Каминская Л.А., Брусницина Е.В., Омелькова Е.А., Оджаква А.Э.

Патогенетические изменения в состоянии полости рта у детей в связи с нарушением механизмов действия гормонов тиреоидной оси при гипотиреозе

Уральский государственный медицинский университет
(Россия, Екатеринбург)

doi: 10.18411/trnio-12-2021-313

Аннотация

В статье представлен анализ научных данных, который позволил выявить несомненные связи между нарушением механизмов действия гормонов тиреоидной оси и патогенетическими изменениями в состоянии полости рта при гипотиреозе у детей. Использованы 33 авторских источника.

Ключевые слова: гипотиреоз, гормоны тиреоидной оси, дети, полость рта.

Abstract

The article presents an analysis of scientific data, which revealed the undoubted links between the violation of the mechanisms of action of thyroid axis hormones and pathogenetic changes in the state of the oral cavity in hypothyroidism in children. 33 author's sources were used.

Keywords: hypothyroidism, thyroid axis hormones, children, oral cavity.

Введение. Гипотиреоз - клинический синдром, вызванный длительным, стойким недостатком гормонов щитовидной железы в организме или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне. Врожденный гипотиреоз с распространенным нарушением обмена веществ поражает от 1:2000 до 1:4000 новорожденных [22]. В исследованиях индийских стоматологов наблюдали гипотиреоз у (73 -78) % из 100 обследованных детей, с предварительным диагнозом. Среди многих причин, сопровождающихся снижением уровня тиреоидных гормонов и нарушением в системе тиреоидной оси (тиролиберин – тиреотропин (ТТГ) - тиреоидные гормоны щитовидной железы Т3,Т4), существенная роль принадлежит дефициту йода заболеваниям щитовидной железы, пониженной активности тиреопероксидазы (ТПО) и повышением активности ее антагониста антиТПО, стрессам и ряду других факторов[5]. Влияние тиреоидных гормонов в случае их избытка или недостатка на ткани челюстно - лицевой области и наблюдаемые сопутствующие изменения в ряде метаболических процессов представлено в обстоятельном обзоре [11]. Независимо от степени тяжести гипотиреоза уровень ТТГ всегда повышен: при субклинической свободный Т4 остается в норме, при явной (манифестной) - снижен [8]. Высокие концентрации ТТГ негативно действуют во многих органах на метаболические процессы [4, 13]. Исследования показали присутствие рецептора ТТГ не только в щитовидной железе, но и в клетках других органов. Обнаружены в почках и поджелудочной железе, в которых ряд физиологических функций и метаболических процессов близко совпадают со слюнными железами: синтез амилазы (поджелудочная железа), биохимические процессы с участием карбоангидразы и выделение иона гидрокарбоната (почки в кровь, поджелудочная железа в просвет кишечника, слюнные железы в слюну). Возможно, рецепторы ТТГ присутствуют в структурах, образующих гематосаливарный барьер. Связь ТТГ с рецептором на мембранах клеток сопровождается повышением в клетке уровня цАМФ и кальция[4]. Ключевая роль ТТГ в ремоделировании кости не зависит от влияния циркулирующих тиреоидных гормонов [4, 26]. Рецептор ТТГ независимо регулирует резорбцию и формирование кости. При постменопаузальном остеопорозе наблюдается увеличение, так и в большей степени костной резорбции, что приводит к остеопорозу [32]. Мембранным рецептором тиреоидных гормонов (ТГ) является внеклеточный домен интегрин $\alpha V\beta 3$. Эффектами, связанными с активацией внутриклеточных путей через внеклеточный домен интегрин $\alpha V\beta 3$ мембранного рецептора,

являются повышение экспрессии фактора роста фибробластов, сосудистого эндотелиального фактора роста, индуцированного гипоксией фактора 1-а (HIF-1a), что приводит к активации ангиогенеза и клеточной пролиферации. Фактор HIF-1 вместе с HIF-2 контролируют передачу кислорода тканям и адаптацию к кислородной недостаточности путем регуляции экспрессии белков, включающихся в клеточный энергетический метаболизм, вазомоторную регуляцию, транспорт глюкозы, эритропоэз, ангиогенез, клеточную пролиферацию и другие процессы, влияя как на межклеточное взаимодействие («клетка-клетка»), так и «клетка-матрикс».

ТГ обладают выраженным провоспалительным действием, активируют провоспалительные гены: ген циклооксигеназы 2 типа, ген матриксной металлопротеиназы 9 типа и другие. ТГ способствуют более быстрой регенерации тканей благодаря проангиогенному действию и способности активировать пролиферацию кератиноцитов [10]. В ротовой жидкости взрослых здоровых людей содержатся ТТГ, белок - тироксинсвязывающий глобулин, гормоны Т3,Т4. Слюна поднижнечелюстных и подъязычных желез содержит больше ТТГ и Т4,Т3 в сравнении с околоушной. Взаимоотношения ТТГ и Т3,Т4 между собой в слюне сохраняются аналогично крови [12]. Гормоны ЩЖ важны для дифференцирования мезенхимы зачатка зуба (дентиногенез) и эпителия (амелогенез) [7, 33]. При дефиците тиреоидных гормонов снижается синтез белка и продукция факторов роста, что вызывает нарушение обмена кальция и фосфата [7]. Содержание ТГ в слюне влияет на микробиологический состав [29]. Дефицит гормонов щитовидной железы вызывает полисистемные изменения и многообразие клинических проявлений вследствие вовлечения в этот дефицит всех органов и систем организма. На клеточном уровне – снижение потребления клеткой кислорода, снижение интенсивности окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ. Возникает дефицит энергии, снижаются процессы клеточного метаболизма, синтеза ферментов[8].

Цель исследования: Анализ метаболических процессов при гипотиреозе и изменений в полости рта для прогнозирования и понимания рисков нарушений стоматологического здоровья в детской возрастной группе.

Материалы и методы исследования. Дизайн исследования включает обзор литературных источников по теме. Для реализации поставленной цели был использован аналитический метод - анализ авторских статей. Поиск проводился в базах данных Web of Science, PubMed, Google Scholar, Scopus, Academia, eLIBRARY по поисковым словам «гипотиреоз у детей», «заболевания щитовидной железы и кариес», «твердые ткани зубов при гипофункциях щитовидной железы» и другим. При изучении научных работ определяющими критериями были вид исследования, объем выборки, способ лечения и используемый материал, наличие статистической обработки данных, подтверждающей достоверность результатов. Выбраны 33 авторских отечественных и зарубежных источника

Результаты исследований и их обсуждение. Дети Свердловской области и г. Екатеринбурга относятся к группам риска по гипотиреозу[1,9,15] и заболеваниям полости рта[6]. При гипотиреозе со стороны состояния нервной системы заметны замедленное мышление, сонливость, снижение внимания. Возникают соматические нарушения: увеличение ИМТ (вес, ожирение, задержка роста), отставание костного возраста. Сопутствуют метаболические нарушения, связанные с тенденцией к гипогликемии, повышению уровня холестерина, ЛПОНП, ЛПНП, микседеме.

При врожденном гипотиреозе задержка прорезывания молочных зубов может составить 1-2 года и охватывает до 82% детей, смена молочных зубов - 2-3 года, запаздывает формирование корней постоянных зубов, изменяется порядок прорезывания зубов, возникают аномалии развития (23 %), дефекты формирования эмали[18], ранний кариес [27]. У детей с заболеваниями ЩЖ высокая распространенность кариеса зубов и заболеваний пародонта по сравнению с контрольными группами. Распространенности кариеса молочных зубов в 1,4 - 2,3 раза выше по сравнению со здоровыми; постоянных зубов в 1,7 [18, 30]. Распространенность некариозных поражений зубов среди детей в

возрасте 4–15 лет с гипотиреозом составляет 20,2 % (среди здоровых детей — 10,7 %)[23]. Достоверны отличия детей по индексу модифицированных дефектов развития эмали (DDE) [30]. В равной степени могут присутствовать структурные изменения зубов, такие как недоразвитие корней в длину и незакрытие верхушек, а также большой объем пульповой камеры в связи с медленным образованием дентина. Варианты аномалий развития подробно представлены в обзоре [14].

В слюне уменьшено содержание гидрокарбоната на 13,7–9,4% (соответствует снижению буферной емкости слюны), фосфата на 23,0– 19,9% при увеличении содержания кальция, что меняет микроструктуру слюны и ее минерализующую способность. У детей, оперированных по поводу рака ЩЖ, наблюдалось высокая вязкость слюны (выше 5,01 отн. ед.), снижение скорости слюноотделения (0,33 мл/мин) до трехлетнего срока [16]. По данным [12] тироксин активирует функцию нижнеподчелюстных слюнных желез, и при гипотиреозе влияние Т4 снижено. Нижнеподчелюстные слюнные железы ответственны за секрецию в состав ротовой жидкости факторов защиты полости рта: антибактериального (лизоцим, лактоферрин); противовирусного (кислая и щелочная рибонуклеаза). Отвечают за ремоделирование костной ткани и активацию одонтобластов и остеобластов выделением щелочной фосфатазы. Поддерживают гидролитическую функцию слюны с участием трипсиноподобных ферментов (гландулаин, саливаин, калликреин), коллоидно-реологические свойства слюны (фукумуцины, сиаломуцины).

Сиаломуцины гидрофильны, фукумуцины гидрофобны. Снижение уровня сиаломуцинов сопровождается уменьшением водного компонента секрета, увеличивается количество фукумуцинов, секрет становится более вязким и густым, что наблюдается при гипотиреозе [20]. Достоверное снижение минерализующего потенциала ротовой жидкости в среднем в 1,5 раза по сравнению со здоровыми детьми. Содержание кальция в слюне достоверно выше, чем у здоровых детей на 28–52 %, а содержание фосфата ниже на 13–15 %. Изменение естественного соотношения Ca/P в сторону снижения фосфата изменяет мицеллярное строение слюны и минерализующую способность [17].

Уровень лизоцима в смешанной слюне также в 1,6–1,8 раза ниже, чем у здоровых сверстников [16]. Отмечено снижение лизоцима в смешанной слюне у детей с эндемическим зобом [3], Уровень секреторного иммуноглобулина sIgA снижен на 8–16 % (снижение метаболической и секреторной функции слюнных желез), а содержание плазменного IgA достоверно превышает данный показатель здоровых детей в 1,3–1,7 раза (связано с увеличением проницаемости ГСБ). У взрослых пациентов на фоне базальной саливации снижено содержание белка в 1,5 раза, активность амилазы в 1,7 раза, увеличение ШФ в 4 раза, при стимуляции сохраняются отличия для амилазы и ЩФ [2]. При гипотиреозе наблюдается усиление процессов антиоксидантной защиты, что свидетельствует об увеличении уровня свободно радикального окисления. Подтверждением является усиленное использование восстановленной форма глутатиона в глутатионпероксидазной системе и снижение соотношения глутатион восстановленный /окисленный [2]. Увеличение перекисного окисления липидов, развивается при гипотиреозе вследствие уменьшения активности антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы и каталазы[21].

Выводы. Гипотиреоз у детей сопровождается метаболическими нарушениями, связанными с нарушением соотношения гормонов тиреоидной оси, которое вызывает изменение функционирования слюнных желез, снижение факторов защиты полости рта и состояния зубочелюстной системы.

***

1. Александров К.А. Распространенность гипотиреоза в группе детей и подростков с сахарным диабетом по результатам селективного скрининга/ К.А. Александров, А.В. Кияев, О.П. Ковтун, С.В. Беляева //Клиническая и экспериментальная тиреоидология.- 2013.- том 9.- №1.- С.42 -46.

2. Асиятилов Г. А. Заболевания слюнных желез при поражении щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.-Москва.- 2009.- 24с.
3. Ахмедбейли Р.М. Эффективность лечебно-профилактических мероприятий при кариесе зубов в условиях эндемического зоба: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. - Баку, 1992. -25с.
4. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Современные представления о действии тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона на костную ткань // Проблемы Эндокринологии. -2006- №52(2):- С.48-54.
5. Бирюкова Е.В., Килейников Д.В., Соловьева И.В. Гипотиреоз.Современное состояние проблемы.// Медицинский совет 2020.- № 7.- С. 96-107.
6. Иощенко Е.С. Анализ основной стоматологической заболеваемости детского населения г.Екатеринбурга// Е.С., Иощенко, Е.В.,Брусницына, Т.В Закиров, и др.//Проблемы стоматологии. 2017.- Т. 13.- № 1.- С. 110-113.
7. Витебская А.В., Игамбердиева Т.В. Врожденный гипотиреоз в практике педиатра// Медицинский совет.- 2016.-№7.- С. 94 -100.
8. Гипотиреоз. Клинические рекомендации РФ.- 2021 (Россия). URL:<https://diseases.medelement.com/disease>.
9. Головкина Л.Г., Муратова А.А., Каминская Л.А. Показатели и коррелятивные связи между гормонами тиреоидной оси до и после лечения у детей с диагнозом гипотиреоз//Тенденции развития науки и образования.-2020. -№: 62-1.- С. 71-75.
10. Глушаков Р. И., Прошин С. Н., Тапильская Н. И.Роль тиреоидных гормонов в ангиогенезе, клеточной пролиферации и миграции.// Гены и клетки.- 2011.- Том VI.- №4. - С.26-33.
11. Городецкая И.В., Масюк Н.Ю. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на ткани челюстно – лицевой области// Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, No2. – С. 20-29.
12. Готовцева Л. П. Гормоны гипофизарно-гонадо-надпочечниковой и тиреоидной систем в слюне человека: Дис. канд. биол. наук: Краснодар.-2003. -185 с.
13. Жукова Л.А., Гуламов А.А., Андреева Н.С., Трегубенко Е.В. Оценка нозологических проявлений субклинического гипотиреоза и состояний с высоконормальным уровнем тиреоидного гормона // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26710>
14. Камиева З.Р., Камиева Н.А., Коробкина Т.В. Состояние зубочелюстной системы и особенности оказания стоматологической помощи детям с патологией щитовидной железы// Вестник Казахского Национального медицинского университета.- 2014.- №5.- С.220-223
15. Кияев А.В. Распространенность заболеваний щитовидной железы у детей и подростков в йоддефицитном регионе/ А.В. Кияев, Л.И. Савельев, Л.Ю. Герасимова и др. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология.- 2007.- № 2.- С. 33- 38.
16. Кленовская М.И. Клинико-функциональное состояние органов полости рта у детей, оперированных по поводу рака щитовидной железы: автореф. дис. ... канд. мед.наук - Мн., 2001. - 20 с.
17. Леонтьев, В. К., Галиулина М.В. О мицеллярном состоянии слюны// Стоматология. - 1991. - № 5. - С. 17-20.
18. Максимовский Ю.М. Поражения твердых тканей зубов при гипер- и гипофункциях щитовидной железы, их профилактика и лечение: автореф. дис. . д-ра мед.наук. - М., 1981. - 39 с.
19. Масюк Н.Ю., Городецкая И.В. Тиреоидная дисфункция и нарушения твердых тканей зуба// Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук.-2015.-№1-4.-С. 56-59.
20. Мизерницкий Ю.Л., Ермакова И.Н. Современные мукоактивные препараты в терапии острых респираторных заболеваний у детей //Педиатрия, приложение Consilium-medicum.- 2007.-том 9.- № 1.-С. 53-56.
21. Некрасова Т.А. Особенности перекисного окисления липидов и белков при аутоиммунном тиреоидите без и с минимальной тиреоидной дисфункцией/ Т.А. Некрасова, Т.Г.Щербатюк, Д.В.Давыденко, О.В.Леденцова, Л.Г.Стронгин //Клин. и эксперим. тиреоидология. 2011. –Т.7.- №4.- С.38-43.
22. Николаенко Н.В. Врожденный гипотиреоз // Проблемы здоровья и экологии. - 2016.-№3(49).-С.96-98.
23. Петунина Н.А. Поражение различных органов и систем при гипотиреозе/ Н.А. Петунина Л.В. Трухина Н.С. Мартиросян В.В. Петунина //Эффективная фармакотерапия.-2016. - №1 (4)-С.40-44.
24. Петунина Н.А. Поражение различных органов и систем при гипотиреозе/ Н.А. Петунина Л.В. Трухина Н.С. Мартиросян В.В. Петуни//Эффективная фармакотерапия.-2016. - №1 (4)-С.40-44.
25. Сушиева, Э. Т. Минеральные структуры слюны, профилактика кариеса зубов и заболеваний пародонта у детей эндемичного зобного очага : Автореф. дис. ... канд. мед. наук Алматы.- 1996.- 26 с.
26. Тапбергенов С.О., Советов Б.С., Бекбосынова Р.Б. Глутатионовая редокс - система и ферменты антиоксидантной защиты при гипотиреозе и адреналэктомии // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 1-2. – С.192-194.

27. Abe E. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling./ E.Abe , RC.Marians, W. Yu, X Wu, et al. // Cell, 2003, Vol. 115, pp. 151-162.
28. Ayala C, Lemus O & Frías M. Oral and systemic manifestations of congenital hypothyroidism in children. //J Oral Res.- 2015; 4(5):329-334.
29. Babu NS Venkatesh, Pate Purna B., Oral health status of children suffering from thyroid disorders// Journal of Indian society of Periodontics and Preventive dentistry-2016-№34(2)/-P.139-144. DOI:10.4103/0970-4388.180443
30. Dong T. Association Between Serum Thyroid-Stimulating Hormone Levels and Salivary Microbiome Shifts/ Ting Dong,, Fen Zhao, Keyong Yuan, et al// Front. Cell. Infect. Microbiol., 2021.- Feb 26;11:603291.
31. Kozma A. Dento-maxillary changes in children with congenital hypothyroidism. Mini review and clinical cases/ A. Kozma, M. I. Teodorescu., A.T.Constantin, et al, // Rom J Leg Med.-2019.- 27(4).- C. 382-387. DOI:10.4323/rjlm.2019.382
32. Laura, M., Turiel, E. (1993). Children's concepts of authority and social contexts.// Journal of Educational Psychology.-1993.-№ 85.-C. 191-197. Doi: 10.1037/0022-0663.85.1.191.
33. Riggs B. L, Khosla S, Melton L. J. 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton// Endocr. Rev. - 2002.- Jun;23(3).-C.279-302. doi: 10.1210/edrv.23.3.0465.
34. Sanders J.E. Late effects in children receiving total body irradiation for bone marrow transplantation // Radiother. Oncol. - 1990. - Vol. 18, № 1. - P. 82-87.

**Каминская Л.А., Труфанова Я.Ю., Брусницына Е.В., Закиров Т.В., Муратова А.А.
К проблеме участия мелатонина слюны в биохимических процессах в полости рта и
поддержании гомеостаза и аллостаза при пародонтите (на основе обзора литературных
данных)**

*Уральский государственный медицинский университет
(Россия, Екатеринбург)*

doi: 10.18411/trnio-12-2021-314

Аннотация

В статье проведен анализ научных данных о действии мелатонина слюны в полости рта. Предложена схема, которая демонстрирует биохимические процессы с участием мелатонина, препятствующие основным факторам развития патологических процессов в пародонте. Использованы 39 авторских источника из реферируемых научных статей

Ключевые слова: мелатонин, слюна, факторы, пародонтит.

Abstract

The article analyzes scientific data on the effect of saliva melatonin in the oral cavity. A scheme is proposed that demonstrates biochemical processes with the participation of melatonin, which prevent the main factors in the development of pathological processes in the periodontium. 39 author's sources from peer-reviewed scientific articles were used.

Keywords: melatonin, saliva, factors, periodontitis.

Интерес к гормону мелатонину (М) не ослабевает в течение многих лет. В 2016г. поисковик Google показывал по запросу «melatonin более 11 млн. ссылок, из них 663 тыс. - русскоязычный поиск термина «мелатонин» [11]. Общеизвестно, что эпифиз является структурой, обеспечивающей процессы временной адаптации[8], а М - регулятор гомеостаза и непосредственный участник аллостаза. Гомеостаз - постоянство состава внутренней среды организма. При изучении проблем, связанных со стрессом, появилось понятие аллостаза (П. Стерлинг, 1988) - состояние, в котором организм восстанавливает свою динамическую стабильность через изменения, соответствующие внешним условиям. Отдельные параметры могут отличаться от гомеостатических норм [27]. Обзоры [1-3,8,11,13,29], доступные вниманию медицинского сообщества, заинтересованному в проблеме участия М в регуляции и поддержании функций организма, позволяют нам остановиться исключительно