

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ  
И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»

На правах рукописи

Колесникова Лариса Романовна

ФОРМИРОВАНИЕ КОМОРБИДНЫХ АССОЦИАЦИЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ  
ГИПЕРТЕНЗИИ И БОЛЕЗНЕЙ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ  
В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ  
(клинико-экспериментальное исследование)

14.01.08 – педиатрия

14.03.03 – патологическая физиология

**Диссертация**

на соискание учёной степени

доктора медицинских наук

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, академик РАН,  
профессор *Колесников Сергей Иванович*

доктор медицинских наук  
*Погодина Анна Валерьевна*

Иркутск – 2019

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	5
<b>ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ФОРМИРОВАНИИ ОСНОВНЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....</b>	<b>16</b>
1.1. Закономерности и механизмы формирования артериальной гипертензии у детей и подростков .....	16
1.2. Роль процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в патогенезе артериальной гипертензии .....	27
1.3. Особенности стоматологического статуса больных артериальной гипертензией .....	35
1.4. Ассоциация между артериальной гипертензией и пародонтальным синдромом: вероятные патофизиологические механизмы .....	40
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>46</b>
2.1. Общая характеристика обследуемых групп .....	46
2.2. Методы исследования .....	52
2.2.1. Клинико-anamнестический метод .....	52
2.2.2. Эхокардиография .....	54
2.2.3. Суточное мониторирование уровня артериального давления .	55
2.2.4. Ультразвуковое дуплексное сканирование наружной сонной артерии .....	56
2.2.5. Стоматологическое обследование .....	57

2.2.6. Биохимические методы исследования . . . . .	61
2.2.7. Характеристика экспериментального материала . . . . .	64
2.2.8. Гистологические методы исследования . . . . .	67
2.2.9. Статистические методы . . . . .	68
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ . . . . .</b>	<b>70</b>
3.1. Общеклиническая характеристика и состояние соматического здоровья подростков, включенных в исследование . . . . .	70
3.2. Стоматологическое здоровье подростков с артериальной гипертензией и контрольной группы . . . . .	75
3.3. Ассоциация артериальной гипертензии и факторов кардиоваскулярного и кардиометаболического риска с заболеваниями пародонта . . . . .	85
<b>ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ РЕГИОНАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ У ПОДРОСТКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ . . . . .</b>	<b>99</b>
<b>ГЛАВА 5. ПАРАМЕТРЫ СИСТЕМЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ- АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ПОДРОСТКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И СОСУДИСТЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С СОСТОЯНИЕМ РЕГИОНАЛЬНОГО КРОВОТОКА . . . . .</b>	<b>107</b>

ГЛАВА 6. АНАЛИЗ СИСТЕМЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ – АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У НОРМОТЕНЗИВНЫХ И ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС И ЕЁ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ СТРЕССОРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ .....	135
ГЛАВА 7. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ У НОРМОТЕНЗИВНЫХ И ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИЙ СТРЕСС-РЕАКЦИИ И РЕЖИМОВ СТРЕССОРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ .....	158
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	195
ВЫВОДЫ .....	212
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	215
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	217
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	219

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность исследования и степень его разработанности**

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из серьёзных проблем здравоохранения на сегодняшний день как основной фактор риска болезней сердечно-сосудистой системы, с которым ассоциировано развитие инсультов и ишемической болезни сердца (Александров А. А. с соавт., 2017; Бекезин В. В., 2016). Проведённые исследования выявили, что повышенное артериальное давление нередко впервые регистрируется в раннем возрастном периоде (Жуковский Г. С. с соавт., 1997; Булатов В. П. с соавт., 2006; Леонтьева И. В., 2006, 2010; Погодина А. В. с соавт., 2006, 2014; Колесникова Л. И. с соавт., 2008; Винярская И. В., 2008; Баранов А. А., 2012; Холматов Д. Н. с соавт., 2017). Причём в когорте детей до 12 лет в основном (в 90 % случаев) регистрируется так называемая вторичная (симптоматическая – возникающая на фоне других заболеваний) АГ, в группе подростков 12–18 лет определяется эссенциальная (первичная) артериальная гипертензия (ЭАГ) (Левина Л. И., 2007; Go A. S. et al., 2014). По данным эпидемиологических исследований, на долю ЭАГ у подростков в возрасте до 15 лет приходится 35 %, в возрасте до 18 лет – 80 % всех случаев АГ (Григорьев К. И., 2007).

Среди важнейших факторов формирования АГ у подростков выделяют наследственность, избыточную массу тела, низкую физическую активность, психоэмоциональное напряжение и т.д. (Булатов В. П., Макарова Д. И. с соавт., 2016). К настоящему моменту выяснено, что АГ сопровождается многочисленными полисистемными нарушениями, снижением иммунитета, ранним возникновением атерогенных сдвигов, значительным дисбалансом нейровегетативных и эндокринных влияний, существенными изменениями центральной и региональной гемодинамики (Котова Т. В. с соавт., 2014; Холматов Д. Н. с соавт., 2017).

Важнейшей отличительной особенностью АГ является высокая частота её коморбидности, что, безусловно, серьёзно затрудняет понимание многочисленных вопросов этиопатогенетических основ заболевания. Характерной чертой

коморбидных заболеваний считается их взаимоотношающее влияние, которое необходимо учитывать при выборе подходов к диагностике и лечению (Iacopino M., 2009).

Что касается стоматологических заболеваний, до настоящего времени в медицине доминировало представление о них как о локальных патологических процессах и соответственно, преобладают методы их локальной терапии или хирургии. Но исследования последних лет качественно изменили существующие взгляды, и в настоящее время прослеживается развитие иной концепции, согласно которой стало очевидным взаимовлияние соматической и стоматологической патологии (Земсков А. М. с соавт., 2007; Янушевич О. О., 2009; Скатова Е. А., 2010; Милюхина С. А., 2011; Уточкин Ю. А. с соавт., 2013; Арьев А. Л., 2014; Кисельникова Л. П. с соавт., 2014; Chedid N. R. et al., 2012; Ollikainen E., 2014).

Так, установлено, что при системных нарушениях гемодинамики, имеющих место при АГ, происходят характерные метаболические и функциональные нарушения всех органов и систем организма, включая заболевания тканей зуба и пародонта (Демьяненко Е. А., 2004; Лебеденко И. Ю., Хетагуров С. К., 2006; Калоева З. Д. с соавт., 2011). В частности, отмечено, что сосудистое русло пародонта вследствие обильной васкуляризации тканей и более тонкой организации сосудов, крайне остро реагирует на малейшие изменения сосудистых показателей (Улитовский С. Б., 2000; Еремин О. В. с соавт., 2009; Булкина Н. В., 2010). Проявляться это может через изменения тонуса и проницаемости микрососудов, агрегации тромбоцитов и эритроцитов, гибкости эритроцитов, объёмного тканевого кровотока и доставки кислорода тканям (Миргазизов М. З. с соавт., 2001).

Несмотря на полученные в последние годы результаты о влиянии АГ на сосуды тканей зубочелюстной системы, работ, касающихся подросткового населения, когда идёт активный период становления стоматологического статуса, крайне недостаточно, а имеющиеся не дают достаточного представления о патогенезе данного процесса.

В настоящее время считается доказанным факт, что в развитии ряда сердечно-сосудистых заболеваний, к числу которых относится и АГ, ключевую роль играет

увеличение продукции свободных радикалов или окислительный стресс (Колесникова Л. И. с соавт., 2008, 2010; Булаева Н. И., Голухова Е. З., 2013; Горшунова Н. К., 2018). Так, установлено, что окислительный стресс выступает в качестве ведущего патогенетического фактора эндотелиальной дисфункции при первичной (эссенциальной) артериальной гипертензии, а его выраженность коррелирует со степенью тяжести гипертонии (Горшунова Н. К., 2018). Выяснено также, что дезорганизация гомеостатических механизмов микроваскулярного ложа тканей зубочелюстной системы при АГ является причиной хронической гипоксии, что, безусловно, может способствовать дисбалансу в системе липопероксидации – антиоксидантной защиты (Хетагуров С. К., 2006; Горбачева И. А. с соавт., 2010).

Однако, несмотря на имеющиеся исследования, до сих пор недостаточно работ относительно взаимосвязей изменений регионального кровотока и процессов липопероксидации у детей и подростков с АГ и их влиянии на проявления основных заболеваний зубочелюстной системы в детском и подростковом возрасте.

Отсутствие чётких представлений о молекулярных механизмах дисрегуляционных нарушений при АГ обуславливает повышенный интерес исследователей к моделированию данного патологического состояния, поиску путей его профилактики и коррекции. Поскольку важную роль в развитии АГ играет хронический стресс, интересными представляются исследования различных режимов воздействия стрессовых факторов на биохимические параметры крови, в частности, параметры одной из стресс-лимитирующих систем – ПОЛ – АОЗ у животных в эксперименте.

Значимый интерес представляет также исследование морфологических изменений тканей зуба и пародонта у гипертензивных животных в условиях стресса, что в дальнейшем может быть экстраполировано на человеческую популяцию и служить достаточным обоснованием для использования средств профилактики и коррекции одонтогенных расстройств.

Всё вышесказанное явилось основанием для постановки цели и формирования задач исследования.

**Цель исследования:** установить патогенетическую основу формирования коморбидных ассоциаций артериальной гипертензии и болезней зубочелюстной системы в подростковом возрасте с целью оптимизации подходов к диагностике и профилактике этих заболеваний.

Для реализации поставленной цели последовательно решались следующие **задачи:**

1. Выявить частоту встречаемости, структуру и особенности клинических проявлений заболеваний зубочелюстной системы у подростков с артериальной гипертензией.

2. Установить наличие значимых ассоциаций между уровнем артериального давления, наличием сопряжённых факторов кардиометаболического и кардиоваскулярного риска и состоянием пародонта у подростков с артериальной гипертензией.

3. Оценить состояние системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты у подростков с артериальной гипертензией и сопутствующей патологией зубочелюстной системы.

4. Охарактеризовать изменения региональной гемодинамики зубочелюстной системы у подростков с артериальной гипертензией их ассоциаций с клиническими проявлениями заболеваний пародонта.

5. Установить взаимосвязь показателей регионального кровотока тканей и процессов липопероксидации.

6. Изучить в эксперименте на модели гипертензивных животных влияние артериальной гипертензии и иммобилизационного стресса (как патогенетического фактора артериальной гипертензии) на компоненты системы липопероксидации и морфологические изменения тканей зубочелюстной системы.

7. Разработать патогенетически обоснованные алгоритмы диагностических и профилактических мероприятий при стоматологических заболеваниях у подростков с артериальной гипертензией.



**Научная новизна.** Впервые в когорте подростков с АГ, верифицированной методом СМАД, была показана ассоциация данного заболевания с высокой частотой кариеса зубов и пародонтита вне зависимости от массы тела и уровня гигиены полости рта обследуемых. При этом сила связи между АГ и пародонтитом была тем больше, чем тяжелее были клинические проявления пародонтального воспаления.

Впервые у подростков были исследованы ассоциации пародонтита и таких факторов кардиометаболического и кардиоваскулярного риска как нарушения липидного и углеводного обмена, гипертрофия миокарда левого желудочка, гиперурикемия. Показано, что ни один из перечисленных факторов не имеет значимой связи с состоянием пародонта. В то же время было установлено наличие значимых ассоциаций между состоянием пародонта и среднесуточными уровнями систолического, среднего и пульсового АД, уровнем ДАД в дневное время, а также индексами гипертензивной нагрузки САД и ДАД в течение суток. При этом худшее состояние пародонта было ассоциировано с более высоким АД в суточном цикле.

Впервые показано, что артериальная гипертензия у подростков, сопровождающаяся нарушениями системной гемодинамики, способствует более активному протеканию воспалительных процессов в тканях пародонта.

Приоритетными являются данные о том, что скоростные характеристики тканевого кровотока в микрососудах имеют выраженную степень падения при пародонтите у подростков-пациентов с АГ, что свидетельствует о снижении уровня перфузии тканей кровью и связано с воспалительным процессом в пародонте.

Впервые установлено, что у подростков с верифицированным диагнозом АГ и заболеваниями зубочелюстной системы на фоне повышенного уровня стресс-гормона – кортизола – имеет место активация прооксидантных факторов и напряжение в системе АОЗ.

Доказано, что у подростков-пациентов с АГ и заболеваниями пародонта нарастает дисбаланс в системе ПОЛ – АОЗ, с накоплением конечных ТБК-активных продуктов ПОЛ, снижением активности факторов антиоксидантной

защиты, а также появлением патологических зависимостей между параметрами липопероксидации и показателями, характеризующими снижение сосудистого кровотока.

Впервые выявлено, что увеличение содержания первичных продуктов ПОЛ – ДК, а также снижение уровней  $\alpha$ -токоферола и ретинола ассоциировано с наличием кариеса у подростков с АГ.

Разработана концептуальная схема патогенетической роли АГ в формировании основных заболеваний зубочелюстной системы (на примере пародонтита) у подростков.

Впервые в эксперименте показана роль стрессовых факторов на течение липоперекисных процессов и активность системы антиоксидантной защиты у гипертензивных животных, а также в дизрегуляции регионарного кровотока тканей зубочелюстной системы при наличии артериальной гипертензии.

Впервые показано, что моделирование режима острого стресса у гипертензивных животных сопровождается быстрым переходом продуктов липопероксидации в конечную стадию на фоне сниженной активности в системе АОЗ в стадию тревоги с последующим снижением факторов антиоксидантной защиты в стадию резистентности. Экспериментальное моделирование хронического стресса свидетельствует о смещении равновесия в системе ПОЛ – АОЗ в сторону прооксидантных факторов на первичном и вторичном этапах липопероксидации, при отсутствии накопления токсичных конечных метаболитов и значительной активации неферментативного звена системы АОЗ.

Впервые выявлено, что структурные изменения у гипертензивных животных в зависимости от стадии стресс-реакции, а также при воздействии хронического стресса имеют сходную с нормотензивными животными направленность, при этом интенсивность реакций у линии гипертензивных животных значительно выше. Так, на стадии тревоги отмечается значительное увеличение площади сосудов периодонта и пульпы, снижение площади соединительной ткани данных компонентов, увеличение толщины эндотелия сосудов; на стадии резистентности – снижение выраженности этих реакций. При этом режим хронического стресса

отличался увеличением толщины эндотелиального слоя сосудов, развитием фиброматоза и резким снижением площади, занимаемой одонтобластами.

Приоритетными являются предложения, основанные на клиническом материале (подтвержденные результатами эксперимента), о том, что у подростков с артериальной гипертензией необходимо нормализовать показатели системной гемодинамики, стимулировать кровообращение и обменные процессы в пародонте, а также назначать препараты с антиоксидантными свойствами.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Результаты настоящей работы вносят вклад в теорию дизрегуляторных коморбидных состояний подросткового возраста.

Установлено, что подростки с АГ представляют собой группу повышенного риска для формирования основных заболеваний полости рта: пародонтита и кариеса зубов. Это оправдывает включение стоматологического осмотра с оценкой состояния пародонта и уровня гигиены полости рта как компонента синергического подхода к медицинскому сопровождению подростков с АГ, направленного на снижение кардиоваскулярного риска в долгосрочной перспективе.

Полученные данные расширяют и дополняют существующие представления о роли системы липопероксидации – антиоксидантной защиты в патогенезе заболеваний зубочелюстной системы у подростков с артериальной гипертензией, как коморбидного дизрегуляторного состояния.

Выявленные изменения в прооксидантно-антиоксидантном статусе могут являться основой для разработки рекомендаций по целенаправленному использованию препаратов антиоксидантного действия в комплексном лечении артериальной гипертензии подросткового возраста с сопутствующими заболеваниями зубочелюстной системы.

Выявленные и морфофункциональных изменений тканей зубочелюстной системы у подростков с артериальной гипертензией, заключающиеся в изменениях

скоростных характеристик кровотока в тканях пародонта, могут служить базовой информацией для последующего мониторинга их состояния.

В комплексе терапевтических воздействий при лечении артериальной гипертензии у подростков, помимо нормализации показателей системной гемодинамики, показана целесообразность использования специальной терапии со стимуляцией кровообращения и обменных процессов в пародонте, а также применение препаратов антиоксидантного действия.

Обоснован комплексный подход врачей различных специальностей, в том числе стоматологического профиля, к обязательной диспансеризации и лечению подростков с артериальной гипертензией.

При сборе анамнеза у подростков-пациентов с артериальной гипертензией обоснована необходимость выявления жалоб и осмотра полости рта на предмет возможных стоматологических заболеваний.

**Методология и методы исследования.** Исследование проводилось в 2014–2017 гг. Работа проводилась в ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ в рамках выполнения госбюджетной темы «Кардиометаболические нарушения у детей и подростков как патогенетическая основа формирования высокого кардиоваскулярного риска» (0542-2018-0001). Программа клинического этапа включала следующие исследования у 294 детей в возрасте от 10 до 17 лет, из числа детей и подростков, направленных по поводу повышения уровня артериального давления (АД) и других состояний, неассоциированных с ним, а также школьников, проходивших плановый медицинский осмотр: клинико-анамнестический, суточное мониторирование уровня АД (СМАД), стоматологическое обследование, методы ультразвуковой доплерографии (оценка состояния гемодинамики микроциркуляторного русла пародонта), методы спектрофотометрические (определение уровня субстратов и продуктов липопероксидации, параметров антиоксидантной защиты), спектрофлуорометрические (определение уровня продуктов липопероксидации, параметров антиоксидантной защиты). Экспериментальный этап исследования (80 животных) включал исследования

перекисного окисления липидов и гистологические методы (характеристика изменений сосудов пульпы и пародонта: состояние просвета сосудов, кровенаполнение, состояние эндотелия, состояние одонтобластов и др.). Для обработки полученных данных применялись статистические методы исследования.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Коморбидные ассоциации между артериальной гипертензией и пародонтитом существуют уже в подростковом возрасте, опережая по времени своего возникновения формирование коморбидных связей пародонтита с нарушениями липидного и углеводного обмена. При этом худшее состояние пародонта ассоциировано с более высокими уровнями систолического, среднего и пульсового АД, а также индексами гипертензивной нагрузки в течение суток.

2. Нарушения в микроциркуляторном русле (снижение интенсивности и объёмной скорости кровотока, повышение тонуса сосудов и внутрисосудистого сопротивления, затруднение венозного оттока), ассоциированные с активацией прооксидантных факторов, могут быть основой воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта у подростков с артериальной гипертензией.

3. У гипертензивных животных на всех стадиях стресс-реакции развиваются реакции окислительного стресса с включением компенсаторных процессов при хроническом стресс-воздействии.

4. Морфологические изменения в тканях пародонта у гипертензивных животных в условиях стресс-реакции соответствуют функциональным расстройствам пародонтального комплекса, выявленным у подростков с артериальной гипертензией.

5. При обязательной диспансеризации и лечении подростков с артериальной гипертензией необходим комплексный подход врачей различных специальностей, в том числе стоматологического профиля.

6. В комплексе терапевтических воздействий при лечении артериальной гипертензии у подростков, помимо нормализации показателей системной

гемодинамики, целесообразно использование стимуляции кровообращения и обменных процессов в пародонте, а также применение препаратов антиоксидантного действия.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объёмом клинического и экспериментального материала, однородностью выборки объектов исследования, использованием современных методов, сертифицированного оборудования и реактивов, теоретическим обоснованием полученных данных.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета современных статистических компьютерных программ.

Материалы и основные положения диссертации представлены на научных заседаниях учёного совета ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; на VII Байкальской межрегиональной конференции «Психосоматические и соматические расстройства в клинической практике», (Иркутск, 2014), на VII научно-практической конференции «Современная стоматология: актуальные вопросы и перспективы развития (Иркутск, 2014), IV Международной междисциплинарной конференции «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций» (Москва, 2015), Всероссийской конференции и Школе-семинаре с международным участием «Роль свободнорадикальных процессов в этиологии и патогенезе распространённых патологий» (Иркутск, 2016), научно-практической конференции «Теория и практика современной стоматологии» (Иркутск, 2017), «Актуальные вопросы в науке и практике» (Самара, 2018), III Всероссийская научно-практическая конференция молодых учёных с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (Иркутск, 2018).

**Личное участие автора.** Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в получении исходных данных, формировании базы данных, статистической обработке результатов, интерпретации полученных данных, подготовке основных публикаций по выполненной работе, апробации

результатов исследования, самостоятельной работе с источниками отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, оформлении текста докторской диссертации. Кроме того, проводился контроль над соблюдением дизайна исследования, осмотров пациентов, организацией забора, подготовкой к транспортировке и доставкой образцов крови в лабораторию.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Материалы диссертации внедрены в образовательный процесс кафедр нормальной физиологии, патологической физиологии с курсом клинической лабораторной диагностики, стоматологии детского возраста, терапевтической стоматологии, педиатрии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России; на кафедру стоматологии и оториноларингологии Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; в практическое здравоохранение (ОГАУЗ «Иркутская городская детская стоматологическая поликлиника», Клиника ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»).

**Публикации.** По теме диссертации опубликованы 33 научные работы, из них 32 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикаций материалов диссертационных работ, из которых 9 работ – в ведущих зарубежных рецензируемых изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация изложена на 272 страницах машинописного текста и содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, собственные результаты и их обсуждение, заключение, выводы и список литературы. Работа иллюстрирована 42 рисунками, 31 таблицей. Список литературы содержит 487 источников, из них 286 – на русском и 201 – на иностранных языках.

**ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ  
О ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ  
В ФОРМИРОВАНИИ ОСНОВНЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**1.1 Закономерности и механизмы формирования  
артериальной гипертензии у детей и подростков**

Артериальная гипертензия является одним из ключевых факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые занимают лидирующую позицию среди причин смертности и инвалидизации взрослого населения в России и мире [70, 177]. Многочисленными исследованиями показано, что истоки возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых следует искать именно в детском и подростковом возрасте, однако многие аспекты этой проблемы в данный возрастной период остаются недостаточно изученными [38, 90, 152, 153, 177, 193, 202, 203, 210, 280].

Период последних двух десятилетий ознаменовался интенсивным развитием фундаментальных исследований патогенеза артериальной гипертензии (АГ), которые привели к пересмотру многих представлений о причинах, механизмах развития и лечения этого заболевания [123, 147, 277].

В настоящее время диагностика, профилактика и лечение АГ у детей и подростков в нашей стране регламентируются Рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Ассоциации детских кардиологов (2016) [178, 269]. Кроме того, своевременными являются последние рекомендации по артериальной гипертензии от Европейского общества гипертензии и Европейского кардиологического общества (European Society of Hypertension, European Society of Cardiology – ESH/ESC), согласно которым было проведено обновление данных о прогностическом значении ночного АД, гипертензии «белого



халата», маскированной гипертензии, а также о бессимптомном поражении органов-мишеней (сердце, сосуды, почки, глаза и головной мозг), АГ молодого возраста, пересмотр риска избыточной массы тела и целевого значения ИМТ при артериальной гипертензии [475].

Во время научных сессий Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association – АНА) 2017 г. были представлены новые совместные рекомендации АНА и Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology – ACC) по артериальной гипертензии. В частности, в представленном документе внесены изменения в классификацию АГ, касающиеся уровней систолического артериального давления (САД) 130–139 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) 80–89 мм рт. ст., которые теперь классифицируются как АГ I степени [180, 474]. В 2017 г. Американская академия педиатрии (American Academy of Pediatrics – ААР) также обновила рекомендации по артериальной гипертензии у детей и подростков.

Артериальная гипертензия у детей – это симптом, отражающий стойкое повышение систолического и/или диастолического АД. Различают первичную, или эссенциальную, и вторичную АГ. Под «первичной» понимается стойкое повышение АД при отсутствии очевидной причины его появления. При вторичной АГ повышение АД обусловлено наличием патологических состояний или патологических процессов в различных органах и системах [5, 14, 78]. Причём если у детей в возрасте до 10–12 лет преобладает частота вторичной АГ (болезни почек, аномалии сосудов, эндокринных желёз и др.), то в более старшем возрасте встречается эссенциальная гипертензия [97, 146, 293].

По материалам популяционных исследований, проведённых в разные периоды в нашей стране, АГ наблюдается у 2,4–18 % детей и подростков в зависимости от возраста и избранных критериев [17, 150, 182, 183, 227, 247, 277]. По данным зарубежных исследований, распространённость АГ среди детей и подростков составляет всего лишь 1–3 % [18, 294, 381, 391, 470].

По данным В. Б. Розанова(2006) и И. В. Леонтьевой(2006), у 50 % детей заболевание протекает бессимптомно, что затрудняет его диагностику и своевременное лечение [153, 216].

Проведёнными к настоящему времени исследованиями в детских когортах показано, что у детей, имеющих артериальное давление выше среднего уровня, с возрастом сохраняется тенденция к его повышению [12, 18, 245, 256, 478]. Так, в различные возрастные периоды скорость повышения АД варьирует: повышается в периоде новорожденности, затем от 1 года до 5 лет сохраняется приблизительно на одном уровне, а с 6 лет вновь растёт до окончания пубертатного периода [320, 381]. Установлено, что САД с рождения увеличивается в среднем у мальчиков на 2 мм рт. ст. в год, у девочек – на 1 мм рт. ст., а ДАД растёт на 0,5 мм рт. ст. [319]. В дальнейшем АД остаётся повышенным у 33–42 %, а у 17–26 % детей артериальная гипертензия прогрессирует, т.е. у каждого третьего ребёнка, имеющего подъёмы артериального давления, в последующем возможно формирование гипертонической болезни [11, 20, 51, 65, 70, 150, 152, 223, 485].

Poulter N. R. et al. (2005), основываясь на проведённом исследовании с участием 27 тыс. подростков, утверждают, что риск развития АГ у детей с нормальными показателями артериального давления постепенно увеличивается без выраженного порогового эффекта [445].

Доказано, что важным фактором наличия вариаций показателей распространённости артериальной гипертензии в детских и подростковых популяциях в представленных исследованиях является различие в методологии оценки АД: критериев нормы показателей АД, возраста, количества визитов и количества измерений на каждом визите, продолжительности проспективного наблюдения [3, 105, 269, 358, 390].

В настоящее время установлено, что в детской популяции, в отличие от взрослой, приняты иные критерии повышенного артериального давления, основанные на перцентилях. Согласно отчёту ESH по диагностике, обследованию и лечению высокого АД у детей и подростков, АГ определяется как состояние, при котором уровень САД и/или ДАД в течении трёх измерений равен или

превышает 95-й перцентиль кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста [4, 15, 183, 211, 388]. Статистически 5 % детей будут иметь АД, превышающее 95-й перцентиль при измерении на одном визите. Уровни АД имеют тенденцию к нормализации при повторных измерениях благодаря феноменам аккомодации (дети приспосабливаются к процедуре измерения АД) и регрессии средней (статистическое изменение) [487]. Однако отмечалось, что принятый на практике критерий оценки повышенного АД по 95-му перцентилю способствуют пропуску большого количества пациентов с «высоким нормальным АД» в диапазоне от 90-го до 95-го перцентиля, который ещё называют «предгипертонией» [125, 333, 341, 356, 475].

Работами исследователей показано, что в группу риска по развитию артериальной гипертензии также входят дети с «гипертензией белого халата» – состоянием, при котором величина измеренного на приёме у врача АД составляет более 95-го перцентиля для соответствующего пола, возраста и роста, а величина среднедневного АД (по данным суточного мониторирования АД) – менее 95-го перцентиля. Ещё в 1991 г. исследования Hornsby J. L. et al. подтвердили существование феномена «белого халата» у детей и подростков [484]. В дальнейшем эти данные были также подтверждены другими исследователями, показавшими, что значения АД, полученные во время суточного мониторирования АД (СМАД), были значительно меньше, чем величины, полученные при однократных измерениях АД [183]. Согласно данным М. Я. Ледяева с соавт. (2009), только у 41 % детей с артериальной гипертензией, установленной на приёме врача, подтверждается наличие артериальной гипертензии по результатам СМАД, 35 % детей и подростков имеют нормальный по всем параметрам суточный профиль артериального давления [148]. Существует другой тип изменения АД – изолированная амбулаторная (маскированная или ночная) артериальная гипертензия, которая часто пропускается врачами, так как пациентам редко назначается СМАД при нормальных дневных значениях АД [341].

Согласно проведённым исследованиям установлено, что суточное мониторирование артериального давления позволяет выявить начальные

проявления изменений величины АД и его суточного ритма. В 1959 г. F. Halberg ввёл понятие циркадианного (циркадного) – околосуточного ритма [393]. При обследовании подростков 13–15 лет Леонтьевой И. В. с соавт. (2000) было установлено, что у здоровых детей минимальное значение АД наблюдается в 2 часа ночи. В дальнейшем АД повышается и достигает первого пика к 10–11 часам утра, а затем умеренно снижается к 16 часам, и второй пик повышения отмечается в 19–20 часов [151].

Рогозой А. Н. с соавт. (2008) при анализе результатов СМАД было отмечено, что 24 % детей имеют нормальную среднюю величину артериального давления в различные временные интервалы суток (не превышающую значения 95-го перцентиля), но при этом выявляются изменёнными другие параметры СМАД (индекс времени, индекс площади, суточный индекс, вариабельность артериального давления и др.). На основании чего для характеристики АД у этой группы детей авторы предлагают термин «нестабильное артериальное давление» для выделения их в группу риска [233].

Детей, подростков и молодых людей традиционно относили к группе низкого риска сердечно-сосудистых заболеваний. Однако появившиеся в последние годы результаты многочисленных исследований заставляют взглянуть на эту проблему по-новому и обратить внимание на необходимость учёта факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в молодом и подростковом возрасте [115]. Под факторами риска понимают генетические, физиологические, поведенческие и социально-экономические уровни, способствующие развитию и прогрессированию заболеваний. Их можно разделить на две группы: факторы, изменить которые невозможно, и факторы, на которые можно повлиять. К первым, «немодифицируемым», относят наследственность, вес, рост, пол, личностные характеристики. Ко вторым, «модифицируемым», факторам риска относятся курение, дислипидемия, артериальная гипертензия, жёсткость сосудов, повышение уровня глюкозы, абдоминальное ожирение, неумеренное употребление алкоголя, низкая физическая активность и другие [59, 110, 115, 169, 203, 218, 240, 400].

Отягощённая наследственность – один из значимых факторов риска для реализации артериальной гипертензии. На её значение указывают наблюдаемая агрегация больных гипертонической болезнью в семьях, высокая конкордантность по уровню артериального давления и заболеваемости АГ среди монозиготных близнецов, а также частота развития АГ у ближайших родственников [59, 250].

Проведённые исследования свидетельствуют о том, что при наличии генетической предрасположенности и воздействии неблагоприятных, провоцирующих факторов, связанных со средой обитания, особенно в подростковом возрасте, высока вероятность реализации АГ в дальнейшем в такие наиболее распространённые заболевания сердечно-сосудистой системы как гипертоническая болезнь и ИБС [9, 24, 26, 112, 119, 125, 129, 217, 224].

В то же время Садыкова Д. И. (2010) указывает, что генетические факторы не всегда приводят к развитию гипертонической болезни. На уровне клеток и тканей прогипертензивные генетические эффекты могут ослабляться физиологическими механизмами, обеспечивающими стабильность уровня артериального давления (калликреин-кининовая система). Экзогенными факторами в значительной мере усиливается влияние генов на уровень артериального давления. Генетические факторы определяют до 38 % фенотипической изменчивости систолического АД и до 42 % – диастолического [224].

Результаты многочисленных популяционных наблюдений показали, что одним из основных факторов развития АГ является избыточная масса тела [296, 298, 339]. В эпидемиологических и клинических исследованиях для её оценки используют индекс массы тела (ИМТ), рассчитываемый как отношение веса в килограммах к квадрату роста в метрах, описанный Quetelet (Кетле) в 1869 г. Избыточной массой тела считается индекс Кетле  $\geq 25,0$ , а ожирением –  $\geq 30,0$  [207].

Как указывают научные работы, основное значение в развитии будущей АГ имеют повышенное АД в детстве, особенно в сочетании с ожирением [177, 257, 403, 426]. В последнее время распространённость избыточной массы тела и

ожирения среди детей и подростков приобрела характер эпидемии. По данным ВОЗ, 42 миллиона детей в возрасте до 5 лет имели избыточный вес или ожирение в 2013 г. [291]. В Российской Федерации ожирение отмечено у 5,5 % детей, проживающих в сельской местности, и у 8,5 % – в городской [216]. Распространённость избыточной массы тела и ожирения среди российских школьников в возрасте 12–17 лет составляет 9,5 % и 2,3 % соответственно, и эти цифры неуклонно растут [26, 80].

В рамках международного исследования по ювенильной АГ в России при двадцатидвухлетнем наблюдении за лицами мужского и женского пола в возрасте 13 лет, выявлено сопряжение между динамикой АД от раннего подросткового до зрелого взрослого возраста с однонаправленной динамикой ИМТ и индекса Кетле, а в подростковом и юношеском возрасте – ещё и с динамикой длины тела. Согласно данным исследования, динамика длины тела была связана с уровнем САД, но только в подростковом и юношеском возрастах – периодах активного роста, причём эта корреляция была более сильной у мальчиков [22, 289, 309, 466].

Установлено, что относительно меньше на величину АД влияет пол, хотя в возрасте 10–14 лет у девочек выявляются несколько большие величины систолического и диастолического АД, чем у мальчиков-подростков [151].

Результаты мета-регрессионного анализа 50 проспективных наблюдений по трекингу (устойчивости) АД указывают на то, что можно предсказать АГ в более старшем возрасте по пульсовому артериальному давлению (ПАД) в детстве. Так, в исследовании, проведённом на американском континенте, было установлено, что сочетание ПАД и индекса массы тела в подростковом возрасте значительно увеличивает риск развития АГ у лиц во взрослой жизни [398]. Аналогичные результаты были получены и в других проспективных наблюдениях среди подростков, в том числе и на популяции подростков Москвы. Причём, было отмечено, что кроме названных выше факторов, на трекинг АД влияет уровень физического развития [70].

В зависимости от степени повышения АД, наличия факторов риска и сопутствующих заболеваний все больные с АГ могут быть отнесены к одной из четырёх степеней риска: низкой, средней, высокой и очень высокой. Доказано, что существует зависимость между факторами риска, уровнем АД и суммарным сердечно-сосудистым риском при оценке тяжести течения АГ [140].

Таким образом, эпидемиологические исследования в детской и подростковой популяции дают возможность получить ценные сведения о раннем процессе формирования АГ [207].

Длительные наблюдения свидетельствуют о том, что артериальная гипертензия является непосредственной причиной поражения органов-мишеней. В первую очередь от повышенного артериального давления страдают сердце, сосуды, почки, головной мозг, глаза [152, 313]. Структурно-функциональные изменения сердца включают в себя гипертрофию миокарда, систолическую и диастолическую дисфункцию, внутрисердечную и внутрисосудистую кальцификацию [64,318].

Обзор литературных данных показывает, что своевременная диагностика, в первую очередь выявление признаков ремоделирования сердца и изменений в сосудистой стенке, крайне важна для определения стадии заболевания и оценки прогноза течения артериальной гипертензии [115, 116], при этом важнейшим критерием определения стадии гипертонической болезни служит гипертрофия левого желудочка. Так, диагноз гипертонической болезни I стадии предполагает отсутствие поражения органов-мишеней, а при гипертонической болезни II стадии – наличие изменений органов-мишеней и в первую очередь гипертрофии левого желудочка, в развитии которой приоритетную роль играют выраженность и продолжительность повышения артериального давления [150, 481].

Было установлено, что повышение артериального давления у детей и подростков приводит к увеличению массы миокарда левого желудочка. Эти данные были подтверждены результатами крупномасштабного популяционного исследования – Bogalusa Heart Study, в ходе которого было продемонстрировано,

что у детей и лиц молодого возраста (от 7 до 22 лет) толщина стенок левого желудочка коррелирует с уровнем систолического артериального давления [303].

При проспективном наблюдении за подростками было продемонстрировано, что характер реакции систолического артериального давления на нагрузку может предсказать возникновение гипертрофии левого желудочка в течение 3–4 лет [407]. В ряде исследований показано, что существует более тесная корреляция гипертрофии левого желудочка не с разовыми показателями, а со средними значениями артериального давления, измеренными при суточном мониторинге [152, 380].

Артериальная гипертензия приводит к выраженным изменениям структуры сосудов, в частности к их атеросклеротическому поражению [69, 296]. Это положение подтвердили данные морфологического исследования состояния сердечно-сосудистой системы у подростков, погибших от несчастных случаев [303, 403].

Как показывают материалы исследований, в качестве важного органа-мишени при артериальной гипертензии выступают и почки, играющие большую роль в регуляции системного кровообращения. Неизменённая почка на первом этапе адекватно отвечает на закономерные ежедневные колебания уровня артериального давления, внося свой вклад в ограничение гиперволемии и гиперкинетического синдрома [311]. В педиатрической практике приоритетным является обнаружение ранних маркеров поражения почек и в первую очередь микроальбуминурии у детей и подростков с различным уровнем повышения артериального давления. Частота гиперфилтрации у подростков с артериальной гипертензией составляет 49 % [326]. У подростков с лабильной артериальной гипертензией частота микроальбуминурии составляет 14,28 %, достигая 25,31 % у пациентов со стабильной формой артериальной гипертензии [28], что требует своевременного лечения этого осложнения.

В нескольких исследованиях показана взаимосвязь артериальной гипертензии и ретинопатии. Так, по данным Daniels S. R. et al. (1998), изменения сосудов глазного дна выявляются у 50 % подростков с артериальной гипертензией



[375]. Установлена корреляционная связь ангиопатии сетчатки с такими параметрами суточного мониторирования артериального давления, как повышение среднесуточных, средненочных значений систолического артериального давления и индекса времени гипертензии, уровня систолического артериального давления ночью [28, 48].

Согласно современным представлениям, ведущими патофизиологическими механизмами реализации артериальной гипертензии являются гемодинамические, метаболические, нейрогуморальные, иммунные факторы и дисфункция эндотелия [14, 82, 210, 222, 265, 351, 452]. Несмотря на множество клинических исследований и практический опыт современной медицины, в контексте нарушений сложной многоуровневой системы регуляции артериального давления достаточное количество противоречивых моментов, особенно в молодом возрасте [350].

В настоящее время общепризнанной является нейрогуморальная теория развития АГ, согласно которой, основными патогенетическими звеньями развития и прогрессирования АГ считаются активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатико-адреналовой системы. При адренергической стимуляции вместе с постоянной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы повышается общее периферическое сопротивление сосудов, уменьшается скорость почечной фильтрации и почечного кровотока, происходит активация глюкокортикоидной функции коры надпочечников, задержка жидкости, увеличение объёма циркулирующей крови, что приводит к повышению артериального давления. Важная роль в патогенезе АГ наряду с активацией нейрогормонов принадлежит иммуновоспалительным реакциям с повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов и интенсификацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [36, 87, 179, 199].

Некоторые авторы отмечают, что в ряде случаев АГ начинается у детей как функциональное расстройство, которое затем различными патогенетическими путями, в том числе и нарушением метаболизма, приводит к органным повреждениям [23, 29, 322, 421]. Проведённые исследования в педиатрии показали, что у 11 % детей и подростков с АГ регистрируется сочетание гиперинсулинемии

и инсулинорезистентности, в 25 % наблюдений – нарушения толерантности к глюкозе, у 33 % пациентов с АГ – дислипидемия [18, 157]. Также по результатам исследований Плотниковой И. В. с соавт. (2007) выявлено, что среди 22,2 % подростков с ЭГ и 5,4 % с лабильной АГ встречается сочетание гиперурикемии и гипергликемии [201]. По данным исследователей из Университета Дж. Вашингтона (The George Washington University, США, г. Вашингтон, округ Колумбия), частота метаболического синдрома среди подростков в период с 1994 по 2004 г. возросла с 4,2 до 6,4 % [179].

Среди факторов, способствующих формированию АГ, в последнее время широко обсуждается влияние психоэмоционального стресса [120, 191, 234, 458, 473]. Современные представления об АГ связаны с клиническими и экспериментальными данными, позволяющими считать, что не абсолютная сила стрессора, а социально-личностное отношение к нему подростка определяет возникновение эмоционального напряжения [13]. Наряду с этим показано, что артериальной гипертензии сопутствует повышение тонуса симпатической нервной системы, а, как известно, к повышению симпатической активности приводит именно стресс. У людей, больных гипертонической болезнью, в крови увеличено содержание норадреналина и продуктов его метаболизма, что при условии генетически обусловленной склонности к повышенным реакциям при стрессе может привести к развитию стойкой артериальной гипертензии [337, 352].

Таким образом, анализ научных данных, представленных в обзоре литературы, свидетельствует о том, что АГ остаётся одним из важнейших модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на длительный период изучения АГ, недостаточно работ, которые бы всесторонне изучали факторы риска, определяющие её развитие. Эта проблема является крайне актуальной, так как успешность борьбы с сердечно-сосудистой патологией напрямую зависит от того, насколько своевременно и точно будут определены факторы риска, способствующие возникновению заболеваний сердца и сосудов у детей и подростков.

## 1.2 Роль процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в патогенезе артериальной гипертензии

Считается доказанным факт того, что 95 % поступающего в организм человека кислорода, утилизируется в митохондриях, при этом происходит его четырёхэлектронное восстановление с образованием воды [39]. Оставшаяся часть кислорода (около 5 %) может восстанавливаться с присоединением меньшего числа электронов, а это приводит к образованию активных форм кислорода (АФК) и родственных им соединений, значительная часть которых являются радикалами (супероксиданион-радикал, гидроксид-радикал, гидроперокси-радикал, алкоксил-радикал, липоперокси-радикал, радикал оксида азота), а также включает частицы нерадикальной природы – пероксинитрит, гипохлорит, пероксид водорода, синглетный кислород [186]. К экзогенным АФК относят также озон, который при поступлении в организм образует атомарный кислород, считающийся мощным окислителем [245]. Вследствие высочайшей реакционной способности, АФК могут подвергать окислительной деструкции большинство компонентов клеток (нуклеиновые кислоты, белки, углеводы), особое же значение для поддержания гомеостатических механизмов имеет свободнорадикальное перекисное окисление липидов (ПОЛ), что обусловлено ведущей ролью биологических мембран в обеспечении гомеостаза [39]. Установлено, что в норме свободнорадикальные реакции ПОЛ активно принимают участие в обновлении биомембран клеток в качестве универсального модификатора их структуры и функций [55], а также в процессах фагоцитоза и уничтожения микроорганизмов [142]. Доказана абсолютная роль ПОЛ в процессах утилизации ксенобиотиков печенью и биосинтезе ряда биологически активных веществ, к примеру, простагландинов. Также имеются данные об участии процессов ПОЛ в проведении нервного импульса, клеточном делении, регуляции «жёсткости» мембран [141]. Непрерывное образование прооксидантов в живых организмах, как правило, уравновешено их дезактивацией системой АОЗ, поэтому для поддержания гомеостаза необходима постоянная повышенная активность данной системы [185].

Антиоксидантная система в клетке представлена не менее чем тремя уровнями защиты. Первый уровень реализован в виде митохондриального дыхания. Второй уровень (антирадикальный) предназначен для ингибирования свободно-радикальных процессов системы ПОЛ. Третий уровень – антиперекисный, на котором образовавшиеся перекиси разрушаются. Супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и пероксидаза являются антиоксидантными ферментами, которые действуют на всех уровнях. Эти вещества обеспечивают превращение супероксидных радикалов в менее агрессивные окислители и разрушают перекиси [170, 239, 377]. Если страдает первая линия защиты, то возникает гипероксия, как результат слабого расщепления  $O_2$ , что обуславливает недостаточность митохондриального дыхания, и, как следствие, возникновение оксигенного стресса. В клетке возникают дестабилизирующие процессы, которые нарушают второй и третий уровни защиты, поэтому изменяется их воздействие на свободные радикалы и перекиси [229, 387]. К числу биоантиоксидантов относятся такие вещества, как токоферол (жирорастворимые), глутатион и аскорбиновая кислота (водорастворимые) и белки, содержащие тиоловые группы – неферментное звено антиоксидантной системы.

Установлено, что в организме происходят патологические изменения за счёт свободно-радикального окисления АФК различной степени выраженности, подавляющие эндогенные механизмы антиоксидантной защиты. Этот сдвиг приводит к окислению биологических макромолекул (ДНК, белков, углеводов и липидов), оказывает пагубное воздействие на функции клеток и тканей – такое состояние называется «окислительный стресс».

Доказано, что наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний способствует прогрессированию окислительного стресса [10, 14, 184, 201, 243, 336, 404]. В свою очередь окислительный стресс способствует развитию ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии. Конечные продукты перекисного окисления липидов, в том числе ненасыщенных альдегидов и прочих метаболитов, оказывают мутагенное и цитотоксическое действие на клетку [30, 53, 205, 206]. Так, по результатам исследований установлено, что

образовавшийся малоновый диальдегид (МДА) губительно действует на функционирование клетки, что ведёт к повышению проницаемости мембран [72, 186, 324].

По мнению некоторых исследователей, окислительный стресс и воспаление инициируют нарушение лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия [186, 310, 446]. Активированные лейкоциты высвобождают активные метаболиты кислорода, повреждают эндотелиальные клетки, разрушают основные местные вазодилататоры (оксид азота и эндотелиальный фактор релаксации сосудов). Кроме того, мощным индуктором окислительного стресса в сосудах является ангиотензин II, образующийся на поверхности эндотелиальных клеток за счёт гиперактивации тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Избыток ангиотензина II индуцирует пролиферацию эндотелия с гипертрофией сосудистой стенки, гипертрофию левого желудочка, увеличивает адгезивность и проницаемость сосудов, усугубляя сосудистые поражения [420]. Важно отметить, что баланс окислительно-метаболической функции нейтрофилов и антиоксидантной активности сыворотки определяет степень повреждения сосудистой стенки [197, 402]. Дополнительным пусковым фактором увеличения процессов пероксидации у пациентов с артериальной гипертензией является гиперсимпатикотония [406, 411]. Нарушение рецепторного аппарата эндотелия с повышением экспрессии молекул адгезии (ICAM1, VCAM1) в ответ на повреждающие стимулы, опосредует связывание лейкоцитов с эндотелием и инфильтрацию сосудистой стенки [322, 325].

Процессы свободнорадикального окисления считаются общепризнанными патогенетическими факторами развития АГ и эндотелиальной дисфункции. Артериальная гипертензия приводит к активации окислительных реакций в организме, имеющей разную степень выраженности [63]. Дисбаланс про- и антиоксидантной системы при АГ подтверждается также и результатами биохемилюминесцентного анализа, который показывает, что снижение потенциала антиоксидантной системы способствует возрастанию перекисного окисления липидов [100, 160, 198].

Общепризнано, что организм на любое неблагоприятное воздействие отвечает многоуровневой реакцией, которая обуславливает развитие стресса, и как следствие, адаптацию или её нарушения – дизадаптацию и переход в болезнь.

Согласно классическим представлениям, при первичном действии стрессора на организм возникает стресс-реакция, так называемая «срочная (аварийная) адаптация», обеспечивающая поддержание гомеостаза в новых условиях [22, 273, 287]. Основой стресс-реакции является активация комплекса регуляторных систем, объединённых в понятие «стресс-системы», реализующей эту реакцию и активация «стресс-лимитирующих» систем, ограничивающих интенсивность стресс-реакции [94, 406, 436]. Только оптимальное соотношение активности этих двух систем обеспечивает адекватную стресс-реакцию организма на действие стрессоров [22] и приводит к развитию в организме общего адаптационного синдрома, ведущая роль в котором отводится вегетативной нервной системе. Адреналин и норадреналин являются ведущими нейромедиаторами при стрессорном воздействии на организм [1, 171–174, 343]. В настоящее время установлено, что процессам ПОЛ и состоянию антиоксидантной защиты (АОЗ) принадлежит ведущая роль в реализации метаболического ответа в ответ на действие стрессорного фактора [39, 228, 329, 379, 461]. Причём система АОЗ относится к стресс-лимитирующим системам. К настоящему времени накопилось достаточно исследований, подтверждающих высокую оценку роли антиоксидантов в стресс-протекторной защите. Антиоксидантные системы относятся к эффективным стресс-реализующим системам, которые выполняют роль мембрано-протекторных и мембрано-стабилизирующих агентов. Активно участвуя в механизмах адаптации к стрессу, они предупреждают повреждение клетки [99, 241, 286, 328].

Отсутствие чётких представлений о молекулярных механизмах дизрегуляторных нарушений при АГ обуславливает повышенный интерес исследователей к моделированию данного патологического состояния, поиску основных патогенетических факторов и механизмов, путей их коррекции и разработке новых методов лечения [122, 232, 275].

Имеются данные об активации ПОЛ при различных видах стрессорного воздействия на организм (иммобилизационный, болевой, холодовой, акустический) [271, 272, 274, 329].

Экспериментальные исследования значимости стресса в патогенезе гипертензивного состояния были начаты ещё в 70-х годах XX века, тогда же было показано, что социальный стресс у крыс и мышей сопровождается значительным повышением артериального давления [22, 262, 384]. Наибольший интерес имеют крысы линии НИСАГ, вследствие наличия генетической предрасположенности к АГ и определённой стресс-реактивности (превышение базального уровня АД относительно нормы под действием лёгкого эмоционального стресса) [159, 258, 261]. В настоящее время линия крыс НИСАГ прошла процедуру редеривации, получила SPF-статус и содержится в SPF-виварии Института цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск). Средние величины АД у данной линии составляют 165–175 мм рт. ст. в покое (базальное АД), и 190–200 мм рт. ст. при действии стресса. В англоязычной литературе данная линия упоминается под именем ISIAN (Inherited Stress-Induced Arterial Hypertension – наследственная стресс-индуцированная артериальная гипертензия) и зафиксирована в базе RGD (Rat Genome Database), ID 2292168 [102, 158, 243, 385]. В обзоре, посвящённом созданию оригинальной генетической модели гипертензивной болезни – линии крыс НИСАГ (ISIAN), показано, что крысы этой линии являются своеобразным «живым» доказательством того, что генетически обусловленное повышение стресс-реактивности может быть причиной формирования стойкой стресс-зависимой артериальной гипертензии [133].

Значительное количество научных работ на экспериментальных моделях доказывает, что оксидативный стресс, при котором происходит накопление в крови большого количества активных форм кислорода – свободно радикальных соединений, значительно стимулирует прогрессирование эндотелиальной дисфункции [170, 283, 369, 389]. При чрезмерной активности окислительного стресса происходит не только модификации клеточной стенки, но и её альтерация, которая способствует повышению макроваскулярной проницаемости.

В экспериментальном исследовании по изучению баланса про- и антиоксидантной системы выявлено, что длительная кислородная интоксикация приводит к нарушениям ионного транспорта и физико-химических свойств мембранных белков и липидов, которые способствуют изменениям активности мембрано-связанных ферментов, уменьшению электрической стабильности их липидного слоя [244]. На фоне длительного применения кислороднасыщенного физиологического раствора в экспериментальной и контрольной группе животных выявляется статистически значимое уменьшение концентрации МДА в плазме крови и эритроцитах на 46 %, а каталазы СОД и глутатион пероксидазы способствует синтезу и активации их каталитических свойств [237].

Экспериментально подтверждены предположения о том, что при стрессе, который детерминирует развитие вторичных изменений в органах и тканях, главная роль отводится интенсификации свободнорадикального окисления [107]. В плазме крови и в печени крысят, подвергшихся эмоционально-болевого стрессу, перекисное окисление белков повысилось на 26,7 %, в лёгких – на 8,4 % и в миокарде – на 9,1 %. При предварительном введении  $\alpha$ -токоферола отмечается статистически значимое снижение уровня перекисного окисления белков, что свидетельствует о выраженном стресс-протекторном воздействии антиоксидантов [272].

Поскольку важную роль в развитии АГ играет хронический стресс, интересными представляются исследования различных режимов воздействия стрессовых факторов на биохимические параметры крови, в частности процессы липопероксидации – антиоксидантной защиты у животных в эксперименте. При изучении ответа на стресс определяют реакцию количественных и качественных изменений состава клеток крови, которые могут выявить компенсаторные механизмы адаптации организма к стрессу. Установлено, что иммобилизация вызывает нарушения окислительно-восстановительного равновесия крови. Измерение уровня МДА, характеризующего ПОЛ мембран эритроцитов, показало значительное его увеличение по сравнению с контролем через один час иммобилизации. Активность СОД и каталазы также возрастали



[286]. Имеется ряд экспериментов на животных, в которых показано наличие ассоциации иммобилизационного стресса различной продолжительности на активность антиоксидантных ферментов. В одном из них наблюдается снижение активности каталазы и супероксиддисмутазы, увеличение содержания малонового диальдегида и ацилгидроперекиси, которые усиливают токсическое действие ПОЛ [386]. В нескольких других исследованиях продемонстрировано, что изменение активности антиоксидантных ферментов также зависит от длительности воздействия стрессорного фактора, при продолжительной иммобилизации наблюдается их угнетение [328, 409]. В исследовании Солина А. В. с соавт. (2013) при моделировании иммобилизационного стресса различной продолжительности на крысах-самцах линии Вистар отмечено увеличение содержания продуктов ПОЛ в плазме через 39 часов после начала эксперимента. Установлено, что усиление в тканях липопероксидации связано с расстройством микроциркуляции, развитием гипоксии и нарушением функционирования дыхательной цепи митохондрий при стрессе. Длительность пероксидации пропорциональна продолжительности стресса [236].

В отдельных работах изучались изменения интегративных показателей вариационной пульсометрии у нормотензивных и гипертензивных крыс линии Вистар и крыс линии OXYS при моделировании артериальной гипертензии. При сравнительной оценке вариабельности сердечного ритма по исследованию Королева И. Б. и соавт. [132] развитие артериальной гипертензии в экспериментальной группе животных верифицировалось стойким повышением АД. У нормотензивных крыс увеличивается вариационный размах, что свидетельствует об активации вагальных влияний и повышению активности симпатического отдела. Статистически значимые низкие показатели (индекс вегетативного равновесия, показатель адекватности процессов регуляции, вегетативный показатель ритма, а также индексы напряжения) указывают на формирование серьёзных нарушений вегетативного баланса в сторону парасимпатикотонии, что характерно для низкой синхронизации и истощению симпатического звена. У гипертензивных крыс прослеживается ослабление

вагальных влияний и наоборот повышение активности симпатического отдела. Формирование нарушений вегетативного баланса в сторону симпатикотонии подтверждает статистически значимое повышение ИВР. Проведённое исследование свидетельствует о нарушении гемостаза и снижении адаптационных возможностей организма, что также подтверждается результатами других работ [46, 143, 226, 243, 368]. В исследованиях Киричук В. Ф. с соавт. (2011, 2013) установлено, что иммобилизация животных приводит к развитию общего стресса, в основе которого лежит активация стресс-реализующих систем. Катехоламины и глюкокортикостероиды являются мощными вазоконстрикторами. При их длительном и избыточном поступлении в кровь отмечается сужение сосудов, увеличивается общее периферическое сопротивление, которое приводит к нарушению гемодинамики органов и тканей [9, 114].

Большинство авторов считают, что разбалансировка, возникающая в симпатическом и парасимпатическом отделах вегетативной нервной системы, предшествует гемодинамическим нарушениям и, как следствие, является наиболее ранним преморбидным признаком [25, 218, 222, 253]. Так, в эксперименте у крыс с повышенным уровнем АД обнаружено преобладание симпатических влияний, незначительное снижение общей мощности ритма сердца, выраженная динамика вариабельности сердечного ритма, связанная с чрезмерной активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы [132]. Некоторые авторы считают, что в состоянии острого иммобилизационного стресса происходит изменение показателей линейной скорости кровотока, что сопровождается статистически достоверным по сравнению с группой контроля увеличением средней линейной, диастолической скорости кровотока и градиента давления [9, 42, 226, 386].

Результаты исследования, проведённого Доровских В. А. с соавт. (2013), показывают, что при холодном воздействии на крыс наблюдалось напряжение и истощение АОС, о чём свидетельствовало статистически значимое снижение уровня церулоплазмينا в крови экспериментальных животных, а также снижение

содержания витамина Е и уменьшение показателей активности каталазы и СОД, по сравнению с аналогичными показателями в интактной группе [133].

Таким образом, предикторами и непосредственными факторами патогенеза большого числа заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе АГ, признается интенсификация свободнорадикального окисления всех главных метаболических субстратов, которая при неэффективности системы антиокислительной защиты переходит в окислительный стресс. При изучении метаболических механизмов в патогенезе АГ у детей и подростков по-прежнему остаётся много невыясненных и противоречивых вопросов.

### **1.3 Особенности стоматологического статуса больных артериальной гипертензией**

Стоматологическое здоровье представляет собой совокупность эстетических, клинических, морфологических, функциональных критериев зубочелюстно-лицевой системы, обеспечивающих эмоциональное, психологическое, социальное и физическое благополучие [144].

Уровень стоматологической заболеваемости в детском и подростковом возрасте во многом определяет состояние здоровья людей в последующие годы жизни [279]. Высокая распространённость и постоянный рост среди детей и подростков основных стоматологических заболеваний, таких как кариес, его осложнений в сочетании с заболеваниями пародонта, роль данной патологии в формировании хронического одонтогенного очага инфекции в организме, трудности лечения и профилактики заболевания вызывают постоянный интерес к этой проблеме [6, 27, 74, 134, 231, 323].

По результатам проведённых эпидемиологических исследований отмечено, что распространённость кариеса временных зубов у детей в возрасте 3 лет колеблется от 14–78 % при среднем уровне интенсивности 3,7. В возрасте 6 лет показатель частоты встречаемости кариеса временных зубов увеличивается до 73 % при индексе интенсивности 4,7, постоянных – до 22 % и интенсивности

0,30 соответственно. У 12-летних школьников распространённость кариеса постоянных зубов в различных регионах России достигает 61–96 % при интенсивности 0,9–4,6 [6, 95].

Установлено, что после кариеса второе место среди стоматологической патологии занимают хронические воспалительные заболевания пародонта (гингивит, пародонтит) [19, 33]. Согласно данным ВОЗ, 9–10 % детей младшего возраста и 81–90 % подростков имеют признаки пародонтита [349].

По результатам современных исследований отмечено, что развитие изменений в пародонтальном комплексе в педиатрической когорте характеризуется бессимптомным, перманентным течением, что значительно затрудняет диагностику и диктует необходимость раннего выявления предикторов развития и прогрессирования пародонтопатий, а также заболеваний, отягощающих течение патологического процесса в тканях зубочелюстной системы [98, 168, 290, 314, 450].

Воспаление в пародонтальном комплексе (ткани десны, круговой связки, периодонта и кости альвеолы) является мультифакториальным процессом, в основе которого лежит каскад микробиологических, иммунологических, неврогенных, сосудистых патологических изменений, на фоне имеющейся генетической предрасположенности [57, 66, 67, 111, 200, 449].

Анализ научных данных позволил рассматривать данную патологию как локальную инфекцию бактериального происхождения, при которой нарушается динамическое равновесие между нормальной и патогенной флорой полости рта с увеличением количества пародонтопатогенных микроорганизмов в пришеечной поверхности зуба [35, 40, 67, 68, 165, 364, 370, 449]. При этом происходят деминерализация и деструкция твёрдых тканей зубов (эмали, дентина и цемента) в результате действия продукции органических кислот, образующихся при бактериальной ферментации остатков углеводсодержащей пищи, скапливающихся на поверхности зубов [3, 4, 111, 241, 440]. Если деминерализация превышает ресурсы таких реминерализующих факторов, как слюна, кальций и фториды из зубных паст, то происходит прогрессивное разрушение твёрдых

тканей, приводящее к кариесу в виде полостей или кариозных отверстий. В дальнейшем реализация повреждающего потенциала определяется текущим состоянием реактивности организма [71, 108, 141, 163, 208, 467].

По данным Золотаревой Ю. Б. с соавт. (2001), на фоне аномалии зубочелюстной системы в процессе жевания регистрируются изменения тонуса капилляров в виде вазоконстрикции при функциональной недогрузке или вазодилатации при функциональной перегрузке [96]. По мнению ряда авторов, снижение интенсивности жевательной нагрузки и стимуляции сосудов пародонта лежат в основе механической теории развития воспалительных изменений в тканях зубочелюстной системы [73, 84, 85, 135, 164, 200].

В последние годы получены данные, подтверждающие, что нарушения в системе микроциркуляторного русла, в частности в регионе головы и шеи, влияют на трофику тканей зубочелюстной системы, что способствует более активному протеканию патологических процессов в твёрдых тканях зубов и в тканях пародонта [126, 427, 443, 433]. Основные предположения сводятся к тому, что происходит интенсификация ПОЛ у больных с хроническим генерализованным пародонтитом [32, 127, 251]. В развитии воспалительных процессов в пародонте перекиси липидов играют огромную роль, оказывая непосредственное влияние на ткани пародонта с последующим развитием атрофии альвеолярного отростка. Первоначально в тканях пародонта происходит снижение уровня низкомолекулярных антиоксидантов, таких как глутатион и низкомолекулярных тиолов, с угнетением активности антиоксидантных ферментов клетки становятся особенно уязвимыми. Это приводит к изменению состава клеточных мембран, нарушению их проницаемости, дисбалансу электролитов в клетках, вызывая микроциркуляторные и реологические расстройства в тканях [142, 167, 219, 263].

Наиболее часто заболевания пародонта встречаются при гипертонической болезни, что обусловлено общностью основных звеньев их патогенеза [75, 219, 231, 277, 453]. Так, по данным литературы, у больных с гипертонической болезнью

были установлены воспалительные заболевания пародонта в 90 % случаев [32, 76, 113].

Генерализованный пародонтит в сочетании с гипертонической болезнью разнообразен по своей внутренней архитектуре [263]. Анализ клинических проявлений и исследования в этом направлении позволили установить, что значительное влияние на формирование воспалительно-дистрофического процесса в пародонте у больных гипертонической болезнью оказывают нарушения именно в системе микроциркуляции [124, 136, 190, 220, 259, 281, 413].

Миргазизовым М. З. с соавт. (2001) методом прижизненной микроскопии десны и лазерной доплеровской флоуметрии установлено, что при пародонтите доминируют микроциркуляторные расстройства, к ним приводят снижение уровня перфузии капилляров кровью, в результате чего страдает преимущественно нутритивное звено микроциркуляции [50].

В результатах исследования Сычевой Ю. А. с соавт. (2013) пародонт рассматривался как орган-мишень ремоделирования при гипертонической болезни. При этом наблюдалось нарушение микроциркуляции, вследствие повышения тонуса артерии крупного калибра, уменьшение показателей быстрого кровенаполнения, повышение тонуса артерий мелкого и среднего калибра и повышение показателя, отражающего преимущественно состояние прекапиллярных мелких сосудов [221]. Анализ данных исследований микроциркуляции в тканях пародонта показал, что с возрастом для больных с АГ характерно снижение вклада активной модуляции тканевого кровотока и компенсаторное возрастание роли пассивных механизмов [145].

По данным литературы, известно, что приоритетными являются исследования нарушений регионарного кровообращения, включая микроциркуляцию, требующие применения достаточно чувствительных методов диагностики [156, 190, 395]. Объективная регистрация состояния кровотока возможна высокоинформативным, неинвазивным методом ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), широко используемым в последнее время в отечественной стоматологии [105, 124, 136, 212]. Метод позволяет не только

оценить параметры микроциркуляторного кровотока, но и проводить функциональные пробы для определения вазомоторной реактивности, напрямую зависящей от автономной адренергической иннервации сосудистой стенки [84]. По сравнению с методом лазерной доплеровской флоуметрии, ультразвуковая доплерография имеет ряд существенных преимуществ: звуковой и визуальный контроль установки датчика в точке локации, возможность определения по форме кривой типа сосудов (артериальный или венозный), а по спектру – определение частиц крови с разными скоростями по сечению исследуемого сосуда [135, 189, 252].

По данным корреляционного анализа показателей лазерной доплеровской флоуметрии УЗДГ в норме и при заболеваниях пародонта Литвиновой Е. Н. (2010) выявлены выраженные корреляции линейной скорости кровотока с нейрогенным и миогенным тонусом микрососудов, а также показателем шунтирования тканевого кровотока, что свидетельствует о прямой зависимости скорости тканевого кровотока в пародонте от состояния тонуса микрососудов, что и определяет уровень нутритивного и шунтирующего кровотока [156].

В обзоре экспериментальных данных прижизненных исследований кровеносных микрососудов Хугаева В. К. (2013) отмечает, что необходимость исследований микрогемодикуляции не только в эксперименте, но и в клинике является необходимым условием выявления реальных закономерностей микроциркуляции в норме и патологии, а также важной составляющей применения эффективной патогенетической терапии [266].

Таким образом, результаты проведённого анализа литературных и информационных источников позволяют заключить, что проблема патологии системной и региональной гемодинамики пародонта достаточно актуальна и имеет непосредственное практическое значение, так как анатомофизиологические особенности пародонта у детей, а также интенсивная васкуляризация и иннервация создают предпосылки его поражения на фоне артериальной гипертензии.

## **1.4 Ассоциация между артериальной гипертензией и пародонтальным синдромом: вероятные патофизиологические механизмы**

Многочисленные зарубежные и отечественные исследования, в том числе и экспериментальные, демонстрируют влияние преморбидного фона на морфофункциональное состояние челюстно-лицевой области [121, 248, 249, 345]. В контексте современного представления «стомато-соматического здоровья» Iacopino M. (2009) предлагает формулировку «синдемической парадигмы междисциплинарного подхода в введении взаимосвязанных патологических состояний», что ещё раз подтверждает отрицательную коморбидность патологии стоматологического и терапевтического профиля [359].

В последние десятилетия большое число исследований посвящено взаимосвязи степени поражения пародонтального комплекса с рядом соматических заболеваний, которые в настоящее время классифицируются как социально значимые. Это, прежде всего, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, онкопатология, остеопороз [127, 128, 347, 463]. Кроме того, в международных протоколах, посвящённых профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, пародонтит относят в группу кардиоваскулярного риска с доказанной ассоциацией каскада патологических реакций в тканях зубочелюстной системы и эндотелиальной дисфункцией, атеросклерозом, инсультом и инфарктом миокарда во взрослой практике [91, 197, 292, 321, 371, 378, 418].

В научной литературе опубликованы доказательства того, что в патогенезе стоматологических заболеваний немаловажную роль играет наличие у детей хронической соматической патологии различного генеза [16, 44, 79, 101, 175, 196, 284, 317]. Результаты проведённых исследований свидетельствуют, что у детей на фоне соматических заболеваний статистически значимо выше распространённость и интенсивность заболевания пародонта, а также выше содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови [92, 166, 264, 340, 434, 460]. В работах иностранных авторов также отмечается, что плохое соматическое здоровье детей неблагоприятно сказывается на формировании



зубочелюстной системы и способствует возникновению стоматологических заболеваний [315, 456]. Поэтому прогнозирование риска возникновения и развития кариеса зубов должно основываться на патогенетической обусловленности соматических фоновых заболеваний [58, 104, 113, 230].

Сопутствующие генерализованному пародонтиту заболевания внутренних органов объединяет общая тенденция к накоплению в крови промежуточных и конечных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида. Установлено, что степень выраженности патологических сдвигов более значима у больных гипертонической болезнью при вегетососудистых дистониях и дисметаболических ангиопатиях [34, 370].

Однако до настоящего времени недостаточно эпидемиологических исследований, направленных на установление причинно-следственных связей между указанными патологиями. В качестве этиопатогенетических механизмов этих ассоциаций рассматриваются следующие теоретические предпосылки: бактериальная, иммуновоспалительная и аутоиммунная [81].

В течение длительного времени активно обсуждается вопрос о роли системной воспалительной реакции (связанной как с инфекционными агентами, так и асептическим воспалением) как ведущего механизма прогрессирования артериальной гипертензии [167, 188, 305, 346, 447].

В то же время другие авторы подчёркивают значение воспаления как независимого звена пародонтопатии у пациентов с артериальной гипертензией. Воспаление является важным компонентом иммунного ответа на патогены и другие мощные стимулы, обеспечивая ключевой приспособительный механизм защиты [197, 408, 442]. В некоторых случаях резкое нарастание содержания в крови провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , PGE-2, MMPs) может привести к системной патологической реакции с альтерацией здоровых клеток – «наблюдателей» [472]. Существующие работы демонстрируют, что эндотелиальные клетки сосудистого русла, в том числе и пародонта, являются основной точкой приложения каскада иммуновоспалительных реакций [444, 451, 472].

Имеется достаточно сведений о существовании маркеров, которые могут быть использованы для оценки воспаления. Таким биомаркером, последовательно связанным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, является миелопероксидаза, которая экспрессируется в лейкоцитах и связана как с воспалением, так и с окислительным стрессом [33, 327, 465, 467].

Таким образом, анализ литературных данных подтверждает, что развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний связаны с хроническим воспалением тканей пародонта независимо от общих факторов риска, однако статистически достоверных доказательств этой связи не представлено.

У больных хроническим генерализованным пародонтитом и артериальной гипертензией отмечено значительное снижение показателей минерального обмена ротовой жидкости [108, 109, 162].

Ткани пародонта богато васкуляризованы и иннервированы в силу своих анатомических и физиологических особенностей, что является наиболее уязвимым при АГ. Эндотелиальные клетки гибнут в результате индуцированного апоптоза, который способствует структурным и функциональным тканевым нарушениям в пародонте у больных с гипертонической болезнью [23, 221, 285]. В частности, рядом авторов прослежены ассоциативные связи заболеваний пародонта при наличии эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии у пациентов с гипертонической болезнью и увеличением массы левого желудочка [305, 335, 402, 417, 419, 482].

В исследовании Franek E. et al. (2010) было выявлено, что при наличии патологии пародонта (пародонтит и гингивит) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа отмечается гипертрофия левого желудочка [316]. В исследовании Zeigler C.C. et al. (2015) выявлена ассоциация между наличием патологических пародонтальных карманов (глубиной  $\geq 4$  мм) и диастолического АД ( $p = 0,006$ ) у пациентов в возрасте 12–18 лет с ожирением [410].

Показана существенная взаимосвязь между тяжестью течения воспалительных заболеваний полости рта и уровнем диастолического АД. Vieira C.L. et al. (2011) проведено исследование у 79 пациентов с тяжёлым

пародонтитом по сравнению с пациентами с умеренно выраженным пародонтитом, у которых отмечено повышение диастолического АД. После проведённой коррекции подтверждена только связь между тяжёлым пародонтитом и уровнем диастолического АД ( $OR = 3,1$ ; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,1–8,5;  $p = 0,03$ ). Достоверные ассоциации АГ с тяжёлой формой хронического пародонтита ( $OR = 4,04$ ; 95% ДИ: 1,92–8,49) и с распространённой формой хронического пародонтита ( $OR = 2,18$ ; 95% ДИ: 1,04–4,56) отмечены в другом бразильском исследовании [454]. В работе Iwashima Y. et al. (2914) показано, что при обследовании 1643 респондентов, не имеющих ССЗ, изменение показателей пародонтального статуса  $\geq 3$  увеличивает риск развития артериальной гипертензии на 1,82 (95% ДИ: 1,23–2,72;  $p = 0,003$ ) [288].

Обширные исследования, проведённые в Финляндии, Японии и Пуэрто-Рико на более чем 12 тыс. взрослых пациентов [302, 306, 373, 394], показали, что различные заболевания зубов, включая кариес, протекают более тяжело при метаболическом синдроме, одним из компонентов которого является повышение уровня артериального давления [360]. Кроме того, в одном источнике [373] прямо указывается, что патологические процессы в зубах ассоциированы не только с повышением системного кровяного давления, но и с увеличением в сосудистом русле концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности. Этот факт имеет существенную информативную значимость, если учесть, что высокий уровень этого показателя, как правило, свидетельствует о дисрегуляции в функционировании такой редокс-системы, как перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита (ПОЛ – АОЗ) [77, 246]. Рассогласование в работе прооксидантной и антиоксидантной подсистем ПОЛ – АОЗ может приводить к накоплению реакционно-активных метаболитов, которые непосредственно разрушают ткани зуба или опосредованно через влияние на полость рта [161].

Достоверно известно, что артериальная гипертензия и пародонтит имеют общие «классические» факторы риска, включая генетические и социально-экономические [66, 68, 301, 422]. Тем не менее, заключение Американской ассоциации кардиологов по результатам ряда обсервационных работ,

опубликованное в журнале *Circulation* (2014), демонстрирует ассоциацию данных заболеваний, независимо от общих факторов риска [447]. Дополнительным подтверждением являются результаты исследования Zhang L. et al. (2011), логистический регрессионный анализ с коррекцией данных после внесения поправок на общие факторы риска свидетельствует, что пародонтит ассоциирован с артериальной гипертензией у 1415 жителей Китая ( $OR = 1,75$ ; 95% ДИ: 1,30–2,36,  $p < 0,01$ ) [462].

В рамках одного из крупных рандомизированных проспективных исследований INVEST установлена взаимосвязь клинико-функционального состояния пародонтального комплекса, иммунологических маркеров поддесневого воспаления с толщиной комплекса «интима – медиа» сонных артерий. Американская ассоциация кардиологов в 2012 г. представила исчерпывающий обзор научных исследований «Заболевание пародонта и атеросклероз сосудов: подтверждена ли независимая взаимосвязь доказательствами?» [475]. Согласно данной концепции парадонтопатогенные бактерии, эндотоксины, попадают в кровоток, инициируют повреждение клеток и эндотелиальную дисфункцию с развитием целого ряда иммуновоспалительных реакций, тем самым способствуя прогрессированию сосудистых поражений [297, 348].

Эпидемиологические исследования роли заболеваний пародонта в качестве независимого фактора риска для сердечно-сосудистой патологии были рассмотрены авторитетными организациями, такими как Американская Сердечная Ассоциация (АНА), Европейская Федерация Пародонтологии (European Federation of Periodontology, EFP) и Американская Академия Пародонтологии (American Association of Periodontology – AAP). Проводившие исследования другие авторы пришли к выводу, что есть очевидные доказательства взаимосвязи этих заболеваний, но данное утверждение достоверно не для всех групп населения. Хотя имеющиеся результаты исследований показывают тенденцию влияния пародонтальных вмешательств на системное воспаление и некоторые маркеры ССЗ и функции эндотелия, что не согласуется со всеми изученными нами исследованиями [415, 476].

Разработанные на совместном симпозиуме EFP/AAP рекомендации по пародонтиту и атеросклеротическим ССЗ вводят определение пародонтального континуума, диктуют необходимость информировать больных стоматологического профиля о проведении углублённого кардиологического обследования [248, 467].

На основе анализа литературы были сделаны выводы, что универсальные патогенетические механизмы, сформированные при различных заболеваниях органов и систем, в том числе и артериальной гипертензии у детей и подростков, могут привести к существенным функциональным и морфологическим изменениям в пародонтальном комплексе. Нарушение метаболизма, микроциркуляции, гемодинамики, сдвиги микробиоценоза, иммунологические и нейрорегуляторные изменения являются результатом взаимосвязи между общесоматическими заболеваниями и состоянием органов полости рта.

Таким образом, в связи с высокой распространённостью заболеваний пародонта и артериальной гипертензии у детей и подростков, а также о возможном участии системы ПОЛ – АОЗ в этиопатогенезе этой патологии, необходимы углублённые научные исследования механизмов их взаимовлияния. Ситуация усугубляется тем, что в отечественной и зарубежной литературе недостаточно научно обоснованных данных о возможностях комплексного подхода к системным методам лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с пародонтитом. Новые научные данные могут оказать существенное влияние на профилактику и лечение стоматологических заболеваний и явиться действенной мерой по предупреждению или снижению риска патологии сердечно-сосудистой системы.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика обследуемых групп

Работа выполнена в ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск) (директор – д.м.н., профессор РАН Рычкова Л. В.) и Клинике ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (главный врач – д.м.н. Бугун О. В.) с 2014 по 2017 гг. Экспериментальное исследование проведено на базе ЦКП «SPF-виварий» Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» СО РАН с использованием оборудования ЦКП, поддержанного Минобрнауки России (Уникальный идентификатор проекта RFMEFI62117X0015) (г. Новосибирск).

Статистические расчёты проведены на кафедре информатики и компьютерных технологий «Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования» – филиале ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (зав. кафедрой – к.г.н., доцент И. М. Михалевич).

Дизайн настоящего исследования описан в Таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Методология исследования клинического раздела

<b>КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ</b>
Подростки 10–17 лет
<b>Клинико-anamнестическое исследование, антропометрические измерения, измерение уровня артериального давления</b>
<b>Функциональные методы:</b> Эхо-кардиография; суточный мониторинг артериального давления; ультразвуковое дуплексное сканирование наружной сонной артерии
<b>Стоматологическое обследование:</b> Индекс интенсивности кариеса КПУ + кпу, КПУ; комплексный пародонтальный индекс – КПИ; индекс гигиены полости рта; индекс гингивита (РМА)
<b>Определение биохимических показателей:</b> Концентрация глюкозы в сыворотке крови натощак; уровень мочевины; АЛАТ; АсАТ; общего холестерина; триацилглицеридов; ХС липопротеидов высокой плотности. Субстраты с сопряжёнными ненасыщенными двойными связями (Дв. св.); ДК (диеновые конъюгаты); КД-СТ (кетодиены и сопряжённые триены); ТБК-активные продукты; активность супероксиддисмутазы (СОД); общая антиокислительная активность (АОА); $\alpha$ -токоферол; ретинол

Таблица 2 – Методология исследования экспериментального раздела

<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ</b>			
Крысы Wistar Albino Glaxo (WAG)		Крысы НИСАГ	
<b>Исследование состояния системы ПОЛ – АОЗ</b>			
Субстраты с сопряжёнными ненасыщенными двойными связями (Дв. св.), ДК (диеновые конъюгаты), КД-СТ (кетодиены и сопряжённые триены), ТБК-активные продукты, активность супероксиддисмутазы (СОД), общая АОА, α-токоферол, ретинол, GSH, GSSG			
До стресса	Стадия тревоги	Стадия резистентности	СПЖ (стресс повседневной жизни)
<b>Исследование морфометрических показателей структурных тканей зубочелюстной системы:</b>			
состояние сосудов и соединительной ткани пульпы и пародонта, эндотелий сосудов, одонтобласты, фибробласты			
До стресса	Стадия тревоги	Стадия резистентности	СПЖ (стресс повседневной жизни)

На базе педиатрического отделения Клиники Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (НЦ ПЗСРЧ) г. Иркутска обследовано 294 подростка в возрасте от 10 до 17 лет. В поперечное исследование последовательно включали подростков, направленных в клинику в связи с повышением уровня артериального давления, выявленном на амбулаторных приёмах, или с установленным диагнозом АГ, а также школьников, проходивших плановый медицинский осмотр. На момент осмотра и проведения исследования подростки не получали антигипертензивной терапии.

Критерии включения в настоящее исследование представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Этапы дизайна исследования


<b>Проведено исследование 294 подростков в возрасте от 10 до 17 лет.</b>	
<b>Группа контроля (124 подростка)</b>	<b>Группа АГ (170 подростков)</b>
<p>Критерии включения:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. возраст от 10 до 17 лет;</li> <li>2. уровень АД <math>\leq</math> 90-го перцентиля для данного возраста, роста и пола или <math>\leq</math> 140/90 мм рт. ст. у подростков старше 16 лет;</li> <li>3. информированное добровольное согласие родителей (законных представителей) у подростков в возрасте до 14 лет и подростков в возрасте старше 15 лет на участие в исследовании.</li> </ol>	<p>Критерии включения:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. возраст от 10 до 17 лет;</li> <li>2. уровень АД при повторных офисных измерениях <math>\geq</math> 95-го перцентиля для данного возраста, роста и пола или <math>\geq</math> 140/90 мм рт. ст. у подростков старше 16 лет;</li> <li>3. информированное добровольное согласие родителей (законных представителей) у подростков в возрасте до 14 лет и подростков в возрасте старше 15 лет на участие в исследовании.</li> </ol>
<p>Критерии исключения:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. наличие тяжёлых соматических заболеваний;</li> <li>2. аномалии прикуса;</li> <li>3. проводимое в настоящее время ортодонтическое лечение;</li> <li>4. тортоаномалийное положение зубов в зубном ряду;</li> <li>5. сахарный диабет.</li> </ol>	<p>Критерии исключения:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. симптоматический характер АД;</li> <li>2. наличие тяжёлых соматических заболеваний;</li> <li>3. аномалии прикуса;</li> <li>4. Проводимое в настоящее время ортодонтическое лечение;</li> <li>5. тортоаномалийное положение зубов в зубном ряду;</li> <li>6. сахарный диабет.</li> </ol>
Соответственно критериям включения/исключения, были сформированы группы:	
<b>Группа контроля (84 подростка)</b>	<b>Группа АГ (113 подростков)</b>
	
<p>Для решения поставленных задач исследования <b>«Выявить частоту встречаемости, структуру и особенности клинических проявлений заболеваний зубочелюстной системы у подростков с артериальной гипертензией»</b> и <b>«Оценить состояние системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты у подростков с артериальной гипертензией и сопутствующей патологией зубочелюстной системы»</b> из общей выборки обследованных подростков были сформированы две группы сравнения по принципу «случай – контроль», таким образом, чтобы каждому пациенту с АГ (случай), соответствовал подросток в группе контроля того же пола и возраста (контроль). После формирования групп, численность каждой из них составила 65 человек.</p>	



Таблица 3 (Продолжение)

<b>Группа контроля (65 подростков)</b>	<b>Группа АГ (65 подростков)</b>
<p>Критерии включения:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. возраст от 10 до 17 лет;</li> <li>2. уровень АД <math>\leq</math> 95-го перцентиля для данного возраста, роста и пола или <math>\leq</math> 120/70 мм рт. ст. по данным офисных измерений;</li> <li>3. информированное добровольное согласие родителей (законных представителей) у подростков в возрасте до 15 лет и подростков в возрасте старше 15 лет на участие в исследовании.</li> </ol>	<p>Критерии включения:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. возраст от 10 до 17 лет;</li> <li>2. уровень САД и/или ДАД за любой период суток выше 95-го перцентиля для данного возраста, роста и пола или выше уровня, принятого за отрезную точку диагностики АГ у взрослых (24-часовые 130/80 мм рт. ст., дневные 135/85 мм рт. ст., ночные 125/75 мм рт. ст.);</li> <li>3. информированное добровольное согласие родителей (законных представителей) у подростков в возрасте до 15 лет и подростков в возрасте старше 15 лет на участие в исследовании.</li> </ol>
<b>Группа контроля (65 подростков)</b>	<b>Группа АГ (65 подростков)</b>
<p>Критерии включения:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. возраст от 10 до 17 лет;</li> <li>2. уровень АД <math>\leq</math> 95-го перцентиля для данного возраста, роста и пола или <math>\leq</math> 120/70 мм рт. ст. по данным офисных измерений;</li> <li>3. информированное добровольное согласие родителей (законных представителей) у подростков в возрасте до 15 лет и подростков в возрасте старше 15 лет на участие в исследовании.</li> </ol>	<p>Критерии включения:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. возраст от 10 до 17 лет;</li> <li>2. уровень САД и/или ДАД за любой период суток выше 95-го перцентиля для данного возраста, роста и пола или выше уровня, принятого за отрезную точку диагностики АГ у взрослых (24-часовые 130/80 мм рт. ст., дневные 135/85 мм рт. ст., ночные 125/75 мм рт. ст.);</li> <li>3. информированное добровольное согласие родителей (законных представителей) у подростков в возрасте до 15 лет и подростков в возрасте старше 15 лет на участие в исследовании.</li> </ol>

Таблица 3 (Продолжение)

Критерии исключения: 1. наличие тяжёлых соматических заболеваний; 2. аномалии прикуса; 3. проводимое в настоящее время ортодонтическое лечение; 4. тортоаномалийное положение зубов в зубном ряду; 5. сахарный диабет.		Критерии исключения: 1. симптоматический характер АД; 2. наличие тяжёлых соматических заболеваний; 3. аномалии прикуса; 4. проводимое в настоящее время ортодонтическое лечение; 5. тортоаномалийное положение зубов в зубном ряду; 6. сахарный диабет.	
↓			
Для решения поставленной задачи « <b>Охарактеризовать изменения региональной гемодинамики зубочелюстной системы у подростков с артериальной гипертензией их ассоциаций с клиническими проявлениями заболеваний пародонта, а также установить взаимосвязь показателей регионального кровотока тканей и процессов липопероксидации</b> » был проведён анализ в подгруппах.			
<b>Группа контроля (65 подростков)</b>		<b>Группа АГ (65 подростков)</b>	
<b>Группа контроля без заболеваний пародонта (n = 28)</b>	<b>Группа контроля с заболеваниями пародонта (n = 37)</b>	<b>Группа контроля без заболеваний пародонта (n = 13)</b>	<b>Группа контроля с заболеваниями пародонта (n = 52)</b>
↓			
Для решения поставленной задачи исследования « <b>Установить наличие значимых ассоциаций между уровнем артериального давления, наличием сопряжённых факторов кардиометаболического и кардиоваскулярного риска с состоянием пародонта у подростков с артериальной гипертензией</b> » сформирована группа из 113 подростков с повышенным уровнем АД, которые были распределены на три группы по соответствующим значениям КПИ:			
Критерии включения: 1. возраст от 10 до 17 лет; 2. уровень АД при повторных офисных измерениях $\geq$ 95-го перцентиля для данного возраста, роста и пола или $\geq$ 140/90 мм рт. ст. у подростков старше 16 лет; 3. информированное добровольное согласие родителей (законных представителей) у подростков в возрасте до 14 лет и подростков в возрасте старше 15 лет на участие в исследовании.			

Таблица 3 (Продолжение)

Критерии исключения: 1. симптоматический характер АД; 2. наличие тяжёлых соматических заболеваний; 3. аномалии прикуса; 4. проводимое в настоящее время ортодонтическое лечение; 5. тортоаномалийное положение зубов в зубном ряду; 6. сахарный диабет.		
<b>1-я группа: отсутствуют заболевания пародонта (здоровый) (КПИ = 0) (n = 27)</b>	<b>2-я группа: риск развития заболеваний пародонта (КПИ = 1,0) (n = 49)</b>	<b>3-я группа: заболевания пародонта лёгкой и средней тяжести (КПИ ≥ 1,1) (n = 37)</b>

Для решения первой задачи настоящего исследования, предусматривающей проведение сравнительного анализа состояния зубочелюстной системы у подростков в зависимости от наличия или отсутствия АГ, с целью нивелирования значимых различий по возрастному составу между группами, пациенты с данным диагнозом, верифицированным посредством суточного мониторинга АД (СМАД), и подростки с нормальным уровнем АД были сопоставлены по принципу «случай – контроль», чтобы каждому пациенту основной группы (случай) соответствовал подросток в группе контроля того же пола и возраста (контроль). После формирования подгрупп, численность каждой из них составила 65 человек.

Для изучения ассоциаций АГ и факторов кардиоваскулярного и кардиометаболического рисков с заболеваниями пародонта, по результатам стоматологического обследования все подростки с повышением уровня АД, обследованные стоматологом (113 человек), были разделены на три группы в зависимости от величины КПИ. В первую группу ( $n = 27$ ) вошли подростки со здоровым пародонтом, во вторую – подростки с риском развития пародонтита ( $n = 49$ ), третья группа включала подростков с установленным диагнозом пародонтита лёгкой и средней степени тяжести ( $n = 37$ ).

Для оценки состояния показателей ПОЛ – АОЗ ранее сформированные группы «случай – контроль» ( $n = 65$ ) были разделены на подгруппы в зависимости

от наличия воспалительных заболеваний пародонта. Подростки с АГ составили две группы: группа с АГ и с заболеваниями пародонта ( $n = 57$ ) и группа с АГ без заболеваний пародонта ( $n = 13$ ). Контроль составили: группа сравнения без заболеваний пародонта ( $n = 28$ ) и группа сравнения с заболеваниями пародонта ( $n = 37$ ).

Данное исследование проводилось в строгом соответствии с рекомендациями, изложенными в основном документе, содержащем этические принципы биомедицинских исследований с участием людей, Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г., последний пересмотр – Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.) [21]. Проведение исследования было одобрено Комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Выписка из протокола заседания № 25.1 от 08.10.2014 г.).

## **2.2 Методы исследования**

Программа обследования подростков включала следующие методы: клиничко-anamnestический, оценка уровня АД, ЭхоКГ, СМАД, дуплексное сканирование НСА, стоматологическое обследование, лабораторные методы исследования. Для обработки полученных данных применялись статистические методы исследования.

### ***2.2.1 Клиничко-anamnestический метод***

При сборе анамнеза жизни обращалось внимание на течение ante- и перинатального периодов. Анализ развития ребёнка в последующие годы включал выявление перенесённых заболеваний и сопутствующей патологии, наличие хронических очагов инфекции и др. Сбор анамнеза жизни осуществлялся при беседе с подростком и его родителями, а также с помощью анализа амбулаторной карты (Ф112у) и выписки из родильного дома. В ходе опроса выяснялось наличие заболеваний у родственников подростка в трёх поколениях.

Обращалось внимание на наличие у родственников АГ, ИБС, ожирения, сердечной недостаточности и др. Выясняли отягощённого акушерского анамнеза (возрасти состояние здоровья родителей на момент рождения ребёнка, количество предыдущих беременностей и родов). Обращалось внимание на течение перинатального периода (патологическое течение беременности, наличие острых/обострения хронических заболеваний у матери во время беременности, вид родоразрешения, а также осложнения, возникшие во время родов – обвитие пуповиной, асфиксия, длительный безводный период, дородовое излитие околоплодных вод, кровотечение, слабость родовой деятельности, недоношенность, крупный плод и др.). Учитывались длина и масса тела ребёнка при рождении, течение периода новорожденности. Уточнялось наличие сопутствующих заболеваний у подростка. Оценка объективного клинического статуса проводилась с применением методов физикального обследования. Обращалось внимание на состояние кожных покровов и слизистых. Аускультативно определяли ритм, ЧСС, наличие шума над сонными артериями и в пяти точках аускультации сердца, пульсацию на периферических артериях.

Антропометрические параметры (масса тела и линейный рост) детей и подростков оценивались однократно педиатром в утренние часы при включении их в исследование. Измерение массы тела проводилось на электронных медицинских весах с точностью до 50 г. Измерение роста выполнялось с помощью медицинского ростомера с откидным табуретом в положении стоя с точностью измерения до 0,1 см. По данным веса и роста рассчитывали индекс массы тела (ИМТ,  $\text{кг}/\text{м}^2$ ), который оценивали по значениям величины SDS: число стандартных отклонений (Standard Deviation Score, SDS), на которое значение антропометрического показателя отличается от медианного значения стандартной популяции (50-й перцентиль). С учётом рекомендаций ВОЗ нормальную/избыточную массу тела и ожирение определяли как SDS ИМТ от  $-2$  до  $+1$  (3-85-й перцентили) / от  $+1$  до  $+2$  (85–95-й перцентили) и SDS ИМТ  $> +2$  (выше 95-го перцентилья), соответственно [475].

Проводили определение стадии полового созревания по Таннеру (J. Tanner, 1970). У девочек оценивалась степень оволосения подмышечных впадин (Axillaris – Ax1–Ax5) и лобка (Pubis – P1–P5), развитие грудной железы (Mammae – Ma1–Ma5), возраст наступления первой менструации (Menarhis – Me); у мальчиков – степень оволосения подмышечных впадин (Axillaris – Ax1–Ax5) и лобка (Pubis – P1–P5), мутация голоса (Vocalis – V1–V2), степень оволосения лица (Facialis – F1–F3), развитие кадыка (Larings – L1–L3). В заключении составлялась формула полового развития.

Измерение уровня АД проводили при помощи тонометра Omron M6 (Япония) в положении пациента сидя, с использованием манжеты, соответствующей диаметру плеча обследуемого, трёхкратно с интервалом между измерениями 2–3 минуты. Измерение уровня АД проводили в отдельном, хорошо освещённом помещении, при комфортной комнатной температуре воздуха в первой половине дня, не ранее чем через час после физической и умственной нагрузки, после 5–10 минутного отдыха. Уровень АД измеряли на правой руке. Манжету накладывали на середину обнажённого плеча, при этом нижний край её располагался на 2 см выше внутренней складки локтевого сгиба. За окончательный результат принимали среднее из двух последних измерений [381].

### ***2.2.2 Эхокардиография***

Эхокардиография проводилась по стандартному протоколу на аппарате «Philips IU-22». Сканирование сердца и магистральных сосудов проводилось в одномерном (М-модальный) и двумерном (В-модальный) режимах. На основании сделанных измерений вычисляли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г), индекс ММЛЖ ( $\text{г}/\text{м}^2$ ), относительную толщину стенок левого желудочка (ОТС, мм). Гипертрофию левого желудочка (ЛЖ) определяли как ИММЛЖ или ОТС  $\geq 95$ -го перцентиля для соответствующего возраста и пола [225].

### ***2.2.3 Суточное мониторирование уровня артериального давления***

Мониторное наблюдение уровня АД осуществлялось в течение 24 часов с помощью портативного аппарата для суточного мониторинга уровня АД Oscar 2 для системы OXFORD Sun Tech Medical Ltd (USA), Medilog Prima, в котором используется осциллометрический метод измерения АД. Оценку суточного уровня АД проводили согласно рекомендациям ESH 2014 г. [475]. Измерение уровня АД днём осуществлялось каждые 15 мин, во время ночного сна – каждые 30 мин. Пациенты, согласно инструкции, вели дневники, отражающие дневную активность и субъективные ощущения во время исследования. Анализ результатов осуществлялся без учёта эффекта привыкания с врачебной коррекцией данных регистратора. Анализ данных включал:

1. средние значения уровня АД во время бодрствования и во время сна;
2. индексы времени гипертензии и гипотензии;
3. показатели variability уровня АД во время бодрствования и во время ночного сна: стандартное отклонение от средней величины и коэффициент вариации;
4. суточный индекс САД и ДАД – отражает разность между средними дневными и ночными значениями АД в процентах от средней дневной величины (в норме этот показатель составляет 10–22 %);
5. суточный индекс численных сердечных сокращений.

АГ верифицировали при уровне САД и/или ДАД за любой период суток выше 95-го перцентиля для данного возраста, роста и пола или выше уровня, принятого за отрезную точку диагностики АГ для взрослых (24 ч 130/80 мм рт. ст., дневные 135/85 мм рт. ст., ночные 125/75 мм рт. ст.). Значения выше 90-го перцентиля, но ниже 95-го расценивали как повышенный уровень АД. Для анализа средних значений и интерпретации показателей variability АД допускалось не более 30 % неудачных измерений за сутки, вычисленных автоматически либо с помощью ручной врачебной выбраковки отдельных измерений.

#### ***2.2.4 Ультразвуковое дуплексное сканирование наружной сонной артерии***

До настоящего времени наиболее распространённым методом исследования кровотока по ветвям сонных артерий является ультразвуковая доплерография (УЗДГ). Всем подросткам проведено комплексное двухстороннее ультразвуковое исследование общих и наружных сонных артерий с использованием ультразвукового сканера с функцией цветового доплеровского картирования, импульсного доплеровского картирования и программного обеспечения со спектральным анализом доплеровских кривых («Philips IU-22», линейные ультразвуковые датчики 5–10 МГц).

Сканирование исследуемых сосудов осуществлялось в режиме дуплексного сканирования по стандартной методике: в положении пациента лёжа на спине, голова слегка повернута в сторону, противоположную исследуемой стороне, подбородок приподнят, в трёх плоскостях – продольной переднебоковой, продольной заднебоковой и поперечной [149]. Первоначально проводилось обзорное сканирование сонных артерий в поперечной проекции для ознакомления с особенностями хода сосудов (прямолинейный, извитости, изгибы, петли), расположением бифуркации общей сонной артерии (ОСА) и отхождение внутренней (ВСА) и наружной сонной артерии (НСА) от бифуркации. Идентификация (НСА) производилась с помощью спектральной доплерографии и анатомических критериев [267].

Непосредственно после нахождения НСА измеряли её диаметр, визуально оценивали рисунок сосудистого русла, с помощью автоматической и ручной трассировки производили измерение количественных показателей кровотока и рассчитывали основные качественные показатели и индексы кривой скорости кровотока:

1.  **$V_{ps}$**  – **пиковая систолическая скорость** – наибольшая линейная скорость потока в момент его максимального ускорения в систолу;
2.  **$V_d$**  – **конечная диастолическая скорость** – характеризует скорость кровотока в конце диастолы;



3. **TAMX (Vas)** – средняя по времени максимальная скорость кровотока – соответствует скоростям движения частиц, расположенных в центре потока;

4. **TAMN** – средняя по времени скорость кровотока – это средняя скорость движения частиц крови в потоке, усреднённая за время сердечного цикла. Значение средней линейной скорости используется, в основном, для расчёта пульсаторного индекса и объёмной скорости кровотока;

5. **RI (Resistive index)** – индекс резистентности или индекс Пурсело – рассчитывается как отношение разности пиковой систолической и конечной диастолической скоростей к пиковой систолической скорости.  $RI = (Vps - Vd)/Vps$ . Отражает разницу между фазами сердечно-сосудистого цикла (систолой – диастолой). Используется для оценки сосудистой гемодинамики.

6. **PI (Pulsatility Index)** – пульсаторный индекс или индекс Гослинга – рассчитывается как отношение разности пиковой систолической и отрицательной ранней диастолической скорости (скорости диастолического возврата) к средней скорости.  $PI = (Vps - Vd)/TAMX$ . Пульсаторный индекс, наряду с индексом резистивности, относится к индексам периферического сопротивления и позволяет судить о сосудистом сопротивлении.

7. **PS** – пиковая диастолическая скорость – максимальная скорость эритроцитов, пересекающих контрольный объём.

8. **S/D** – систоло-диастолическое соотношение – показатель максимальной скорости к минимальной.

### ***2.2.5 Стоматологическое обследование***

Оценка стоматологического статуса пациентов включала в себя осмотр полости рта, запись зубной формулы, определение стоматологических индексов. Собирался анамнез, который включал сроки прорезывания временных и постоянных зубов, причины и время удаления зубов и т.п.

Интенсивность кариеса зубов выражалась числом поражённых зубов кариесом. Для её определения использовались индексы: сменный прикус –

КПУ + кпу; постоянный прикус – КПУ (сумма кариозных, пломбированных и удалённых зубов).

Степень активности кариеса зубов определялась по методике, предложенной Т. Ф. Виноградовой (1988). За основу взяты индекс КПУ, индекс КПУ + кпу. Для каждого региона определено среднее значение индекса в каждой возрастной группе и отклонение от среднего значения по трём сигмальным отклонениям, т. е.  $M \pm 3\sigma$  [88, 242].

Первая степень активности кариеса (компенсированная форма) – состояние зубов, при котором индивидуальные индексы КПУ, КПУ + кпу не превышают показателей средней интенсивности кариеса соответствующей возрастной группы. Вторая степень активности кариеса (субкомпенсированная форма) – состояние зубов, при котором интенсивность кариеса по индексам КПУ, КПУ + кпу больше среднего значения интенсивности в данной возрастной группе на определённую, статистически вычисленную величину  $M \pm 3\sigma$ . Группу с третьей степенью активности кариеса (декомпенсированная форма) составляют дети, имеющие не только КПУ и КПУ + кпу больше, чем  $M \pm 3\sigma$ , но и очаговую деминерализацию. Распределение детей на группы по степени активности кариеса зубов приведено в Таблице 4.

Таблица 4 – Распределение детей на группы по степени активности кариеса зубов

<b>Возраст, лет</b>	<b>Степень активности кариеса</b>	<b>Цифровое значение интенсивности</b>
7–10	I степень (компенсированная форма)	КПУ + кп $\leq 5$
	II степень (субкомпенсированная форма)	КПУ + кп = от 6 до 8
	III степень (декомпенсированная форма)	КПУ + кп $> 8$
11–14	I степень (компенсированная форма)	КПУ + кп $\leq 4$
	II степень (субкомпенсированная форма)	КПУ + кп = от 4 до 6
	III степень (декомпенсированная форма)	КПУ + кп $> 6$
15–17	I степень (компенсированная форма)	КПУ $\leq 6$
	II степень (субкомпенсированная форма)	КПУ = от 6 до 9
	III степень (декомпенсированная форма)	КПУ + кп $> 9$

Определение состояния тканей пародонта включало в себя клинический осмотр, пробу Шиллера – Писарева, индекс гингивита (РМА) и комплексный пародонтальный индекс (КПИ) [154]. Проба Шиллера – Писарева проводилась с целью выявления изменений в тканях пародонта воспалительного характера. Использовался раствор Шиллера – Писарева: йодистый калий – 2,0 г, йод кристаллический – 1,0 г, вода дистиллированная – до 40,0 мл. При воспалении происходит накопление гликогена в десне за счёт кератинизации эпителия, поэтому при взаимодействии с йодом воспалённая десна приобретает оттенки от светло-коричневого до темно-бурого (проба считается положительной), при отсутствии воспаления десна не окрашивается.

**Индекс гингивита РМА** (папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс) позволял судить о протяжённости и тяжести воспаления. Индекс выражается в процентах (модификация Парма). Воспаление сосочка (*P*) оценивается в 1 балл, воспаление маргинального края десны (*M*) – в 2 балла, воспаление альвеолярной десны (*A*) – в 3 балла. Индекс определялся отношением суммы оценок состояния пародонта каждого зуба к общему числу зубов. У детей 6–11 лет количество зубов принимается равным 24, старше 11 лет – 28.

$$PMA = \frac{\text{сумма баллов}}{\text{количество зубов} \times 3} \times 100\%,$$

где 3 – максимальная оценка воспаления в области одного зуба.

Оценка индекса РМА: 0–30 % – лёгкая степень, 30–60 % – средняя степень, 60 % и более – тяжёлая степень гингивита.

### **Комплексный пародонтальный индекс (КПИ) (П. А. Леус, 1988)**

Представляет усреднённое значение признаков поражения тканей пародонта: в период от начальных клинических проявлений под влиянием факторов риска до развившейся стадии заболевания. Применяется для индивидуального определения пародонтального статуса, а также при массовых обследованиях с учётом возрастных групп по ВОЗ. У подростков и взрослых исследуют 17/16, 11, 26/27, 31, 36/37, 46/47 группы зубов. При отсутствии зуба, подлежащего исследованию, можно обследовать ближайший, но только в пределах одноименной

группы. Если отсутствуют все зубы одновременной группы, регистрируется максимальная тяжесть состояния пародонта. Для определения признаков поражения пародонта применяют набор обычных стоматологических инструментов. Показатели регистрируют в цифровом выражении (Таблица 5).

Таблица 5 – Распределение значений КПИ по кодам

К	Признак поражения пародонта	Критерии
0	Здоровый	Зубной налёт и признаки поражения пародонта при обследовании с помощью инструментов не определяются
1	Зубной налёт	Любое количество мягкого белого налёта, определяемого зондом на поверхности коронки зуба, в межзубных промежутках или придесневой области
2	Кровоточивость	Видимое невооружённым глазом кровотечение при лёгком зондировании зубодесневого желобка
3	Зубной камень	Любое количество твёрдых отложений (зубного камня) в поддесневой области зуба
4	Карман	Десневой и пародонтальный карман, определяемый зондом
5	Подвижность зуба	Патологическая подвижность зуба II–III степени

$$\text{КПИ} = \frac{\text{сумма кодов}}{\text{количество зубов (обычно 6)}}$$

Интерпретация КПИ: 0,1–1,0 – риск заболевания, 1,1–2,1 – лёгкая степень поражения, 2,1–3,5 – средняя степень, 3,6–5,0 – тяжёлая степень поражения.

Для оценки гигиенического состояния полости рта использовался **индекс гигиены (ИГ) по Фёдорову – Володкиной** в модификации Пахомова [168], учитывающий площадь зубного налёта на вестибулярной поверхности 16, 11, 21, 26, 36, 33, 32, 31, 41, 42, 43, 46 зубов. Окрашивание проводилось раствором Шиллера – Писарева: 1 балл – окрашивание отсутствует, 2 балла – окрашивание 1/4 поверхности коронки зуба, 3 балла – окрашивание 1/2 поверхности коронки зуба, 4 балла – окрашивание 3/4 поверхности коронки зуба.

$$\text{ИГ} = \frac{\text{сумма баллов}}{12 \text{ зубов}}$$

Оценка гигиенического состояния полости рта характеризовалась с помощью полученных результатов: 1,1–1,5 – «хорошо»; 1,6–2,0 – «удовлетворительно»; 2,1–2,5 – «неудовлетворительно»; 2,6–3,4 – «плохо»; 3,5–5,0 – «очень плохо».

### **2.2.6 Биохимические методы исследования**

В качестве материала для биохимических исследований использовали сыворотку, плазму крови и гемолизат. Забор крови для исследования производился у пациентов между 7 и 8 часами утра из кубитальной вены, натошак (спустя 12 часов после последнего приёма пищи). Все биохимические исследования были выполнены в лаборатории патофизиологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (руководитель – д.б.н. Л. А. Гребёнкина), лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (руководитель – д.м.н. проф. Л. Ф. Шолохов).

Определяли уровень кортизола в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Определяли концентрацию глюкозы в сыворотке крови натошак глюкозооксидазным методом с помощью наборов Новоглюк-К, М; применялся ферментативный колориметрический метод определения уровня АлАТ, АсАТ, общего холестерина (ХС), триацилглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)) с помощью анализатора фотометр BTS-330. Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда:

$$ХСЛПНП = \text{Общий ХС} - (ХС-ЛПВП + ТГ/2,2)$$

Для ориентировочной оценки концентрации ХС ЛПОНП используется показатель ТГ/2,2, если концентрация ТГ выражена в ммоль/л (или ТГ/5, если концентрация выражена в мг/100 мл). Также был вычислен коэффициент атерогенности (КА) – интегральный показатель, который позволяет оценить риск развития атеросклероза сосудов, по следующей формуле:  $КА = (ОХ-ЛПВП)/ЛПВП$ . Нормальным считалось значение КА до 3 усл. ед.

Результаты показателей оценивались с учётом общепринятых норм. При определении пороговых уровней липидов и глюкозы ориентировались на критерии, предложенные педиатрической группой IDF (International Diabetes Federation – Международная Федерация Диабета) в 2007 г [360]. Гиперхолестеринемия констатировалась при уровне холестерина  $\geq 5,2$  ммоль/л, гипертриглицеридемия – при содержании триглицеридов  $\geq 1,70$  ммоль/л, гиполипопротеинемия высокой плотности – при содержании ЛПВП  $< 1,03$  ммоль/л, гиперлипопротеинемия низкой плотности – при содержании ЛПНП  $\geq 3,36$  ммоль/л, гипергликемия – при содержании глюкозы натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л.

### **Определение субстратов, продуктов ПОЛ и компонентов системы АОЗ**

Интенсивность процессов ПОЛ оценивали по содержанию первичных (диеновых конъюгатов, ДК) и вторичных (кетодиенов и сопряжённых триенов, КД и СТ) продуктов по методу И. А. Волчегорского (1989) [52]. Содержание конечных ТБК-активных продуктов определяли в реакции с тиобарбитуровой кислотой флуориметрическим методом В. Б. Гаврилова с соавт. (1987) [54]. Оценку общей антиокислительной активности (АОА) проводили по методу Г. И. Клебанова с соавт. (1988) [117]. Определение концентраций  $\alpha$ -токоферола и ретинола проводили по методу Р. Ч. Черняускене с соавт. (1984) [270]. Содержание восстановленного и окисленного глутатиона (GSH и GSSG) определяли по методу Р. У. Hissin, R. Hilf (1976) [355], измерение активности супероксиддисмутазы (СОД) – методом Н. Р. Misra, I. Fridovich (1972) [396]. Измерения проводили на спектрофлюорофотометре «Shimadzu RF-1501» (Япония), состоящем из двух блоков: спектрофотометра UV-1650PC и спектрофлуориметра RF-1501.

**Субстраты с сопряжёнными ненасыщенными двойными связями (Дв. св.), ДК (диеновые конъюгаты), КД-СТ (кетодиены и сопряжённые триены) [52]**

Принцип метода основан на интенсивном поглощении конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов в области 220 нм (Дв. св.), 232 нм (ДК) и 278 нм (КД-СТ). Измерения производились на спектрофотометре СФ-56. Для расчёта ДК использовался молярный коэффициент экстинкции:

$K = 2,2 \times 10^5$  моль<sup>-1</sup> см<sup>-1</sup>. Содержание Дв. св. и КД-СТ выражали в усл. ед., ДК – в мкмоль/л.

#### **ТБК-активные продукты ПОЛ (малоновый диальдегид) [54]**

Метод основан на том, что при нагревании в кислой среде часть продуктов ПОЛ, относящихся к классу эндоперекисей, разлагается с образованием малонового диальдегида, связывание молекулы которого с двумя молекулами ТБК приводит к формированию окрашенного комплекса. Реакцию проводили под контролем внутреннего и внешнего стандарта, используя контрольный (0,2 мл дистиллированной воды вместо сыворотки) и стандартный (0,2 мл  $5 \times 10^{-6}$  М раствора 1,1,3,3-тетраметоксипропана («ICN») вместо сыворотки, что соответствует содержанию 1 нмоль МДА пробы) растворы. В каждой пробе регистрировали интенсивность флуоресценции при  $\lambda_{\text{возб}} = 515$  нм и  $\lambda_{\text{исп}} = 554$  нм на спектрофлуорофотометре Shimadzu RF-5000 (Япония). Концентрацию МДА выражали в мкмоль/л.

#### **Активность супероксиддисмутазы (СОД) [396]**

Метод основан на способности СОД тормозить реакцию аутоокисления адреналина при РН = 10,2. Реакцию в пробах, содержащих гемолизат эритроцитов, начинали добавлением адреналина. Измерение активности СОД проводили на спектрофлуорофотометре Shimadzu RT-5000 (Япония) при  $\lambda = 320$  нм. За условную единицу активности фермента принимали такое количество СОД, которое требовалось для ингибирования скорости аутоокисления адреналина на 50 %. Активность СОД выражали в усл. ед.

#### **Общая АОА (антиокислительная активность) крови [117]**

Для оценки АОА использовали модельную систему, представляющую собой суспензию липопропротеидов желтка куриных яиц, позволяющую оценить способность сыворотки крови тормозить накопление ТБК-активных продуктов в суспензии. ПОЛ индуцировали добавлением  $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ , причём контрольная проба не содержала плазмы крови. АОА определяли на спектрофотометре СФ-56 и выражали в усл. ед. оптической плотности.

### **Альфа-токоферол и ретинол [270]**

Этот метод предусматривает удаление веществ, препятствующих определению путём омыления проб в присутствии больших количеств аскорбиновой кислоты и экстракцию неомыляющихся липидов гексаном с последующим флуориметрическим определением содержания  $\alpha$ -токоферола и ретинола на спектрофлуорофотометре Shimadzu RF-5000 (Япония). В качестве внешнего стандарта используются: DL- $\alpha$ -токоферол фирмы «Serva» и all-trans-retinol фирмы «Sigma». При этом  $\alpha$ -токоферол обладает интенсивной флюоресценцией с максимумом возбуждения при  $\lambda = 294$  нм и излучения при  $\lambda = 330$  нм; ретинол – при  $\lambda = 335$  нм и  $\lambda = 460$  нм. Содержание  $\alpha$ -токоферола и ретинола выражали в мкмоль/л.

### **Восстановленный и окисленный глутатионы [355]**

Суть метода заключается в способности восстановленного глутатиона (GSH) специфично реагировать с ортофталевым альдегидом при  $\text{pH} = 8.0$  и образованием флуоресцентного продукта, который может быть активирован при 350 нм с пиком эмиссии при 420 нм. Определение окисленного глутатиона (GSSG) проводили аналогично с ортофталевым альдегидом флуориметрическим методом, но в более щелочной среде ( $\text{pH} = 12$ ). Кроме того, для предотвращения окисления GSH в GSSG в пробы добавлен N-этилмалеинит. Условия регистрации флуоресценции были идентичны. Измерения проводились на спектрофлуорофотометре Shimadzu RF-5000 (Япония) при  $\lambda_{\text{ex}} = 350$  нм и  $\lambda_{\text{em}} = 420$  нм. Концентрацию GSH и GSSG выражали в ммоль/л.

#### ***2.2.7 Характеристика экспериментального материала***

В связи с использованием «модельных» животных, которые в той или иной степени воспроизводили дизадаптивные реакции, происходящие в условиях развития АГ и заболеваний зубочелюстной системы, возникает вопрос о возможности экстраполяции полученных результатов на человеческую популяцию. Наиболее адекватным образцом для экспериментального воспроизведения дизадаптивного состояния АГ могут являться крысы, которые



по ряду своих биологических свойств удовлетворительно отвечают поставленным нами научным задачам.

Экспериментальной моделью в данном исследовании послужила линия гипертензивных крыс НИСАГ (ISIAH) (Inherited Stress-Induced Arterial Hypertension – наследственная индуцированная стрессом артериальная гипертензия). Крысы данной линии селекционированы на патологию в виде повышения артериального давления на эмоциональный стресс из аутбредных крыс Вистар и отличаются от них по ряду физиологических и поведенческих признаков. Линия крыс НИСАГ с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией как модель артериальной гипертензии была получена в Институте цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск). Для взрослых крыс-самцов линии НИСАГ характерно высокое АД в покое и, особенно, в условиях эмоционального стресса.

Исследования проведены на молодых (2,5–3 мес.) половозрелых крысах-самцах нормотензивной линии WAG (Wistar Albino Glaxo) и стресс-чувствительной гипертензивной линии НИСАГ (ISIAH), массой 200–220 г, сопоставимых по возрасту и содержащихся в одинаковых условиях. Экспериментальная часть проведена на базе ЦКП «SPF-виварий» Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» СО РАН (г. Новосибирск). Животных содержали в условиях лабораторного вивария в стандартных пластмассовых клетках при естественном освещении, свободном доступе к воде и пище (питание натуральным кормом в количестве, соответствующем суточным нормам).

Исследование выполнено в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и научных целях (Страсбург, 1986) [86]; «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ СССР № 775 от 12.08.1977 г.) [254], «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (2005 г.) [260] и «Правилами надлежащей лабораторной практики» (приказ МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 199н) [181].

Для неинвазивного измерения артериального давления (АД) был использован анализатор результатов мониторинга АД у крыс модели MLU/4С. Животное помещали в специальный контейнер-фиксатор, на основание хвоста надевали окклюзионную манжету (O-cuff, Occlusion-cuff), ниже на хвостовой артерии фиксировали пьезоэлектрический датчик. Запись АД производили в течение 2 минут. Анализировали систолическое (САД), диастолическое (ДАД) АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Средние гемодинамические показатели у нормотензивных крыс составляли: ЧСС – 350–450 уд./мин, сАД/дАД – 129/91 мм рт. ст., что соответствует данным литературы.

Дизайн экспериментального исследования состоял в моделировании двух режимов стресса – острого и хронического.

**I. Острый стресс включал две стадии (стадия «тревоги» и «резистентности»):**

1. Стадия «тревоги» – однократная 3-часовая иммобилизация крыс WAG и НИСАГ проводилась на спине при помощи жёсткой фиксации конечностей. Через 39–42 часа с момента 3-часовой однократной иммобилизации забирали кровь путём быстрой декапитации и гистологический материал.

2. Стадия «резистентности» – на 7-е сутки с момента 3-часовой однократной иммобилизации забирали кровь путём быстрой декапитации и гистологический материал.

**II. Хронический стресс или режим «Стресса повседневной жизни»** моделировали по методике В. Э. Цейликман с соавт. (2000) путём 1-часовой иммобилизации (при помощи жёсткой фиксации конечностей животного на спине) с интервалом 72 часа между отдельными стрессорными эпизодами, что затрудняло развитие привыкания и каждое новое воздействие содержало определённый элемент внезапности [22]. Иммобилизация производилась на 1-й, 5-й, 9-й и 13-й день опыта. На 13-й день опыта забирали кровь путём быстрой декапитации и гистологический материал.

Интенсивность процессов ПОЛ оценивали по содержанию субстратов с ненасыщенными двойными связями (Дв. св.), продуктов – ДК, КД-СТ, а также

содержанию ТБК-активных продуктов. О состоянии системы антиоксидантной защиты (АОЗ) судили по общей антиокислительной активности (АОА) крови, по содержанию её компонентов –  $\alpha$ -токоферола и ретинола, активности супероксиддисмутазы (СОД), содержанию восстановленного и окисленного глутатионов (GSH и GSSG). Методики определения приведены выше.

### ***2.2.8 Гистологические методы исследования***

Для гистологического исследования после забоя животных брали кусочки нижней и верхней челюстей с резцами и молярами, фиксировали в нейтральном 10% растворе формалина. Декальцинация кусочков проводилась в растворе азотной кислоты в течение 3–5 суток.

#### **Изготовление и окрашивание срезов**

Проводка материала выполнялась в автомате для вакуумной проводки фирмы «Sacura», Япония. Заливка в модульной системе заливки парафином Tissue-Tek® TEC™ 5 фирмы «Sacura» (Япония). Резка стандартных серийных срезов толщиной 5 мкм проводилась на полуавтоматических роторных микротоммах SM-502 фирмы «Microm» (Германия) с использованием одноразовых ножей аппаратной проводки фирмы «Sacura» (Япония). Окраска срезов и покрытие срезов на предметных стёклах покровными стёклами осуществлялась вручную. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, и пикрофуксином по методу Ван-Гизона для выявления волокон соединительной ткани.

#### **Микроскопическое исследование материала**

Микроскопическое и морфометрическое исследования проводилось в светооптическом микроскопе Axio Scope A1 (Carl Zeiss, Германия) при увеличении  $\times 40$ ,  $\times 100$ ,  $\times 400$ ,  $\times 600$  и включало детальное описание всех изменений тканей зуба и пародонта. Давалась подробная характеристика изменениям сосудов пульпы и пародонта (состояние просвета сосудов, кровенаполнение, состояние эндотелия), оценивались изменения тканей пульпы и пародонта, состояние одонтобластов.

Оценка состояния зубочелюстной системы производилась по ряду количественных критериев периодонта и пульпы – площади (в %) сосудов периодонта и пульпы, площади (в %) соединительной ткани периодонта и пульпы, толщине эндотелия сосудов ( $\text{мкм}^2$ ) периодонта и пульпы, общему количеству фибробластов и одонтобластов в поле зрения (ед. в поле зрения).

Эксперименты проведены в соответствии с этическими нормами и рекомендациями по гуманизации работы с лабораторными животными [130], отражёнными в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) [86].

### ***2.2.9 Статистические методы***

Статистический анализ проводили с помощью пакета статистических и прикладных программ STATISTICA 7.0 Stat-Soft Inc., США [83, 176].

Для определения близости к нормальному закону распределения количественных признаков использовали визуально-графический метод и критерии согласия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро – Уилка. Проверка равенства генеральных дисперсий осуществлялась с помощью критерия Фишера (F-test). Вследствие того, что выборка характеризовалась преимущественно неправильным распределением, оценку различий количественных показателей между изучаемыми группами проводили непараметрическими методами статистического анализа для независимых выборок с использованием критериев Манна – Уитни (Mann – Whitney, U-test), Вальда – Вольфовица (Wald – Wolfowitz Runs Test, W-W test) и Колмогорова – Смирнова (Kolmogorov – Smirnov Two-Sample Test, K-S test). Для сравнения групп по количественным признакам использовали непараметрический критерий Крускала – Уоллиса, по качественным – тест  $\chi^2$ , или, при малой численности групп, точный критерий Фишера. Для попарного сравнения групп при условии нормального распределения количественной переменной применяли тест Ньюмена – Кейлса. Для оценки наличия значимых ассоциаций

между переменными применяли унивариантный и множественный логистический регрессионный анализ. Приводили описательные статистики: среднее, стандартное отклонение, медиану, 25-й и 75-й перцентиль. Для анализа внутригрупповой взаимосвязи количественных признаков применяли корреляционный анализ Спирмана. Для классификации полученных результатов, оценки качества классификации и выбора наиболее информативных признаков были использованы многофакторные анализы: кластерный (для проведения кластерного анализа использован метод К-средних, K-means) и дискриминантный (с вычислением квадратов расстояний Махаланобиса). Различия сравниваемых показателей считали значимыми при  $p < 0,05$  [60].

## **ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **3.1 Общеклиническая характеристика и состояние соматического здоровья подростков, включённых в исследование**

Артериальная гипертензия (АГ) является распространённой медико-социальной проблемой и рассматривается как основной фактор риска развития болезней сердечно-сосудистой системы, при этом во взрослой популяции её частота составляет 30–45 % и около 11,2 % среди подростков. Многочисленными исследованиями показано, что истоки возникновения АГ взрослых следует искать в детском и подростковом возрасте, однако многие аспекты этой проблемы в данный возрастной период остаются недостаточно изученными [3, 152, 183, 202].

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что в последние годы отмечается рост частоты АГ среди детей и подростков. По материалам популяционных исследований, проведённых в разные периоды времени в нашей стране, распространённость повышенного артериального давления в детском и подростковом возрасте варьирует от 2,4 до 18 % [70, 204, 227, 280, 431]. По данным эпидемиологических исследований, у детей до 10 лет с артериальной гипертензией доля эссенциальной гипертензии составляет 10 %, доля вторичной (симптоматической) – 90 %. Среди подростков до 15 лет доля эссенциальной гипертензии составляет уже 35 %, в возрасте до 18 лет – 80 % [203].

Известно, что подростковый возраст – переходный период, характеризующийся полисистемными изменениями всех органов, становлением гормонального фона, появлением новых нейрогуморальных регуляций. При этом на фоне происходящих изменений в организме проявляются функциональные нарушения различных органов и систем [17, 146, 147, 150]. Поэтому, именно в подростковом возрасте АГ представляет наиболее актуальную проблему и

вызывает интерес педиатров и детских кардиологов к вопросам диагностики, лечения и профилактики [151, 216].

Так, нарушения нейровегетативных и эндокринных влияний при АГ проявляются характерными изменениями центральной и региональной гемодинамики, среди которых наиболее неблагоприятными для трофики тканей являются повышение периферического сопротивления резистивных сосудов, замедление скорости кровотока, нарушения венозного оттока. В настоящее время АГ является потенциально контролируемым состоянием, но высокая частота её коморбидности требует мультидисциплинарного рассмотрения данного заболевания.

Хорошо изучены и нашли активное применение в работе с пациентами ассоциации АГ с нарушением липидного и углеводного обмена, ожирением, однако вместе с тем проблема коморбидности АГ и болезней полости рта привлекла внимание исследователей сравнительно недавно.

Долгое время в медицине доминировало представление о стоматологических заболеваниях как о локальной патологии. В настоящее время проведённые исследования меняют парадигму взглядов и прослеживается иная концепция, согласно которой существует очевидное взаимовлияние соматической и стоматологической патологии [231, 304]. Это продиктовано высокой частотой встречаемости стоматологических заболеваний в популяции. В частности, выявлено, что нарушения в системе микроциркуляторного русла в регионе головы и шеи влияют на трофику тканей зубочелюстной системы, что способствует более активному протеканию патологических процессов в пародонте и твёрдых тканях зубов [145]. В опубликованных результатах National Health and Nutrition Examination Survey (2009–2014) показано, что наличие пародонтального воспаления у пациентов с диагнозом АГ сопряжено с худшим профилем АД на фоне антигипертензивной терапии. Большинство работ, изучающих связь АГ и заболевания полости рта, включают взрослых пациентов, здоровье которых отягощено множественной коморбидностью, что существенно затрудняет отслеживание и интерпретацию выявленных результатов. Вместе с тем,

исследования в подростковой когорте представляют уникальную возможность изучения раннего патогенеза заболеваний, формирования тех или иных патологических ассоциаций, что является важным для определения оптимального времени для проведения профилактических мероприятий.

Для проведения исследования по выявлению ассоциации АГ и стоматологических заболеваний нами были сформированы две группы сравнения из общей выборки обследованных подростков. Группы формировались таким образом, чтобы каждому подростку с АГ (случай) соответствовал подросток в группе контроля того же идентичный по полу, возрасту и стадии полового развития (контроль), и соответствовали всем критериям включения/исключения. Численность групп после формирования составила 65 человек.

На первом этапе нами проведён сравнительный анализ отдельных клинических характеристик подростков с диагнозом АГ по сравнению с контрольной группой. Полученные данные представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Сравнительная характеристика физического развития подростков с АГ и контрольной группы

№	Показатель	Основная группа (подростки с АГ) (n = 65)	Контрольная группа (n = 65)	MU
1.	Мальчики, абс. (%)	38 (58,5)	38 (58,5)	
2.	Возраст, лет	14,3 ± 2	14,3 ± 2	
3.	Рост, см	168,3 ± 11,8	163,8 ± 10,9	Z=2,1; <b>p = 0,033</b>
4.	Вес, кг	73,9 ± 20,4	60,2 ± 13,2	Z=3,8; <b>p = 0,0001</b>
5.	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26 ± 5,6	22,3 ± 3,4	Z=3,8; <b>p = 0,0002</b>
6.	SDS роста	1,14 ± 1,26	0,61 ± 1,06	Z=2,4; <b>p = 0,017</b>
7.	SDS ИМТ	1,51 ± 1,24	0,70 ± 0,98	Z=3,6; <b>p = 0,0001</b>



Таблица 6 (Продолжение)

№	Показатель	Основная группа (подростки с АГ) (n = 65)	Контрольная группа (n = 65)	MU
8.	Избыточный вес и ожирение, абс. (%), в т.ч.:	41 (63,1)	24 (39,3)	$\chi^2=7,1$ ; $p = 0,008$
8.1.	Избыточный вес, абс. (%)	13 (20)	20 (32,3)	$\chi^2=2,7$ ; $p = 0,103$
8.2.	Ожирение, абс. (%)	28 (43,1)	4 (6,4)	$\chi^2 = 22,2$ ; $p = 0,00001$
9.	САД <sub>оф</sub> , мм рт. ст.	126,6 ± 12,6	113,2 ± 7,4	Z = 3,9; $p = 0,00009$
10.	ДАД <sub>оф</sub> , мм рт. ст.	68,2 ± 7,82	71,7 ± 6,96	Z = 1,6; $p = 0,107$

Примечание: САД<sub>оф</sub> – систолическое артериальное давление офисное, ДАД<sub>оф</sub> – диастолическое артериальное давление офисное, SDS – Standard Deviation Score, MU – критерий статистической значимости Манна – Уитни.

Значимые различия между основной и контрольной группой были получены в отношении следующих показателей: линейный рост ( $p = 0,033$ ), вес ( $p = 0,0001$ ), ИМТ ( $p = 0,0002$ ), SDS роста ( $p = 0,017$ ) и ИМТ ( $p = 0,0001$ ), наличие ожирения ( $p = 0,00001$ ) и уровень САД при офисном измерении ( $p = 0,00009$ ). В целом, при оценке физического развития нами выявлено, что подростки с АГ имеют более высокий уровень его развития, чем подростки контрольной группы. Также выявлено, что среди них значимо большее число случаев избыточной массы тела и ожирения, чем у их сверстников с нормальным уровнем АД (в 63,1 % случаев против 39,3 % в группе контроля ( $\chi^2 = 7,1$ ,  $p = 0,008$ ), преимущественно за счёт преобладания ожирения (в 43,1 и 6,4 % соответственно,  $\chi^2 = 22,2$ ,  $p = 0,00001$ ).

Далее нами был проведён анализ сопутствующих заболеваний у подростков в группе с АГ в сравнении с группой контроля. Результаты занесены в Таблицу 7.

Таблица 7 – Структура сопутствующих заболеваний у подростков в основной (АГ) и контрольной группе (КГ) (абс; %)

№	Показатель	АГ (n = 65) абс.	%	КГ (n = 65) абс.	%	p
<b>1. Класс X Болезни органов дыхания МКБ 10</b>						
1.	Патология ЛОР-органов, всего:	22	33,8	14	21,5	0,057
1.2.	Ринит аллергический или вазомоторный (J30)	10	15,4	8	12,3	0,679
1.3.	Искривление носовой перегородки (J35.0), из них:	8	12,3	4	6,2	0,217
	С нарушением носового дыхания	2	3,0	1	1,5	0,614
1.4.	Гипертрофия небных миндалин (J35.1)	3	4,6	2	3,0	0,718
1.5.	Хронический тонзиллит (J35.0)	8	12,3	1	1,5	0,013
1.6.	Бронхиальная астма (J45)	1	1,5	1	1,5	-
<b>2. Класс XIII Болезни костно-мышечной системы МКБ 10</b>						
2.	Болезни костно-мышечной системы	5	7,7	1	1,5	0,041
2.1.	Сколиоз (M41)	4	6,2	1	1,5	0,124
2.2.	Воронкообразная деформация грудной клетки (Q 67)	1	1,5	0	-	-
2.3.	Продольное плоскостопие (Q66.6)	1	1,5	0	-	-
<b>3. Класс XIV Болезни мочеполовой системы МКБ 10</b>						
3.1.	Хронический пиелонефрит (N11.0)	2	3,0	1	1,5	0,614
3.2.	Нефроптоз I степени (N28)	1	1,5	1	1,5	-
3.3.	Нарушение менструального цикла(N92)	3	4,6	0	-	-
<b>4. Класс VII Болезни органов пищеварения МКБ 10</b>						
4.	Хронический гастродуоденит (K29)	3	4,6	1	1,5	0,214
<b>5. Класс VII Болезни глаза и его придаточного аппарата МКБ 10</b>						
5.1.	Миопия (H52.1)	8	12,3	2	3,0	0,032
5.2.	Гиперметропия (H52.1)	1	1,5	0	-	-
<b>6. Класс XII Болезни кожи и подкожной клетчатки МКБ 10</b>						
6	Дерматит	1	1,5	1	1,5	-
<b>7. Класс IX Болезни системы кровообращения МКБ 10</b>						
7.	Атриовентрикулярная блокада II (I44)	1	1,5	0	-	-

Примечание: n – число наблюдений; p – статистическая значимость различий между группами (критерий  $\chi^2$ ).

Было отмечено, что из всего многообразия сопутствующей патологии у подростков с АГ наиболее часто встречался хронический тонзиллит (8 (12,3 %) и 1 (1,5 %),  $p = 0,033$ ). Можно предположить, что наличие хронического очага инфекции ведёт к изменению реактивности организма (повышение реактивности  $\alpha$ -адренергических структур сосудистой стенки), а также вызывает интоксикацию, дающую невротические нарушения, может внести определённый вклад в развитие АГ у подростка.

В целом, представленные нами данные о состоянии соматического здоровья обследуемых групп, согласуются с проведёнными ранее исследованиями среди подростков с данной патологией, выявившими, что АГ часто сопровождается высоким индексом массы тела и ожирением, распространённость которого при повышенном АД в детской популяции составляет до 30 % [17, 177, 430].

### **3.2 Стоматологическое здоровье подростков с артериальной гипертензией и контрольной группы**

Несмотря на то, что этиологические факторы развития кариеса зубов и заболеваний пародонта изучались длительный период времени, парадигма стоматологии лишь в последнее время стала склоняться не только к учёту коморбидных и полиморбидных состояний у пациентов стоматологического профиля, но и к интерпретации их как постоянного и важного звена в непрерывной цепи стоматологической и соматической патологии.

Как было отмечено ранее, АГ сопровождается многочисленными полисистемными нарушениями, снижением иммунитета, ранним возникновением атерогенных сдвигов, значительным дисбалансом нейровегетативных и эндокринных влияний, существенными изменениями центральной и региональной гемодинамики, что в свою очередь может приводить к заболеваниям тканей зуба и пародонта, особенно в период их формирования в детском и подростковом возрасте [51, 71, 152].

Проведённое стоматологическое обследование подростков позволило сформировать представление о частоте встречаемости основных стоматологических заболеваний в исследуемых группах «случай – контроль», представленной в Таблице 8.

Таблица 8 – Частота встречаемости заболеваний зубочелюстной системы и уровень гигиены полости рта у подростков с АГ и в группе контроля (КГ)

№	Показатель	АГ ( <i>n</i> = 65) абс. (%)	КГ ( <i>n</i> = 65) абс. (%)	$\chi^2$	<i>p</i>
1	<b>Кариес зубов</b>				
1.1	Норма (интактный зубной ряд)	15 (23,1)	33 (50,8)	10,7	<b>0,001*</b>
1.2	Частота встречаемости кариеса зубов: в т.ч. степень активности	50 (76,9)	32 (49,2)	10,7	<b>0,001*</b>
	1-я степень активности кариеса	21 (32,3)	9 (13,8)	6,24	<b>0,012*</b>
	2-я степень активности кариеса	19 (29,2)	14 (21,5)	1,02	0,314
	3-я степень активности кариеса	10 (15,4)	9 (13,8)	0,06	0,804
2.	<b>Код ИГ:</b>				
	«Хорошо»	8 (12,3)	23 (35,4)	9,53	<b>0,002*</b>
	«Удовлетворительно»	29 (44,6)	28 (43,1)	0,03	0,860
	«Неудовлетворительно»	21 (32,3)	10 (15,4)	5,13	<b>0,024*</b>
	«Плохо»	7 (10,8)	4 (6,1)	0,89	0,344
3.	<b>Код КПИ</b>				
3.1.	Норма состояния тканей пародонта	9 (13,8)	27 (41,5)	12,45	<b>0,0004*</b>
3.2	Частота встречаемости заболеваний пародонта: в т.ч. степень заболевания.	56 (86,1)	38 (58,5)	12,45	<b>0,0004*</b>
	Риск заболевания	30 (46,1)	32 (49,2)	0,12	0,725
	Лёгкая степень	21 (32,3)	6 (9,2)	10,52	<b>0,001*</b>
	Средняя степень	5 (7,7)	0		0,058
4.	<b>Код РМА</b>				
4.1.	Норма состояния тканей десневого края.	33 (50,8)	40 (61,5)	1,53	0,216
4.2.	Частота встречаемости гингивита: в т.ч. степень заболевания.	32 (49,2)	25 (38,5)	1,53	0,216
	Лёгкая степень	20 (30,8)	23 (35,4)	0,31	0,576
	Тяжёлая степень	12 (18,5)	2 (3,1)		<b>0,009*</b>

Примечание: *n* – число наблюдений, *p* – статистическая значимость различий между группами (критерий  $\chi^2$ ); ИГ – индекс гигиены; КПИ – комплексный пародонтальный индекс; РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс, \* – статистически значимые различия между показателями двух групп.

Известно, что кариес зубов до сих пор остаётся одним из самых распространённых заболеваний у детей дошкольного и школьного возраста в России [6, 95, 101]. В этиологии и патогенезе кариеса зубов ведущую роль играет неудовлетворительная гигиена полости рта, образование зубной бляшки, наличие углеводного фактора. Наряду с местными факторами на развитие кариесогенной ситуации влияет и соматическое здоровье [27, 98, 290, 367]. Из наших исследований можно сделать вывод, что подростки с диагнозом АГ представляют группу риска по развитию кариозного процесса.

При оценке индекса интенсивности кариеса зубов в группах подростков выявлены следующие показатели: частота встречаемости интактного зубного ряда, характеризующегося индексом интенсивности кариеса КПУ = 0, в контрольной группе составила 50,8 %, что в 2,2 раза превышало показатель у подростков с АГ – 23,1 % ( $p = 0,001$ ) (Таблица 8). Соответственно, частота встречаемости кариеса зубов в группе подростков АГ была значительно выше таковой в группе контроля (76,9 % против 49,2 %,  $p = 0,001$ ). По степени активности кариозного процесса показатели распределились следующим образом: 1-я степень активности кариеса значительно чаще встречалась в группе подростков с АГ и составила 32,2 % случаев, что статистически значимо ( $p = 0,012$ ) превышало данный показатель контрольной группы, который был зафиксирован в 13,8 % случаев; частота встречаемости 2-й (субкомпенсированной) и 3-й (декомпенсированной) степени активности кариеса в группах контроля и АГ значимо не различалась и составила 21,5 % против 29,2 % ( $p = 0,314$ ) и 13,8 % против 15,4 % ( $p = 0,804$ ) соответственно. Таким образом, мы можем предположить, что подростки с АГ представляют группу наиболее уязвимую в плане появления и прогрессирования кариозной болезни.

Следует отметить, что гигиеническое состояние полости рта оказывает большое влияние на течение кариозного процесса и является одним из факторов заболеваний пародонта, что в свою очередь усугубляет стоматологическое здоровье, ассоциированное с неблагоприятным соматическим фоном. При оценке гигиенического состояния полости рта у обследуемых подростков получены

следующие результаты (Таблица 8): хорошее состояние полости рта выявлено в 35,4 % в контрольной группе, что в 2,8 раза превышало аналогичный показатель в группе с АГ – 12,3 % ( $p = 0,002$ ). Удовлетворительное состояние полости рта составило в контрольной группе 43,1 % и в группе АГ – 44,6 % ( $p = 0,860$ ). Неудовлетворительная гигиена полости рта в группе АГ была определена в 32,3 %, что статистически значимо отличалось от контрольной группы – 15,4 % ( $p = 0,024$ ). Индекс гигиены с критерием «плохо» зарегистрирован в группе АГ в 10,8 %, в контрольной группе – в 6,1 % ( $p = 0,344$ ). Исходя из этого, полученные результаты обосновывают необходимость профилактической работы, направленной на предупреждение возникновения и прогрессирования имеющихся стоматологических заболеваний в когорте подростков с АГ.

Заболевания тканей пародонта наряду с кариесом зубов относятся к числу наиболее часто встречающейся стоматологической патологии. Распространённость этих заболеваний у детей в возрасте до 10 лет составляет от 3 до 45 %, у подростков – от 50 до 100 % [37]. Пародонт наравне с мозгом, сердцем, почками является органом-мишенью для АГ [35]. Патологические изменения в нём и слизистой оболочке отмечаются при многих заболеваниях, сопровождающихся изменениями со стороны иммунной, сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем. В подростковом возрасте пародонт представлен уже сформированной, но ещё незрелой и неорганизованной структурой. Проявления заболеваний не так ярко выражены, как у взрослых и могут протекать бессимптомно, что способствует более позднему их выявлению и отсроченному проведению лечебных и профилактических мероприятий. Для раннего выявления изменений и заболеваний тканей пародонта в стоматологической практике используются различные пародонтальные индексы. Индекс КПИ (П. А. Леус, 1988) применяется при эпидемиологических и клинических исследованиях и наблюдениях во всех возрастных группах, за исключением случаев, когда зуб находится в стадии прорезывания и имеет несформированные ткани пародонта. Индекс эффективен в оценке начальных проявлений патологии и определении степени тяжести процесса, так как учитывает все возможные признаки воспаления, начиная от риска

заболеваний тканей пародонта (налёт на зубах) до развившейся патологии, сопровождающейся подвижностью зуба [155].

Сравнивая индексные показатели, полученные при обследовании тканей пародонта, мы показали, что подростки в контрольной группе в 3 раза чаще имеют здоровый пародонт, чем подростки с АГ (41,5 и 13,8 % соответственно,  $p = 0,0004$ ). И если число подростков, которых можно было отнести в группу риска по развитию заболеваний пародонта, было сопоставимым в обеих группах (49,2 % в группе контроля против 46,1 % у подростков с АГ,  $p = 0,725$ ), то клинически выраженный пародонтит у подростков с АГ наблюдался значительно чаще и включал лёгкие (кровоточивость десневого края и наддесневые минерализованные зубные отложения) и среднетяжёлые формы заболевания, проявляющиеся не только кровоточивостью и наличием минерализованных зубных отложений, но и наличием патологического кармана и минерализованных поддесневых зубных отложений, которые в группе контроля не диагностировались. Это позволяет предположить, что результаты нашего исследования подтверждают факт наличия заболеваний пародонта у подростков с АГ, которая проявляет себя как нарушение гемодинамического фактора и способствует более активному протеканию воспалительных и деструктивных процессов в тканях пародонта.

Необходимо подчеркнуть, что в детском возрасте заболевания пародонта носят в основном воспалительный характер и могут проявлять себя как гингивит. В нашем исследовании при анализе данных индекса гингивита РМА, который позволяет судить о продолжительности и тяжести воспаления, полученных при стоматологическом обследовании подростков с АГ и группы контроля, было выявлено, что 61,5 и 50,8 % подростков ( $p = 0,216$ ) соответственно имели «нормальный» папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс. Лёгкая степень воспаления дёсен примерно с одинаковой частотой регистрировалась в обеих группах (30,8 % у подростков с АГ против 35,4 % в группе контроля,  $p = 0,576$ ), в то время как у пациентов с АГ преобладало тяжёлое поражение десневого края ( $p = 0,009$ ) (Таблица 8). Возможно, лёгкие проявления гингивита можно рассматривать с позиции пубертатного возраста, для которого характерны

клинические изменения в полости рта, а выявленная большая часть пациентов с выраженным гингивитом на фоне АГ позволяет предположить, что воспалительный характер десневого края усугубляется нарушением системной гемодинамики.

Многочисленные зарубежные и отечественные исследования, в том числе и экспериментальные, демонстрируют влияние преморбидного фона на морфофункциональное состояние зубочелюстной области [121, 249, 345, 479]. В контексте современного представления «стомато-соматического здоровья» прослеживается междисциплинарный подход взаимосвязанных патологических состояний, что ещё раз подтверждает коморбидность патологии стоматологического и терапевтического профиля [268, 359, 412, 480]. Как показано ранее, у подростков с АГ значительно чаще, чем в группе контроля было диагностировано ожирение. По данным литературы установлено, что между ожирением и состоянием ротовой полости существуют сложные взаимосвязи: ожирение сопровождается рядом стоматологических заболеваний, а особенности функционирования органов полости рта, в свою очередь, способствуют возникновению ожирения [139]. В исследованиях было установлено, что ожирение в подростковом возрасте влияет на минерализацию твёрдых тканей зуба, увеличивает риск развития кариеса. Установлено, что среди подростков с экзогенно-конституционным ожирением высока частота воспалительных заболеваний тканей пародонта (90,5 % – в возрасте 12 лет и 92,1 % – в возрасте 15 лет). Тесная сопряжённость детского ожирения и стоматологической патологии, с одной стороны, и ожирения и АГ – с другой обусловила необходимость применения многомерных методов статистического анализа.

Далее нами был проведён логистический регрессионный анализ для определения характера связи между наличием и тяжестью основных стоматологических заболеваний и АГ у подростков в унивариантных моделях и с коррекцией по наличию избыточной массы тела/ожирения и уровню гигиены полости рта. Для оценки наличия значимых ассоциаций между переменными применяли унивариантный и множественный логистический регрессионный



анализ. Было построено два вида регрессионных моделей. В первом из них тестировалась гипотеза о наличии связи между АГ и каждым из заболеваний полости рта. Во втором проверяли гипотезу о связи АГ с тяжестью клинических проявлений стоматологических заболеваний. В последнем случае стоматологические индексы (индекс активности кариеса, КПИ, РМА) были введены в модели как порядковые переменные. Модели множественной регрессии были скорректированы для статуса веса (нормальный вес, избыточный вес и ожирение) и индекса гигиены полости рта.

По результатам наших расчётов, представленных в Таблице 9, было выявлено, что наличие АГ у подростков, независимо от их веса, является значимым предиктором развития кариеса и пародонтита (в унивариантных моделях: ОШ = 3,4, ДИ [1,6–7,3],  $p = 0,001$  – для кариеса; ОШ = 4,4, ДИ [1,9–10,4],  $p = 0,001$  – для пародонтита, но не для гингивита – ОШ = 1,6, ДИ [0,8–3,1],  $p = 0,217$ . Значимость этой ассоциации сохранилась и в скорректированных моделях: ОШ = 3,0, ДИ [1,3–7,1],  $p = 0,012$  – для кариеса; ОШ = 3,9, ДИ [1,4–10,5],  $p = 0,007$  – для пародонтита. Таким образом регрессионный анализ показал существование значимых ассоциаций АГ с наличием заболеваний кариеса зубов и пародонтита, в то время как для гингивита такой связи показано не было.

Таблица 9 – Ассоциации АГ с наличием стоматологических заболеваний у подростков

№	Показатель	$\beta$	Ст. ош.	Wald	ОШ	95% ДИ	$p$ -level
<b>В унивариантных моделях</b>							
1.	Кариес зубов	1,2	0,38	10,3	3,4	1,6–7,3	0,001
2.	Пародонтит	1,5	0,44	11,5	4,4	1,9–10,4	0,001
3.	Гингивит	0,4	0,36	1,5	1,6	0,8–3,1	0,217
<b>С учётом наличия избыточной массы тела/ожирения и уровня гигиены полости рта</b>							
№	Показатель	$\beta$	Ст. ош.	Wald	ОШ	95% ДИ	$p$ -level
1.	Кариес зубов	1,1	0,44	6,3	3,0	1,3–7,1	0,012
2.	Пародонтит	1,4	0,51	7,2	3,9	1,4–10,5	0,007
3.	Гингивит	-0,2	0,46	0,2	0,8	0,3–2	0,636

Примечание:  $\beta$  – коэффициент регрессии; ст. ош. – стандартная ошибка; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

На следующем этапе нами были проведены расчёты для выявления связи АГ с тяжестью проявлений выявленных стоматологических заболеваний, учитывалась степень активности кариеса и степень тяжести проявлений пародонтита, также учитывалась степень тяжести гингивита. Регрессионный анализ, выполненный для всей группы подростков с АГ (Таблица 10), показал, что наличие данного заболевания является независимым предиктором тяжести заболеваний полости рта только в унивариантных моделях (в унивариантных моделях: ОШ = 1,4, ДИ [1,01–1,9],  $p = 0,045$  – для кариеса; ОШ = 3,4, ДИ [2–6],  $p = 0,0001$  – для пародонтита; ОШ = 1,8, ДИ [1,1–3],  $p = 0,031$  – для гингивита. В скорректированных моделях после учёта избыточного веса/ожирения, а также с учётом гигиенического состояния полости рта сохранилась значимость ассоциации АГ только с проявлениями тяжести пародонтита ОШ = 3,0, ДИ [1,6–5,6],  $p = 0,001$ .

Таблица 10 – Ассоциации АГ с тяжестью стоматологических заболеваний у подростков

№	Показатель	$\beta$	Ст. ош.	Wald	ОШ	95% ДИ	$p$ -level
<b>В унивариантных моделях</b>							
1.	Степень активности кариеса	0,3	0,17	4	1,4	1,01–1,9	0,045
2.	Степень тяжести пародонтита	1,2	0,28	18,9	3,4	2–6	0,0001
3.	Степень тяжести гингивита	0,6	0,27	4,7	1,8	1,1–3	0,031
<b>С учётом наличия избыточной массы тела / ожирения и уровня гигиены полости рта</b>							
№	Показатель	$\beta$	Ст. ош.	Wald	ОШ	95% ДИ	$p$ -level
1.	Степень активности кариеса	0,2	0,19	0,9	1,2	0,8–1,9	0,338
2.	Степень тяжести пародонтита	1,1	0,32	11,5	3,0	1,6–5,6	0,001
3.	Степень тяжести гингивита	0,1	0,71	0,2	1,2	1,6–2,3	0,657

Примечание:  $\beta$  – коэффициент регрессии; ст. ош. – стандартная ошибка; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Учитывая, что гигиеническое состояние полости рта является этиологическим фактором развития основных стоматологических заболеваний,

таких как кариес зубов и заболевания пародонта, в проведённом логистическом регрессионном анализе, который позволил определить характер связи между гигиеной полости рта и заболеванием АГ, выявлено, что неудовлетворительная гигиена полости рта, независимо от наличия избыточного веса/ожирения, ассоциирована с АГ у подростков (в унивариантных моделях: ОШ = 2,8, ДИ [1,3–5,9],  $p = 0,01$ ; в скорректированных моделях: ОШ = 3,7, ДИ [1,6–8,9],  $p = 0,003$ ).

Таблица 11 – Ассоциации АГ с гигиеническим состоянием полости рта у подростков

№	Показатель	$\beta$	Ст. ош.	Wald	ОШ	95% ДИ	p-level
<b>В унивариантных моделях</b>							
1.	Гигиена полости рта	1,01	0,39	6,7	2,8	1,3-5,9	0,01
<b>С учётом наличия избыточной массы тела / ожирения</b>							
	Показатель	$\beta$	Ст. ош.	Wald	ОШ	95% ДИ	p-level
2.	Гигиена полости рта	1,3	0,44	8,8	3,7	1,6-8,9	0,003

Примечание:  $\beta$  – коэффициент регрессии; ст. ош. – стандартная ошибка; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Полученные данные свидетельствуют о том, что подростков с артериальной гипертензией характеризуют неудовлетворительные показатели гигиены полости рта. Возможно предположить, что это является обоснованием для выделения подростков с АГ в группу, для которой необходимо проведение гигиенического воспитания и санитарного просвещения, индивидуальный подбор основных и дополнительных средств гигиены полости рта. Всё это диктует необходимость разработки системы профилактических действий, которые должны строиться на основании междисциплинарного подхода с активным участием специалистов соматического и стоматологического профиля.

Резюмируя проведённое исследование, считаем необходимым указать на тот факт, что мы впервые выявили значимую ассоциацию между АГ и кариесом зубов у подростков. Этиологическим фактором, а также фактором риска развития заболевания является зубной налёт как исход неудовлетворительной гигиены полости рта, избыточное потребление легкоусвояемых углеводов и ожирение.

Несмотря на то, что в нашем исследовании у 43,1 % подростков с АГ было выявлено ожирение и почти такое же количество имели неудовлетворительный и плохой уровень гигиенического состояния полости рта, многомерный анализ, скорректированный для этих конфаундеров, показал, что связь между АГ и кариесом зубов носила самостоятельный характер.

Также в нашем исследовании мы показали, что наличие значимой связи между пародонтитом и АГ выявляется уже в подростковом возрасте. Интерпретируя полученные результаты, мы можем говорить о том, что в данном возрасте связь между АГ и заболеваниями пародонта хотя и носит последовательный характер, но для развития не требует ярких клинических проявлений, поскольку в исследовании не было выявлено пародонтита тяжёлой степени.

Наличие гингивита у подростков не показало значимых связей с АГ. Это можно объяснить тем, что при гингивите поражение десневого края носит локальный характер, ограничиваясь только слизистой оболочкой, и имеет минимальные системные эффекты.

Таким, образом, в результате проведённого исследования в группах подростков идентичных по полу, возрасту, стадии полового созревания, но различающихся по основному соматическому заболеванию, в группе подростков с АГ частота встречаемости основных стоматологических заболеваний статистически значимо превышает таковую у подростков с нормальным уровнем АД. Полученные результаты свидетельствуют о том, что подростки с АГ представляют собой группу повышенного риска для формирования как кариеса, так и заболеваний пародонта. Учитывая сопряжённость пародонтального воспаления с частотой цереброваскулярных заболеваний, ишемической болезнью сердца, хроническими заболеваниями почек и формирования хронической почечной недостаточности, полученные результаты оправдывают включение стоматологического осмотра с обязательной оценкой состояния пародонта и определение гигиенического состояния полости рта как компонента синергического подхода к медицинскому сопровождению подростков с АГ,

направленному на снижение кардиоваскулярного риска в долгосрочной перспективе. Следовательно, для данных пациентов необходима разработка дополнительных профилактических мероприятий, направленных на предупреждение появления и прогрессирования имеющихся стоматологических заболеваний.

Это послужило основой для проведения дальнейшего углублённого исследования и изучения влияния АГ как фактора развития основных стоматологических заболеваний.

### **3.3 Ассоциация артериальной гипертензии и факторов кардиоваскулярного и кардиометаболического риска с заболеваниями пародонта**

По данным исследований, у детей и подростков с повышенным уровнем АД чаще, чем у их сверстников с нормальным АД, диагностируется ряд факторов сердечно-сосудистого и кардиометаболического риска: инсулинорезистентность, центральное ожирение, нарушение липидного обмена [438].

Как было отмечено ранее, заболевания полости рта, в свою очередь, оказывают значительное влияние на системное здоровье человека [249, 435]. Болезни пародонта и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) имеют много общих факторов риска: метаболический синдром, сахарный диабет, дислипидемия, АГ. Также в литературе имеются сведения, что пародонтит коррелирует с сердечно-сосудистыми нарушениями, вызванными атеросклерозом (инфаркт миокарда, аневризма аорты и т.п.) [300, 307, 362, 424, 464]. В исследованиях D'Aiuto F. (2004) продемонстрирована общность этиопатогенеза пародонтита и атеросклероза в отношении бактериального агента. Поэтому выявление ассоциированных факторов риска и их оценка у детей с АГ и заболеваниями пародонта являются одними из важных компонентов правильной тактики ведения таких пациентов [423].

В данной главе нами приведены результаты исследования, направленного на поиск значимых ассоциаций между состоянием пародонта, уровнем АД и

сопряжёнными факторами кардиоваскулярного и кардиометаболического риска в когорте подростков с повышенным уровнем АД. Для проведения исследования из общей выборки обследованных подростков с АГ была сформирована группа из 113 подростков, соответствующая критериям включения/исключения в основном исследовании.

Как было показано ранее, по результатам стоматологического обследования все подростки из данной группы с повышенным уровнем АД были разделены на три подгруппы в зависимости от величины КПИ. В первую группу ( $n = 27$ ) вошли подростки со здоровым пародонтом, во вторую – подростки с риском развития пародонтита ( $n = 49$ ), третья группа включала подростков с установленным диагнозом пародонтита лёгкой и средней степени тяжести ( $n = 37$ ). Сравнительная клиничко-anamнестическая характеристика групп приведена в Таблице 12.

Таблица 12 – Клиничко-anamнестическая характеристика подростков с разным состоянием пародонта

№	Показатель	Группа 1 ( $n = 27$ )	Группа 2 ( $n = 49$ )	Группа 3 ( $n = 37$ )	$p$
1.	Возраст, лет	$15,1 \pm 1,5$	$14,7 \pm 2,1$	$14,7 \pm 1,7$	0,701
2.	Пол, муж	23 (85,2)	35 (71,4)	21 (56,8)	0,048
3.	Место проживания, город	22 (81,5)	36 (73,5)	29(77,1)	0,827
4.	Отягощённый семейный анамнез:	23 (84)	36 (73,5)	28 (75,7)	0,593
4.1.	по ИБС	8 (29,6)	13 (26,5)	18 (48,6)	0,219
4.2.	по СД2	6 (22,2)	13 (26,5)	10 (27)	0,941
4.3.	по ожирению	11 (40,7)	18 (36,7)	18 (48,6)	0,505
5.	Наличие заболеваний, сопровождающихся нарушением носового дыхания	2 (7,4)	7 (14,3)	6 (16,2)	0,569
6.	Хронический тонзиллит	2 (7,4)	4 (8,2)	4 (10,8)	0,872
7.	Впервые выявлено повышение АД, лет	$13,5 \pm 2,2$	$12,7 \pm 2,6$	$12,5 \pm 2$	0,212
8.	Длительность заболевания, лет	1 (0,2; 2)	1 (0,5; 3)	2 (1; 3)	0,169
9.	Рост, см	$173,4 \pm 7,2$	$169,7 \pm 12,5$	$170,2 \pm 9,1$	0,217

Таблица 12 (Продолжение)

№	Показатель	Группа 1 ( <i>n</i> = 27)	Группа 2 ( <i>n</i> = 49)	Группа 3 ( <i>n</i> = 37)	<i>P</i>
10.	Вес, кг	77,2 ± 21,6	74,7 ± 19,6	76 ± 17	0,940
11.	ИМТ	25,6 ± 6,7	25,6 ± 5,4	26,2 ± 5,1	0,655
12.	SDS роста	1,6 ± 0,9	1,2 ± 1,3	1,3 ± 1,1	0,363
13.	SDS ИМТ	1,2 ± 1,4	1,4 ± 1,2	1,5 ± 1,3	0,696
14.	САД, мм рт. ст.	128,9 ± 11,7	129,7 ± 11,5	128,6 ± 8,7	0,982
15.	ДАД, мм рт. ст.	73,3 ± 8	72,8 ± 10,2	74,1 ± 6,6	0,529
16.	Стадия Таннера:				
16.1.	1-я	0	3 (6,4)	1 (2,9)	0,132
16.2.	2-я	1 (3,7)	3 (6,4)	1 (2,9)	
16.3.	3-я	3 (11,1)	1 (2,1)	2 (5,8)	
16.4.	4-я	10 (37)	18 (38,3)	18 (52,9)	
16.5.	5-я	13 (48,1)	22 (46,8)	12 (35,3)	
17.	Уровень гигиены полости рта:				
17.1.	«Хорошо»	6 (22,2)	9 (18,4)	8 (21,6)	0,175
17.2.	«Удовлетворительно»	12 (44,4)	22 (44,9)	11 (29,7)	
17.3.	«Неудовлетворительно»	8 (29,6)	16 (32,6)	12 (32,4)	
17.4.	«Плохо»	1 (3,7)	2 (4,1)	6 (16,2)	

Примечание: *n* – число наблюдений; *p* – статистическая значимость различий между группами (критерий Крускала – Уоллиса); АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; АД – артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; SDS – Standard Deviation Score; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД.

Из таблицы видно, что подростки во всех группах имели высокую степень семейной отягощённости по АГ, ИБС, сахарному диабету 2-го типа, ожирению, но без существенных различий между группами. По наличию фоновых заболеваний, которые могли бы способствовать развитию патологических процессов в слизистой оболочке ротовой полости, группы также были сопоставимы. Не выявлено значимых различий также по возрасту дебюта АГ и длительности заболевания, уровню физического и полового развития, и уровню АД при офисном измерении. Вместе с тем, сформированные группы значимо отличались по полу – в группе подростков с пародонтитом было больше девочек, чем в двух других группах (*p* = 0,048).

Как указано ранее, ССЗ следует рассматривать как цепь событий, вызванных многочисленными связанными и несвязанными между собой факторами риска. Данная цепь сердечно-сосудистых событий, определяя прогрессирование заболеваний, опосредована многочисленными метаболическими путями. При этом к стартовым, запускающим, факторам риска формирования сердечно-сосудистого континуума относят АГ, ожирение, нарушение углеводного обмена, дислипидемию [366, 437]. Указанные нарушения, тесно взаимодействуя в виде последовательных или дискретных событий, способны потенцировать друг друга.

Как уже было отмечено, установлена определённая взаимосвязь между заболеваниями пародонта и риском развития сердечно-сосудистой патологии [300, 307, 362, 424, 464, 469]. В систематическом обзоре Humphrey L. L. et al. [416] показано, что заболевания пародонта являются источником хронического воспаления и выступают в качестве независимого фактора риска возникновения ишемической болезни сердца (ИБС). Подобные ассоциации были продемонстрированы на выборках преимущественно лиц молодого возраста [376, 486]. Так, показано, что у молодых мужчин с пародонтитом риск развития ИБС примерно на 50 % превышает таковой у лиц со здоровым пародонтом, а вероятность смерти вследствие острого инфаркта миокарда на фоне ИБС – почти в 3 раза. Одним из возможных факторов, обуславливающих наличие данных ассоциаций, учёные назвали преимущественное потребление продуктов питания, бедных пищевыми волокнами с высоким гликемическим индексом, в виду трудности пережёвывания «грубой» пищи, степень которой коррелировала с тяжестью поражения пародонта, и, как следствие, развития таких факторов кардиометаболического риска, как ожирение, сахарный диабет и атеросклероз [401]. В своём исследовании Elter J. et al. [441] сообщили об увеличении риска ИБС у лиц со средней (ОШ 1,5) и тяжёлой (ОШ 1,8) степенью пародонтита. Jansson L. et al. [439] в крупномасштабном исследовании, проведённом в Швеции с участием 1393 человек, выявили независимую ассоциацию между выраженной деструкцией костной ткани пародонта более чем на 10 % и возрастом обследуемых (менее 45 лет), при этом был отмечен высокий риск смерти от осложнений ИБС (ОШ 2,7). Однако при внесении поправок



на пол и наличие никотиновой зависимости, риск фатального исхода для курящих мужчин до 45 лет оказался вдвое больше (ОШ 4,2). В перекрёстных исследованиях, проведённых среди пациентов с АГ, было выдвинуто предположение, что при АГ наличие у пациентов пародонтита может увеличить риск и степень поражения органов-мишеней [301, 422]. В исследовании Franek E. et al. [316] было показано, что при наличии патологии пародонта у пациентов с СД 2-го типа отмечается гипертрофия левого желудочка – увеличение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) на фоне повышения систолического и диастолического АД.

Учитывая выше изложенное, далее мы проанализировали количественные характеристики показателей эхокардиографии, липидного, углеводного и пуринового обменов, а также уровни печёночных трансаминаз у гипертензивных подростков в зависимости от наличия или отсутствия поражения пародонта. Результаты представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Количественные характеристики некоторых факторов кардиометаболического и кардиоваскулярного риска у подростков с повышением уровня АД в зависимости от состояния пародонта

№	Показатель	Группа 1 (n = 27)	Группа 2 (n = 49)	Группа 3 (n = 37)
1.	ММЛЖ, г	132,5 (109; 160)	127 (103; 146)	122(109; 162)
2.	ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	31,4 ± 8,2	30,1 ± 6,6	31,6 ± 7
3.	ОТС, см	0,32 ± 0,04	0,32 ± 0,04	0,33 ± 0,04
4.	ОХС, ммоль/л	4,2 ± 0,6	4,4 ± 0,8	4,2 ± 0,8
5.	ХС ЛПВП, ммоль/л	1,37 ± 0,3	1,43 ± 0,3	1,35 ± 0,2
6.	ТГ, ммоль/л	1,09 ± 0,4	1,01 ± 0,3	1,13 ± 0,4
7.	ХС ЛПНП, ммоль/л	2,32 ± 0,5	2,48 ± 0,7	2,35 ± 0,7
8.	КА	2,1 ± 0,8	2,1 ± 0,7	2,2 ± 0,8
9.	Глюкоза натощак, ммоль/л	4,9 ± 0,6	4,8 ± 0,6	5 ± 0,5
10.	Мочевая кислота, мкмоль/л	356 (318; 406,2)	335,3 (272,6; 396,8)	382,9 (315,9; 432)
11.	АлАТ, МЕд/л	17,5 (13,8; 25)	19,2 (15,5; 24,1)	20,1 (13; 29,3)
12.	АсАТ, МЕд/л	23,7 (21,4; 26,5)	25,9 (20,9; 29,3)	22 (19; 29,8)

Примечание: n – число наблюдений; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенок; ОХС – холестерин общий; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды; КА – коэффициент атерогенности; АлАТ – аланинаминотрансфераза; АсАТ – аспаратаминотрансфераза.

Далее мы провели сравнительный анализ частоты встречаемости отдельных факторов кардиометаболического и кардиоваскулярного риска в исследуемых группах подростков, результаты которого продемонстрированы на Рисунке 1.

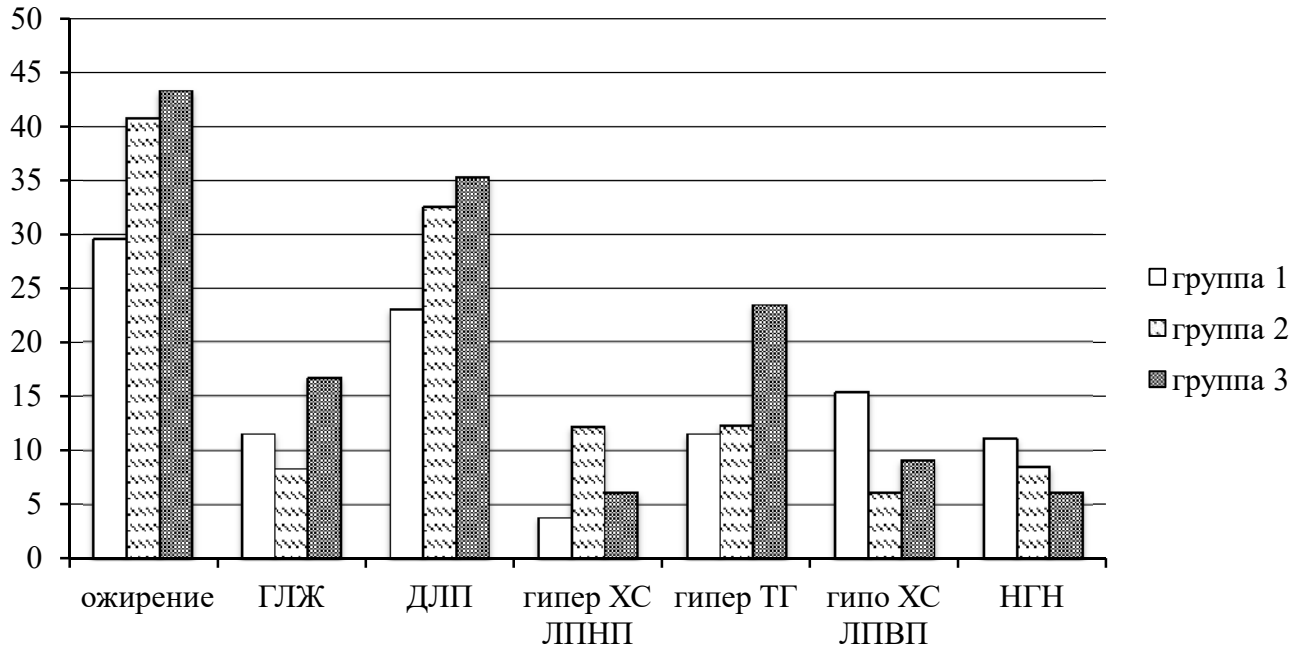


Рисунок 1 – Сравнительная частота отдельных факторов кардиометаболического и кардиоваскулярного риска в группах подростков с разным состоянием пародонта. ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ДЛП – дислипидемия; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды; НГН – нарушение гликемии натощак

Несмотря на то, что среднегрупповые значения большинства вышеуказанных показателей в целом не превышали нормативных значений, гипертрофия миокарда левого желудочка была установлена при эхокардиографии у 13 (11,5 %) гипертензивных подростков; нарушения липидного обмена были диагностированы у 34 (30,1 %) подростков с повышением уровня АД, нарушенная гликемия натощак – у 9 (8 %) больных. При сравнительном анализе частоты отдельных факторов кардиометаболического и кардиоваскулярного риска между исследуемыми группами подростков различий не показано (Рисунок 1).

Наличие ассоциаций между пародонтитом разной степени тяжести и повышенным уровнем АД было доказано в некоторых зарубежных исследованиях

[354, 365, 400, 414]. В пилотном исследовании, проведённом в Бразилии Vieira C.L. et al. (2011), у пациентов с тяжёлым пародонтитом по сравнению с пациентами с умеренно выраженным пародонтитом отмечены повышение уровня диастолического АД, более высокие значения холестерина, триглицеридов, глюкозы, скорости пульсовой волны, толщины комплекса «интима – медиа» сонных артерий [454]. После проведённой коррекции с учётом исключения традиционных факторов риска атеросклероза, подтверждена только связь между тяжёлым пародонтитом и уровнем диастолического АД (ОШ = 3,1; 95% ДИ: 1,1–8,5,  $p = 0,03$ ). В другом бразильском исследовании Vidal F. et al. [354] отмечены достоверные ассоциации АГ с тяжёлой формой хронического пародонтита (ОШ = 4,04; 95% ДИ: 1,92–8,49) и с распространённой формой хронического пародонтита (ОШ = 2,18; 95% ДИ: 1,04–4,56).

Можно предположить, что возможным патогенетическим механизмом, лежащим в основе вышеуказанных взаимосвязей, может являться развитие эндотелиальной дисфункции вследствие некоторых факторов, таких как системный ответ на местное воспаление, прямое действие микробных агентов на сосудистую стенку и повышение сосудистой жёсткости, влияние которых будет возрастать пропорционально степени тяжести патологического процесса в полости рта [335, 378, 422, 477]. Этиологическая роль пародонтита в формировании АГ также была подтверждена экспериментальным исследованием, в котором сообщалось о снижении повышенного уровня АД и других показателей кардиоваскулярного риска, включая уровень маркеров системного воспаления в плазме крови, артериальную жёсткость, в ответ на терапию заболеваний пародонта [400].

Как известно, офисное (разовое) измерение уровня АД не может дать полного представления о характере АГ, уровне АД и адекватности его снижения в ночное время, что имеет высокую значимость для дальнейшего прогноза развития серьёзных, а порой, и жизнеугрожающих изменений в органах-мишенях у лиц среднего и старшего возраста. Поэтому, для точной диагностики АГ необходима 24-часовая оценка уровня АД [382, 399, 483]. Однако в доступной литературе

не найдено данных об особенностях суточного профиля уровня АД при патологии пародонта в исследованиях среди детей и подростков, что определило дальнейшее направление нашего исследования в русле поиска ассоциаций пародонтита с факторами кардиоваскулярного риска при повышенном уровне АД в подростковом возрасте.

На Рисунке 2 представлены показатели уровня АД в различные периоды суток – во время бодрствования и во время ночного сна, полученные при проведении СМАД, у обследованных подростков в зависимости от состояния пародонта.

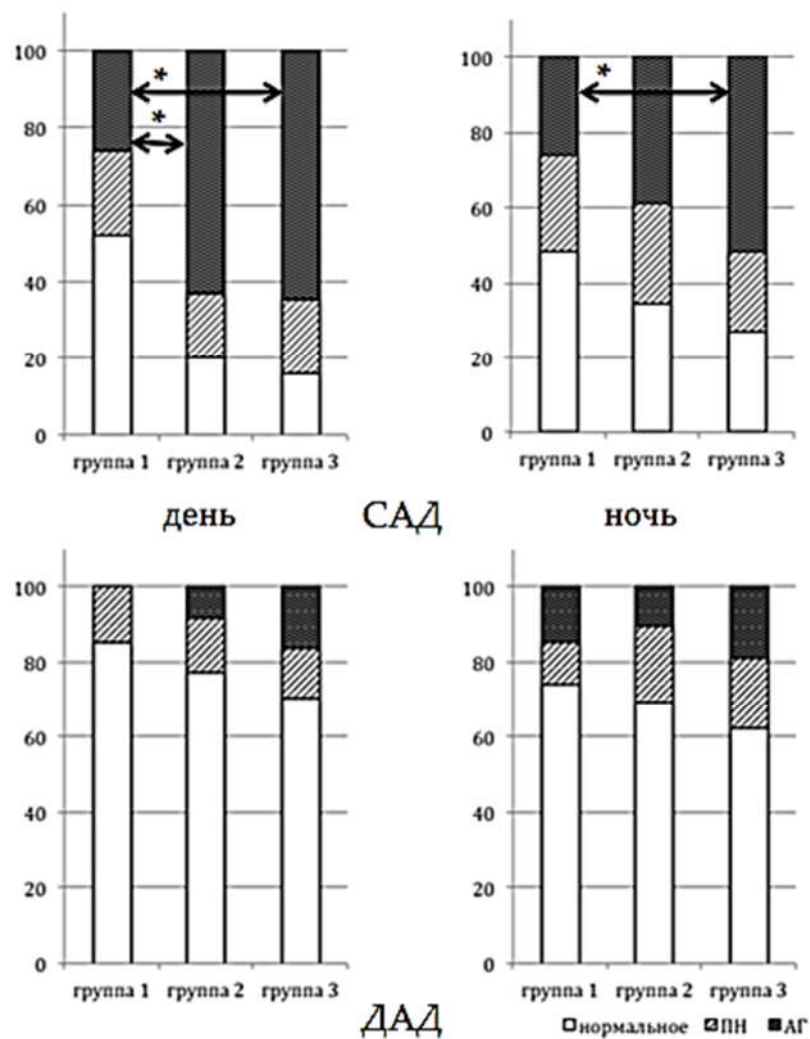


Рисунок 2 – Уровень АД в течение суток у подростков с разным состоянием тканей пародонта с учётом возраста, пола и роста.

ПН – повышенное АД; АГ – артериальная гипертензия

Так, АГ была верифицирована у 79 (69,9 %) подростков, повышенное АД – у 13 (11,5 %) и нормальный уровень АД в течение суток – у 21 (18,6 %) подростка. При этом установлено, что в группе подростков с пародонтитом было значительно больше больных с гипертензивными уровнями САД как в дневное, так и в ночное время ( $\chi^2 = 22,1$ ,  $p = 0,0001$  и  $\chi^2 = 7$ ,  $p = 0,03$  соответственно). В Таблице 14 представлены результаты сравнительного анализа показателей уровня АД в различные периоды суток – во время бодрствования и во время ночного сна, среднесуточные значения уровня АД и значения СИ, вариабельность АД в течение суток, полученные при проведении СМАД, у обследованных групп.

Таблица 14 – Особенности суточного профиля АД у подростков с разным состоянием пародонта

№	Показатель	Группа 1 (n = 27)	Группа 2 (n = 49)	Группа 3 (n = 37)	p*
<b>Сутки</b>					
1.	САД, мм рт. ст.	127,7 ± 8,3	131,8 ± 8,9	133,3 ± 8,2	<b>p<sub>1-3</sub> = 0,038</b>
2.	ДАД, мм рт. ст.	70,9 ± 4	72,1 ± 5,2	73 ± 5,5	p > 0,05
3.	СрАД, мм рт. ст.	89,8 ± 5	92,1 ± 5,6	93,1 ± 5,5	p <sub>1-3</sub> = 0,062
4.	ПАД, мм рт. ст.	56,9 ± 6,2	60,6 ± 8,4	60,2 ± 7,3	p <sub>1-3</sub> = 0,103
5.	ЧСС, уд. в мин	79,1 ± 12,8	80,4 ± 9,6	83,1 ± 7,8	p > 0,05
6.	ИВГ САД, %	33,3 ± 21,4	49,2 ± 21,2	57,2 ± 21,8	<b>p<sub>1-2</sub> = 0,005</b> <b>p<sub>1-3</sub> = 0,0002</b>
7.	ИВГ ДАД, %	11,8 ± 9	20,3 ± 14,6	24 ± 16,4	<b>p<sub>1-2</sub> = 0,021</b> <b>p<sub>1-3</sub> = 0,0003</b>
<b>День</b>					
1.	САД, мм рт. ст.	130,9 ± 8,2	135,5 ± 9,2	137 ± 8,1	<b>p<sub>1-2</sub> = 0,04</b> <b>p<sub>1-3</sub> = 0,021</b>
2.	ДАД, мм рт. ст.	73,4 ± 4,1	75,1 ± 5,3	76,4 ± 5,9	p <sub>1-3</sub> = 0,070
3.	ЧСС, уд. в мин	82,9 ± 11,5	84,5 ± 10,2	87,5 ± 8,2	p > 0,05
4.	ИВГ САД, %	36,1 ± 23,0	49,4 ± 21,4	58,9 ± 22,3	<b>p<sub>1-2</sub> = 0,013</b> <b>p<sub>1-3</sub> = 0,0002</b> p <sub>2-3</sub> = 0,073
5.	ИВГ ДАД, %	10 (4; 20)	15 (7; 27)	17 (10; 35)	p > 0,05
<b>Ночь</b>					
1.	САД, мм рт. ст.	114,3 ± 8,5	117,6 ± 8,1	119,2 ± 9,7	p <sub>1-3</sub> = 0,085
2.	ДАД, мм рт. ст.	58,8 ± 5,5	60,7 ± 6,1	60,5 ± 6,4	p > 0,05
3.	ЧСС, уд. в мин	62,9 ± 11,2	64,6 ± 9,1	66,3 ± 9,3	p > 0,05
4.	ИВГ САД, %	38,1 ± 24,3	47,3 ± 25,5	55,0 ± 31,7	<b>p<sub>1-3</sub> = 0,028</b>
5.	ИВГ ДАД, %	11 (7; 23)	14 (6; 25)	14 (5; 50)	p > 0,05

Таблица 14 (Продолжение)

№	Показатель	Группа 1 (n = 27)	Группа 2 (n = 49)	Группа 3 (n = 37)	p*
<b>Показатели вариабельности</b>					
1.	СИ САД, %	12,3 ± 4,1	13,5 ± 5	13 ± 4,8	p > 0,05
2.	СИ ДАД, %	19,4 ± 5,7	20,3 ± 7,4	20,5 ± 6,3	p > 0,05
3.	СИ ЧСС, %	24,8 ± 8,2	23,4 ± 7,1	24,1 ± 8,2	p > 0,05
4.	СтО САД <sub>дн</sub>	11,5 ± 2,3	12,4 ± 2,1	12,1 ± 2,3	p > 0,05
5.	СтО САД <sub>н</sub>	9,3 ± 3,3	9,6 ± 2,8	9,5 ± 3,1	p > 0,05
6.	СтО ДАД <sub>дн</sub>	9,5 ± 2	10,1 ± 2	10,5 ± 1,8	p <sub>1-3</sub> = 0,102
7.	СтО ДАД <sub>н</sub>	8,6 ± 2,6	7,6 ± 2,6	7,4 ± 1,5	p <sub>1-2</sub> = 0,064 p <sub>1-3</sub> = 0,072
8.	СтО ЧСС <sub>дн</sub>	14,8 ± 3,5	14,5 ± 3,3	13,9 ± 4,1	p > 0,05
9.	СтО ЧСС <sub>н</sub>	7,9 ± 3,5	7,5 ± 3,4	7,4 ± 3,1	p > 0,05
10.	КВ САД <sub>дн</sub>	8,7 ± 1,5	9,1 ± 1,3	8,6 ± 2	p > 0,05
11.	КВ САД <sub>н</sub>	8,1 ± 3	8,2 ± 2,2	8 ± 2,5	p > 0,05
12.	КВ ДАД <sub>дн</sub>	12,8 ± 2,1	13,4 ± 2,8	13,8 ± 2,8	p > 0,05
13.	КВ ДАД <sub>н</sub>	14 ± 3,7	12,7 ± 4,1	12,7 ± 3	p > 0,05

Примечание; n – число наблюдений, \* – с использованием критерия Крускала – Уоллиса для сравнения трёх групп и критерия Ньюмана – Кейлса для попарного сравнения; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; СрАД – среднее АД; ПАД – пульсовое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИВГ – индекс времени гипертензии; СИ – суточный индекс.

При анализе данных СМАД были обнаружены значимые межгрупповые различия значений САД в течение суток у подростков со здоровым и поражённым пародонтом ( $127,7 \pm 8,3$  мм рт. ст. против  $133,3 \pm 8,2$  мм рт. ст.,  $p = 0,038$ , соответственно).

При сравнительном анализе значений индекса нагрузки САД и ДАД за 24 часа у подростков трёх групп были показаны следующие значимые различия между:

- гипертензивными подростками (группа 1) и группой риска ( $33,3 \pm 21,4$  % против  $49,2 \pm 21,2$  %,  $p = 0,005$  по ИВГ САД, и  $11,8 \pm 9$  % против  $20,3 \pm 14,6$  %,  $p = 0,021$ , по ИВГ ДАД);

- между пациентами группы 1 и подростками с пародонтитом лёгкой и средней степени тяжести ( $33,3 \pm 21,4$  % против  $57,2 \pm 21,8$  %,  $p = 0,0002$  и  $11,8 \pm 9$  % против  $24 \pm 16,4$  %,  $p = 0,0003$ , соответственно).

При сравнении показателей ИВГ САД и ДАД во время бодрствования было установлено, что максимальное значение первого показателя отмечалось у пациентов с пародонтитом и значительно отличалось от показателей как при наличии здорового пародонта ( $58,9 \pm 22,3$  % против  $36,1 \pm 23,0$  %,  $p = 0,0002$ ), так и у лиц из группы риска ( $58,9 \pm 22,3$  % против  $49,4 \pm 21,4$  %,  $p = 0,013$ ). В то же время, статистически достоверных различий значений ИВГ ДАД в дневное время у обследуемых подростков не выявлено.

Следует отметить, что ИВГ САД, зарегистрированный во время ночного сна, значительно различался только у подростков с поражённым и здоровым пародонтом ( $55,0 \pm 31,7$  % против  $38,1 \pm 24,3$  %,  $p = 0,028$ , соответственно), а значения ИВГ ДАД не имели значимых различий между группами. При этом известно, что высокий уровень АД во время ночного сна независимо ассоциирован с такими кардиометаболическими факторами риска, как гипертрофия миокарда левого желудочка, атеросклероз, ИБС и повышенным риском смерти от их последствий [331, 361, 429].

Для оценки наличия значимых ассоциаций между переменными применяли унивариантный и множественный регрессионный анализ.

С помощью проведённого многофакторного регрессионного анализа определяли значимость ассоциаций показателей суточного профиля уровня АД с величиной КПИ. В качестве зависимой переменной выступали значения КПИ. В моделях множественной регрессии принимали во внимание пол, возраст, стадию полового созревания подростков и SDS ИМТ, а также был учтён индекс гигиены полости рта, поскольку для него была показана значимая ассоциация с КПИ в монофакторном анализе ( $\beta = 0,2$ ;  $p = 0,034$ ).

Также следует учесть, что ряд авторов предлагают рассматривать гигиеническое состояние полости рта в качестве независимого фактора риска АГ, так как доказано, что люди с плохим гигиеническим уходом за полостью рта имеют более высокую частоту АГ ещё до развития пародонтита [308]. Полученные результаты занесены в Таблицу 15.

Таблица 15 – Значимые и пограничные ассоциации состояния пародонта и параметров суточного профиля АД у подростков

№	Показатель	КПИ			КПИ (с учётом пола, возраста, SDS ИМТ, стадии Таннера, индекса гигиены полости рта)		
		$\beta$	ДИ	$p$	$\beta$	ДИ	$p$
1.	24-ч САД	0,23	0,003–0,04	<b>0,027</b>	0,42	0,02–0,06	<b>0,0001</b>
2.	24-ч ДАД	0,16	–0,01–0,127	0,127	0,19	–0,0002–0,07	0,063
3.	24-ч СрАД	0,22	0,002–0,07	<b>0,039</b>	0,31	0,02–0,08	<b>0,003</b>
4.	24-ч ПД	0,13	–0,01–0,04	0,204	0,26	0,005–0,05	<b>0,018</b>
5.	24-ч ЧСС	0,2	0,0001–0,04	0,051	0,14	–0,01–0,03	0,196
6.	24-ч ИВГ САД	0,38	0,01–0,02	<b>0,0001</b>	0,42	0,01–0,02	<b>0,0001</b>
7.	24-ч ИВГ ДАД	0,29	0,01–0,03	<b>0,003</b>	0,28	0,01–0,03	<b>0,004</b>
8.	САД день	0,23	0,004–0,04	<b>0,02</b>	0,41	0,02–0,06	<b>0,0001</b>
9.	ДАД день	0,2	0,0001–0,06	<b>0,048</b>	0,23	0,01–0,07	<b>0,019</b>
10.	ЧСС день	0,22	0,001–0,04	<b>0,036</b>	0,16	–0,005–0,03	0,144
11.	ИВГ САД день	0,36	0,01–0,02	<b>0,0001</b>	0,41	0,01–0,02	<b>0,0001</b>
12.	ИВГ ДАД день	0,23	0,002–0,02	<b>0,013</b>	0,25	0,004–0,02	<b>0,006</b>
13.	САД ночь	0,2	0,0001–0,04	<b>0,048</b>	0,3	0,1–0,05	<b>0,003</b>
14.	ИВГ САД ночь	0,26	0,002–0,01	<b>0,006</b>	0,26	0,002–0,01	<b>0,006</b>
15.	ИВГ ДАД ночь	0,15	–0,001–0,01	0,106	0,12	–0,003–0,01	0,220

Примечание: КПИ – комплексный периодонтальный индекс; СрАД – среднее АД; ПАД – пульсовое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИВГ – индекс времени гипертензии.

Как видно из таблицы, в унивариантных моделях степень тяжести пародонтита у гипертензивных подростков независимо ассоциирована с уровнем САД ( $\beta = 0,23$ ,  $p = 0,027$ ) и среднего АД ( $\beta = 0,22$ ,  $p = 0,039$ ), САД ( $\beta = 0,23$ ,  $p = 0,02$ ), ДАД ( $\beta = 0,2$ ,  $p = 0,048$ ) и ЧСС ( $\beta = 0,22$ ,  $p = 0,036$ ) в дневное и САД в ночное время ( $\beta = 0,2$ ,  $p = 0,048$ ), а также индексами нагрузки высоким САД в состоянии бодрствования и ночного сна. При этом она не имеет значимых ассоциаций с другими факторами кардиоваскулярного риска. При коррекции с учётом пола, возраста, SDS ИМТ, стадии Таннера и индекса гигиены полости рта дополнительно была показана значимая ассоциация между степенью поражения пародонта и пульсовым АД ( $\beta = 0,204$ ,  $p = 0,018$ ).



Таким образом, в ходе проведения нашего исследования был показан ряд независимых ассоциаций между повышенным уровнем АД и состоянием пародонта у гипертензивных подростков.

Результаты исследования свидетельствуют, что наиболее значимые предикторы сердечно-сосудистых заболеваний, такие как ожирение, гипертрофия миокарда левого желудочка, дислипидемия, нарушение гликемии натощак были выявлены у определённого процента больных, но не имели значимых различий по частоте встречаемости.

Связь между АГ и пародонтитом активно изучается в течение последних десятилетий. Интерес к проблеме коморбидной ассоциации этих заболеваний обусловлен их сопряжённостью с повышением кардиоваскулярного риска. В нашем исследовании, так же, как и во многих других, показано, что АГ и пародонтит связаны между собой, и эта связь тем сильнее, чем больше тяжесть пародонтального воспаления. Вместе с тем, исследований, сфокусированных на изучении данной проблемы у молодых людей и подростков очень немного. В поперечном исследовании Zeigler C. C. et al., включавшем 75 подростков с ожирением, показана значимая ассоциация между наличием пародонтальных карманов глубиной более 4 мм и уровнем диастолического АД при офисном измерении [410]. Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают факт наличия значимой связи между пародонтитом и АГ уже в подростковом возрасте. Это требует, с одной стороны, активного выявления пародонтита у подростков с АГ и, с другой, контроля АД у больных с имеющимся воспалением в пародонте.

Немаловажной находкой нашего исследования было то, что связь между АГ и поражением пародонта хотя и носит последовательный характер, но, очевидно, не требует для своего формирования ярких клинических проявлений, поскольку ни у одного подростка в нашей выборке не было диагностировано тяжёлого пародонтита. Мы не выявили значимых ассоциаций между АГ и наличием и тяжестью гингивита. В метаанализе когортных исследований, оценивающим риск развития инсульта в зависимости от состояния здоровья

полости рта, было показано, что этот риск повышают периодонтит и потеря зубов. В свете известной сопряжённости пародонтального воспаления с частотой цереброваскулярных заболеваний, ишемической болезнью сердца, хроническими заболеваниями почек и смертностью, полученные результаты оправдывают включение стоматологического осмотра с обязательной оценкой состояния пародонта и уровня гигиены полости рта как компонента синергического подхода к медицинскому сопровождению подростков с АГ, направленного на снижение кардиоваскулярного риска в долгосрочной перспективе.

Исходя из всего вышеизложенного, следует подчеркнуть, что имеющиеся в литературе данные и рассмотренные нами ассоциации между уровнем АД, факторами кардиоваскулярного и кардиометаболического риска и заболеванием пародонта в подростковом возрасте, обуславливают необходимость выяснения при сборе анамнеза возможных стоматологических жалоб и осмотра полости рта при курации пациентов с АГ врачами-педиатрами и кардиологами, а при их наличии – направление пациентов на консультацию и лечение к стоматологу.

С другой стороны, для повышения эффективности лечения болезней пародонта стоматологу целесообразно для уточнения имеющейся соматической патологии отправить подростка на консультацию и лечение к вышеуказанным специалистам. Только проведение ранних и активных лечебно-профилактических мероприятий тандемом интерниста и стоматолога позволит своевременно выявить у подростка имеющиеся факторы риска и предотвратить формирование сердечно-сосудистых осложнений при повышенном уровне АД. Проведённое обследование подростков с АГ на выявление стоматологических заболеваний и полученные результаты позволили предположить, что изменения в тканях зубочелюстной системы связаны с соматическим заболеванием, что повлекло за собой углублённое исследование, результаты которого представлены в следующей главе.

## **ГЛАВА 4 СОСТОЯНИЕ РЕГИОНАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ У ПОДРОСТКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

В настоящее время установлено, что сосудистое русло тканей пародонта (к нему относится комплекс тканей, имеющих генетическую и функциональную общность: периодонт, кость альвеолы челюсти, десна с надкостницей и ткани зуба) представлено мелкими артериями, артериолами, прекапиллярами, капиллярами, посткапиллярами, венулами, мелкими венами и артериоло-венулярными анастомозами [124]. Ширина просвета сосудов микроциркуляторного русла пародонта составляет от 2 до 200 микрометров. Вследствие обильной васкуляризации тканей и более тонкой поверхности сосудов, данная область представляется особенно благоприятным объектом для изучения, сравнимым по диагностической ценности с сосудами глазного дна. И если известно о том, что клиницисты могут выявить любое соматическое заболевание, сопровождающееся нарушением гемодинамики, по состоянию микрососудов глазного дна и сетчатки, то вполне резонно предположить, что исследование более доступной по сравнению с глазом микроциркуляции в тканях слизистой оболочки полости рта может дать не меньшее количество информации о состоянии организма больного. Получены важные результаты о влиянии АГ на сосуды тканей пародонта, что обусловлено общностью основных звеньев их патогенеза данных заболеваний.

Функциональное состояние сосудов тканей пародонта наиболее достоверно оценивается с помощью метода ультразвукового дуплексного сканирования, которая имеет ряд существенных для исследователя неоспоримых преимуществ: звуковой и визуальный контроль установки датчика в точке локации, возможность определения по форме кривой типа сосудов (артериальный или венозный), а по спектру – распределение частиц крови с разными скоростями по сечению исследуемого сосуда, оценка направления кровотока. Вследствие доказанного влияния АГ на сосудистое русло пародонта и с целью установления основных

причин данных изменений, нами представлялось интересным проведение анализа данных функционального состояния сосудов у подростков с диагнозом «артериальная гипертензия».

Состояние кровотока в сосудах пародонта определялось по данным количественного анализа доплеровских кривых и было основано на оценке усреднённой по времени максимальной величины скорости кровотока в систолу (*Vas*). Рассчитывали: индекс периферического сопротивления, или индекс резистивности (индекс Пурсело – *RI*), отражающий состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения; индекс пульсации (Гослинга – *PI*), отражающий упруго-эластические свойства артерий и снижается с возрастом; пульсовое давление – *PS*.

На *первом этапе* нами был проведён анализ функционального состояния микроциркуляторного русла тканей пародонта в общей группе подростков, больных АГ с заболеваниями зубочелюстной системы (Таблица 16). В качестве группы сравнения использованы данные подростков без АГ, но с наличием заболеваний зубочелюстной системы (группа сформирована по типу «случай – контроль»). Объединение юношей и девушек в общую группу было обусловлено отсутствием статистически значимых различий между показателями по гендерному признаку ( $p > 0,05$ ).

Было установлено, что группа подростков с АГ и заболеваниями зубочелюстной системы отличается от группы сравнения по основным сосудистым показателям – максимальной величине скорости кровотока в систолу (*Vas*) (в 1,12 раза выше ( $p = 0,0009$ ) значений группы сравнения), пульсовому давлению (*PS*) (в 1,11 раза ниже ( $p < 0,0001$ ) и индексу Пурсело (*RI*) (в 1,17 раза выше ( $p < 0,0001$ ) значений группы сравнения).

Таблица 16 – Показатели скорости кровотока в сосудах пародонта у подростков с АГ по данным ультразвуковой доплерографии ( $M \pm \sigma$ , Me, квантили (25 %–75 %))

Параметры	Группа сравнения ( $n = 65$ )	Группа подростков с АГ ( $n = 65$ )
<i>Vas</i>	$31,17 \pm 6,01$ 31,33 28,94–34,3	$35,00 \pm 5,77^*$ 38,02 32,06–38,9
<i>PS</i>	$100,71 \pm 11,87$ 98,39 95,62–102,18	$90,86 \pm 10,46^*$ 89,00 82,02–98,38
<i>PI</i>	$2,16 \pm 0,65$ 2,09 1,8–2,14	$2,18 \pm 0,39$ 2,01 1,98–2,21
<i>RI</i>	$0,7 \pm 0,07$ 0,71 0,66–0,73	$0,82 \pm 0,04^*$ 0,81 0,79–0,84

Примечание: \* – статистически значимые различия между показателями двух групп.

Сложный процесс микроциркуляции в современном понимании включает: движение крови в капиллярах и прилежащих к ним микрососудах (микрогемодиализации), движение лимфы в начальных отделах лимфатического русла, движение жидкости во внеклеточном (интерстициальном) пространстве [221]. Процесс изучения процессов микроциркуляторного русла пародонта представляется довольно трудной задачей, что обусловлено, прежде всего, чрезвычайно малыми размерами микрососудов и большой площадью разветвлённости внутриорганных сосудистых сплетений. В нашем исследовании оценка данных тканевого кровотока у пациентов с АГ показала, что средние значения максимальной величины скорости кровотока в группе с АГ были повышены по сравнению со средними значениями, встречающимися в группе сравнения. Ряд исследователей считают максимальную систолическую скорость кровотока, по данным корреляционного анализа параметров ультразвукового сканирования, как наиболее диагностически значимую величину тканевого кровотока в пародонте, а её повышение можно трактовать как включение компенсаторных процессов в условиях воспаления пародонта. Значения индекса

периферического сопротивления, или резистентности ( $RI$ ), также были повышенными относительно группы сравнения. Анализ данного показателя даёт основание предполагать, что за счёт повышения сопротивления току крови в капиллярах пародонта формируются явления артериоларно-капиллярного переполнения в микроциркуляторном русле. При этом у подростков с АГ не были выявлены изменения индекса пульсации ( $PI$ ), что может быть связано с отсутствием процессов вазодилатации посткапилляров. Выявленные результаты по показателю  $PI$  можно объяснить сохранением компенсаторных механизмов регулирования тканевого кровотока в микроциркуляторном русле за счёт увеличения шунтирующего кровотока. Однако полученные результаты по показателям максимальной величины скорости кровотока и индексу периферического сопротивления могут свидетельствовать о наличии нарушений микроциркулярного кровообращения в тканях десны, что может быть обусловлено наличием системных нарушений кровообращения в условиях АГ. Установленные нарушения микроциркуляции указывают на наличие патогенетической взаимосвязанности АГ и генерализованных воспалительных заболеваний пародонта. Наши данные согласуются с рядом исследований, свидетельствующих о тесной взаимосвязи заболеваний пародонта и АГ.

Заболевания пародонта в нашем исследовании из общего числа пациентов с АГ были выявлены у 52 подростков (81 %), при этом 19 % составили пациенты с АГ без воспаления пародонта. В группе сравнения количество подростков без заболеваний пародонта составило 28 человек (43 %), с заболеваниями пародонта – 37 (57 %).

Поэтому, на *следующем этапе* нами был проведён анализ функционального состояния микроциркуляторного русла тканей пародонта в зависимости от наличия воспалительных заболеваний пародонта у подростков-пациентов с АГ (Таблица 17).

Таблица 17 – Показатели скорости кровотока в сосудах пародонта у подростков с АГ и воспалительными заболеваниями пародонта по данным ультразвуковой доплерографии ( $M \pm \sigma$ , Me, квартили (25 %-75 %))

Параметры	Группа сравнения без заболеваний пародонта ( $n = 19$ )	Группа сравнения с заболеваниями пародонта ( $n = 37$ )	Группа с АГ без заболеваний пародонта ( $n = 13$ )	Группа с АГ с заболеваниями пародонта ( $n = 52$ )
<i>Vas</i>	40,59 ± 6,75 41,38 35,13–44,76	30,85 ± 6,06 * 32,13 29,01–36,18	45,93 ± 4,34 47,2 41,4–50,53	34,66 ± 6,11 35,13 32,19–41,4
	←	←	←	→
<i>PS</i>	94,74 ± 10,4 95,5 86,41–98,9	101,24 ± 11,54 103,28 80,82–107,36	97,77 ± 11,78 95,19 91,13–101,94	86,9 ± 14,5 86,41 80,59–97,19
		←	←	→
<i>PI</i>	1,98 ± 0,39 1,85 1,74–2,17	2,17 ± 0,67 2,14 1,8–2,57	2,31 ± 0,67 1,97 1,89–2,72	2,01 ± 0,29 2,09 1,98–2,21
	←		←	→
<i>RI</i>	0,72 ± 0,12 0,72 0,62–0,81	0,68 ± 0,07 0,69 0,64–0,72	0,84 ± 0,05 0,83 0,81–0,86	0,81 ± 0,04 0,81 0,79–0,83
	←	←	←	→

Примечание: \* – статистически значимые различия с показателями группы сравнения без заболеваний пародонта;  $\longleftrightarrow$  – статистически значимые различия между показателями групп с АГ.

По результатам анализа было выявлено, что в группе подростков с АГ без заболеваний пародонта отмечаются более высокие значения *Vas* (в 1,14 раза выше,  $p = 0,0264$ ), *PI* (в 1,17 раза выше,  $p = 0,044$ ) и *RI* (в 1,17 раза выше,  $p = 0,0034$ ), относительно данных группы сравнения. Группа с АГ с заболеваниями пародонта в сравнении с данными группы сравнения с заболеваниями пародонта отличалась повышенными значениями *Vas* (в 1,12 раза выше,  $p = 0,010$ ) и *RI* (в 1,19 раза выше,  $p < 0,0001$ ), сниженным уровнем *PS* (в 1,13 раза ниже,

$p < 0,0001$ ). Различия в группах с АГ с наличием и без заболеваний пародонта касались сниженных показателей  $Vas$  (в 1,33 раза выше ( $p < 0,0001$ ),  $PS$  (в 1,13 раза ниже ( $p = 0,041$ ),  $PI$  (в 1,15 раза ниже ( $p = 0,0415$ ) в группе с воспалением пародонта. Причём группы сравнения с наличием и отсутствием заболеваний пародонта также отличались по уровню основного параметра  $Vas$  – в 1,32 раза ниже ( $p = 0,0475$ ) в группе с воспалением.

Проведённое исследование ультразвукового сканирования при заболеваниях пародонта показало, что в зависимости от наличия или отсутствия системных нарушений (АГ) отмечаются и изменения скоростных характеристик тканевого кровотока. Так, если проводить анализ результатов относительно групп сравнения, то можно обнаружить относительное включение компенсаторных механизмов, заключающихся в усилении тканевого кровотока пародонта. Однако сниженные значения пульсового индекса и возрастание индекса периферического сопротивления могут свидетельствовать об обратном. Причём особого внимания заслуживает превышение уровня индекса периферического сопротивления (Пурсело) в группах с АГ, что свидетельствует об увеличении сосудистого сопротивления току крови, связанного, по-нашему мнению, со стазом крови в зоне перегрузки тканей пародонтального комплекса.

Достаточно резкое снижение основных показателей кровотока (в особенности показателя  $Vas$ ) у подростков с АГ и заболеваниями пародонта относительно больных АГ без таковых может указывать на наличие функциональных нарушений гемодинамики, а именно, снижение уровня перфузии тканей пародонта кровью. Сокращение показателя максимальной скорости кровотока в систолу связано, с нашей точки зрения, со спазмом артериол, венозным застоем в микроциркуляторном русле, а также выраженными реологическими расстройствами пародонта у больных АГ. Установленное нами статистически значимое понижение индекса пульсации (Гослинга) у подростков с АГ и заболеваниями пародонта относительно аналогичных показателей пациентов без пародонтального воспаления свидетельствует о снижении упруго-эластических свойств сосудистой стенки, что несомненно будет отражаться на её



функциональных свойствах. Установлено, что снижение демпфирующей функции артериальной системы происходит при снижении растяжимости артериальной стенки, то есть при увеличении её жёсткости [13]. В качестве причин снижения эластичности крупных артериальных сосудов рассматривают атеросклероз, артериосклероз и кальцификацию сосудистой стенки. При атеросклерозе, как правило, поражается интима сосуда, где откладываются липидные бляшки; артериосклероз связан с возрастными изменениями стенки артериальных сосудов, выражающимися в увеличении толщины комплекса «интима – медиа» с возрастом [69]. В нашем исследовании возрастной фактор не является превалирующим, в связи с чем, большую значимость представляет выявление возможных факторов, влияющих на развитие анатомических изменений в микрососудистом русле. Также получены убедительные данные о роли повышения жёсткости артерий в прогрессировании и клиническом течении АГ [233, 236]. Так, установлено, что увеличение артериальной жёсткости предшествует развитию АГ независимо от уровня АД, а изменения эластических свойств сосудистой стенки регистрируются у больных АГ уже на ранних стадиях заболевания, также сила связи жёсткости артерий с уровнем АД увеличивается по мере прогрессирования АГ. Выявленные в нашем исследовании изменения в целом могут быть связаны с выраженной функциональной перегрузкой тканей пародонтального комплекса в условиях наличия воспаления.

Таким образом, при пародонтите у подростков-пациентов с АГ скоростные характеристики тканевого кровотока в микрососудах имеют более выраженную степень падения, что свидетельствует о снижении уровня перфузии тканей кровью и связано с воспалительным процессом в пародонте. Изменения скоростных характеристик кровотока в тканях пародонта у подростков с системной патологией – АГ, являются важными диагностическими критериями нарушения гемодинамики, позволяя дать объективную, обоснованную оценку нарушений микроциркуляторного русла, а также провести анализ динамику патологических процессов и эффективность лечебно-профилактических мероприятий, направленных на патогенетическую коррекцию этих нарушений. Выраженные

изменения микроциркуляции в тканях пародонта у больных с АГ обуславливают необходимость разработки тактики оптимизации ведения коморбидных больных с АГ и воспалительными заболеваниями пародонта путём адекватной терапии АГ в комплексном лечении сопутствующих воспалительных нарушений.

## **ГЛАВА 5 ПАРАМЕТРЫ СИСТЕМЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ – АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ПОДРОСТКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И СОСУДИСТЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С СОСТОЯНИЕМ РЕГИОНАЛЬНОГО КРОВОТОКА**

Артериальная гипертензия, распространённая у взрослых, долгое время считалась редкой патологией детского возраста. Однако исследования, проведённые как зарубежными, так и российскими специалистами, выявили, что повышенное артериальное давление нередко регистрируется и в детском возрасте [90, 153, 193, 203, 210, 280]. Несмотря на то, что механизмы формирования данного заболевания изучены достаточно подробно, метаболические изменения, которые приводят к его раннему развитию у подростков, остаются ещё не вполне ясными. Установлено, что при нарушениях гемодинамики происходят характерные глубокие метаболические и функциональные нарушения всех органов и систем организма, включая и ткани зубочелюстной системы [136, 188]. При этом, работы, касающиеся состояния зубочелюстной системы при наличии АГ у детей и подростков малочисленны и не дают достаточного представления о данном вопросе. В настоящее время установлено, что в развитии ряда сердечно-сосудистых заболеваний, к числу которых относится и АГ, ключевую роль играет увеличение продукции свободных радикалов в организме или окислительный стресс [136, 145, 188, 199, 259]. Таким образом, крайне интересным представляется изучение активности систем, приводящих к развитию окислительного стресса у подростков с АГ, а также выявление взаимосвязи нарушений регионального кровотока при заболеваниях зубочелюстной системы с системой липопероксидации.

На *первом этапе* нами был проведён анализ данных в системе липопероксидации – антиоксидантной защиты в общей группе подростков, больных АГ с заболеваниями зубочелюстной системы (Таблица 18). В качестве группы сравнения использованы данные подростков без АГ, но с наличием

заболеваний зубочелюстной системы (группа сформирована по типу «случай – контроль»). Объединение юношей и девушек в общую группу было обусловлено отсутствием статистически значимых различий между показателями по гендерному признаку ( $p > 0,05$ ).

Таблица 18 – Содержание продуктов ПОЛ и компонентов системы АОЗ у подростков с АГ ( $M \pm \sigma$ , Me, квантили (25 %–75 %))

Параметры	Группа сравнения ( $n = 65$ )	Группа подростков с АГ ( $n = 65$ )
Соединения с Дв. св., усл. ед.	$1,5 \pm 0,48$ 1,48 1,08–1,84	$1,47 \pm 0,63$ 1,39 0,99–1,84
ДК, мкмоль/л	$1,42 \pm 0,7$ 1,44 0,75–2,06	$1,06 \pm 0,67$ * 0,98 0,52–1,56
КД и СТ, усл. ед.	$0,33 \pm 0,17$ 0,28 0,2–0,4	$0,4 \pm 0,17$ * 0,36 0,28–0,48
ТБК-АП, мкмоль/л	$0,73 \pm 0,29$ 0,73 0,49–0,87	$1,04 \pm 0,5$ * 0,91 0,65–1,38
Общая АОА, усл. ед.	$13,33 \pm 4,14$ 13,12 10,79–15,75	$14,96 \pm 6,33$ 14,26 10,34–19,22
Активность СОД, усл. ед.	$1,56 \pm 0,18$ 1,57 1,44–1,72	$1,56 \pm 0,17$ 1,58 1,43–1,67
$\alpha$ -токоферол, мкмоль/л	$7,66 \pm 3,33$ 7,32 5,25–9,00	$5,56 \pm 2,3$ * 5,06 4,06–6,27
Ретинол, мкмоль/л	$0,8 \pm 0,33$ 0,73 0,56–0,99	$0,9 \pm 0,41$ 0,86 0,62–1,12

Примечание: \* – статистически значимые различия между показателями двух групп.

При анализе изменений в первичном звене процесса ПОЛ у подростков с АГ, которое включает в себя образование соединений с ненасыщенными Дв. св. и первичные продукты (ДК), формально не было выявлено активации пероксидации липидов, так как величина ДК была в 1,34 раза ниже ( $p = 0,0028$ ), чем в группе

сравнения. Однако в данном случае скорей всего правомерно говорить о повышении скорости перехода первичных продуктов ПОЛ в последующие метаболиты, тем более, что изменения во вторичном звене показали статистически значимое увеличение содержания промежуточных продуктов ПОЛ (КД и СТ) в 1,21 раза ( $p = 0,0132$ ) по отношению к контрольным показателям. О реальной активации липопероксидных процессов можно судить по изменению концентрации конечных ТБК-активных продуктов ПОЛ, величина которых возросла в 1,43 раза ( $p < 0,0001$ ) в сравнении с контролем. Нарастание вторичных и конечных метаболитов ПОЛ в группе подростков с АГ и сосудистыми нарушениями зубочелюстной системы может являться достаточным критерием для заключения об активации свободнорадикальных реакций, тем более что разнообразные продукты перекисидации липидов, в число которых входят и ТБК-активные продукты ПОЛ, оказывают многосторонний повреждающий эффект на большинство биополимеров и клеточных структур [192].

Также, в аспекте изучаемой нами проблемы необходимо отметить, что генерация конечных токсичных продуктов ПОЛ тесно связана с синтезом оксида азота, концентрация которого положительно коррелирует с активностью ангиотензинпревращающего фермента, являющегося одним из важнейших факторов регуляции АД [2, 31]. Имея свободнорадикальное строение, а также функционируя в качестве сигнальной молекулы сердечно-сосудистой системы, NO обладает значительным регуляторным действием на её активность [72, 186]. При этом, NO, синтезируемый в эндотелии сосудов (eNOS), участвует в регуляции их тонуса ещё и как антагонист адренергической нервной системы. NO называют также локальным тканевым гормоном, поддерживающим вазодилатацию на необходимом уровне, регулирующем региональную гемодинамику. В условиях же развития патологических реакций, а также при декомпенсации хронических процессов, под влиянием провоспалительных цитокинов, эндотоксинов активируется iNOS, снижается активность eNOS. Повышенные концентрации оксида азота токсичны для клеток, ферментов, вызывают модификацию белков, повреждают нуклеиновые кислоты, ингибируют белки – ферменты дыхательной

цепи митохондрий и цикла Кребса, снижают синтез АТФ, что ведёт к некрозу или апоптозу [30, 205, 229, 245]. Таким образом, активация липопероксидных реакций может повлечь за собой серьёзные последствия, в том числе на уровне сосудистого русла.

Увеличение концентрации продуктов ПОЛ при АГ и сопутствующей патологии зубочелюстной системы у подростков неизменно приводит к дисбалансу системы ПОЛ – АОЗ, с изменениями на уровне антиоксидантных факторов. Так, в клинической группе при отсутствии изменений в значениях общей АОА, активности СОД, уровня ферментативных антиоксидантов отмечалось значительное снижение величины  $\alpha$ -токоферола – в 1,38 раза ( $p < 0,0001$ ) по отношению к контролю. Известно, что благодаря липофильным свойствам молекула  $\alpha$ -токоферола обладает свойством встраиваться в липидный бислой мембран клеток и оказывать тем самым мембранопротекторное и мембраностабилизирующее действие [39]. Кроме того, данный жирорастворимый витамин поддерживает функциональную устойчивость внешней плазматической мембраны клеток, участвует в регуляции тканевого дыхания в митохондриях и работе ферментных систем клетки, препятствующих активности ПОЛ [99]. Снижение концентрации  $\alpha$ -токоферола в крови пациентов служит доказательством напряжения в системе АОЗ, что и подтверждается значительным накоплением у них промежуточных и конечных продуктов ПОЛ. Можно предположить, что  $\alpha$ -токоферол активно участвует в блокировке процессов липопероксидации, чем и объясняется его повышенный расход.

Возможным объяснением выявленных изменений в системе липопероксидации – антиоксидантной защиты также может являться повышенное содержание стрессорного гормона – кортизола – в крови подростков с АГ и зубочелюстными заболеваниями по отношению к группе сравнения. Так, если в группе сравнения средние значения кортизола составляли  $394,95 \pm 84,83$  нмоль/л, то у подростков-пациентов с АГ данный показатель был значительно выше – более чем в 2 раза ( $880,87 \pm 381,82$  нмоль/л). Увеличенные значения кортизола могут быть вызваны как снижением чувствительности рецепторного аппарата к этому

гормону, что имеет место в нагрузочных тестированиях, так и активизацией глюкокортикоидной функции коры надпочечников в условиях развития патологического процесса. Общеизвестным фактом считается эффект регуляции подавляющего числа метаболических процессов в организме с помощью глюкокортикоидных гормонов [45, 218]. Распространённость эффектов глюкокортикоидов, очевидно, связана с их главной функцией – регуляцией стрессорных и адаптационных процессов. При этом гиперкортикоидные состояния зачастую являются основой для развития большого количества различных заболеваний. В настоящее время считается установленной связь АД и уровня кортизола в крови [45]. С этой точки зрения, артериальная гипертензия рассматривается как проявление дизадаптационных механизмов, которые регулируют артериальное давление. Процессы адаптации и регуляции артериального давления тесно связаны с функцией эндокринной системы, и в первую очередь это относится к контролирующей функции кортизола [273].

Известно, что метаболические эффекты глюкокортикоидов проявляются, прежде всего, со стороны углеводного, белкового и жирового обменов. Вместе с катехоламинами они усиливают гликолиз, гликогенолиз, глюконеогенез и транспорт глюкозы в наиболее важные органы и ткани. При этом весьма вероятным последствием такой дестабилизации является развитие окислительного стресса, так как известно, что глюкокортикоиды принимают участие в регуляции и процессов свободнорадикального окисления [10, 55, 238].

Таким образом, полученные результаты свидетельствовали об активации прооксидантных факторов и напряжении в системе АОЗ у подростков с верифицированным диагнозом АД и заболеваниями зубочелюстной системы, что может быть обусловлено, по большей части, активацией глюкокортикоидной функции надпочечников.

Одними из значимых органов-мишеней действия АД в последние годы рассматриваются ткани пародонта [66]. Причём воспалительные заболевания пародонта относятся к наиболее распространённой патологии зубочелюстной системы при наличии АД [167]. Считается, что нарушения в микроциркуляторном

русле в регионе головы и шеи влияют на трофику тканей зубочелюстной системы и способствуют более активному протеканию патологических процессов в пародонте [219].

В нашем исследовании из общего числа пациентов с АГ заболевания пародонта были выявлены у 57 подростков (81 %), в группе сравнения – у 37 человек (57 %).

Поэтому, на *следующем этапе* нами был проведён анализ изменений в системе ПОЛ – АОЗ в зависимости от наличия воспалительных заболеваний пародонта у подростков-пациентов с АГ (Рисунок 2).

В ходе проведения анализа между группами подростков без АГ в зависимости от наличия заболеваний пародонта обнаружены статистически значимые различия в отношении показателя ретинола – в группе с воспалением пародонта его содержание было в 1,26 раза ниже ( $p = 0,0295$ ) (Таблица 19). Группа пациентов с АГ без заболеваний пародонта отличалась от группы сравнения без заболеваний пародонта увеличенными значениями вторичных продуктов ПОЛ – КД и СТ (в 1,5 раза;  $p = 0,0252$ ). Группа подростков с АГ и заболеваниями пародонта характеризовалась наличием статистически значимых различий с группой сравнения и воспалительными заболеваниями пародонта по величине первичных продуктов ПОЛ – ДК (в 1,53 раза ниже;  $p = 0,0002$ ), увеличению содержания конечных ТБК-активных продуктов (в 1,4 раза;  $p = 0,0018$ ), снижению уровня  $\alpha$ -токоферола (в 1,3 раза;  $p = 0,0013$ ) и повышению значений ретинола (в 1,25 раза;  $p = 0,014$ ). Межгрупповые различия в группах с АГ касались уменьшения уровня КД и СТ (в 1,29 раза;  $p = 0,0278$ ) и снижения активности СОД (в 1,1 раза;  $p = 0,036$ ) в группе подростков с заболеваниями пародонта по сравнению с группой без таковых (Таблица 19).



Таблица 19 – Содержание продуктов ПОЛ и компонентов системы АОЗ у подростков с АГ и воспалительными заболеваниями пародонта ( $M \pm \sigma$ , Me, квартили (25 %-75 %))

Параметры	Группа сравнения без заболеваний пародонта (n = 28)	Группа сравнения с заболеваниями пародонта (n = 37)	Группа с АГ без заболеваний пародонта (n = 13)	Группа с АГ с заболеваниями пародонта (n = 52)
соединения с Дв. св., усл. ед.	1,43 ± 0,41 1,26 1,08–1,77	1,56 ± 0,51 1,54 1,06–1,96	1,49 ± 0,53 1,42 1,02–1,92	1,47 ± 0,63 1,36 0,99–1,84
ДК, мкмоль/л	1,26 ± 0,71 1,00 0,68–1,98	1,54 ± 0,68 1,67 0,81–2,12	1,33 ± 0,81 1,14 0,56–2,02	0,99 ± 0,63** 0,98 0,51–1,48
КД и СТ, усл. ед.	0,31 ± 0,19 0,27 0,18–0,39	0,33 ± 0,14 0,28 0,22–0,42	0,49 ± 0,29* 0,36 0,32–0,52	0,38 ± 0,12 0,36 0,27–0,48
ТБК-АП, мкмоль/л	0,65 ± 0,26 0,61 0,43–0,87	0,78 ± 0,3 0,76 0,62–0,9	0,81 ± 0,32 0,83 0,61–0,87	1,09 ± 0,52 ** 0,98 0,65–1,48
общая АОА, усл. ед.	12,63 ± 4,54 11,87 9,38–14,92	13,86 ± 3,78 13,87 12,12–16,31	15,84 ± 4,55 16,17 13,22–19,86	14,76 ± 6,69 13,8 10,15–17,62
активность СОД, усл. ед.	1,55 ± 0,19 1,53 1,45–1,69	1,58 ± 0,17 1,58 1,44–1,72	1,64 ± 0,19 1,67 1,56–1,73	1,54 ± 0,16 1,55 1,41–1,64
α-токоферол, мкмоль/л	8,46 ± 3,69 7,35 5,83–9,99	7,05 ± 2,95 7,32 4,9–8,43	6,23 ± 3,73 4,99 4,12–5,84	5,41 ± 1,82** 5,1 4,03–6,27
ретинол, мкмоль/л	0,91 ± 0,35 0,87 0,62–1,23	0,72 ± 0,34* 0,65 0,48–0,93	0,92 ± 0,63 0,78 0,62–0,93	0,9 ± 0,35** 0,87 0,66–1,15

Примечание: \* – статистически значимые различия с показателями группы сравнения без заболеваний пародонта; \*\* – статистически значимые различия с показателями группы сравнения с заболеваниями пародонта;  $\longleftrightarrow$  – статистически значимые различия между показателями групп с АГ.

В настоящее время считается доказанной тесная связь патологии пародонта и гипертонической болезни, обусловленная, по большей части, общностью

основных звеньев патогенеза [81, 149, 219, 231, 277, 453]. Одним из важнейших факторов патогенеза АГ является нарушение микроциркуляторного русла органов-мишеней. Установлено, что гипоксия, возникающая у больных АГ, способствует резкому снижению адаптационных возможностей микроциркуляторного русла и соединительной ткани пародонта [50, 266]. В основном это связано с анатомическими и физиологическими особенностями пародонта, его богатой иннервацией и васкуляризацией, что делает его особенно уязвимым. Рядом исследований выявлена прямая связь изменений тканей пародонта при АГ с процессами интенсификации свободнорадикального окисления липидов, когда развивающийся окислительный стресс нарушает нормальный метаболизм клеток, повреждая, в первую очередь, клеточные и субклеточные мембраны [72, 186]. В нашем исследовании у подростков с АГ и воспалительными заболеваниями пародонта в сравнении с группой без АГ мы зафиксировали небольшое снижение первичных продуктов ПОЛ со значительным накоплением конечных ТБК-активных продуктов, что свидетельствовало о наличии быстрого перехода продуктов от первичных к конечным метаболитам. Известно, что в избыточных концентрациях большинство продуктов ПОЛ являются высокотоксичными и оказывают негативное повреждающее действие на структурные компоненты клетки [53, 205]. Гидроперекиси липидов, к примеру, способны ингибировать синтез ДНК, индуцировать апоптоз и, тем самым, подавлять пролиферацию, созревание и рост клеток организма, к тому же обладают тератогенным и канцерогенным эффектом, вызывают мутационные изменения [206]. Возрастание конечных продуктов ПОЛ, как правило, свидетельствует о быстром вовлечении процессов ПОЛ в патогенетические механизмы развивающихся структурно-функциональных нарушений в клетках органов и тканей. Данные изменения имеют место на фоне резкого снижения концентрации жирорастворимого антиоксиданта –  $\alpha$ -токоферола, на фоне увеличения уровня ретинола. Считается, что  $\alpha$ -токоферол при выполнении антиоксидантной функции окисляется, и его восстановление происходит с помощью других молекулярных антиоксидантов, в частности таких, как ретинол и аскорбат [229]. В данном случае можно говорить о компенсаторном

увеличении содержания ретинола в условиях дефицита  $\alpha$ -токоферола. Сниженная активность СОД в условиях развития воспаления также может оказывать негативное влияние на состояние биомембран клеток пародонтальных тканей. СОД является гидрофильным соединением, которое переводит супероксидный радикал в электрононейтральную форму – перекись водорода. В условиях патологии активные формы кислорода способны ингибировать активность ферментов-антиоксидантов, например, гидроперекиси тормозят активность СОД [215], повреждают структуру её белковых молекул токсичными продуктами ПОЛ.

Таким образом, у больных АГ с заболеваниями пародонта имеет место прогрессирующее окислительное стресса на фоне недостаточности антиоксидантной защиты, что в дальнейшем может привести к развитию тяжёлых сосудистых нарушений, в том числе дисфункции эндотелия сосудов.

Важным фактором патогенеза АГ являются нарушения в микроциркуляторном русле, которые могут служить основой воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта. Проявляться это может через различные изменения тонуса и проницаемости микрососудов, агрегации тромбоцитов и эритроцитов, гибкости эритроцитов, объёмного тканевого кровотока и доставки кислорода тканям [432]. Можно сказать, что патогенетические проявления АГ осуществляются посредством расстройств микроциркуляции и кислородного баланса тканей. Данного рода нарушениями в значительной мере определяется тяжесть, течение и исход заболеваний сердечно-сосудистой системы, к числу которых и относится АГ. Вследствие этого, крайне актуальными являются исследования взаимосвязи микроциркуляторных функциональных нарушений тканей пародонта, прежде всего эндотелиального звена, и процессов липопероксидации.

Поскольку в предыдущей главе были получены существенные результаты по разнице основного сосудистого показателя – максимальной величине скорости кровотока в систолу ( $V_{as}$ ) между группами пациентов с АГ с заболеваниями пародонта и без таковых в виде резкого снижения его значений в группе с заболеваниями пародонта, *на следующем этапе* мы решили разделить группу пациентов с АГ и наличием заболеваний пародонта на подгруппы **в зависимости**

от уровня показателя *Vas* – выше или ниже нормы (границы нормы показателя рассчитывались с учётом коэффициента Йейтса ( $M \pm t^*m$ ) (Таблица 20).

Таблица 20 – Содержание продуктов ПОЛ и компонентов системы АОЗ у подростков с АГ и воспалительными заболеваниями пародонта в зависимости от уровня показателя *Vas* ( $M \pm \sigma$ , Me, квантили (25 %-75 %))

Параметры	Группа с АГ без заболеваний пародонта ( $n = 13$ )	Группа с АГ и заболеваниями пародонта (уровень <i>Vas</i> в норме) ( $n = 28$ )	Группа с АГ и заболеваниями пародонта (уровень <i>Vas</i> ниже нормы) ( $n = 29$ )
соединения с Дв. св., усл. ед.	1,49 ± 0,53 1,42 1,02–1,92	1,37 ± 0,66 1,16 0,94–1,7	1,56 ± 0,58 1,47 1,06–1,86
ДК, мкмоль/л	1,33 ± 0,81 1,14 0,56–2,02	1,00 ± 0,63 0,98 0,52–1,26	0,99 ± 0,63 0,92 0,51–1,48
КД и СТ, усл. ед.	0,49 ± 0,29 0,36 0,32–0,52	0,37 ± 0,13 0,36 0,27–0,48	0,38 ± 0,12 0,36 0,29–0,48
ТБК-АП, мкмоль/л	0,81 ± 0,32 0,83 0,61–0,87	0,88 ± 0,36 0,81 0,63–1,07	1,29 ± 0,58 * 1,32 0,88–1,61
Общая АОА, усл. ед.	15,84 ± 4,55 16,17 13,22–19,86	15,3 ± 8,27 13,27 9,95–20,51	14,24 ± 4,79 15,18 10,15–17,52
активность СОД, усл. ед.	1,66 ± 0,19 1,67 1,56–1,73	1,56 ± 0,14 1,58 1,47–1,64	1,51 ± 0,17 * 1,49 1,4–1,63
α-токоферол, мкмоль/л	6,23 ± 3,73 4,99 4,12–5,84	5,23 ± 1,89 4,66 3,8–6,4	5,58 ± 1,83 5,28 4,23–6,27
ретинол, мкмоль/л	0,92 ± 0,63 0,78 0,62–0,93	0,91 ± 0,34 0,89 0,68–1,19	0,89 ± 0,35 0,82 0,63–1,1

Примечание:  $n$  – число наблюдений;  $\longleftrightarrow$  – статистически значимые различия между показателями групп.

Было установлено, что в зависимости от уровня сосудистого компонента по показателям ПОЛ – АОЗ имеются различия только в группе с АГ и

заболеваниями пародонта со сниженным показателем *Vas*. Так, в данной группе мы зафиксировали повышенные значения конечных ТБК-активных продуктов ПОЛ (в 1,59 раза;  $p = 0,008$ ) и сниженные уровни активности СОД (в 1,1 раза;  $p = 0,036$ ). Причём содержание ТБК-АП оказывалось повышенным в группе с низким *Vas* не только в сравнении с группой без заболеваний пародонта, но и в сравнении с группой с нормальным сосудистым показателем (в 1,47 раза выше;  $p = 0,003$ ). Установление зависимости изменений параметров ПОЛ – АОЗ от конкретных сосудистых показателей состояния тканей пародонта может служить важным шагом на пути установления причин микроциркуляторных расстройств. Показатель *Vas* является одним из важнейших показателей функционирования как макро-, так и микрососудов пародонта, характеризующих скорость кровотока.

Нами было установлено, что при сниженных значениях показателя скорости кровотока у больных АГ с заболеваниями пародонта отмечается накопление ТБК-активных продуктов ПОЛ и снижение активности СОД. Установлено, что микроциркуляторное русло, активная зона в гемодинамике всего организма, претерпевает существенные изменения при постоянном или часто возникающем напряжении сосудистой системы [15, 246]. У больных хроническим пародонтитом, сочетающимся с АГ, гипоксия способствует возрастанию возбудимости симпатoadреналовой системы, набуханию эндотелия артериальных сосудов, ухудшению окислительно-восстановительных процессов в тканях пародонта, снижению адаптационных возможностей микроциркуляторного русла и соединительной ткани [67]. Показано, что накопление липоперекисей в крови вызывает ряд серьёзных патологических феноменов: цитотоксический эффект, повреждение клеток эндотелия, а даже небольшое снижение активности СОД является важным сигналом о сдвиге метаболизма в сторону превалирования прооксидантных процессов, поскольку из-за высокого содержания фермента в эритроцитах его активность при воздействиях умеренной силы практически не изменяется [330].

Можно заключить, что установленные в исследовании гемодинамические нарушения в виде нарушений региональной микроциркуляции у больных с АГ

инициируют окислительный стресс, способствуя возникновению структурных и функциональных тканевых модификаций, в том числе в пародонте.

На *третьем этапе* нами был проведён анализ корреляционных взаимоотношений между компонентами сосудистого русла пародонта и показателями системы ПОЛ – АОЗ у больных АГ и групп сравнения, свидетельствующий о степени взаимовлияния исследуемых систем (Таблица 21).

Таблица 21 – Корреляционные взаимоотношения между параметрами системы ПОЛ – АОЗ и показателями гемодинамики микрососудистого русла пародонта в группах сравнения и у подростков-пациентов с АГ

Группа сравнения без заболеваний пародонта ( <i>n</i> = 28)	Группа сравнения с заболеваниями пародонта ( <i>n</i> = 37)	Группа с АГ без заболеваний пародонта ( <i>n</i> = 13)	Группа с АГ с заболеваниями пародонта ( <i>n</i> = 52)
<u>Внутрисистемные взаимосвязи</u>			
<i>PS – RI</i> <i>Vas – RI</i> Дв. св. – общая АОА ТБК-АП – ретинол Общая АОА – ретинол Общая АОА – СОД $\alpha$ -токоферол – СОД	<i>PS–RI</i> <i>Vas – PS</i> <i>Vas – PI</i> <i>PI – RI</i> Дв. св. – $\alpha$ -токоферол	<i>Vas – RI</i> <i>PI – RI</i> КД и СТ – ретинол	<i>Vas – PS</i> <i>PS – RI</i> <i>Vas – PI</i> <i>Vas – RI</i> Дв. св. – ТБК-АП ДК – общая АОА
<u>Межсистемные взаимосвязи</u>			
<i>Vas – КД и СТ</i>	<i>RI – <math>\alpha</math>-токоферол</i> <i>RI – ДК</i>	<i>PS – ретинол</i> <i>PI – общая АОА</i> <i>RI – Дв. св.</i> <i>RI – общая АОА</i>	<i>Vas – ТБК-АП</i> <i>RI – ТБК-АП</i>

Данные корреляционного анализа у подростков группы сравнения без заболеваний пародонта показали наличие большого количества внутрисистемных корреляционных зависимостей, свидетельствующих о стабильности отдельно взятых систем. Так, система пародонта отличалась отдельно взятыми закономерными зависимостями: *PS – RI* ( $r = -0,71$ ) и *Vas – RI* ( $r = 0,76$ ). Отрицательная связь между пульсационным индексом, отражающим эластические свойства сосудистой стенки, и показателем периферического сопротивления сосудов может свидетельствовать о снижении сосудистого

сопротивления в ответ на увеличение тока крови в сосудах. Вторая закономерная взаимосвязь также свидетельствовала о физиологическом течении процессов, происходящих в зоне микрососудистого русла пародонтального комплекса. Система липопероксидации – антиоксидантной защиты характеризовалась устойчивыми взаимосвязями по большей части отрицательной направленности: Дв. св. – общая АОА ( $r = -0,78$ ), ТБК-АП – ретинол ( $r = -0,78$ ), общая АОА – ретинол ( $r = -0,62$ ), общая АОА – СОД ( $r = -0,64$ ),  $\alpha$ -токоферол – СОД ( $r = 0,71$ ). Можно сказать, что в данной группе отмечается активация антиоксидантных реакций в ответ на усиление процессов пероксидации липидов, что является закономерным процессом, протекающим в соответствии с физиологическими потребностями организма. Следует отметить, что корреляционные зависимости были установлены для всех звеньев системы АОЗ. Причём витамины и показатель супероксиддисмутазной активности принимают активное участие в окислительно-восстановительных процессах, о чём свидетельствуют отрицательные сильные корреляционные связи между этими показателями и продуктами ПОЛ. Повышенные значения  $\alpha$ -токоферола и ретинола в данной группе относительно остальных групп подтверждают весомость данных антиоксидантов в контроле реактивности системы неспецифической защиты. Интегральный показатель – общая АОА – также вносит значимый вклад в контроль процессов ПОЛ, что подтверждается её многочисленными зависимостями с компонентами рассматриваемой системы. Полученные результаты по данной группе в целом доказывают наличие сложных синергических связей между различными антиоксидантами в системе АОЗ. Межсистемные зависимости в данной группе отличались единственной взаимосвязью –  $Vas$  – КД и СТ ( $r = 0,58$ ), свидетельствующей о тесной зависимости параметров сосудистого русла от динамики окислительно-восстановительных реакций, происходящих на уровне биомембран клеток.

Группа сравнения с заболеваниями пародонта в нашем исследовании характеризовалась наличием следующих связей:  $PS - RI$  ( $r = -0,63$ ),  $Vas - PS$  ( $r = -0,55$ ),  $Vas - PI$  ( $r = -0,68$ ),  $PI - RI$  ( $r = 0,46$ ). Пародонтит является

своеобразным дистрофически-воспалительным процессом, результатом сочетанного воздействия различных экзогенных и эндогенных факторов [57, 66, 67]. Данное заболевание отличается комплексом патологических сдвигов, происходящих в полости рта, связанных с микробиологическими, иммунологическими изменениями на фоне имеющейся генетической предрасположенности [111, 200]. Добавление числа зависимостей в группе с пародонтитом в сравнении с контролем может указывать на наличие сдвигов в течении физиологических процессов микроциркуляции, изменении скорости кровотока, гемодинамики. В предыдущей главе нами было указано о значительном снижении основного системного показателя –  $Vas$  в группе подростков с пародонтитом относительно контроля, что также подтверждает наличие патологических сдвигов в системе микроциркуляции пародонтального комплекса и объясняет увеличение зависимостей отрицательной направленности. Взаимосвязь между показателем соединений с ненасыщенными Дв. св. и неферментативным антиоксидантом –  $\alpha$ -токоферолом ( $r = -0,43$ ) может указывать на включение компенсаторных механизмов на мембранном уровне в группе подростков с пародонтитом. В данной группе также были зафиксированы межсистемные взаимосвязи  $RI - \alpha$ -токоферол ( $r = -0,45$ ),  $RI - ДК$  ( $r = -0,45$ ), отчасти характеризующие направленность изменений в межсистемных воздействиях.

Группа подростков с АГ без заболеваний пародонта имела минимальное количество внутрисистемных взаимосвязей:  $Vas - RI$  ( $r = -0,56$ ),  $PI - RI$  ( $r = 0,81$ ) и КД и СТ – ретинол ( $r = 0,63$ ). Известно, что степень нарушения микроциркуляции при первичной артериальной гипертензии в значительной степени зависит от морфологических, структурных особенностей регионального сосудистого русла, реологических свойств крови, и, безусловно, от состояния физиологических систем регуляции артериального давления [246]. Утрату большинства закономерных зависимостей в данной группе можно трактовать как развитие дезорганизации в механизмах, определяющих скорость кровотока и локальные местные сосудистые реакции при АГ. При этом группа отличалась большим



разнообразием межсистемных зависимостей:  $PS$  – ретинол ( $r = -0,6$ ),  $PI$  – общая АОА ( $r = 0,63$ ),  $RI$  – Дв. св. ( $r = 0,69$ ),  $RI$  – общая АОА ( $r = 0,7$ ). В данном случае можно зафиксировать включение компенсаторных механизмов функционирования антиоксидантных факторов, направленных на нивелирование изменённого гемодинамического состояния микрососудов пародонта. В то же время, согласно средним значениям, нами отмечалось снижение активности в системе АОЗ в данной группе пациентов на фоне повышенного содержания продуктов липопероксидации – КД и СТ. Вследствие этого, можно констатировать наличие недостаточности активирующих механизмов в системе АОЗ, направленных на смягчение гемодинамических смещений при наличии АГ.

В группе подростков с АГ с заболеваниями пародонта мы регистрировали ряд внутрисистемных зависимостей:  $Vas - PS$  ( $r = 0,73$ ),  $PS - RI$  ( $r = -0,3$ ),  $Vas - PI$  ( $r = 0,46$ ),  $Vas - RI$  ( $r = -0,31$ ), Дв. св. – ТБК-АП ( $r = 0,27$ ), ДК – общая АОА ( $r = -0,34$ ), а также межсистемных связей:  $Vas - ТБК-АП$  ( $r = -0,3$ ),  $RI - ТБК-АП$  ( $r = 0,33$ ). В первую очередь необходимо отметить снижение значений коэффициентов корреляции в данной группе почти в два раза относительно остальных групп, что может свидетельствовать о снижении силы связи между показателями, а также рассогласованности воздействий на местном уровне. Данный факт можно связать, отчасти, с коморбидностью патологического состояния, когда увеличивается количество возмущающих факторов и снижается общая резистентность организма больного. Также к данному вопросу можно подойти с точки зрения воздействия локальных и системных этиологических факторов, участвующих в генезе пародонтита. К локальным относятся те, которые действуют непосредственно в тканях пародонта, тогда как системные зависят от общего состояния пациента. Так, в настоящее время выяснено, что различные нарушения нейровегетативных и эндокринных влияний при первичной артериальной гипертензии проявляются характерными изменениями центральной и региональной гемодинамики, среди которых наиболее неблагоприятными для трофики тканей являются повышение периферического сопротивления резистивных сосудов, замедление скорости кровотока, нарушения венозного

оттока. В связи с чем, обращает на себя внимание установление новых зависимостей сосудистого русла с содержанием конечных ТБК-активных продуктов ПОЛ. Известно о сильном повреждающем воздействии конечных продуктов перекисного каскада на состояние биомембран клеток. Усиление повреждающих факторов обусловлено накоплением прооксидантов в тканях пародонта, последующим их распадом с образованием свободных радикалов, которые оказывают разрушающее действие на сосудистую стенку, приводя к фиброзу, утолщению капилляров, частичной или полной их облитерации. Далее в условиях окислительного стресса, метаболического перераспределения макро- и микроэлементов в биологических средах, происходит активация апоптоза, вследствие чего начинают погибать клетки эндотелия сосудов [420]. После получения сигнала к апоптозу и включения программы самоликвидации в клетке происходят два последовательных события: первое, обратимое, развивается в мембране с участием рецепторов гибели клетки, и второе, необратимое, продолжительностью несколько часов, приводит к её уничтожению. Увеличение средних значений указанного показателя со снижением уровня антиоксидантных факторов в данной группе больных подтверждает развивающиеся нарушения в тканях пародонта и установление нехарактерных патологических зависимостей.

Можно заключить, что функциональные изменения состояния сосудистого русла пародонта непосредственно зависят от компонентов, активирующих процессы ПОЛ биомолекул, которые приводят к изменению структуры и функции биомембран пародонта.

Для более детального выяснения механизмов влияния отдельных показателей липопероксидации на показатели сосудистого русла пародонта также был использован *многофакторный регрессионный анализ*. С его помощью можно проводить поиск причинной связи и возможности количественной оценки эффекта с учётом коэффициентов детерминации между отдельными показателями. Использование этого метода также даёт возможность прогнозировать значения ряда зависимых переменных по известным значениям других переменных.

В качестве суммарного отклика параметров липопероксидации – антиоксидантной защиты у подростков с АГ и нарушениями зубочелюстной системы были выбраны основные показатели состояния гемодинамики микрососудистого русла – *Vas*, *PS*, *PI*, *RI*. Оценивали степень влияния (%) на данные показатели – продуктов ПОЛ (Дв. св., ДК, КД-СТ и ТБК-АП и случайных факторов), а также компонентов системы АОЗ (общей АОА, СОД,  $\alpha$ -токоферола, ретинола и случайных факторов). Коэффициенты детерминации ( $R^2$ ,  $p < 0,05$ ) свидетельствуют о высокой степени соответствия регрессионной модели эмпирическим данным и о значительной линейной зависимости между некоторыми факторами влияния и откликом (Таблица 22).

Таблица 22 – Коэффициенты детерминации ( $R^2$ ,  $p < 0,05$ ) оценки степени влияния (%) показателей на уровни сосудистых параметров в группах сравнения и у подростков-пациентов с АГ

Группа сравнения без заболеваний пародонта ( $n = 28$ )	Группа сравнения с заболеваниями пародонта ( $n = 37$ )	Группа с АГ без заболеваний пародонта ( $n = 13$ )	Группа с АГ с заболеваниями пародонта ( $n = 52$ )
<u><i>Vas</i></u> $R^2 = 0,62$ Дв. св. – 7,55 КД и СТ – 22,64 ДК – 22,82 $\alpha$ -токоферол – 8	<u><i>Vas</i></u> $R^2 = 0,64$ СОД – 11,13 Ретинол – 10,23 КД и СТ – 11,11 ТБК-АП – 8,53	<u><i>Vas</i></u> $R^2 = 0,91$ ТБК-АП – 16,49 Ретинол – 16,51	<u><i>Vas</i></u> $R^2 = 0,3$ ТБК-АП – 9
<u><i>PS</i></u> $R^2 = 0,4$ Дв. св. – 11,27 ДК – 14,54 КД и СТ – 6,74 СОД – 6,47	<u><i>PS</i></u> $R^2 = 0,29$ КД и СТ – 10,68 Дв. св. – 8,99 ТБК-АП – 9,33	<u><i>PS</i></u> $R^2 = 0,71$ Общая АОА – 24,62 СОД – 29,15 $\alpha$ -токоферол – 17,23	<u><i>PS</i></u> $R^2 = 0,11$ ДК – 4,39 ТБК-АП – 3,34 $\alpha$ -токоферол – 3,27
<u><i>PI</i></u> $R^2 = 0,29$ ДК – 11,54 КД и СТ – 10,13 ТБК-АП – 6,33	<u><i>PI</i></u> $R^2 = 0,39$ ретинол – 14	<u><i>PI</i></u> $R^2 = 0,4$ Общая АОА – 39	<u><i>PI</i></u> $R^2 = 0,12$ Общая АОА – 12
<u><i>RI</i></u> $R^2 = 0,46$ КД и СТ – 14,62 ДК – 14,03 Дв. св. – 11,72 ТБК-АП – 5,62	<u><i>RI</i></u> $R^2 = 0,37$ $\alpha$ -токоферол – 11	<u><i>RI</i></u> $R^2 = 0,75$ Дв. св. – 36,36 Общая АОА – 37,64	<u><i>RI</i></u> $R^2 = 0,10$ ТБК-АП – 10

Как следует из полученных результатов, в изменение параметров сосудистого кровотока определённый вклад вносят компоненты ПОЛ – АОЗ. Причём вклад данных компонентов существенно меняется в зависимости от принадлежности пациента к той или иной группе. Согласно расчёту коэффициента детерминации, максимальную линейную зависимость с параметрами ПОЛ – АОЗ во всех исследованных группах имеет величина  $Vas$ , причём в группе с АГ без заболеваний пародонта данный показатель обнаруживает максимальные значения – 0,91. Однако вклад показателей ПОЛ – АОЗ в данный параметр отличался как по количественной, так и по качественной характеристикам. Так, в группе сравнения без заболеваний пародонта отмечался наибольший вклад показателей – ДК и КД и СТ, в группе сравнения с заболеваниями пародонта – вклад КД и СТ уменьшался и становился по значениям равным активности СОД. В группе с АГ без заболеваний пародонта имел место равный вклад ТБК-АП и ретинола, тогда как в группе с АГ и заболеваниями пародонта – вклад ТБК-АП снижался. Следующий параметр сосудистого кровотока –  $PS$  – также был максимально связан с показателями ПОЛ – АОЗ в группе с АГ без заболеваний пародонта, причём в данном случае отмечался повышенный вклад антиоксидантных факторов – общей АОА, активности СОД и  $\alpha$ -токоферола. Опять же показатели  $PI$  и  $RI$  в данной группе также были более тесно связаны с антиоксидантным фактором – общей АОА по сравнению с остальными группами. Если в целом охарактеризовать картину вклада показателей ПОЛ – АОЗ в изменение сосудистого компонента в группе с АГ с заболеваниями пародонта, то можно заключить, что в данной группе происходило значительное снижение коэффициентов детерминации всех показателей ПОЛ – АОЗ с сосудистыми значениями, а также изменение качества вклада – превалирующее значение в большинстве случаев имел показатель ТБК-АП.

В целом, результаты регрессионного анализа подтвердили тесную взаимосвязь показателей сосудистого кровотока, в особенности – величины  $Vas$ , с параметрами окислительного стресса, установленную ранее на основе корреляционного анализа. При этом величина вклада, зарегистрированная в ходе проведения данного исследования, свидетельствовала о максимальных значениях

у пациентов с АГ без заболеваний пародонта и более низкой степени вклада у пациентов с АГ и заболеваниями пародонта. Данные изменения можно объяснить по большей части наличием коморбидного состояния у пациентов с АГ и заболеваниями пародонта, когда имеет место многофакторность воздействия на ткани пародонта как внешних, так и внутренних эффектов среды.

Можно заключить, что реакционная способность неспецифической системы ПОЛ – АОЗ превалирует при обособленном наличии системной патологии, тогда как в условиях коморбидности на передний план выходят иные факторы, значимость неспецифических реакций при этом снижается.

По данным крупномасштабных исследований, примерно 2,43 млрд человек (около 35 % всего населения земного шара) имеют кариозный процесс в постоянных зубах, а у детей поражённость кариесом составляет 620 млн или около 9 % популяции [349].

В настоящее время хрестоматийные представления о кариесе как преимущественно локальном процессе [440] дополняются данными об интегративной роли системного кровотока, как поставляющего в минерализованный орган необходимые субстраты и регуляторные факторы, так и участвующего в этиологии и патогенезе указанного заболевания [394]. Обширные исследования, проведённые в Финляндии, Японии и Пуэрто-Рико на более чем 12 тыс. взрослых пациентов [302, 306, 373], показали, что различные заболевания зубов, включая кариес, протекают более тяжело при метаболическом синдроме, одним из компонентов которого является АГ.

В литературе имеются указания, что патологические процессы в тканях зубов ассоциированы не только с повышением системного кровяного давления, но и с увеличением в сосудистом русле концентрации проатерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [373]. Данный факт имеет существенную информативную значимость, если учесть, что высокий уровень этого показателя, как правило, свидетельствует о дизрегуляции в функционировании такой редокс-системы, как «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» (ПОЛ – АОЗ) [246]. Рассогласование в работе прооксидантной и антиоксидантной

подсистем ПОЛ – АОЗ может приводить к накоплению реакционно-активных метаболитов, которые могут непосредственно разрушать ткани зуба или опосредованно через влияние на полость рта, рассматриваемую в последнее время как локальную экологическую систему [161].

Нами проведён сравнительный анализ параметров системы ПОЛ – АОЗ в зависимости от наличия или отсутствия кариеса у подростков с АГ. Полученные данные представлены в Таблице 23.

Таблица 23 – Содержание продуктов ПОЛ и компонентов системы АОЗ у гипертензивных и нормотензивных подростков с кариесом ( $M \pm \sigma$ , Me, квантили (25 %-75 %))

Параметры	Группа сравнения без кариеса (n = 33)	Группа сравнения с кариесом (n = 32)	Группа с АГ без кариеса (n = 14)	Группа с АГ с кариесом (n = 51)
Соединения с Дв. св., усл. ед.	1,35 ± 0,48 1,12 1,00–1,78	1,67 ± 0,42 1,7 1,28–1,86	1,49 ± 0,5 1,42 1,02–1,89	1,46 ± 0,64 1,32 0,97–1,84
ДК, мкмоль/л	1,07 ± 0,6 0,81 0,63–1,54	1,73 ± 0,65 1,94 1,26–2,32	1,38 ± 0,55 1,16 1,02–1,92	0,98 ± 0,68** 0,8 0,44–1,48
КД и СТ, усл. ед.	0,26 ± 0,11 0,23 0,19–0,32	0,39 ± 0,18 0,37 0,26–0,51	0,38 ± 0,18* 0,36 0,27–0,37	0,41 ± 0,17 0,38 0,28–0,51
ТБК-АП, мкмоль/л	0,58 ± 0,22 0,57 0,41–0,76	0,88 ± 0,27 0,76 0,71–1,02	0,98 ± 0,4* 0,81 0,65–1,38*	1,05 ± 0,53 0,95 0,64–1,38
Общая АОА, усл. ед.	12,53 ± 3,51 12,57 9,98–14,28	14,33 ± 4,64 14,52 14,43–18,12	12,47 ± 4,79 11,87 7,82–16,31	15,57 ± 6,59 14,51 11,76–19,92
активность СОД, усл. ед.	1,56 ± 0,14 1,56 1,46–1,64	1,56 ± 0,21 1,49 1,38–1,74	1,56 ± 0,21 1,49 1,41–1,73	1,56 ± 0,15 1,58 1,44–1,65

Таблица 23 (Продолжение)

Параметры	Группа сравнения без кариеса ( <i>n</i> = 33)	Группа сравнения с кариесом ( <i>n</i> = 32)	Группа с АГ без кариеса ( <i>n</i> = 14)	Группа с АГ с кариесом ( <i>n</i> = 51)
α-токоферол, мкмоль/л	7,9 ± 3,33 7,67 5,67–9,3	7,36 ± 3,33 7,14 5,12–8,19	7,03 ± 3,35 6,59 4,57–8,09	5,15 ± 1,78** 4,93 3,93–5,84
ретинол, мкмоль/л	0,89 ± 0,4 0,87 0,62–1,22	0,71 ± 0,27 1,49 1,38–1,74	0,82 ± 0,32 0,77 0,58–0,96	0,92 ± 0,43 ** 0,89 0,63–1,15

Примечание: *n* – число наблюдений; \* – статистически значимые различия с показателями группы сравнения без кариеса; \*\* – статистически значимые различия с показателями группы сравнения с кариесом;  $\longleftrightarrow$  – статистически значимые различия между показателями групп.

В ходе проведения сравнительного анализа параметров системы ПОЛ – АОЗ между группами подростков без АГ при наличии кариеса были зарегистрированы более высокие значения всех показателей, характеризующих активность процессов липопероксидации – соединений с Дв. св. (в 1,24 раза;  $p = 0,0054$ ), первичных – ДК (в 1,62 раза;  $p < 0,0001$ ), вторичных – КД и СТ (в 1,5 раза;  $p = 0,0007$ ), а также конечных продуктов ПОЛ – ТБК-АП (в 1,52 раза;  $p < 0,0001$ ); и сравнительно низкая активность ретинола (в 1,25 раза;  $p = 0,0385$ ), по сравнению с группой здоровых подростков.

Группа пациентов с АГ без кариеса отличалась от группы здоровых подростков увеличенными значениями вторичных продуктов ПОЛ – КД и СТ (в 1,46 раза;  $p = 0,0067$ ) и конечных продуктов ПОЛ – ТБК-АП (в 1,69 раза;  $p < 0,001$ ).

При этом группа гипертензивных подростков с кариесом характеризовалась наличием статистически значимых различий с группой сравнения, имеющей кариозное поражение зубов, по величине первичных продуктов ПОЛ – ДК (в 1,77 раза ниже;  $p < 0,0001$ ), а также по уровням α-токоферола (в 1,43 раза ниже;  $p = 0,0001$ ) и ретинола (в 1,3 раза ниже;  $p = 0,0138$ ). Межгрупповые различия среди

гипертензивных пациентов в зависимости от наличия или отсутствия кариеса касались уменьшения уровня ДК (в 1,41 раза;  $p = 0,042$ ) и снижения содержания  $\alpha$ -токоферола (в 1,37 раза;  $p = 0,0047$ ) в первом случае (Таблица 23).

Сравнение показателей ПОЛ – АОЗ в группе гипертензивных подростков без кариеса с подобной группой сравнения показало наличие статистически значимых различий по показателям вторичных и конечных продуктов ПОЛ в виде увеличения значений последних в группе с АГ. Считается, что образующиеся в процессе ПОЛ гидроперекиси, ненасыщенные альдегиды и конечные ТБК-АП являются мутагенами и обладают выраженной цитотоксичностью [30, 205].

Наличие системного заболевания предполагает существенные изменения на клеточном и тканевом уровне организации, что влечёт за собой серьёзные перестройки со стороны обмена веществ. Как уже говорилось ранее, генерация свободнорадикальных продуктов ПОЛ тесно коррелирует с синтезом оксида азота. Уровень последнего, в свою очередь, взаимосвязан с важнейшим регулятором АД – ангиотензинпревращающим ферментом [2, 31]. Эндотелиальный eNOS принимает активное участие в регуляции тонуса сосудов, а NO является локальным тканевым гормоном, поддерживающим вазодилатацию на нужном уровне [39].

Можно предположить, что усиление системных патологических реакций может способствовать дисрегуляторным изменениям и на региональном уровне. Так, при сравнении показателей двух групп нормо- и гипертензивных подростков, имеющих кариозное поражение зубов, обнаружилось статистически значимое снижение показателей первичных продуктов ПОЛ (ДК) и концентрации жирорастворимых витаминов-антиоксидантов –  $\alpha$ -токоферола и ретинола. В данном случае мы можем говорить об обособленном влиянии системных нарушений кровообращения (гипертензивных изменений) на течение биохимических реакций на уровне клетки.

Выявленный явно выраженный дефицит антиоксидантных факторов в группе с АГ и кариесом, в том числе подтверждённый и при сравнении с группой с АГ без кариеса, может указывать на наличие нарушений неспецифических адаптивных механизмов в организме больного, к числу которых относятся



процессы ПОЛ – АОЗ. Считается, что ключевым вопросом в понимании регуляторной и адаптивной роли реакций ПОЛ в организме является представление о существовании определённого баланса с системой антиоксидантной защиты [420]. Данный вопрос подразумевает присутствие многоуровневых регуляторных взаимоотношений, отражающих определённую структуру межорганных и межсистемных взаимодействий на уровне целостного организма. Установлено, что каждая ткань обладает буферной ёмкостью АОЗ, которая зависит от состояния антиоксидантной активности межклеточной жидкости и самой клетки (то есть отдельных её компонентов). Как правило, между процессами ПОЛ и ограничивающими их реакциями антиоксидантной защиты существует динамическая взаимосвязь. В случае если организм способен удерживать антиокислительный гомеостаз, некоторые отклонения от нормы обратимы, если же восстановление антиокислительного гомеостаза запаздывает, то нарастают клинические проявления патологического состояния.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют сделать вывод о наличии потенциального негативного фактора (высокая активность липопероксидации) у пациентов с АГ и кариесом зубов, ограничивающего адаптивные и репаративные реакции, что способствует развитию кариозного процесса.

Учитывая возможное влияние наличия кариозного поражения тканей зубов при АГ на активность процессов липопероксидации и состояние антиокислительной защиты, интересным представляется сравнение показателей системы ПОЛ – АОЗ в зависимости от степени выраженности кариозного процесса у нормо- и гипертензивных подростков (Таблица 24).

Проведённый сравнительный анализ изменений в системе ПОЛ – АОЗ у обследуемых подростков в зависимости от степени выраженности кариозного процесса в зубах не показал статистически значимых различий по исследуемым параметрам в подгруппах пациентов с АГ. Однако при межгрупповом сравнении изучаемых показателей у нормо- и гипертензивных подростков были выявлены определённые различия. Так, отмечались более низкие значения первичных

продуктов ПОЛ – ДК (в 1,69 раза ниже;  $p = 0,0127$ ) и выраженный дефицит  $\alpha$ -токоферола (в 1,7 раза ниже;  $p = 0,0008$ ) при 1-й степени кариеса у пациентов с АГ в сравнении с соответствующей группой без АГ и с кариесом 1-й степени. Вторая степень патологического процесса в зубах у пациентов с АГ отличалась сниженным уровнем ДК (в 2,09 раза;  $p < 0,0001$ ) и повышенной активностью СОД (в 1,08 раза;  $p = 0,0133$ ) в сравнении с группой со 2-й степенью кариеса без АГ. И, наконец, группа с 3-й степенью и АГ имела значимые отличия по уровню  $\alpha$ -токоферола в виде снижения его значений (в 1,5 раза;  $p = 0,0266$ ).

Таблица 24 – Содержание продуктов ПОЛ и компонентов системы АОЗ у обследуемых подростков в зависимости от степени активности кариеса ( $M \pm \sigma$ , Me, квартили (25 %-75 %))

Параметры	Группа сравнения с кариесом ( $n = 32$ )			Группа с АГ и кариесом ( $n = 54$ )		
	1-я степень кариеса ( $n = 9$ )	2-я степень кариеса ( $n = 14$ )	3-я степень кариеса ( $n = 9$ )	1-я степень кариеса ( $n = 17$ )	2-я степень кариеса ( $n = 23$ )	3-я степень кариеса ( $n = 15$ )
Соединения с Дв. св., усл. ед.	1,61 $\pm$ 0,45 1,54 1,26–1,76	1,6 $\pm$ 0,5 1,66 1,14–1,86	1,81 $\pm$ 0,25 1,76 1,66–1,92	1,42 $\pm$ 0,48 1,42 0,99–1,71	1,38 $\pm$ 0,67 1,14 0,9–1,86	1,63 $\pm$ 0,73 1,7 0,95–1,84
ДК, мкмоль/л	1,61 $\pm$ 0,61 1,44 1,25–2,14 ←	1,84 $\pm$ 0,53 1,92 1,57–2,32 ←	1,83 $\pm$ 0,78 2,08 1,94–2,34 ←	0,95 $\pm$ 0,59 0,84 0,52–1,13 →	0,88 $\pm$ 0,64 0,64 0,42–1,48 →	1,14 $\pm$ 0,83 1,02 0,34–2,06
КД и СТ, усл. ед.	0,44 $\pm$ 0,25 0,38 0,26–0,51	0,36 $\pm$ 0,16 0,34 0,24–0,5	0,4 $\pm$ 0,16 0,4 0,32–0,52	0,43 $\pm$ 0,23 0,35 0,28–0,51	0,41 $\pm$ 0,13 0,42 0,29–0,49	0,36 $\pm$ 0,14 0,34 0,26–0,42
ТБК-АП, мкмоль/л	0,79 $\pm$ 0,22 0,71 0,64–0,87	0,95 $\pm$ 0,29 0,88 0,78–1,15	0,86 $\pm$ 0,31 0,86 0,78–1,08	1,15 $\pm$ 0,59 0,96 0,8–1,48	0,94 $\pm$ 0,5 0,86 0,51–1,19	1,1 $\pm$ 0,51 0,96 0,61–1,54
Общая АОА, усл. ед.	13,75 $\pm$ 5,13 14,1 10,86– 15,87	14,00 $\pm$ 4,86 14,44 11,07– 18,12	14,8 $\pm$ 4,07 14,5 12,6–15,36	14,04 $\pm$ 4,9 12,98 11,76– 17,52	17,26 $\pm$ 7,53 15,78 13,05– 22,07	14,98 $\pm$ 6,45 13,84 10,34– 19,86

Таблица 24 (Продолжение)

Параметры	Группа сравнения с кариесом ( <i>n</i> = 32)			Группа с АГ и кариесом ( <i>n</i> = 54)		
	1-я степень кариеса ( <i>n</i> = 9)	2-я степень кариеса ( <i>n</i> = 14)	3-я степень кариеса ( <i>n</i> = 9)	1-я степень кариеса ( <i>n</i> = 17)	2-я степень кариеса ( <i>n</i> = 23)	3-я степень кариеса ( <i>n</i> = 15)
Активность СОД, усл. ед.	1,69 ± 0,18 1,73 1,58–1,87	1,45 ± 0,14 1,44 1,35–1,49	1,62 ± 0,24 1,72 1,44–1,81	1,59 ± 0,18 1,62 1,44–1,69	1,57 ± 0,12 1,58 1,49–1,64	1,49 ± 0,17 1,53 1,35–1,62
α-токоферол, мкмоль/л	8,2 ± 3,1 8,02 6,96–8,3	6,63 ± 3,33 5,47 4,5–7,55	7,84 ± 3,81 4,56 6,29–8,19	4,83 ± 1,39 4,99 3,79–5,14	5,35 ± 2,14 5,16 4,08–5,93	5,23 ± 1,54 4,87 4,03–6,22
Ретинол, мкмоль/л	0,66 ± 0,28 0,61 0,45–0,92	0,73 ± 0,27 0,66 0,54–0,94	0,71 ± 0,29 0,66 0,52–0,87	0,95 ± 0,68 0,77 0,44–1,24	0,88 ± 0,23 0,82 0,69–1,11	0,96 ± 0,31 1,01 0,74–1,22

Примечание: *n* – число наблюдений; ←→ – статистически значимые различия между показателями групп.

Проблема выявления причинно-следственной связи в формировании сочетанных патологий имеет крайне большое значение. Кариес зубов относится к группе заболеваний, этиологическими факторами для которых выступают как внутренние, так и внешние факторы [24].

Частоту возникновения данного заболевания связывают с наследственностью, среди основных факторов выделяют также снижение уровня резистентности эмали и плохую гигиену полости рта, увеличение вязкости ротовой жидкости, увеличение уровня общего кальция и уменьшение содержания общего фосфора в ротовой жидкости. Весомыми факторами являются также нарушение микробиоценоза кишечника и алиментарная недостаточность фитоадаптогенов, включая полифенолы [118].

Пристального внимания требуют дети с хроническими заболеваниями различных органов и систем. Причём отмечено, что распространённость основных стоматологических заболеваний выше у лиц с наличием общей соматической

патологии, чем среди здоровых [255]. Доказано, что одним из факторов кариозных расстройств является нарушение механизмов системного и местного иммунных механизмов [58]. Это ещё раз доказывает, что одной из причин развития и прогрессирования хронических заболеваний является нарушение неспецифических защитно-приспособительных реакций и резистентности организма к неблагоприятным факторам внешней и внутренней среды.

Процессы липопероксидации напрямую относятся к неспецифическим реакциям, особенно быстро реагирующим даже на самые незначительные изменения в гомеостазе. При проведении сравнительного анализа по степени кариозного процесса у подростков нами было показано наличие определённых изменений величин параметров ПОЛ в группах. Так, сниженный уровень показателя ДК у пациентов с 1-й степенью кариеса в ассоциации с АГ может свидетельствовать о более низкой биологической активности жирных кислот и их потенциальной возможности к регуляции различных путей метаболизма. Данная ситуация дополняется также резким дефицитом основного жирорастворимого антиоксиданта –  $\alpha$ -токоферола, что может служить негативным фактором развития заболевания.

Не исключено, что сниженный уровень упомянутых эйкозаноидов, образующихся из полиненасыщенной арахидоновой кислоты, через регуляцию сосудистого компонента может служить своеобразным триггерным фактором, запускающим известные локальные механизмы повреждения тканей зуба. Косвенным подтверждением этого предположения могут служить наши данные, полученные при исследовании пациентов с 3-й степенью кариеса на фоне АГ: запущенный сниженным уровнем первичных продуктов ПОЛ кариозный процесс в начальную стадию в дальнейшем развивается по собственным закономерностям, при которых повышение ненасыщенности липидов в сосудистом русле теряет свою регуляторную функцию. В данном случае мы имеем также сохранение дефицита  $\alpha$ -токоферола.

Антиоксидантный статус организма является весьма реактивной системой и включает прооксидантные звенья ПОЛ, биополимеров и антиоксидантную защиту.

Исследование состояния ротовой жидкости у детей с различными хроническими заболеваниями выявило сниженную активность антиоксидантных факторов, причём дисбаланс углубляется с ростом длительности течения общесоматического заболевания [255, 372].

Таким образом, проведённые нами исследования согласуются с имеющимися в литературе данными, которые свидетельствуют о прямой взаимосвязи наличия системной патологии (АГ) и реактивности факторов антиоксидантной защиты. Причём данную взаимосвязь можно считать одним из патогенетических звеньев активного поражения зубов кариесом, а также развития воспалительных процессов в тканях пародонта.

Тесная сопряжённость стоматологической патологии и изменений в системе ПОЛ – АОЗ обусловила необходимость применения многомерных методов статистического анализа (в нашем случае – метода бинарной логистической регрессии) с целью установления наличия значимых ассоциаций между поражением зубов кариесом и исследованными биохимическими параметрами у подростков, включённых в исследование, в унивариантных моделях и с корректировкой по полу и возрасту, zИМТ и наличию АГ (Таблица 25).

Таблица 25 – Ассоциации кариеса с параметрами системы ПОЛ – АОЗ у обследованных подростков

Показатель	ОШ	95% ДИ	p-level
<b>В унивариантных моделях</b>			
Дв. св.	2,48	1,16–5,31	0,018
КД-СТ	1563,2	45,6–53621,2	0,00004
МДА	8,04	2,31–28,04	0,0009
АОА	1,1	1,02–1,19	0,011
Вит. Е	0,84	0,74–0,96	0,01
Вит. А	0,46	0,16–1,32	0,145
<b>С учётом пола и возраста</b>			
Дв. св.	2,5	1,16–5,34	0,017
КД-СТ	1387,1	40,9–46983,9	0,00005
МДА	9,1	2,47–33,4	0,0008

Таблица 25 (Продолжение)

Показатель	ОШ	95% ДИ	p-level
АОА	1,1	1,03–1,2	0,008
Вит. Е	0,84	0,73–0,96	0,009
Вит. А	0,42	0,14–1,23	0,111
<b>С учётом zИМТ и наличия АГ</b>			
Дв. св.	3,1	1,3–7,4	<b>0,01</b>
КД-СТ	341,6	9,7–12058,2	<b>0,0001</b>
МДА	7,5	1,8–31,1	<b>0,005</b>
АОА	1,1	1,002–1,2	<b>0,042</b>
Вит. Е	0,9	0,8–1,05	0,191
Вит. А	0,36	0,1–1,2	0,093

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Так, на первом этапе (в унивариантных моделях) была показана значимая связь наличия кариеса у подростка с показателями, характеризующими активность процессов липопероксидации (Дв. св., КД-СТ и МДА) и антиокислительной защиты (АОА и вит. Е), но не с вит. А. При коррекции с учётом пола и возраста было показано, что из всех тестируемых характеристик значимую ассоциацию с кариозным поражением зубов также имели вышеуказанные показатели ПОЛ – АОЗ. В моделях логистической регрессии, скорректированных по ИМТ и наличию АГ, не было выявлено значимой взаимосвязи между наличием кариеса зубов и сывороточным содержанием токоферола.

Таким образом, сывороточные концентрации Дв. св., КД-СТ, МДА и АОА продемонстрировали наличие прямых ассоциаций с наличием кариеса зубов у подростков, при этом данные ассоциации не зависели от пола, возраста и статуса веса обследованных. Наличие АГ также сохранило сильную независимую связь между кариесом зубов и изменением состояния процессов ПОЛ – АОЗ в данной возрастной группе.

## **ГЛАВА 6 АНАЛИЗ СИСТЕМЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ – АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У НОРМОТЕНЗИВНЫХ И ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС И ЕЁ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ СТРЕССОРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ**

Известно, что в патогенезе АГ важную роль играют стрессовые факторы, вызывающие целый комплекс системных нарушений. Отсутствие чётких представлений о молекулярных механизмах дизрегуляторных нарушений при АГ обуславливает повышенный интерес исследователей к моделированию данного патологического состояния, поиску путей его коррекции и разработки новых методов лечения. Поскольку важную роль в развитии АГ играет хронический стресс, интересными представляются исследования различных режимов воздействия стрессовых факторов на биохимические параметры крови, в частности параметры одной из стресс-лимитирующих систем – ПОЛ – АОЗ у животных в эксперименте.

Выяснено, что при использовании иммобилизации в качестве стрессового фактора в организме происходят фазные изменения, характерные для психоэмоционального стресса, сопровождающиеся активацией симпатoadреналовой системы, изменениями в системе крови и т.д. Стандартность изменений, отсутствие дополнительных повреждающих факторов и простота технического осуществления делают иммобилизацию наиболее целесообразной моделью стрессового воздействия.

Таким образом, разработанный нами дизайн исследования состоял в оценке биохимических параметров на этапе до стрессового воздействия, на различных этапах стресс-реакции: «тревоги» (3 часа с момента 3-часовой однократной иммобилизации) и «резистентности» (7-е сутки с момента 3-часовой однократной иммобилизации), а также при изменении режима стрессового воздействия (стресс повседневной жизни (СПЖ) – 1-часовая иммобилизация с интервалом 72 часа между отдельными стрессорными эпизодами (на 1-й, 5-й, 9-й и 13-й дни).

На *первом этапе* с целью проведения дальнейшего сравнительного анализа, нами был осуществлён анализ данных системы ПОЛ – АОЗ в динамике стресс-реакции (стадии тревоги и резистентности), а также при изменении режима стрессового воздействия (стресс повседневной жизни), на модели *нормотензивных животных (линия Wistar Albino Glaxo – WAG)* (Таблица 26).

Таблица 26 – Содержание продуктов ПОЛ в зависимости от стадии стресс-реакции и при стрессе повседневной жизни у крыс линии WAG ( $M \pm \sigma$ , Me, квантили (25 %–75 %))

Параметры	До стресса	Стадия тревоги	Стадия резистентности	Режим стресса повседневной жизни
Двойные связи, усл. ед.	1,74 ± 0,35 1,81 1,54–1,87	1,64 ± 0,24 1,66 1,45–1,80	1,90 ± 0,16 1,93 1,84–2,03	1,83 ± 0,13 1,82 1,78–1,86
ДК, мкмоль/л	0,94 ± 0,31 0,86 0,73–0,89	1,19 ± 0,21 * 1,30 0,99–1,37	1,08 ± 0,94 1,06 1,02–1,10	0,85 ± 0,24 0,86 0,78–0,88
КД и СТ, усл. ед.	0,34 ± 0,04 0,34 0,31–0,37	0,63 ± 0,08 * 0,66 0,56–0,68	0,65 ± 0,18 * 0,64 0,60–0,68	0,48 ± 0,05 * 0,46 0,44–0,52
ТБК-АП, мкмоль/л	0,84 ± 0,13 0,79 0,78–0,94	1,08 ± 0,15 * 1,03 0,96–1,16	0,94 ± 0,33 1,06 0,58–1,25	1,53 ± 0,29 * 1,47 1,25–1,83

Примечание: \* – статистически значимые различия с показателями группы до стрессового воздействия;  $\longleftrightarrow$  – статистически значимые различия между показателями групп различных стадий.

При анализе реакции животных на этапе срочного ответа на стрессовый фактор (стадия тревоги) у крыс линии WAG отмечались однонаправленные изменения на всех этапах процесса липопероксидации в виде увеличения значений первичных (ДК – в 1,27 раза,  $p = 0,0429$ ), вторичных (КД и СТ – в 1,85 раза,  $p < 0,0001$ ) и конечных ТБК-активных (ТБК-АП – в 1,29 раза,  $p = 0,0012$ ) продуктов



ПОЛ относительно данных до стресса (Таблица 25). На этапе резистентности увеличивались значения только КД и СТ (в 1,91 раза,  $p < 0,0001$ ), тогда как режим стресса повседневной жизни характеризовался значимым повышением уровней КД и СТ (в 1,41 раза,  $p < 0,0001$ ) и ТБК-активных (в 1,82 раза,  $p < 0,0001$ ) продуктов в сравнении с дострессовым периодом.

При этом также были зарегистрированы статистически значимые различия по показателям между стадиями стресса, а также при изменении режима стрессового воздействия. Так, уровень ненасыщенных двойных связей (Дв. св.) отличался наиболее низкими значениями в стадию тревоги – в 1,16 раза ( $p = 0,0084$ ) ниже показателя стадии резистентности и в 1,10 раза ( $p = 0,0337$ ) ниже показателя СПЖ. Содержание первичных продуктов ПОЛ (ДК) характеризовалось более высокими значениями в стадию тревоги (в 1,4 раза ( $p = 0,003$ ) выше значений СПЖ) и сниженными при СПЖ (в 1,27 раза ( $p = 0,011$ ) ниже показателя стадии резистентности). Аналогичные изменения получены в отношении вторичных продуктов ПОЛ – КД и СТ, средний уровень которых значительно снижался при СПЖ – в 1,31 раза ( $p < 0,001$ ) ниже значений стадии тревоги и в 1,35 раза ( $p = 0,0075$ ) ниже значений стадии резистентности. Несмотря на однонаправленное снижение первичных и вторичных продуктов липопероксидации при СПЖ, средние уровни конечных ТБК-активных продуктов ПОЛ увеличивались при данном режиме (в 1,42 раза ( $p < 0,001$ ) относительно стадии тревоги и в 1,63 раза ( $p < 0,001$ ) относительно стадии резистентности).

Классические представления о первичном действии стрессора на организм постулируют наличие при стресс-реакции, так называемой «срочной (аварийной) адаптации», обеспечивающей поддержание гомеостаза в новых условиях [22, 273, 287]. Основой стресс-реакции является активация комплекса регуляторных систем, объединённых в понятие «стресс-системы», реализующей эту реакцию и активация «стресс-лимитирующих» систем, ограничивающих интенсивность стресс-реакции. Ранее было установлено, что процессы липопероксидации относятся к неспецифическим стресс-реализующим реакциям [94, 406, 436, 406]. В нашем исследовании, у крыс линии WAG показано увеличение первичных, вторичных и

конечных продуктов ПОЛ в стадию тревоги (через 3 часа после действия стрессового фактора), что может являться закономерным явлением в условиях воздействия стрессового фактора. Это может быть обусловлено тем, что накопление продуктов ПОЛ с последующим длительным и чрезмерным переокислением липидов приводит к необратимым деструктивным изменениям мембран и связанных с ними ферментов [457]. Считается, что именно деструктивные изменения в мембранах играют определённую роль в фазовых переходах стресса – от стадии тревоги, резистентности до стадии истощения [55]. Существуют также результаты, свидетельствующие об участии нейромедиаторов симпатического (адреналин, норадреналин) и парасимпатического (ацетилхолин) отделов вегетативной нервной системы в усилении интенсивности ПОЛ при стрессе [173]. При этом стадия резистентности (7 дней после стрессового воздействия) характеризовалась более интенсивным накоплением вторичных продуктов липопероксидации (КД и СТ) в сравнении с дострессовым периодом, что свидетельствует о длительности негативного влияния гиподинамического стресса на биохимический статус животного. При этом в данный период в сравнении с предыдущей стадией стресса отмечалось значительное накопление соединений с ненасыщенными Дв. св., что может свидетельствовать о снижении скорости липопероксидации с увеличением времени постстрессового воздействия. Полученные нами результаты согласуются с рядом исследований, постулирующих накопление конечных метаболитов ПОЛ на стадии тревоги у животных после применения иммобилизации и их значительное снижение в фазе резистентности [235].

Использование другого режима воздействия стрессового фактора (замена однократного на систематический – СПЖ) у крыс WAG также приводило к интенсивному накоплению продуктов ПОЛ, в частности – КД и СТ и ТБК-АП, в сравнении с дострессовым периодом. При этом мы отмечали более высокие значения роста конечных продуктов ПОЛ – ТБК-АП, в отличие от стадийных значений при однократной иммобилизации. Так, уровень ТБК-АП значительно возрастал при СПЖ в сравнении со стадиями тревоги и резистентности, тогда как

содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ в данном случае обнаруживало более низкие показатели. Ранее было показано, что режим хронического стрессового воздействия, к которому относится «стресс повседневной жизни», в отличие от воздействий другого рода (например, с меньшими часовыми промежутками между воздействиями) отличается резким снижением устойчивости к острой гипоксии [22]. Далее проведённые исследования показали, что данный режим характеризуется более интенсивной активацией стресс-реализующих систем, что проявляется в увеличении содержания циркулирующих стресс-гормонов кортикостерона и адреналина, и, соответственно, повышенной активности метаболических реакций [45]. Гиперметаболизм, необходимый для обеспечения нового уровня функционирования организма, требует мобилизации энергетических ресурсов организма, чем и можно объяснить усиление каскадных процессов ПОЛ, сопровождающихся более высокими значениями ТБК-АП [253]. Также имеются данные о том, что снижение устойчивости к гипоксии (имеет место при СПЖ) закономерно ассоциируется с индукцией свободно-радикального окисления в виде нарастания окислительно-модифицированных белков-карбониллов в различных органах и тканях стрессированных животных [41]. Комплексная оценка интенсивности процессов липопероксидации невозможна без полноценного анализа активности компонентов системы антиоксидантной защиты [185].

Изменения в системе АОЗ на стадии тревоги в сравнении с данными до стрессового воздействия касались снижения уровня общей АОА (в 1,22 раза,  $p = 0,0208$ ), увеличения активности СОД (в 1,29 раза,  $p < 0,0001$ ) и содержания жирорастворимого витамина – ретинола (в 1,78 раза,  $p < 0,0001$ ) (Таблица 27). Показатели глутатионового обмена на данной стадии также статистически значимо изменялись – в виде повышения значений GSH (в 1,15 раза,  $p = 0,0031$ ). На стадии резистентности в сравнении с дострессовыми результатами отмечалось дальнейшее снижение значений общей АОА (в 2,22 раза,  $p < 0,0001$ ), увеличение активности СОД (в 1,5 раза,  $p < 0,0001$ ), при значительном снижении содержания  $\alpha$ -токоферола (в 1,82 раза,  $p < 0,0001$ ). Режим СПЖ отличался подобными

изменениями – более низкий уровень общей АОА (в 1,47 раза,  $p = 0,0003$ ), повышенная активность СОД (в 1,4 раза,  $p < 0,0001$ ), при снижении уровня  $\alpha$ -токоферола (в 2,08 раза,  $p < 0,0001$ ) в сравнении с исходным уровнем.

Таблица 27 – Состояние системы АОЗ в зависимости от стадии стресс-реакции и при стрессе повседневной жизни у крыс линии WAG ( $M \pm \sigma$ , Me, квантили (25 % – 75 %))

Параметры	До стресса	Стадия тревоги	Стадия резистентности	Режим СПЖ
Общая АОА, усл. ед.	16,45 ± 2,71 17,14 14,36–18,90	13,52 ± 2,44 * 13,65 11,36–14,41	7,42 ± 1,84 * 6,64 6,18–8,38	11,19 ± 2,65 * 12,34 9,08–12,97
активность СОД, усл. ед.	2,06 ± 0,24 1,98 1,94–2,14	2,66 ± 0,18 * 2,62 2,53–2,77	3,24 ± 0,32 * 3,12 3,01–3,37	2,88 ± 0,23 * 2,96 2,76–3,07
$\alpha$ -токоферол, мкмоль/л	10,91 ± 2,55 11,20 9,85–12,30	9,82 ± 3,23 9,23 9,04–11,13	6,01 ± 1,29 * 5,98 5,23–6,92	5,25 ± 1,70 * 5,76 3,49–5,88
ретинол, мкмоль/л	0,54 ± 0,15 0,51 0,48–0,65	0,96 ± 0,13 * 0,95 0,86–1,08	0,57 ± 0,11 0,63 0,45–0,65	0,52 ± 0,03 0,52 0,51–0,53
GSH, ммоль/л	1,99 ± 1,19 1,98 1,89–2,09	2,29 ± 0,19 * 2,35 2,27–2,41	2,07 ± 0,19 2,18 1,86–2,19	2,12 ± 0,26 2,26 2,11–2,28
GSSG, ммоль/л	2,09 ± 0,12 2,04 2,00–2,23	2,27 ± 0,12 2,29 2,25–2,32	1,97 ± 0,11 1,98 1,93–2,04	1,93 ± 0,19 2,04 1,78–2,09
GSH/GSSG	0,95 ± 0,04 0,95 0,94–0,97	1,01 ± 0,04 1,00 0,99–1,04	1,05 ± 0,09 1,04 1,02–1,10	1,07 ± 0,08 1,10 1,08–1,12

Примечание: \* – статистически значимые различия с показателями группы до стрессового воздействия;  $\longleftrightarrow$  – статистически значимые различия между показателями групп различных стадий.

Статистически значимые различия в параметрах системы АОЗ отмечались и между стадиями. Так, на стадии тревоги отмечались более высокие показатели

общей АОА (в 1,82 раза,  $p < 0,0001$ ),  $\alpha$ -токоферола (в 1,63 раза,  $p = 0,0028$ ), ретинола (в 1,68 раза,  $p < 0,0001$ ) и окисленной формы глутатиона (в 1,15 раза,  $p < 0,0001$ ), при сниженной активности СОД (в 1,22 раза,  $p < 0,001$ ) в сравнении со стадией резистентности. При воздействии СПЖ регистрировались сниженные значения  $\alpha$ -токоферола (в 1,87 раза,  $p = 0,0009$ ), ретинола (в 1,85 раз,  $p < 0,0001$ ) и GSSG (в 1,18 раза,  $p = 0,0002$ ) в сравнении со стадией тревоги, а также повышенные уровни общей АОА (в 1,51 раза,  $p = 0,0017$ ) и сниженные значения СОД (в 1,13 раза,  $p = 0,0112$ ) в сравнении со стадией резистентности.

При оценке изменений в системе АОЗ у крыс линии WAG нами были получены разнонаправленные результаты в зависимости от стадии стресса. Так, на этапе тревоги у животных отмечалось снижение уровня интегрального показателя – общей АОА – с одновременным увеличением средних значений компонентов АОЗ – активности СОД, ретинола и восстановленной формы глутатиона. Известно, что в течение данной стадии все резервы организма направлены на активное преодоление действия экстремального раздражителя [22]. При этом эффективность защитных резервов проявляется максимизацией функций, усилением интенсивности основного обмена и катаболических процессов [332]. Усиление активности антиоксидантных факторов у нормотензивных крыс в стадию тревоги можно рассматривать в качестве адаптивного ответа, направленного на нивелирование процессов липопероксидации. Известно, что данные компоненты могут выступать в качестве стабилизаторов биологических мембран, участвовать в инактивации свободных радикалов, и, соответственно, препятствовать развитию цепных свободнорадикальных процессов окисления органических соединений, прежде всего ненасыщенных тканевых липидов [187, 457]. При этом на этапе резистентности на фоне увеличения активности СОД отмечалось значительное снижение интегрального параметра системы АОЗ – общей АОА – и ряда её компонентов. Данные изменения были зафиксированы, как в сравнении с дострессовым периодом, так и в сравнении со стадией тревоги. В исследованиях, посвящённых данной проблеме, также указывается на повышенную активность ферментативных компонентов системы АОЗ в стадию

резистентности, что объясняется активацией долговременных механизмов адаптации, связанных с началом синтеза защитных белков [172]. Стадия резистентности, как правило, наступает через значительное время после действия раздражителя и характеризуется устойчивой гипертрофией коры надпочечников, стойким увеличением секреции её гормонов, активизацией процесса гликонеогенеза, анаболических процессов, развитием длительной адаптации организма [89]. Несмотря на повышенную активность СОД на данном этапе, в целом изменения в системе АОЗ на стадии резистентности можно трактовать как низкую активность неспецифических реакций на фоне повышенных значений вторичных продуктов ПОЛ, что может иметь негативные последствия и способствовать снижению сопротивляемости организма к стрессовому воздействию.

Режим СПЖ сопровождался сходными с этапом резистентности реакциями – снижением уровня общей АОА, повышенной активностью СОД и сниженным содержанием  $\alpha$ -токоферола. Наибольшее же число изменений антиоксидантных компонентов в сторону более низких значений при СПЖ было зарегистрировано в сравнении со стадией тревоги. Данного рода различия касались низкого уровня  $\alpha$ -токоферола, ретинола и GSSG. Противоокислительная роль жирорастворимых витаминов проявляется на всех уровнях от субклеточного до организменного. Альфа-токоферол реагирует одновременно с перекисными радикалами основных жирных кислот биомембран, синглетным кислородом, ингибирует радикалы аминокислот, защищает клетки и ткани от повреждений, вызванных NO-радикалами, предупреждает атерогенные изменения ЛПНП [468]. Ретинол, имея в молекуле сопряжённые двойные связи, способен взаимодействовать со свободными радикалами кислорода, что также позволяет считать его эффективным антиоксидантом [383].

В связи с изложенным выше, можно говорить о недостаточности функционирования антиоксидантных факторов при использовании данного режима воздействия. Ранее нами было также зарегистрировано значительное

увеличение уровня конечных ТБК-АП при СПЖ, что при однонаправленном снижении факторов АОЗ может иметь крайне негативный эффект [137].

*Можно резюмировать, что у крыс линии WAG процессы липопероксидации – антиоксидантной защиты претерпевают изменения в соответствии со стадиями стресс-реакции и в зависимости от режима стрессорного воздействия. Так, на раннем этапе после иммобилизационного воздействия (стадия тревоги) имеет место усиление реакций липопероксидации с одновременной активацией антиоксидантных факторов. Более поздний этап постстрессового воздействия (стадия резистентности) характеризуется разбалансировкой в течении неспецифических защитных реакций, при этом моделирование иного режима воздействия – «стресса повседневной жизни» у крыс данной линии сопровождается недостаточной резервной мощностью антиоксидантной системы, соотношение меняется в сторону прооксидантных факторов.*

Далее на *втором этапе* производился анализ изменений в системе ПОЛ – АОЗ в динамике стресс-реакции и при воздействии стресса повседневной жизни на модели *стресс-чувствительной гипертензивной линии крыс НИСАГ (ISIAH) (Inherited Stress-Induced Arterial Hypertension – наследственная индуцированная стрессом артериальная гипертензия)* (Таблицы 28, 29).

Полученные данные показали, что на стадии тревоги у крыс линии НИСАГ отмечалось увеличение единственного показателя ПОЛ – соединений с ненасыщенными Дв. св. (в 1,12 раза,  $p = 0,0057$ ) относительно данных до стресса (Таблица 27). На этапе резистентности было зарегистрировано увеличение соединений с ненасыщенными Дв. св. (в 1,13 раза,  $p = 0,0088$ ) и продуктов ПОЛ (ДК – в 1,22 раза,  $p = 0,0263$ ) относительно данных дострессового периода. Режим СПЖ характеризовался увеличенным уровнем соединений с Дв. св. (в 1,26 раза,  $p < 0,0001$ ) и КД и СТ (в 1,78 раза,  $p < 0,0001$ ) в сравнении с результатами до стресса.

Таблица 28 – Содержание продуктов ПОЛ в зависимости от стадии стресс-реакции при стрессе повседневной жизни у крыс линии НИСАГ ( $M \pm \sigma$ ,  $Me$ , квантили (25 %-75 %))

Параметры	До стресса	Стадия тревоги	Стадия резистентности	Режим СПЖ
Двойные связи, усл. ед.	1,88 ± 0,19 1,38 1,76–2,07	2,12 ± 0,21 * 2,05 1,98–2,26 ←	2,13 ± 0,24 * 2,12 1,92–2,26 ←	2,37 ± 0,18 * 2,37 2,26–2,47 →
ДК, мкмоль/л	1,16 ± 0,13 1,14 1,12–1,22	1,20 ± 0,12 1,19 1,09–1,25 ←	1,40 ± 0,32 * 1,33 1,11–1,64 ←	1,19 ± 0,18 1,16 1,06–1,26 →
КД и СТ, усл. ед.	0,36 ± 0,08 0,36 0,31–0,38	0,38 ± 0,08 0,39 0,33–0,45 ←	0,50 ± 0,26 0,33 0,28–0,44 ←	0,64 ± 0,12 * 0,65 0,52–0,69 →
ТБК-АП, мкмоль/л	1,49 ± 0,40 1,66 1,07–1,83	1,78 ± 0,42 1,85 1,41–2,02	1,74 ± 0,46 0,80 1,41–2,18	1,65 ± 0,21 1,64 1,53–1,72

Примечание: \* – статистически значимые различия с показателями группы до стрессового воздействия; ←→ – статистически значимые различия между показателями групп различных стадий.

Сравнение данных различных стадий у крыс НИСАГ между собой показало наличие статистически значимых различий только по уровню ДК – в 1,17 раза ( $p = 0,0103$ ) выше в стадию резистентности в сравнении со стадией тревоги. Однако режим СПЖ отличался большим разнообразием изменений в параметрах ПОЛ: повышенным содержанием соединений с Дв. св. (в 1,12 раза ( $p = 0,0004$ ) выше значений стадии тревоги и в 1,12 раза ( $p = 0,0009$ ) выше значений стадии резистентности) и КД и СТ (в 1,64 раза ( $p < 0,0001$ ) выше одноименного показателя стадии тревоги и в 1,49 раза ( $p = 0,0025$ ) выше значений стадии резистентности) и сниженным уровнем ДК (в 1,16 раза ( $p = 0,0143$ ) ниже относительно показателя стадии резистентности).

В ранее проведённых работах показано, что причиной повышенной стресс-реактивности у генетической линии гипертензивных крыс являются изменения



функционирования нейромедиаторных систем регуляции, с которыми сопряжены основные системы реагирования как на уровне поведения, так и нейроэндокринных систем – симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной [243]. Вышеуказанные системы в крови стрессированных животных способствуют усилению интенсивности метаболических реакций в сторону проатерогенных сдвигов (повышенное содержание триглицеридов, общего холестерина), кроме того, у крыс НИСАГ отмечают прирост лактата с одновременным увеличением содержания глюкозы крови [122, 275]. Данные изменения, несомненно, будут приводить к интенсификации липопероксидных процессов в крови [22]. Однако в результате проведённых нами исследований выяснилось, что у гипертензивных крыс в стадию тревоги не происходит роста значений содержания первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ, характерного для крыс линии WAG, за исключением соединений с ненасыщенными Дв. св.; на этапе резистентности различия также касались лишь данного показателя и содержания первичных продуктов ПОЛ – ДК.

Данные результаты можно связать с вероятной активацией факторов антиоксидантной защиты, нивелирующих негативные изменения со стороны прооксидантных компонентов, что, возможно, связано с включением компенсаторно-приспособительных процессов у гипертензивных животных. Повышенная активность антиоксидантов различного происхождения у крыс НИСАГ подтверждается и некоторыми исследованиями, свидетельствующими об активации компенсаторных механизмов у стрессированных животных [257].

Режим стресса СПЖ у крыс линии НИСАГ в исследовании характеризовался максимальным уровнем соединений с Дв. св. и вторичных продуктов липопероксидации – КД и СТ в сравнении с этапом до стрессовых воздействий. При этом данные изменения значимо различались от всех этапов стресс-реакции, а также от реакции крыс WAG при использовании данного режима. Так, для нормотензивных крыс характерным являлось увеличение вторичных продуктов ПОЛ с максимальными значениями конечных продуктов липопероксидации. В данном случае опять можно говорить о включении адаптивного ответа у крыс

НИСАГ, даже в условиях изменения режима воздействия. Полученные результаты можно объяснить наличием целого ряда неспецифических сдвигов, происходящих на клеточном и субклеточном уровне при повторном действии раздражителей у генетически предрасположенных к гипертонии животных [232].

Считается доказанной «стресс-лимитирующая» функция системы антиоксидантной защиты, способствующая ограничению реакций липопероксидации на клеточном уровне. Только оптимальное соотношение активности этих двух систем обеспечивает адекватную стресс-реакцию организма на действие стрессоров, то есть адекватную адаптивную реакцию [363, 405]. Изменения в системе АОЗ у крыс линии НИСАГ на стадии тревоги касались увеличения значений общей АОА (в 1,41 раза,  $p = 0,0006$ ), роста активности СОД (в 1,46 раза,  $p < 0,0001$ ), а также повышения содержания GSSG (в 2,87 раза,  $p = 0,0002$ ) и снижения соотношения GSH/GSSG (в 1,27 раза,  $p = 0,0032$ ) в сравнении с данными до стресса. На этапе резистентности регистрировалась повышенная активность СОД (в 1,16 раза,  $p = 0,0305$ ), увеличение содержания GSSG (в 1,15 раза,  $p < 0,0001$ ) и сниженный показатель соотношения GSH/GSSG (в 1,23 раза,  $p < 0,0001$ ). Режим СПЖ отличался от дострессового периода увеличением уровня общей АОА (в 1,4 раза,  $p = 0,0228$ ), активности СОД (в 1,19 раза,  $p = 0,0206$ ), содержания GSSG (в 1,18 раза,  $p < 0,0001$ ) и  $\alpha$ -токоферола (в 1,56 раза,  $p < 0,001$ ), снижением значений соотношения GSH/GSSG (в 1,22 раза,  $p < 0,0001$ ).

Таблица 29 – Состояние системы АОЗ в зависимости от стадии стресс-реакции и при стрессе повседневной жизни у крыс линии НИСАГ ( $M \pm \sigma$ , Me, квантили (25 %–75 %))

Параметры	До стресса	Стадия тревоги	Стадия резистентности	Режим СПЖ
Общая АОА, усл. ед.	9,57 ± 2,65 10,34 8,29–10,52	13,51 ± 2,59 * 13,22 12,25–14,94	8,69 ± 2,49 7,98 7,46–9,14	13,44 ± 4,69 * 13,29 10,23–18,00
активность СОД, усл. ед.	2,16 ± 0,37 2,02 1,84–2,51	3,16 ± 0,49 * 3,30 2,63–3,59	2,49 ± 0,36 * 2,44 2,21–2,77	2,56 ± 0,44 * 2,58 2,11–3,03
α-токоферол, мкмоль/л	4,89 ± 1,55 5,14 3,48–6,24	5,15 ± 1,17 4,98 4,54–6,24	4,19 ± 1,78 3,86 3,21–6,24	7,61 ± 1,54 * 7,38 6,48–9,00
ретинол, мкмоль/л	0,41 ± 0,08 0,39 0,37–0,41	0,42 ± 0,07 0,40 0,36–0,48	0,45 ± 0,11 0,41 0,37–0,53	0,43 ± 0,07 0,41 0,38–0,50
GSH, ммоль/л	2,21 ± 0,24 2,15 2,00–2,38	2,39 ± 0,76 2,61 2,20–2,90	2,06 ± 0,14 2,05 1,96–2,22	2,08 ± 0,23 2,14 1,87–2,28
GSSG, ммоль/л	1,89 ± 0,09 1,92 1,83–1,94	2,55 ± 0,47* 2,61 2,02–2,82	2,18 ± 0,12 * 2,18 2,13–2,31	2,23 ± 0,18 * 2,15 2,09–2,43
GSH/GSSG	1,17 ± 0,09 1,75 1,13–1,24	0,92 ± 0,23 * 0,97 0,84–1,03	0,95 ± 0,05 * 0,95 0,92–0,96	0,96 ± 0,08 * 0,93 0,91–1,03

Примечание: \* – статистически значимые различия с показателями группы до стрессового воздействия;  $\longleftrightarrow$  – статистически значимые различия между показателями групп различных стадий.

Межстадийный анализ данных показал снижение по ряду показателей в стадию резистентности: общей АОА – в 1,55 раза ( $p < 0,0001$ ), активности СОД – в 1,27 раза ( $p < 0,0001$ ), GSSG – в 1,17 раза ( $p = 0,0018$ ) ниже значений стадии тревоги; общей АОА – в 1,55 раза ( $p = 0,0003$ ), α-токоферола – в 1,82 раза

( $p < 0,0001$ ) ниже значений СПЖ. При этом стадия тревоги характеризовалась максимальными показателями активности СОД (в 1,23 раза,  $p = 0,0002$ ), GSSG (в 1,14 раза,  $p = 0,0075$ ) и сниженными –  $\alpha$ -токоферола (в 1,48 раза,  $p < 0,0001$ ) в сравнении с данными другого режима воздействия (СПЖ).

Анализ активности системы АОЗ у гипертензивных крыс показал увеличенные показатели общей АОА и СОД наряду с повышенными значениями окисленной формы глутатиона и снижением соотношения GSH/GSSG. Несомненно, антиоксидантная система крови является важным фактором, характеризующим адаптивные возможности организма. Общая АОА при этом является показателем, характеризующим суммарную активность ферментативных и неферментативных ингибиторов свободно-радикального окисления [186]. Ключевым компонентом системы АОЗ является фермент – супероксиддисмутаза, выполняющая решающую роль на первой линии защиты организма от избыточной продукции супероксидного анион-радикала [312]. Вероятно, увеличение значений данных компонентов АОЗ у крыс линии НИСАГ в стадию тревоги и резистентности обеспечивает максимальный защитный эффект, что проявляется отсутствием изменений в параметрах липопроксидации, отмеченных нами выше. Что касается изменений в системе глутатиона у крыс НИСАГ, то в данном случае могут играть роль несколько факторов. Так, увеличение содержания окисленного глутатиона при снижении восстановленного, способствуя тиол-дисульфидному переходу в белках цитоплазмы, возможно, связано со снижением активности глутатионредуктазы, функция которой заключается в поддержании высокого уровня GSH и низкого GSSG, и, следовательно, высокого отношения GSH/GSSG [142]. Кроме того, данные изменения можно объяснить повышением активности глутатионпероксидазы, которая обеспечивает окисление глутатиона и инактивацию перекисей [383].

Изменения в системе АОЗ при использовании режима СПЖ также характеризовались интенсификацией антиоксидантных параметров. Адаптивные варианты ответа отмечались по сходным со стадиями стресс-реакции показателям, а также уровню жирорастворимого витамина –  $\alpha$ -токоферола.

Таким образом, моделирование стресс-реакции в эксперименте у гипертензивных крыс линии НИСАГ сопровождается изменением баланса в системе липопероксидации – антиоксидантной защиты в сторону активации антиоксидантных факторов в стадию тревоги с последующим возвращением факторов АОЗ к исходным показателям в стадию резистентности. Режим СПЖ у крыс линии НИСАГ также отличался повышенной активностью антиоксидантных компонентов как ферментативного, так и неферментативного звеньев системы АОЗ.

На *третьем этапе* нами был осуществлён сравнительный анализ исследуемых показателей у **нормотензивных и гипертензивных животных** в эксперименте на дострессовом этапе, стадиях стресс-реакции и при воздействии СПЖ (Рисунки 3–6).

При анализе результатов изменений системы липопероксидации **на дострессовом этапе** у крыс линии НИСАГ в сравнении с крысами WAG было выявлено статистически значимое увеличение средних значений конечных ТБК-активных продуктов ПОЛ (в 1,77 раза,  $p < 0,001$ ) и снижение активности ряда антиоксидантных факторов (более низкие значения общей АОА (в 1,72 раза,  $p < 0,0001$ ),  $\alpha$ -токоферола (в 2,23 раза,  $p < 0,0001$ ) и ретинола (в 1,32 раза,  $p = 0,026$ )) на фоне изменений в системе глутатиона (повышенные значения GSH (в 1,10 раза,  $p = 0,037$ ) и сниженный уровень GSSG (в 1,11 раза,  $p < 0,001$ )) (Рисунок 3).

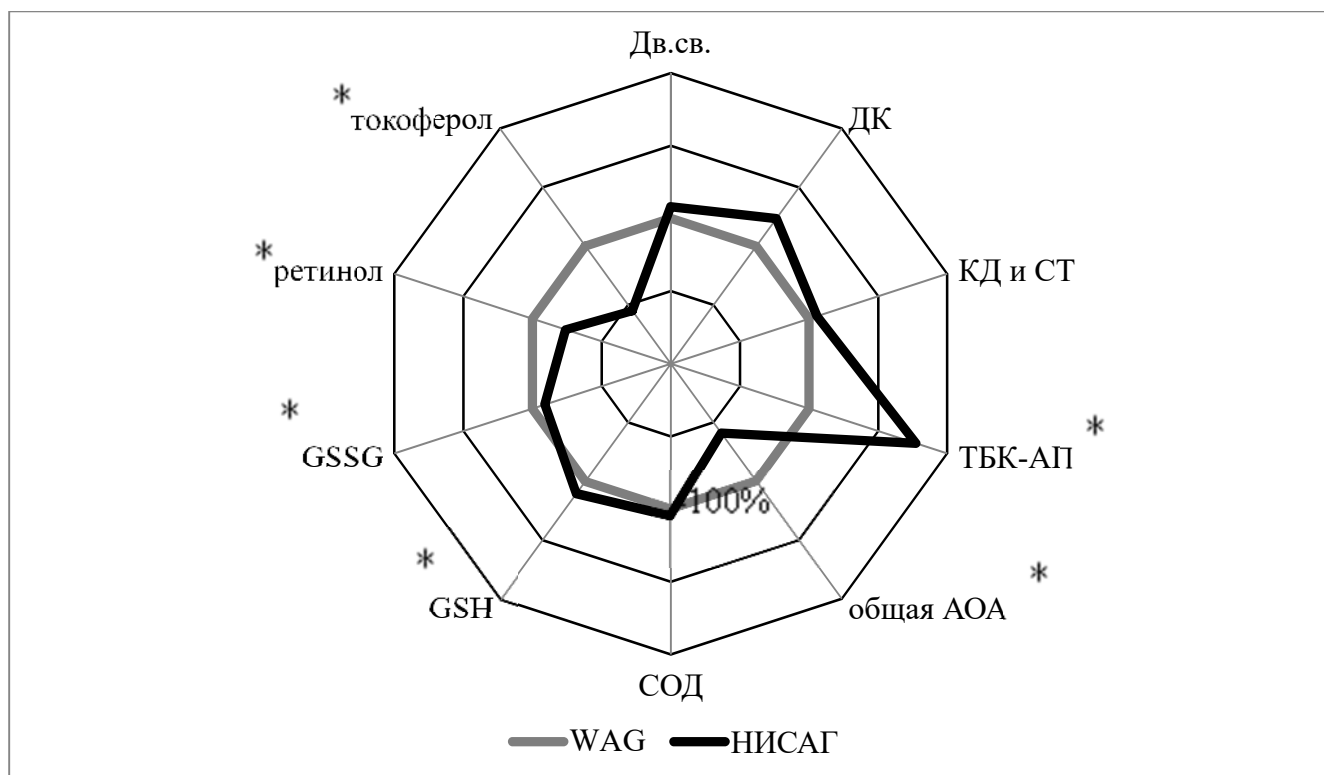


Рисунок 3 – Диаграмма изменений содержания параметров липопероксидации и компонентов системы АОЗ у крыс линии НИСАГ в сравнении с крысами WAG в дострессовом периоде (значения показателей линии WAG приняты за 100 %).

Примечание: \* – статистически значимые различия между группами

При анализе экспериментальных данных было отмечено, что изменения в системе липопероксидации у крыс НИСАГ как в дострессорный период, так и на всех стадиях стресс-реакции имели значительные отличия с крысами WAG, причём данные различия носили однонаправленный характер. Так, изначально (до воздействия стрессора) у крыс линии НИСАГ была зафиксирована высокая активность реакций липопероксидации (увеличение конечных ТБК-активных продуктов) и сниженный уровень антиоксидантной защиты (более низкие значения интегрального параметра АОЗ – общей АОА и содержания жирорастворимых витаминов) у животных данной линии.

Линии крыс НИСАГ является высоко инбрендной со стойкой стресс-индуцированной артериальной гипертензией. Данная линия характеризуется повышением АД в покое, его значительным увеличением при действии мягкого эмоционального стресса, наличием специфических для АГ морфологических изменений органов, в том числе почек, сердца, дисбалансом в системе

нейроэндокринной регуляции, изменением поведенческих реакций и т.д. [52, 243]. Многочисленные исследования указывают на серьёзные отличия в реактивности разных систем у крыс линии НИСАГ [215, 243] от нормотензивных животных. Для животных характерны нарушения в нейромедиаторной адренергической системе головного мозга, изменения функционирования ионных каналов клеточных мембран [173]. Выявлены серьёзные сдвиги в биохимическом статусе, свидетельствующие об увеличении уровня холестеринсодержащих фракций липидов, глюкозы, молочной кислоты и т.д. [122]. Можно предположить, что данные изменения могут непосредственно влиять на состояние систем неспецифической реактивности организма, обуславливая развитие окислительного стресса и снижение антиоксидантной активности крови в сравнении с нормотензивными животными. Таким образом, можно говорить о наличии у крыс линии НИСАГ в сравнении с крысами WAG генетически обусловленной реактивности системы липопероксидации с существенным сдвигом в сторону прооксидантных факторов и недостаточности антиоксидантного ответа.

Сравнение биохимических данных исследуемых линий **на стадии тревоги** показало более высокие значения соединений с ненасыщенными двойными связями (в 1,29 раза,  $p < 0,0001$ ), снижение уровня КД и СТ (в 1,62 раза,  $p < 0,0001$ ), увеличение содержания ТБК-активных продуктов ПОЛ (в 1,61 раза,  $p < 0,0001$ ), на фоне сниженных уровней  $\alpha$ -токоферола (в 1,91 раза,  $p < 0,0001$ ), ретинола (в 2,29 раза,  $p < 0,0001$ ), повышенных значений активности СОД (в 1,19 раза,  $p = 0,004$ ) и GSSG (в 1,12 раза,  $p = 0,072$ ) в группе крыс НИСАГ относительно нормотензивных крыс (Рисунок 4).

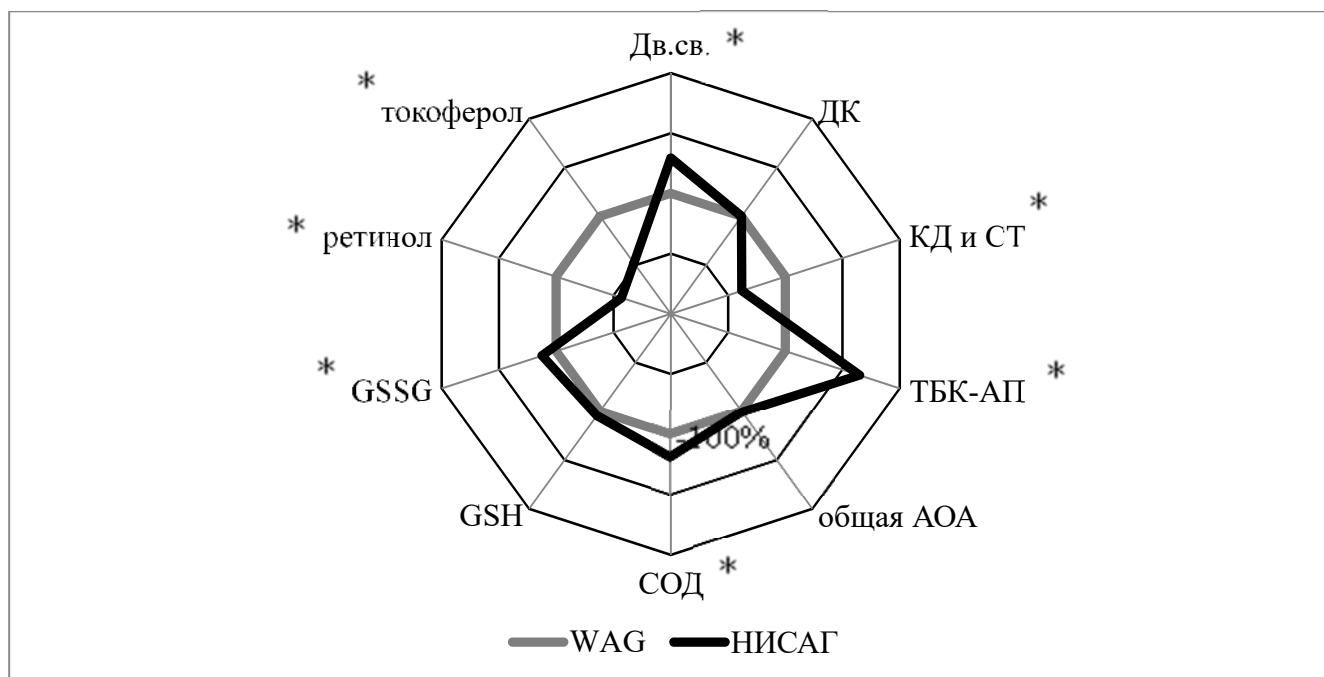


Рисунок 4 – Диаграмма изменений содержания параметров липопероксидации и компонентов системы АОЗ у крыс линии НИСАГ в сравнении с крысами WAG в стадию тревоги (значения показателей линии WAG приняты за 100 %).

Примечание: \* – статистически значимые различия между группами

На стадии тревоги различия между животными двух линий регистрировались по ряду схожих параметров (ТБК-активным продуктам ПОЛ и компонентам АОЗ системы –  $\alpha$ -токоферолу и ретинолу), также изменения касались увеличенных показателей соединений с Дв. св., снижения содержания вторичных продуктов ПОЛ – КД и СТ, незначительного повышения супероксидсмутазной активности и уровня GSSG у крыс НИСАГ в сравнении с WAG. Результаты оценки содержания продуктов ПОЛ в данном случае могут свидетельствовать о более быстром фазовом переходе вторичных продуктов в конечные фракции, при этом отмечалось незначительное повышение активности системы АОЗ на начальных этапах – повышение показателя СОД. Негативным фактором в динамике изменений системы АОЗ на этапе тревоги у крыс НИСАГ можно считать сохраняющиеся низкие показатели жирорастворимых антиоксидантов –  $\alpha$ -токоферола и ретинола, а также увеличение значений GSSG. В ряде исследований показано, что иммобилизация, как патологическое воздействие, у животных, генетически предрасположенных к гипертонии, сопровождается повышенной активностью



гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, увеличением уровня глюкозы, липопротеидов атерогенной направленности, снижением активности лактатдегидрогеназы и т.д. [353]. Одновременно с этим, повышается уровень свободных жирных кислот, уровень провоспалительных цитокинов в периферической крови [243]. Закономерно, что данные изменения могут привести к активации процессов ПОЛ в биологических средах организма у гипертензивных животных.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии у крыс линии НИСАГ в стадию тревоги в сравнении с линией WAG быстрого перехода продуктов липопероксидации в конечную стадию при сохранении сниженной активности в системе АОЗ с незначительной активацией на первоначальных этапах. В целом, полученные результаты могут указывать на смещение прооксидантно-антиоксидантного равновесия в сторону прооксидантных реакций.

Сравнительный анализ параметров исследуемых линий **на этапе резистентности** показал увеличение уровня соединений с ненасыщенными двойными связями (в 1,12 раза,  $p = 0,014$ ), первичных продуктов ПОЛ – ДК (в 1,31 раза,  $p = 0,004$ ), снижение уровня КД и СТ (в 1,53 раза,  $p = 0,021$ ), более высокие значения ТБК-активных продуктов ПОЛ (в 1,85 раза,  $p < 0,0001$ ), более низкие значения активности СОД (в 1,3 раза,  $p < 0,0001$ ),  $\alpha$ -токоферола (в 1,43 раза,  $p = 0,008$ ), ретинола (в 1,27 раза,  $p = 0,014$ ), повышенные значения GSSG (в 1,11 раза,  $p < 0,0001$ ) у крыс НИСАГ в сравнении с WAG (Рисунок 5).

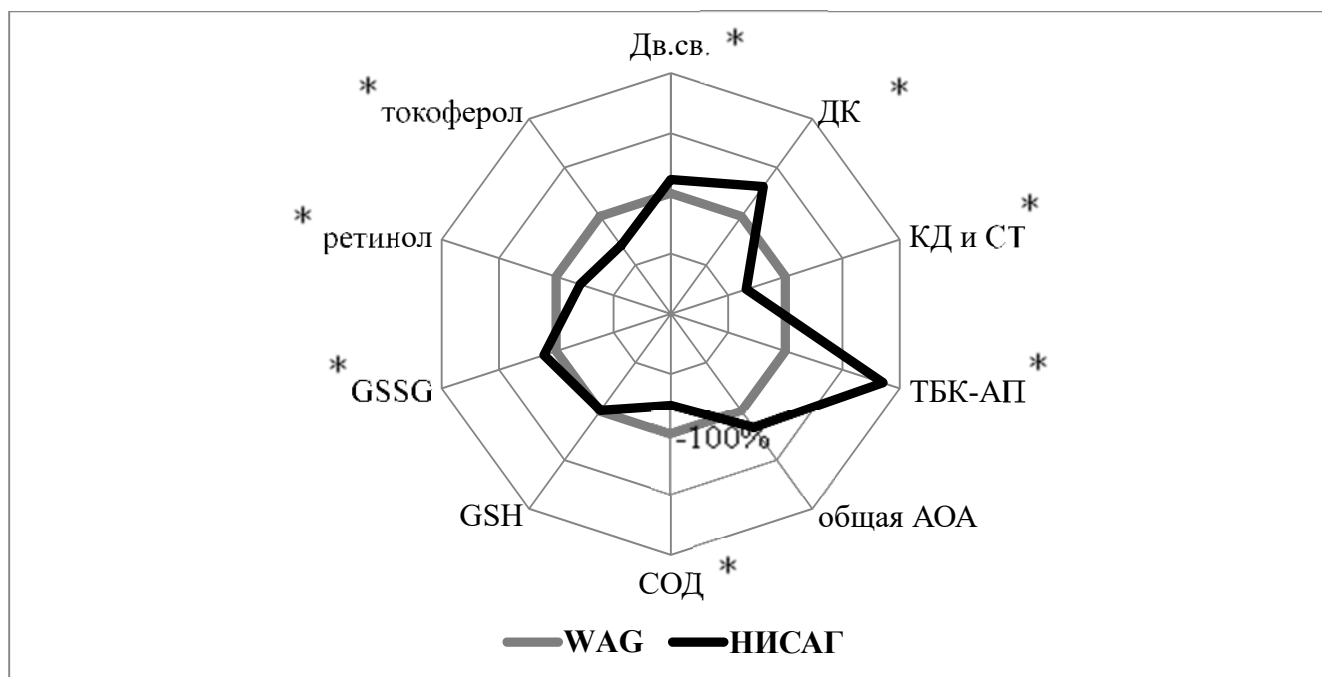


Рисунок 5 – Диаграмма изменений содержания параметров липопероксидации и компонентов системы АОЗ у крыс линии НИСАГ в стадию резистентности (значения показателей линии WAG приняты за 100 %).

Примечание: \* – статистически значимые различия между группами

В стадию резистентности у крыс НИСАГ сохранялась сходная со стадией тревоги тенденция изменений – увеличенные показатели соединений с Дв. св., снижение содержания вторичных продуктов ПОЛ – КД и СТ и повышенные значения конечных продуктов ПОЛ. Однако в системе АОЗ на данной стадии стресс-реакции изменения носят однонаправленный характер с резким снижением супероксиддисмутазной активности, уровней  $\alpha$ -токоферола, ретинола и увеличения GSSG. Отмечено, что ответная стресс-реакция на любой вид воздействия связана со стереотипным комплексом изменений в системе нейроэндокринной регуляции, направленность которых определяется скоростью и видом воздействия. Известно, что в условиях адаптации к стрессу наблюдается активация таких стресс-лимитирующих систем, как простагландиновая и антиоксидантная, увеличивается количество аденозинергических рецепторов. Это позволило утверждать, что координированная активация центральных и локальных стресслимитирующих систем составляет причину протективных эффектов при стрессе [455]. При этом адаптация к стрессовым факторам невозможна в тех случаях, когда регуляторные

стресс-системы, ответственные за реализацию стресс-реакции, имеют врождённые или приобретённые дефекты. Можно предположить, что врождённая предрасположенность к гипертонии снижает функциональные резервы организма, что может служить фактором риска дальнейшего прогрессирования заболевания.

Таким образом, выявленные результаты указывают на наличие резкого дисбаланса в системе ПОЛ – АОЗ у крыс линии НИСАГ в стадию резистентности в сравнении с нормотензивными животными, что выражается прогрессирующим снижением факторов антиоксидантной защиты.

Сравнение параметров системы ПОЛ – АОЗ крыс линий WAG и НИСАГ при хроническом стрессе (СПЖ) показало увеличение уровня соединений с ненасыщенными двойными связями (в 1,3 раза,  $p < 0,0001$ ), первичных – ДК (в 1,41 раза,  $p = 0,0001$ ) и вторичных – КД и СТ (в 1,33 раза,  $p = 0,0004$ ) продуктов ПОЛ, при отсутствии изменений в содержании ТБК-активных продуктов ( $p > 0,05$ ), более низкие значения активности СОД (в 1,13 раза,  $p = 0,038$ ) и ретинола (в 1,21 раза,  $p = 0,0005$ ), повышение уровня  $\alpha$ -токоферола (в 1,45 раза,  $p = 0,0007$ ) и значений GSSG (в 1,16 раза,  $p = 0,0002$ ), при сниженном показателе GSH/GSSG (в 1,11 раза,  $p = 0,0009$ ) у крыс НИСАГ в сравнении с WAG (Рисунок 6).

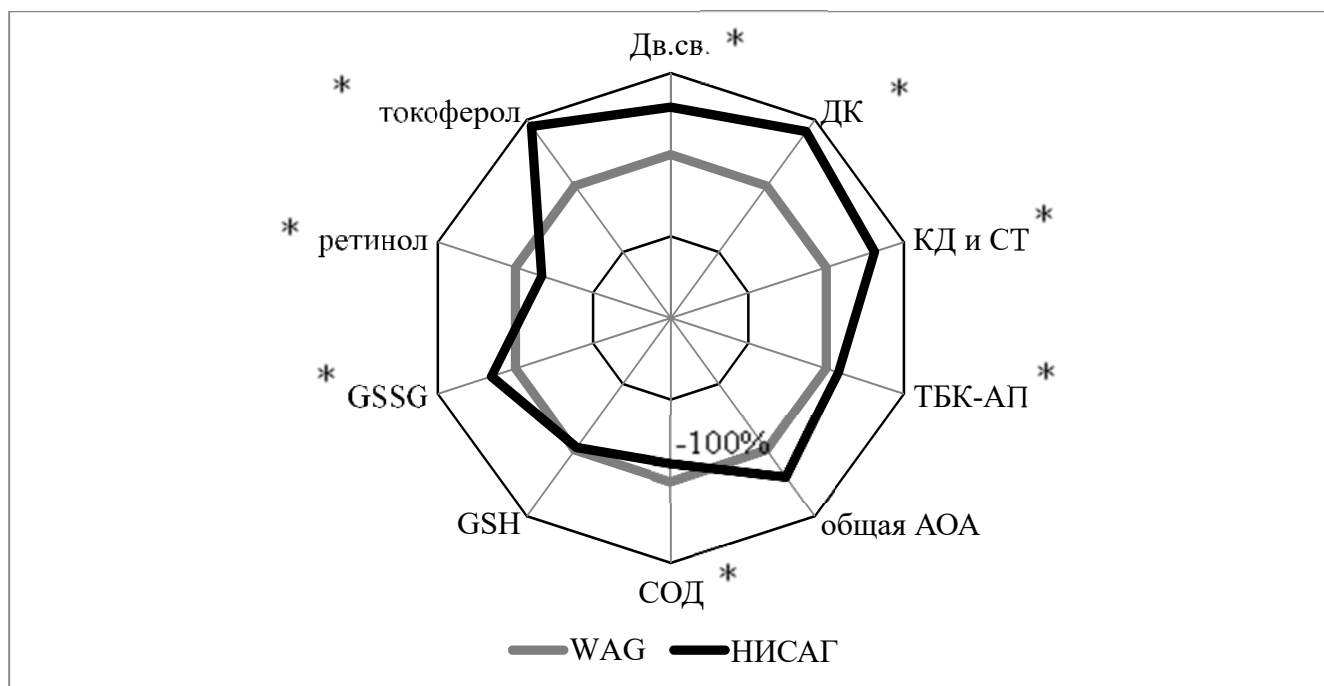


Рисунок 6 – Диаграмма изменений содержания параметров липопероксидации и компонентов системы АОЗ у крыс линии НИСАГ в сравнении с крысами линии WAG при режиме СПЖ (значения показателей линии WAG приняты за 100 %).

Примечание: \* – статистически значимые различия между группами

Анализ результатов у крыс линии НИСАГ при использовании режима СПЖ показал усиление липопероксидных реакций на начальных этапах, при отсутствии накопления конечных токсичных метаболитов. Безусловно, полученные данные можно связать с характером данного вида воздействий, которые приводят к серьёзным сдвигам в течении метаболических реакций. Ранее было показано, что режим повторных стрессорных воздействий («стресс повседневной жизни») характеризуется устойчивой активацией стресс-реализующих систем, что проявляется увеличением значений гормонов стресса и соответствующими изменениями в биохимическом статусе в виде повышенного содержания триглицеридов, общего холестерина, ЛПОНП и ЛПНП, сниженного содержания ЛПВП, пониженного уровня аполипопротеина А1, аполипопротеина В100 [22]. Данные изменения могут способствовать развитию реакций окислительного стресса у животных линии НИСАГ. Однако интересным результатом представляется отсутствие накопления токсичных метаболитов у животных данной линии, на фоне повышенного содержания  $\alpha$ -токоферола и недостаточности

функционирования тиол-дисульфидной системы глутатиона. К сильным антиоксидантам экзогенного происхождения относят жирорастворимые витамины –  $\alpha$ -токоферол и ретинол, эндогенного – глутатион. В то время как витамины накапливаются в значительном количестве в мембранах определённых типов и расходуются относительно медленно, восстановленная форма глутатиона, наряду с аскорбатом, являются более лабильными антиоксидантами [186]. Механизм антиоксидантного действия  $\alpha$ -токоферола обусловлен способностью подвижного гидроксила хроманового ядра молекулы витамина непосредственно взаимодействовать со свободными радикалами: активными радикалами кислорода, ненасыщенных жирных кислот и их перекисями. Вероятно, отсутствие накопления токсичных метаболитов у крыс НИСАГ в условиях СПЖ может быть обусловлено достаточной интенсивностью антиоксидантных факторов.

Таким образом, полученные в ходе моделирования СПЖ результаты, свидетельствовали о смещении равновесия в системе ПОЛ – АОЗ в сторону прооксидантных факторов на первичном и вторичном этапах липопероксидации, при отсутствии накопления токсичных конечных метаболитов и значительной активации неферментативного звена системы АОЗ. Выявленные различия могут указывать на определённый уровень реактивности в сторону адаптивных реакций у генетически предрасположенных к гипертонии животных при повторных стрессорных воздействиях.

## **ГЛАВА 7 МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ У НОРМОТЕНЗИВНЫХ И ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИЙ СТРЕСС-РЕАКЦИИ И РЕЖИМОВ СТРЕССОРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ**

Многочисленными исследованиями установлено, что наибольшие изменения у крыс со стресс-индуцированной артериальной гипертензией (линия НИСАГ) происходят в основных органах-мишенях АГ: сердце, почках, головном мозге.

Несмотря на наличие морфологических исследований изменений различных органов и тканей при действии различных стрессовых факторов у гипертензивной линии крыс НИСАГ, практически отсутствуют данные об изменениях в тканях зубочелюстной системы у животных данной линии. В настоящее время выяснено, что анатомические и физиологические особенности строения зубочелюстной системы связаны с её богатой иннервацией и васкуляризацией [56]. Вероятно, гемодинамические изменения в организме, связанные с развитием АГ, будут способствовать изменению и в тканях челюстно-лицевой области, влияя на трофику и тем самым способствуя более активному протеканию патологических изменений.

Вследствие того, что в последнее время ткани пародонта рассматривают как значимый орган-мишень при артериальной гипертензии [8, 47], представляется актуальным исследовать изменения параметров данного органа в эксперименте. Несмотря на некоторые отличия в зубной формуле и строении эмалевого эпителия, системный ответ тканей зубочелюстной системы у крыс в целом схож с человеческим, что делает крыс перспективным объектом исследования патогенеза различных одонтогенных расстройств [209].

В связи с вышеизложенным, дизайн следующего экспериментального исследования состоял в оценке состояния зубочелюстной системы у крыс линий WAG и НИСАГ на этапе до стрессового воздействия, на различных этапах стресс-реакции: «тревоги» (3 часа с момента 3-часовой однократной иммобилизации) и

«резистентности» (7-е сутки с момента 3-часовой однократной иммобилизации), а также при изменении режима стрессового воздействия (стресс повседневной жизни (СПЖ) – 1-часовая иммобилизация с интервалом 72 часа между отдельными стрессорными эпизодами (на 1-й, 5-й, 9-й и 13-й дни). Оценка состояния зубочелюстной системы производилась по ряду количественных критериев периодонта и пульпы, а также визуально с помощью гистологических препаратов. Микроскопическое исследование включало детальный анализ всех изменений тканей зуба и пародонта. Давалась подробная характеристика изменениям сосудов пульпы и пародонта (состояние просвета сосудов, кровенаполнение, состояние эндотелия), оценивались изменения тканей пульпы и пародонта, состояние одонтобластов.

**На первом этапе** оценивались морфометрические характеристики структурных тканей зубочелюстной системы у крыс **линии WAG** (Таблица 30).

Согласно полученным данным, площадь сосудов периодонта у крыс WAG статистически значимо увеличивалась на всех стадиях стресс-реакции (в 1,5 раза ( $p < 0,0001$ ) выше на стадии тревоги; в 1,21 раза ( $p = 0,0008$ ) выше на стадии резистентности), а также при использовании режима СПЖ (в 1,16 раза ( $p = 0,012$ ) выше) относительно средних значений показателя дострессового этапа (Таблица 30). Показатель площади соединительной ткани периодонта у крыс данной линии значимо снижался на стадиях тревоги (в 1,5 раза,  $p < 0,0001$ ) и резистентности (в 1,18 раза,  $p = 0,0008$ ) по сравнению с дострессовым этапом. Площадь сосудов пульпы у крыс WAG обнаруживала резкую тенденцию к увеличению в стадию тревоги (в 1,9 раза,  $p < 0,0001$ ), резистентности (в 1,33 раза,  $p < 0,0001$ ), с незначительным увеличением данного показателя на этапе СПЖ (в 1,18 раза,  $p = 0,009$ ) относительно этапа до стрессового воздействия. Площадь соединительной ткани пульпы снижалась по сравнению с дострессовым этапом – в 1,38 раза ( $p < 0,0001$ ) на стадии тревоги и в 1,11 раза ( $p < 0,0001$ ) на стадии резистентности.

Таблица 30 – Относительные морфометрические показатели структурных тканей зубочелюстной системы у крыс линии WAG ( $M \pm \sigma$ , Me, квартили (25 %-75 %))

Параметры	До стресса	Стадия тревоги	Стадия резистентности	Режим СПЖ
Сосуды, периодонт, %	22,78 ± 2,4 23,05 20,00–24,90	34,79 ± 3,7 * 34,80 31,90–38,00	27,61 ± 2,94 * 28,60 24,50–30,00	26,53 ± 3,51 * 26,65 24,00–29,60
Соединительная ткань, периодонт, %	77,22 ± 2,4 76,95 75,10–80,00	65,21 ± 3,7 * 65,20 62,00–68,10	72,39 ± 2,94 * 71,40 70,00–75,5	73,47 ± 3,51 73,35 70,40–76,00
Сосуды, пульпа, %	23,12 ± 2,2 22,40 21,20–25,20	44,16 ± 7,2 * 43,20 40,00–49,60	30,72 ± 1,34 * 30,00 29,60–31,60	27,28 ± 3,90 * 26,40 24,40–29,60
Соединительная ткань, пульпа, %	76,88 ± 2,2 77,00 74,80–78,80	55,84 ± 7,2 * 56,80 50,40–60,00	69,28 ± 1,34 * 70,00 68,40–70,40	72,72 ± 3,90 73,60 72,00–75,60
Эндотелий сосудов, периодонт, мкм	1,17 ± 0,42 1,19 0,82–1,28	4,41 ± 0,74 * 4,45 3,91–5,16	2,87 ± 0,54 * 2,93 2,86–3,15	2,23 ± 0,45 * 2,22 1,86–2,28
Эндотелий сосудов пульпа, мкм	1,23 ± 0,57 1,30 0,72–1,59	4,38 ± 0,83 * 4,02 3,64–5,03	2,52 ± 0,44 * 2,59 2,44–2,76	2,03 ± 0,55 * 2,03 1,90–2,25
Фибробласты, ед. в поле зрения	32,94 ± 4,6 31,40 31,30–36,30	38,92 ± 5,82 * 37,10 36,80–40,60	57,08 ± 5,57 * 58,90 58,20–59,10	72,98 ± 9,85 * 73,30 68,30–81,90
Одонтобласты, мкм	28,91 ± 7,9 32,60 20,80–35,80	31,88 ± 7,59 33,75 24,90–38,50	26,80 ± 5,85 25,60 29,90–32,40	21,92 ± 2,73 * 21,90 19,40–24,30

Примечание: \* – статистически значимые различия с показателями группы до стрессового воздействия;  $\longleftrightarrow$  – статистически значимые различия между показателями групп различных стадий.



Следующий показатель, толщина стенок эндотелия периодонта, значительно увеличивался на стадии тревоги – в 3,77 раза ( $p < 0,0001$ ), на стадии резистентности – в 2,45 раза ( $p < 0,0001$ ) и при СПЖ – в 1,91 раза ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с данными до стресса (Таблица 30). Подобный показатель пульпы – толщина стенок эндотелия – увеличивался подобным образом: в 3,56 раза ( $p < 0,0001$ ) на стадии тревоги, в 1,93 раза ( $p < 0,0001$ ) – на стадии резистентности и в 1,65 раза ( $p = 0,0048$ ) – при СПЖ по сравнению с данными до стресса. Количество фибробластов в поле зрения у крыс WAG повышалось в зависимости от стадии: в 1,18 раза ( $p = 0,0206$ ) – на стадии тревоги, в 1,73 раза ( $p < 0,0001$ ) – на стадии резистентности и в 2,22 раза ( $p < 0,0001$ ) – при СПЖ по отношению к данным до стресса. Количественный показатель одонтобластов обнаруживал изменения только при СПЖ – в виде снижения значений в 1,32 раза ( $p = 0,0163$ ).

Сравнительный анализ изменений показателей зубочелюстной системы у крыс данной линии в различные стадии стресс-реакции показал максимальный рост значений площади сосудов периодонта в стадию тревоги (в 1,26 раза ( $p = 0,0001$ ) выше показателя стадии резистентности и в 1,31 раза ( $p < 0,001$ ) выше значений СПЖ) и наибольшее снижение площади соединительной ткани периодонта в эту же стадию (в 1,11 раза ( $p = 0,0001$ ) ниже показателя стадии резистентности и в 1,13 раза ( $p < 0,0001$ ) ниже значений СПЖ)). Площадь сосудов пульпы максимально возрастала в стадию тревоги (в 1,44 раза ( $p < 0,0001$ ) выше показателя стадии резистентности и в 1,62 раза ( $p < 0,0001$ ) выше значений СПЖ) и снижалась при СПЖ (в 1,13 раза ( $p = 0,0168$ ) ниже показателя стадии резистентности). Площадь соединительной ткани пульпы больше всего снижалась в стадию тревоги (в 1,24 раза ( $p < 0,0001$ ) ниже показателя стадии резистентности и в 1,3 раза ( $p < 0,0001$ ) ниже значений СПЖ). Эндотелий сосудов периодонта и пульпы обнаруживал сходные изменения: данный параметр максимально увеличивался в стадию тревоги (толщина эндотелия периодонта была в 1,54 раза ( $p < 0,0001$ ) выше значений стадии резистентности и в 1,98 раза ( $p < 0,0001$ ) выше значений СПЖ); толщина эндотелия пульпы была в 1,74 раза ( $p < 0,0001$ ) выше значений стадии резистентности и в 2,16 раза ( $p < 0,0001$ ) выше значений СПЖ)) и

снижался при СПЖ (толщина эндотелия периодонта была в 1,29 раза ( $p = 0,0097$ ) ниже показателя стадии резистентности; толщина эндотелия пульпы была в 1,24 раза ( $p = 0,042$ ) ниже показателя стадии резистентности). Количество фибробластов в поле зрения у крыс WAG максимально снижалось в стадию тревоги (в 1,47 раза ( $p < 0,0001$ ) ниже показателя стадии резистентности и в 1,88 раза ( $p < 0,0001$ ) ниже значений СПЖ) и увеличивалось при СПЖ (в 1,28 раза ( $p = 0,0003$ ) выше показателя стадии резистентности). Показатель одонтобластов обнаруживал минимальные значения при СПЖ (в 1,45 раза ( $p = 0,001$ ) ниже показателя стадии тревоги и в 1,22 раза ( $p = 0,028$ ) ниже значений стадии резистентности).

Анализ характеристик структурных тканей зубочелюстной системы у крыс линии WAG свидетельствовал об увеличении площади сосудов периодонта в стадию тревоги. Как показали многочисленные исследования, периодонт у крыс относится к соединительным тканям, с локализацией в щелевидном пространстве между цементом корня зуба и пластинкой альвеолы [142, 167]. Основу периодонта составляет соединительная ткань с её главными структурными элементами – коллагеновыми волокнами, имеются также разнообразные клеточные элементы (фибробласты, остеобласты) [263].

Кровоснабжение периодонта происходит по верхней и нижней альвеолярным артериям, кровеносные сосуды периодонта образуют несколько сплетений – наружное, расположенное ближе к лунке, среднее и капиллярное, расположенное рядом с цементом корня. Отток крови из периодонта осуществляется во внутрикостные вены. Исходя из анатомических характеристик периодонта можно заключить, что у крыс линии WAG в стадию тревоги происходит увеличение площади сосудов, с закономерным снижением основной составляющей периодонта – соединительной ткани. Причём данные изменения характеризовались наиболее высокими значениями именно в стадию тревоги, характеризующуюся максимальной мобилизацией всех резервов организма.

Ряд исследований указывают на наличие многочисленных структурных и функциональных нарушений в тканях пародонта под влиянием стрессовых

воздействий [61, 106, 195]. Стрессовые факторы вызывают нарушение кровотока, гипоксию клеток, нарушения редокс-баланса клеток [62]. В предыдущей главе нами было показано значимое увеличение концентрации конечных продуктов ПОЛ у животных данной линии в стадию тревоги, что может оказывать прямое дизрегулирующее влияние на состав пародонта при остром стрессе.

Менее выраженные изменения сосудов и соединительной ткани пародонта у крыс WAG были получены на стадии резистентности. Выяснено, что данная стадия наступает через более продолжительное время после действия источника стресса и отличается гипертрофическими изменениями в коре надпочечников со стойкой секрецией гормонов, активизацией анаболических процессов, развитием длительной адаптивной реакции организма [89].

Учитывая многочисленные функции, выполняемые пародонтом, можно предположить развитие различного рода функциональных расстройств у животных при действии острого стресса, включая нарушение регулирующих, защитных, механостатических и других функций [103].

Сходные изменения нами были получены в сосудах и соединительной ткани пульпы зуба крыс WAG. Пульпа зуба является рыхлой соединительной тканью, заполняющей полость зуба и содержащей большое количество нервных окончаний, кровеносных и лимфатических сосудов. Среди основных функций пульпы рассматривают её участие в стимуляции регенеративных процессов, которые проявляются в образовании заместительного дентина при глубоких кариозных процессах. Также пульпа является биологическим барьером, который препятствует проникновению микроорганизмов из кариозной полости через дентинные каналы за пределы зуба в пародонт [138].

Можно предположить развитие дизрегуляторных изменений данного компонента зубочелюстной системы под влиянием стрессового фактора у нормотензивных крыс. Причём относительная площадь соединительной ткани пульпы резко снижается, что говорит о серьёзных морфологических нарушениях, влекущих избыточное разрастание сосудистого компонента пульпы в стадию тревоги. Наши данные согласуются с исследованиями, выявившими, что

сосудистая реакция пульпы зубов крыс на стресс приводит к изменению гемодинамики сосудистого русла [214]. Авторами выявлено увеличение синтеза цитокинов, в частности, интерлейкина-6, который активирует клетки сосудистого эндотелия и ингибирует синтез фактора некроза опухоли- $\alpha$ , что может негативно сказываться на состоянии клеток пульпы.

Стадия резистентности относится ко второй стадии стресса, когда происходит длительное расходование энергетических и пластических резервов организма, направленное на поддержание работоспособности клеток, тканей, органов [170]. В случае увеличения действия раздражителя поддержание гомеостаза осуществляется уже за счёт изменения жизненно важных структур, вследствие чего, данная стадия может переходить в стадию истощения. У крыс WAG в стадию резистентности мы зафиксировали сниженные значения площади сосудов и соединительной ткани пульпы относительно дострессового этапа, что свидетельствует о начале процесса восстановления зарегистрированных на стадии тревоги изменений.

Важным компонентом зуба, свидетельствующим о наличии морфофункциональных нарушений при действии стрессовых факторов, также является размер эндотелия сосудов периодонта и пульпы [214]. У крыс WAG в стадию тревоги имело место существенное увеличение данного показателя как в периодонте, так и в пульпе. В данном случае мы зафиксировали значительное увеличение показателя толщины эндотелия, что может способствовать сужению просвета сосудов, снижению их гемодинамических свойств, нарушению микроциркуляции. В стадию резистентности происходит снижение данного показателя относительно стадии тревоги, что может указывать на включение компенсаторных процессов на данном этапе. Клеточные элементы, входящие в состав периодонта и пульпы, чрезвычайно разнообразны и представлены как оседлыми, так и подвижными клетками. Причём наибольшую популяцию клеток представляют фибробласты, часть из которых может дифференцироваться в стационарные клеточные элементы – фиброциты, другая часть – в миофибробласты, способные к сократительной активности. Фибробласты

относятся к клеткам соединительной ткани, синтезирующим внеклеточный матрикс, секретирующим предшественники белков коллагена и эластина, а также мукополисахариды [56, 74]. В нашем исследовании обнаружено увеличение количества фибробластов на всех этапах стресс-реакции, с максимальным их увеличением на этапе резистентности. По сути, защитная функция компонентов зуба проявляется за счёт макрофагов, лимфоцитов и фибробластов, последние из которых участвуют в выработке и поддержании необходимого состава межклеточного вещества пульпы и периодонта, посредством которого происходят все обменные процессы. Умеренное повышение их уровня на стадиях тревоги и резистентности у крыс WAG можно трактовать как активацию защитных механизмов вследствие наличия морфологических изменений в тканях. Пластическая функция периодонта и пульпы осуществляется также за счёт деятельности одонтобластов, которые, образуя периферический слой, участвуют в образовании дентина [27, 98]. Общее количество одонтобластов на всех стадиях стресс-реакции не менялось и оставалось на уровне контрольных (дострессовых) значений.

Изменение режима воздействия – моделирование стресса повседневной жизни (СПЖ) у крыс WAG – способствовало изменениям в тканях периодонта и пульпы, в целом сходным по основным показателям со стадией резистентности стресс-реакции. Так, нами было зафиксировано увеличение площади сосудов периодонта и пульпы с закономерным снижением площади соединительной ткани. Однако отмечался несколько сниженный, в сравнении со стадией резистентности, рост толщины эндотелия сосудов, на фоне максимального увеличения количества фибробластов и сниженного уровня одонтобластов. В литературе имеются данные относительно развития ряда морфологических изменений в полости рта у крыс в условиях хронического психофизиологического стресса [295]. Отмечались следующие изменения в периодонте: нарушения микроциркуляции, локальное кровотечение в ткани, изменения направлений пучков коллагеновых волокон и деформации пучков. Вероятно, развитие данных структурно-функциональных

нарушений в условиях хронического стресса будет способствовать дальнейшей хронизации воспалительных заболеваний пародонта.

*Таким образом, у крыс WAG в результате моделирования стресс-реакции можно констатировать развитие морфофункциональных расстройств зубочелюстной системы в виде увеличения площади капиллярного русла периодонта и пульпы с закономерным снижением площади соединительной ткани, повышением толщины эндотелия сосудов и увеличением количества клеточных элементов, контролирующих обменные процессы, особенно выраженные на стадии тревоги. Стадия резистентности и изменение режима стрессового воздействия на хронический (СПЖ) у животных данной линии характеризовались в целом сходными изменениями со сниженной интенсивностью реакций.*

Далее, **на втором этапе** производился анализ морфометрических характеристик структурных тканей зубочелюстной системы у крыс **линии НИСАГ** (Таблица 31).

В результате исследования было выяснено, что показатель площади сосудов периодонта у крыс НИСАГ статистически значимо возрастал на стадиях тревоги (в 1,38 раза,  $p < 0,0001$ ) и резистентности (в 1,13 раза,  $p = 0,0001$ ) относительно данных дострессового периода (Таблица 31). Площадь соединительной ткани периодонта снижалась на этапе тревоги – в 1,19 раза ( $p < 0,0001$ ). Значения площади сосудов пульпы у крыс данной линии уменьшались на стадиях тревоги (в 1,5 раза ниже,  $p < 0,0001$ ) и резистентности (в 1,17 раза ниже,  $p = 0,001$ ) в сравнении с дострессовым этапом. Площадь соединительной ткани пульпы у крыс НИСАГ увеличивалась в стадию тревоги (в 1,26 раза выше,  $p < 0,0001$ ) относительно этапа до стрессового воздействия. Средний уровень толщины стенок эндотелия периодонта значительно увеличивался на всех стадиях стресс-реакции (на стадии тревоги – в 3,03 раза ( $p < 0,0001$ ), на этапе резистентности – в 2,65 раза ( $p < 0,0001$ )), а также при СПЖ (в 3,01 раза,  $p < 0,0001$ ) по сравнению с данными до стресса (Таблица 30). Толщина стенок эндотелия пульпы увеличивалась сходным образом: в 3,59 раза ( $p < 0,0001$ ) – на стадии тревоги, в 2,8 раза ( $p < 0,0001$ ) – на стадии резистентности и в 3,49 раза ( $p = 0,0048$ ) – при СПЖ

по отношению к данным до стресса. Показатель количества фибробластов в поле зрения у крыс НИСАГ повышался на стадии резистентности – в 1,95 раза ( $p < 0,0001$ ) и при СПЖ – в 2,96 раза ( $p < 0,0001$ ) в сравнении с дострессовым этапом. Количественный показатель одонтобластов обнаруживал снижение значений при СПЖ – в 1,59 раза ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 31 – Морфометрические показатели структурных тканей зубочелюстной системы у крыс линии НИСАГ ( $M \pm \sigma$ ,  $Me$ , квартили (25 % – 75 %))

Параметры	До стресса	Стадия тревоги	Стадия резистентности	Режим стресса повседневной жизни
Сосуды, периодонт (%)	29,79 ± 2,6 29,60 27,80–31,70	41,22 ± 2,9 * 40,60 38,80–44,40	33,76 ± 2,15 * 34,00 32,40–35,60	31,52 ± 3,62 31,80 28,00–34,40
Соединительная ткань, периодонт (%)	70,21 ± 2,6 70,40 68,30–72,20	58,78 ± 2,9 * 40,60 38,80–44,40	66,24 ± 2,15 66,00 64,40–67,60	68,48 ± 3,62 68,20 65,60–72,00
Сосуды, пульпа (%)	29,29 ± 2,7 28,40 27,60–31,80	44,06 ± 5,6 * 45,20 41,90–48,40	34,36 ± 3,94 * 34,20 32,40–36,00	29,24 ± 3,10 28,20 26,80–31,20
Соединительная ткань, пульпа (%)	70,71 ± 2,7 71,60 68,20–72,40	55,94 ± 5,6 * 54,80 51,60–58,10	65,64 ± 3,94 65,80 64,00–67,60	70,76 ± 3,10 71,80 68,80–73,20
Эндотелий сосудов, периодонт (мкм <sup>2</sup> )	1,49 ± 0,47 1,57 0,98–1,89	4,52 ± 0,98 * 4,33 3,93–5,29	3,95 ± 0,79 * 3,80 3,29–4,71	4,49 ± 0,49 * 4,58 4,08–4,81
Эндотелий сосудов пульпа (мкм <sup>2</sup> )	1,29 ± 0,57 1,16 0,85–1,91	4,63 ± 0,97 * 4,57 3,92–5,19	3,61 ± 0,79 * 3,63 2,64–4,51	4,50 ± 0,42 * 4,49 4,21–4,89
Фибробласты (ед. в поле зрения)	29,58 ± 4,75 29,9 26,70–30,40	35,49 ± 5,17 36,45 31,40–40,50	57,58 ± 7,57 * 56,70 53,80–64,20	87,66 ± 13,18 * 84,80 77,80–95,15

Таблица 31 – Продолжение

Параметры	До стресса	Стадия тревоги	Стадия резистентности	Режим стресса повседневной жизни
Одонтобласты (мкм <sup>2</sup> )	29,71 ± 7,02 30,15 22,60–34,30	32,79 ± 5,51 33,40 27,85–37,10	29,02 ± 4,39 28,90 26,60–31,30	18,66 ± 4,14 * 17,90 15,30–22,75
		←	→	→

Примечание: \* – статистически значимые различия с показателями группы до стрессового воздействия; ↔ – статистически значимые различия между показателями групп различных стадий.

Сравнение изменений показателей зубочелюстной системы у крыс НИСАГ в разные стадии стресс-реакции показало максимальное увеличение значений площади сосудов периодонта в стадию тревоги (в 1,22 раза ( $p < 0,0001$ ) выше показателя стадии резистентности и в 1,3 раза ( $p < 0,0001$ ) выше значений СПЖ).

Значения площади соединительной ткани периодонта в эту же стадию значимо уменьшались – в 1,13 раза ( $p < 0,0001$ ) ниже показателя стадии резистентности и в 1,17 раза ( $p < 0,0001$ ) ниже значений СПЖ.

Площадь сосудов пульпы максимально возросла в стадию тревоги (в 1,28 раза ( $p < 0,0001$ ) выше показателя стадии резистентности и в 1,51 раза ( $p < 0,0001$ ) выше значений СПЖ) и максимально снижалась при СПЖ (в 1,18 раза ( $p < 0,0001$ ) ниже показателя стадии резистентности).

Параметр площади соединительной ткани пульпы больше всего снижался в стадию тревоги (в 1,17 раза ( $p < 0,0001$ ) ниже показателя стадии резистентности и в 1,26 раза ( $p < 0,0001$ ) ниже значений СПЖ).

Эндотелий сосудов периодонта обнаруживал сниженные значения в стадию резистентности (в 1,14 раза ( $p = 0,0139$ ) ниже уровня СПЖ); также как и эндотелий сосудов пульпы – сниженные значения в стадию резистентности (в 1,28 раза ( $p = 0,0008$ ) ниже значений стадии тревоги и в 1,25 раза ( $p < 0,0001$ ) ниже значений СПЖ).

Количество фибробластов в поле зрения у крыс НИСАГ максимально снижалось в стадию тревоги (в 1,62 раза ( $p < 0,0001$ ) ниже показателя стадии



резистентности и в 2,47 раза ( $p < 0,0001$ ) ниже значений СПЖ) и увеличивалось при СПЖ (в 1,52 раза ( $p < 0,0001$ ) выше показателя стадии резистентности).

Показатель одонтобластов обнаруживал максимальные значения во время стадии тревоги (в 1,13 раза ( $p = 0,022$ ) выше показателя стадии резистентности и минимальные при СПЖ (в 3,35 раза ( $p < 0,0001$ ) ниже значений стадии тревоги и в 1,75 раза ( $p < 0,0001$ ) ниже значений резистентности).

Морфологические изменения у крыс НИСАГ в зависимости от стадии стресс-реакции, а также при воздействии СПЖ имели сходную с нормотензивными крысами направленность, при этом интенсивность реакций у линии гипертензивных крыс была значительно выше. Так, нами отмечалось значительное увеличение площади сосудов периодонта и пульпы на стадии тревоги, площадь соединительной ткани при этом имела сниженные размеры.

Данные изменения, безусловно, могут быть связаны с врождёнными характеристиками крыс НИСАГ. Так, животные данной линии относятся к организмам, генетически предрасположенным к гипертензивным реакциям с изменённой стресс-реактивностью [52]. Установлено, что нейромедиаторные реакции систем регуляции в виде дисбаланса симпатoadреналовой, гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем у крыс НИСАГ оказывают решающее влияние на основные биохимические характеристики крови животных [173].

Доказано при этом, что гипертензия у крыс НИСАГ относится к разряду низкорениновых, то есть биосинтез ключевого фермента ренин-ангиотензиновой системы понижен, тем не менее конечный продукт функционирования данной системы – альдостерон – выполняет, по-видимому, основную функцию в переходе стресс-индуцируемой гипертензии в фазу стойкого увеличения базального АД [243].

Непосредственная стресс-реакция у крыс НИСАГ характеризуется повышенной эмоциогенной реактивностью со значительным увеличением концентраций адреналина и норадреналина. Усиленный гормональный фон, основными компонентами которого являются адреналин, норадреналин,

глюкокортикоиды и альдостерон, может иметь своей мишенью не только важные органы-мишени – сердце, почки, но и сосудистое русло зубочелюстной системы. Увеличенный рост значений площади сосудов периодонта и пульпы у крыс НИСАГ может свидетельствовать о кровенаполнении, расширении сосудистого пространства и способствовать развитию стойких микроциркуляторных нарушений зубочелюстной системы.

Толщина эндотелия сосудов периодонта и пульпы у крыс НИСАГ также обнаруживала резкое увеличение значений в стадию тревоги. Ожидаемым последствием этого может являться развитие тяжёлой эндотелиальной дисфункции микрососудистого русла тканей зубочелюстной системы.

Одним из важнейших факторов развития эндотелиальной дисфункции у генетически предрасположенных к АГ организмов также может являться прогрессирующий окислительный стресс, в условиях которого в крови накапливается большое количество свободнорадикальных соединений [245]. На сегодняшний день доказано, что эндотелий выступает не только в качестве пассивного барьера между кровью и тканями, но и «активного сердечно-сосудистого эндокринного органа, осуществляющего связь в критических ситуациях между кровью и тканями» [299]. Однако в условиях острой гипоксии или воздействия различных неблагоприятных факторов наблюдается извращение компенсаторной дилатирующей способности эндотелия, по большей части вследствие снижения продукции веществ с вазоконстрикторным эффектом (оксида азота и его дериватов) и усиленного синтеза веществ с вазоконстрикторным эффектом (тромбоксан А, эндотелин-1) [30]. При этом ожидаемой ответной реакцией клеток эндотелия даже на обычные стимулы является сужение сосудов и пролиферация [276]. Процесс повреждения или гибели эндотелиальных клеток, при котором обнажается субэндотелий с большим количеством коллагена, реализуется при участии мультимерного гликопротеина – фактора фон Виллебранда.

Стимуляция эндотелия (окислительный стресс) сопровождается как усилением синтеза этого гликопротеина, так и высвобождением его из эндотелия, следствием чего является развитие серьёзных изменений в тканях пародонта [103].

Последующее изменение режима воздействия с острого на хронический, то есть использование модели стресса повседневной жизни (СПЖ) у крыс НИСАГ отражало определённые отличия от модели стресс-реакции. Так, мы наблюдали снижение площади сосудов пульпы, а также увеличение толщины эндотелия сосудов периодонта и пульпы до значений стадии тревоги. В ряде исследований показано, что хронический стресс сопровождается значительными морфологическими и биохимическими нарушениями в ткани пародонта стрессонеустойчивых крыс, включая уменьшение толщины и дистрофию эпителиального слоя, отёк собственной пластинки, истончение трабекул костной ткани, а также снижение содержания коллагена и гликозаминогликанов, активацию перекисного окисления липидов, снижение активности каталазы в ткани десны [43].

Количество фибробластов у крыс НИСАГ в стадию резистентности значительно увеличивалось, при этом уровень одонтобластов оставался на уровне контрольных значений. В данном случае увеличение их количества можно рассматривать как стимуляцию защитной функции тканей зуба.

Режим СПЖ у крыс НИСАГ в отличие от острого стресса (моделирование стресс-реакции), где фиксировалась разница по площади сосудов и соединительной ткани, имел выраженные отличия по характеристикам клеточных компонентов пульпы и периодонта и толщине эндотелиального сосудистого слоя. Причём, если нормотензивные животные в данном случае, то есть при СПЖ, обнаруживали сходную со стадией резистентности картину, то крысы НИСАГ отличались рядом морфологических характеристик.

Особого внимания заслуживают при этом резко увеличенные количества фибробластов, что может служить важнейшим признаком фиброматоза. Установлено, что при воспалительных процессах фибробласты участвуют в образовании фиброзной капсулы, ограничивающей очаг воспаления, однако

при избыточном их количестве отмечается развитие неблагоприятных явлений, способствующих, в частности, хронизации воспалительного процесса в тканях [276].

Выраженное снижение уровня одонтобластов у крыс НИСАГ при СПЖ также может являться негативным моментом в развитии морфологических нарушений тканей зуба. Так как данные специфические клетки пульпы образуют дентин и обеспечивают его трофику, можно говорить о серьёзных изменениях в дентинообразовании. Так, экспериментально доказано, что снижение количества и размера тел одонтобластов происходит задолго до появления воспалительных изменений в пульпе. Причём в зависимости от характера нарастания патологического процесса дезорганизация одонтобластического слоя становится более выраженной.

*Таким образом,* морфологические изменения у крыс НИСАГ в зависимости от стадии стресс-реакции, а также при воздействии СПЖ имеют сходную с нормотензивными крысами направленность, при этом интенсивность реакций у линии гипертензивных крыс значительно выше. Так, на стадии тревоги отмечается значительное увеличение площади сосудов периодонта и пульпы, снижение площади соединительной ткани данных компонентов, повышение толщины эндотелия сосудов; на стадии резистентности имеет место сниженная выраженность реакций. При этом режим хронического стресса (СПЖ) отличается увеличением толщины эндотелиального слоя сосудов, развитием фиброматоза (максимальным повышением количества фибробластов) и резким снижением уровня одонтобластов.

На третьем этапе был **сравнительный анализ морфологического исследования у животных двух линий** на всех этапах стресс-реакции и при СПЖ.

При анализе результатов изменений морфометрических показателей зубочелюстной системы **на дострессовом этапе** у крыс линии НИСАГ в сравнении с крысами WAG было выявлено статистически значимое увеличение средних значений площади сосудов периодонта (в 1,31 раза,  $p < 0,0001$ ) и пульпы (в 1,27 раза,  $p < 0,0001$ ) с незначительным снижением показателя площади

соединительной ткани периодонта (в 1,1 раза,  $p < 0,0001$ ) и пульпы (в 1,09 раза,  $p < 0,0001$ ) (Рисунок 7).

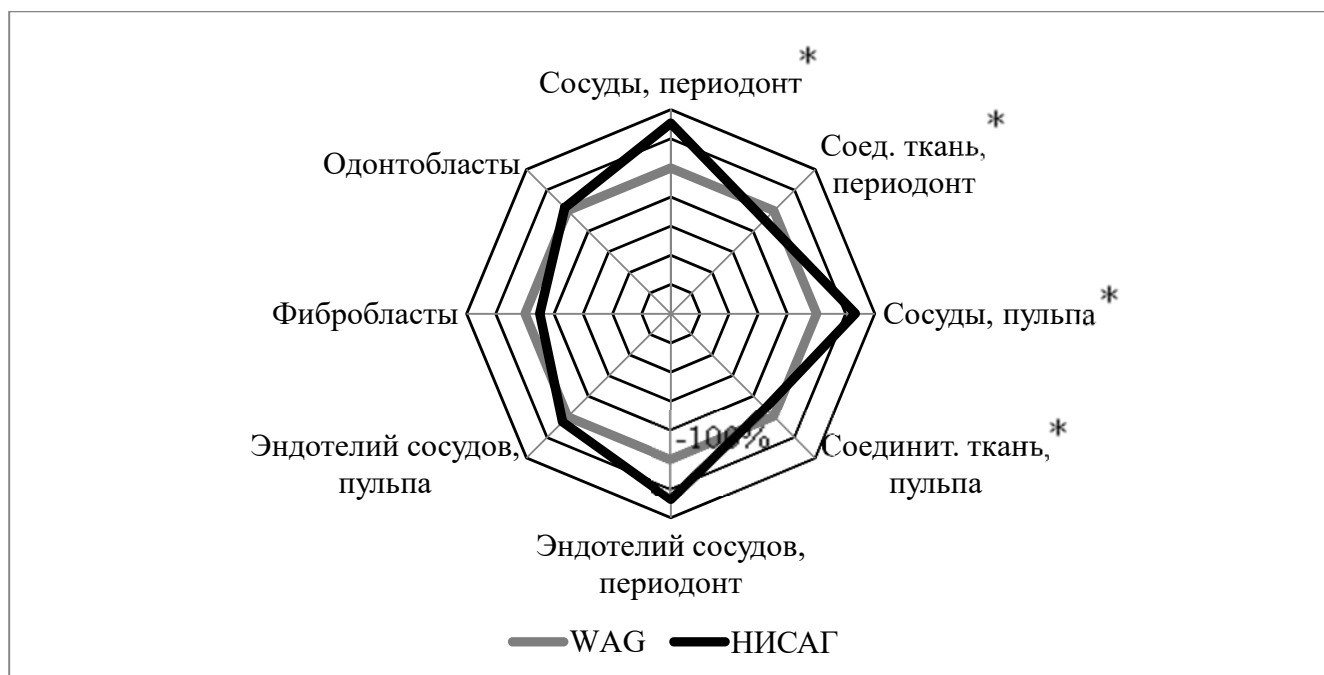


Рисунок 7 – Диаграмма изменений основных морфометрических показателей структурных тканей зубочелюстной системы у крыс линии НИСАГ в сравнении с крысами WAG в дострессовом периоде (значения показателей линии WAG приняты за 100 %).

Примечание: \* – статистически значимые различия между группами

Можно сказать, что различия в морфологических показателях периодонта и пульпы у нормотензивных и гипертензивных животных незначительны, а имеющиеся сосудистые нарушения у крыс НИСАГ могут быть связаны с врождёнными характеристиками стресс-чувствительной линии, что доказывается в том числе и микроскопической картиной нарушений (Рисунок 8).

Проведённые микроскопические исследования показали, что в группе **WAG** центральная зона пульпы представлена рыхлой соединительной тканью, состоящей из коллагеновых и ретикулярных волокон с немногочисленными клеточными элементами – фибробластами, макрофагами, гистиоцитами (Рисунок 8). Фибробласты лежат рыхло, имеют веретеновидную форму с овальным ядром, располагающимся в центре клетки.

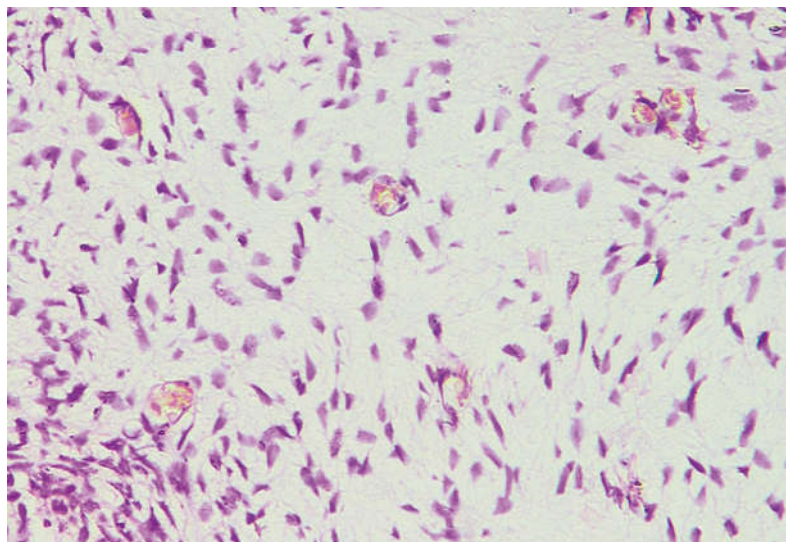


Рисунок 8 – Микроскопические характеристики ткани пульпы у крыс WAG на дострессовом этапе (пульпа представлена рыхлой соединительной тканью с клеточными элементами, сосуды тонкостенные с узким просветом).  
Окраска гематоксилин-эозином, ×40

Пульпа зуба у крыс **НИСАГ** представлена рыхлой соединительной тканью, при этом отмечалось наличие выраженного расширения и полнокровия капилляров, увеличенное количество функционирующих капилляров (Рисунок 9).

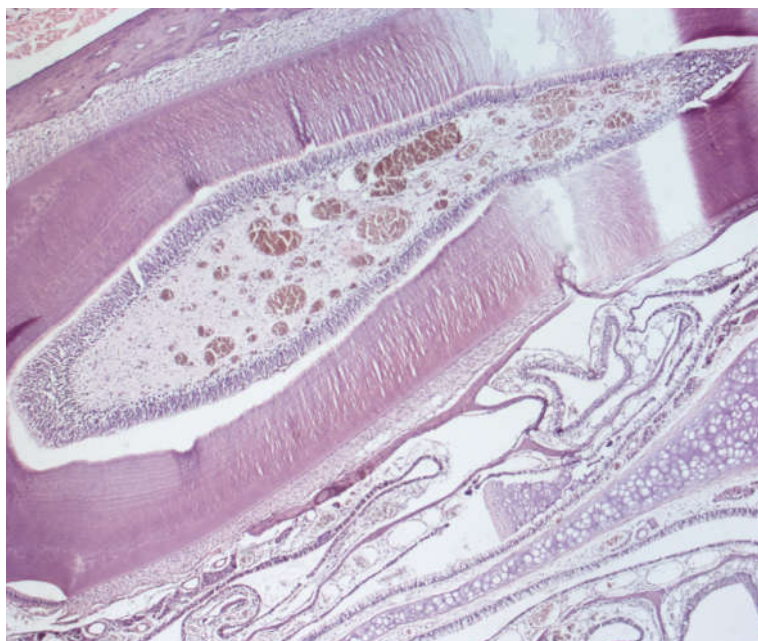


Рисунок 9 – Микроскопические характеристики ткани пульпы у крыс НИСАГ на дострессовом этапе (расширение и полнокровие капилляров пульпы).  
Окраска гематоксилин-эозином, ×40

Сосуды пульпы в группе **WAG** многочисленны и характеризуются очень тонкими стенками, выстланными однослойным эпителием – эндотелием с уплощёнными ядрами (Рисунок 10).

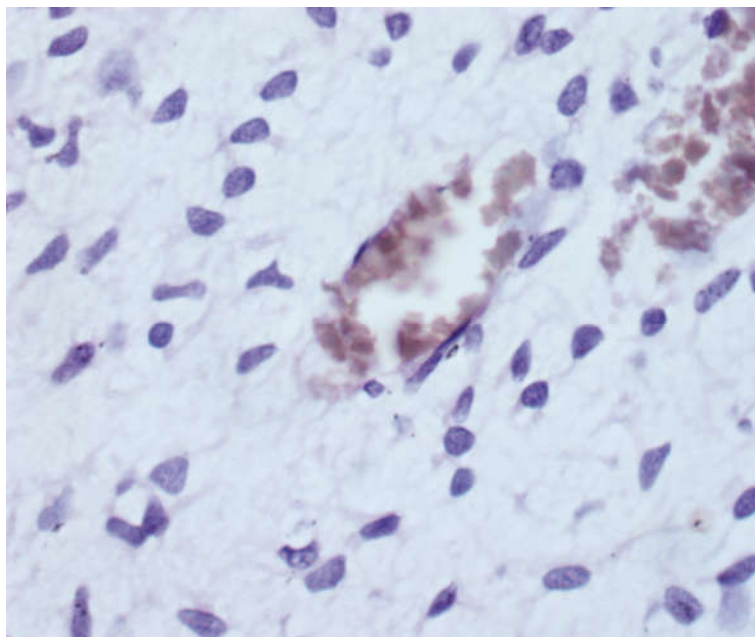


Рисунок 10 – Микроскопические характеристики сосудов пульпы у крыс **WAG** на дострессовом этапе (сосуды с тонкими стенками, выстланы однослойным эндотелием). Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 100$

В группе **НИСАГ** эндотелий сосудов представлен одним слоем тонких клеток (Рисунок 11). Кровоизлияния, лейкоцитозы отсутствовали. При окраске пикрофуксином по методу Ван-Гизона толстых волокон соединительной ткани в пульпе зубов не визуализировалось.



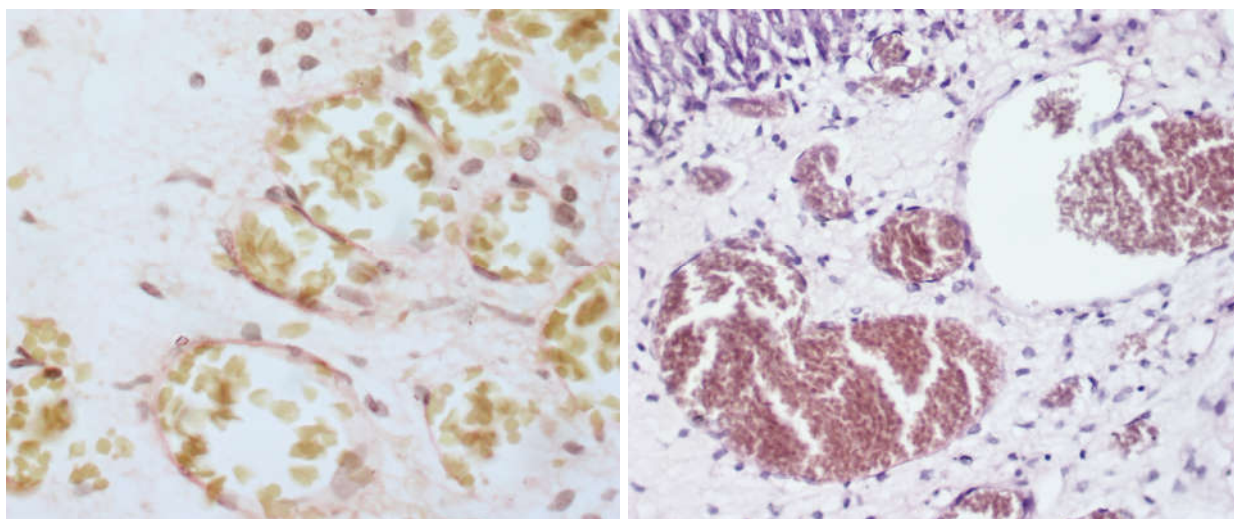


Рисунок 11 – Микроскопические характеристики сосудов пульпы у крыс НИСАГ на дострессовом этапе(капилляры). Окраска по Ван-Гизону,  $\times 100$

Таким образом, у крыс **WAG** в дострессовом периоде отёка и нарушения кровообращения в периодонте в виде расширения и полнокровия сосудов, а также кровоизлияний не выявлено. Изменений в эндотелии сосудов также не отмечено. Клеточной инфильтрации в периодонте в данной группе крыс нами не обнаружено. У крыс линии **НИСАГ** в дострессовом периоде отмечались наличие выраженного расширения и полнокровия капилляров, увеличенное количество функционирующих капилляров.

Различия морфометрических показателей у животных двух линий **на этапе тревоги** касались только двух показателей: увеличенного уровня площади сосудов периодонта (в 1,18 раза,  $p < 0,0001$ ) и сниженных значений площади его соединительной ткани (в 1,11 раза,  $p < 0,0001$ ) у крыс линии НИСАГ в сравнении с WAG (Рисунок 12).



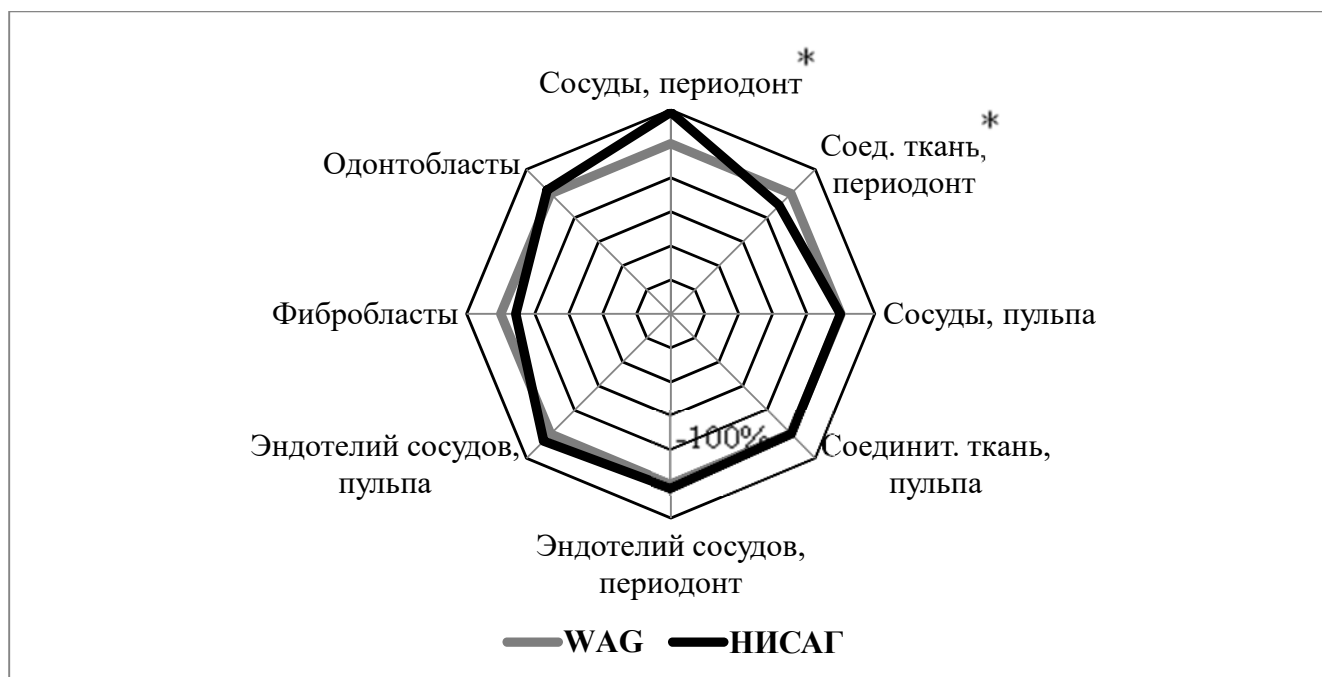


Рисунок 12 – Диаграмма изменений основных морфометрических показателей структурных тканей зубочелюстной системы у крыс линии НИСАГ в сравнении с крысами WAG в стадию тревоги (значения показателей линии WAG приняты за 100 %).

Примечание: \* – статистически значимые различия между группами

Стадия тревоги, несмотря на имеющиеся различия у крыс WAG и НИСАГ, в целом характеризовалась сходным направлением морфологических показателей, что может свидетельствовать о равной интенсивности реакций у животных данных линий, однако микроскопические исследования тканей показали более выраженные изменения у крыс НИСАГ (Рисунки 15–23).

В результате проведения микроскопических исследований в группе крыс **WAG на стадии тревоги** были обнаружены следующие изменения: отёк пульпы (Рисунок 13), расстройства кровообращения в виде расширения и полнокровия капилляров (Рисунок 14), кровоизлияний (Рисунки 15, 16).

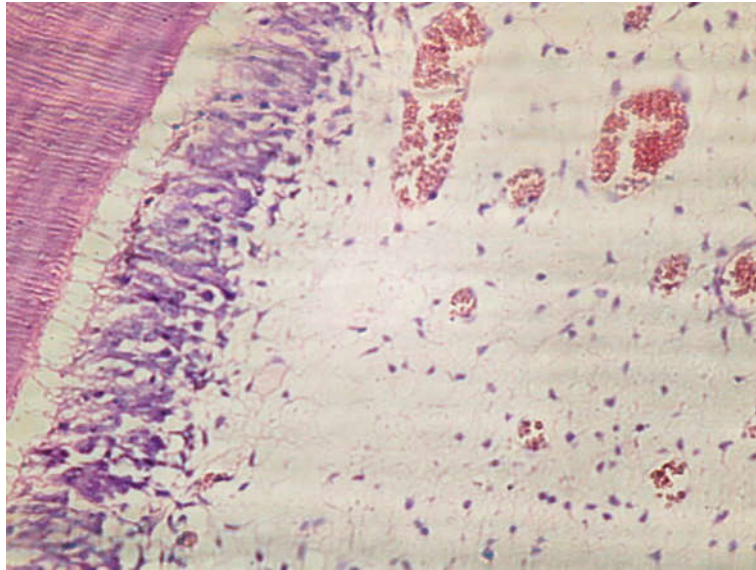


Рисунок 13 – Микроскопические характеристики ткани пульпы у крыс WAG в стадию тревоги (отёк пульпы). Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 40$

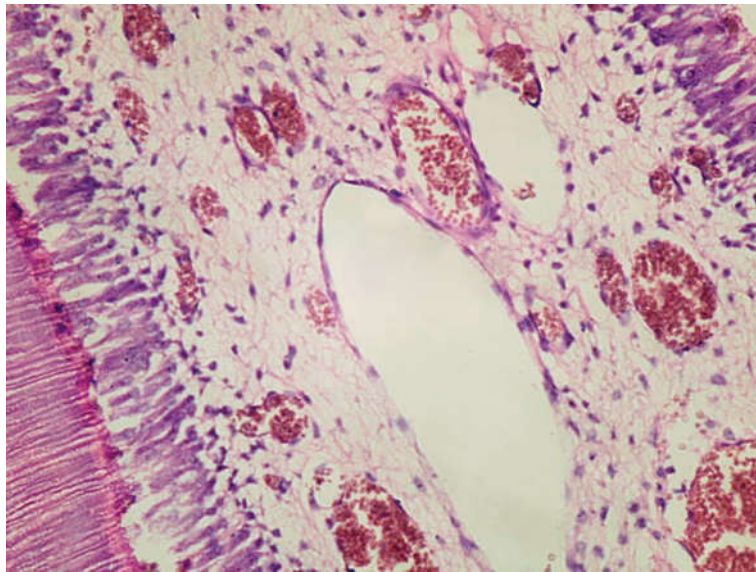


Рисунок 14 – Микроскопические характеристики ткани пульпы у крыс WAG в стадию тревоги (расширение и полнокровие капилляров пульпы). Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 40$

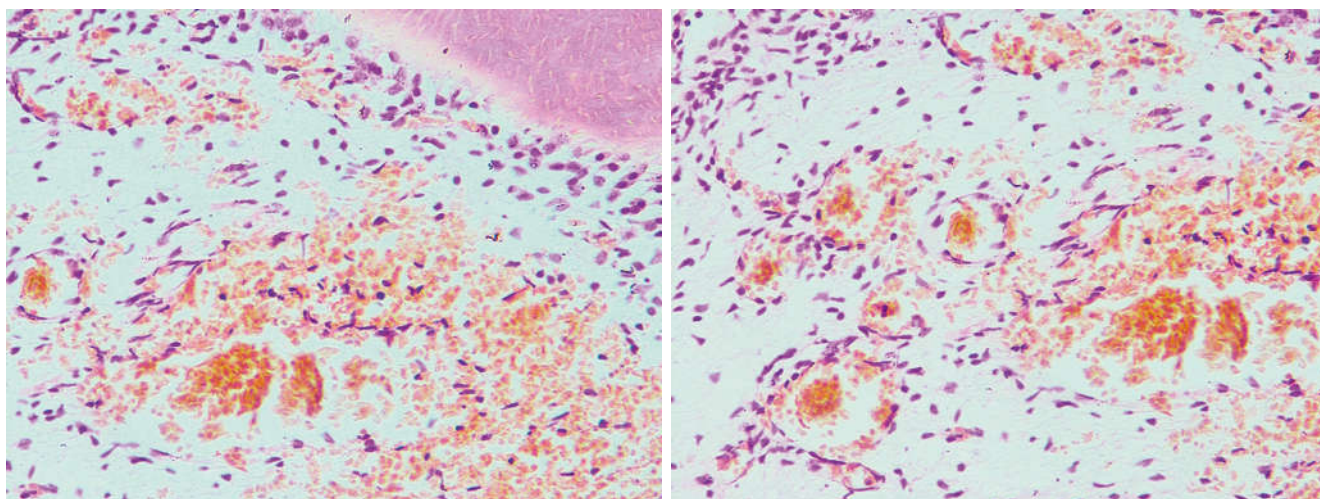


Рисунок 15 – Микроскопические характеристики ткани пульпы у крыс WAG в стадию тревоги (кровоизлияния в пульпе). Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 200$

Кроме того, у крыс WAG обнаруживались отёк и набухание эндотелия (Рисунок 16), лейкостазы и лейкоцитарная инфильтрация пульпы (Рисунок 17), гиперплазия слоя одонтобластов (Рисунок 18), в периодонте – отёк, расширение и полнокровие капилляров (Рисунок 19).

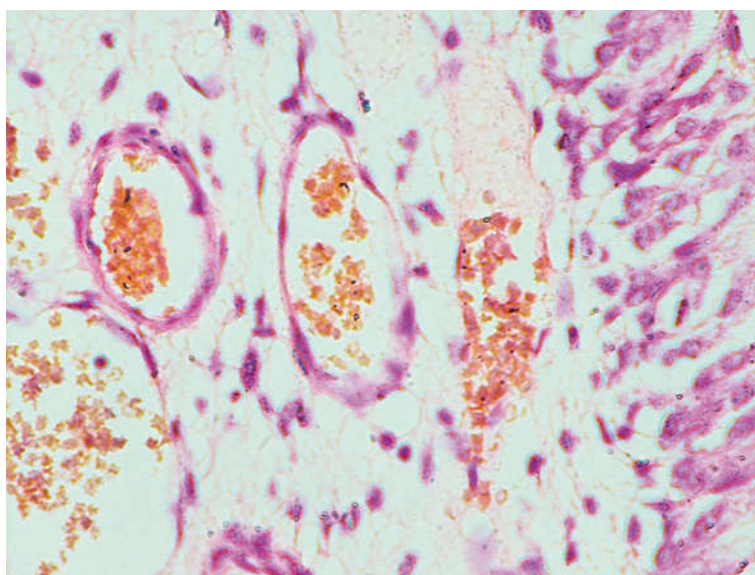


Рисунок 16 – Микроскопические характеристики ткани пульпы у крыс WAG в стадию тревоги (набухание эндотелия). Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 200$



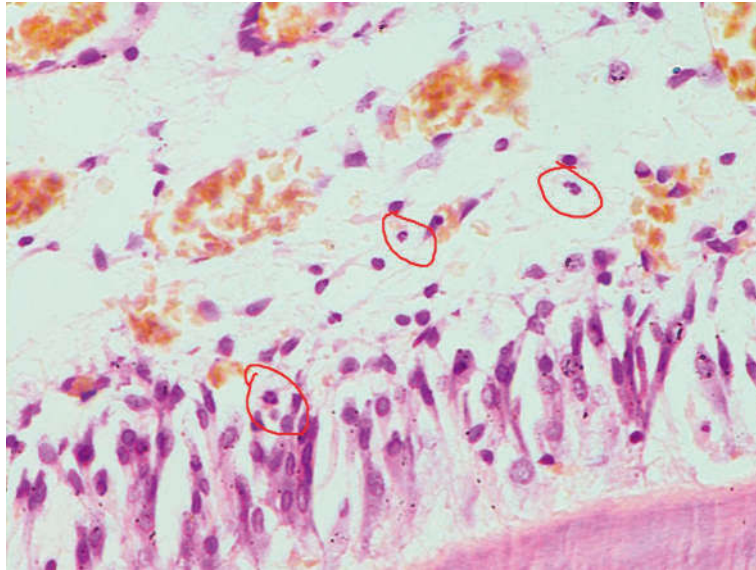


Рисунок 17 – Микроскопические характеристики ткани пульпы у крыс WAG в стадию тревоги (лейкоциты в пульпе). Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 200$

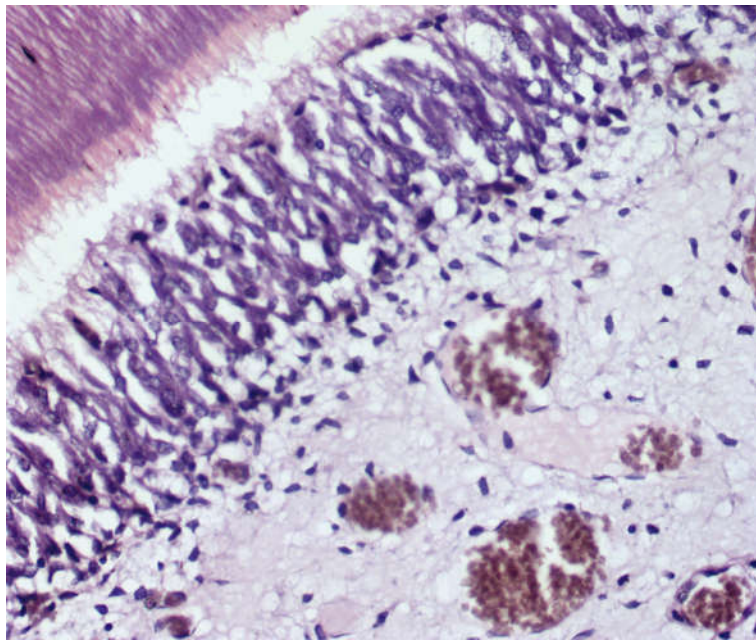


Рисунок 18 – Микроскопические характеристики ткани пульпы у крыс WAG в стадию тревоги (гиперплазия слоя одонтобластов).  
Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 200$



Рисунок 19 – Микроскопические характеристики ткани пульпы у крыс WAG в стадию тревоги (полнокровие, расширение сосудов периодонта).  
Окраска по Ван-Гизону,  $\times 200$

У крыс НИСАГ в стадию тревоги в пульпе имели место резкое расширение и полнокровие капилляров (Рисунок 20), кровоизлияния (Рисунок 21), лейкоцитарная инфильтрация (Рисунок 22). Причём более выраженное расширение и полнокровие сосудов наблюдалось в коронковой пульпе. Отмечались очаговые кровоизлияния в слое одонтобластов (Рисунок 23). Со стороны эндотелия сосудов пульпы в данной группе животных определялись его изменения в виде набухания – клетки выглядели утолщёнными, с сочной цитоплазмой (Рисунок 24). Сосуды периодонта были расширены, полнокровны (Рисунок 25).

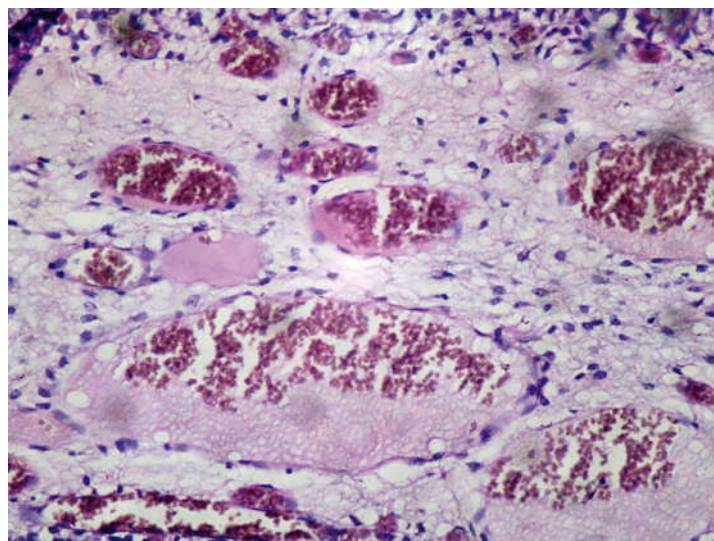
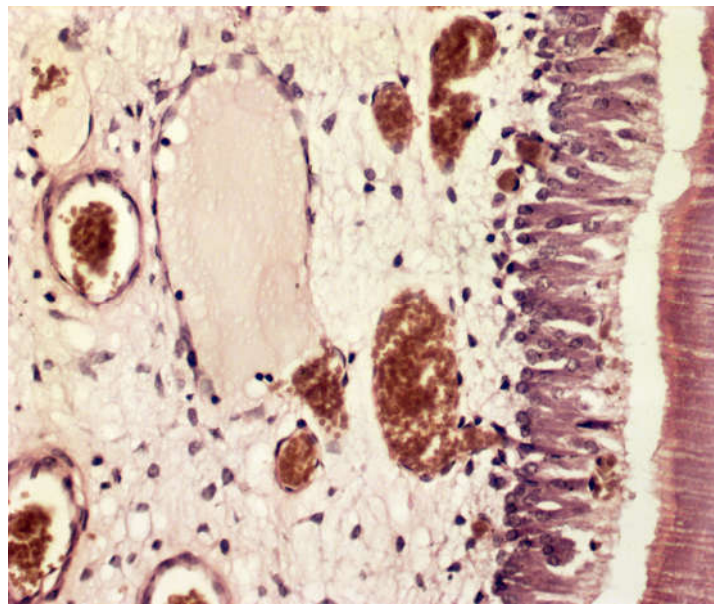
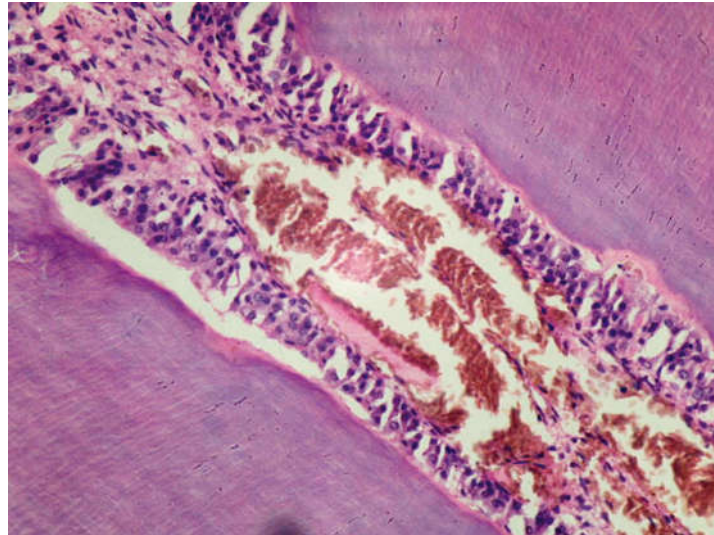


Рисунок 20 – Микроскопические характеристики ткани пульпы у крыс НИСАГ в стадию тревоги (расширение и полнокровие капилляров пульпы).  
Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 40$



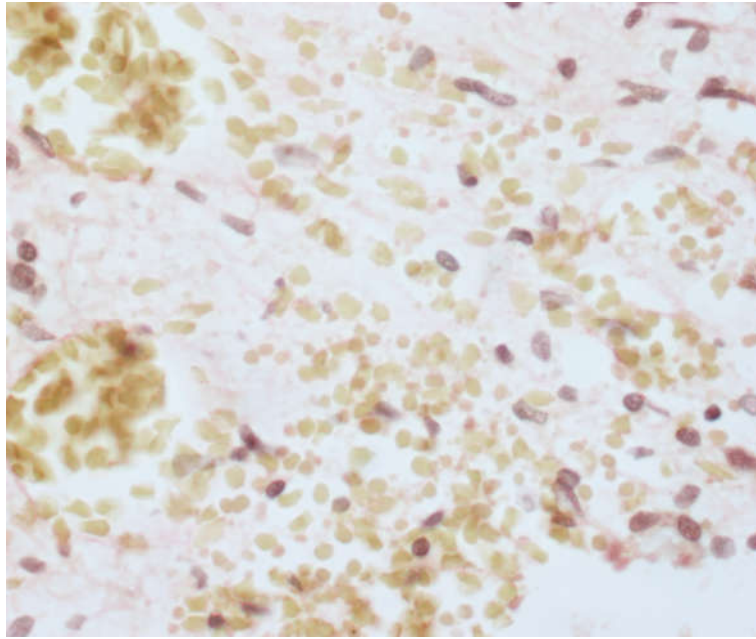


Рисунок 21 – Микроскопические характеристики ткани пульпы у крыс НИСАГ в стадию тревоги (кровоизлияния в пульпе). Окраска по Ван-Гизону,  $\times 200$

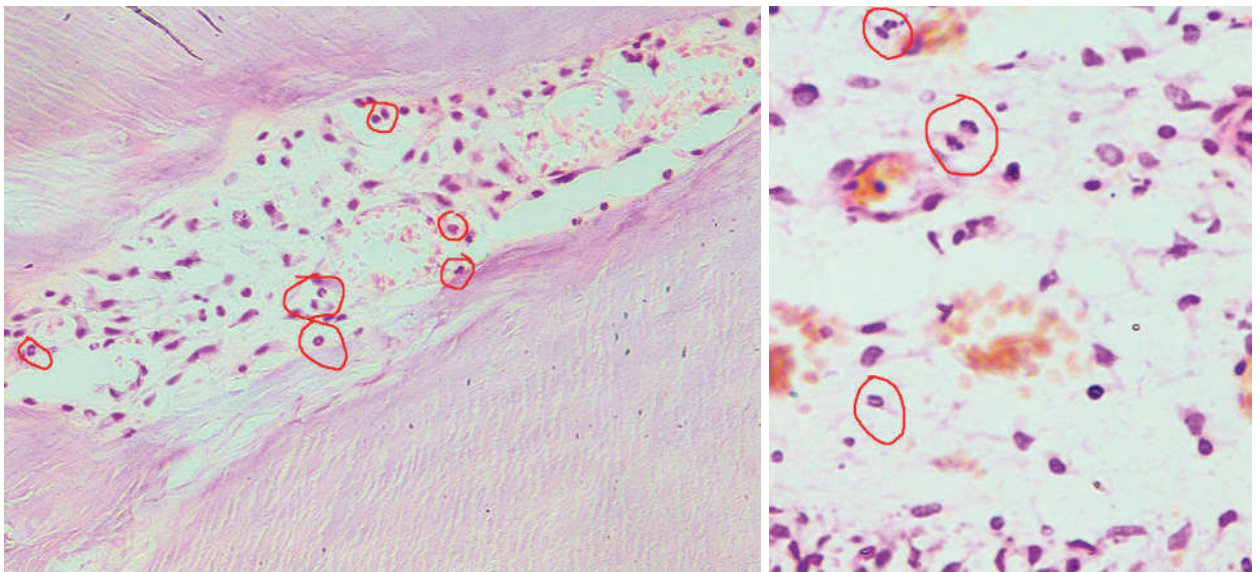


Рисунок 22 – Микроскопические характеристики ткани пульпы у крыс НИСАГ в стадию тревоги (лейкоцитарная инфильтрация в пульпе). Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 40$ ,  $\times 200$

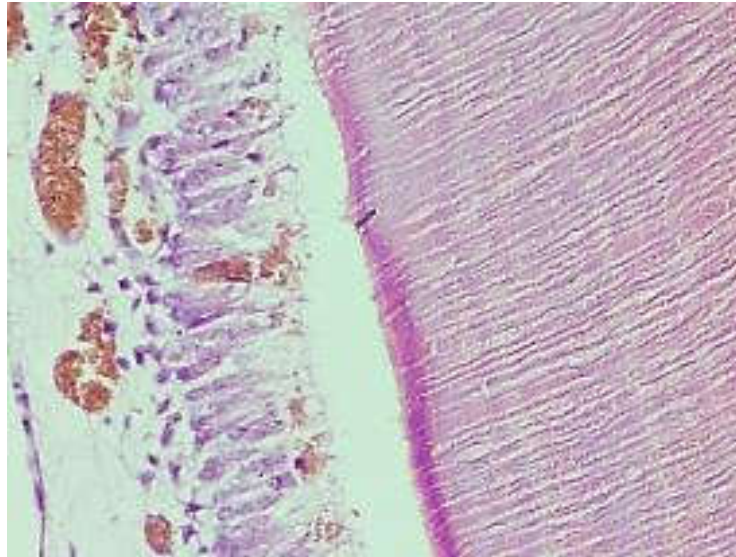


Рисунок 23 – Микроскопические характеристики ткани пульпы у крыс НИСАГ в стадию тревоги (кровоизлияния в слое одонтобластов).  
Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 200$

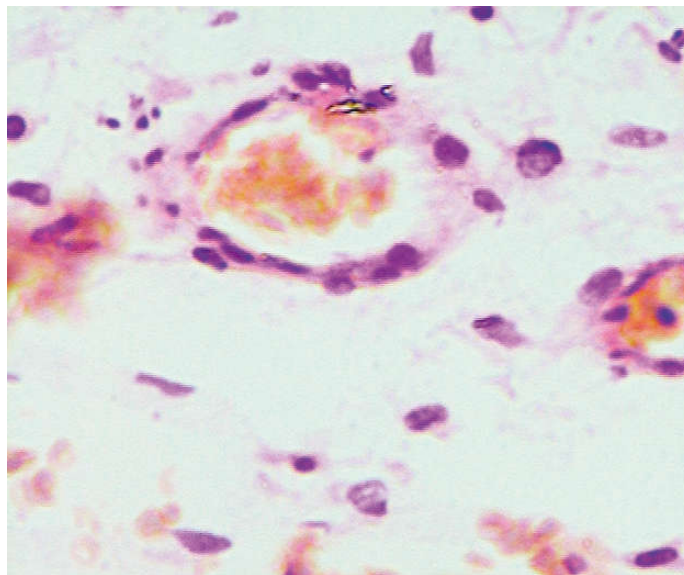


Рисунок 24 – Микроскопические характеристики ткани пульпы у крыс НИСАГ в стадию тревоги (утолщение, набухание эндотелия сосудов).  
Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 200$



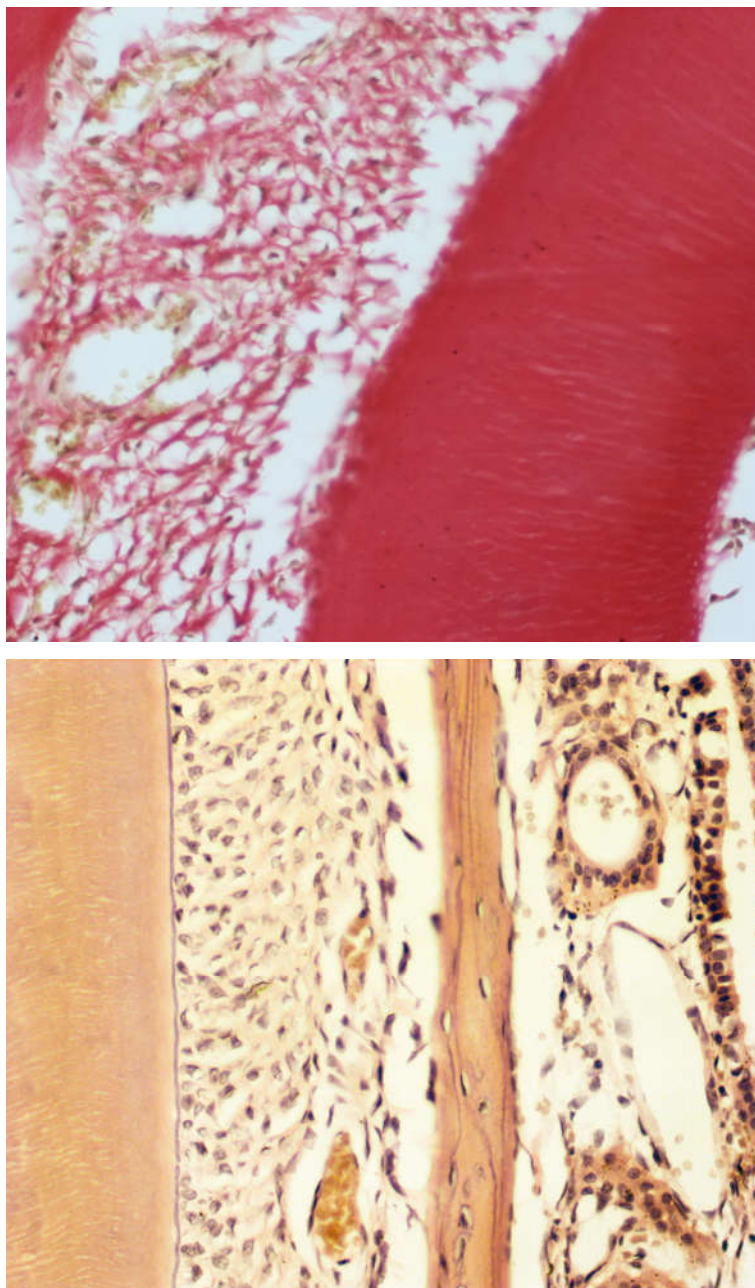


Рисунок 25 – Микроскопические характеристики ткани пульпы у крыс НИСАГ в стадию тревоги (полнокровие сосудов периодонта).  
Окраска пикрофуксином,  $\times 200$

*Таким образом, в группе крыс WAG на стадии тревоги были обнаружены отёк пульпы, расстройства кровообращения в виде расширения и полнокровия капилляров, кровоизлияний. У крыс НИСАГ в стадию тревоги имели место резкое расширение и полнокровие капилляров в пульпе, кровоизлияния, лейкоцитарная инфильтрация.*

Анализ морфологических данных на этапе резистентности отличался большим разнообразием изменений у крыс линии НИСАГ в сравнении с линией WAG: повышенные уровни площадей сосудов периодонта (в 1,22 раза,  $p < 0,0001$ ) и пульпы (в 1,12 раза,  $p = 0,0088$ ), сниженные уровни показателя соединительной ткани периодонта (в 1,09 раза,  $p < 0,0001$ ), увеличенные уровни толщины эндотелия сосудов периодонта (в 1,43 раза,  $p = 0,0004$ ) и пульпы (в 1,38 раза,  $p = 0,0006$ ) (Рисунок 26).

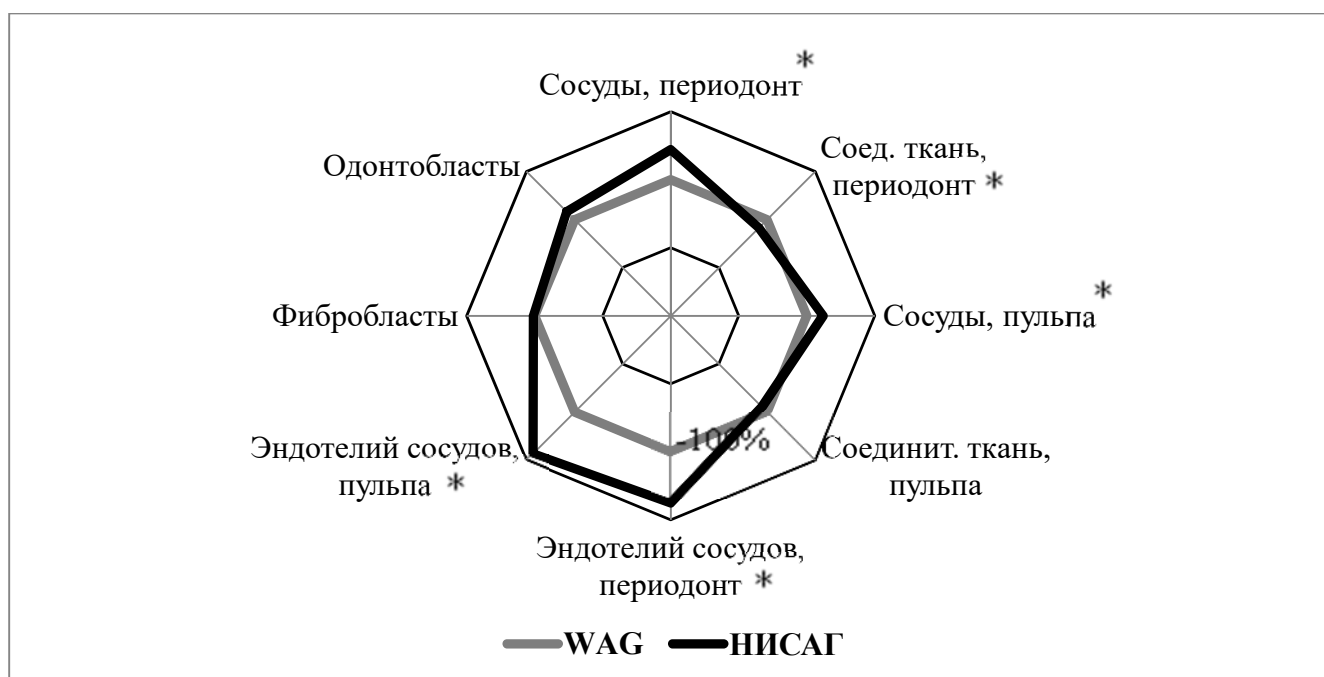


Рисунок 26 – Диаграмма изменений основных морфометрических показателей структурных тканей зубочелюстной системы у крыс линии НИСАГ в сравнении с крысами WAG в стадию резистентности (значения показателей линии WAG приняты за 100 %).

Примечание: \* – статистически значимые различия между группами

Стадия резистентности, как известно, характеризуется повышением сопротивляемости организма к стрессорному фактору. Все биохимические и физиологические факторы организма возвращаются в норму. Определяются повышенные факторы, характеризующие специфическую резистентность. В обмене веществ синтез превалирует над распадом. В целом выявленный ряд отличий в стадию резистентности может свидетельствовать о разнице постстрессового реагирования на воздействие стрессовых факторов у крыс разных

линий, при этом восстановление показателей у нормотензивных животных происходит в более быстром режиме, чем у крыс НИСАГ, что подтверждается в том числе и микроскопическим анализом данных.

Анализ данных микроскопии у крыс WAG в стадию резистентности показал, что пульпа зуба представлена рыхлой соединительной тканью с тонкостенными сосудами (расширение, полнокровие сосудов отсутствует) (Рисунок 27). Кровоизлияния, воспалительная нейтрофильная инфильтрация не выявлены.

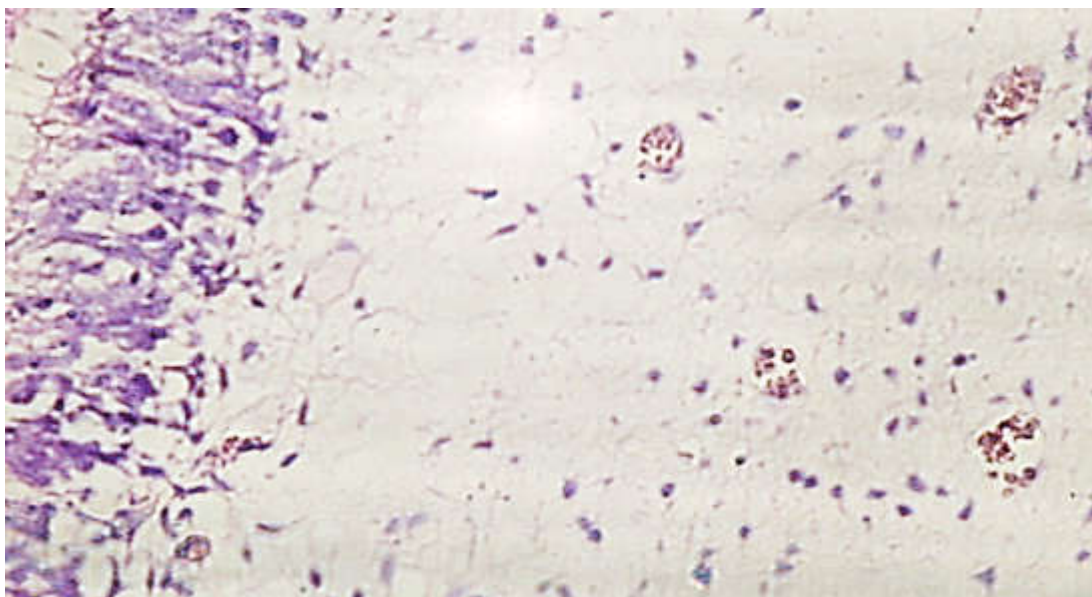


Рисунок 27 – Микроскопические характеристики ткани пульпы у крыс WAG в стадию резистентности (пульпа зуба).  
Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 200$

Одонтобласты располагаются упорядочено (Рисунок 28), дистрофические изменения клеток отсутствуют.

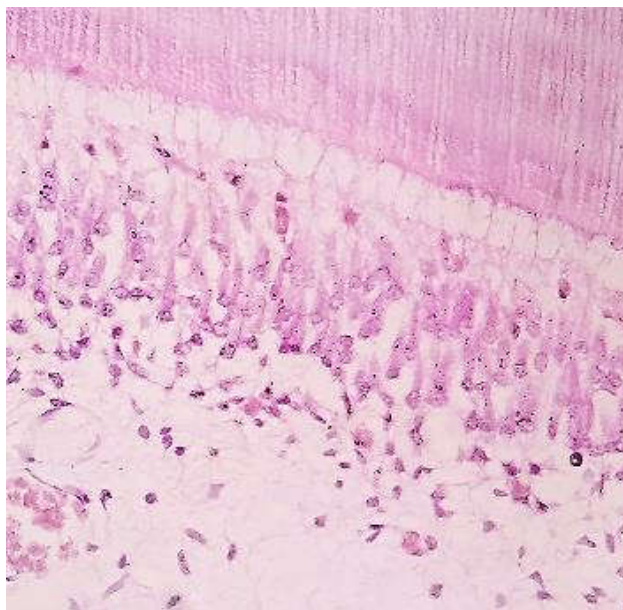


Рисунок 28 – Микроскопические характеристики ткани пульпы у крыс WAG в стадию резистентности (одонтобласты). Окраска пикрофуксином, ×40

У крыс линии НИСАГ в стадию резистентности пульпа отёчна, сосуды пульпы расширены, полнокровны (Рисунок 29), эндотелий отёчный, набухший (Рисунок 30). Слой одонтобластов не изменён (Рисунок 31).



Рисунок 29 – Микроскопические характеристики ткани пульпы у крыс НИСАГ в стадию резистентности (расширение, полнокровие сосудов пульпы). Окраска гематоксилин-эозином, ×40



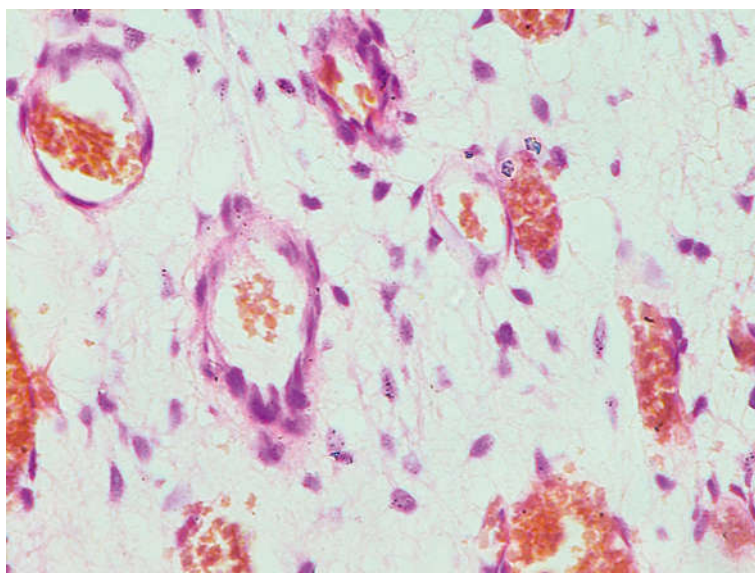


Рисунок 30 – Микроскопические характеристики ткани пульпы у крыс НИСАГ в стадию резистентности (утолщение, набухание эндотелия сосудов пульпы). Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 200$

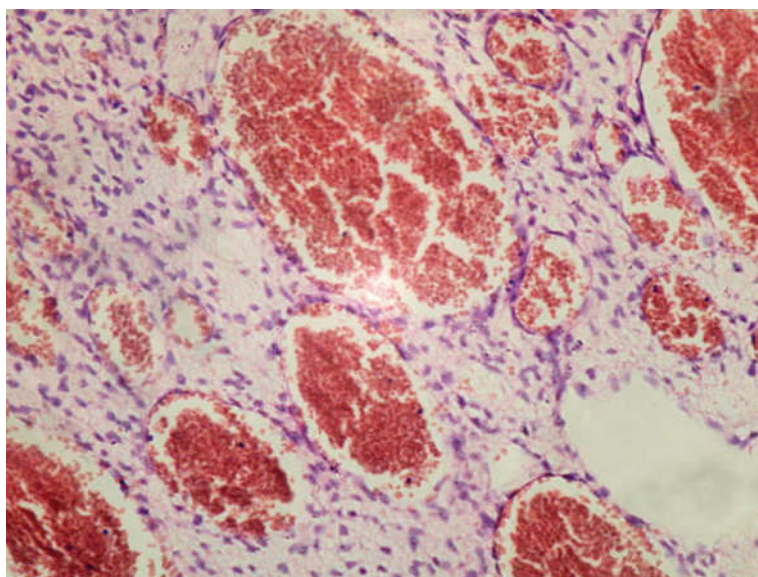


Рисунок 31 – Микроскопические характеристики ткани пульпы у крыс НИСАГ в стадию резистентности (расширение, полнокровие сосудов пульпы. Слой одонтобластов не изменён). Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 200$

*Таким образом, в группе крыс WAG на стадии резистентности расширение, полнокровие сосудов отсутствует, кровоизлияния, воспалительная нейтрофильная инфильтрация не выявлены, дистрофические изменения клеток одонтобластов отсутствуют. У крыс линии НИСАГ в стадию резистентности пульпа отёчна, сосуды пульпы расширены, полнокровны, эндотелий отёчный, набухший.*

Изменение режима воздействия на **СПЖ** характеризовалось значимыми изменениями в показателях: площади сосудов периодонта (в 1,19 раза выше,  $p = 0,0012$ ), толщины эндотелия сосудов периодонта (в 2,22 раза выше,  $p < 0,0001$ ) и пульпы (в 2,01 раза выше,  $p < 0,0001$ ), количества фибробластов (в 1,2 раза выше,  $p = 0,0043$ ) и одонтобластов (в 1,17 раза ниже,  $p = 0,0327$ ) у крыс линии НИСАГ в сравнении с крысами WAG (Рисунок 32).



Рисунок 32 – Диаграмма изменений основных морфометрических показателей структурных тканей зубочелюстной системы у крыс линии НИСАГ в сравнении с крысами WAG при режиме СПЖ (значения показателей линии WAG приняты за 100 %).

Примечание: \* – статистически значимые различия между группами

Как уже отмечалось выше, режим СПЖ у крыс НИСАГ значительно отличается по количеству основных клеточных элементов периодонта и пульпы от режима острого стресса (стресс-реакции). Подобные изменения получены нами и при сравнении с нормотензивными животными. Мы зарегистрировали увеличенные значения толщины эндотелия сосудов, количества фибробластов и сниженный уровень одонтобластов у животных НИСАГ. Данный факт может служить подтверждением более выраженной реакции на хроническое стрессовое воздействие у гипертензивных животных, обусловленное, вероятно,

генетическими характеристиками. Морфологическая картина данных также свидетельствовала о серьёзных проявлениях повторных стрессорных воздействий на уровне периодонта и пульпы – развитии склероза, дезорганизации, истончения слоя одонтобластов (Рисунки 38–43).

Анализ морфологических изменений в тканях пульпы и периодонта у крыс **WAG при СПЖ** показал наличие в пульпе зуба слабого склероза (Рисунок 33), хронической воспалительной инфильтрации (лимфоциты, макрофаги) (Рисунок 34). Расширения и полнокровия сосудов не определяется (Рисунок 35). Отмечается дезорганизация слоя одонтобластов (Рисунок 36).

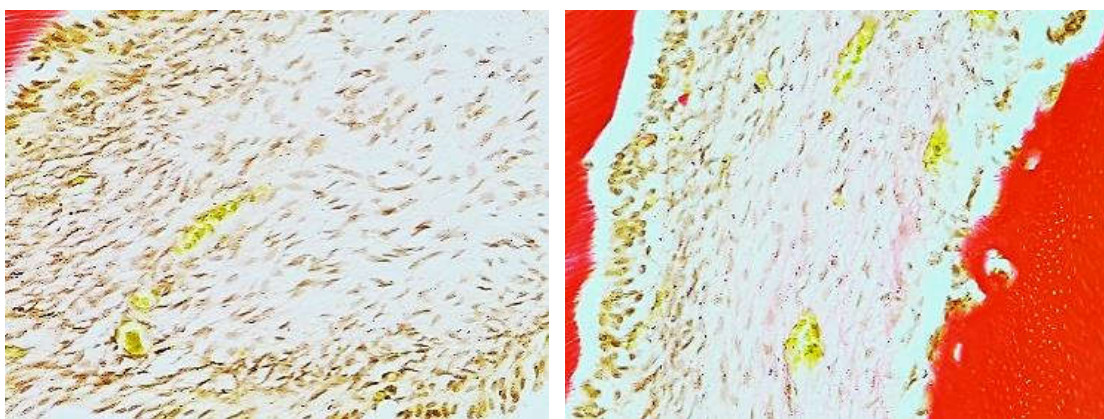


Рисунок 33 – Микроскопические характеристики ткани пульпы у крыс WAG при СПЖ (склероз пульпы). Окраска пикрофуксином,  $\times 200$

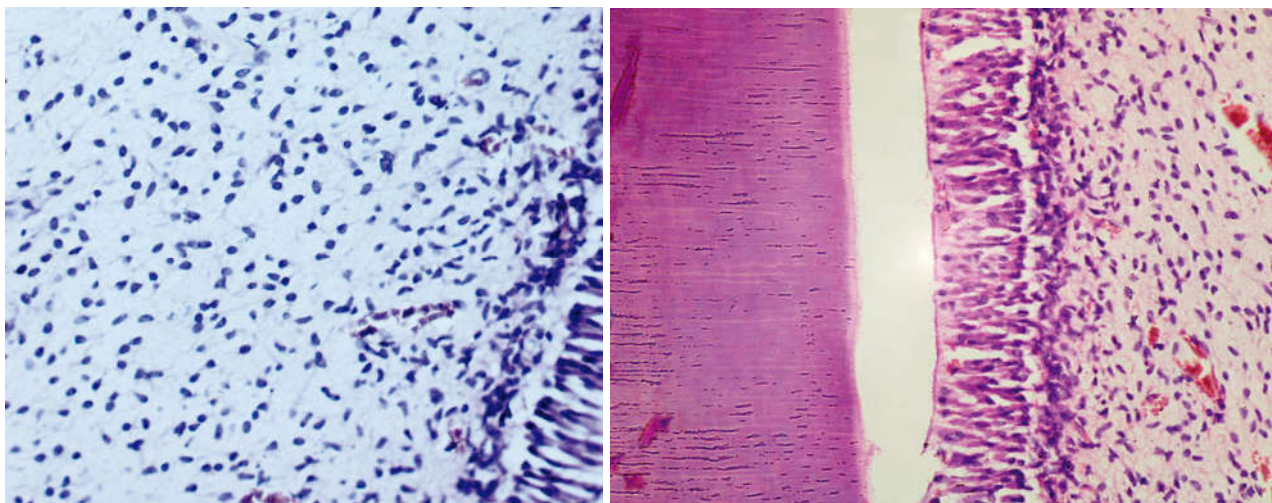


Рисунок 34 – Микроскопические характеристики ткани пульпы у крыс WAG при СПЖ (хроническая воспалительная инфильтрация пульпы). Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 200$



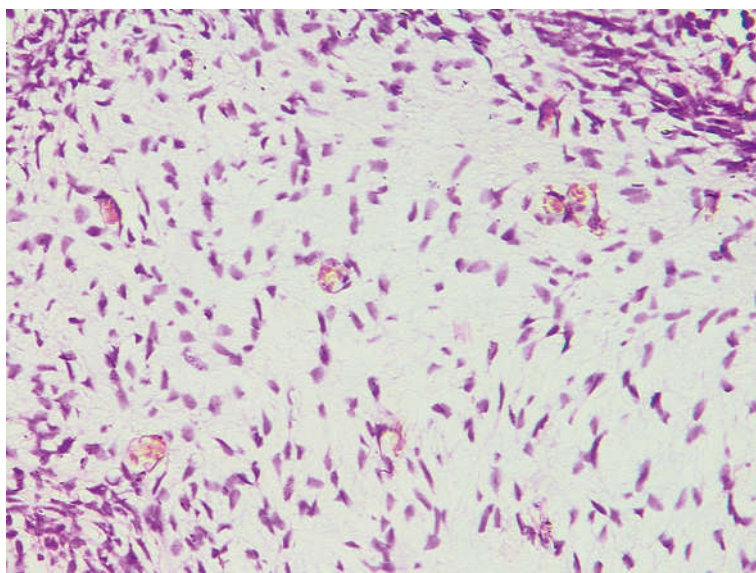


Рисунок 35 – Микроскопические характеристики ткани пульпы у крыс WAG при СПЖ (сосуды пульпы с узким просветом).  
Окраска гематоксилин-эозином, ×200

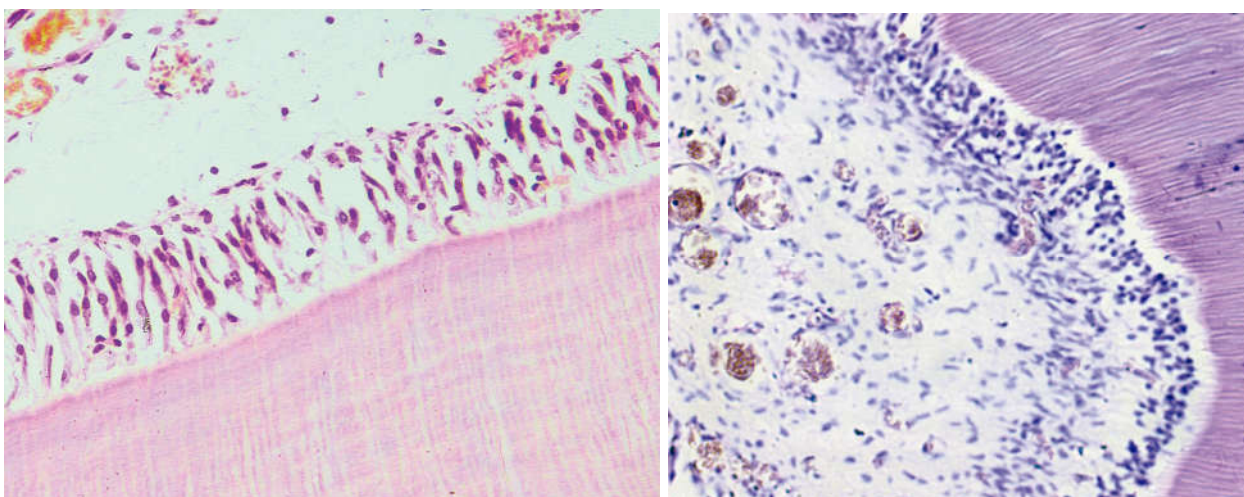


Рисунок 36 – Микроскопические характеристики ткани пульпы у крыс WAG при СПЖ (дезорганизация слоя одонтобластов).  
Окраска гематоксилин-эозином, ×200

У крыс линии НИСАГ при СПЖ показано наличие в пульпе зуба склероза, выраженной диффузной лимфоцитарной инфильтрации (Рисунок 37). Отмечены расширение, полнокровие сосудов пульпы (Рисунок 38), а также дезорганизация, истончение слоя одонтобластов (Рисунок 39).



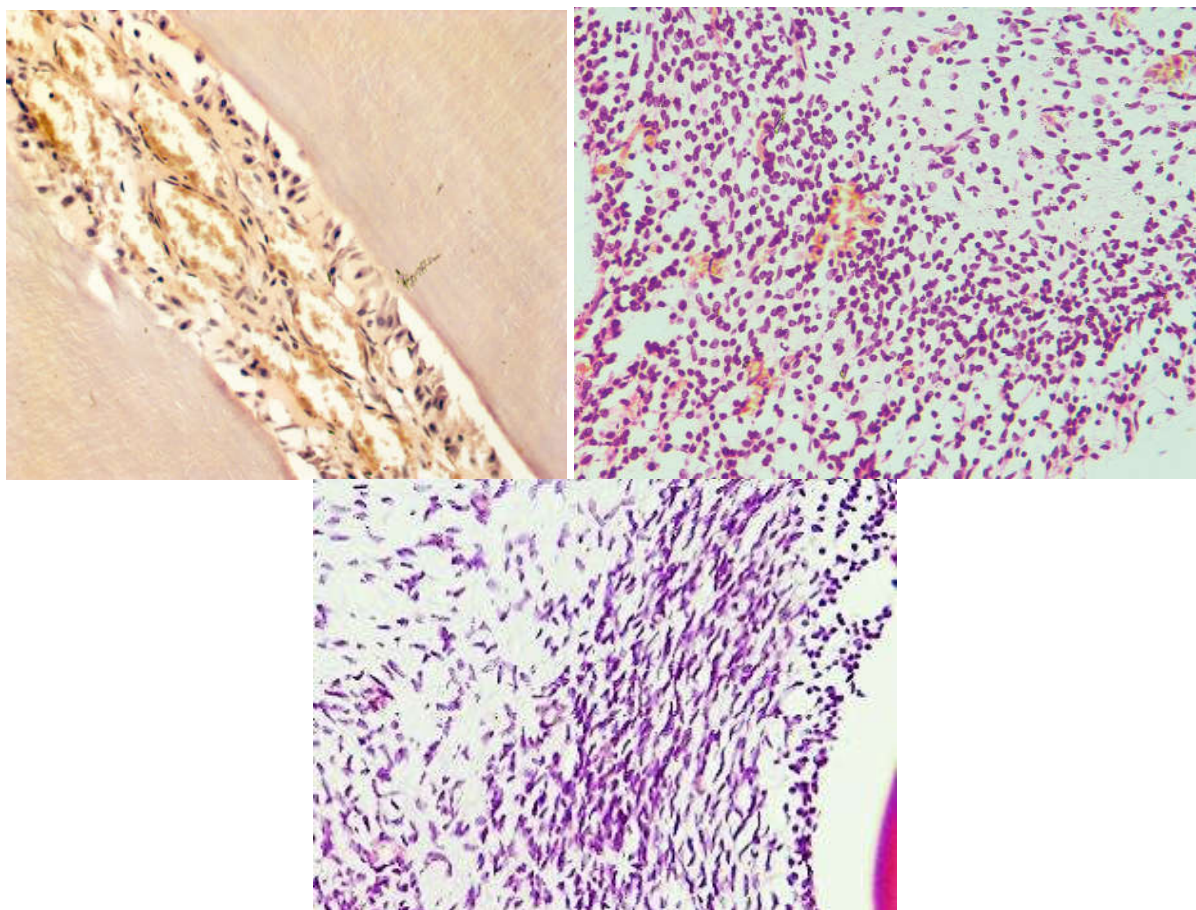


Рисунок 37 – Микроскопические характеристики ткани пульпы у крыс НИСАГ при СПЖ (склероз, хроническая воспалительная инфильтрация пульпы).  
Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 200$

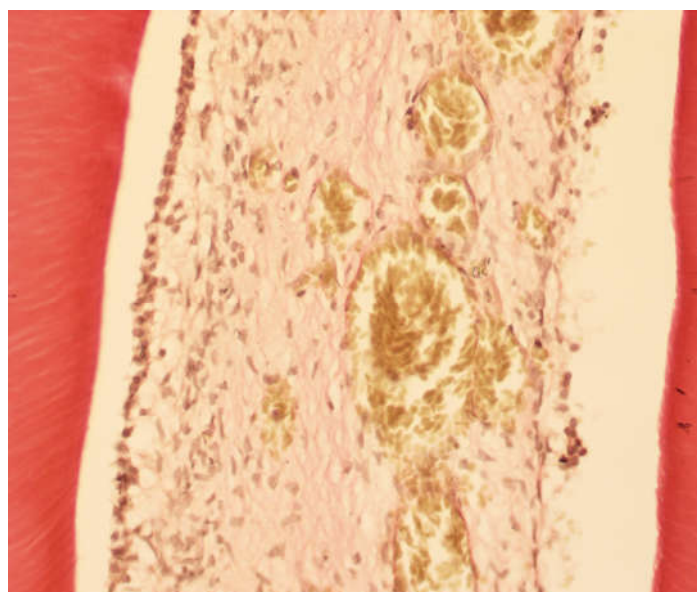


Рисунок 38 – Микроскопические характеристики ткани пульпы у крыс НИСАГ при СПЖ (расширение, полнокровие сосудов пульпы).  
Окраска пикрофуксином,  $\times 40$

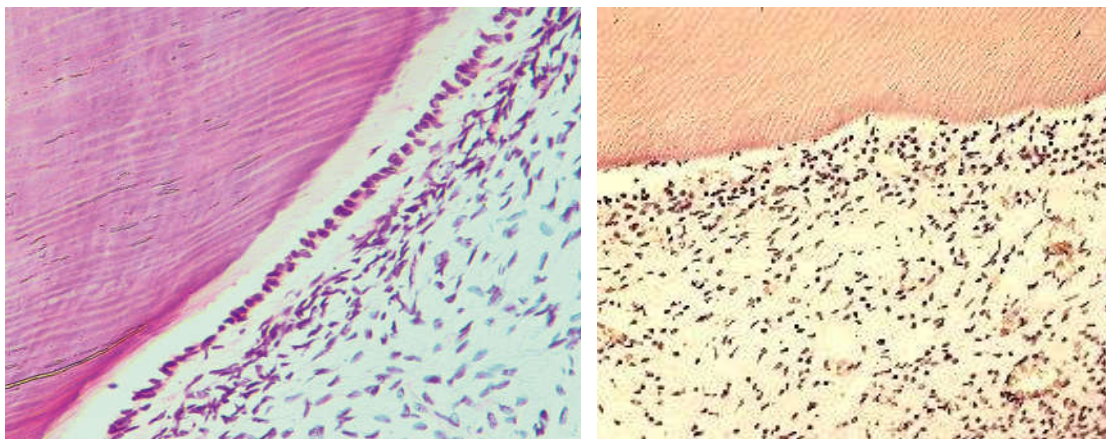


Рисунок 39 – Микроскопические характеристики ткани пульпы у крыс НИСАГ при СПЖ (резкое истончение слоя одонтобластов).  
Окраска пикрофуксином,  $\times 40$ ; гематоксилин-эозином,  $\times 200$

*Таким образом,* анализ морфологических изменений в тканях пульпы и периодонта у крыс **WAG при СПЖ** показал наличие в пульпе зуба слабого склероза, хронической воспалительной инфильтрации (лимфоциты, макрофаги), дезорганизации слоя одонтобластов. У **крыс линии НИСАГ при СПЖ** – наличие в пульпе зуба склероза, выраженной диффузной лимфоцитарной инфильтрации, дезорганизации, истончения слоя одонтобластов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что в последние годы отмечается рост частоты АГ среди детей и подростков. Установлено, что у детей до 10 лет с АГ доля ЭАГ составляет 10 %, доля вторичной (симптоматической) – 90 %. Среди подростков до 15 лет доля ЭАГ составляет уже 35 %, в возрасте до 18 лет – 80 %.

Важнейшей отличительной особенностью АГ является высокая частота её коморбидности, что, в свою очередь, серьёзно затрудняет понимание этиопатогенеза данного заболевания. Как правило, характерной чертой коморбидных состояний является их взаимоотношающее влияние, которое обязательно необходимо учитывать при выборе подходов к диагностике и лечению.

Проведённые в последние годы исследования качественно меняют существующие взгляды и прослеживается повышения роли концепции, согласно которой существует очевидное взаимовлияние соматического статуса и стоматологических заболеваний. Известно, что АГ сопровождается многочисленными полисистемными нарушениями, снижением иммунитета, ранним возникновением атерогенных сдвигов, значительным дисбалансом нейровегетативных и эндокринных влияний, существенными изменениями центральной и региональной гемодинамики, что в свою очередь приводит к заболеваниям тканей зуба и пародонта, особенно в период становления стоматологического статуса в детском и подростковом возрасте.

В частности, выявлено, что нарушения в системе микроциркуляторного русла, в особенности в регионе головы и шеи, влияют на трофику тканей зубочелюстной системы, что способствует более активному протеканию патологических процессов в периодонте и твёрдых тканях зубов. Однако роль системного повышения артериального давления (АГ) подчёркивается редко и недавно показано для пожилого возраста.

В последние годы появились многочисленные доказательства ассоциации заболеваний пародонта с сердечно-сосудистыми расстройствами, что нашло отражение в Европейском руководстве по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (2016), где периодонтит, вместе с хроническими болезнями почек, аутоиммунными и онкологическими заболеваниями, отнесён к клиническим состояниям, повышающим сердечно-сосудистый риск.

Однако некоторые аспекты коморбидности АГ и стоматологических заболеваний продолжают оставаться крайне интересными и недостаточно изученными. К настоящему моменту наличие и значимость этой взаимосвязи, механизмы, лежащие в её основе, и степень воздействия одного заболевания на другое остаются предметом дискуссии. Также остаются невыясненными вопросы взаимовлияния различных факторов развития кариозных процессов и АГ. Особенно актуально проведение подобных исследований в популяции детей подросткового возраста, так как именно этот период характеризуется многочисленными полисистемными изменениями всех органов, становлением гормонального фона, появлением новых нейрогуморальных регуляций, что часто сопровождается функциональными нарушениями различных органов и систем. В настоящее время установлено, что в развитии ряда сердечно-сосудистых заболеваний, к числу которых относится и АГ, ключевую роль играет увеличение продукции свободных радикалов в организме или окислительный стресс. Таким образом, крайне интересным представляется изучение активности систем, приводящих к развитию окислительного стресса у подростков с АГ, а также выявление взаимосвязи нарушений регионального кровотока в тканях при заболеваниях зубочелюстной системы с системой липопероксидации. Отсутствие чётких представлений о молекулярных механизмах дизрегуляторных нарушений при АГ обуславливает повышенный интерес исследователей также и к моделированию данного патологического состояния, поиску новых путей его профилактики и коррекции. Кроме этого для подтверждения важной роли АГ в формировании заболеваний зубочелюстной системы было проведено экспериментальное исследование. Поскольку важную роль в развитии АГ играет

хронический стресс, интересными представляются исследования различных режимов воздействия стрессовых факторов на биохимические параметры крови, в частности параметры одной из стресс-лимитирующих систем (ПОЛ – АОЗ) у животных в эксперименте.

В целом при изучении состояния соматического здоровья обследуемых подростков было показано, что АГ часто сопровождается высоким индексом массы тела и ожирением, преимущественно за счёт преобладания ожирения, распространённость которого при повышенном АД в детской популяции составляет до 30 %.

Проведённое *стоматологическое обследование* подростков позволило сформировать представление о частоте встречаемости некоторых заболеваний зубочелюстной системы, диагностируемых на фоне основной патологии – АГ. Отмечено, что у подростков с АГ интактный зубной ряд, характеризующийся индексом интенсивности кариеса КПУ = 0, был выявлен в меньшем проценте случаев, чем в контроле. 1-я степень активности кариеса встречалась значительно чаще в группе подростков с АГ. Можно предположить, что АГ у подростков оказывает непосредственное влияние на степень активности и частоту встречаемости кариеса зубов. Неудовлетворительное состояние гигиены полости рта в группе подростков с АГ определялось значительно чаще, чем в контроле.

Таким образом, мы можем предположить, что фоновое заболевание у подростков основной группы оказывает влияние на степень активности и частоту встречаемости кариеса зубов. Неудовлетворительная гигиена полости рта в группе подростков с АГ определялась также значительно чаще, чем в контрольной группе.

Заболевания тканей пародонта наряду с кариесом зубов относятся к числу наиболее часто встречающейся стоматологической патологии. Сравнивая индексные показатели, полученные при обследовании тканей пародонта, было выявлено, что подростки в контрольной группе чаще имеют здоровый пародонт, чем подростки с АГ. Признак кровоточивости десневого края и наддесневые минерализованные зубные отложения, характеризующие лёгкую степень пародонтита, чаще регистрировались в группе подростков с АГ, чем в контроле.



Средняя степень тяжести заболевания, которая включает в себя наличие патологического кармана и минерализованных поддесневых зубных отложений, встречалась чаще также в группе подростков с АГ. Можно предположить, что влияние соматического фона, который проявляется нарушением гемодинамики, способствует более активному протеканию воспалительных и деструктивных процессов в тканях пародонта. В детском и подростковом возрасте заболевания пародонта носят в основном воспалительный характер. В нашем исследовании у пациентов с АГ чаще преобладала лёгкая и средняя степень поражения дёсен.

Многочисленные зарубежные и отечественные исследования, в том числе экспериментальные, демонстрируют прямое влияние преморбидного фона на морфофункциональное состояние челюстно-лицевой области. При проведении *регрессионного анализа* (в унивариантных моделях и с корректировкой по наличию избыточной массы тела/ожирения) было обнаружено, что наличие АГ у подростков, независимо от их статуса веса, значимо ассоциировано с развитием кариеса и пародонтита. Также выявлено, что неудовлетворительная гигиена полости рта, независимо от наличия избыточного веса/ожирения, ассоциирована с АГ у подростков. Регрессионный анализ, проведённый для всей группы подростков с АГ, показал, что наличие данной патологии значимо ассоциировано со степенью тяжести воспалительных заболеваний полости рта – пародонтита и гингивита, но не кариеса, взаимосвязь которого с АГ подтверждена только в унивариантных моделях. Полученные результаты свидетельствуют о том, что подростки с АГ представляют собой группу повышенного риска формирования как кариеса, так и заболеваний пародонта, что, безусловно, требует разработки дополнительных профилактических мероприятий.

Это послужило основой для более детального изучения патогенетических звеньев влияния АГ на развитие основных стоматологических заболеваний в исследуемой когорте подростков. В связи с чем, далее нами были проведены исследования, направленные на поиск значимых *ассоциаций* между состоянием пародонта, уровнем АД и сопряжёнными факторами кардиоваскулярного и кардиометаболического рисков у подростков с повышенным уровнем АД. Было

выяснено, что все подростки, независимо от состояния тканей пародонта, имели высокую степень семейной отягощённости по АГ, ИБС, сахарному диабету 2-го типа, ожирению. Также не выявлено значимых различий по возрасту дебюта АГ и длительности заболевания, уровню физического и полового развития и уровню АД при офисном измерении.

Далее мы проанализировали количественные характеристики показателей эхокардиографии, липидного, углеводного и пуринового обменов, а также уровни печёночных трансаминаз у подростков с АГ в зависимости от наличия или отсутствия поражения пародонта. Было выявлено, что эхокардиографические и биохимические показатели у подростков сравниваемых групп в целом находятся в пределах референтных значений, что свидетельствует об отсутствии значимых нарушений гемодинамики, а также углеводного и пуринового метаболизма на фоне повышенного АД, как при здоровом, так и поражённом пародонте. При этом в определённом проценте случаев у подростков с повышенным уровнем АД была установлена гипертрофия миокарда левого желудочка, отмечены проявления дислипидемии в виде гиперхолестеринемии ЛПНП, гипохолестеринемии ЛПВП и гипертриглицеридемии, нарушенная гликемия натощак. При проведении СМАД АГ была верифицирована у большинства подростков. В группе подростков с пародонтитом было значительно больше больных с гипертензивными уровнями САД как в дневное, так и в ночное время. Монофакторный регрессионный анализ в унивариантных моделях показал наличие значимых ассоциаций величины КПИ со средними уровнями САД и СрАД в течение суток, САД, ДАД и ЧСС в дневное и САД в ночное время, а также индексами нагрузки высоким САД в течение суток и ДАД в ночное время. При коррекции с учётом пола, возраста, SDS ИМТ, стадии Таннера и индекса гигиены полости рта дополнительно была показана значимая ассоциация между степенью поражения пародонта и пульсовым АД, но ассоциация с дневной ЧСС утратила свою силу. Выявленные нами ассоциации обуславливают необходимость выяснения при сборе анамнеза у подростков с повышением уровня АД возможных стоматологических жалоб и осмотра полости рта при курации врачами-педиатрами с последующим наблюдением врачами-стоматологами.

С другой стороны, для повышения эффективности лечения болезней пародонта стоматологу целесообразно иметь представление об имеющейся соматической патологии у подростка.

Вследствие доказанного влияния АГ не только на состояние системного кровотока, но и непосредственно на микроциркуляторное русло зубочелюстной системы и с целью установления основных причин данных изменений, нами был проведён анализ показателей функционального состояния сосудов у подростков с диагнозом «артериальная гипертензия».

Было установлено, что группа подростков с АГ и заболеваниями зубочелюстной системы отличаются повышенными значениями максимальной величины скорости кровотока в систолу ( $Vas$ ), сниженным пульсовым давлением ( $PS$ ) и увеличенным индексом Пурсело ( $RI$ ). Анализ функционального состояния микроциркуляторного русла тканей в зависимости от наличия воспалительных заболеваний пародонта у подростков с АГ показал более высокие значения  $Vas$ ,  $PI$  и  $RI$  в группе подростков с АГ без заболеваний пародонта. Группа с АГ с заболеваниями пародонта отличалась повышенными значениями  $Vas$  и  $RI$ , сниженным уровнем  $PS$ . Различия в группах подростков с АГ с наличием и без заболеваний пародонта касались сниженных показателей  $Vas$ ,  $PS$ ,  $PI$  в группе с воспалением пародонта. Таким образом, при пародонтите у подростков-пациентов с АГ скоростные характеристики тканевого кровотока в микрососудах имеют более выраженную степень падения, что свидетельствует о снижении уровня перфузии тканей кровью и связано с воспалительным процессом в пародонте.

Считается, что в развитии ряда сердечно-сосудистых заболеваний, к числу которых относится и АГ, ключевую роль играет увеличение продукции свободных радикалов в организме или окислительный стресс. На следующем этапе нами было проведено изучение активности систем, приводящих к развитию окислительного стресса у подростков с АГ, а также выявление возможной взаимосвязи нарушений регионального кровотока при заболеваниях зубочелюстной системы с состоянием системы липопероксидации.



Анализ данных в системе ПОЛ – АОЗ в общей группе подростков с *АГ* и заболеваниями зубочелюстной системы показал снижение величины первичных продуктов (ДК), увеличение содержания промежуточных (КД и СТ) и конечных ТБК-активных продуктов ПОЛ, на фоне снижения уровня неферментативного антиоксиданта –  $\alpha$ -токоферола. Полученные результаты свидетельствовали об активации прооксидантных факторов и напряжении в системе АОЗ у подростков с верифицированным диагнозом *АГ* и заболеваниями зубочелюстной системы. Возможным объяснением выявленных изменений в системе ПОЛ – АОЗ может являться повышенное содержание стресс-гормона – кортизола – в крови подростков с *АГ* и зубочелюстными заболеваниями в виде увеличения его значений более чем в 2 раза.

Далее нами был проведён анализ изменений в системе ПОЛ – АОЗ в зависимости от наличия воспалительных заболеваний *пародонта* у подростков с *АГ*. Группа пациентов с *АГ* без заболеваний пародонта отличалась увеличенными значениями вторичных продуктов ПОЛ – КД и СТ, при этом группа подростков с *АГ* и заболеваниями пародонта характеризовалась наличием повышенного содержания конечных ТБК-активных продуктов и сниженного уровня  $\alpha$ -токоферола.

Таким образом, у подростков с *АГ* и заболеваниями пародонта имеет место прогрессирование окислительного стресса на фоне недостаточности антиоксидантной защиты, что в дальнейшем может привести к развитию тяжёлых сосудистых нарушений, в том числе дисфункции эндотелия сосудов.

Оценка результатов изменений в системе ПОЛ – АОЗ *в зависимости от уровня сосудистого компонента (Vas)* показала, что в группе с *АГ* и заболеваниями пародонта со сниженным показателем *Vas* имело место повышение значений конечных ТБК-активных продуктов ПОЛ и сниженные уровни активности СОД. Установление зависимости изменений параметров ПОЛ – АОЗ от конкретных сосудистых показателей состояния тканей пародонта может служить важным шагом на пути установления причин микроциркуляторных расстройств. Можно заключить, что установленные в исследовании

гемодинамические нарушения в виде нарушений региональной микроциркуляции при АГ инициируют окислительный стресс, способствуя возникновению структурных и функциональных тканевых модификаций, в том числе в пародонте.

Корреляционный анализ взаимосвязей между компонентами сосудистого русла, показателями системы ПОЛ – АОЗ у больных АГ и заболеваниями пародонта показал наличие внутрисистемных и межсистемных связей, при этом необходимо отметить уменьшение (почти в два раза) значений коэффициентов корреляции, что может свидетельствовать о снижении силы связи между показателями, а также рассогласованности воздействий на местном уровне. Также обращает на себя внимание установление новых зависимостей параметров сосудистого русла с содержанием конечных ТБК-активных продуктов ПОЛ. Можно заключить, что изменения показателей функционального состояния сосудистого русла пародонта ассоциируются с компонентами активирующих процессы ПОЛ биомолекул, приводящих к изменению структуры и функции биомембран пародонта. Результаты регрессионного анализа подтвердили тесную взаимосвязь показателей сосудистого кровотока, в особенности – величины  $Vas$ , с параметрами окислительного стресса, установленную ранее на основе корреляционного анализа. При этом величина вклада, зарегистрированная в ходе проведения данного исследования, свидетельствовала о максимальных значениях у пациентов с АГ без заболеваний пародонта и более низкой степени вклада – у пациентов с АГ и заболеваниями пародонта. Данные изменения можно объяснить по большей части наличием коморбидного состояния у пациентов с АГ и заболеваниями пародонта, когда имеет место многофакторность воздействия на ткани пародонта как внешних, так и внутренних эффектов среды.

Анализ параметров системы ПОЛ – АОЗ в зависимости от наличия или отсутствия *кариеса* у подростков с АГ свидетельствовал об увеличении значений содержания первичных продуктов ПОЛ – ДК, а также снижении уровней  $\alpha$ -токоферола и ретинола. Результаты нашего исследования позволяют сделать вывод о наличии потенциального негативного фактора (высокая активность липопероксидации) у пациентов с АГ и кариесом зубов, что способствует развитию

кариозного процесса. Использование метода бинарной логистической регрессии продемонстрировало наличие прямых ассоциаций сывороточных концентраций соединений с Дв. св., КД и СТ, ТБК-АП и общей АОА с наличием кариеса зубов у подростков с АГ, при этом данные ассоциации не зависели от пола, возраста и статуса веса обследованных.

Вторая часть исследований была проведена на экспериментальном материале.

Моделирование патологических состояний на животных позволяет теоретически обобщить огромный массив данных, не получающих объяснения на основе существующего концептуального аппарата биологии и медицины. Наиболее адекватным образцом для экспериментального воспроизведения состояния АГ, являются крысы, которые в силу своих биологических свойств отвечают поставленным нами научным задачам.

На стадии тревоги у крыс линии WAG отмечалось увеличение значений ДК, КД и СТ и конечных ТБК-активных продуктов ПОЛ относительно данных до стресса. На этапе резистентности увеличивались значения КД и СТ, тогда как режим стресса повседневной жизни (СПЖ) характеризовался значимым повышением уровней КД и СТ и ТБК-активных продуктов. Изменения в системе АОЗ на стадии тревоги у крыс WAG касались снижения уровня общей АОА, увеличения активности СОД и содержания ретинола, а также повышения значений GSH. На стадии резистентности отмечалось дальнейшее снижение значений общей АОА, увеличение активности СОД, при значительном снижении содержания  $\alpha$ -токоферола. Режим СПЖ отличался подобными изменениями – более низким уровнем общей АОА, повышенной активностью СОД и снижением уровня  $\alpha$ -токоферола в сравнении с исходным уровнем.

*Было сделано заключение, что у крыс линии WAG процессы липопероксидации – антиоксидантной защиты претерпевают изменения в соответствии со стадиями стресс-реакции и в зависимости от режима стрессорного воздействия. Так, на раннем этапе после иммобилизационного воздействия (стадия тревоги) имеет место усиление реакций липопероксидации*

с одновременной активацией антиоксидантных факторов. Более поздний этап постстрессового воздействия (стадия резистентности) характеризуется разбалансировкой в течении неспецифических защитных реакций, при этом моделирование иного режима воздействия – «стресса повседневной жизни» – у крыс данной линии сопровождается недостаточной резервной мощностью антиоксидантной системы и преобладанием прооксидантных факторов.

На *втором этапе* проводился анализ изменений в системе ПОЛ – АОЗ на модели *стресс-чувствительной гипертензивной линии крыс НИСАГ*. На этапе тревоги у крыс данной линии отмечалось увеличение соединений с ненасыщенными Дв. св., на этапе резистентности – продуктов ПОЛ – ДК, режим СПЖ характеризовался увеличенным уровнем соединений с Дв. св. и КД и СТ. Изменения в системе АОЗ у крыс линии НИСАГ на стадии тревоги касались увеличения значений общей активности СОД, а также повышения содержания GSSG и снижения соотношения GSH/GSSG.

На этапе резистентности регистрировалась повышенная активность СОД, увеличение содержания GSSG и сниженный показатель соотношения GSH/GSSG. Режим СПЖ отличался увеличением уровня общей АОА, активности СОД, содержания GSSG и  $\alpha$ -токоферола, снижением значений соотношения GSH/GSSG.

*Таким образом,* моделирование стресс-реакции в эксперименте у гипертензивных крыс линии НИСАГ сопровождается изменением баланса в системе липопероксидации – антиоксидантной защиты в сторону активации антиоксидантных факторов в стадию тревоги с последующим возвращением факторов АОЗ к исходным показателям в стадию резистентности. Режим СПЖ также отличался повышенной активностью антиоксидантных компонентов как ферментативного, так и неферментативного звеньев системы АОЗ.

На *третьем этапе* нами был осуществлён *сравнительный анализ исследуемых показателей у нормотензивных и гипертензивных животных*. Дострессовый этап показал наличие у крыс линии НИСАГ в сравнении с крысами WAG генетически обусловленной реактивности системы липопероксидации с существенным сдвигом в сторону прооксидантных факторов и недостаточности

антиоксидантного ответа. Полученные на стадии тревоги результаты свидетельствовали о наличии у крыс линии НИСАГ в сравнении с линией нормотензивных крыс быстрого перехода продуктов липопероксидации в конечную стадию при сохранении сниженной активности в системе АОЗ с незначительной активацией на первоначальных этапах. Стадия резистентности отличалась выраженным дисбалансом в системе ПОЛ – АОЗ у крыс линии НИСАГ в сравнении с нормотензивными животными, что выражалось прогрессирующим снижением факторов антиоксидантной защиты. Моделирование СПЖ свидетельствовало о смещении равновесия в системе ПОЛ – АОЗ в сторону прооксидантных факторов на первичном и вторичном этапах липопероксидации, при отсутствии накопления токсичных конечных метаболитов и значительной активации неферментативного звена системы АОЗ.

Таким образом, проведённое исследование позволило разработать концептуальную схему (Рисунок 40).

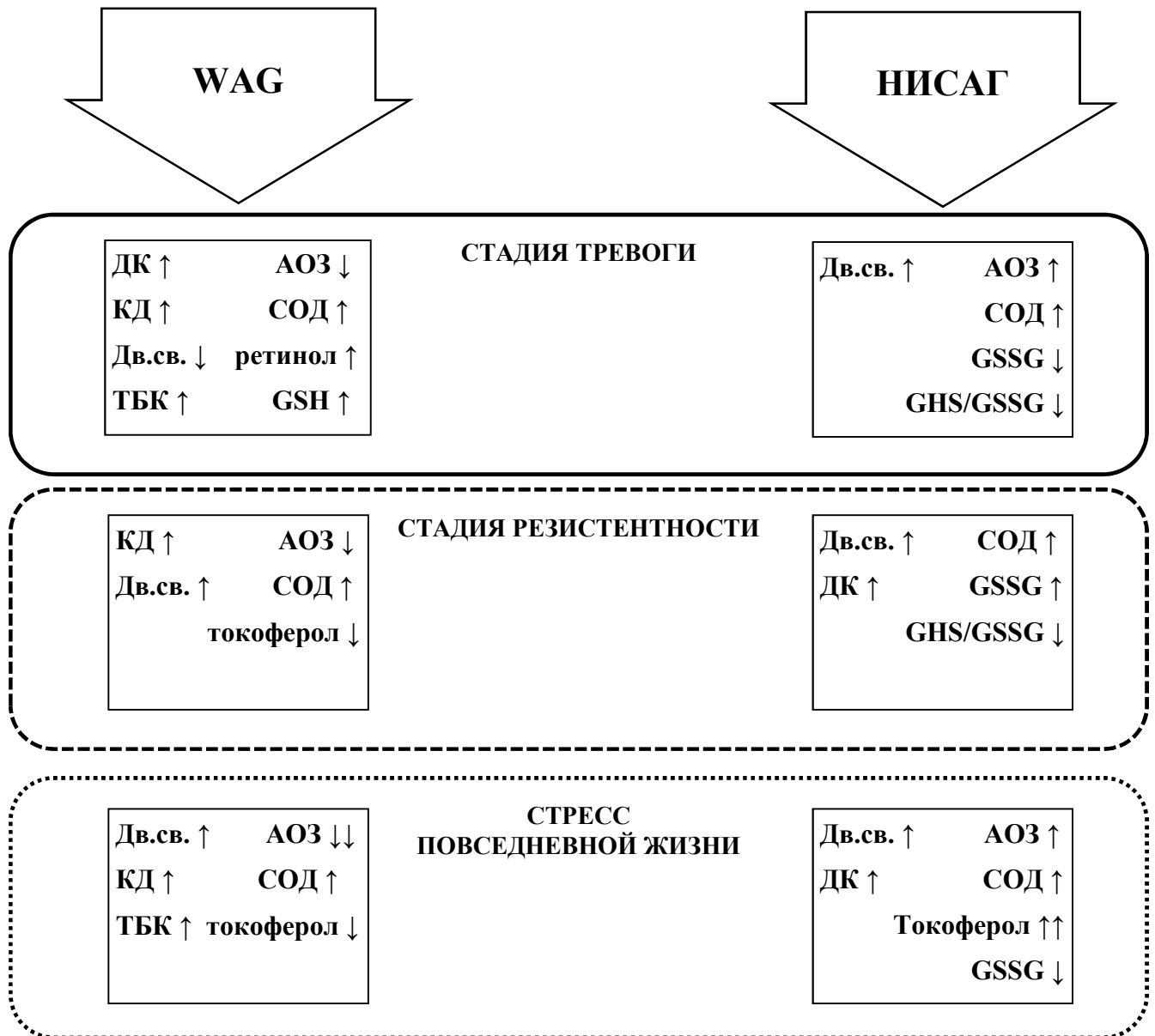


Рисунок 40 – Концептуальная схема включения системы ПОЛ и АОЗ механизмов компенсации острого стресса и режима СПЖ у гипертензивных животных

У крыс линии WAG при моделировании стресс-реакции развивались морфофункциональные расстройства зубочелюстной системы в виде увеличения площади капиллярного русла периодонта и пульпы, со снижением площади соединительной ткани, повышением толщины эндотелия сосудов и увеличения количества клеточных элементов, контролирующих обменные процессы, особенно выраженные на стадии тревоги. Стадия резистентности и изменение режима стрессового воздействия на хронический (СПЖ) характеризовались сходными изменениями, но сниженной интенсивностью.

Морфофункциональные изменения у крыс линии НИСАГ при стрессировании имели сходную с нормотензивными крысами направленность, но интенсивность реакций была значительно выше.

На стадии тревоги отмечалось значительное увеличение площади сосудов периодонта и пульпы, снижение площади соединительной ткани, повышение толщины эндотелия сосудов со снижением выраженности реакций на стадии резистентности. При этом режим хронического стресса у линии НИСАГ приводил к увеличению толщины эндотелиального слоя сосудов, развитию фиброматоза и резкому снижению площади одонтобластов.

Сосудистые нарушения у крыс линии НИСАГ, вероятно, связаны с врождёнными характеристиками стресс-чувствительной линии, что доказывалось в том числе и микроскопически – у крыс линии НИСАГ в дострессовом периоде имели место выраженное расширение и полнокровие капилляров, а также увеличенное количество функционирующих капилляров.

Стадия тревоги, несмотря на имеющиеся различия у крыс WAG и НИСАГ, в целом характеризовалась сходным направлением морфологических показателей, однако микроскопические исследования тканей показали более выраженные изменения у крыс НИСАГ: резкое расширение и полнокровие капилляров в пульпе, кровоизлияния, лейкоцитарная инфильтрация.

Стадия резистентности свидетельствовала о разнице постстрессового реагирования у крыс разных линий, при этом восстановление показателей у нормотензивных животных происходит в более быстром режиме, чем у крыс НИСАГ. У последних морфологически выявляется отёчная пульпа, расширенные полнокровные сосуды, отёчный, набухший эндотелий.

Режим СПЖ у крыс НИСАГ отличался увеличенными значениями толщины эндотелия сосудов, количества фибробластов и сниженным уровнем одонтобластов. Анализ тканей пульпы и периодонта у крыс линии НИСАГ при СПЖ показал наличие в пульпе зуба склероза, выраженной лимфоцитарной инфильтрации, дезорганизации, истончения слоя одонтобластов.

Таким образом, направленность структурных изменений в тканях пародонта у крыс разных линий была сходной, но выраженность нарушений была больше у гипертензивных крыс. Всё это позволило сформировать концептуальную схему структурно-морфологических изменений зубочелюстной системы (Рисунок 41).

На основании проведённых исследований нами была разработана концептуальная схема патогенетической роли АГ в формировании основных стоматологических заболеваний (на примере пародонтита) (Рисунок 42).

Под влиянием провоцирующих факторов (стресс, инфекционные, неинфекционные заболевания и другие) происходит повышение АД с развитием артериальной гипертензии. Под влиянием АГ происходит нарушение системного кровотока с вовлечением в данный процесс регионального кровотока различных органов и тканей, включая и ткани пародонта, что приводит к развитию заболеваний зубочелюстной системы, в частности, пародонта.

Данное патологическое состояние сопровождается развитием окислительного стресса. В свою очередь заболевания зубочелюстной системы также способствуют развитию и поддержанию окислительного стресса, тем самым формируя порочный круг взаимовлияния АГ и пародонтита. В этих условиях под влиянием предрасполагающих факторов (генетическая предрасположенность, физиологические, поведенческие, нейроэндокринные, социально-экономические) создаются условия для формирования синдрома системного воспалительного ответа, который характеризуется типовым, мультисиндромным фазовоспецифичным патологическим процессом, развивающимся при системном повреждении и характеризующимся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях.





Рисунок 41 – Концептуальная схема структурно-морфологических изменений зубочелюстной области при артериальной гипертензии

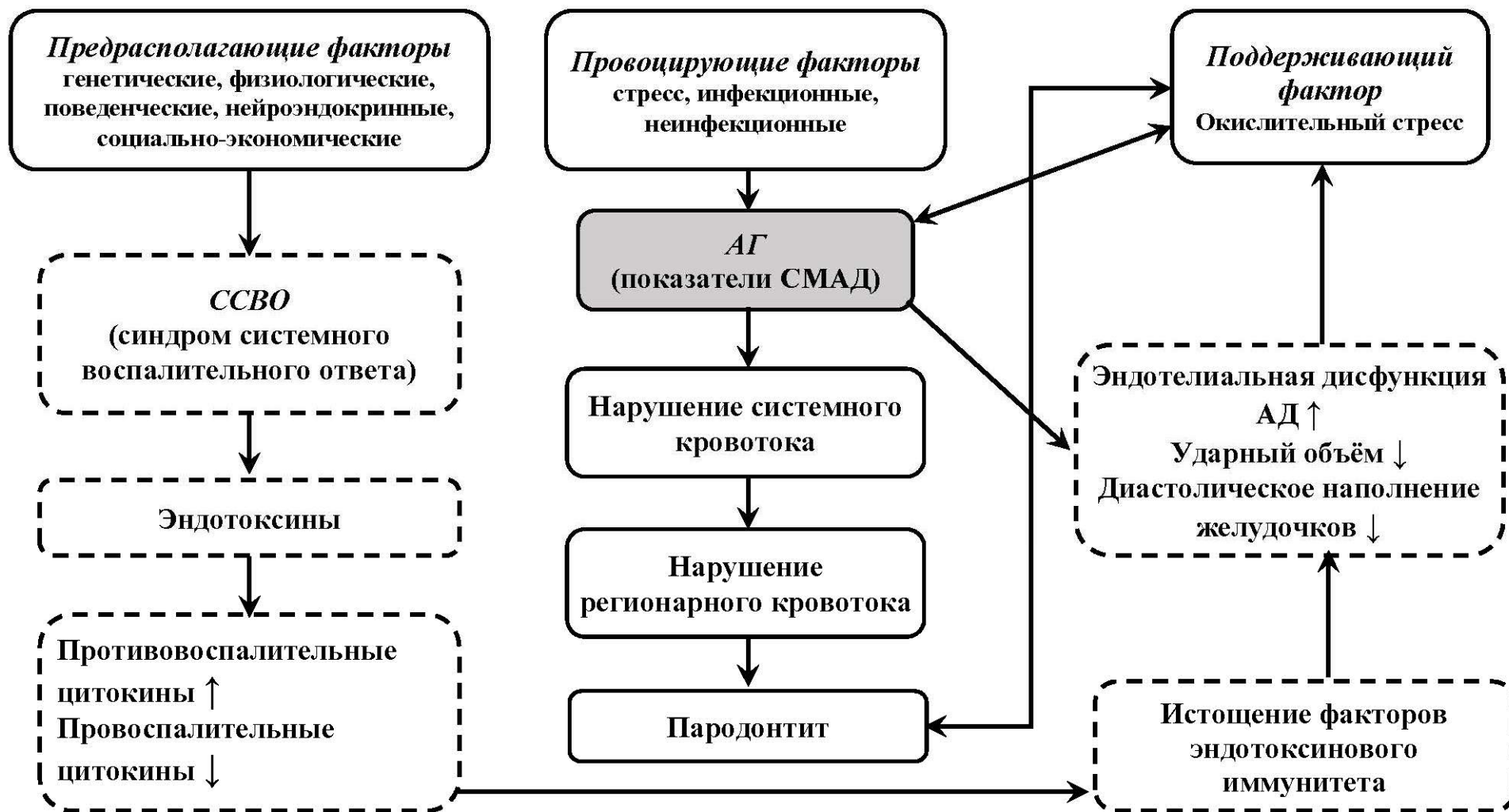


Рисунок 42 – Концептуальная схема патогенетической роли артериальной гипертензии в формировании основных стоматологических заболеваний

Ключевая роль в патогенезе данного состояния отводится эндотоксинам, которые способствуют развитию дисбаланса в системе провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Это влечёт за собой эндотелиальную дисфункцию и окислительный стресс, способствующий дальнейшему развитию АГ и, как следствие, прогрессированию течения локального процесса.

Выявленные нами ассоциации обуславливают необходимость выяснения при сборе анамнеза у пациентов с АГ возможных стоматологических жалоб и осмотра полости рта при курации врачами-педиатрами и кардиологами с последующим наблюдением врачами-стоматологами. С другой стороны, наличие болезней зубочелюстной системы должно настораживать в отношении стойкого повышения артериального давления, и для повышения эффективности лечения болезней пародонта стоматологу целесообразно для уточнения имеющейся соматической патологии отправить подростка на консультацию и лечение к вышеуказанным специалистам.

## ВЫВОДЫ

1. Подростки с АГ значительно чаще, чем подростки с нормальным уровнем АД страдают кариесом зубов (75,9 % против 49,2 %), имеют клинически выраженный пародонтит (40 % против 9,2 %) и среднетяжёлый и тяжёлый гингивит (18,5 % против 3,1 %).
2. В подростковом возрасте ассоциация АГ с кариесом зубов (ОШ 3; 95% ДИ: 1,3–7,1) и пародонтитом (ОШ 3,9; 95% ДИ: 1,4–10,5) не зависит от наличия избыточного веса/ожирения и уровня гигиены полости рта. Сила связи между АГ и пародонтитом увеличивается по мере увеличения выраженности пародонтального воспаления (ОШ 3; 95% ДИ: 1,6–5,6).
3. КПИ у подростков с повышенным уровнем АД имеет значимые прямые ассоциации с уровнями систолического, среднего и пульсового АД в течение суток ( $\beta = 0,42$ ,  $\beta = 0,31$ ,  $\beta = 0,26$  соответственно), ДАД в дневное время ( $\beta = 0,23$ ), а также индексами нагрузки высоким САД в течение суток ( $\beta = 0,42$ ) и ДАД в дневное время ( $\beta = 0,25$ ).
4. У подростков-пациентов с АГ и заболеваниями зубочелюстной системы, в отличие от группы сравнения, отмечается незначительное увеличение показателя максимальной скорости кровотока в систолу ( $Vas$ ), снижение уровня пульсового давления ( $PS$ ), а также увеличение значений индекса Пурсело ( $RI$ ). Наличие пародонтита у подростков с АГ характеризуется увеличением уровня  $Vas$ , снижением значений показателей  $PS$  и  $PI$  по отношению к данным группы сравнения.
5. Изменения в системе липопероксидации – антиоксидантной защиты в группе подростков с АГ и заболеваниями зубочелюстной системы ассоциируются со снижением уровня первичных (ДК), увеличением содержания промежуточных (КД и СТ) и конечных ТБК-активных продуктов ПОЛ, а также уменьшением величины неферментативного антиоксиданта –  $\alpha$ -токоферола по отношению к значениям группы сравнения. Данные изменения имеют место

на фоне увеличенных значений кортизола в данной группе. Различия среди пациентов с АГ в зависимости от наличия или отсутствия кариеса проявлялись уменьшением уровня ДК и снижением содержания  $\alpha$ -токоферола в группе с кариесом зубов.

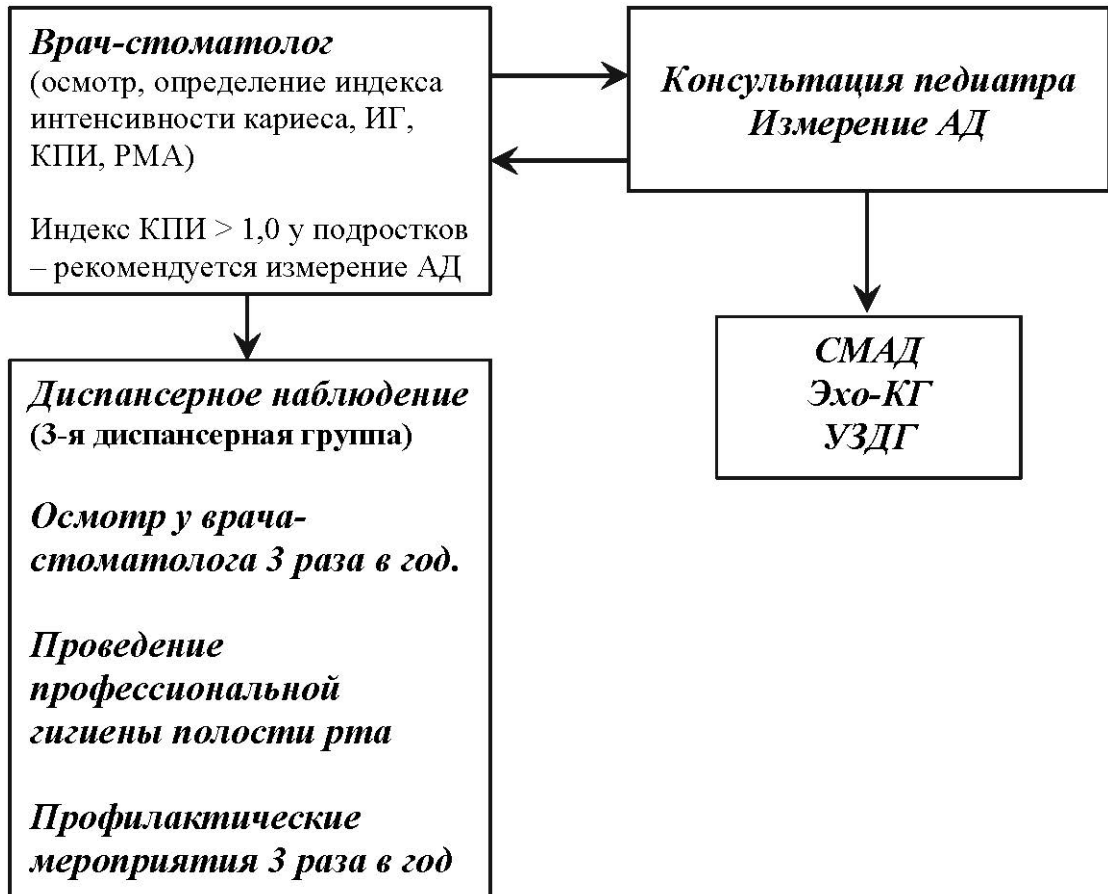
6. У подростков с АГ и заболеваниями пародонта регистрируются корреляционные зависимости между параметрами липопероксидации показателями, характеризующими снижение сосудистого кровотока; кроме того, отмечается снижение значений коэффициентов корреляции более чем в 2 раза, что может свидетельствовать о снижении силы связи между показателями, а также рассогласованности воздействий на региональном уровне.
7. Моделирование стресс-реакции в эксперименте у гипертензивных крыс линии НИСАГ в сравнении с линией WAG сопровождается изменениями в системе липопероксидации – антиоксидантной защиты в виде увеличения значений соединений с ненасыщенными двойными связями и содержания ТБК-активных продуктов ПОЛ; снижения уровней КД и СТ,  $\alpha$ -токоферола и ретинола – в стадию тревоги; повышения значений ТБК-активных продуктов ПОЛ, сниженной активности СОД, уровней  $\alpha$ -токоферола и ретинола – в стадию резистентности. Изменение режима стрессового воздействия у крыс НИСАГ на режим хронического стресса сопровождалось увеличением содержания первичных (ДК) и вторичных (КД и СТ) продуктов ПОЛ; снижением активности СОД и ретинола, повышением уровня  $\alpha$ -токоферола и значений GSSG.
8. У гипертензивных животных в сравнении с нормотензивными отмечается увеличение интенсивности морфофункциональных изменений, в том числе подтверждённых микроскопической картиной, в тканях зубочелюстной системы вне зависимости от стадии стресс-реакции: увеличение уровня площади сосудов пародонта и снижение значений площади его соединительной ткани в стадию тревоги; повышение площадей сосудов пародонта и пульпы, увеличение толщины эндотелия сосудов пародонта и пульпы в стадию резистентности. При этом режим хронического стресса

отличался увеличением толщины эндотелиального слоя сосудов, развитием фиброматоза и резким снижением уровня одонтобластов.

9. У подростков с артериальной гипертензией патогенетически обосновано использование коррекционных мероприятий по нормализации показателей региональной гемодинамики тканей зубочелюстной системы, а также дисбаланса в системе липопероксидации – антиоксидантной защиты.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

### Алгоритм диагностики и ведения пациентов с АГ в подростковом возрасте



- При обращении подростка к врачу-педиатру по поводу повышения артериального давления необходимо проведение комплексного обследования и направление к врачу-стоматологу, для проведения обследования тканей пародонта. Оказание стоматологической помощи подросткам с артериальной гипертензией должно проводиться в зависимости от тяжести основного заболевания на фоне гипотензивной терапии;

- В программу клинического стоматологического обследования подростков необходимо включить определение пародонтальных индексов, при положительных их значениях следует направить на консультацию к врачу-педиатру для проведения функциональных методов исследования (УЗДГ), что

позволяет получить объективные данные о нарушении микроциркуляции в тканях пародонта;

- При разработке индивидуальной схемы наблюдения подростков с АГ, помимо нормализации показателей системной гемодинамики, необходимо включать мероприятия по стимуляции кровообращения и обменных процессов в пародонте, а также по устранению факторов риска прогрессирования патологических изменений в тканях зубочелюстной системы;

- Подростки с АГ нуждаются в диспансерном наблюдении, в проведении первичной и вторичной профилактики основных стоматологических заболеваний, при этом должен быть комплексный подход врачей профильных специальностей. Рекомендуется соблюдать диету с высоким содержанием белка, богатую микро- и макроэлементами, витаминами, особое внимание следует уделить витаминам А и Е;

- На этапе планирования комплексного стоматологического лечения у подростков с АГ необходимо углублённое обследование пациента с оценкой его соматического статуса, характера микроциркуляции в тканях пародонта, адекватности предшествующего стоматологического лечения. У подростков с артериальной гипертензией перед приёмом у стоматолога необходимо применять методы фармакологической и психологической подготовки.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АОА – антиокислительная активность

АОЗ – антиоксидантная защита

АФК – активные формы кислорода

ДАД – диастолическое артериальное давление

Дв.св. – двойные связи

ДК – диеновые конъюгаты

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВГ – индекс времени гипертензии

ИГ – индекс гигиены

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИНП – искривление носовой перегородки

КД-СТ – кетодиены и сопряжённые триены

кп (индекс) – сумма кариозных и пломбированных временных зубов

КПИ – комплексный периодонтальный индекс

КПУ – индекс интенсивности кариеса, где К – количество кариозных (невылеченных) зубов, П – количество пломбированных (леченных) зубов,

У – количество удалённых зубов.

ЛП – липопротеины

МДА – малоновый диальдегид

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

ПАД – пульсовое артериальное давление

ПОЛ – перекисное окисление липидов

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СИ – суточный индекс

СМАД – суточный мониторинг артериального давления

СОД – супероксиддисмутаза

СПЖ – стресс повседневной жизни

СрАД – среднее артериальное давление

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТБК – тиобарбитуровая кислота

ТБК-активные продукты – вторичные продукты ПОЛ, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой

ТГ – триглицериды

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

ХС – холестерин

ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХС ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности

ЧСС – частота сердечных сокращений

Эхо-КГ – эхокардиография

ESC (European Society of Cardiology) – Европейское кардиологическое общество

ESH (European Society of Hypertension) – Европейское общество гипертонии

GSH – глутатион восстановленный

GSSG – глутатион окисленный

PMA – индекс гингивита (папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс)

SDS (Standard Deviation Score) – число стандартных отклонений

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Адаптивно-развивающая стратегия сохранения здоровья школьников: монография / Л. И. Колесникова, Е. Н. Дзятковская, В. В. Долгих [и др.]. – М., 2015. – 176 с.
2. Активность ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови новорожденных детей при хронической внутриутробной гипоксии плода / Ж. С. Вишнякова, О. П. Петрушова, А. С. Купрюшин [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 5. – С. 735–737.
3. Алгоритмы диагностики и лечения, принципы профилактики артериальной гипертензии у подростков / В. В. Долгих, И. В. Леонтьева, Л. В. Рычкова [и др.]. – Иркутск : ООО «Аспринт», 2008. – 26 с.
4. Александров, А. А. Предпосылки ранней первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний / А. А. Александров, В. Б. Розанов // Детская кардиология-2000: тезисы. – М., 2000. – 21 с.
5. Александров, А. А. Российские рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков (второй пересмотр) / А. А. Александров // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 4. – 529 с.
6. Алешина, Е. О. Вероятность возникновения кариеса у детей дошкольного возраста при выявлении *str mutans* / Е. О. Алешина, О. В. Чучупал, А. В. Сущенко // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 2. – С. 132.
7. Алимов, А. С. Особенности морфологии и состояние пристеночных микроорганизмов слизистой оболочки полости рта у больных, страдающих гипертонической болезнью / А. С. Алимов // Российский стоматологический журнал. – 2004. – № 2. – С. 17–19.

8. Алимова, Р. Г. Способ профилактики кариеса зубов и слизистой оболочки полости рта у детей / Р. Г. Алимова // Российский стоматологический журнал. – 2003. – № 2. – С. 44.
9. Антистрессорные эффект волн терагерцевого диапазона на частотах атмосферного кислорода на изменение показателей линейной скорости кровотока в эксперименте / В. Ф. Киричук, О. Н. Антипова, О. В. Великанов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5. – С. 82–87.
10. Антонов, Е. В. Альдостерон и стресс зависимая артериальная гипертензия / Е. В. Антонов, А. Л. Маркель, Г. С. Якобсон // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2011. – № 152 (8). – С. 148–151.
11. Артериальная гипертензия / под ред. В. Зидека, пер. с нем. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 206 с.
12. Артериальная гипертензия детского возраста: распространенность и оценка знаний врачей по диагностике в смоленском регионе / Л. В. Козлова, Л. П. Жаркова, О. В. Сухорукова [и др.] // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 4. – С. 25–27.
13. Артериальная гипертензия у детей и подростков / В. П. Булатов, Т. П. Макарова, Д. И. Садыкова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Т. 87, № 4. – С. 300–303.
14. Артериальная гипертензия у детей. Современные принципы диагностики и лечения: учебное пособие / Т. В. Котова, Г. В. Римарчук, Т. А. Бокова [и др.]. – М., 2014. – 39 с.
15. Артериальная гипертензия: руководство / под ред. Р. Г. Оганова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 192 с.
16. Арьев, А. Л. Синдемическая парадигма интерпретации пародонто-ренальных взаимоотношений в гериатрической практике / А. Л. Арьев, Г. Т. Арьева // Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 8–11.
17. Баранов, А. А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации / А. А. Баранов // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 9–14.

18. Бекезин, В. В. Артериальная гипертензия у детей и подростков / В. В. Бекезин // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – № 3. – С. 192–209.
19. Белоклицкая, Г. Ф. Современный взгляд на классификацию болезней пародонта / Г. Ф. Белоклицкая // Современная стоматология. – 2007. – № 3 (39). – С. 59–64.
20. Беляева, Л. М. Артериальная гипертензия у детей и подростков / Л. М. Беляева, С. М. Король. – Мн., 2005. – 130 с.
21. Биологическая этика: рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (сборник материалов и нормативных документов) / под ред. Е. А. Борисенко, Ю. К. Кисьора. – Новосибирск : Новосиб. гос. аграр. ун-т, 2017. – 63 с.
22. Биохимические стратегии адаптации в условиях хронического стресса / В. Э. Цейликман, О. Б. Цейликман, А. И. Сеницкий [и др.] // Вестник ЮУрГУ. – 2008. – № 4. – С. 56–57.
23. Блохин, Д. Ю. Программированная гибель клеток: путь от индукции до исполнения / Д. Ю. Блохин // Патогенез. – 2003. – № 2. – С. 25–33.
24. Боголюбская, А. Ю. Комплексная оценка состояния органов-мишеней у больных артериальной гипертензией : дис. ... канд. мед. наук 14.00.06 / Боголюбская Анна Юрьевна. – М., 2009. – 135 с.
25. Баевский, Р. М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р. М. Баевский // Ультразвуковая функциональная диагностика. – 2001. – № 3. – С. 108–127.
26. Бойцов, С. А. Десять лет поиска генетической основы гипертонической болезни: трудности и перспективы / С. А. Бойцов // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т. 8, № 5. – С. 157–160.
27. Боровский, Е. В. Биология полости рта: монография / Е. В. Боровский. – М. : Медицина, 1991. – 301 с.

28. Бугун, О. В. Клинико-функциональные варианты эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков : автореф. дис. ... д-ра мед. наук 14.00.09 / Бугун Ольга Витальевна. – М., 2008. – 39 с.
29. Бугун, О. В. Особенности вегетативной регуляции у подростков со стабильной артериальной гипертензией / О. В. Бугун, В. В. Долгих // Кардиология-2006 : матер. VIII Всерос. науч.-образов. форума. – М., 2006. – С. 29–30.
30. Булаева, Н. И. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии / Н. И. Булаева, Е. З. Голухова // Креативная кардиология. – 2013. – № 1. – С. 14–22.
31. Буланова, Е. Л. Терапевтическое воздействие оксида азота на примере его индуктора – небиволола / Е. Л. Буланова, О. М. Драпкина // Сердечная недостаточность. – 2014. – № 5 (86). – С. 312–315.
32. Булкина, Н. В. Патогенетическая взаимосвязь и взаимовлияние воспалительных заболеваний пародонта с патологией сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта / Н. В. Булкина // Клиническая стоматология. – 2010. – № 2. – С. 28–29.
33. Ван дер Бийль, П. Взаимосвязь заболеваний пародонта и сердечно-сосудистой системы / П. Ван дер Бийль // Проблемы стоматологии. – 2014. – № 6. – С. 4–8.
34. Вакцинация подростков в европейском регионе. Современное состояние проблемы / Л. С. Намазова-Баранова, Д. С. Чемакина, М. В. Федосеенко [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14 (3). – С. 186–191.
35. Взаимосвязь генотипов цитокинов семейства интерлейкина 1 с развитием и течением хронического воспаления пародонта / Э. Ш. Григорович, А. В. Кононов, В. Б. Недосеко [и др.] // Институт стоматологии. – 2010. – № 2. – С. 65–67.
36. Взаимосвязь дисфункции эндотелия с развитием эссенциальной артериальной гипертензии в подростковом возрасте / И. В. Плотникова,

- И. А. Ковалёв, Т. Е. Сулова [и др.] // Кардиология. – 2015. – № 55 (3). – С. 21–26.
37. Виноградова, Т. Ф. Диспансеризация детей у стоматолога / Т. Ф. Виноградова. – М. : Медицина, 1988. – 256 с.
38. Винярская, И. В. Качество жизни детей как критерий оценки состояния здоровья и эффективности медицинских технологий : автореф. ... д-ра мед. наук / Ирина Валериевна Винярская. – М., 2008. – 36 с.
39. Владимиров, Ю. А. Активные формы кислорода и азота: значения для диагностики, профилактики и терапии / Ю. А. Владимиров // Биохимия. – 2004. – № 69 (1). – С. 1–3.
40. Власова, Л. Ф. Цитологический анализ поверхностных слоев эпителия слизистой оболочки полости рта / Л. Ф. Власова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – Т. 129, № 1. – С. 113–116.
41. Влияние глюкокортикоидного антагониста на карбонилирование белков в печени крыс при ежедневных одночасовых иммобилизациях / В. Э. Цейликман, В. Е. Рябинин, О. Б. Цейликман [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 156, № 7. – С. 38–40.
42. Влияние ингаляций оксида азота на состояние микроциркуляции у здоровых крыс / А. К. Мартусевич, П. В. Перетягин, С. П. Ашихмин [и др.] // Лазерная медицина. – 2014. – № 4. – С. 72–74.
43. Влияние мелатонина на стресс-индуцированные изменения в пародонте крыс с различными типологическими особенностями / В. С. Сериков, Ю. Д. Ляшев [и др.] // Пародонтология. – 2014. – Т. 71, № 2. – С. 27–31.
44. Влияние патогенеза заболеваний на особенности иммунологических расстройств и их коррекции / А. М. Земсков, В. М. Земсков, М. А. Земсков [и др.] // Успехи современной биологии. – 2007. – Т. 127, № 6. – С. 548–557.
45. Влияние повторных эпизодов одночасового иммобилизационного стресса на активность ферментов метаболизма глюкокортикоидов в печени / В. Э. Цейликман, Д. А. Козочкин, А. И. Сеницкий [и др.] // Бюллетень

- экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 160, № 11. – С. 556–558.
46. Влияние экспериментального десинхроноза на органы иммунной системы у крыс WAG и НИСАГ / А. В. Шурыгина, А. В. Мельникова, Н. Г. Пантелеева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155, № 5. – С. 611–614.
47. Влияние эмоционально-холодового стресса на сосудистый эндотелий пульпы резцов и слизистой оболочки полости рта крыс / А. В. Митронин, Т. П. Вавилова, И. Г. Островская [и др.] // Эндодонтия today. – 2013. – № 3. – С. 3–6.
48. Возженников, А. Ю. Динамика центрального и периферического кровообращения, сосудов и функционального состояния сетчатки за период 24-месячного наблюдения и лечения эссенциальной артериальной гипертензии / А. Ю. Возженников, Т. А. Мидленко // Практическая медицина. – 2012. – № 4–2 (59). – С. 92–96.
49. Возженников, А. Ю. Ультразвуковые аспекты гипертонического ремоделирования глазничной артерии и функциональное состояние сетчатки при артериальной гипертензии 1 стадии, 1–2 степени, без субклинического поражения органов-мишеней / А. Ю. Возженников, Т. А. Мидленко // Практическая медицина. – 2013. – № 1–3 (70). – С. 56–59.
50. Возможности использования метода лазерной доплеровской флоуметрии в оценке состояния тканей пародонта / М. З. Миргазизов, Н. Х. Хамитова [и др.] // Стоматология. – 2001. – № 1. – С. 66–70.
51. Возрастная динамика показателей центральной и региональной гемодинамики у детей и подростков с первичной артериальной гипотензией / З. Д. Калоева, В. Б. Брин, К. М. Дзилихова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 6. – С. 60–64.
52. Волчегорский, И. А. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных



- экстрактах крови / И. А. Волчегорский, А. Г. Налимов, Б. Г. Яровинский // *Вопр. мед. химии.* – 1989. – № 1. – С. 127–131.
53. Все признаки метаболического синдрома у гипертензивной линии крыс НИСАГ ассоциируются с повышенной активностью факторов транскрипции PPAR, LXR, PXR и CAR в печени / Е. Н. Пивоварова, М. И. Душкин, М. Л. Перепечаева [и др.] // *Биомедицинская химия.* – 2011. – Т. 57, № 4. – С. 435–445.
54. Гаврилов, В. Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В. Б. Гаврилов, А. Р. Гаврилова, Л. М. Мажуль // *Вопр. мед. химии.* – 1987. – № 1. – С. 118–122.
55. Гаврилова, О. А. Особенности процесса перекисного окисления липидов в норме и при некоторых патологических состояниях у детей (обзор литературы) / О. А. Гаврилова // *Acta Biomedica Scientifica.* – 2017. – Vol. 2, № 4. – С. 15–22.
56. Гайворонская, М. Г. Функционально-клиническая анатомия зубочелюстной системы : учебное пособие / М. Г. Гайворонская, И. В. Гайворонский. – СПб. : СпецЛит, 2016. – 128 с.
57. Гамзаев, Б. М. Неизученные аспекты патогенеза кариеса зубов / Б. М. Гамзаев // *Новое в стоматологии.* – 2008. – № 2. – С. 18–19.
58. Геляева, В. В. Иммунологические аспекты кариеса зубов: обзор / В. В. Геляева // *Клиническая стоматология.* – 2010. – № 4. – С. 76–79.
59. Ген эндотелиальной синтазы окиси азота и эссенциальная артериальная гипертензия у подростков разных этнических групп, проживающих на территории республики Бурятия / Л. И. Колесникова, В. В. Долгих, Т. А. Баирова [и др.] // *Бюллетень СО РАМН.* – 2009. – Т. 29, № 6. – С. 109–115.
60. Гланц, С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланц. – М. : Практика, 1999. – 459 с.

61. Гожая, И. Н. Риск развития заболеваний пародонта при наличии хронических социальных стрессоров у клинически здоровых лиц / И. Н. Гожая // Пародонтология. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 21–26.
62. Горбачева, И. А. Окислительный стресс и его особенности у больных пародонтитом / И. А. Горбачева, А. И. Кирсанов, Л. Ю. Орехова // Пародонтология. – 2002. – Т. 7, № 4. – С. 3–6.
63. Горшунова, Н. К. Оксидативный стресс и его разновидности в патогенезе артериальной гипертонии / Н. К. Горшунова, О. В. Рахманова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 3. – С. 67.
64. Горшунова, Н. К. Органы-мишени и ассоциированные клинические состояния при артериальной гипертонии / Н. К. Горшунова, Н. В. Медведев // Справочник фельдшера и акушерки. – 2016. – № 7. – С. 37–44.
65. Григорьев, К. И. Артериальная гипертензия у детей и подростков: практикум для медицинского работника / К. И. Григорьев // Медицинская сестра. – 2007. – № 5. – С. 26–29.
66. Грудянов, А. И. Воспалительные заболевания пародонта как фактор риска развития патологии сердечно-сосудистой системы (обзор литературы) / А. И. Грудянов, В. В. Овчинникова // Стоматология. – 2007. – № 5. – С. 76–78.
67. Грудянов, А. И. Заболевания пародонта / А. И. Грудянов. – М.: Мед. информ. агентство, 2009. – 219 с.
68. Грудянов, А. И. Применение бактериальных препаратов в практике пародонтологии (обзор литературы) / А. И. Грудянов // Новое в стоматологии. – 2004. – № 4. – С. 17–20.
69. Давидович, И. М. Структура и функция сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией молодого возраста: влияние основных факторов сердечно-сосудистого риска / И. М. Давидович, И. Г. Винокурова // Справочник врача общей практики. – 2016. – № 5. – С. 52–58.
70. Действительно ли нужна профилактика факторов риска сердечно сосудистых заболеваний с детства? Что показывают проспективные исследования

- / А. А. Александров, В. Б. Розанов, Е. Ю. Зволинская [и др.]  
// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – № 15 (2). – С. 79–82.
71. Демьяненко, Е. А. Влияние сниженной резистентности организма на состояние тканей полости рта в эксперименте / Е. А. Демьяненко // Современная стоматология. – 2004. – № 4. – С. 63–65.
72. Дерюгин, А. В. Молекулярно-клеточные механизмы реализации стресс-реакции организма / А. В. Дерюгин, А. А. Мартусевич, Т. А. Веселова // Известия уфимского науч. центра РАН. – 2015. – № 3. – С. 58–63.
73. Детская терапевтическая стоматология: учебное пособие для студентов стоматологического факультета и врачей-интернов / под ред. В. И. Куцевляка. – Балаклея: ИИК «Балаклеяшина», 2002. – 420 с.
74. Джураева, Ш. Ф. Клинико-эпидемиологическая характеристика развития основных стоматологических заболеваний среди детского и подросткового населения Таджикистана / Ш. Ф. Джураева, Б. З. Турдыев, Х. С. Шарипов // Новые задачи современной медицины: матер. II Междунар. науч. конф., Санкт-Петербург, май 2013 г. – СПб. : Реноме, 2013. – С. 41–43.
75. Дзгоева, М. Г. Состояние пульсового кровенаполнения тканей пародонта при системной патологии гемодинамики / М. Г. Дзгоева // Стоматология. – 2008. – Т. 87, № 3. – С. 32–35.
76. Дзгоева, М. Г. Функциональное состояние пародонта у пациентов с первичной артериальной гипертензией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Мадина Георгиевна Дзгоева. – Владикавказ, 2006. – 23 с.
77. Дзятковская, Е. Н. Информационное пространство и здоровье школьников / Е. Н. Дзятковская, Л. И. Колесникова, В. В. Долгих. – Новосибирск, 2002. – 132 с.
78. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И. Е. Чазова, Л. Г. Ратова, С. А. Бойцов // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–26.
79. Динамика поражаемости кариесом временных и постоянных зубов у детей в возрасте 3–13 лет г. Москвы / Л. П. Кисельникова, Е. С. Бояркина,

- Т. Е. Зуева [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2015. – № 3. – С. 3–7.
80. Динамика сердечно-сосудистой смертности среди мужчин и женщин в субъектах Российской Федерации (2002–2011 гг.) / И. Е. Чазова, Л. Г. Ратова, С. А. Бойцов [и др.] // Кардиология. – 2014. – № 4 (54). – С. 4–9.
81. Дискуссионные аспекты взаимосвязи заболеваний тканей пародонта и сердечно-сосудистого риска (обзор литературы) / Д. Ю. Крючков, И. Г. Романенко, А. А. Джерелей [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2014. – № 2. – С. 16–19.
82. Длин, В. В. Артериальная гипертензия ренального генеза у детей и подростков. Патогенез, диагностика и лечение / В. В. Длин, М. С. Игнатова. – М. : Оверлей, 2004. – 124 с.
83. Докин, В. Н. Основы теории вероятностей и математической статистики в медико-биологических исследованиях : учеб. пособие / В. Н. Докин, И. М. Михалевич. – Иркутск : РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2008. – 101 с.
84. Доменюк, Д. А. Использование метода высокочастотной ультразвуковой доплерографии в оценке состояния гемодинамики тканей пародонта у пациентов с аномалиями положения зубов / Д. А. Доменюк, Э. Г. Ведешина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3–4. – С. 608–613.
85. Доменюк, Д. А. Оптимизация диагностики кариеса зубов у пациентов с зубочелюстными аномалиями на основе выявления прогностических факторов / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, А. Г. Карслиева // Институт стоматологии. – 2014. – № 4 (65). – С. 60–63.
86. Европейская Конвенция по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях. – 1986. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://conventions.coe.int/Treaty/rus/Treaties/Html/123.htm> (дата обращения 25.01.2018).

87. Жаркова, Л. П. Артериальная гипертензия детей и подростков: реальная проблема врача-педиатра / Л. П. Жаркова // Вопросы совр. педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 5. – С. 30–34.
88. Железный, П. А. Первичная профилактика стоматологических заболеваний : учеб.-метод. пособие / П. А. Железный, В. В. Рева. – Новосибирск, 1996. – 166 с.
89. Жигулина, В. В. Биохимический ответ на стресс (обзор литературы) / В. В. Жигулина // Верхневолжский мед. журнал. – 2014. – Т. 14, Вып. 2. – С. 25–30.
90. Жуковский, Г. С. Артериальная гипертензия: эпидемиологическая ситуация в России и в других странах / Г. С. Жуковский, В. В. Константинов, Т. А. Варламова // Российский медицинский журнал. – 1997. – Т. 5, № 9. – С. 12–16.
91. Заболевания пародонта и «системные болезни»: известное прошлое, многообещающее будущее / С. Д. Арутюнов, Н. В. Плескановская, А. В. Наумов [и др.] // Пародонтология. – 2009. – № 1 (50). – С. 3–6.
92. Заверзина, А. М. Методы коррекции иммунных нарушений у больных дистрофически-воспалительными и воспалительно-деструктивными заболеваниями пародонта и слизистой оболочки полости рта / А. М. Заверзина, Т. Н. Волосовец, А. С. Андрусенко // Дентальные технологии. – 2005. – № 5–6. – С. 13–15.
93. Зависимость между возникновением стабильной артериальной гипертензией у детей и полиморфизмом генов ренин-ангиотензиновой и кинин-брадикининовой систем / А. С. Глотов, Т. Э. Иващенко, Г. И. Образцова [и др.] // Молекулярная биология. – 2007. – № 41. – С. 18–25.
94. Закономерности развития адаптивных и дизадаптивных реакций системы нейроэндокринной регуляции организма в динамике беременности у женщин с различной степенью риска развития перинатальной патологии / Л. Ф. Шолохов, Л. И. Колесникова, Н. В. Протопопова [и др.] // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2009. – № 4–5 (39–40). – С. 203–205.

95. Значение диагностики риска возникновения кариеса у детей в индивидуальной профилактике стоматозаболеваний / Е. О. Алешина, Е. П. Куралесина, Т. А. Русанова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. XVIII, № 2. – С. 174–176.
96. Золотарева, Ю. Б. Влияние окклюзионных нарушений на течение воспалительного процесса в тканях пародонта / Ю. Б. Золотарева, И. Е. Гусева // Стоматология. – 2001. – № 4. – С. 21–23.
97. Зубов, Е. В. Пограничная артериальная гипертензия у ребенка в возрасте 13 лет / Е. В. Зубов // Российский педиатрический журнал. – 2000. – № 4. – С. 58–60.
98. Иванов, В. С. Заболевания пародонта / В. С. Иванов. – М. : Медицинское информационное агентство, 2001. – 300 с.
99. Изменения процессов перекисного окисления липидов и системы антиокислительной защиты у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна / И. М. Мадаева, Л. И. Колесникова, В. А. Петрова [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2009. – № 3. – С. 24–27.
100. Изучение влияния ингаляций активных форм кислорода на состояние микроциркуляции у крыс / А. К. Мартусевич, П. В. Перетягин, А. А. Мартусевич [и др.] // Лазерная медицина. – 2016. – № 3. – С. 108–108.
101. Изучение особенностей фосфорно-кальциевого обмена в патогенезе кариеса у детей подросткового возраста / Л. П. Кисельникова, И. А. Алексеева, И. Г. Данилова [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 2. – С. 27–30.
102. Изучение секреторной активности коры надпочечника у гипертензивных крыс линии НИСАГ / Е. В. Антонов, Т. А. Морева, О. П. Черкасова [и др.] // Бюл. СО РАМН. – 2010. – № 30 (4). – С. 68–75.
103. Изучение эффектов от применения доноров молекул оксида азота и блокаторов фермента NO-синтазы при эмоционально-болевым стрессе на морфологическую картину тканей пульпы зубов и пародонта

- / Е. Ю. Ермак, Т. В. Матерс, Е. В. Панина [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2013. – № 4. – С. 14–18.
104. Иммунологические маркеры риска развития кариеса у детей / Д. А. Кузьмина, В. П. Новикова, Н. В. Шабашова [и др.] // Институт стоматологии. – 2010. – № 4. – С. 76–79.
105. Использование метода высокочастотной ультразвуковой доплерографии в оценке состояния гемодинамики тканей пародонта у пациентов с аномалиями положения зубов / Д. А. Доменюк, Э. Г. Ведешина, А. С. Кочконян [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3–4. – С. 608–613.
106. Использование фитоленки Хастапен при экспериментальном моделировании пародонтита / С. Р. Аюшиева, Я. Г. Разуваева, Д. Н. Оленников [и др.] // Стоматология. – 2009. – Т. 88, № 1. – С. 14–16.
107. Исследование свободнорадикальных процессов в организме крыс на фоне изменения состояния внешней среды / К. В. Кулакова, Д. В. Давыденко, Т. Г. Щербатюк [и др.] // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. – 2010. – № 4 (1). – С. 100–108.
108. Казарина, Л. Н. Оценка показателей минерального обмена ротовой жидкости при хроническом генерализованном пародонтите у больных артериальной гипертензией / Л. Н. Казарина, Е. Н. Дубровская // Нижегородский мед. журнал. – 2008. – № 2, Вып. 2. – С. 69–71.
109. Калирона, А. Справочник по детской стоматологии: пер. с англ. / А. Калирона; под ред. А. Калирона. – М. : Медпресс-Инфо, 2003. – 288 с.
110. Кардиология и ревматология детского возраста: монография / под ред. Г. А. Самсыгиной, М. Ю. Щербаковой. – М. : ИД Медпрактика, 2004. – 744 с.
111. Карпенко, И. Н. Современные представления об этиологии и патогенезе быстро прогрессирующего пародонтита / И. Н. Карпенко // Архив патологии. – 2009. – № 1. – С. 57–59.
112. Кельцев, В. А. Состояние детей и подростков, страдающих синдромом вегетативной дистонии, после курса лечения пептидным биорегулятором

- / В. А. Кельцев, С. И. Зимнухова, С. И. Лужнова // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 258–258.
113. Кильмухаметова, Ю. Х. Заболевания пародонта на фоне соматических патологий / Ю. Х. Кильмухаметова, В. М. Батиг, И. И. Абрамчук // Молодой ученый. – 2017. – № 26. – С. 57–62.
114. Киричук, В.Ф. Восстановление микроциркуляторных нарушений электромагнитным излучением терагерцевого диапазона на частотах оксида азота у белых крыс при остром стрессе / В. Ф. Киричук, А. Н. Иванов, Т. С. Кириязи // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. – 2011. – Т. 151, № 3. – С. 259–262.
115. Кисляк, О. А. Артериальная гипертензия в подростковом возрасте / О. А. Кисляк. – М. : Миклош, 2007. – 288 с.
116. Кисляк, О. А. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации (второй пересмотр) / О. А. Кисляк, И. В. Леонтьева, В. Б. Розанов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 4. – С. 1–32.
117. Клебанов, Г. И. Оценка АОА плазмы крови с применением желточных липопротеидов / Г. И. Клебанов, И. В. Бабенкова, Ю. О. Теселкин // Лаб. дело. – 1988. – № 5. – С. 59–60.
118. Клинико-биохимическая оценка «окислительного стресса» при кариесе зубов у детей с психоневрологическими расстройствами / О. В. Гуленко, В. В. Волобуев, С. Б. Хагурова [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 3–6.
119. Клинико-генеалогические и молекулярно-генетические аспекты артериальной гипертензии у детей и подростков / Г. И. Образцова, А. С. Глотова, Т. В. Степанова [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. – 2008. – № 1. – С. 127–134.
120. Клинико-генетические аспекты формирования артериальной гипертензии в условиях действия хронического стресса / И. С. Луцкий, С. В. Зяблицев,



- Е. И. Луцкий [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 10. – С. 1753–1758.
121. Ковалева, О. Н. Метаболический синдром: проблемы диагностики и прогностические критерии / О. Н. Ковалева, Н. А. Кравченко, Т. Н. Амбросова // *Medicine Internal*. – 2008. – № 1 (7). – С. 33–38.
122. Ковшик, Г. Г. Особенности липидного и глюкозного обмена гипертензивной линии крыс НИСАГ / Г. Г. Ковшик, М. В. Храпова, М. И. Душкин // *Бюллетень СО РАМН*. – 2013. – Т. 33, № 3. – С. 5–11.
123. Кожевникова, О. В. Факторы риска и маркеры ранней диагностики сердечно-сосудистых болезней у детей : дис. ... д-ра мед. наук 14.01.08 / Кожевникова Ольга Викторовна. – М., 2016. – 311 с.
124. Козлов, В. И. Система микроциркуляции крови: клинко-морфологические аспекты изучения / В. И. Козлов // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2006. – № 1. – С. 84–101.
125. Колесникова, Л. И. Диагностика, лечение, принципы профилактики артериальной гипертензии у детей и подростков: методические рекомендации / Л. И. Колесникова. – Иркутск : НЦ ПЗСРЧ СО РАМН, 2010. – 43 с.
126. Колесова, Н. А. Сравнительный клинко-рентгенологический и морфологический анализ механизмов повреждения костной ткани альвеолярного отростка челюсти при различных вариантах развития генерализованного пародонтита / Н. А. Колесова // *Современная стоматология*. – 2007. – № 3. – С. 44–48.
127. Коморбидность болезней пародонта и желудочно-кишечного тракта / О. В. Еремин, А. В. Лепилин, И. В. Козлова [и др.] // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2009. – № 3. – С. 393–398.
128. Кондаков, И. К. К проблеме патогенеза метаболического синдрома. Жировая ткань и маркеры острой фазы воспаления / И. К. Кондаков, С. Н. Коваль, И. А. Снегурская // *Артериальная гипертензия*. – 2009. – № 3 (5). – С. 39–42.

129. Кондратьева, Т. Г. Артериальная гипертензия у детей и подростков : пособие для врачей / Т. Г. Кондратьева, Л. В. Брегель. – Иркутск : РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2012. – 64 с.
130. Копаладзе, Р. А. Регламентация экспериментов на животных – этика, законодательства, альтернативы: обзор / Р. А. Копаладзе; под ред. Н. А. Горбуновой. – М., 1998.
131. Королев, И. Б. Сравнительная оценка variability сердечного ритма у гипертензивных крыс линии Wistar и крыс линии Ohys / И. Б. Королев, А. И. Королев, О. В. Подкаура // Наука и мир. – 2015. – № 12 (28). – С. 107–110.
132. Королев, И. Б. Некоторые аспекты вегетативной дисфункции при экспериментальной артериальной гипертензии у крыс / И. Б. Королев, О. И. Кирилов, В. Н. Котельников // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 18–21.
133. Коррекция холодового воздействия с помощью препарата, содержащего янтарную кислоту / В. А. Доровских, Н. В. Симонова, Ю. В. Доровских [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2013. – № 49. – С. 82–86.
134. Костлан, Я. Стоматологическое обслуживание в Европе // Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия / Я. Костлан. – М. : Медицина, 1982. – 193 с.
135. Кречина, Е. К. Метод капилляроскопии в оценке микроциркуляции в тканях десны интактного пародонта / Е. К. Кречина, Ф. Н. Мустафина // Стоматология. – 2010. – № 4. – Р. 36–38.
136. Кречина, Е. К. Микроциркуляция в тканях десны пародонта / Е. К. Кречина, В. И. Козлов, В. В. Маслова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 75 с.
137. Кузина, О. В. Влияние повторных эпизодов иммобилизационного стресса на устойчивость к комбинированному воздействию физической нагрузки и низкой температуры, уровень кортикостерона и соотношение между прооксидантными и антиоксидантными ферментами в крови крыс

- с различной устойчивостью к гипоксии / О. В. Кузина, М. В. Комелькова, В. Э. Цейликман // Уральский мед. журнал. – 2018. – Т. 158, № 3. – С. 126–129.
138. Кузнецов, С. Л. Гистология органов полости рта / С. Л. Кузнецов, В. Э. Торбек, В. Г. Деревянко. – М., 2012. – 136 с.
139. Кузьмина, Д. А. Состояние ротовой полости при ожирении у детей / Д. А. Кузьмина, Л. В. Воронцова // Вопросы детской диетологии. – 2016. – Т. 14, № 4. – С. 35–41.
140. Кулагин, А. Е. Артериальная гипертензия и гипотензия у детей: патофизиология, клиника, неотложная терапия: учеб.-метод. пособие / А. Е. Кулагин, А. В. Сикорский, А. М. Чичко. – Мн. : БГМУ, 2014. – 43 с.
141. Кулаков, А. А. Роль защитных факторов организма в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / А. А. Кулаков, О. А. Зорина, О. А. Борискина // Стоматология. – 2010. – Т. 89, № 6. – С. 72–77.
142. Кулинский, В. И. Глутатион ядра клетки и его функции / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // Биомедицинская химия. – 2010. – Т. 56, № 6. – С. 657–662.
143. Куприянова, Е. В. Вариабельность сердечного ритма самцов и самок нелинейных крыс и её изменения при блокаде синтезе катехоламинов / Е. В. Куприянова // Бюлл. СО РАМН. – 2009. – № 6. – С. 36–42.
144. Латышев, О. Ю. Стоматологический статус организма как отражение состояния его внутреннего здоровья / О. Ю. Латышев // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2005. – № 1–2. – С. 29–34.
145. Лебедеико, И. Ю. Функциональное состояние зубочелюстной системы у лиц с эссенциальной артериальной гипертензией / И. Ю. Лебедеико, С. К. Хетагуров // Российский стоматологический журнал. – 2006. – № 3. – С. 4–8.
146. Левина, Л. И. Артериальная гипертензия у подростков / Л. И. Левина // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2007. – № 2. – С. 50–53.

147. Ледяев, М. Я. Артериальная гипертензия у детей и подростков / М. Я. Ледяев, Т. А. Сафанеева // Вестник ВолГМУ. – 2007. – № 3. – С. 3–9.
148. Ледяев, М. Я. Артериальная гипертензия у детей и подростков: литературный обзор / М. Я. Ледяев, Е. С. Дергачев, Л. В. Светлова // Бюл. Волгоградского НЦ РАМН. – 2009. – № 4. – С. 15–19.
149. Лелюк, В. Г. Ультразвуковая ангиология / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. – 3-е изд., доп. и перераб. – М. : Реальное Время, 2007. – 398 с.
150. Леонтьева, И. В. Артериальная гипертензия у детей и подростков / И. В. Леонтьева, А. Александров, В. Б. Розанов. – М., 2010. – 250 с.
151. Леонтьева, И. В. Оценка суточного ритма артериального давления у подростков: пособие для врачей / И. В. Леонтьева, Ю. М. Белозеров, Л. И. Агапитов. – СПб.: Инкарт, 2000. – 15 с.
152. Леонтьева, И. В. Поражение органов-мишеней у детей и подростков с артериальной гипертензией / И. В. Леонтьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – № 1. – С. 30–41.
153. Леонтьева, И. В. Проблема артериальной гипертензии у детей и подростков / И. В. Леонтьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 5. – С. 7–18.
154. Леус, П. А. Клиническая индексная оценка стоматологического статуса : учеб.-метод. пособие / П. А. Леус. – Мн. : БГМУ, 2009. – 60 с.
155. Леус, П. А. Комплексный периодонтальный индекс / П. А. Леус // Стоматология. – 1988. – № 1. – С. 28.
156. Литвинова, Е. Н. Сравнительный анализ лазерной и ультразвуковой доплерографии в оценке тканевого кровотока при заболеваниях пародонта : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Литвинова Елена Николаевна. – М., 2010. – 140 с.
157. Мазурин, А. В. Пропедевтика детских болезней / А. В. Мазурин, И. М. Воронцов. – СПб. : Фолиант, 2000. – 123 с.
158. Маркель, А. Л. Генетическая корреляция реакции артериального давления при эмоциональном стрессе с концентрацией  $\alpha 1$ -адренорецепторов в отделах

- мозг / А. Л. Маркель, Г. Т. Шишкина // Генетика. – 1992. – № 28 (11). – С. 130–133.
159. Маркель, А. Л. Генетическая модель индуцированной стрессом артериальной гипертензии / А. Л. Маркель // Изв. АН СССР, сер. Биология. – 1985. – № 3. – С. 466–469.
160. Мартусевич, А. А. Молекулярные и клеточные механизмы действия синглетного кислорода на биосистемы / А. А. Мартусевич, С. П. Паргутьягин // Современные технологии в медицине. – 2012. – № 2. – С. 128–134.
161. Мартынова, Е. А. Полость рта как локальная экологическая система / Е. А. Мартынова, И. М. Макеева, Е. В. Рожнова // Стоматология. – 2008. – № 3. – С. 68–75.
162. Маршалок, О. И. Клинико-лабораторные особенности состояния органов и тканей полости рта у больных гипертонической болезнью на фоне комбинированной антигипертензивной терапии / О. И. Маршалок // Сибирское медицинское обозрение. – 2008. – № 2. – С. 50–53.
163. Маршалок, О. И. Кардиологический больной в стоматологической практике: проблемы реминерализации зубов на фоне комбинированной фармакотерапии / О. И. Маршалок // Сибирское медицинское обозрение. – 2008. – № 3. – С. 65–68.
164. Мацепуро, К.А. Некоторые аспекты повышения эффективности эндодонтического лечения у пациентов с артериальной гипертензией / К. А. Мацепуро, А. В. Митронин // Эндодонтия today. – 2013. – № 28. – С. 3–6.
165. Мащенко, И. С. Заболевания пародонта / И. С. Мащенко. – Днепропетровск : Коло, 2003. – 271 с.
166. Мащенко, И. С. Обмен цитокинов у больных с генерализованным пародонтитом / И. С. Мащенко // Современная стоматология. – 2004. – № 1. – С. 73–75.

167. Межирова, Н. М. Патологические и диагностические аспекты синдрома системного воспалительного ответа / Н. М. Межирова, В. В. Данилова, С. С. Овчаренко // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 1-2 (32-33). – С. 34–40.
168. Мельниченко, Э. М. Способ определения гигиенического индекса Федорова-Володкиной / Э. М. Мельниченко // Профилактика стоматологических заболеваний. – Мн. : Вышэйшая школа, 1990. – С. 3–17.
169. Мембранные основы у детей и подростков с эссенциальной артериальной гипертензией и их родителей / Р. Т. Ганиева, Т. П. Макарова, В. Н. Ослопов [и др.] // Практическая медицина. – 2009. – № 8 (40). – С. 24.
170. Месова, А. М. Иммунологическая реактивность, перекисное окисление липидов и антиоксидантная активность при стрессе / А. М. Месова // Вестник КазНМУ. – 2016. – № 2. – С. 110–113.
171. Мешков, И. О. Характеристика поведения крыс с наследственной индуцируемой стрессом артериальной гипертензией (НИСАГ) в раннем онтогенезе / И. О. Мешков, Т. А. Алехина, Т. А. Морева // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 365–372.
172. Мещанинов, В. Н. Влияние олигопептида на изменения интенсивности перекисного окисления липидов и антиокислительной активности при иммобилизационном стресс-воздействии в периферической крови крыс разного возраста / В. Н. Мещанинов, Д. Л. Щербаков, С. В. Жарков // Вестник Урал. мед. академ. наук. – 2014. – № 5. – С. 110–115.
173. Мещанинов, В. Н. Влияние нейромедиаторов на перекисное окисление липидов при иммобилизационном стресс-воздействии крыс разного возраста / В. Н. Мещанинов, Д. Л. Щербаков // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 5. – С. 843–849.
174. Мещанинов, В. Н. Особенности влияния адреналина на перекисное окисление липидов в миелокариоцитах зрелых и старых крыс *in vitro* / В. Н. Мещанинов, Д. Л. Щербаков, В. В. Емельянов // Вестник Урал. мед. академ. наук. – 2013. – № 4. – С. 102–105.

175. Милюхина, С. А. Карлес зубов у детей: значение локальных нарушений кальций-фосфорного обмена / С. А. Милюхина // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10 (2). – С. 314–318.
176. Михалевич, И. М. Основы прикладной статистики: учебное пособие / И. М. Михалевич, М. А. Алферова, Н. Ю. Рожкова. – Иркутск : РИО ИГИУВа, 2008. – 92 с.
177. Мкртумян, А. М. Ожирение проблема XXI. Пути решения / А. М. Мкртумян // Рус. мед. журнал. – 2005. – № 7. – С. 448–450.
178. Национальные клинические рекомендации Всесоюзного научного общества кардиологов. – М., 2008. – С. 20–56.
179. Нефедова, Ж. В. Метаболические и нейрофизиологические аспекты артериальной гипертензии у детей и подростков : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / Нефедова Жанета Валерьевна. – Новосибирск, 2008. – 329 с.
180. Новая классификация АГ согласно клиническим рекомендациям 2017 АСС/АНА: мнения российских экспертов // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 6, № 17. – С. 51–55.
181. Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики: приказ МЗ РФ от 01.04.2016 № 199н // Рос. газета. – 2016. – 2 окт.
182. Оганов, Р. Г. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний / Р. Г. Оганов, И. Г. Фомина. – М. : Медицина, 2004. – С. 23–53.
183. Оганов, Р. Г. Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России: пути решения проблем / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6. – С. 7–14.
184. Окислительный стресс и комплексная антиоксидантная энергокоррекция в лечении пародонтита / И. А. Омаров, С. Б. Болевич, Т. Н. Саватеева-Любимова [и др.] // Stomatologia (Mosk). – 2011. – № 1. – С. 10–13.
185. Окислительный стресс у подростков с лабильной артериальной гипертензией / Л. И. Колесникова, В. В. Долгих, Е. В. Осипова [и др.] // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2009. – Т. 24, № 3-1. – С. 25–27.

186. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания: монография / Е. Б. Меньщикова, Н. К. Зенков, В. З. Ланкин [и др.]. – Новосибирск : АРТА, 2008. – 284 с.
187. Октябрьский, О. Н. Редокс-регуляция клеточных функций (обзор) / О. Н. Октябрьский, Г. В. Смирнова // Биохимия. – 2007. – Т. 72, Вып. 2. – С. 158–174.
188. Орехова, Л. Ю. Комплексное лечение воспалительных заболеваний пародонта при диабете / Л. Ю. Орехова, Э. С. Оганян, М. Я. Левин // Стоматология нового тысячелетия : сб. тезисов. – М. : Авиаиздат, 2002. – С. 183–184.
189. Основные методы исследования микроциркуляции пародонта : метод. рекоменд. / Е. Д. Кучумова, О. В. Прохорова, Т. Б. Ткаченко [и др.]. – СПб. : СПбГМУ, 2005. – 31 с.
190. Особенности микроциркуляторных нарушений при воспалительных заболеваниях пародонта / Е. К. Кречина, Ф. К. Мустафина, Н. В. Ефремова [и др.] // Стоматология. – 2014. – № 6. – Р. 28.
191. Особенности скрытой артериальной гипертензии у лиц операторской профессии / И. В. Осипова, О. Н. Антропова, К. Г. Головина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 16 (3). – С. 316–320.
192. Особенности состояния системы «перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты» и обмена кальция у детей подросткового возраста при эссенциальной артериальной гипертензии / Л. И. Колесникова, В. В. Долгих, Ж. В. Прохорова [и др.] // Педиатрия. – 2010. – № 89 (3). – С. 10–14.
193. Особенности формирования здоровья детей, проживающих в промышленных центрах / Л. И. Колесникова, В. В. Долгих, Л. В. Рычкова [и др.] // Сибирский научный мед. журнал. – 2008. – № 4. – С. 72–76.
194. Оценка микроциркуляции методом ультразвуковой доплерографии / Л. Ю. Орехова, Е. Д. Кучумова, О. В. Прохорова [и др.] // Пародонтология. – 2001. – № 3. – С. 21–24.



195. Оценка стрессорной реакции и повреждений слизистой оболочки при нарушении техники введения анестетиков / А. П. Сарапульцев, М. В. Сарапульцева, С. Ю. Медведева [и др.] // Пародонтология. – 2013. – Т. 18, № 2. – С. 29–33.
196. Оценка факторов риска возникновения основных стоматологических заболеваний у школьников ключевой возрастной группы по кариесу зубов / Ю. А. Уточкин, Т. Н. Лебедева, Л. А. Мозговая [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2013. – № 12 (213). – С. 32–35.
197. Папапану, П. Н. Связь пародонтита и атеросклероза сосудов: актуальные данные и значимость для специалистов и общества / П. Н. Папапану // Лечащий врач. – 2013. – № 7. – С. 44–49.
198. Перетягин, С. П. Влияние ингаляций активными формами кислорода на про- и антиоксидантный баланс в лёгких экспериментальных животных / С. П. Перетягин, О. В. Костина, Н. В. Диденко // Медицинский альманах. – 2013. – № 3 (27). – С. 65–67.
199. Перова, Н. В. Ожирение ведет к атеросклерозу / Н. В. Перова, В. А. Метельская // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2004. – № 1. – С. 40–45.
200. Персин, Л. С. Стоматология детского возраста / Л. С. Персин, В. М. Елизарова, С. В. Дьякова // Учебная литература для медицинских вузов. Изд. 5-е, перераб. и доп. – М. : Медицина, 2006. – 640 с.
201. Погодина, А. В. Мочевая кислота и факторы кардиометаболического риска при артериальной гипертензии у подростков / А. В. Погодина, В. В. Долгих, Л. В. Рычкова // Кардиология. – 2014. – Т. 54, № 7. – С. 36–42.
202. Погодина, А. В. Эпидемиологические аспекты артериальной гипертензии детей и подростков / А. В. Погодина, В. В. Долгих, Л. В. Рычкова // Кардиология. – 2006. – М., 2006. – С. 111–112.
203. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента и его роль в реализации эссенциальной и симптоматической артериальной гипертензии

- / Т. А. Баирова, Л. И. Колесникова, В. В. Долгих [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2009. – Т. 88, № 5. – С. 37–42.
204. Программа дифференцированного наблюдения за детьми и подростками с синдромом артериальной гипертензии / В. В. Долгих, Л. В. Рычкова, А. В. Погодина [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2007. – № 2 (54). – С. 19–23.
205. Про- и антиоксидантный статус у подростков-тофов и европеоидов / Л. И. Колесникова, М. А. Даренская, В. В. Долгих [и др.] // Известия Самарского НЦ РАН. – 2010. – Т. 12, № 1–7. – С. 1687–1691.
206. Прооксидантно-антиоксидантный статус на начальных этапах развития гипертонической болезни у курсантов военного авиационного инженерного института / Л. И. Колесникова, С. Б. Белогоров, В. В. Долгих [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2006. – № 1 (47). – С. 122–127.
207. Пугоева, Х. С. Уровни артериального давления у лиц мужского пола в 32-летнем проспективном наблюдении и факторы, их определяющие : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Пугоева Хава Салмановна. – М., 2018. – 108 с.
208. Пузин, М. Н. Комплексная оценка неспецифических факторов риска при генерализованном пародонтите / М. Н. Пузин, Е. С. Кипарисова, С. Л. Бодиева // Российский стоматологический журнал. – 2003. – № 2. – С. 29–35.
209. Разработка модели острого периодонтита в эксперименте у крыс / А. Х. Каде, А. Ю. Туровая, А. И. Трофименко [и др.] // Кубанский научный мед. вестник. – 2016. – № 6. – С. 77–80.
210. Распространённость вегетативной дисфункции и артериальной гипертензии у детей / Д. Н. Холматов, А. Ш. Арзикулов, Х. Э. Муллажонов [и др.] // Молодой ученый. – 2017. – № 49. – С. 136–138.
211. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова, Е. В. Ощепкова [и др.] // Кардиология. – 2014. – № 10. – С. 4–12.

212. Рахимова, Э. Н. Критерии оценки нарушений кровоснабжения тканей десны методом ультразвуковой доплерографии при заболеваниях пародонта : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Рахимова Эльмира Наилевна. – М., 2005. – 21 с.
213. Реакция пульпы резцов крыс на силовой модуль / И. Г. Островская, Т. П. Вавилова, Л. М. Ерофеева [и др.] // Эндодонтия today. – 2014. – № 2. – С. 32–35.
214. Реакция сосудов пульпы зубов крыс на эмоционально-холодовой стресс / Т. П. Вавилова, А. В. Митронин, И. Г. Островская [и др.] // Эндодонтия today. – 2009. – № 1. – С. 30–33.
215. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у крыс линии НИСАГ (ISIAN) со стресс-индуцированной артериальной гипертензией / А. Д. Дубинина, Е. В. Антонов, Л. А. Федосеева [и др.] // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2016. – Т. 20, № 6. – С. 954–958.
216. Розанов, В. Б. Прогностическое значение артериального давления в подростковом возрасте (22-летнее проспективное наблюдение) / В. Б. Розанов // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – Т. 51, № 5. – С. 27–41.
217. Розанов, В. Б. Прогностическое значение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, у детей и подростков и отдаленные результаты профилактического вмешательства : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.06 / Розанов Вячеслав Борисович. – М., 2007. – 235 с.
218. Роль вегетативных и гормонально-метаболических расстройств в развитии первичной артериальной гипертензии у детей и подростков с ожирением / И. Г. Морено, Е. В. Неудахин, С. В. Иванова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2016. – № 3. – С. 31–38.
219. Роль гипоксии и процессов перекисного окисления в патогенезе гипертонической болезни и воспалительных заболеваний пародонта / И. А. Горбачева, Л. Ю. Орехова, Ю. А. Сычева [и др.] // Пародонтология. – 2010. – № 3 (56). – С. 6–8.

220. Роль коррекции дисциркуляторных нарушений у сердечно-сосудистых больных в профилактике и лечении воспалительных заболеваний пародонта / И. А. Горбачева, Л. Ю. Орехова, Ю. А. Сычева [и др.] // Пародонтология. – 2010. – № 2 (55). – С. 85–86.
221. Роль нарушения региональной микроциркуляции и метаболических нарушений в патогенезе гипертонической болезни и воспалительных заболеваний пародонта / Ю. А. Сычева, И. А. Горбачева, Л. Ю. Орехова [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – Т. XX, № 3. – С. 34–37.
222. Рычкова, Л. В. Роль психосоматических нарушений в генезе ряда заболеваний у детей : автореф. дис. . д-ра мед. наук / Рычкова Любовь Владимировна. – Иркутск, 2004.
223. Савина, Ю. Н. Закономерности структурно-функциональных изменений зрительной системы у детей и подростков с эссенциальной артериальной гипертензией : дис. ... канд. мед. наук :14.03.03, 14.01.08 / Савина Юлия Николаевна. – Иркутск, 2015. – 131 с.
224. Садыкова, Д. И. Артериальная гипертензия у детей: причины и диагностика / Д. И. Садыкова // Практическая медицина. – 2010. – № 44. – С. 36–41.
225. Саидова, М. А. Трехмерная эхокардиография в оценке массы миокарда левого желудочка: сопоставление с результатами одно-, двухмерной эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии / М. А. Саидова, О. В. Стукалова // Тер. Архив. – 2005. – № 4. – С. 11–14.
226. Сальников, Е. В. Вариабельность сердечного ритма у крыс с экспериментальной хронической сердечной недостаточностью, длительно получавших бета-адреноблокаторы / Е. В. Сальников // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 147, № 2. – С. 139–143.
227. Самарина, О. В. Артериальная гипертензия у детей – частота встречаемости, факторы риска и поражение органов-мишеней / О. В. Самарина,

- О. П. Ковтун // Системная интеграция в здравоохранении. – 2012. – № 2. – С. 38–44.
228. Симоненков, А. П. Современная концепция стресса и адаптации с учетом новых данных о генезе тканевой гипоксии / А. П. Симоненков, В. Д. Федоров // Вестник РАМН. – 2008. – № 5. – С. 7–14.
229. Системы «перекисное окисление липидов-антиоксидантов» в организме опухоли-носителя в клинике и эксперименте / Т. В. Абакумова, Т. П. Гейнинг, И. И. Антонеева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11. – С. 13–16.
230. Скакодуб, А. А. Лечебно-диагностическая тактика при оказании стоматологической помощи детям с системными заболеваниями соединительной ткани / А. А. Скакодуб // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2004. – № 1 (2). – С. 41–47.
231. Скатова, Е. А. Практические аспекты определения риска развития кариеса / Е. А. Скатова, М. К. Макеева, А. А. Шакарьянц // ДенталЮг. – 2010. – № 6. – С. 24–26.
232. Сниженный уровень экспрессии генов, контролирующих тонус сосудов в почках крыс НИСАГ со стресс-зависимой артериальной гипертензией / О. Е. Редина, Л. О. Климов, Н. И. Ершов [и др.] // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2014. – Т. 18, № 3/2. – С. 910–919.
233. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией / А. Н. Рогоза, Т. В. Балахонова, Н. М. Чихладзе [и др.]. – М., 2008. – 72 с.
234. Солин, А. В. Біохімічні показники й адаптація у білих щурів з активним і пасивним типом поведінки за умов іммобілізаційного стресу / А. В. Солин, Ю. Д. Ляшев // Медичні перспективи. – 2016. – № 2. – С. 13–19.
235. Солин, А. В. Влияние опиоидных пептидов на содержание продуктов ПОЛ и активность антиоксидантной системы в печени крыс, подвергшихся иммобилизационному стрессу / А. В. Солин, Ю. Д. Ляшев // Бюллетень

- экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 153, № 6. – С. 803–805.
236. Солин, А. В. Перекисное окисление липидов при иммобилизационном стрессе различной продолжительности / А. В. Солин., Ю. Д. Ляшев // Российский физиологический журнал им. Ю. М. Сеченова. – 2013. – № 6 (99). – С. 751–755.
237. Соловьева, А. Г. Изменение показателей окислительного метаболизма крови при хроническом воздействии различных доз активных доз кислорода в эксперименте / А. Г. Соловьева, П. В. Перетягин // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 164.
238. Соотношение между уровнем циркулирующего кортикостерона и уровнем карбонилирования белков в печени при непродолжительной гипокинезии / В. Э. Цейликман, Н. Е. Панков, Н. А. Панкова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 156, № 8. – С. 153–155.
239. Состояние антиоксидантного статуса у детей разного возраста / Л. И. Колесникова, М. А. Даренская, Л. А. Гребенкина [и др.] // Вопросы питания. – 2013. – Т. 82, № 4. – С. 27–33.
240. Состояние здоровья детского населения в связи с сочетанным воздействием факторов окружающей среды / В. В. Долгих, Л. В. Рычкова, Т. В. Мандзяк [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 4, № S1. – С. 154.
241. Состояние зубочелюстной системы в различных возрастных группах пациентов с нарушениями системной гемодинамики / М. Г. Дзгоева, З. Д. Калоева, К. М. Дзилихова [и др.] // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2010. – № 17. – С. 50–56.
242. Стоматология детского возраста: руководство для врачей / под ред. Т. Ф. Виноградовой. – М. : Медицина, 1987. – 528 с.
243. Стресс и артериальная гипертония: крысы линии НИСАГ (ISIAN) / Е. В. Антонов, Ю. В. Александрович, А. А. Серяпина [и др.] // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2015. – Т. 19, № 4. – С. 455–459.

244. Стряпко, Н. В. Адаптация к гипоксии и гипероксии при действии токсикантов в низких дозах: свободно-радикальное окисление и компоненты редокс-сигнализации : автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.03.03 / Стряпко Надежда Владимировна. – М., 2015. – 25 с.
245. Титов, В. Н. Биологические функции (экзотрофия, гомеостаз, эндоэкология), биологические реакции (эксекреция, воспаление, транцитоз) и патогенез артериальной гипертензии : учебник / В. Н. Титов. – М. : Триада, 2009. – 440 с.
246. Титов, В. Н. Клиническая биохимия жирных кислот, липидов и липопротеинов / В. Н. Титов. – Тверь : Триада, 2008. – 189 с.
247. Тридцатидвухлетняя динамика и прогностическая значимость исходных уровней артериального давления у мальчиков-подростков / А. А. Александров, Е. Ю. Зволинская, Х. С. Пугоева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – № 16 (5). – С. 63–71.
248. Трухан, Д. И. Взаимоотношения болезней пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний / Д. И. Трухан, Л. Ю. Трухан // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2016. – Т. 4, № 11. – С. 15–24.
249. Трухан, Д. И. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов / Д. И. Трухан, И. А. Викторова, Л. Ю. Трухан. – М. : Практическая медицина, 2012. – 208 с.
250. Трушкина, И. В. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей и подростков с ожирением и артериальной гипертензией / И. В. Трушкина, И. В. Леонтьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – № 4. – С. 47–55.
251. Улитовский, С. Б. Роль гигиены полости рта в развитии заболеваний пародонта / С. Б. Улитовский // Пародонтология. – 2000. – № 3. – С. 21–23.
252. Ультразвуковая доплерография в оценке гемодинамики в тканях пародонта и пульпе зуба / Е. К. Кречина, В. В. Маслова, А. В. Рассадина [и др.] // Матер. XIX и XX Всеросс. науч.-практ. конф. – М., 2008. – С. 271–272.

253. Файзиев, И.Д. Изучение объемной скорости кровотока и проницаемости капилляров в пародонте с помощью радионуклидного метода / И. Д. Файзиев, Д. Ж. Хачиров // Стоматология. – 1983. – № 6. – С. 38–50.
254. Файзуллина, А. С. К вопросу о правовых аспектах использования животных в экспериментах / А. С. Файзуллина // Новый университет. – 2014. – № 11–12 (45–46). – С. 84–87.
255. Факторы риска возникновения основных стоматологических заболеваний у детей / Л. Ф. Каськова, И. Л. Маковка, О. А. Карпенко [и др.] // Актуальные проблемы стоматологии детского возраста : сб. науч. статей VI региональной научно-практ. конф. с международным участием по детской стоматологии. – Хабаровск : Антар, 2016. – С. 74–84.
256. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с высоким нормальным артериальным давлением в Российской Федерации (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / Ю. Е. Ефремова, Е. В. Ощепкова, Ю. В. Жернакова [и др.] // Систем. гипертензии. – 2017. – № 1. – С. 6–11.
257. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у подростков с артериальной гипертензией / О. А. Кисляк, Г. И. Сторожаков, Е. В. Петрова [и др.] // Педиатрия. – 2003. – № 2. – С. 16–20.
258. Федосеева, Л. А. Секвенирование 5'-области гена *Lngr1*, ассоциированного с повышением артериального давления при стрессе у крыс линии НИСАГ / Л. А. Федосеева, Г. М. Дымшиц, А. Л. Маркель // Молекулярная биология. – 2008. – Т. 42, № 1. – С. 184–186.
259. Функциональная диагностика в стоматологии / Н. К. Логинова, Е. К. Кречина, Н. Б. Ермольев [и др.] / под ред. Н. К. Логиновой. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2007. – 119 с.
260. Хабриев, Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Хабриев. – 2-изд., перераб. и доп. – М. : ОАО «Издательство "Медицина"», 2005. – 832 с.



261. Характеристика линий крыс с нормотензивным и гипертензивным татусом методом геномного фингерпринтинга / В. А. Адаричев, Н. П. Корохов, Я. В. Остапчук [и др.] // Генетика. – 1996. – № 32 (12). – С. 1669–1672.
262. Характеристика поведения гипертензивных крыс линии НИСАГ / И. О. Мешков, Т. А. Алехина, Т. А. Морева [и др.] // Журнал высш. нервн. деят. им. И. П. Павлова. – 2012. – № 62 (2). – С. 233–242.
263. Хетагуров, С. К. Функциональное состояние зубочелюстной системы у лиц с первичной артериальной гипертензией : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Хетагуров Сослан Казбекович. – М., 2006. – 23 с.
264. Хоменко, Л. А. Стоматологический и иммунный статус детей с хроническими соматическими заболеваниями / Л. А. Хоменко, О. В. Дуда // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2013. – № 4. – С. 57–60.
265. Хохлова, О. И. Особенности метаболизма у подростков с артериальной гипертензией / О. И. Хохлова, Е. А. Белогорцева, Г. М. Протопопова // Рос. педиатр. журнал. – 2004. – № 4. – С. 10–12.
266. Хугаева, В. К. Легенды и реальные закономерности микроциркуляции / В. К. Хугаева // Патогенез. – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 32–41.
267. Цвибель, В. Ультразвуковое исследование сосудов; пер. с англ. / В. Цвибель, Д. Пеллерито; под ред. В. В. Митькова, Ю. М. Никитина, Л. В. Осипова. – Изд. 5-е. – М. : Видар-М, 2008. – 646 с.
268. Цепов, Л. М. Пародонтит: локальный очаг серьезных проблем (обзор литературы) / Л. М. Цепов, Е. Л. Цепова, А. Л. Цепов // Пародонтология. – 2014. – № 3 (72). – С. 3–6.
269. Чазова, И. Е. Артериальная гипертензия у взрослых: клинические рекомендации / И. Е. Чазова, Е. В. Ощепкова, Ю. В. Жернакова. – М., 2016. – 70 с.
270. Черняускене, Р. Ч. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови / Р. Ч. Черняускене, З. З. Варшкявичене, П. С. Грибаускас // Лаб. дело. – 1984. – № 6. – С. 362–365.

271. Чумакова, А. С. Влияние острого эмоционально-болевого стресса на тканеспецифические и возрастные особенности свободно-радикальных процессов на разных этапах постнатального онтогенеза / А. С. Чумакова, Н. В. Рябыкина // Естественные науки. – 2014. – № 4 (49). – С. 82–87.
272. Чумакова, А. С. Изменения свободно-радикальных процессов в различных органах крыс различного возраста при остром стрессе / А. С. Чумакова, Д. Л. Теплый, Ю. В. Нестеров // Биологические исследования. – 2009. – № 4. – С. 34–37.
273. Шолохов, Л.Ф. Закономерности и механизмы развития адаптивных и дизадаптивных реакций эндокринной системы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.03 / Шолохов Леонид Федорович. – Иркутск, 2004. – 46 с.
274. Щербакова, Д. Л. Влияние олегопептида на изменение интенсивности перекисного окисления пептидов и антиокислительной активности при иммобилизационном стресс-воздействии в периферической крови крыс разного возраста / Д. Л. Щербакова, В. Л. Мещанинов, С. В. Жарков // Вестник Урал. мед. академ. науки. – 2014. – № 5. – С. 110–115.
275. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптационных реакций организма / И. А. Волчегорский, И. И. Долгушин, О. Л. Колесников [и др.]. – Челябинск : Изд-во ЧПГУ, 2000. – 167 с.
276. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии / Г. И. Сторожаков, Н. М. Федотова, Г. С. Верещагина [и др.] // Лечебное дело. – 2005. – № 4. – С. 58–64.
277. Эпидемиологические аспекты артериальной гипертензии у детей и подростков / А. В. Погодина, В. В. Долгих, Л. В. Рычкова [и др.] // Кардиология-2006 : материалы VIII Всероссийского науч.-образ. форума. – 2006. – С. 111–112.
278. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. / Р. Г. Оганов, Т. Н. Тимофеева, И. Е. Колтунов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10 (1). – С. 9–13.

279. Эпидемиология кариеса и его осложнений у лиц старшей возрастной группы / Л. Ю. Агафонова, Е. И. Шарапова, А. М. Соловьева [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2014. – № 1. – С. 115–118.
280. Эссенциальная артериальная гипертензия у детей и подростков: клинико-функциональные варианты: монография / Л. И. Колесникова, В. В. Долгих, И. В. Леонтьева [и др.]. – Иркутск, 2008. – 180 с.
281. Эссенциальная гипертензия и воспаление / А. В. Барсуков, М. С. Таланцева, А. Е. Коровин [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2013. – № 4 (44). – С. 229–235.
282. Этико-правовые основания медико-биологических исследований: исторический аспект / Ю. Н. Ермолаева, Д. О. Ермолаев, Г. С. Хазова [и др.] // Научный медицинский вестник. – 2016. – № 2 (4). – С. 28–33.
283. Эффективность медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции эналаприлом у детей и подростков с метаболическим синдромом / Л. В. Козлова, В. В. Бекезин, И. С. Козлова [и др.] // Педиатрия. – 2007. – № 4. – С. 111–115.
284. Янушевич, О. О. Стоматологическая заболеваемость населения России. Состояние тканей пародонта и слизистой оболочки рта / О. О. Янушевич. – М., 2009. – 228 с.
285. Ярилин, А. А. Апоптоз: природа феномена и его роль в норме и при патологии. Актуальные проблемы патофизиологии / А. А. Ярилин; под ред. Б. Б. Мороза. – М. : Медицина, 2001. – С. 13–66.
286. Ясенявская, А. Л. Влияние антиоксидантов на морфометрические показатели щитовидной железы разновозрастных крыс в условиях иммобилизационного стресса / А. Л. Ясенявская, М. А. Самотруева, С. А. Лужнова // Биомедицина. – 2014. – № 3. – С. 78–82.
287. Activity of LPO processes in women with polycystic ovarian syndrome and infertility / L. I. Kolesnikova, S. I. Kolesnikov, M. A. Darenskaya [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2017. – Vol. 162, N 3. – P. 320-322.

288. Additive interaction of oral health disorders on risk of hypertension in a Japanese urban population: the Suita Study / Y. Iwashima, Y. Kokubo, T. Ono [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 27 (5). – P. 710–719.
289. Adolescent skinfold thickness is a better predictor of high body fatness in adults than is body mass index: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study / A. C. J. Nooyens, L. L. J. Koppes, T. L. S. Visscher [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – Vol. 85. – P. 1533–1539.
290. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease / T. Dietrich, M. Jimenez, E. A. Krall Kaye [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 1668–1674.
291. Age-related normal range of left ventricular strain and torsion using three-dimensional speckle-tracking echocardiography / K. Kaku, M. Takeuchi, W. Tsang [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2014. – N 27. – P. 55–64.
292. Al' Zoman, H. Saharnyj diabet i zbolevanija parodonta / H. Al' Zoman // *Lechashchij vrach.* – 2014. – Vol. 3. – P. 6–8.
293. American Heart Association statistics committee and stroke statistics subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2014 update: a report from the American Heart Association / A. S. Go, D. Mozaffarian, V. L. Roger [et al.] // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129. – P. 28.
294. An analysis of electrocardiographic criteria for determining left ventricular hypertrophy / C. A. Gasperin, H. Germiniani [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2002. – Vol. 78 (1). – P. 59–82.
295. Antonova, I. N. Changes in the masticatory muscles, periodontal tissues, and the pharyngeal ring in Wistar rats in chronic psychophysical stress / I. N. Antonova // *Neurosci. Behav. Physiol.* – 2008. – Vol. 38, N 9. – P. 891–896.
296. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension / S. Laurent, S. Katsahian, C. Fassot [et al.] // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34 (5). – P. 1203–1206.
297. Ar'eva, G. T. Stomatologicheskij kontinuum / G. T. Ar'eva // *Parodontologija.* – 2011. – № 4 (61). – P. 28–31.

298. Arterial hypertension parental burden affects arterial stiffness and wave reflection to the aorta in young offsprings / S. M. Kyvelou, G. P. Vyssoulis, E. A. Karpanou [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 144. – P. 156–160.
299. Ashcheulova, T. V. Peculiarities of the influence of antihypertensive therapy on endothelial function, oxidative stress and immune activation in obese patients / T. V. Ashcheulova, N. N. Gerasimchuk // *Regulatory mechanisms in biosystems.* – 2017. – Vol. 8, N 2. – P. 152–156.
300. Association between chronic periodontal and apical inflammation and acute myocardial infarction / I. Willershausen, V. Weyer, M. Peter [et al.] // *Odontology.* – 2014. – Vol. 102. – P. 297–302.
301. Association between hypertension and periodontitis: possible mechanisms / X. F. Leong, C. Y. Ng, B. Badiah [et al.] // *Scientific World Journal.* – 2014. – Vol. 768. – P. 237.
302. Association between metabolic syndrome and periodontal disease / O. M. Andriankaja, S. Sreenivasa, R. Dunford [et al.] // *AustDent J.* – 2010. – Vol. 55. – P. 252–259.
303. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study / G. S. Berenson, S. R. Srinivasan, W. Bao [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338. – P. 1650–1656.
304. Association between periodontal condition and hypertension in a nonsmoking population aged 3049 years: results of the Health 2000 Survey in Finland / E. Ollikainen, T. Saxlin, T. Tervonen [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2014. – Vol. 41 (12). – P. 11328.
305. Association between periodontal disease and left ventricle mass in essential hypertension / F. Angeli, P. Verdecchia, C. Pellegrino [et al.] // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 41 (3). – P. 488–492.
306. Association between periodontal disease and metabolic syndrome / T. Morita, Y. Ogawa, K. Takada [et al.] // *J. Public Health Dent.* – 2009. – Vol. 69. – P. 248–253.

307. Association of endodontic infection with detection of an initial lesion to the cardiovascular system / E. Cotti, C. Dessi, A. Piras [et al.] // *J. Endod.* – 2011. – Vol. 37. – P. 1624–1629.
308. Associations among oral hygiene behavior and hypertension prevalence and control: The 2008–2010 Korea. National Health and Nutrition Examination Survey / H. M. Choi, K. Han, Y. G. Park [et al.] // *J. Periodontol.* – 2015. – Vol. 5. – P. 1–19.
309. Associations of risk factors in childhood with arterial stiffness 26 years later: the Hanzhong adolescent hypertension cohort / C. Chu, Y. Dai, J. Mu [et al.] // *J. Hypertens.* – 2017. – Vol. 35 (1). – P. 10–15.
310. Bardenheuer, H. J. Leukocyte endothelial interactions a doubleedged sword / H. J. Bardenheuer, M. A. Weigand // *Cardiovasc Res.* – 1999. – Vol. 41. – P. 511–513.
311. Barnes, V. Impact of transcendental meditation on carotidiovascular function at rest and during acute stress during acute stress in adolescents with high normal blood pressure / V. Barnes, F. Treiber, H. Davis // *J. Psychosom Res.* – 2001. – Vol. 51. – P. 597–605.
312. Batinić-Haberle, I. Superoxidedismutase mimics: chemistry, pharmacology, and therapeutic potential / I. Batinić-Haberle, J. S. Rebouças, I. Spasojević // *Antioxidants & redox signaling.* – 2010. – Vol. 13, N 6. – P. 877–918.
313. Belsha, C. Ambulatory blood pressure monitoring and hypertensive target-organ damage in children / C. Belsha // *Blood pressure monitoring.* – 1999. – Vol. 4. – P. 161–164.
314. Benque, E. Combination collagen membrane and hydroxyapatite collagen chondroitin sulphate spare placement in the treatment of 2-wall intrabony defects in chronic adult and rapidly progressive periodontitis patients / E. Benque // *J. Clin. Periodontol.* – 1997. – Vol. 24 (8). – P. 550–556.
315. Bimstein, E. Seven-year follow-up of 10 children with periodontitis / E. Bimstein // *Pediatr. Dent.* – 2003. – Vol. 25 (4). – P. 389–396.

316. Blood pressure and left ventricular mass in subjects with type 2 diabetes and gingivitis or chronic periodontitis / E. Franek, M. Napora, A. Blach [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2010. – Vol. 37 (10). – P. 875–880.
317. Caries risk management: effect on caries incidence in a sample of Lebanese preschool children / N. R. Chedid, D. Bourgeois, H. Kaloustian [et al.] // *Odontostomatol. Trop.* – 2012. – Vol. 35 (139). – P. 26–40.
318. Carotid and aortic stiffness in essential hypertension and their relation with target organ damage: the CATOD study / R. M. Bruno, G. Cartoni, F. Stea [et al.] // *J. Hypertens.* – 2017. – Vol. 35 (2). – P. 310–318.
319. Carotid ultrasound identifies high risk subclinical atherosclerosis in adults with low framingham risk scores / M. F. Eleid, S. J. Lester, T. L. Wiedenbeck [et al.] // *J. Soc. Echocardiog.* – 2010. – Vol. 23 (8). – P. 802–808.
320. Cecelja, M. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease / M. Cecelja, P. Chowienczyk // *J. R. Soc. Med. Cardiovasc. Dis.* – 2012. – Vol. 1. – P. 11.
321. Ceponiene, I. Associations between risk factors in childhood (12–13 years) and adulthood (48–49 years) and subclinical atherosclerosis: the Kaunas Cardiovascular Risk Cohort Study / I. Ceponiene, J. Klumbiene, E. Tamuleviciute-Prasciene // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2015. – Vol. 18. – P. 15–89.
322. Chiba, T. Dietary restriction suppresses inflammation and delays the onset of stroke in rats, spontaneously hypertensive stroke / T. Chiba, O. Ezaki // *Biochemical and biophysical studies.* – 2010. – Vol. 399 (1). – P. 98–103.
323. Clerehugh, V. Diagnosis and management of periodontal diseases in children and adolescents / V. Clerehugh // *J. Periodontol.* – 2001. – Vol. 26. – P. 146–168.
324. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectine and soluble P-selectine levels in hypertensive patients / T. Celik, A. Iyisoy, H. Kursaklioglu [et al.] // *J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 24. – P. 591–596.
325. Compound C, independent of AMPK, inhibits the expression of ICAM-1 and VCAM-1 in stimulator-activated endothelial cells in vitro and in vivo / Y. M. Kim,

- M. Y. Kim, H. J. Kim [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 219 (1). – P. 57–64.
326. Daniels, S. R. Lipid screening and cardiovascular health in childhood / S. R. Daniels, F. R. Greer // *Pediatrics*. – 2008. – Vol. 122 (1). – P. 198–208.
327. Dhadse, P. The link between periodontal disease and cardiovascular disease: How far we have come in the last two decades? / P. Dhadse, D. Gattani, R. Mishra // *J. Indian Soc. Periodontol.* – 2010. – Vol. 14. – P. 148–154.
328. Dilwar, H. Stress, immunity, and health: research findings and implications / H. Dilwar // *International journal of psychological rehabilitation*. – 2010. – Vol. 15 (1). – P. 94–100.
329. Does psychosocial stress cause hypertension? A systematic review of observational studies / F. Sparrenberger, F. T. Cichelero, A. M. Ascoli [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2009. – Vol. 23. – P. 12–19.
330. Dynamics of the structural and electrical characteristics of erythrocytes in men with metastatic adenocarcinoma of the prostate before and after plastic orchiectomy / N. Veshapidze, T. Chigogidze, L. Managadze [et al.] // *Georgian medical news*. – 2007. – Vol. 12. – P. 11–14.
331. Early signs of left ventricular dysfunction in adolescents with type 1 diabetes mellitus: The importance of impaired circadian modulation of blood pressure and heart rate / K. Karavanaki, G. Kazianis, I. Konstantopoulos [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2008. – Vol. 31. – P. 289–296.
332. Effect of preparation based on *Trametes Pubescens* xylotroph fungi on lipid peroxidation in the blood of experimental animals under conditions of dark stress / L. I. Kolesnikova, S. I. Kolesnikov, E. D. Romanova [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2017. – Vol. 162, N 6. – P. 762–764.
333. Effects of blood pressure, smoking, and their interaction on carotid artery structure and function / Yu-Lu Liang, L. M. Shiel, H. Teede [et al.] // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 37. – P. 6–10.



334. Effects of nonlipid risk factors on atherosclerosis in youth with a favorable lipoprotein profile / H. C. McGill, C. A. McMahan, A. W. Zieske [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 1546–1550.
335. Endothelial dysfunction and low grade inflammation are associated with greater arterial stiffness over a 6-year period / B. C. van Bussel, F. Schouten, R. M. Henry [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 58. – P. 588–595.
336. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal / R. J. Esper, R. A. Nordaby, J. O. Vilarino [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2006. – Vol. 54. – P. 1475–2840.
337. Esler, M. The 2009 Carl Ludwig Lecture: Pathophysiology of the human sympathetic nervous system in cardiovascular diseases: the transition from mechanisms to medical management / M. Esler // *J. Appl. Physiol.* – 2010. – Vol. 108. – P. 227–237.
338. Evaluation of lipid peroxidation parameters in small nationality – tofalars, living in Siberia / M. A. Darenskaya, S. I. Kolesnikov, L. V. Rychkova [et al.] // *Free Radical Biology & Medicine*. – 2017. – Vol. 112. – P. 62–163.
339. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity / L. M. Van Bortel, S. Laurent, P. Boutouyrie [et al.] // *J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 30. – P. 445–448.
340. Expression of IL-2 receptor beta and gamma chains by human gingival fibroblasts and up-regulation of adhesion to neutrophils in response to IL-2 / A. Ozawa, H. Tada, R. Tamai [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2003. – Vol. 74, N 3. – P. 352–359.
341. Falkner, B. Summary of the Fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents / B. Falkner, S. R. Daniels // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 44. – P. 387–388.
342. Fatty liver induced by free radicals and lipid peroxidation / M. Morita, N. Shida, K. Uchiama [et al.] // *Free Radic. Research*. – 2012. – Vol. 46, N 6. – P. 758–765.
343. Features of compensatory-adaptive reactions of an organism in female representatives of the evenk ethnos / L. I. Kolesnikova, M. A. Darenskaya, L. A. Grebenkina [et al.] // *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. – 2016. – Vol. 52, N 6. – P. 440–445.

344. Firdaus, S. Dhabhar enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: implication for immune protection versus immunopathology / S. Firdaus // *Allergy, asthma and clinical immunology*. – 2008. – Vol. 4, N 1. – P. 2–11.
345. Fisher, M. A. Periodontal disease as a risk marker in coronary heart disease and chronic kidney disease / M. A. Fisher, W. S. Borgnakke, G. W. Taylor // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. – 2010. – Vol. 19 (6). – P. 519–526.
346. Fong, I. W. Emerging relations between infectious diseases and coronary artery disease and atherosclerosis / I. W. Fong // *CMAJ*. – 2000. – Vol. 163, N 1. – P. 49–56.
347. Further evidence of the association between periodontal conditions and coronary artery disease / S. O. Geerts, V. Legrand, J. Charpentier [et al.] // *J. Periodontol.* – 2004. – Vol. 75 (9). – P. 1274–1280.
348. Gender differences in the relationship between periodontal disease, tooth loss, and atherosclerosis / M. Desvarieux, C. Schwahn, H. Völzke [et al.] // *Stroke*. – 2004. – N 35 (9). – P. 2029–2035.
349. Gingivitis and periodontitis as antagonistic modulators of gingival perfusion / M. Rodriguez-Martinez, N. Parino-Marin, P. Loyola-Rodriguez [et al.] // *J. Periodontol.* – 2006. – Vol. 77, N 10. – P. 1643–1650.
350. Global burden of hypertension: analysis of world data / P. M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365 (9455). – P. 217–222.
351. Goodman, R. Psychometric properties of the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) / R. Goodman // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 40. – P. 1337–1345.
352. Grassi, G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives / G. Grassi // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 54. – P. 690–697.
353. Hematological parameters and redox balance of rat blood in the dynamics of immobilization / A. V. Novozhilov, T. V. Tavrovskaya, V. A. Ivanov [et al.]

- // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2013. – Vol. 155, N 4. – P. 447–450.
354. Higher prevalence of periodontitis in patients with refractory arterial hypertension: a case-control study / F. Vidal, C. M. Figueredo, I. Cordovil [et al.] // Oral Diseases. – 2011. – Vol. 17. – P. 560–563.
355. Hissin, H. Y. Fluometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues / H. Y. Hissin, R. Hilf // Anal. Biochem. – 1976. – Vol. 74, N 1. – P. 214–226.
356. Hlaing, W. M. Prevalence of increased arterial pulse pressure among children and adolescents / W. M. Hlaing, R. J. Prineas, R. Robert // Annals of epidemiology. – 2004. – Vol. 14 (8). – P. 602–603.
357. Holter monitoring as a stage of clinical survey in adolescents with autonomic dysfunction / L. V. Rychkova, V. V. Dolgikh, L. V. Zurbanova [et al.] // Europace. – 2011. – Vol. 13, N Suppl 1. – P. 68.
358. Hypertension screening during healthcare pediatric visits / S. Stabouli, L. Sideras, G. Vareta [et al.] // J. Hypertens. – 2015. – Vol. 33 (5). – P. 1064–1068.
359. Iacopino, M. Surveillance spotlight: new «syndemic» paradigm for interprofessional management of chronic inflammatory disease / M. Iacopino // J. Can. Dent. Assoc. – 2009. – Vol. 75 (9). – P. 632–633.
360. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents: an IDF consensus report / P. Zimmet, K. G. Alberti, F. Kaufman [et al.] // Pediatr. Diabetes. – 2007. – Vol. 8 (5). – P. 299–306.
361. Implications of nocturnal hypertension in children and adolescents with type 1 diabetes / S. H. Lee, J. H. Kim, M. J. Kang [et al.] // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34. – P. 2180–2185.
362. Infectious dental diseases in patients with coronary artery disease: An orthopantomographic case-control study / K. Oikarinen, M. Zubaid, L. Thalib [et al.] // J. Can. Dent. Assoc. – 2009. – Vol. 75. – P. 35.

363. Integral indicator of oxidative stress in human blood / L. I. Kolesnikova, N. V. Semyonova, L. A. Grebenkina [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2014. – Vol. 157 (6). – P. 715–717.
364. Interactions of oral pathogens with toll-like receptors: possible role in atherosclerosis / G. Hajishengallis, A. Sharma, M. W. Russell [et al.] // *Ann Periodontol*. – 2002. – Vol. 7 (1). – P. 72–78.
365. Is periodontal inflammation associated with raised blood pressure? Evidence from a National US survey / G. Tsakos, W. Sabbah, A. D. Hingorani [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2010. – Vol. 28. – P. 2386–2393.
366. Jason, X. N. Association between obesity and cardiometabolic health risk in Asian-Canadian sub-groups / X. Nie Jason, I. Ardem // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9 (9). – P. e107548.
367. Johnston, L. Caries experience and overall health status / L. Johnston, A. R. Vieira // *Oral Health Prev. Dent*. – 2014. – Vol. 12 (2). – P. 163–170.
368. Karavidis, M. K. Preliminary results of an open label study of heart rate variability biofeedback for the treatment of major depression / M. K. Karavidis // *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*. – 2007. – Vol. 32 (1). – P. 19–30.
369. Keaney, J. F. Atherosclerosis, oxidative stress, and antioxidant protection in endothelium derived relaxing factor action / J. F. Keaney, J. A. Vita // *Prog. Cardiovasc. Dis*. – 1995. – Vol. 38. – P. 129–154.
370. Kinane, D. F. Periodontal manifestations of systemic disease / D. F. Kinane, G. J. Marshall // *Aust. Dent. J*. – 2001. – Vol. 46 (1). – P. 2–12.
371. Kolltveit, K. M. Is the observed association between periodontitis and atherosclerosis causal? / K. M. Kolltveit, H. M. Eriksen // *Eur. J. Oral. Sci*. – 2001. – Vol. 109. – P. 2–7.
372. Krawczyk, D. The role of oral hygiene in dental caries prevention in children and adolescents / D. Krawczyk // *Ann. Univ. Marie Curie-Sklodowska (Med.)*. – 2002. – Vol. 57 (1). – P. 299–302.

373. Kushiyama, M. Relationship between metabolic syndrome and periodontal disease in Japanese adults / M. Kushiyama, Y. Shimazaki, Y. Yamashita // *J. Periodontol.* – 2009. – Vol. 80. – P. 1610–1615.
374. Larzelere, M. M. Stress and Health / M. M. Larzelere, G. N. Jones // *Primary Care: Clinics in Office Practice.* – 2008. – Vol. 35 (4). – P. 839–856.
375. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension / S. R. Daniels, J. M. Loggie, P. Khoury [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 1907–1911.
376. Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease / D. J. Caplan, J. B. Chasen, E. A. Krall [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2006. – Vol. 85. – P. 996–1000.
377. Lipid peroxidation activity in women with chronic viral hepatitis / M. A. Darenskaya, L. A. Grebenkina, L. F. Sholokhov [et al.] // *Free Radical Biology & Medicine.* – 2016. – Vol. 100. – P. 192.
378. Lockhart, P. B. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? A scientific statement from the American Heart Association / P. B. Lockhart, A. F. Bolger, P. N. Papapanou // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125. – P. 2520–2544.
379. Loneliness is a unique predictor of age-related differences in systolic blood pressure / L. C. Hawkey, C. M. Masi, J. D. Berry [et al.] // *Psychol. Aging.* – 2006. – Vol. 21. – P. 152–164.
380. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure / G. Mancia, R. Facchetti, M. Bombelli [et al.] // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 47. – P. 846–853.
381. Lurbe, E. Childhood blood pressure: a window to adult hypertension / E. Lurbe // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 2001–2003.
382. Macumber, I. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a review of recent literature and new guidelines / I. Macumber // *Curr. Hypertens Rep.* – 2017. – Vol. 19 (12). – P. 96.

383. Magdalena, A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. / A. Magdalena, P. A. Pop // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2015. – Vol. 97 (5). – P. 55–74.
384. Markel, A. L. Development of a new strain of rats with inherited stress-induced arterial hypertension. *Genetic Hypertension* / A. L. Markel, Ed. J. Sassard // *Colloque INSERM, John Libbey Eurotext Ltd.* – 1992. – Vol. 218. – P. 405–407.
385. Markel, A. L. The central adrenergic mechanisms of blood pressure regulation in rats with inherited arterial hypertension / A. L. Markel, S. Ya. Amstyslavsky, E. V. Naumenko // *Biogenic. Amines*. – 1987. – Vol. 4 (4-6). – P. 329–338.
386. Marmooll, F. Role of oxidative stress and adenosine nucleotides in the liver of aging rats / F. Marmooll, J. Sanchez, D. Lopes // *Physiol. res.* – 2010. – Vol. 59 (4). – P. 553–560.
387. Marth, C. A randomized phase 3 trial of interferon gamma-1b plus standard carboplatin/paclitaxel alone for first-line treatment of advanced ovarian cancer and primary peritoneal carcinomas: results from a prospectively design / C. Marth // *15th international meeting of the ESGO*. – Berlin, Germany, 2007. – P. 1185.
388. McEniery, C. M. Pathogenesis of cardiovascular events in response to high central blood pressure / C. M. McEniery, J. R. Cockcroft // *Central aortic blood pressure*; ed. S. Laurent, J. Cockcroft. – France: Elsevier, 2008. – P. 55–60.
389. Mechanisms of endothelial dysfunction: clinical significance and preventive non-pharmacological therapeutic strategies / S. Taddei, L. Ghiadoni, A. Virdis [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2003. – Vol. 9. – P. 2385–2402.
390. Merezhanova, A. Daily variability of arterial stiffness index in relation to target organ damage and severity of arterial hypertension / A. Merezhanova // *Journal of Hypertension*. – 2018. – Vol. 36. – P. e179.
391. Meta-analysis of blood pressure tracking from childhood to adulthood and implications for the design of intervention trials / A. M. Toschke, L. Kohl, U. Mansmann [et al.] // *Acta paediatr.* – 2010. – Vol. 99 (1). – P. 24–29.
392. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Metaanalysis OF Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group

- / D. F. Stroup, J. A. Berlin, S. C. Morton [et al.] // JAMA. – 2000. – Vol. 283. – P. 2008–2012.
393. Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment / A. Halpern, M. C. Mancini, M. E. Magalhaes [et al.] // Diabetol. Metab. Syndr. – 2010. – Vol. 2. – P. 55.
394. Metabolic syndrome, periodontal infection, and dental caries / P. Timonen, M. Niskanen, L. Suominen-Taipale [et al.] // J. Dent Res. – 2010. – Vol. 89. – P. 1068–1073.
395. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy / D. De Backer, K. Donadello, F. S. Taccone [et al.] // Annals of Intensive Care. – 2011. – Vol. 1 (1). – P. 27.
396. Misra, H.P. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase / H. P. Misra, I. Fridovich // J. Biol. Chem. – 1972. – Vol. 247. – P. 3170–3175.
397. Modeer, T. Periodontal diseases in children and adolescents / T. Modeer // Dent. Clin. N. Amer. – 2000. – Vol. 44 (3). – P. 633–658.
398. Moyer, V. A. Screening for primary hypertension in children and adolescents: U.S. preventive services task force recommendation statement / V. A. Moyer // Pediatrics. – 2013. – Vol. 132. – P. 907–914.
399. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents // Pediatrics. – 2004. – Vol. 114. – P. 555–576.
400. New approaches to identifying children of psychosomatic disorders risk group / L. Kolesnikova, E. Dzyatkovskaya, L. Rychkova [et al.] // Procedia – Social and Behavioral Sciences. – 2015. – C. 882–889.
401. Number of teeth, C-reactive protein, fibrinogen and cardiovascular mortality: A 15-year follow-up study in a Finnis cohort / S. J. Janket, A. E. Baird, J. A. Jones [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2014. – Vol. 41. – P. 131–140.

402. Oral infection-inflammatory pathway, periodontitis, is a risk factor for endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease / Y. Higashi, C. Goto, T. Hidaka [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 206 (2). – P. 604–610.
403. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence / H. C. McGill Jr., C. A. McMahan, E. E. Herderick [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 72 (suppl). – P. 1307–1315.
404. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children / J. M. Sorof, D. Lai, J. Turner [et al.] // *Pediatrics*. – 2004. – Vol. 113 (3). – P. 475–482.
405. Oxidative stress as a mechanisms of reduced glucose absorption under conditions of immobilization stress / L. I. Kolesnikova, S. I. Kolesnikov, L. I. Korytov [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2017. – Vol. 164 (2). – P. 132–135.
406. Oxidative stress parameters in adolescent boys with exogenous-constitutional obesity / M. A. Darenskaya, L. V. Rychkova, S. I. Kolesnikov [et al.] // *Free Radical Biology & Medicine*. – 2017. – Vol. 112. – P. 129–130.
407. Papavassiliou, D. Anthropometric, demographic and cardiovascular predictors of left ventricular mass in young children / D. Papavassiliou, F. Treiber, W. Strong // *Am. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 78. – P. 323–326.
408. Paraskevas, S. A systematic review and meta-analyses on C – reactive protein in relation to periodontitis / S. Paraskevas, J. D. Huizinga, B. G. Loos // *J. Clin. Periodontol.* – 2008. – Vol. 35 (4). – P. 277–290.
409. Pathological aspects of lipid peroxidation / A. Negre-Salvayre, N. Aude, K. Ayala [et al.] // *Free rad. Res.* – 2010. – Vol. 48 (10). – P. 2747–2753.
410. Pathological periodontal pockets are associated with raised diastolic blood pressure in obese adolescents / C. C. Zeigler, B. Wondimu, C. Marcus [et al.] // *BMC Oral Health*. – 2015. – Vol. 15. – P. 41.
411. Patil, S. B. Correlation between lipid peroxidation and non-enzymatic antioxidants in pregnancy induced hypertension / S. B. Patil, M. V. Kodliwadmth,



- S. M. Kodliwadmth // *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. – 2008. – Vol. 23 (1). – P. 45–47.
412. Pedersen, T. K. Clinical aspects of orthodontic treatment for children with juvenile chronic arthritis / T. K. Pedersen // *Acta Odontol. Scand.* – 1998. – Vol. 56 (6). – P. 366–368.
413. Periodontal alteration of the microcirculation and hypercholesterolemia: a possible correlation? / G. A. Scardina, T. Pisano, A. Cacioppo [et al.] // *South Med. J.* – 2011. – Vol. 104 (2). – P. 116–120.
414. Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST) / M. Desvarieux, R. T. Demmer, D. R. Jr. Jacobs [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2010. – Vol. 28. – P. 1413–1421.
415. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? A scientific statement from the American heart association / P. B. Lockhart, A. F. Bolger, P. N. Papapanou [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125 (20). – P. 2520–2544.
416. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis / L. L. Humphrey, R. Fu, D. I. Buckley [et al.] // *J. Gen. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 23 (12). – P. 2079–2086.
417. Periodontal disease and incidence of hypertension in the health professionals follow-up study / S. Rivas-Tumanyan, D. Spiegelman, G. C. Curhan [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 25 (7). – P. 770–776.
418. Periodontal disease in patients with ischemic coronary atherosclerosis at a University Hospital / A. Barilli, A. Passos, J. Marin-Neto [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2006. – Vol. 87. – P. 695–700.
419. Periodontal disease, hypertension, and blood pressure among older adults in Puerto Rico / S. Rivas-Tumanyan, M. Campos, J. C. Zevallos [et al.] // *J. Periodontol.* – 2013. – Vol. 84 (2). – P. 203–211.
420. Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients / Y. Higashi, C. Goto, D. Jitsuiki [et al.] // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 51. – P. 446–453.

421. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis / G. Seinost, G. Wimmer, M. Skerget [et al.] // *American Heart Journal*. – 2005. – Vol. 149 (6). – P. 1050–1054.
422. Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension / C. Tsioufis, A. Kasiakogias, C. Thomopoulos [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 219 (1). – P. 1–9.
423. Periodontitis and systemic inflammation: Control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers / F. D’Aiuto, M. Parkar, G. Andreou [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2004. – Vol. 83. – P. 156–160.
424. Peripheral arterial disease associated with caries and periodontal disease / U. Soto-Barreras, J. O. Olvera-Rubio, J. P. Loyola-Rodriguez [et al.] // *J. Periodontol.* – 2013. – Vol. 84 (4). – P. 486–494.
425. Pharmacogenetics of the lipodystrophy syndrome associated with HIV infection and combination antiretroviral therapy / F. Vidal, P. Domingo, C. Viladés [et al.] // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2011. – Vol. 7 (11). – P. 1365–1382.
426. Ping, Li Overweightness, obesity and arterial stiffness in healthy subjects: A systematic review and metaanalysis of literature studies / Li Ping, Lei Wang, Liu Chao // *J. Postgraduate Medicine*. – 2017. – Vol. 129 (2). – P. 224–230.
427. Poitras, V. J. The impact of acute mental stress on vascular endothelial function: evidence, mechanisms and importance / V. J. Poitras, K. E. Pyke // *Int. J. Psychophysiol.* – 2013. – Vol. 88 (2). – P. 24–135.
428. Population distribution of high sensitivity c-reactive protein among US men: Findings from National Health & Nutrition Examination Survey 1999-2000 / E. Ford, W. Giles, G. Myers [et al.] // *Clin. Chem.* – 2003. – Vol. 49. – P. 686–690.
429. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep / I. Z. Ben-Dov, J. D. Kark, D. Ben-Ishay [et al.] // *J. Hypertension*. – 2007. – Vol. 49. – P. 1235–1241.

430. Prevalence of hypertension in schoolchildren based on repeated measurements and association with overweight / A. Chioloro, F. Cachat [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 2209–2217.
431. Prognosis of arterial hypertension course in adolescents / L. Rychkova, O. Bugun, L. Zurbanova [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology.* – 2017. – Vol. 24 (1). – P. 119.
432. Protective effect of green tea on electric properties of rat erythrocytes membrane during ethanol intoxication / I. Dobrzynska, B. Szachowicz-Petelska, E. Skrzydlewska [et al.] // *J. Of Environmental Biology.* – 2006. – Vol. 27 (2). – P. 161–166.
433. Psychological distress as a risk factor for death from cerebrovascular disease / M. Hamer, M. Kivimaki, E. Stamatakis [et al.] // *CMAJ.* – 2012. – Vol. 184 (13). – P. 1461–1466.
434. Quantitative assessment of inflammatory cytokine gene expression in chronic adult periodontitis / F. A. Roberts, Jr. R. D. Hockett, R. P. Bucy [et al.] // *Oral Microbiology & Immunology.* – 1997. – Vol. 12 (6). – P. 336–344.
435. Redfern, J. Smart health and innovation: facilitating health-related behaviour change / J. Redfern // *Proc. Nutr. Soc.* – 2017. – Vol. 76 (3). – P. 328–332.
436. Redox status as a metabolic stage, integrating emotional pattern and blood pressure in adolescents / L. I. Kolesnikova, Z. V. Prokhorova, B. Y. Vlasov [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2014. – Vol. 158 (1). – P. 9–12.
437. Relation of infant feeding to adult serum cholesterol concentration and death from ischaemic heart disease / C. H. D. Fall, D. J. P. Barker, C. Osmond [et al.] // *BMJ.* – 1992. – Vol. 304. – P. 801–805.
438. Relation of insulin resistance to blood pressure in childhood / A. R. Sinaiko, J. Steinberger, A. Moran // *J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 20. – P. 509–517.
439. Relationship between oral health and mortality in cardiovascular diseases / L. Jansson, S. Lavstedt, L. Frithiof [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2001. – Vol. 28. – P. 762–768.

440. Relationship between stimulated salivary factors, dental caries status and nutritional condition among institutionalized elderly people / G. Srinivasulu, N. Fareed, K. M. Sudhir [et al.] // *Oral Health Dent Manag.* – 2014. – Vol. 13. – P. 49–53.
441. Relationship of periodontal disease and tooth loss to prevalence of coronary heart disease / J. R. Elter, C. M. Champagne, S. Offenbacher [et al.] // *J. Periodontol.* – 2004. – Vol. 75. – P. 782–790.
442. Results from the periodontitis and vascular events (PAVE) study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease / S. Offenbacher, J. D. Beck, K. Moss [et al.] // *J. Periodontol.* – 2009. – Vol. 80 (2). – P. 190–201.
443. Richard, V. Endothelin: From discovery to pharmacotherapeutic innovations / V. Richard // *Press. Med.* – 2014. – Vol. 43 (7-8). – P. 742–755.
444. Ridker, P. M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention / P. M. Ridker // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107 (3). – P. 363–369.
445. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) / N. R. Poulter, B. Wedel [et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 907–913.
446. Romero-Alvira, D. High blood pressure, oxygen radicals and antioxidants: etiological relationships / D. Romero-Alvira, E. Roche // *Medical Hypotheses.* – 1996. – Vol. 46 (4). – P. 414–420.
447. Rydén, L. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD (2013) / L. Rydén, P. J. Grant, S. D. Anker // *Российский кардиологический журнал.* – 2014. – Vol. 3 (107). – P. 7–61.
448. Sahiner, U. M. Oxidative stress and antioxidant defense / U. M. Sahiner, C. Sackesen // *World allergy organ journal.* – 2012. – Vol. 5 (1). – P. 9–19.

449. Sanz, M. Periodontal infections: understanding of complexity - the consensus of the seventh European seminar on periodontology / M. Sanz, A. J. Van Winkelhoff, A. J. Winkelhoff // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2011. – Vol. 38 (11). – P. 3–6.
450. Savoia, C. Inflammation in hypertension / C. Savoia, E. L. Schiffrin // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. – 2006. – Vol. 15 (2). – P. 152–158.
451. Serum levels of interleukin-1 and tumor necrosis factor  $\alpha$  in chronic periodontitis / A. Passova, I. Puyol, M. Knututil [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2010. – Vol. 37 (10). – P. 881–887.
452. Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: JNC Report 7 / A. V. Chobanian, G. L. Bakris, H. R. Black [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2003. – Vol. 289 (19). – P. 2560–2572.
453. Severe chronic periodontitis is associated with endothelial and microvascular dysfunctions: a pilot study / R. Lira-Junior, C. M. Figueredo, C. Bouskela [et al.] // *J. Periodontol.* – 2014. – Vol. 85 (12). – P. 1648–1657.
454. Severe periodontitis is associated with diastolic blood pressure elevation in individuals with heterozygous familial hypercholesterolemia: a pilot study / C. L. Vieira, P. R. Cury, M. H. Miname [et al.] // *J. Periodontol.* – 2011. – Vol. 82 (5). – P. 683–688.
455. Sex Differences in the Subcellular Distribution of Corticotropin-Releasing Factor Receptor 1 in the Rat Hippocampus following Chronic Immobilization Stress / R. McAlinn, B. Reich, N. H. Contoreggi [et al.] // *Neuroscience*. – 2018. – Vol. 383. – P. 98–113.
456. Sidiropoulou-Chatzigianni, S. Dentoskeletal morphology in children with juvenile idiopathic arthritis compared with healthy children / S. Sidiropoulou-Chatzigianni // *J. Orthodont.* – 2001. – Vol. 28 (1). – P. 53–58.
457. Sies, H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine / H. Sies // *Redox biology*. – 2015. – Vol. 4. – P. 180–183.

458. Spruill, T. M. Chronic psychosocial stress and hypertension / T. M. Spruill // *Curr. Hypertens Rep.* – 2010. – Vol. 12 (11). – P. 10–16.
459. Strawn, W. B. Endothelial injury in transgenic hypertensive rats / W. B. Strawn, P. K. Callagher, R. H. Dean // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 10. – P. 51–57.
460. Teng, Y. T. The role of acquired immunity and periodontal disease / Y. T. Teng // *Crit. Res. Oral. Biol. Med.* – 2003. – Vol. 14. – P. 237–252.
461. Terajif, R. The molecular mechanisms of hepatoprotective effect of gomosin A against oxidative stress and inflammatory response in rats with carbon tetrachloride induced acute liver injury / R. Terajif, T. Shimada, M. Aburada // *Biol. Pharm. Bull.* – 2012. – Vol. 35 (2). – P. 171–177.
462. The association between chronic periodontitis and hypertension in rural adult Uygur residents / L. Zhang, Y. F. Li, Z. Z. Liang [et al.] // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* – 2011. – Vol. 39 (12). – P. 1140–1144.
463. The association between tooth loss and coronary heart disease in men and women / H. C. Hung, K. J. Joshipura, G. Colditz [et al.] // *J. Public. Health Dent.* – 2004. – Vol. 64 (4). – P. 209–215.
464. The association of chronic apical periodontitis and endodontic therapy with atherosclerosis / J. Petersen, E. M. Glabl, P. Nasserri [et al.] // *Clin. Oral. Investig.* – 2014. – Vol. 18. – P. 1813–1823.
465. The effect of chronic periodontitis on the development of atherosclerosis: Review of the literature / I. Niedzielska, J. Tomaz, C. Szymon [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2008. – Vol. 14 (7). – P. 103–106.
466. The efficacy of cardiac shock wave therapy in the treatment of refractory angina: a pilot prospective, randomized, double-blind trial / D. Leibowitz, A. T. Weiss, D. Rott [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 167. – P. 3033–3034.
467. The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease / T. Dietrich, P. Sharma, C. Walter [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2013. – N 84 (Suppl.). – P. 70–84.

468. The location and behavior of alpha-tocopherol in membranes / J. Atkinson, T. Harroun, S. R. Wassall [et al.] // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2010. – Vol. 54, N 5. – P. 641–651.
469. The occurrence of dental caries is associated with atherosclerosis / B. Glodny, P. Nasser, A. Crismani [et al.] // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2013. – Vol. 68. – P. 946–953.
470. The Relation of Childhood BMI to Adult Adiposity: The Bogalusa Heart Study / D. S. Freedman, L. K. Khan, M. K. Serdula [et al.] // *Pediatrics*. – 2005. – Vol. 115. – P. 22–27.
471. The relationship between distress and the development of a primary immune response to a novel antigen / A. Smith, U. Vollmer-Conna, B. Bennett [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2004. – Vol. 18. – P. 65–75.
472. The relationship between inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension / P. Kampus, P. Muda, M. Kals [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2006. – Vol. 112 (1). – P. 46–51.
473. The role of psychosocial stress at work for the development of cardiovascular diseases: a systematic review / E. M. Backe, A. Seidler, U. Latza [et al.] // *Arch Occup. Environ. Health*. – 2012. – Vol. 85 (1). – P. 67–79.
474. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // *Russ. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 5 (145). – P. 7–77.
475. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *Russ J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 1 (105). – P. 7–94.
476. Tonetti, M. S. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/ AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases / M. S. Tonetti, T. E. Van Dyke // *J. Periodontol.* – 2013. – Vol. 84 (4 Suppl.). – P. 24–29.

477. Treatment of periodontitis and endothelial function / M. Tonetti, F. D'Aiuto, L. Nibali [et al.] // *Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356. – P. 911–920.
478. Trends in Obesity prevalence among children and adolescents in the United States, 1988-1994 Through 2013-2014 / C. L. Ogden, M. D. Carroll, H. G. Lawman [et al.] // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315 (21). – P. 2292–2299.
479. Trukhan, D. I. Changing the organs and tissues of the oral cavity at diseases of internal organs / D. I. Trukhan, I. A. Viktorova, Lyu Trukhan. – M. : Practical Medicine, 2012. – 208 p.
480. Van Dyke, T. E. Unraveling the link between periodontitis and cardiovascular disease / T. E. Van Dyke, J. R. Starr // *J. Am. Heart Assoc.* – 2013. – Vol. 2 (6). – P. e000657.
481. Verdecchia, P. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension / P. Verdecchia, C. Porcellati // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 239–244.
482. Versari, D. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease / D. Versari, E. Daghini, A. Viridis // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32. – P. 5314–5321.
483. Westerstahl, M. Association between nocturnal blood pressure dipping and insulin metabolism in obese adolescents / M. Westerstahl, C. Marcus // *Int. J. Obes.* – 2010. – Vol. 34. – P. 472–477.
484. White coat hypertension in children / J. L. Hornsby, P. F. Mongan, A. T. Taylor [et al.] // *J. Fam. Pract.* – 1991. – Vol. 33 (6). – P. 617–623.
485. Widimsky, J. Long term (33 years), follow up of juvenile hypertension / J. Widimsky, R. Jandova. – Harvard Academic Publishers, 1987. – P. 173–178.
486. Xu, F. Prospective association of periodontal disease with cardiovascular and all-cause mortality: NHANES III follow-up study / F. Xu, B. Lu // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 218. – P. 536–542.
487. Ziemann, S. J. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness / S. J. Ziemann, V. Melenovsky, D. A. Kass // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 932–943.