

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Иркутск – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск)

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,
академик РАН, профессор
доктор медицинских наук

Колесников Сергей Иванович

Погодина Анна Валерьевна

Официальные оппоненты:

Плотникова Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт кардиологии, отделение детской кардиологии, заведующая

Эврт Лидия Семёновна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», клиническое отделение соматического и психического здоровья детей, главный научный сотрудник

Грачев Сергей Витальевич – доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологии, заведующий

Ведущая организация: Медицинский институт федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»

Защита состоится 20 сентября 2019 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.038.02 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» и на сайте <http://health-family.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук



Гребёнкина Людмила Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования и степень его разработанности. Артериальная гипертензия (АГ) – одна из серьёзных болезней сердечно-сосудистой системы, являющихся основной причиной смертности, с которой ассоциировано развитие инсультов и ишемической болезни сердца (Плотникова И. В. с соавт., 2015; Бекезин В. В., 2016; Александров А. А. с соавт., 2017; Go A. S., et al., 2014; Stabouli S., Sideras L., et al., 2015). Среди важнейших факторов формирования АГ у подростков выделяют наследственность, избыточную массу тела, низкую физическую активность, психоэмоциональное напряжение и пр. (Булатов В. П., Макарова Д. И. с соавт., 2016; Macumber I., 2017). 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 этиопатогенетических основ заболевания. Характерной чертой коморбидных заболеваний считается их взаимоотягощающее влияние, которое необходимо учитывать при выборе подходов к диагностике и лечению (Плотникова И. В. с соавт., 2015; Iacopino M., 2009). Это одинаково справедливо как для взрослых больных, так и для подростков, поскольку кластеризация факторов, ассоциированных с высоким кардиоваскулярным риском, отмечается уже в подростковом возрасте (Винярская И. В., 2008; Колесникова Л. И. с соавт., 2008; Баранов А. А., 2012; Погодина А. В. с соавт., 2014; Намазова-Баранова Л. С., 2017; Halpern A., et al., 2010). С другой стороны, этот возраст представляет собой «окно возможностей», когда стабильность коморбидных ассоциаций ещё низка и обоснованное применение профилактических мероприятий может привести к уменьшению кардиоваскулярного риска.

Ассоциации АГ с ожирением, нарушениями липидного и углеводного обменов хорошо изучены и при работе с больными в основном учитываются (Кисляк О. А., Леонтьева И. В. с соавт., 2009; Moyer V. A., 2013). Вместе с тем проблема коморбидности АГ и болезней полости рта привлекла внимание исследователей сравнительно недавно.

До последнего времени в медицине доминировало представление о стоматологических заболеваниях как о локальных патологических процессах и, соответственно, преобладали 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 (Янушевич О. О., 2009; Скатова Е. А., 2010; Милюхина С. А., 2011; Арьев А. Л., 2014; Кисельникова Л. П. с соавт., 2014; Higashi Y., et al., 2009; Chedid N. R., et al., 2012; Ollikainen E., 2014).

Так, установлено, что при системных нарушениях гемодинамики, имеющих место при АГ, характерные метаболические и функциональные нарушения происходят во всех органах и системах организма, включая ткани зуба и пародонта (Демьяненко Е. А., 2004; Лебеденко И. Ю., Хетагуров С. К., 2006; Калоева З. Д. с соавт., 2011; Backer D., et al., 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; Desvarieux M., et al., 2015). 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). С другой стороны, накапливаются данные о том, что наличие воспаления в пародонте влияет на риск развития болезней сердечно-сосудистой системы в течение жизни (Iacopino M., 2009; Zeigler C., et al., 2015).

Несмотря на то, что проблема коморбидности АГ и болезней полости рта в настоящее время активно изучается, полученные к настоящему моменту результаты не позволяют выработать согласованного мнения по данному вопросу.

Большинство исследований, посвящённых изучению связи АГ и стоматологического здоровья, включают взрослых участников, отягощённых многочисленными сопутствующими заболеваниями, что существенно затрудняет отслеживание и интерпретацию выявленных корреляций. Вместе с тем исследования в подростковой когорте предоставляют уникальную возможность изучения раннего патогенеза болезни и могут ответить на вопрос, когда в процессе развёртывания кардиометаболического континуума формируются те или иные патологические ассоциации, что может быть важным для определения оптимального времени для проведения профилактических мероприятий. Несмотря на полученные в последние годы результаты исследований влияния АГ на сосуды тканей зубочелюстной системы, работ, касающихся подросткового возраста, когда идёт активный период становления зубочелюстного аппарата, крайне недостаточно, а имеющиеся данные не дают достаточного представления о патогенезе данного процесса.

В настоящее время считается доказанным факт, что в развитии ряда сердечно-сосудистых заболеваний ключевую роль играет увеличение продукции свободных радикалов или окислительный стресс (Колесникова Л. И. с соавт., 2008, 2010; Булаева Н. И., Голухова Е. З., 2013; Ланкин В. З. с соавт., 2016). 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).

В свете вышесказанного представляет интерес проведение исследований взаимосвязи процессов липопероксидации – антиоксидантной защиты с состоянием регионального кровотока зубочелюстной области у подростков с АГ как проливающее свет на механизмы формирования коморбидных ассоциаций между АГ и заболеваниями пародонта.

Отсутствие чётких представлений о молекулярных механизмах дизрегуляторных 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, как модели АГ у человека, поскольку именно структурные изменения свидетельствуют о динамике и конечных результатах развития патологии.

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 ассоциации с клиническими проявлениями заболеваний пародонта.

5. Установить взаимосвязь показателей регионального кровотока тканей и процессов липопероксидации в исследуемых группах.

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.

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 при пародонтите у подростков с АГ скоростные характеристики тканевого кровотока в микрососудах уменьшаются, что свидетельствует о снижении уровня перфузии тканей кровью.

Впервые установлено, что у подростков с верифицированным методом СМАД 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 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 снижение содержания первичных продуктов ПОЛ – ДК, а также снижение уровней α -токоферола и ретинола ассоциировано с наличием кариеса у подростков с АГ.

Разработана концептуальная схема патогенетической роли АГ в формировании основных коморбидных ассоциаций с заболеваниями зубочелюстной системы (на примере пародонтита) у подростков.

Впервые в эксперименте показано влияние стрессовых факторов на течение липоперекисных процессов и активность системы антиоксидантной защиты у гипертензивных животных, а также их роль 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, снижение площади соединительной ткани данного компонента; 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.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты настоящей работы вносят вклад в теорию дисрегуляционных 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.

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 дисрегуляционного 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 морфофункциональные изменения 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.

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. в ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ в рамках выполнения госбюджетных тем «Кардиометаболические нарушения у детей и подростков как патогенетическая основа формирования высокого кардиоваскулярного риска» (№ 0542-2018-0001) и «Закономерности формирования психосоматических расстройств в детском и подростковом возрасте» (№ 0542-2019-0017).

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 методов и препаратов для улучшения 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 современных статистических пакетов прикладных 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), 1st International Congress of Hypertension in Children and Adolescents (Валенсия, 2018), «Актуальные вопросы в науке и практике» (Самара, 2018), III Всероссийской научно-практической конференции 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 кафедре стоматологии и оториноларингологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; в практическое здравоохранение (в ОГАУЗ «Иркутская городская детская стоматологическая поликлиника», Клинике 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 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

На базе педиатрического отделения Клиники Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (НЦ ПЗСРЧ) было проведено поперечное исследование. Дизайн исследования представлен в таблице 1.

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.). 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.).

Таблица 1 – Дизайн исследования


Проведено исследование 294 подростков в возрасте от 10 до 17 лет.	
Группа контроля (124 подростка)	Группа АГ (170 подростков)
Критерии включения: 1. возраст от 10 до 17 лет; 2. уровень АД \leq 90-го перцентиля для данного возраста, роста и пола или \leq 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.	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.
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.
Соответственно критериям включения/исключения, были сформированы группы:	
Группа контроля (84 подростка)	Группа АГ (113 подростков)
	
Для решения поставленных задач исследования « Выявить частоту встречаемости, структуру и особенности клинических проявлений заболеваний зубочелюстной системы у подростков с артериальной гипертензией » и « Оценить состояние системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты у подростков с артериальной гипертензией и сопутствующей патологией зубочелюстной системы » 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.	
Группа контроля (65 подростков)	Группа АГ (65 подростков)
Критерии включения: 1. возраст от 10 до 17 лет; 2. уровень АД \leq 90-го перцентиля для данного возраста, роста и пола или \leq 120/70 мм рт. ст. по данным офисных измерений; 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.	Критерии включения: 1. возраст от 10 до 17 лет; 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.); 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.

Таблица 1 – 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 « 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 » был проведён анализ в подгруппах.			
Группа контроля (65 подростков)		Группа АГ (65 подростков)	
Группа контроля без заболеваний пародонта (n = 28)	Группа контроля с заболеваниями пародонта (n = 37)	Группа контроля без заболеваний пародонта (n = 13)	Группа контроля с заболеваниями пародонта (n = 52)
↓			
Для решения поставленной задачи исследования « Установить наличие значимых ассоциаций между уровнем артериального давления, наличием сопряжённых факторов кардиометаболического и кардиоваскулярного риска с состоянием пародонта у подростков с артериальной гипертензией » 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.			
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.			
1-я группа: отсутствуют заболевания пародонта (здоровый) (КПИ = 0) (n = 27)	2-я группа: риск развития заболеваний пародонта (КПИ = 1,0) (n = 49)	3-я группа: заболевания пародонта лёгкой и средней тяжести (КПИ \geq 1,1) (n = 37)	

Методы клинического исследования

Рост и вес подростков измеряли утром, через два часа после лёгкого завтрака. Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) ($\text{кг}/\text{м}^2$). Оценка роста-весовых параметров проводилась с использованием референсных значений ВОЗ. Для роста и ИМТ при помощи калькулятора WHO AnthroPlus были определены значения стандартного отклонения от средних популяционных значений (standard deviation score, SDS). Диагностическим критерием избыточной массы тела считался $\text{SDS ИМТ} > 1,0$, но < 2 ; диагностическим критерием ожирения – $\text{SDS ИМТ} \geq 2,0$.

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. За окончательный результат принимали среднее из двух последних измерений (Lurbe E., 2017).

Стадию полового созревания оценивали по Таннеру (J. Tanner, 1970).

Эхокардиографию проводили по стандартному протоколу (Philips IU-22, Нидерланды). На основании сделанных измерений вычисляли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс ММЛЖ ($\text{г}/\text{м}^{2.7}$), относительную толщину стенок левого желудочка (ОТС). Гипертрофию левого желудочка определяли как индекс ММЛЖ или ОТС \geq 95-го перцентиля для соответствующего возраста и пола (Lurbe E., 2017). СМАД проводили осциллометрическим методом (Oscar 2 ABP, SunTech Medical Ltd, США), по стандартной методике с интервалом между автоматическими измерениями АД 15 мин днём и 30 мин ночью. Анализ результатов осуществлялся без учёта эффекта привыкания. Критерием успешности мониторинга было наличие не менее 56 качественных измерений в течение суток или 75–80 % от числа всех измерений (Рогоза А.Н., 2009).

Двухстороннее ультразвуковое исследование общих и наружных сонных артерий проводили 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).

Оценка стоматологического статуса пациентов включала в себя осмотр полости рта, запись зубной формулы, определение стоматологических индексов. Определение состояния тканей пародонта включало в себя клинический осмотр, пробу Шиллера – Писарева, индекс гингивита (РМА) и комплексный периодонтальный индекс (КПИ). Для оценки гигиенического состояния полости рта использовался индекс гигиены (ИГ) по Фёдорову – Володкиной в модификации Пахомова.

В качестве материала для биохимических и гормональных исследований использовали сыворотку, плазму крови и гемолизат. Уровень кортизола в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. концентрацию глюкозы в сыворотке крови натощак определяли глюкозооксидазным методом с помощью наборов Новоглюк-К, М; для определения уровня АлАТ, АсАТ, общего холестерина (ХС), триацилглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) применяли ферментативный колориметрический метод (фотометр BTS-330). Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда.

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). Содержание конечных ТБК-активных продуктов определяли в реакции с тиобарбитуровой кислотой флуориметрическим методом В. Б. Гаврилова с соавт. (1987). Оценку общей антиокислительной активности (АОА) проводили по методу Г. И. Клебанова с соавт. (1988). Определение концентраций α -токоферола и ретинола проводили по методу Р. Ч. Черняускене с соавт. (1984). Содержание восстановленного и окисленного глутатиона (GSH и GSSG) определяли по методу Р. У. Hissin, R. Hilf (1976), измерение активности супероксиддисмутазы (СОД) –

методом Н. Р. Misra, I. Fridovich (1972). Измерения проводили на спектрофлуорофотометре «Shimadzu RF-1501» (Япония), состоящем из двух блоков: спектрофотометра UV-1650 PC и спектрофлуориметра RF-1501.

Экспериментальные исследования и моделирование стресса 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. 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).

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

Для неинвазивного измерения артериального давления (АД) был использован анализатор результатов мониторинга АД у крыс модели MLU/4C.

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

1. Стадия «тревоги» – через 39–42 часа после однократной 3-часовой иммобилизации крыс WAG и НИСАГ на спине при помощи жёсткой фиксации конечностей.

2. Стадия «резистентности» – на 7-е сутки с момента 3-часовой однократной иммобилизации.

У крыс обеих групп после быстрой декапитации забирали кровь и гистологический материал.

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 в положении лёжа на спине) с интервалом 72 часа между отдельными стрессорными эпизодами, что затрудняло развитие привыкания и каждое новое воздействие содержало определённый элемент внезапности. Иммобилизация производилась на 1-й, 5-й, 9-й и 13-й день опыта. На 13-й день опыта после быстрой декапитации забирали кровь и гистологический материал.

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

Проводка материала выполнялась в автомате для вакуумной проводки фирмы «Sacuga», Япония. Заливка в модульной системе заливки парафином Tissue-Tek® TEC™ 5 фирмы «Sacuga» (Япония). Резка стандартных серийных срезов толщиной 5 мкм проводилась на полуавтоматических роторных микротоммах CM-502 фирмы «Microm» (Германия) с использованием одноразовых ножей аппаратной проводки фирмы «Sacuga» (Япония).

Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, и пикрофуксином по методу Ван-Гизона для выявления волокон соединительной ткани.

Микроскопическое и морфометрическое исследования проводилось в светооптическом микроскопе AxioScore A1 (CarlZeiss, Германия) при увеличении $\times 40$, $\times 100$, $\times 400$ и $\times 600$.

Статистический анализ проводили с помощью пакета статистических и прикладных программ STATISTICA 7.0 Stat-SoftInc., США.

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 ненормальным 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-Stest). Для сравнения групп по количественным признакам использовали непараметрический критерий Крускала – Уоллиса, по качественным – тест χ^2 или 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 и метод множественной линейной регрессии. 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 $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота, структура и особенности клинических проявлений заболеваний зубочелюстной системы у подростков с артериальной гипертензией

На первом этапе нами проведён сравнительный анализ отдельных клинических характеристик подростков с диагнозом АГ по сравнению с контрольной группой. Полученные данные представлены в Таблице 2. Можно заметить, что подростки с АГ имели более высокий уровень физического развития и значительно чаще страдали ожирением, чем их сверстники в группе контроля.

Таблица 2 – Характеристика физического развития и уровня АД у подростков с АГ и контрольной группы, $M \pm \sigma$, абс. (%)

Показатель	Основная группа (подростки с АГ) ($n = 65$)	Контрольная группа ($n = 65$)	Уровень значимости, p
Мальчики, абс. (%)	38 (58,5)	38 (58,5)	
Возраст, лет	14,3 ± 2	14,3 ± 2	
Рост, см	168,3 ± 11,8	163,8 ± 10,9	0,033
Вес, кг	73,9 ± 20,4	60,2 ± 13,2	0,0001
ИМТ, кг/м ²	26 ± 5,6	22,3 ± 3,4	0,0002
SDS роста	1,14 ± 1,26	0,61 ± 1,06	0,017
SDS ИМТ	1,51 ± 1,24	0,70 ± 0,98	0,0001
Избыточный вес и ожирение, абс. (%), в т.ч.:	41 (63,1)	24 (39,3)	0,008
избыточный вес, абс. (%)	13 (20)	20 (32,3)	0,103
ожирение, абс. (%)	28 (43,1)	4 (6,4)	0,00001
САД _{оф} , мм рт. ст.	126,6 ± 12,6	113,2 ± 7,4	0,00009
ДАД _{оф} , мм рт. ст.	68,2 ± 7,82	71,7 ± 6,96	0,107

Примечание: САД_{оф} – систолическое артериальное давление офисное, ДАД_{оф} – диастолическое артериальное давление офисное, SDS – Standard Deviation Score.

Стоматологическое обследование позволило получить представление о частоте основных заболеваний полости рта в сравниваемых группах подростков (Таблица 3).

Таблица 3 – Частота встречаемости заболеваний зубочелюстной системы и уровень гигиены полости рта у подростков с АГ и в группе контроля (КГ), абс. (%)

Показатель	АГ ($n = 65$)	КГ ($n = 65$)	χ^2	p
Кариез зубов				
Норма (интактный зубной ряд)	15 (23,1)	33 (50,8)	10,7	0,001
Частота встречаемости кариеса зубов: в т.ч. степень активности	50 (76,9)	32 (49,2)	10,7	0,001
1-я степень активности кариеса	21 (32,3)	9 (13,8)	6,24	0,012
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
Код ИГ:				
«Хорошо»	8 (12,3)	23 (35,4)	9,53	0,002
«Удовлетворительно»	29 (44,6)	28 (43,1)	0,03	0,860
«Неудовлетворительно»	21 (32,3)	10 (15,4)	5,13	0,024
«Плохо»	7 (10,8)	4 (6,1)	0,89	0,344
Код КПИ				
Норма состояния тканей пародонта	9 (13,8)	27 (41,5)	12,45	0,0004
Частота встречаемости заболеваний пародонта: в т.ч. степень заболевания.	56 (86,1)	38 (58,5)	12,45	0,0004
Риск заболевания	30 (46,1)	32 (49,2)	0,12	0,725
Лёгкая степень	21 (32,3)	6 (9,2)	10,52	0,001
Средняя степень	5 (7,7)	0		0,058

Таблица 3 – Продолжение

Код РМА				
Норма состояния тканей десневого края.	33 (50,8)	40 (61,5)	1,53	0,216
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)		0,009

Примечание: n – число наблюдений, p – статистическая значимость различий между группами (критерий χ^2); ИГ – индекс гигиены; КПИ – комплексный пародонтальный индекс; РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс.

Можно заметить, что стоматологическое здоровье пациентов с АГ было значительно хуже такового в группе контроля. Так, у большинства из них был диагностирован кариес зубов, тогда как в группе подростков с нормальным уровнем АД половина обследуемых имела интактный зубной ряд. При внимательном рассмотрении видно, что эти различия реализуются за счёт большей частоты у подростков с АГ кариеса 1-й степени активности ($\chi^2 = 6,2$; $p = 0,012$), тогда как частота кариеса 2-й и 3-й степени активности в обеих группах была сопоставимой. Воспаление десневого края диагностировано примерно с одинаковой частотой у нормо- и гипертензивных подростков, но больным с АГ было более свойственно воспаление средней и тяжёлой степени, тогда как у подростков с нормальным уровнем АД обнаружены преимущественно лёгкие проявления гингивита ($\chi^2 = 8$; $p = 0,005$). Клинически выраженный пародонтит имели 26 (40 %) больных с АГ и только 6 (9,2 %) подростков в группе контроля ($\chi^2 = 16,6$; $p = 0,001$). Спектр клинических проявлений у подростков с АГ 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. В группе подростков с нормальным уровнем АД встречались только лёгкие проявления пародонтального воспаления.

Обращает на себя внимание, что среди больных с АГ было значительно больше подростков с неудовлетворительным и плохим уровнем гигиены ротовой полости ($\chi^2 = 11,3$; $p = 0,001$).

Для выявления значимых ассоциаций между стоматологическими переменными и наличием (отсутствием) АГ применяли одно- и многомерный логистический регрессионный анализ.

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

Таблица 4 – Ассоциации АГ с наличием стоматологических заболеваний у подростков

Показатель	β	Ст. ош.	Wald	ОШ	95% ДИ	Уровень значимости p
В унивариантных моделях						
Кариес зубов	1,2	0,38	10,3	3,4	1,6–7,3	0,001
Пародонтит	1,5	0,44	11,5	4,4	1,9–10,4	0,001
Гингивит	0,4	0,36	1,5	1,6	0,8–3,1	0,217
С учётом наличия избыточной массы тела/ожирения и уровня гигиены полости рта						
Показатель	β	Ст. ош.	Wald	ОШ	95% ДИ	Уровень значимости p
Кариес зубов	1,1	0,44	6,3	3,0	1,3–7,1	0,012
Пародонтит	1,4	0,51	7,2	3,9	1,4–10,5	0,007
Гингивит	-0,2	0,46	0,2	0,8	0,3–2	0,636

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

Регрессионный анализ показал существование значимых ассоциаций АГ с наличием пародонтита и кариеса зубов, но для гингивита такой связи показано не было (Таблица 4).

В одномерном анализе было показано, что наличие АГ ассоциировано с более тяжёлыми клиническими проявлениями всех стоматологических заболеваний. Но после учёта статуса веса и индекса гигиены полости рта подростков значимость этой ассоциации сохранилась только для пародонтита (Таблица 5).

Таблица 5 – Ассоциации АГ с тяжестью стоматологических заболеваний у подростков

Показатель	β	Ст. ош.	Wald	ОШ	95% ДИ	Уровень значимости p
В унивариантных моделях						
Степень активности кариеса	0,3	0,17	4	1,4	1,01–1,9	0,045
Степень тяжести пародонтита	1,2	0,28	18,9	3,4	2–6	0,0001
Степень тяжести гингивита	0,6	0,27	4,7	1,8	1,1–3	0,031
С учётом наличия избыточной массы тела / ожирения и уровня гигиены полости рта						
Показатель	β	Ст. ош.	Wald	ОШ	95% ДИ	Уровень значимости p
Степень активности кариеса	0,2	0,19	0,9	1,2	0,8–1,9	0,338
Степень тяжести пародонтита	1,1	0,32	11,5	3,0	1,6–5,6	0,001
Степень тяжести гингивита	0,1	0,71	0,2	1,2	1,6–2,3	0,657

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

Учитывая, что гигиеническое состояние полости рта является важным фактором риска развития основных стоматологических заболеваний, дополнительно был проведён логистический регрессионный анализ, который установил наличие значимой связи между неудовлетворительной гигиеной полости рта и АГ у подростков (в унивариантных моделях:

ОШ 2,8; 95% ДИ 1,3–5,9; $p = 0,01$; в скорректированных моделях: ОШ 3,7; 95% ДИ 1,6–8,9; $p = 0,003$).

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что больные с АГ имеют худшее здоровье полости рта по сравнению с подростками того же пола и возраста с нормальным уровнем АД. Наличие АГ было связано с большей частотой кариеса зубов и пародонтита. Также было показано, что сила сопряжённости между АГ и пародонтитом увеличивается по мере увеличения выраженности воспаления в пародонте.

Состояние пародонта и факторы кардиоваскулярного риска у подростков с повышенным артериальным давлением

Результаты, полученные при выполнении первого этапа диссертационного исследования, показали, что из всех заболеваний полости рта пародонтит в наибольшей степени связан с АГ у подростков. Поэтому следующей задачей было установить наличие значимых ассоциаций между состоянием пародонта, характеристиками суточного профиля АД и факторами кардиоваскулярного и кардиометаболического риска в когорте подростков с повышенным уровнем АД. Всего в данный фрагмент исследования было включено 113 подростков с повышенным уровнем АД при повторных офисных измерениях, удовлетворяющих критериям включения в основное исследование и не имеющих критериев исключения. По результатам стоматологического обследования все подростки были разделены на три группы в зависимости от величины КПИ. В первую группу вошли подростки со здоровым пародонтом (КПИ = 0), во вторую – подростки с КПИ равным единице, что клинически во всех случаях выражалось наличием зубного налёта (риск развития пародонтита). Третья группа включала подростков с КПИ = 2–3, что соответствовало лёгкой и средней тяжести поражения пародонта.

Подростков во всех группах характеризовала высокая степень семейной отягощённости по АГ, ИБС, сахарному диабету 2-го типа и ожирению, но без существенных межгрупповых различий. Возраст, в котором впервые было выявлено повышение уровня АД, и длительность заболевания к моменту настоящего обследования также были сопоставимы. Не отличались сформированные группы и по уровню физического и полового развития, уровню АД при офисном измерении и частоте фоновых заболеваний, которые могли бы способствовать развитию патологических процессов в слизистой оболочке ротовой полости.

Ожирение было диагностировано у 44 (38,9 %) подростков, избыточная масса тела – ещё у 22 (19,5 %). Дислипидемии при биохимическом исследовании крови выявлены у 34 (30,1 %) подростков, нарушенная гликемия натощак – у 9 (8%) больных. Гипертрофия миокарда левого желудочка была установлена при ЭхоКГ у 13 (11,5 %) подростков. Существенных различий в частоте отдельных факторов кардиометаболического и кардиоваскулярного риска у подростков с разным состоянием пародонта показано не было (Рисунок 1).

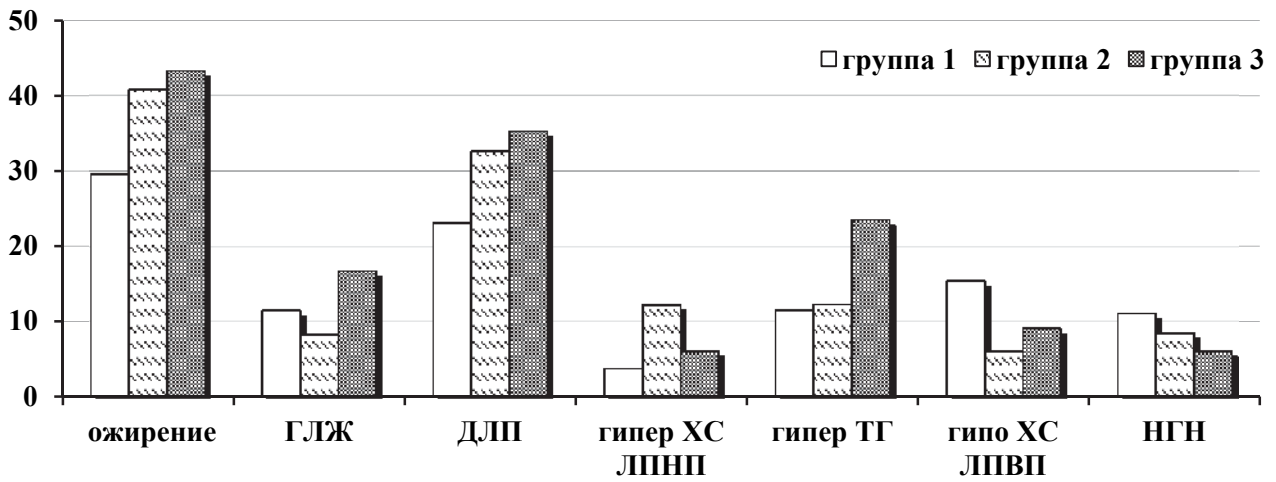


Рисунок 1 – Сравнительная частота отдельных факторов кардиометаболического и сердечно-сосудистого риска в группах подростков с разным состоянием пародонта. ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ДЛП – дислипидемия; XС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; XС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой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

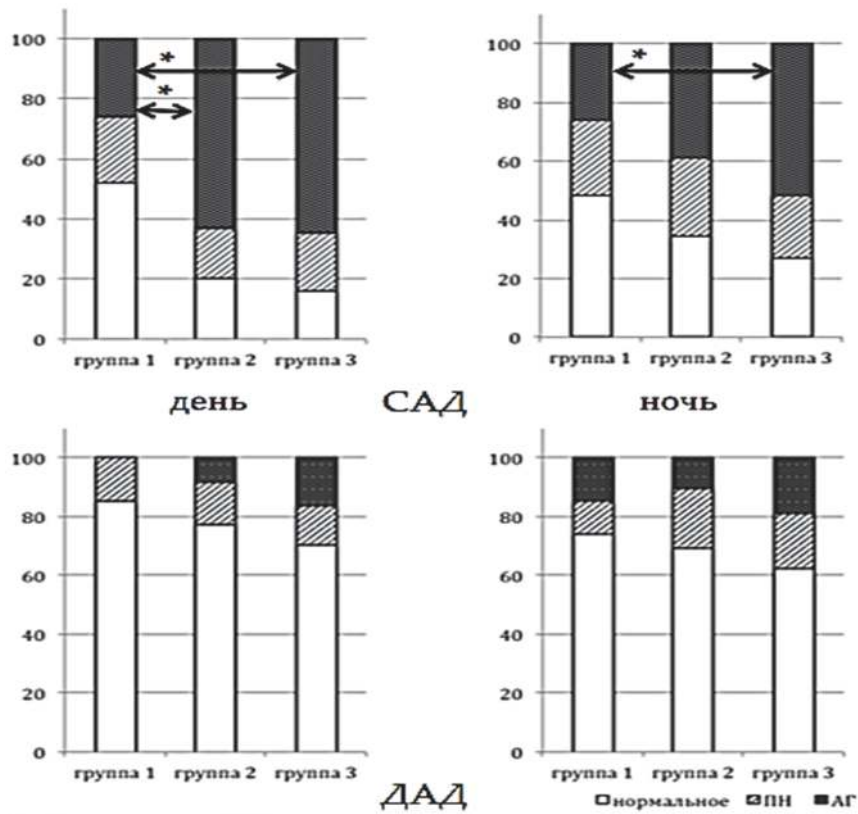


Рисунок 2 – Уровень АД в течение суток у подростков с разным состоянием тканей пародонта с учётом возраста, пола и роста. ПН – повышенное АД; АГ – артериальная гипертензия

Количественные характеристики показателей липидного, углеводного и пуринового обменов, а также уровни печёночных трансаминаз также были сопоставимыми. По данным СМАД АГ была верифицирована у 79 (69,9%) подростков, повышенный уровень АД в течение суток – у 13 (11,5%) и нормальный – у 21 (18,6%) подростка. Установлено, что в группе подростков с признаками воспаления пародонта 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) (Рисунок 2).

Особенности суточного профиля АД в изучаемых группах приведены в Таблице 7.

Таблица 7 – Особенности суточного профиля АД у подростков с разным состоянием пародонта

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Уровень значимости*
24 часа				
САД, мм рт. ст.	127,7 ± 8,3	131,8 ± 8,9	133,3 ± 8,2	$p_{1-3} = 0,038$
ДАД, мм рт. ст.	70,9 ± 4	72,1 ± 5,2	73 ± 5,5	$p > 0,05$
СрАД, мм рт. ст.	89,8 ± 5	92,1 ± 5,6	93,1 ± 5,5	$p_{1-3} = 0,062$
ПАД, мм рт. ст.	56,9 ± 6,2	60,6 ± 8,4	60,2 ± 7,3	$p_{1-3} = 0,103$
ЧСС, уд. в мин	79,1 ± 12,8	80,4 ± 9,6	83,1 ± 7,8	$p > 0,05$
ИВГ САД, %	33,3 ± 21,4	49,2 ± 21,2	57,2 ± 21,8	$p_{1-2} = 0,005$ $p_{1-3} = 0,0002$
ИВГ ДАД, %	11,8 ± 9	20,3 ± 14,6	24 ± 16,4	$p_{1-2} = 0,021$ $p_{1-3} = 0,0003$
День				
САД, мм рт. ст.	130,9 ± 8,2	135,5 ± 9,2	137 ± 8,1	$p_{1-2} = 0,04$ $p_{1-3} = 0,021$
ДАД, мм рт. ст.	73,4 ± 4,1	75,1 ± 5,3	76,4 ± 5,9	$p_{1-3} = 0,070$
ЧСС, уд. в мин	82,9 ± 11,5	84,5 ± 10,2	87,5 ± 8,2	$p > 0,05$
ИВГ САД, %	36,1 ± 23,0	49,4 ± 21,4	58,9 ± 22,3	$p_{1-2} = 0,013$ $p_{1-3} = 0,0002$ $p_{2-3} = 0,073$
ИВГ ДАД, %	10 (4; 20)	15 (7; 27)	17 (10; 35)	$p > 0,05$
Ночь				
САД, мм рт. ст.	114,3 ± 8,5	117,6 ± 8,1	119,2 ± 9,7	$p_{1-3} = 0,085$
ДАД, мм рт. ст.	58,8 ± 5,5	60,7 ± 6,1	60,5 ± 6,4	$p > 0,05$
ЧСС, уд. в мин	62,9 ± 11,2	64,6 ± 9,1	66,3 ± 9,3	$p > 0,05$
ИВГ САД, %	38,1 ± 24,3	47,3 ± 25,5	55,0 ± 31,7	$p_{1-3} = 0,028$
ИВГ ДАД, %	11 (7; 23)	14 (6; 25)	14 (5; 50)	$p > 0,05$
Показатели вариабельности				
СИ САД, %	12,3 ± 4,1	13,5 ± 5	13 ± 4,8	$p > 0,05$
СИ ДАД, %	19,4 ± 5,7	20,3 ± 7,4	20,5 ± 6,3	$p > 0,05$
СИ ЧСС, %	24,8 ± 8,2	23,4 ± 7,1	24,1 ± 8,2	$p > 0,05$

Примечание: * – 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.

Для оценки наличия значимых ассоциаций между переменными применяли унивариантный и множественный регрессионный анализ. В качестве зависимой переменной выступали значения КПИ. В моделях множественной линейной регрессии принимали во внимание пол, возраст, стадию полового созревания, SDS ИМТ и индекс гигиены полости рта.

Монофакторный регрессионный анализ показал наличие значимых ассоциаций величины КПИ со средними уровнями систолического и среднего АД в течение суток, ДАД и ЧСС в дневное время, а также индексами нагрузки высоким САД в течение суток и ДАД в ночное время (Таблица 8). При проведении множественного регрессионного анализа дополнительно была показана значимая ассоциация между степенью поражения пародонта и пульсовым АД, но ассоциация пародонтита с дневной ЧСС утратила свою силу.

Таблица 8 – Значимые и пограничные ассоциации состояния пародонта и параметров суточного профиля АД у подростков

	КПИ			КПИ (с учётом пола, возраста, SDS ИМТ, стадии Таннера, индекса гигиены полости рта)		
	β	ДИ	Уровень значимости	β	ДИ	Уровень значимости
24-ч САД	0,23	0,003–0,04	0,027	0,42	0,02–0,06	0,0001
24-ч ДАД	0,16	–0,01–0,127	0,127	0,19	–0,0002–0,07	0,063
24-ч СрАД	0,22	0,002–0,07	0,039	0,31	0,02–0,08	0,003
24-ч ПД	0,13	–0,01–0,04	0,204	0,26	0,005–0,05	0,018
24-ч ЧСС	0,2	0,0001–0,04	0,051	0,14	–0,01–0,03	0,196
24-ч ИВГ САД	0,38	0,01–0,02	0,0001	0,42	0,01–0,02	0,0001
24-ч ИВГ ДАД	0,29	0,01–0,03	0,003	0,28	0,01–0,03	0,004
САД день	0,23	0,004–0,04	0,02	0,41	0,02–0,06	0,0001
ДАД день	0,2	0,0001–0,06	0,048	0,23	0,01–0,07	0,019
ЧСС день	0,22	0,001–0,04	0,036	0,16	–0,005–0,03	0,144
ИВГ САД день	0,36	0,01–0,02	0,0001	0,41	0,01–0,02	0,0001
ИВГ ДАД день	0,23	0,002–0,02	0,013	0,25	0,004–0,02	0,006
САД ночь	0,2	0,0001–0,04	0,048	0,3	0,1–0,05	0,003
ИВГ САД ночь	0,26	0,002–0,01	0,006	0,26	0,002–0,01	0,006
ИВГ ДАД ночь	0,15	–0,001–0,01	0,106	0,12	–0,003–0,01	0,220

Примечание: САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; СрАД – среднее АД; ПАД – пульсовое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИВГ – индекс времени гипертензии.

Ни один из других факторов кардиометаболического и кардиоваскулярного риска не показал наличия значимой связи с состоянием пародонта в многомерном анализе. Тенденция к наличию значимой ассоциации с пародонтитом была показана только для уровня глюкозы в плазме натощак ($\beta = 0,18$; $p = 0,07$).

СОСТОЯНИЕ РЕГИОНАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ У ПОДРОСТКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

1. Анализ функционального состояния микроциркуляторного русла тканей пародонта у подростков, больных АГ и заболеваниями зубочелюстной системы

Было установлено, что группа подростков с АГ отличается от группы сравнения по основным сосудистым показателям – максимальной величине скорости кровотока в систолу (*Vas*) (в 1,12 раза выше значений группы сравнения), пульсовому давлению (*PS*) (в 1,11 раза ниже и индексу Пурсело (*RI*) (в 1,17 раза выше значений группы сравнения) (Рисунок 3).

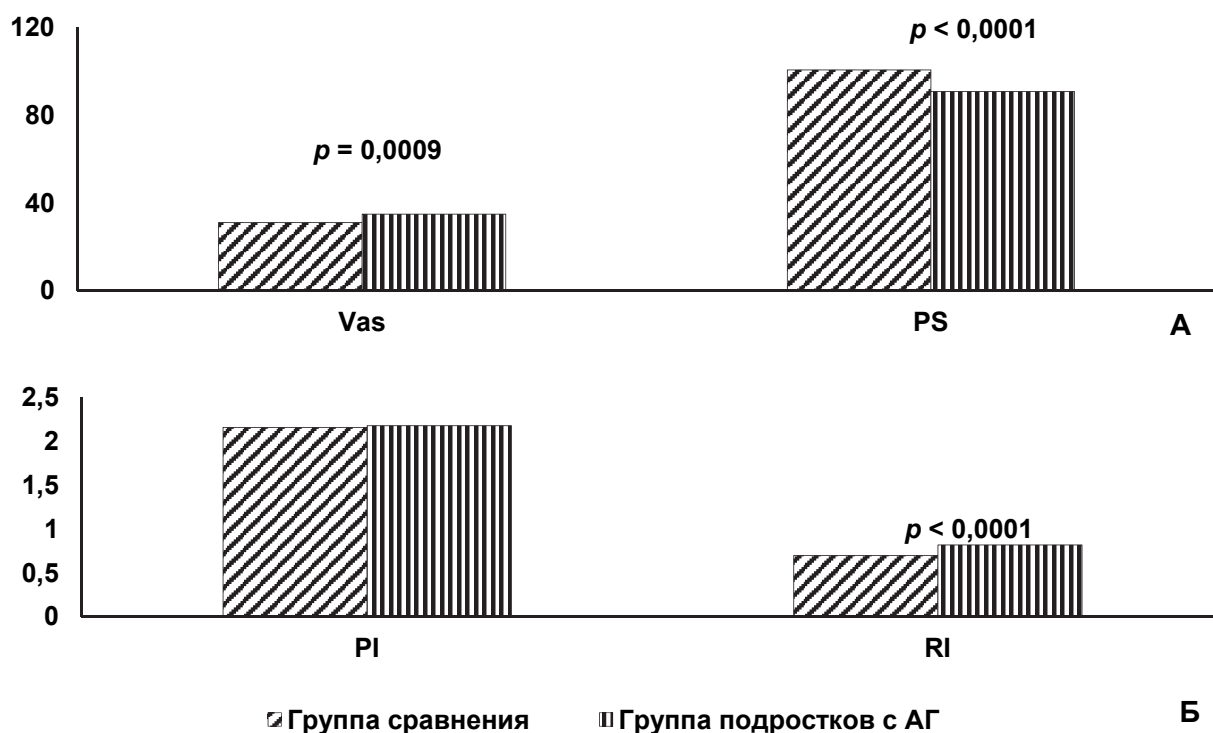


Рисунок 3 – Показатели скорости кровотока, пульсового давления (А) и индексов пульсации и резистентности в сосудах пародонта (Б) у подростков группы сравнения и подростков с АГ по данным ультразвукового дуплексного сканирования; *p* – статистически значимые различия между показателями двух групп

Полученные результаты по показателям максимальной величины скорости кровотока и индексу периферического сопротивления могут свидетельствовать о наличии нарушений микроциркуляции в тканях десны, что, возможно, обусловлено наличием системных нарушений кровообращения в условиях АГ. Установленные нарушения указывают на наличие патогенетической взаимосвязи АГ и генерализованных воспалительных заболеваний пародонта, что согласуется с рядом исследований (Савина Ю.Н., 2015; Давидович И.М., 2016)

2. Сравнение состояния микроциркуляторного русла тканей пародонта у подростков с АГ в зависимости от наличия воспалительных заболеваний пародонта

Было выявлено, что в группе подростков с АГ без заболеваний пародонта отмечаются изменения значений Vas (в 1,14 раза выше), PI (в 1,17 раза выше) и RI (в 1,17 раза выше), относительно данных группы сравнения (Рисунок 4). Группа с АГ с заболеваниями пародонта в сравнении с группой сравнения с заболеваниями пародонта отличалась изменёнными значениями Vas (в 1,12 раза выше), более высокими значениями RI (в 1,19 раза выше) и сниженным уровнем PS (в 1,13 раза ниже). Различия в группах с АГ с наличием и без заболеваний пародонта касались показателей Vas (в 1,33 раза выше), PS (в 1,13 раза ниже), PI (в 1,15 раза ниже) 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 в группе с воспалением.

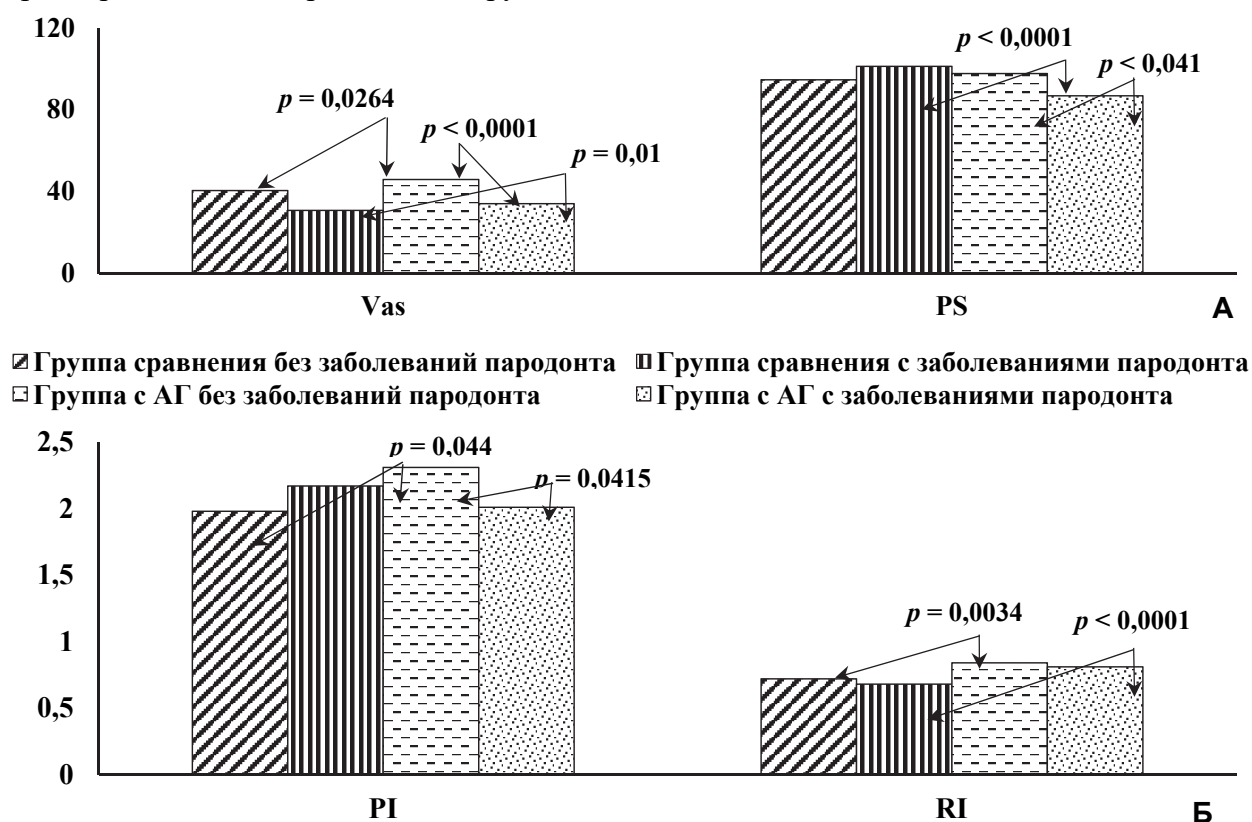


Рисунок 4 – Показатели скорости кровотока, пульсового давления (А) и индексов пульсации и резистентности в сосудах пародонта (Б) у подростков группы сравнения со здоровым и поражённым пародонтом и у подростков с АГ со здоровым и поражённым пародонтом по данным ультразвукового дуплексного сканирования

Проведённое нами исследование состояния кровотока тканей пародонта показало, что в зависимости от наличия или отсутствия системных нарушений (АГ) отмечаются и изменения скоростных сосудистых характеристик. 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.

Сокращение показателя максимальной скорости кровотока в систолу, вероятно, связано со спазмом артериол, венозным застоем в микроциркуляторном русле, а также с выраженными реологическими расстройствами пародонта у больных АГ. Установленное 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 (Грудянов А. И., 2007; Veshapidze N., et al., 2007).

Таким образом, при пародонтите у подростков-пациентов с АГ скоростные характеристики тканевого кровотока в микрососудах имеют более выраженную степень падения, что свидетельствует о снижении скорости перфузии тканей кровью и связано с воспалительным процессом в пародонте. 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.

ПАРАМЕТРЫ СИСТЕМЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ – АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ПОДРОСТКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С СОСТОЯНИЕМ РЕГИОНАЛЬНОГО КРОВОТОКА

1. Оценка состояния системы ПОЛ – АОЗ в общей группе подростков с АГ и заболеваниями зубочелюстной системы

В ходе проведения исследования было обнаружено статистически значимое снижение уровня ДК (в 1,34 раза), а также увеличение содержания КД и СТ (в 1,21 раза) и ТБК-активных продуктов ПОЛ (в 1,43 раза) у пациентов с АГ по отношению к группе сравнения (Рисунок 5). В системе АОЗ у пациентов с АГ отмечалось значительное снижение величины ферментативного антиоксиданта – α -токоферола – в 1,38 раза.

Полученные результаты свидетельствовали об активации прооксидантных факторов и напряжении в системе АОЗ у подростков с верифицированным диагнозом АГ и заболеваниями зубочелюстной системы, что может быть обусловлено как общесистемными изменениями гомеостатических реакций при АГ, так и активацией глюкокортикоидной функции надпочечников, отмеченной в исследовании. Так, у пациентов с АГ показатель кортизола был значительно выше – более чем в 2 раза ($880,87 \pm 381,82$ нмоль/л) относительно значений группы сравнения ($394,95 \pm 84,83$ нмоль/л). 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 (Антонов Е.В., 2011; Цейликман В.Э., 2013).

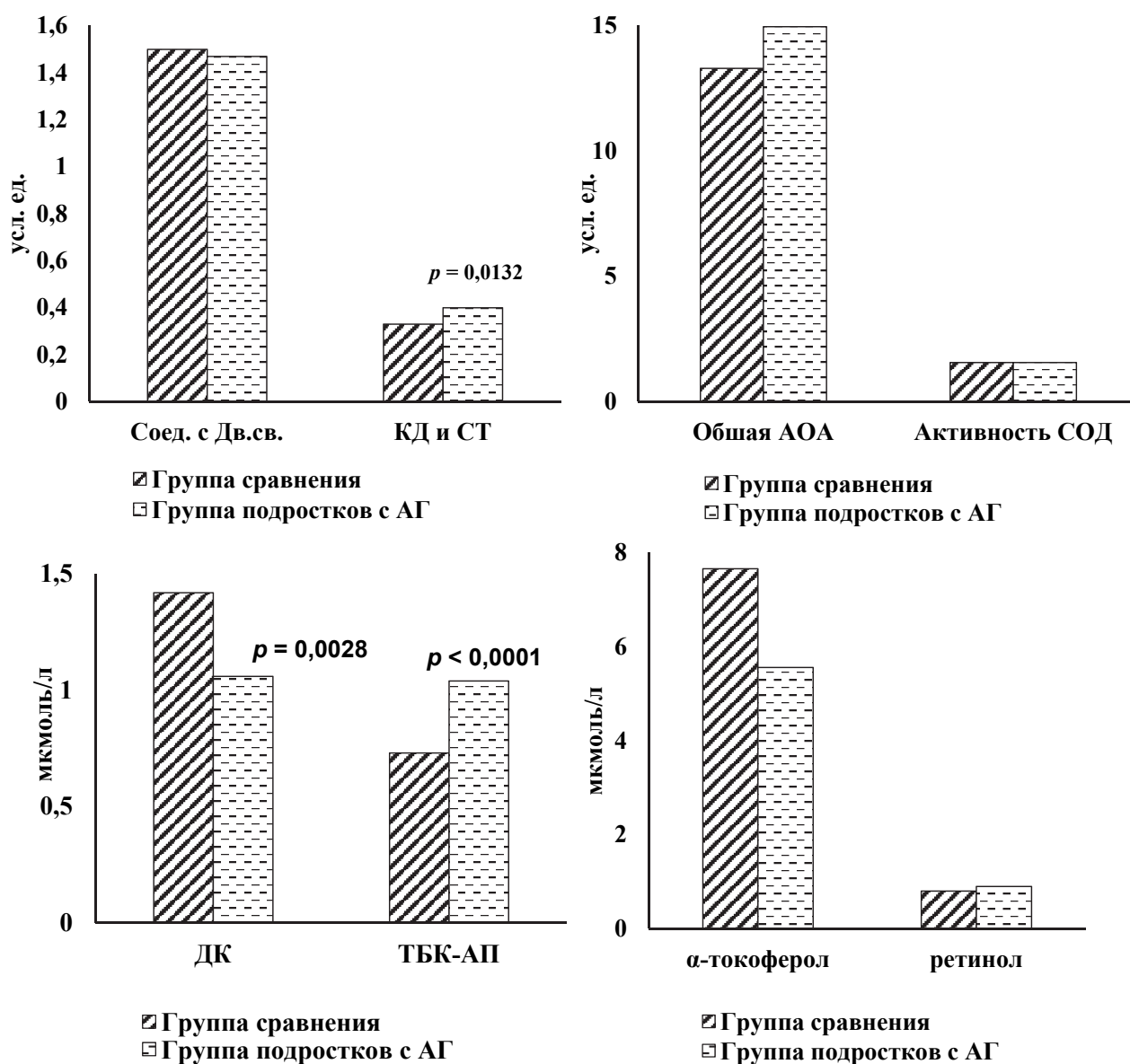


Рисунок 5 – Содержание продуктов ПОЛ и компонентов системы АОЗ у подростков с АГ и зубочелюстными заболеваниями. Примечание: p – статистически значимые различия между показателями двух групп.

2. Анализ изменений в системе ПОЛ – АОЗ у подростков-пациентов с АГ в зависимости от наличия воспалительных заболеваний пародонта

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 (Рисунок 6). 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). 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), увеличению содержания конечных ТБК-активных продуктов (в 1,4 раза),

снижению уровня α -токоферола (в 1,3 раза) и повышению значений ретинола (в 1,25 раза). Межгрупповые различия в группах с АГ касались уменьшения уровня КД и СТ (в 1,29 раза) и снижения активности СОД (в 1,1 раза) в группе подростков с заболеваниями пародонта по сравнению с группой без таковых.

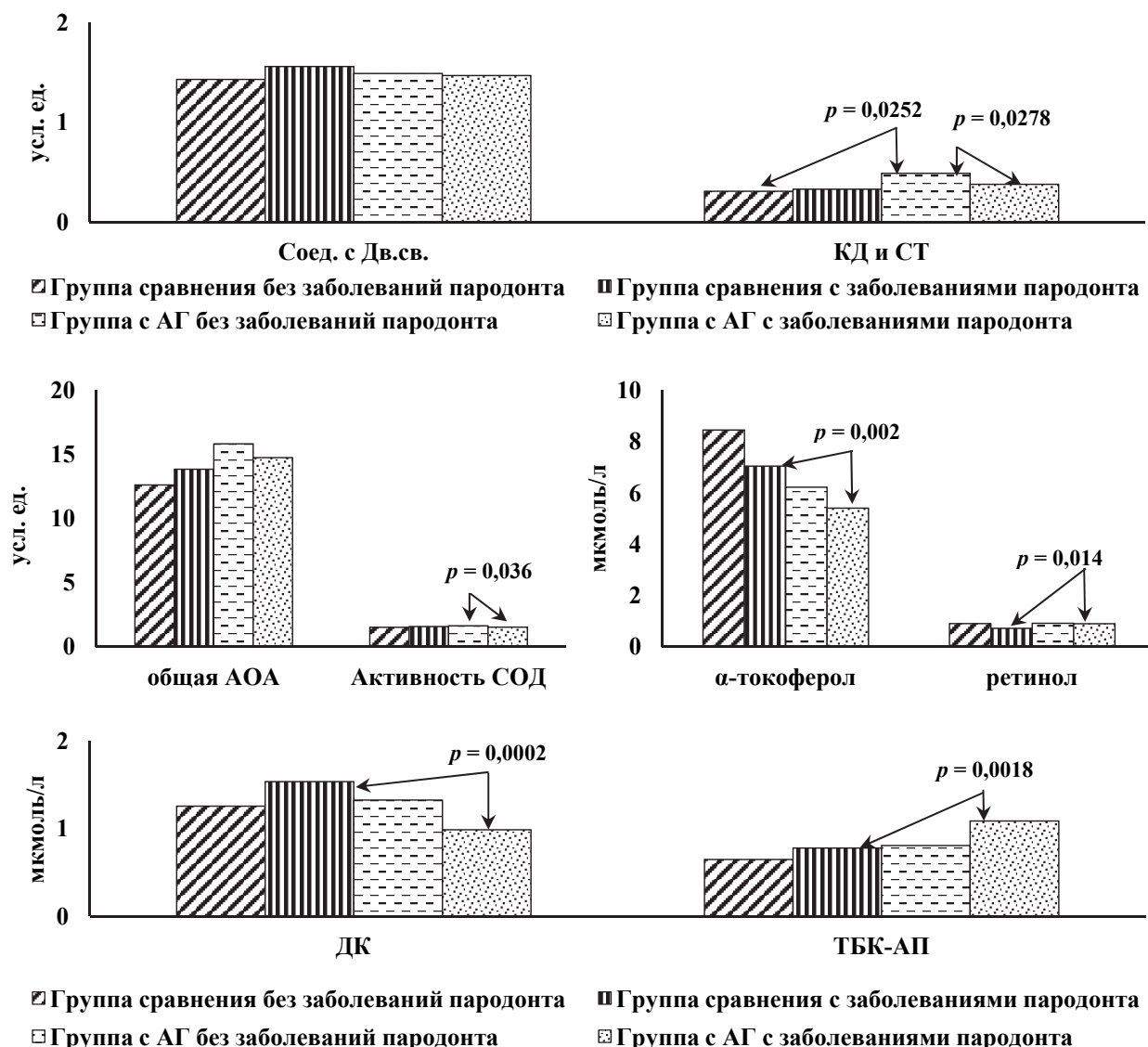


Рисунок 6 – Содержание продуктов ПОЛ и компонентов системы АОС у подростков группы сравнения со здоровым и поражённым пародонтом и у подростков с АГ со здоровым и поражённым пародонтом

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 (Колесникова Л.И. с соавт., 2010). Данные изменения имеют место на фоне резкого снижения концентрации жирорастворимого антиоксиданта – α -токоферола

и увеличения уровня ретинола. Сниженная активность СОД в условиях развития воспаления также может оказывать негативное влияние на состояние биомембран клеток тканей периодонта. Таким образом, у больных АГ с 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.

3. Анализ корреляционных взаимоотношений между компонентами сосудистого русла пародонта и показателями системы ПОЛ – АОЗ у больных с АГ и заболеваниями пародонта

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 и процессов липопероксидации (Таблица 9).

Таблица 9 – 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	Группа сравнения с заболеваниями пародонта	Группа с АГ без заболеваний пародонта	Группа с АГ с заболеваниями пародонта
<i>Внутрисистемные взаимосвязи</i>			
PS – RI Vas – RI Дв. св. – общая АОА ТБК-АП – ретинол Общая АОА – ретинол Общая АОА – СОД α -токоферол – СОД	PS – RI Vas – PS Vas – PI PI – RI Дв. св. – α -токоферол	Vas – RI PI – RI КД и СТ – ретинол	Vas – PS PS – RI Vas – PI Vas – RI Дв. св. – ТБК-АП ДК – общая АОА
<i>Межсистемные взаимосвязи</i>			
Vas – КД и СТ	RI – α -токоферол RI – ДК	PS – ретинол PI – общая АОА RI – Дв. св. RI – общая АОА	Vas – ТБК-АП RI – ТБК-АП

Данные корреляционного анализа у подростков группы сравнения без заболеваний пародонта показали наличие большого количества внутрисистемных корреляционных зависимостей, свидетельствующих о стабильности отдельно взятых систем микроциркуляции и ПОЛ – АОЗ. Межсистемные зависимости в данной группе отличались единственной взаимосвязью – Vas – КД и СТ ($r = 0,58$), свидетельствующей о тесной зависимости параметров сосудистого русла динамики окислительно-восстановительных реакций, происходящих на уровне биомембран клеток. Группа сравнения с заболеваниями пародонта в нашем исследовании характеризовалась большим числом связей показателей микроциркуляции. 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 данной группе также были зафиксированы межсистемные взаимосвязи RI – α -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. 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 данная 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 группе подростков с АГ с заболеваниями пародонта мы регистрировали ряд внутрисистемных зависимостей, а также две межсистемные связи: 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, когда увеличивается количество возмущающих факторов и снижается общая резистентность организма больного.

Можно предположить, что функциональные изменения состояния сосудистого русла пародонта непосредственно зависят от компонентов, активирующих процессы ПОЛ биомолекул, приводящих к изменению структуры и функции биомембран пародонта

Сравнительный анализ параметров системы ПОЛ – АОЗ у подростков-пациентов с АГ в зависимости от наличия кариеса

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), первичных – ДК (в 1,62 раза), вторичных – КД и СТ (в 1,5 раза), а также конечных продуктов ПОЛ – ТБК-АП (в 1,52 раза); и сравнительно низкая активность ретинола (в 1,25 раза), по сравнению с группой здоровых подростков (Рисунок 7).

Группа пациентов с АГ без кариеса отличалась от группы здоровых подростков увеличенными значениями вторичных продуктов ПОЛ – КД и СТ (в 1,46 раза) и конечных продуктов ПОЛ – ТБК-АП (в 1,69 раза). 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), а также по уровням α -токоферола (в 1,43 раза ниже) и ретинола (в 1,3 раза ниже). Межгрупповые различия среди гипертензивных пациентов в зависимости от наличия или отсутствия кариеса касались уменьшения уровня ДК (в 1,41 раза) и снижения содержания α -токоферола (в 1,37 раза) в первом случае.

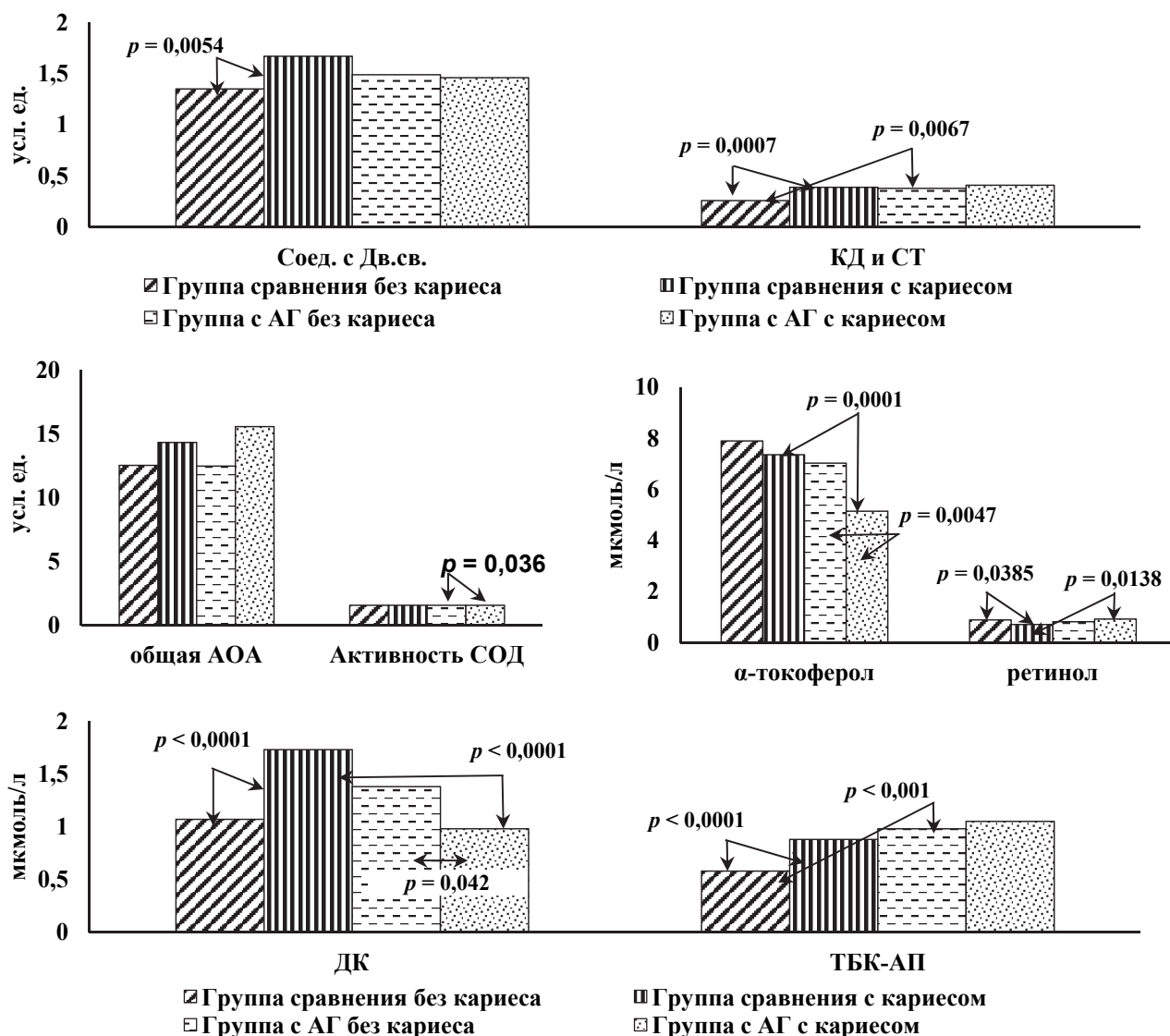


Рисунок 7 – Содержание продуктов ПОЛ и компонентов системы АОЗ у подростков группы сравнения со здоровыми и поражёнными кариесом зубами и у подростков с АГ со здоровыми и поражёнными кариесом зубами

Считается, что образующиеся в процессе ПОЛ гидроперекиси, ненасыщенные альдегиды и конечные ТБК-АП обладают выраженной цитотоксичностью (Булаева Н.И., Голухова Е.З., 2013). Наличие системного заболевания предполагает существенные изменения на клеточном и тканевом уровнях, что влечёт за собой серьёзные перестройки со стороны обмена веществ. 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 – α-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 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.

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

Анализ состояния системы липопероксидации – антиоксидантной защиты у гипертензивных животных при моделировании различных режимов стрессорного воздействия

На данном этапе нами был осуществлён сравнительный анализ показателей системы ПОЛ – АОЗ у гипертензивных животных (крысы НИСАГ) в сравнении с нормотензивными (крысы WAG) в экспериментальных условиях на дострессовом этапе, при остром стрессе (стадии стресс-реакции: тревога и резистентность) и при хроническом стресс-воздействии (стресс повседневной жизни) (Рисунки 8–11).

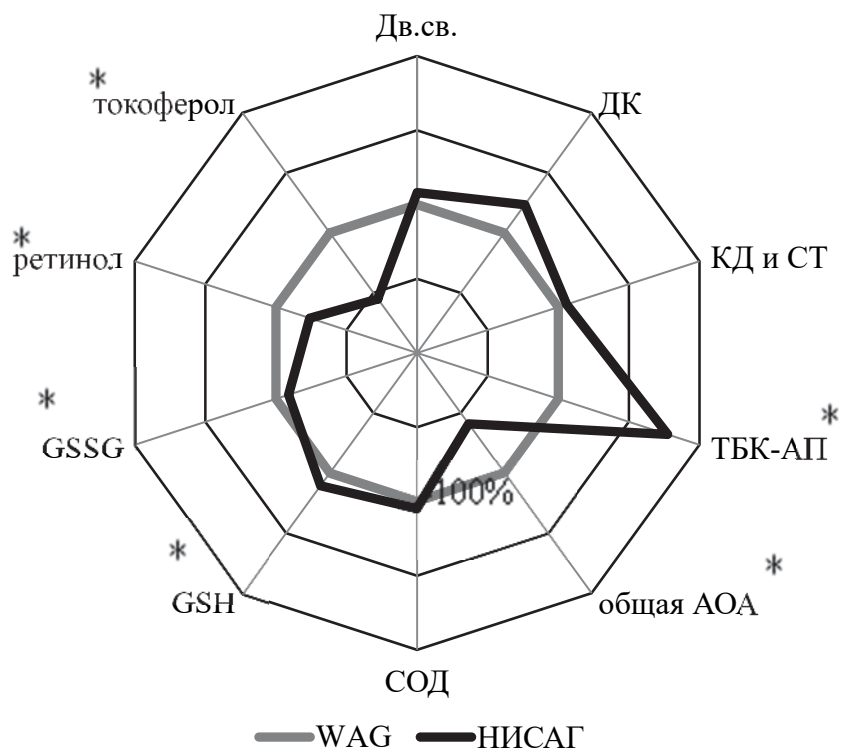


Рисунок 8 – Параметры липопероксидации и компонентов системы АОЗ у крыс линии НИСАГ в сравнении с крысами WAG в дострессовом периоде (значения показателей линии WAG приняты за 100 %); * – статистически значимые различия между группами

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, $p < 0,0001$), α -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 8).

В результате исследования 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). Это свидетельствует о наличии у крыс линии НИСАГ в сравнении с крысами WAG генетически обусловленного состояния системы липопероксидации с существенным сдвигом в сторону прооксидантных факторов и недостаточности антиоксидантного ответа.

Сравнение биохимических данных исследуемых линий на стадии тревоги показало достоверно более высокие значения соединений с ненасыщенными двойными связями (в 1,29 раза), снижение уровня КД и СТ (в 1,62 раза), увеличение содержания ТБК-активных продуктов ПОЛ (в 1,61 раза), на фоне сниженных уровней α -токоферола (в 1,91 раза), ретинола (в 2,29 раза), повышенных значений активности СОД (в 1,19 раза) и GSSG (в 1,12 раза) в группе крыс НИСАГ относительно нормотензивных крыс (Рисунок 9).

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 – α -токоферола и ретинола, а также увеличение значений GSSG. В целом полученные результаты могут указывать на смещение прооксидантно-антиоксидантного равновесия в сторону прооксидантных реакций.

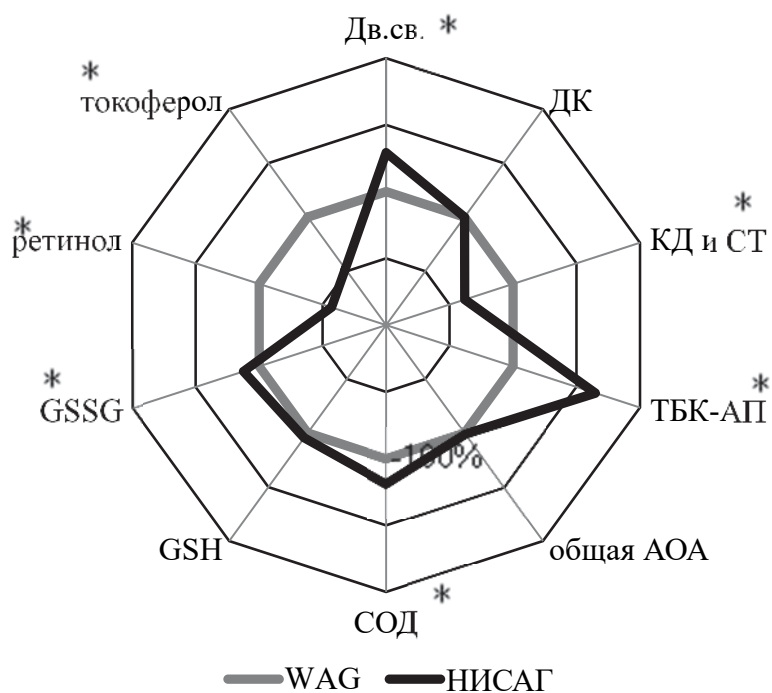


Рисунок 9 – Параметры липопероксидации и компонентов системы АОЗ у крыс линии НИСАГ в сравнении с крысами WAG в стадию тревоги (значения показателей линии WAG приняты за 100 %); * – статистически значимые различия между группами

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, $p < 0,0001$), α -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 10).

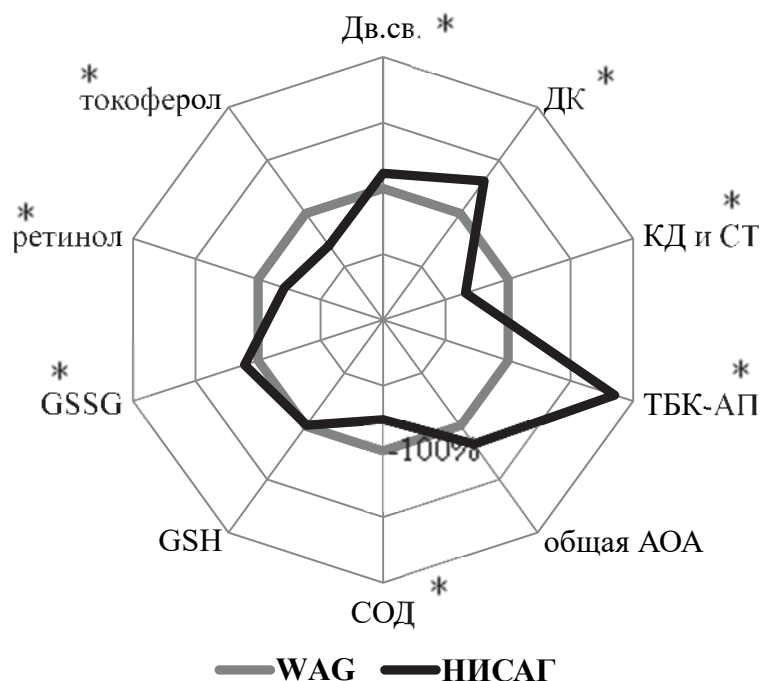


Рисунок 10 – Диаграмма изменений содержания параметров липопероксидации и компонентов системы АОЗ у крыс линии НИСАГ в стадию резистентности (значения показателей линии WAG приняты за 100 %); * – статистически значимые различия между группами

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 α -токоферола, ретинола и увеличения GSSG. Можно предположить, что врождённая предрасположенность к гипертонии снижает функциональные резервы организма, что может служить фактором риска дальнейшего прогрессирования заболевания. Таким образом, полученные 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 статистическое значимое увеличение уровня соединений с ненасыщенными двойными связями (в 1,3 раза), первичных – ДК (в 1,41 раза) и вторичных –

КД и СТ (в 1,33 раза) продуктов ПОЛ, при отсутствии изменений в содержании ТБК-активных продуктов, более низкие значения активности СОД (в 1,13 раза) и ретинола (в 1,21 раза), повышение уровня α -токоферола (в 1,45 раза) и значений GSSG (в 1,16 раза), при сниженном показателе GSH/GSSG (в 1,11 раза) у крыс НИСАГ в сравнении с WAG (Рисунок 11).

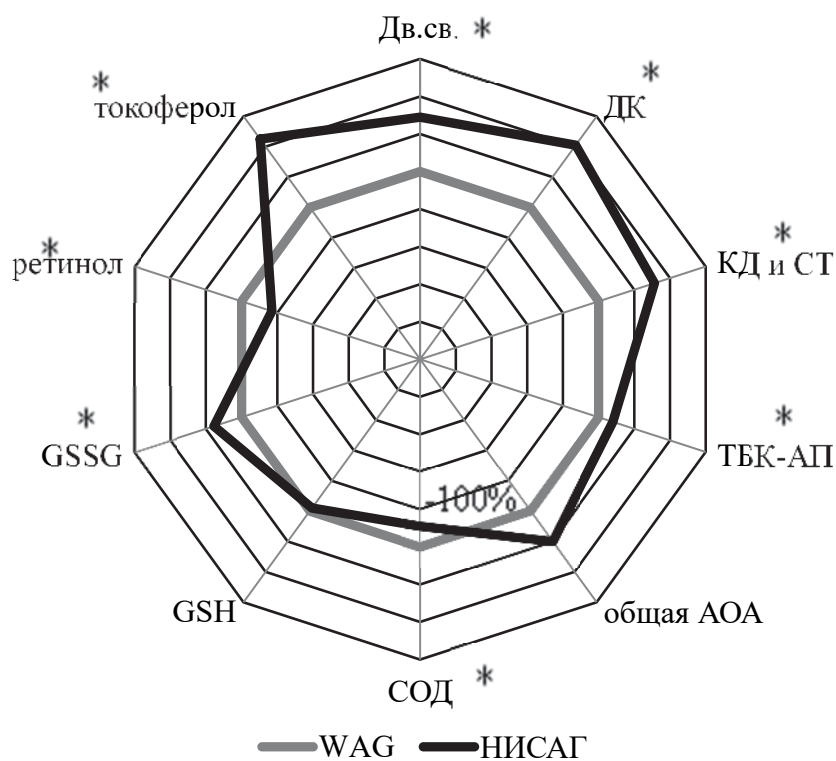


Рисунок 11 – Диаграмма изменений содержания параметров липопероксидации и компонентов системы АОЗ у крыс линии НИСАГ в сравнении с крысами линии WAG при режиме СПЖ (значения показателей линии WAG приняты за 100 %);

* – статистически значимые различия между группами

У крыс линии НИСАГ при использовании режима СПЖ обнаружено усиление липопероксидных реакций на начальных этапах, при отсутствии накопления конечных токсичных метаболитов. 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.

Морфологическая характеристика зубочелюстной системы у гипертензивных животных при моделировании различных режимов стрессорного воздействия

Исследования на данном этапе заключались в сравнительной оценке морфометрических показателей тканей зубочелюстной системы у гипертензивных животных (крысы НИСАГ) в сравнении с нормотензивными (крысы WAG) в экспериментальных условиях на дострессовом этапе, при остром стрессе (стадии стресс-реакции: тревога

и резистентность) и при хроническом стресс-воздействии (стресс повседневной жизни) (Рисунки 12–15).

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) и пульпы (в 1,27 раза) с менее значимым снижением показателя площади соединительной ткани периодонта (в 1,1 раза) и пульпы (в 1,09 раза) (Рисунок 12).



Рисунок 12 – Основные морфометрические показатели структурных тканей зубочелюстной системы у крыс линии НИСАГ в сравнении с крысами WAG в дострессовом периоде (значения показателей линии WAG приняты за 100 %);
* – статистически значимые различия между группами

Можно сказать, что различия в морфологических показателях периодонта и пульпы у нормотензивных и гипертензивных животных незначительны, за исключением характеристик сосудов у крыс НИСАГ, которые могут быть связаны с врождёнными характеристиками стресс-чувствительной линии.

Различия морфометрических показателей у животных двух линий на этапе тревоги касались двух показателей: увеличенного значения 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 13).



Рисунок 13 – 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 %); * – 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.

Анализ морфологических данных на этапе резистентности отличался большим разнообразием изменений у крыс линии НИСАГ в сравнении с WAG: повышенные уровни площадей сосудов периодонта (в 1,22 раза) и пульпы (в 1,12 раза), сниженные уровни показателя соединительной ткани периодонта (в 1,09 раза), увеличенные уровни толщины эндотелия сосудов периодонта (в 1,43 раза) и пульпы (в 1,38 раза) (Рисунок 14).

В целом выявленный ряд отличий в стадию резистентности может свидетельствовать о разнице постстрессового реагирования у крыс разных линий, при этом восстановление показателей у нормотензивных животных происходит в более быстром режиме, чем у крыс НИСАГ.

Изменение режима воздействия на СПЖ характеризовалось значимыми изменениями в показателях: площади сосудов периодонта (в 1,19 раза больше), толщины эндотелия сосудов периодонта (в 2,22 раза выше) и пульпы (в 2,01 раза выше), количества фибробластов (в 1,2 раза больше) и одонтобластов (в 1,17 раза меньше) у крыс линии НИСАГ в сравнении с крысами WAG (Рисунок 15).



Рисунок 14 – 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 %);

* – статистически значимые различия между групп



Рисунок 15 – 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 %);

* – статистически значимые различия между группами

Таким образом, режим СПЖ у крыс НИСАГ отличался увеличенными значениями толщины эндотелия сосудов, количеством фибробластов и сниженным уровнем

одонтобластов в сравнении с WAG. Данный факт может служить подтверждением более выраженной реакции на хроническое стрессовое воздействие у гипертензивных животных.

Направленность морфофункциональных структурных изменений в тканях пародонта у крыс разных линий была сходной, но выраженность нарушений была больше у гипертензивных крыс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённые нами исследования, а также анализ данных литературы позволили установить определённые патогенетические механизмы формирования коморбидных ассоциаций артериальной гипертензии и болезней зубочелюстной системы в подростковом возрасте (Рисунок 16).

Различные предрасполагающие факторы, в число которых входят генетическая предрасположенность, стрессовые, социально-экономические, поведенческие факторы и пр., способствуют развитию АГ у подростков. Постоянно действующие при АГ провоцирующие системные факторы (увеличенные значения среднесуточных уровней систолического, среднего и пульсового АД, уровня ДАД в дневное время, а также индексов гипертензивной нагрузки САД и ДАД в течение суток, высокая активность глюкокортикоидной функции надпочечников) влекут за собой изменения на локальном уровне, вследствие чего происходят изменения показателей региональной гемодинамики пародонтального комплекса, характеризующиеся снижением скорости кровотока, повышением тонуса сосудов и внутрисосудистого сопротивления, затруднением венозного оттока.

Развитие АГ сопровождается снижением неспецифической резистентности организма в виде увеличения содержания прооксидантных компонентов и снижения активности антиоксидантных факторов. Данные изменения имеют прямую корреляцию с параметрами регионального кровотока, в частности, устанавливаются патологические зависимости между продуктами липопероксидации и показателями, характеризующими снижение сосудистого кровотока, что может выступать провоцирующим фактором дальнейших расстройств гемодинамики микроциркуляторного русла тканей пародонта. Таким образом, у подростков с АГ развиваются функциональные нарушения пародонтального комплекса.

Исследование гипертензивных крыс линии НИСАГ соответствующего подросткам возраста, в том числе при различных режимах стрессового воздействия, подтвердило развитие реакций окислительного стресса у животных данной линии в дострессовом периоде и при моделировании острого стресса, с включением компенсаторных механизмов при хроническом стресс-воздействии. Морфологические изменения в тканях пародонта у гипертензивных животных в зависимости от режима воздействия имеют сходную с нормотензивными животными направленность, с более высокой интенсивностью реакций у крыс НИСАГ. Так, при остром стрессе отмечается значительное увеличение площади сосудов периодонта, снижение площади соединительной ткани данного компонента. При этом режим хронического стресса отличался изменениями площади пародонта, увеличением толщины эндотелиального слоя сосудов, развитием фиброматоза и резким снижением площади, занимаемой одонтобластами. Таким образом, благодаря экспериментальному исследованию нами были отмечены морфологические нарушения в пародонтальном комплексе при АГ.

Совокупные морфофункциональные нарушения пародонтального комплекса при АГ в подростковом возрасте могут характеризовать наличие стойких коморбидных ассоциаций системного патологического состояния – АГ и заболеваний зубочелюстной системы.

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 (V_{as}), снижение уровня пульсового давления (PS), а также увеличение значений индекса Пурсело (RI). Наличие пародонтита у подростков с АГ характеризуется увеличением уровня V_{as} , 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 – α -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 α -токоферола и ретинола 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.

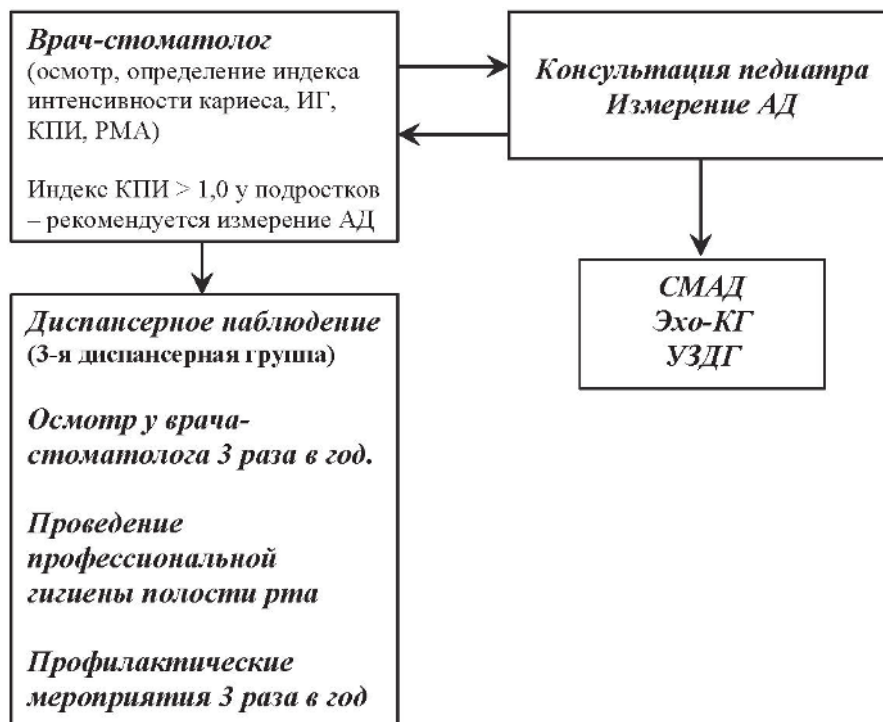
7. Моделирование стресс-реакции в эксперименте у гипертензивных крыс линии НИСАГ в сравнении с линией WAG сопровождается изменениями в системе липопероксидации – антиоксидантной защиты в виде увеличения значений соединений с ненасыщенными двойными связями и содержания ТБК-активных продуктов ПОЛ; снижения уровней КД и СТ, α -токоферола и ретинола – в стадию тревоги; повышения значений ТБК-активных продуктов ПОЛ, сниженной активности СОД, уровней α -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 α -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 периодонта и снижение значений площади его соединительной ткани в стадию тревоги; повышение площадей сосудов периодонта и пульпы, увеличение толщины эндотелия сосудов периодонта 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



1. При обращении подростка к врачу-педиатру по поводу повышения артериального давления необходимо проведение комплексного обследования, в том числе направление к врачу-стоматологу.

2. В программу клинического стоматологического обследования подростков необходимо включить определение пародонтальных индексов и оценку гигиенического состояния полости рта;

3. Учитывая то, что связь между уровнем АД и состоянием пародонта формируется до появления ярких клинических проявлений пародонтального воспаления, следует акцентировать внимание на мероприятиях, снижающих риск его развития. Проводиться индивидуально подбор основных и дополнительных средств по гигиеническому уходу за полостью рта. Индивидуальное обучение чистки зубов, контролируемая чистка зубов. Учитывая нарушения ПОЛ – АОЗ может быть полезна терапия антиоксидантами.

4. 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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. Изменение параметров системы липопероксидации – антиоксидантной защиты у крыс линии WAG под действием иммобилизационного стресса / Л. И. Колесникова, **Л. Р. Колесникова**, М. А. Даренская [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14, № 1-2. – С. 199–203. (**Scopus**)
2. Метод хемилюминесценции в изучении процессов липопероксидации при артериальной гипертензии и стрессе / А. С. Бричагина, М. И. Долгих, **Л. Р. Колесникова** [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 133–137.
3. Сравнительный анализ морфологии зубочелюстной системы при хроническом стрессе у нормотензивных и гипертензивных крыс / **Л. Р. Колесникова**, М. А. Даренская, Л. И. Колесникова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т. 167, № 1. – С. 10–13.
4. Changes in the periodontium and pulp in ISIAH rats caused by stress exposures in different modes / **L. R. Kolesnikova**, М. А. Darenskaya, L. I. Kolesnikova [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2019. – Vol. 166 (6). – P. 722–772. (**Web of Science**)
5. Comparison of reactivity of the lipid peroxidation-antioxidant defense system in normal and hypertensive rats at different stages of stress-reaction / L. I. Kolesnikova, **L. R. Kolesnikova**, М. А. Darenskaya [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2019. – Vol. 166 (5). – P. 613–616. (**Web of Science**)
6. Valuation of lipid peroxidation-antioxidant defense system depending on the stage of stress reaction in hypertensive ISIAH rats / L. I. Kolesnikova, **L. R. Kolesnikova**, М. А. Darenskaya [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2019. – Vol. 166 (5). – P. 610–612. (**Web of Science**)
7. Изменения периодонта и пульпы крыс линии НИСАГ при различных режимах стресс-воздействия / **Л. Р. Колесникова**, М. А. Даренская, Л. И. Колесникова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – Т. 166, № 12. – 2018. – С. 680–683.
8. **Колесникова, Л. Р.** Стресс-индуцированные изменения жизнедеятельности организма / Л. Р. Колесникова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – Т. 17, № 4. – 2018. – С. 30–36.
9. Оценка системы липопероксидации-антиоксидантной защиты в зависимости от стадии стресс-реакции у гипертензивной линии крыс НИСАГ / Л. И. Колесникова, **Л. Р. Колесникова**, М. А. Даренская [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – Т. 166, № 11. – 2018. – С. 551–554.
10. Сравнение реактивности системы липопероксидации-антиоксидантной защиты у нормотензивных и гипертензивных крыс в разные стадии стресс-реакции / Л. И. Колесникова, **Л. Р. Колесникова**, М. А. Даренская [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – Т. 166, № 11. – 2018. – С. 555–558.
11. Стоматологическое здоровье подростков с артериальной гипертензией: обоснование рациональных подходов к профилактике с использованием глицерофосфата кальция и хлорида магния / **Л. Р. Колесникова**, А. В. Погодина, М. В. Федотова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 6. – С. 98–102. (**Scopus**)

12. Coupling of lipoperoxidation reactions with changes in arterial blood pressure in hypertensive ISIAH rats under conditions of chronic stress / L. I. Kolesnikova, L. V. Rychkova, **L. R. Kolesnikova** [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – Vol. 164 (6). – 2018. – P. 712–715. (**Web of Science**)
13. Lipid peroxidation parameters in different stages of stress-reaction at the inherited stress-induced arterial hypertension rats / M. Darenskaya, **L. R. Kolesnikova**, L. V. Rychkova [et al.] // *Free Radical Biology & Medicine*. – 2018. – Vol. 128 (S1). – P. S116–S117. (**Web of Science**)
14. Metabolism and physiological functions adjustment of the organism under stress influence / **L. R. Kolesnikova**, O. A. Makarova, L. V. Natyaganova [et al.] // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2018. – Vol. 3 (6). – P. 15–22.
15. Oxidative stress parameters and state of regional periodontal blood flow in adolescents with arterial hypertension and periodontal diseases / **L. R. Kolesnikova**, M. Darenskaya, L. Rychkova [et al.] // *International Journal of Biomedicine*. – Vol. 8 (4). – 2018. – P. 301–305.
16. Клиническая оценка эффективности применения терпеносодержащего препарата в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита / М. В. Дударь, О. И. Тирская, В. Д. Молоков, Т. К. Шкавро, **Л. Р. Колесникова** // *Acta biomedical scientifica*. – Т. 2, № 5-2. – 2017. – С. 133–136.
17. **Колесникова, Л. Р.** Комплексный подход к профилактике основных стоматологических заболеваний у подростков с артериальной гипертензией глицерофосфатом кальция и хлоридом магния / **Л. Р. Колесникова**, М. В. Федотова, Л. В. Натяганова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2017. – Т. 62, № 2. – С. 94–98. (**Scopus**)
18. Окислительный стресс как один из механизмов снижения всасывания глюкозы в условиях иммобилизационного стресса / Л. И. Колесникова, С. И. Колесников, Л. И. Корытов, М. И. Сусликова, М. А. Даренская, Л. А. Гребенкина, **Л. Р. Колесникова** // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2017. – Т. 164, № 8. – С. 156–159.
19. Сопряжённость реакций липопероксидации с изменениями артериального давления у гипертензивной линии крыс НИСАГ в условиях хронического стресса / Л. И. Колесникова, Л. В. Рычкова, **Л. Р. Колесникова** [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – Т. 164, № 12. – 2017. – С. 677–680.
20. Oxidative stress as a mechanisms of reduced glucose absorption under conditions of immobilization stress / L. I. Kolesnikova, S. I. Kolesnikov, L. I. Koritov, M. I. Suslikova, M. A. Darenskaya, L. A. Grebenkina, **L. R. Kolesnikova** // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2017. – Vol. 164 (2). – P. 132–135. (**Scopus**)
21. Взаимосвязь артериальной гипертензии и степени активности кариозного процесса у детей / **Л. Р. Колесникова**, В. В. Долгих, Л. И. Колесникова [и др.] // *Стоматология*. – 2016. – Т. 95, № 2. – С. 26–29. (**Scopus**)
22. **Колесникова, Л. Р.** Сравнительный анализ стоматологических показателей у детей и подростков с артериальной гипертензией / **Л. Р. Колесникова**, Л. В. Натяганова, Т. К. Шкавро // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. – 2016. – Т. 1, № 5 (111). – С. 26–29.
23. Особенности антиоксидантного статуса подростков с артериальной гипертензией / Л. В. Натяганова, Е. В. Осипова, О. А. Гаврилова, М. И. Долгих, **Л. Р. Колесникова** // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. – 2016. – Т. 1, № 3 (109), Ч. 2. – С. 46–49.

24. Колесникова, Л. Р. Артериальная гипертензия и стоматологическое здоровье у детей и подростков (обзор литературы) / Л. Р. Колесникова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2015. – № 3 (103). – С. 94–99.

25. Колесникова, Л. Р. Результаты обследования гигиенического состояния полости рта и тканей пародонта у детей и подростков г. Иркутска / Л. Р. Колесникова, Л. В. Натяганова, И. Н. Гутник // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2015. – № 5 (105). – С. 17–20.

26. Ассоциация эссенциальной артериальной гипертензии и кариеса у детей: системный ответ фосфорно-кальциевого метаболизма / Л. Р. Колесникова, Б. Я. Власов, Л. В. Натяганова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10 (Ч. 4). – С. 675–678

27. Основные факторы риска развития эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков / В. В. Долгих, Л. Р. Колесникова, Л. В. Натяганова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5; URL: <http://www.science-education.ru/119-15120>

28. Использование многофакторного дискриминантного анализа для прогноза возникновения артериальной гипертензии у подростков / Л. В. Натяганова, Е. В. Осипова, В. В. Долгих, Л. Р. Колесникова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014. – № 2 (96). – С. 67–70.

29. Натяганова, Л. В. Оценка системы липопероксидации – антиоксидантной защиты у детей с эссенциальной артериальной гипертензией методами спектро-фотометрии и хемилюминесценции / Л. В. Натяганова, О. А. Гаврилова, Л. Р. Колесникова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014. – № 5 (99). – С. 56–59.

30. Показатель «двойные связи» системы липопероксидации плазмы крови как индикатор степени кариозного процесса у детей при эссенциальной артериальной гипертензии / Л. Р. Колесникова, В. В. Долгих, Б. Я. Власов [и др.] // Фундаментальные исследования. – № 7 (Ч. 3). – 2014. – С. 522–525.

31. Выявление пародонтопатогенных микроорганизмов у пациентов с диагнозом эссенциальная артериальная гипертензия методом ПЦР / В. В. Долгих, Д. В. Кулеш, Л. Р. Колесникова [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 5. – № 1 (87). – С. 44–46.

32. Стоматологический статус у детей с диагнозом эссенциальная артериальная гипертензия / В. В. Долгих, Л. Р. Колесникова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 5. – С. 29–30.)

Публикации в иных изданиях

33. Взаимосвязь функционального состояния сосудов пародонта и некоторых показателей пероксидации липидов и антиоксидантной защиты у детей с артериальной гипертензией / Л. Р. Колесникова, Л. В. Натяганова, Л. И. Колесникова [и др.] // Современные проблемы системной регуляции физиологических функций: материалы конференции. – 2015. – С. 325–328.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АОА – антиокислительная активность
АОЗ – антиоксидантная защита
ДАД – диастолическое артериальное давление
Дв. св. – двойные связи
ДК – диеновые конъюгаты
ИВГ – индекс времени гипертензии
ИГ – индекс гигиены
ИМТ – индекс массы тела
КД-СТ – кетодиены и сопряжённые триены
КПИ – комплексный периодонтальный индекс
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
ТБК – тиобарбитуровая кислота
ТБК-активные продукты – вторичные продукты ПОЛ, реагирующие с ТБК
ТГ – триглицериды
ХС – холестерин
ЧСС – частота сердечных сокращений
GSH – глутатион восстановленный
GSSG – глутатион окисленный
РМА – индекс гингивита (папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс)
SDS (Standard Deviation Score) – число стандартных отклонений

Подписано в печать 7.06.2019. Бумага офсетная. Формат 60×84¹/₁₆.
Гарнитура Таймс. Усл. печ. л. 2,0
Тираж 100 экз. Заказ № 028-19.

РИО ИНЦХТ
(Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. 29-03-37. E-mail: arleon58@gmail.com)