / Т. А. Петрушанко, В. В. Череда, Г. А. Лобань // Стоматология. – 2013. – № 1. – С. 43-45.
103. Петунина, Н. А. Гипотиреоз / Н. А. Петунина // Consilium medicum. – 2007. – № 9. – С. 83-87.
104. Петунина, Н. А. Гипотиреоз / Н. А. Петунина, Л. В. Трухина // Рос. мед. журн. – 2007. – № 2. – С. 89-93.
105. Петунина, Н. А. Синдром гипотиреоза / Н. А. Петунина // Рос. мед. журн. – 2005. – № 6. – С. 295-301.
106. Петунина, Н. А. Сравнительный анализ уровня адипонектина, лептина, резистина, показателей липидного обмена и инсулинорезистентности при субклиническом гипотиреозе в зависимости от наличия/отсутствия заместительной терапии левотироксином / Н. А. Петунина // Consilium medicum. – 2013. – № 4. – С. 63-65.
107. Пешкова, Э. К. Морфофункциональная оценка особенностей зубочелюстного комплекса у больных с гипотиреозом и без патологии щитовидной железы / Э. К. Пешкова // Автореф. дисс. … канд. мед. наук.- Москва, 2016.- С. 24.
108. Профилактика йододефицитных заболеваний / Ф. А Джатдоева, Л. Е. Сырцова, Г. А. Герасимов [и др.] // Пробл. соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2005. – № 1. – С. 25-26.
109. Пустовойтова, Н. Н. Изучение воспроизводимости международной системы диагностика и оценка кариеса зубов (ICDAS II, 2005) / Н. Н. Пустовойтова // Стоматол. журн. – 2009. – № 4. – С. 315-318.

110. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинский данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О. Ю. Реброва – М.: МедиаСфера, 2002.– 312 с.
111. Рубин, М. П. Остеопороз, диагностика, современные подходы к лечению, профилактика / М. П. Рубин, Р. Е. Чечурин // Терапевт. архив. – 2002. – № 1. – С. 33-37.
112. Сатыго, Е. А. Эффективность микроинвазионного лечения кариеса эмали методом инфильтрации / Е. А. Сатыго // Новое в стоматологии. – 2010. – № 2. – С. 10-11.
113. Свириденко, Н. Ю. Гипотиреоз: диагностика, принципы заместительной терапии / Н. Ю. Свириденко, Н. А. Косьянова // Эндокринология. – 2006. – № 26. – С. 1911-1916.
114. Сломинский, П. А. Генетические факторы риска патологии щитовидной железы /П. А. Сломинский, А. П. Мельников // Клинич. медицина. – 2005. – № 8. – С. 42-48.
115. Случай претибиальной микседемы у больного с послеоперационным гипотиреозом / Н. А. Слесаренко, В. Ф. Оркин, А. Г. Дзукаев, Д. С. Сазиков // Клинич. дерматология и венерология. – 2012. – № 4. – С. 35-37.
116. Смердина, Л. Н. Использование метода этнического исследования для выявления генетически обусловленных морфологических признаков зубочелюстной системы / Л. Н. Смердина, Ю. Г. Смердина // Ортодонтия. – 2007. – № 3. – С. 80-80.
117. Соловьева-Савоярова, Г. Е. Некариозные поражения зубов как маркеры метаболических нарушений у женщин / Г. Е. Соловьева-Савоярова, В. Н. Кустаров // Ин-т стоматологии. – 2008. – № 2. – С. 147-147.
118. Структурные реакции миокарда и липидный спектр сыворотки крови при моделировании гиперхолестеринемии и гипотиреоза / Л. М. Непомнящих, Е. Л. Лушникова, Л. М. Поляков [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2013. – № 5. – С. 647-652.

119. Структурные свойства смешанной слюны у лиц с разными уровнями резистентности зубов к кариесу / И. В. Анисимова, М. В. Галиулина, И. В. Ганзина [и др.] // Стоматология. – 2005. – № 4. – С. 8-10.

120. Суетенков, Д. Е. Влияние факторов городской среды на стоматологическую заболеваемость населения / Д. Е. Суетенков, М. Н. Иванченко // Здоровье населения и среды обитания. – 2013. – № 10. – С. 17-19.

121. Татарак, Т. Я. Особенности перестройки щитовидной железы с первичным гипотиреозом под влиянием прерывистой гипобарической гипоксии / Т. Я. Татарак, Е. В. Васильева, М. В. Балыкин // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2008. – № 5. – С. 588-590.

122. Тихонов, Э. П. Микро- и макроморфология в формировании генезиса твердых тканей зубов / Э. П. Тихонов // Ин-т стоматологии. – 2005. – № 2. – С. 73-77.

123. Трегубова, И. А. Антиоксиданты: современное состояние и перспективы / И. А. Трегубова, В. А. Косолапов, А. А. Спасов // Успехи физиол. наук. – 2012. – № 1. – С. 75-94.

124. Трошина, Е. А. Тактика лечения впервые выявленного гипотиреоза / Е. А. Трошина, Н. А. Огнева // Рус. мед. журн. – 2009. – № 10. – С. 684-686.

125. Трошина, Е. А. Угрожающие жизни осложнения гипотиреоза / Е. А. Трошина, М. Ю. Юкина // Справ. поликлинич. врача. – 2008. – № 2. – С. 4-6.

126. Фадеев, В. В. Актуальные проблемы диагностики и лечения гипотиреоза / В. В. Фадеев // Врач. – 2005. – № 3. – С. 63-64.

127. Фадеев, В. В. Профессиональный взгляд на проблему гипотиреоза / В. В. Фадеев // Лечащий врач. – 2005. – № 5. – С. 26-29.

128. Фадеев, В. В. Современные концепции диагностики и лечения гипотиреоза у взрослых / В. В. Фадеев // Пробл. эндокринологии. – 2004. – № 2. – С. 47-53.

129. Фарниева, О. А. Распространенность и интенсивность кариеса в различных экологических зонах РСО-Алания / О. А. Фарниева, З. Р. Аликова // Владикавказ. медико-биологич. вестн. – 2013. – Т. 11, № 18. – С. 119-126.

130. Хмельницкий, О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы: рук. / О. К. Хмельницкий. – Санкт Петербург, 2002. – С. 288

131. Цейтлен, О. Я. Эпидемиология остеопороза / О. Я. Цейтлен // Вестн. РАМН. – 2002. – № 3. – С. 135-135.

132. Шакарьянц, А. А. Оценка эффективности лечения очаговой деминерализации эмали / А. А. Шакарьянц, А. В. Севбитов, Е. А. Скатова // Клинич. стоматология. – 2012. – № 4. – С. 16-19.

133. Шанин, Ю. Н. Антиоксидантная терапия в клинической практике / Ю. Н. Шанин, В. Ю. Шанин, Е. В. Зиновьев // Санкт Петербург, 2003. – С. 128 -128.

134. Шумский, А. В. Антиоксидантная терапия «Мексидолом» в комплексе лечении кандидоза полости рта / А. В. Шумский, В. А. Железняк // Пародонтология. – 2008. – № 3. – С. 16-19.

135. Эркенова, Л. Д. Морфологические изменения головного мозга при гипотиреозе / Л. Д. Эркенова // Куб. науч. мед. вестн. – 2012. – № 1. – С. 197-199.

136. Эркенова, Л. Д. Характер морфологических изменений головного мозга при экспериментальном гипотиреозе и защитное действие антиоксиданта дибунола (ионола) // Вестн. Рос. ГМУ. – 2001. – № 2 (17). – С. 5-6.

137. Яглова, Н. В. Проблемы экспериментального моделирования гипо- и гипертиреоидных состояний / Н. В. Яглова, В. В. Яглов, Т. Т. Березов // Вестн. РАМН. – 2009. – № 3. – С. 30-35.

138. A 7 – year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism

(CH) / C. Corbetta, G. Weber, F. Cortinovis [et al.] // Clin. Endocrinol. – 2009. – Vol. 71, № 5. – P. 739-745.

139. Abboud, B. A rare manifestation of hypothyroidism6 intestinal obstruction. Report of 2 cases and review of the literature / B. Abboud, R. Sayegh // J. Med. Liban. – 1999. – Vol. 47. – P. 364-366.
140. Allais, G. Кариес – биологические факторы / G. Allais // Новое в стоматологии. – 2008. – № 2. – С. 14-27.
141. Allais, G. Кариес – биологические факторы / G. Allais // Новое в стоматологии. – 2008. – № 3. – С. 46-55.
142. Allais, G. Кариес – диагностика / G. Allais // Новое в стоматологии. – 2008. – № 4. – С. 1-22.
143. Allais, G. Кариес – лечение / G. Allais // Нвое в стоматологии. – 2009. – № 1. – С. 38-45.
144. Bashkin, A. The clinical approach to diagnosis and treatment of hypothyroidism / A. Bashkin, M. Nodelman // Nat Rev Endocrinol. – 2017. – Vol. 156, № 5 – P. 322-325.
145. Becker, W. Thethyroid / W. Becker, H. Schicha // Eur. J. Nucl. Mtd. Fnd Mol. Imag. – 2002. – Vol. 29, suppl. 2. – P. 401-403.
146. Biondi, B. Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction / B. Biondi // Pract. and Res. Clin. Endocrinol. And Metab. – 2012. – Vol. 26, № 4. – P. 431-446.
147. Blum, Manfred. Evidence and thoughts about thyroid nodules that grow after they have been identified as benign by aspiration cytology / Manfred Blum, Mehboob A. Hussain // Thyroid. – 2003. – Vol. 61, № 4. – P. 466-472.
148. Cakatay, Ufuk Pro-oxidant actions of a-lipoic acid and dihydrolipoic acid / Ufuk Cakatay // Med. Hypotheses. – 2006. – Vol. 66, №1. – P. 110-117.
149. Central hypothyroidism - a neglected thyroid disorder / P. Beak-Peccoz, G. Rodari, C. Giavolli, A. Lania // Clin. Endocrinol (Oxf). – 2017. – Vol. 13, № 10. – P.588-598.

150. Changes in tooth hard tissue mineralization and blood rheology in healthy adolescents and those with thyroid disfunction / Sl. Beriashvili, Ml. Nikolaishvili, Ml. Maniskava, Nl. Montsemlidze // Georgian Med. News. – 2016. – Vol. 206, № 11. – P. 28-34.
151. Chavdatuashvili, T. Lipoprotein profile and endothelial function in patients with subclinical and overt hypothyroidism / T. Chavdatuashvili // Georgian Med. News. – 2005. – № 12. – P. 57-60.
152. Chen, Xiao- xiao Zhejiang daxue xuebao / Xiao-xiao Chen, Ru-lai Yang, Yu-hua Shi // J. Zhejiang Univ. Med. Sci. – 2005. – Vol. 34, № 4. – P. 304-307.
153. Cho, Sung Rae Amiadarone-induced thyrotoxicosis following treatment for amiadarone-induced hypothyroidism / Sung Rae Cho, R. Seaquist Elizabeth // Acta Endocrinol. – 2007. – Vol. 3, № 3. – P. 359-367.
154. Clark, D. H. The British experience in mass disaster dental identification / D. H. Clark // Acta Medicine legalist et Socialis. – 1990. – Vol. 40. – P. 155-165.
155. Clinical significance of TSH circadiam variability in patients with hypothyroidism / G. A. Sviridonova, V. V. Fadeyev, Y. P. Sych, G. A. Melnichenco // Endocr. Res. – 2013. – Vol. 38, № 1. – P. 24-31.
156. Congenital central hypothyroidism caused by a novel TSH-beta-subunit gene mutation in two siblings / B. Ozhan, O. Bozanlas, B. Saritepe, B. Albuz // Hormones (Athens). – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 75-83.
157. Cuevas-Ramos, Daniel. Disfunction tiroidea subclinical. Consideraciones diagnosticas y terapeuticas / Daniel Cuevas-Ramos, Bernardo Peres-Enriquez // Reu. Invest. Clin. – 2006. – Vol. 58, № 6. – P. 608-616.
158. Desrame, J. Isolated ascites revealing a hypothyroidism, Study of 2 cases / J. Desrame, P. Mathurin // Gastroentorolog Clin. Biol. – 1998. – Vol. 22. – P. 732-735.

159. Diagnosis and surgical management for retrosternal thyroid mass / Cui Yushang, Zhang Zhiyong, Li Shanqing [et. al.] // Clin. Med. Sci. J. – 2002. – Vol. 17, № 3. – P. 173-177.

160. Does Time of Sampling or Food Intake Alter Thyroid Function Test? / S. Mahadevan, D. Sadacharan, S. Kannan, A. Suryanarayanan // Harefuah. – 2017. – Vol. 156, № 5. – P. 322-325.

161. Eastman Creswell, Li Mu. Is it sensitive and reliable tool for monitoring iodine status in populations? / Li Mu Eastman Creswell // Best. Pract. and Res. Clin. Endocrinol and Metab. – 2010. – Vol. 24, № 1. – P. 63-75.

162. Elta, G. N. Increased incidence of hypothyroidism in primary biliary cirrhosis / G. N. Elta, R. A. Sepersky // Dig. Dis Sci. – 1983. – Vol. 28. – P. 971-975.

163. Enamel colour changes after debonding systems / R. Zaher Abbas, M. Abdalla Essam, A. Motie Maha [et al.] // Ortodont. – 2012. – Vol. 39, № 2. – P. 82-83.

164. Endocrinological and psychological follow-up of nursling and children with hypothyroidism under hormone replacement therapy: Selected Abstracts of the 13 Romanian Symposium of Psychoneuroendocrinology / Gdiko Kun, I. Z. Kun, Agota Lukacs [et. al.] // Acta Endocrin. – 2006. – Vol. 2, № 2. – P. 250-250.

165. Experiencia, prevalensia y severidad de caries dental asociada con el estadonutricional en infants mexicanos de 17 a 47 mesesde edad / A. G. Zuniga-Manrigues, C. E. Medina-Solis, E. Lara-Carrillo [et al.] // Rev. mvest. Clin. – 2013. – Vol. 65, №3. – P. 228-236.

166. Flavanoides: Potencial terapeutico no estresse oxidative / W. C. Dornas [et. al.] // Rev. ciênc. farm. Básica e apl. – 2007. – Vol. 28, № 3. – P. 241-249.

167. Flavonoids can replace α-tocopherol as an antioxidant / A. A. Van Acker Frederique [et al.] // FEBS Lett. – 2000. – Vol. 473, № 2. – P. 145-148.

168. Frostell, G. The importance of salivation disturbances to dental caries / G. Frostell // Indian J Endocrinol. Metab. – 2017. – Vol. 21, № 3. – P. 475-477.

169. Functional studies of new TSH receptor (TSHr) mutations identified in patients affected by hypothyroidism or isolated hypethyrotrophinaemia / G. De Marco, P. Agretti, M. Carnilot [et al.] // Clin. Endocrinol. – 2009. – Vol. 70, № 2. – P. 335-338.

170. Gärtner, R. Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft / R. Gärtner // DMW: Dtsch. med. Wochenschr. – 2009. – Vol. 134, № 3. – P. 83-86.

171. Geng, Jian Zhongguo difangbingxue zazhi / Jian Geng // Clin. J. Endemiology. – 2005. – Vol. 24, № 3. – P. 329-330.

172. Graham, J. Mount Кариозные поражения локализации 1 типа / J. Mount Graham // Новое в стоматологии. – 2005. – № 4. – С.42-47.

173. Graham, J. Mount J. Развитие кариозного процесса / J. Mount Graham // Новое в стоматологии. – 2005. – № 1. – С. 68-73.

174. Graham, J. Mount. Классификация кариозных полостей / J. Mount. Graham // Новое в стоматологии. – 2005. – № 2. – С. 90-94.

175. Guyton, A. The thyroid metabolic hormones / A. Guyton // Medical Physiology. – Philadelphia, 1991. – P. 831-841.

176. Hall, E. D. Physiological and pharmocological evidence for involvement of oxygen radicals and lipid peroxidation / E. D. Hall, J. M. Braugler // Free Radic. Biol. Med. – 1989. – Vol. 6, № 3. – P. 303-313.

177. Halliwell, B. Current status review. Free radical reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with species reterance to atherosclerosis / B. Halliwell // Br. J. Exp. Pathol. – 1989. – Vol. 70. – P. 737-757.

178. Hashimoto's thyroiditis associated with thyroid adenoma with Hürthle cells - case report / M. Stanciu, L. G. Bera, M. Popescu [et al.] // J Clin. Res Pediatr Endocrinol. – 2017. – Vol. 58, № 1. – P.241-248.

179. Hypothyroidism / L. Tato [et.al.] // Minerva pediat. – 2002. – Vol. 54, № 3. – P. 279-285.

180. Hypothyroidism in hospitalized elderly patients: a sign of worse prong sis / N. Storza, J. Rosenfarb, R. Rujelman [et al.] // J. Of Endocrinological investigation. – 2017. – Vol. 40, № 12. – P. 1303.

181. Impairments in the ultrastructure and macro- and microelement composition of hard tooth tissues in caries in patients with hypothyroidism and in those without thyroid disease / T. V. Pavlova, E. K. Peshkova, L. L. Goncharov [et al.] // Spec care Dentist. – 1998. – Vol. 18, № 2. – P. 70-77.

182. In situ demineralization of human enamel studied by synchrotron – based X-ray microtomography. A descriptive pilot-study / J. Lautensack, A. Rack, C. Redenbach [et al.] // Micron. – 2013. – Vol. 44. – P. 404-409.

183. Influence of laser photobiomodulation (GaAlAs) on salivary flow rate and histomorphometry of the submandibular glands of hypothyroid rats / V.C. de Jesus, G. Beanes, G.M. Paraguassú [et. al.] // Lasers Med Sci. - 2015. – Vol. 30, №4. – P. 1275-1280.

184. Joant, A. E. Antioxidant effect of selenium in oxidative stress induce by experimental hyperthyroidism / A. E. Joant // Acta Endocrinol. – 2006. – Vol. 2, № 2. – P. 244-244.

185. Kadhim, A. L. Management of life-threatening airway obstruction caused by benign thyroid disease / A. L. Kadhim, P. Sheahan, C. Timon // J. Laryngol. And Otol. – 2006. – Vol. 120, № 12. – P. 1038-1041.

186. Knowledge, Awareness, Practices and Adherence to Treatment of Patients with Primary Hypothyroidism in Delhi / P. Kumar, D. Khandelwal, S. Mittal, D. Dutta // Indian J Endocrinol Metab. –2017. – Vol. 21, № 3. – P. 404-409.

187. Kurihara, H. Оперативное лечение болезни Грейвса: Супер субтотальная резекция щитовидной железы / H. Kurihara // Вестн. хирургии. – 2006. – № 3. – С. 28-30.

188. Lania, Andrea Central hypothyroidism / Andrea Lania, Luca Persani, Paolo Beck-Peccoz // Pituitary. – 2008. – Vol. 11, № 2. – P. 181-186.

189. Laurence, M. Demers Практические рекомендации по лабораторному исследованию функции щитовидной железы / M. Demers Laurence, A. Coral Spencer // Пробл. эндокринологии. – 2004. – № 4. – С. 30-39.

190. Les manifestations neuro-psyhiatriques de I'hyperthyroidie chez le sujet agé / N. Khammassi, Mansour A. Ben, M. Lamloum [et al.] // Rev. Fr. psychiat. et psychol. méd. – 2010. – Vol. 14, № 113. – P. 24-27.
191. Low urinary iodine postpartum is associated with hypothyroid postpartum thyroid dysfunction and predicts long-term hypothyroidism / B. G. Stuckey, G. N. Kent, J. R. Allen [et al.] // Clin. Endocrinol. – 2011. – Vol. 74, № 5. – P. 631-635.
192. Lycopene and ß-carotene protect in vivo iron-induced oxidative stress damage in rat prostate / H. R. Matos [et al.] // Braz. J. Med. And Biol. Res. – 2006. – Vol. 39, № 2. – P. 203-210.
193. Ma, Ye. Zhon gguo difangbingxue zazhi / Ye Ma, Qing-si Zheng // Clin. J. Endemiology. – 2005. – Vol. 24, № 3. – P. 320-322.
194. Malik, R. The relationship between the thyroid gland and the liver / R. Malik, H. Hodgsos // Quart. J. Med. – 2002. – Vol. 95, № 9. – P. 559-569.
195. Maternal Hypothyroxinemia impairs spatial learning and synaptic nature and function in the offspring / M. C. Opazo [et al.] // Endocrinology. – 2008. – Vol. 149, № 10. – P. 5097-5106.
196. Minuz, Pietro. Oxidative stress, antioxidants, and vascular damage / Pietro Minuz, Cristiano Fava, Luciano Cominacini // Brit. J. Clin. Pharmacol. – 2006. – Vol. 61, № 6. – P. 774-777.
197. Morphological abnormalities in children with thyroidal congential hypothyroidism / J. E. Kempers, M. Marlies, Ozgen Heval [et al.] // Med. Genet. A. – 2009. – Vol. 149, №5. – P. 943-951.
198. Oge, A. Effect of thyroid function on LDL oxidation in hypothyroidism and hyperthyroidism / A. Oge, E. Sozmen // Endocr. Res. – 2004. – Vol. 30, № 3. – P. 481-489.
199. Oral health and medical status in dentate low-income older persons / R. E. Person, G. R. Person, H.A. Kilyak, L. V. Powell // J Am Dent Assoc. – 1987. – Vol. 115, № 3. – P. 429-431.

200. Patient-centered Management of Hypothyroidism / S. Kalra, N. Agarwal, R. Agarwal, S. Bajaj // Indian J Endocrinol Metab. – 2017. –Vol. 21, № 3. – P. 429-433.

201. Prevention and control of dental caries and periodontal diseases at individual and population level: consensus report of group 3 of joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases/ S. Jepsen, J. Blanco, W. Buchalla [et al.] // J Clin Periodontol. –2017. – Vol. 44, Suppl № 18. – P. 85-93.

202. Pronóstico de la cognición en el hipotiroidismo congénito tratado precozmente. Hipótesis del doble efecto / M. A. Alvarez-Gonzalez [et al.] // Reu. Neurol. – 2004. – Vol. 38, № 6. – P. 513-517.

203. Relationship of treated maternal hypothyroidism and perinatal outcome / Shay Matalon [et al.] // J. Reprod. Med. – 2006. – Vol. 30, № 1. – P. 59-63.

204. Renner, R. New thyroid theory. How maternal hormone affects developing brains / R. Renner // Environ. Health Perspect. – 2003. – Vol. 111, № 1. – P. 25-26.

205. Resistance to Thyroid Hormone due to Heterozygous Mutations in Thyroid Hormone Receptor Alpha / C. Moran, M.E. Melma, W. E. Visser [et al.] // Rom J Morphol Embriol. – 2017. – Vol. 58, № 1. – P. 241-248.

206. Risk of hypothyroidism among patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiation therapy: A Population-Based Cohort Study / C. Y. Fan, C. S. Lin, H. L. Chao [et al.] // Curr Top Dev Biol. – 2017. – Vol. 125. – P. 337-355.

207. Rovet, Joanne F. Congenital hypothyroidism: An analysis of persisting deficit sand associated factors / Joanne F. Rovet // Child Neuropsychol. – 2002. – Vol. 8, № 3. – P. 150-162.

208. Seed, T. M. Radiation protectants current status and tuture prospects / T. M. Seed // Health Phys. – 2005. – Vol. 89, № 5. – P. 531-545.

209. Serum total antioxidant status and lipid peroxidation marker malondialdehyde levels in overt and subclinical hypothyroidism / Ause Nur

Torun, Sevsen Kulaksizoglu, Mustafa Kulaksizoglu [et. al.] // Clin. Endocrin. – 2009. – Vol. 70, № 3. – P. 469-474.

210. Singh, R. Does One Size Fit Everyone? Replacement Dose of Levothyroxine in Long-standing Primary Hypothyroidism in Adults/ R. Singh // Indian J. Endocrinol. Metab. – 2017. – Vol. 21, № 3. – P. 369-372.
211. Subclinical hypothyroidism is associated with a lowgrade inflammation, increased triglyceride levels an dpredicts cardiovascular disease in males below 50 years / J. Kvetny [et. al.] // Clin. Endocrinol. – 2004. – Vol. 61, № 2. – P. 232-338.
212. Thyroid dysfunction and serum lipids: A community – based study / P. Walsh John [et. al.] // Clin. Endocrin. – 2005. – Vol. 63, № 6. – P. 670-675.
213. Thyroid hormones affect the level and activity of nitric oxide synthase in rat cerebral cortex during postnatal development / Z. Srfözö [et al.] // Neurochem. Res. – 2008. – Vol. 33, № 3. – P. 569-578.
214. Trankovskaja, L. V. The role of microelement sin formation of endemic goiter in industrial areas / L. V. Trankovskaja, V. N. Luchaninova, N. V. Fedorova // Микроэлементы в медицине. – 2002. – № 2. – С. 43-43.
215. Verheesen, R. H. Iodine deficiency, more than cretinism and goiter / R. H. Verheesen, C. M. Schweitzer // Med. Hypotheses. – 2008. – Vol. 71, № 5. – P. 645-648.
216. Weissel, M. Mögliche Koncequenzen der subklinischen Hypothyreose / M. Weissel // Acta med. austr. – 2003. – Bd. 30, № 4. – P. 93-97.
217. Wlodek, Lidia Beneficial and harmful effects of thiols / Lidia Wlodek // Pol. J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 54, № 3. – P. 215-223.
218. Xiao, H. Method development for proteome stabilization in human saliva / H. Xiao, T. W. Wong David // Anal. Chim. Acta. – 2012. – Vol. 722. – P. 63-69.
219. Xiao, M. Pharmocological cjunter measures for the acute radiation syndrome / M. Xiao, M. N. Whitnall // Cur. Mol. Pharmocol. – 2009. – Vol. 2. – P. 122-133.

220. Xie, Ying-cai Zhongguo xiandai yixue zazhi / Ying-cai Xie, Wen-pu Chen, Ge Wu // China J. Mod. Med. – 2004. – Vol. 14, № 10. – P. 121-123.

221. Xue, J. X-ray micro diffraction, TEM characterization and texture analysis of humam dentin and enamel // J. Xue, A. V. Zavgorodniy, B. J. Kennedy [et al.] // Microsc. – 2013. –Vol. 251, № 2. – P. 144-153.

222. Zettinig, G. Hypothyreose und Herz / G. Zettinig // Acta med. austr. – 2003. – Vol. 30, № 4. – P. 100-102.

223. Zhang, Li-li. Zhongguo difangbingue zazhi / Li-li Zhang, Nao Lian, Li Zhao-Ying // Clin. J. Endemiology. – 2006. – Vol. 25, № 3. – P. 254-256.

224. Zhang, N. Hypothyroidism is associated with worse outcomes of hepatocellular carcinoma patients after liver transplantation / N. Zhang, W.Jin, S.Zhou [et al.] // Cancer Med. - 2018.- Vol.7, № 12. – P. 5870-5878.

225. Zhang, X. Subclinical hypothyroidism and risk of cerebral small vessel disease: a hospital-based observational study / X. Zhang, Y. Xie, C. Ding, J. Xiao, Y. Tang // J Endocrinolinves. – 2017. – Vol. 87, Issue 5. – P. 581-586.

226. Zhang, Y. Relationship between Thyroid Function and Kidney Function in Patients with Type 2 Diabetes / Y. Zhang, Y. Wang, X.J. Tao, Q. Li, F.F. Li, K.O. Lee, D.M. Li, J.H. Ma // Int. J. Endocrinol.-2018 Nov 14;2018:1871530.

227. Zhang, Y.H. [Analysis of neonatal screening results for congenital hypothyroidism in parts of Yunnan Province, China] / Y.H. Zhang, L. Li, H.Chen [et al.] // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.- 2015.- Vol.17, № 1. – P.45-48.

228. Zhou, Y. Circulating MicroRNA Profile as a Potential Predictive Biomarker for Early Diagnosis of Spontaneous Abortion in Patients With Subclinical Hypothyroidism / Y. Zhou, X. Wang, Y. Zhang [et al.] //Front. Endocrinol. (Lausanne). -2018.- Vol.6, № 9. – P.128.