

*На правах рукописи*

**Кубанова Альбина Борисовна**

**Морфологическая характеристика твёрдых тканей зубов на фоне  
гипотиреоза**

14.03.02 – патологическая анатомия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Волгоград – 2019**

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Боташева Валентина Салиховна**

**Официальные оппоненты:**

**Мозеров Сергей Алексеевич**

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой морфологии Обнинского института атомной энергетики – филиала федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

**Орлинская Наталья Юрьевна**

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:**

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет», Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург.

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной научной библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; <http://www.volgmed.ru/ru/dsovet/thesis/865/>)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Григорьева Наталья Владимировна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** В последние годы отмечается увеличение частоты заболеваний щитовидной железы [Касаткина Э. П., 2006; Storza N. et al., 2017]. Это связано с недостатком йода в воде, отсутствием профилактических мероприятий йоддефицита, загрязнением окружающей среды радиоактивными отходами [Хмельницкий О. К., 2002].

Йоддефицитные заболевания являются глобальной проблемой современности. Каждый пятый житель планеты испытывает недостаток йода в организме, у 40 млн человек имеется крайняя умственная отсталость [Джатдоева Ф. А. и др., 2005]. Наиболее частым проявлением йодной недостаточности является зобная эндемия, гипотиреоз и кретинизм [Jepsen S. et al., 2017]. Гипотиреоз – это синдром, для которого характерно снижение уровня тиреоидных гормонов, вызывающее обменные сдвиги и нарушение функции различных органов и систем. Первичный гипотиреоз развивается при хроническом аутоиммунном тиреоидите, тиреоидэктомии, терапии радиоактивным  $I^{131}$ , аплазии и дисплазии щитовидной железы, при остром и подостром тиреоидите [Storza N. et al., 2017]. Дефицит тиреоидных гормонов сопровождается многообразными клиническими и морфологическими проявлениями: кардиологические, респираторные, неврологические, гастроэнтерологические, гематологические, стоматологические. Стоматологические проявления характеризуются поражением пародонтальных тканей, твердых тканей зубов, уменьшением содержания слюны [Петунина Н.А., 2007; Галенко-Ярошевский П.А. и др., 2001; Дедов И.И., Мельниченко Г. А., 2012; Павлова Т. В. и др., 2014; Beriashvili S. et al., 2016; Городецкая И.В., Масюк Н. Ю., 2017]. Дефицит тиреоидных гормонов приводит к тяжелым метаболическим нарушениям, в частности к прогрессированию кариозного поражения [Петунина Н. А., 2005].

Тиреоидные гормоны трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4) контролируют основной обмен. Недостаток гормонов щитовидной железы приводит к возникновению гипотиреоза. При этом нарушаются все виды обмена веществ:

белковый, липидный, минеральный, нарушается рост и развитие организма, а также функционирование всех органов и систем [Калоева А. А., Олейников Н.Г., 2012].

Анализ литературных источников показал, что имеются сведения о поражениях зубов, челюстных костей, пародонта при гипотиреозе, однако эти сведения малочисленные, разрозненные и касаются, преимущественно, клинических проявлений [Berishvili S. et al., 2016]. Морфологические изменения в твердых тканях изучены недостаточно, не описаны характер и динамика структурных изменений зуба при гипотиреозе, а также структурные особенности кариозного поражения у больных гипотиреозом.

**Степень разработанности темы исследования.** В последние годы появились данные о морфологических изменениях при гипотиреозе у экспериментальных животных в виде усиления выраженности пародонтита, развитии остеопороза челюстных костей [Оганян А.В., 2010; Оганян А.В. и др., 2007], а также развитии атрофии паренхимы больших слюнных желез [de Jesus V.C. et al., 2015], что свидетельствует о развитии комплексных воспалительных процессов в пародонте, слизистой оболочке и других органах ротовой полости.

Дисфункция щитовидной железы способствует развитию и распространению кариеса, изменению минерализации твердых тканей зубов, патологии пародонта [Berishvili S. et al., 2016]. Отмечено, что у женщин 18-50 лет в эмали интактных зубов обнаруживается увеличение диаметра эмалевых призм при гипотиреозе [Пешкова Э.К., 2016], а также утолщение, разрыхление, нарушение формы эмалевых призм и деформация дентина с разрушением канальцев в очагах кариеса при гипотиреозе [Павлова Т. В. и др., 2014; Пешкова Э.К., 2016], однако характер морфологических изменений при первичном гипотиреозе в стадии компенсации при заместительной гормональной терапии и применении антиоксидантов остается малоизученным.

Таким образом, динамика структурных изменений в твердых тканях зубов при экспериментальном моделировании гипотиреоза и характер кариозного

поражения твердых тканей зубов при гипотиреозе и на фоне заместительной терапии с использованием антиоксидантов остаются малоизученными.

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

### **Задачи исследования**

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

### **Научная новизна исследования**

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

Впервые при исследовании состояния эмали зубов крыс при гипотиреозе методом атомно-силовой сканирующей зондовой микроскопии выявлено нарушение рельефа эмалевых призм, наличие очагов размягчения, деминерализации, деформации и распада.

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

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты проведенного экспериментального исследования существенно расширяют представления о характере структурных изменений твердых тканей зубов крысы в различные сроки при моделировании гипотиреоза и могут быть использованы при разработке способов фармакокоррекции и для поиска новых веществ, способствующих снижению выраженности патологических процессов.

Полученные результаты морфологического исследования твердых тканей зуба могут быть использованы в работе патолого-анатомических отделений лечебных учреждений для диагностики гипотиреоидных одонтопатий.

Результаты исследования операционного материала носят перспективный характер и могут быть использованы для диагностики патологических изменений в твердых тканях постоянных зубов при субклиническом течении первичного гипотиреоза и применении антиоксидантов.

### **Методология и методы исследования**

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

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

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

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

удалены по ортодонтическим и пародонтологическим показаниям, фиксировались в 10% забуференном растворе нейтрального формалина, затем проводили декальцинацию, проводку, изготовление парафиновых срезов толщиной 5-7 мкм и их окраску описанным выше стандартным способом.

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

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

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

2. Распространённость дистрофических и атрофических изменений в твёрдых тканях зуба крыс менее выражена при гипотиреозе и применении антиоксидантов, начальные признаки структурных изменений в твёрдых тканях зуба появляются позже, на 35-е сутки.

3. При сравнительной характеристике структурных изменений постоянных зубов при кариесе у больных с субклиническим течением первичного гипотиреоза в эмали отмечаются очаги размягчения, признаки



распада межпризменного вещества, в дентине обнаруживаются дистрофические и деструктивные изменения, очаги деминерализации, формирование полостей. Индуцированный патоморфоз кариеса при гипотиреозе и применении антиоксидантов характеризуется уменьшением степени деструктивных изменений в твердых тканях зуба, сохранением целостности органической матрицы и эмалево-дентинной границы.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

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

### **Публикация по теме работы**

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 4 в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, по научным специальностям и соответствующим им отраслям науки.

### **Объем и структура диссертации.**

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

### **Внедрение результатов исследования**

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

### **Личный вклад**

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

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Работа выполнена на экспериментальном и операционном материале. Эксперимент проведен на белых половозрелых крысах - самцах линии Вистар, массой 250-300 г. Для экспериментального моделирования гипотиреоза на лабораторных животных производили операцию тотальной тиреоидэктомии (108 крыс). Из них 36 крыс - I экспериментальная группа, 36 крыс (II экспериментальная группа), которым в послеоперационном периоде вводили антиоксидант альфа-токоферол, 36 крыс (III экспериментальная группа),

которым в послеоперационном периоде вводили антиоксидант мексидол. В качестве контроля использовали 36 крыс. Подопытные лабораторные животные были разделены на 3 группы.

Антиоксидант альфа-токоферол ацетат вводили в дозе 10 мг на 1 кг массы тела внутримышечно, мексидола в дозе 25 мг на 1 кг массы тела внутримышечно. Для гистологического исследования проводили забор зубов крыс. Зубы фиксировали в 10% забуференном растворе нейтрального формалина, затем проводили декальцинацию трихлоруксусной кислотой. Из парафиновых блоков готовили срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизон, толуидиновым синим, по Маллори в модификации Гейденгайна, проводили ШИК-реакцию для гистохимической идентификации углеводов.

Проведено исследование рельефа поверхности зубов крыс с использованием сканирующего зондового микроскопа Nanoeducator II (НТ-МДТ, Россия). Проведено патогистологическое исследование операционного материала зубов, полученного у 78 больных с кариесом. Женщины составили 42 человека (53,8%), мужчины – 36 человек (46,2%). Возраст больных колебался от 21 года до 50 лет, средний возраст составил  $37,9 \pm 0,03$ .

Операционный материал разделён на 3 группы: I группу (группа сравнения) 26 зубов, удалённых по поводу кариеса без гипотиреоза, II группу составили 26 зубов, удалённых по поводу кариеса у больных с гипотиреозом, III группу составили 26 зубов, удалённых по поводу кариеса у больных с гипотиреозом и комплексным лечением с применением антиоксидантов (Таблица 1).

**Таблица 1. Распределение операционного материала по группам.**

|                    | I группа    | II группа   | III группа  | Всего      |
|--------------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| Количество случаев | 26<br>33,3% | 26<br>33,3% | 26<br>33,3% | 78<br>100% |

При проведении исследования соблюдались этические принципы, обозначенные Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (1964). Первичный гипотиреоз устанавливался врачом-эндокринологом

согласно диагностическому алгоритму, определению уровня гормонов: тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина ( $T_4$ ), полученным данным клинического исследования, УЗИ. В качестве антиоксидантов использовали альфа-токоферол в дозе 10 мг в сутки и мексидол в дозе 600 мг в сутки. Курс лечения составил 30 дней. Проводили отбор зубов больных с кариесом на фоне гипотиреоза. Подбор пациентов гипотиреозом осуществляли согласно критериям включения и исключения. Критерии включения: возраст больных от 21 года до 50 лет, диагноз первичный гипотиреоз (субклиническое течение, заместительная терапия), длительность течения заболевания не менее 1-го года. Критерии исключения – возраст больных младше 21 года и старше 50 лет, наличие эндокринной патологии, исключая первичный гипотиреоз.

Проведено комплексное морфометрическое исследование гистологических микропрепаратов зубов. Проводили микрофотосъемку гистологических микропрепаратов с помощью микроскопа Leica DM 1000, фотодокументирование осуществляли цифровой камерой DFC 420 с программным обеспечением ImageScore M. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ: Statistica 6 (StatSoft Inc., США). В зависимости от характера данных использовали ранговый однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса в сочетании с критериями Дана (множественные сравнения для выборок разного объема); непараметрический U- критерий Манна-Уитни. С поправкой Шапиро-Уилка. Статистически значимыми расценивались изменения при  $p < 0,05$ , рассчитывали 95% доверительный интервал d - Коэна.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.**

**Анализ экспериментального материала.** При определении уровня тиреоидных гормонов в крови крыс выявлено, что при гипотиреозе происходит понижение уровня  $T_4$  в сыворотке крови крыс до  $3,4 \pm 0,04$  ммоль/л (норма  $19,7 \pm 0,03$  ммоль/л). Уровень гормона трийодтиронина ( $T_3$ ) понижается в крови крыс при экспериментальном гипотиреозе до  $2,7 \pm 0,03$  ммоль/л (в норме

9,5±0,02 ммоль/л). ТТГ при гипотиреозе в крови у крыс достоверно повышается до 0,3±0,01ммоль/л (в норме 0,1±0,02 ммоль/л) (Таблица 2).

**Таблица 2. Показатели уровня тиреоидных гормонов в крови крыс при экспериментальном гипотиреозе в динамике**

| Виды<br>Гормонов             | Сроки эксперимента (сутки) |               |                |                |                |                |               |
|------------------------------|----------------------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|
|                              | Контроль                   | 7-е           | 14-е           | 21-е           | 28-е           | 35-е           | 60-е          |
| Тироксин (Т4)                | 19,7±<br>0,03              | 17,5±0<br>,02 | 11,4±<br>0,04* | 7,2±<br>0,03*  | 6,5±<br>0,02*  | 4,2±<br>0,03*  | 3,4±<br>0,04* |
| Трийодти-<br>ронин (Т3)      | 9,5±<br>0,02               | 8,6±<br>0,01  | 6,2±<br>0,03*  | 4,7±<br>0,02*  | 3,6±<br>0,03*  | 3,0±<br>0,02*  | 2,7±<br>0,03* |
| Тиреотропный<br>гормон (ТТГ) | 0,1±<br>0,02               | 0,14±0<br>,01 | 0,18±<br>0,04* | 0,21±<br>0,03* | 0,25±<br>0,01* | 0,28±<br>0,02* | 0,3±<br>0,01* |

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

**Динамика патологоанатомических изменений в твердых тканях зуба при экспериментальном гипотиреозе.** При морфометрическом исследовании зубов животных контрольной группы было определено, что толщина эмали составила 3500±3,6мкм, толщина дентина 614,2±27,5мкм, предентина – 26,92±1,1мкм, пульпы 925, 8±38,33мкм, ширина просвета дентинных канальцев 4,717±0,07 мкм, толщина цемента 204,7±9,2мкм (Таблица 3).

На 7-е и 14-е сутки эксперимента в пульпе зуба выявлены гемодинамические нарушения и отек. На 14-е сутки в одонтоблестах обнаружена гидропическая дистрофия, отмечается уменьшение толщины эмали, дентина, цемента, предентина и пульпы (Таблица 3). На 21-е сутки в эмали зуба между призмами появляются очажки распада межпризменного вещества. В предентине отмечается стертость рисунка, просветы дентинных канальцев местами расширены. В цитоплазме одонтобластов определяются многочисленные вакуоли. В цементе зуба обнаружены мелкие участки начинающегося цементолиза. В клеточном цементе обнаружены признаки гидропической дистрофии цемтоцитов. В пульпе зуба определяется распространенный умеренный отек, отмечается уменьшение толщины эмали, дентина, цемента, предентина и пульпы (Таблица 3).

**Таблица 3. Показатели морфометрического исследования зубов крыс  
I экспериментальной группы**

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

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

На 28-е сутки обнаружены признаки деминерализации и распада межпризменного вещества. Отмечается вакуолизация, сморщивание и дистрофические изменения эмалевых призм. В дентине отмечается расширение канальцев, распад основного вещества с образованием щелей между канальцами. В цитоплазме одонтобластов обнаружены многочисленные вакуоли. В цементе определяются участки истончения. Цементциты с дистрофическими изменениями. В пульпе зуба наблюдается диффузное полнокровие и отек. При морфометрическом исследовании отмечается уменьшение толщина эмали, дентина, цемента, предентина и пульпы (Таблица 3). На 35-е сутки в эмали отмечается усиление интенсивности дистрофических и деструктивных изменений. На поверхности эмали определяются мелкие дефекты типа эрозий. В дентине канальцы резко расширены, определяются очаги деминерализации, выраженная дистрофия, атрофия, деформация одонтобластов, значительное разрушение цемента, отмечается уменьшение

толщины эмали, дентина, цемента, предентина и пульпы (Таблица 3). На 60-е сутки в твердых тканях зуба развиваются тяжелые деструктивные изменения. В эмали усиливаются процессы деминерализации, увеличивается количество и размеры эрозии, в дентине появляются крупные очаги деминерализации. В цементе обнаружены явления цементолиза. При морфометрическом исследовании отмечается уменьшение толщины эмали, дентина, цемента, предентина и пульпы.

**Результаты исследования эмали зуба крысы в норме и при экспериментальном гипотиреозе методом атомно-силовой сканирующей зондовой микроскопии.** В контрольной группе рельеф поверхности эмали ровный, площадь сканирования составляет 100x100 мкм, перепад высот 0-1 мкм, поверхность однотипная. В I экспериментальной группе рельеф эмалевых призм неровный, бугристый с наличием множественных шиповидных образований, плотных платформ. Диаметр образования от 1,3 до 1,5 мкм, имеются лакуны 10 мкм в диаметре, перепад высот менее 4 мкм. Во II экспериментальной группе на 7-е и 14-е сутки изменения рельефа, топографии и плотности эмалевых призм не выявлены. Начальные признаки повреждения эмалевых призм выявлены на 21-е сутки. Поверхность призм мелкобугристая с наличием мелких бугорков, возвышений и небольших шиповатых образований. Определяются участки пониженной плотности в виде светлых очагов. Перепад высот менее 4 мкм, на 60-е сутки аналогичные изменения. В III экспериментальной группе с применением мексидола через 7-е, 14-е и 21-е сутки изменения рельефа, топографии и плотности эмалевых призм не обнаружены. Первые признаки повреждения эмалевых призм выявлены на 28 сутки. Рельеф среза неровный, поверхность мелкобугристая. На 35-е сутки обнаружены изменения рельефа и плотности эмалевых призм. Имеются участки пониженной плотности, мелкие возвышения, и шиповатые образования. На 60-е сутки описанные выше изменения сохраняются.

**Динамика патологоанатомических изменений в твердых тканях зуба при экспериментальном гипотиреозе при фармакологической коррекции с**

**использованием антиоксиданта альфа-токоферола.** На 7-е и 14-е сутки эксперимента у крыс II экспериментальной группы в твердых тканях зуба патоморфологические изменения не выявлены. В пульпе зуба отмечается слабо выраженное полнокровие отдельных вен. Морфометрические показатели представлены в таблице (Таблица 4).

**Таблица 4. Показатели морфометрического исследования зубов крыс II экспериментальной группы**

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

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

На 21-е сутки патоморфологические изменения в слое одонтобластов впервые выявлены признаки начинающейся белковой гидропической дистрофии. При морфометрическом исследовании отмечается уменьшение толщины эмали, дентина, цемента, предентина и пульпы (Таблица 4). На 28-е сутки в эмали отмечается частичная деформация эмалевых призм. В эти сроки в дентине выявлены отдельные каналцы с расширенным просветом. Под слоем одонтобластов местами накапливается отечная жидкость. Гидропическая дистрофия распространяется на весь слой одонтобластов. В цементе зуба встречаются участки просветления. В цементах выявлены признаки гидропической дистрофии. В пульпе зуба наблюдается диффузный отек. При



морфометрическом исследовании отмечается уменьшение толщины эмали, дентина, цемента, предентина и пульпы (Таблица 4).

На 35-е сутки отмечается сморщивание и деформация эмалевых призм. В дентине развиваются деструктивные изменения. Одонтобласты подвергаются гидропической и баллонной дистрофии. В эти сроки в цементе зуба появляются светлые очаги за счет лизиса и резорбции цемента. В цементоцитах отмечается усиление дистрофических изменений. На 60-сутки усиливаются дистрофические изменения в твёрдых тканях зуба. В пульпе зуба развивается распространенный интенсивный отек и образуются полости. Эти указанные процессы развиваются позже, чем в I экспериментальной группы на 7-10 суток. Изменения носят очаговый характер, они менее интенсивные. При морфометрическом исследовании отмечается уменьшение толщины эмали, дентина, цемента, предентина и пульпы (Таблица 4).

Анализ полученных данных показал, что при экспериментальном гипотиреозе с применением альфа-токоферола отмечается уменьшение площади одонтобластов до  $126,0 \pm 00,3 \text{ мкм}^2$  (контроль  $180,0 \pm 0,03 \text{ мкм}^2$ ), уменьшается площадь их ядер до  $15,4 \pm 0,03 \text{ мкм}^2$  (контроль  $17,0 \pm 0,05 \text{ мкм}^2$ ).

**Динамика патологоанатомических изменений в твердых тканях зуба при экспериментальном гипотиреозе при фармакологической коррекции с использованием антиоксиданта мексидола.** На 7-е, 14-е, 21-е сутки структурные изменения в твёрдых тканях зуба не обнаружены. На 28-е сутки в цитоплазме одонтобластов обнаружены вакуоли. При морфометрическом исследовании отмечается уменьшение толщины эмали, дентина, цемента, предентина и пульпы (Таблица 5).

На 35-е сутки в эмали обнаружены признаки распада межпризменного вещества. В дентине отмечается расширение отдельных канальцев, отёк и набухание отростков одонтобластов. В цементе зуба развиваются дистрофические изменения и очажки цементолиза. В пульпе развивается резко выраженный отёк. Отмечается уменьшение толщины эмали, дентина, цемента, предентина и пульпы (Таблица 5). На 60-е сутки в эмали обнаружены

дистрофические изменения, выраженная стертость рисунка. В дентине наблюдается расширение канальцев. Под слоем одонтобластов накапливается отёчная жидкость, происходит атрофия и деформация клеток. В цементе возникают многочисленные очаги лизиса. Отмечается уменьшение толщины эмали, дентина, цемента, предентина и пульпы (Таблица 5).

**Таблица 5. Показатели морфометрического исследования зубов крыс III экспериментальной группы.**

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

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

#### **Анализ операционного материала зубов больных кариесом.**

Операционный материал представлен зубами, полученными у 78 больных кариесом на фоне первичного гипотиреоза, обусловленного патологией щитовидной железы. Из них зубы, удаленные у лиц мужского пола составили 36 (46,2%) случаев, у лиц женского пола - 42 (53,8%) случая. По возрасту материал распределили следующим образом: в возрасте 21-30 лет обнаружено 32,0%, 31-40 лет-23,1% и в возрасте 41-50 лет 44,9%.

**Морфологические изменения твёрдых тканей зуба при кариесе на фоне гипотиреоза.** В I группу (группа сравнения) включены срезы зубов,

удалённых у 26 больных с кариесом, но без гипотиреоза. В эмали и дентине выявлены очаги деструкции. В сохранившихся участках эмали и дентина уменьшается резистентность, отмечается прогрессирование кариеса. При всех стадиях кариеса возникают реактивные изменения в пульпе зуба. В одонтоблестах определяются признаки гидропической дистрофии и атрофии.

Во II группу операционного материала включены образцы зубов, полученных от 26 пациентов с диагнозом гипотиреоз. При морфологическом исследовании выявлены, участки с полностью разрушенной эмалью и значительной частью дентина. При этом между кариозной полостью и пульпой определяется узкая полоска дентина. Кариозная полость во II группе операционного материала значительно больше, чем в I группе. Реактивные изменения при глубоком кариесе хорошо выражены и проявляются отложениями солей извести в дентинных канальцах, реминерализацией, образованием заместительного дентина.

**Патоморфологические изменения тканей зуба при кариесе на фоне гипотиреоза с применением антиоксидантов.** В III группе операционного материала воспалительный процесс менее выражен, чем в I группе. Участок размягчения представлен гомогенными массами. На границе дентина с полостью зуба образуются участки повышенной минерализации. Толщина этих участков меньше, чем в I группе. Вокруг описанных участков наблюдается деминерализация. Отдельные одонтобласты подвергаются дистрофическим изменениям, в их цитоплазме накапливаются вакуоли, степень дистрофии менее выражена.

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

## Выводы

1. Гистологические изменения в твердых тканях зубов лабораторных животных при экспериментальном гипотиреозе характеризуются стертойостью рисунка эмали, распадом межпризменного вещества, образованием щелей, деформацией эмалевых призм, образованием дефектов в эмали. В дентине наблюдается расширение дентинных канальцев, образование щелей в интертубулярном дентине. В цементе наблюдается истончение, цементоллиз, образование полостей. Наиболее выраженные изменения морфометрических параметров при моделировании гипотиреоза обнаружены на 60 сутки эксперимента и характеризуются уменьшением толщины эмали по сравнению с контролем на 39,1%; толщины дентина - на 45,6%; толщины преддентина - на 49,5%; ширины просвета дентинных канальцев на 46,5%.

2. В твердых тканях зубов лабораторных животных с экспериментальным гипотиреозом после применения антиоксидантов альфа-токоферола и мексидола значительно уменьшается степень дистрофических и атрофических изменений эмали, дентина и цемента. Деструктивные изменения в твердых тканях зубов крыс не выявлены. При морфометрическом исследовании обнаружено значимое уменьшение толщины эмали на 60 сутки гипотиреоза с применением мексидола по сравнению с контролем на 15,2%; толщины дентина - на 39,7%; толщины преддентина - на 20,8%; ширины просвета дентинных канальцев - на 36,3%, что свидетельствует о выраженном протекторном влиянии мексидола на характер структурных изменений твердых тканей зубов при гипотиреозе.

3. Структурные изменения в дентине зубов у крыс с экспериментальным гипотиреозом, начиная 7-х суток, прогрессируют и сопровождаются отеком и набуханием отростков одонтобластов, истончением преддентина, формированием участков гипоминерализованного заместительного дентина, нарастанием признаков гидропической, баллонной дистрофии одонтобластов, их деформацией, интерстициальным отеком в периферическом слое пульпы, гемодинамическими нарушениями в виде полнокровия, стаза, очаговых

кровоизлияний, а также фокальной дезорганизацией соединительной ткани и фиброзированием. При использовании антиоксидантов альфа-токоферола и мексидола отмечено уменьшение степени дистрофических изменений в отростках и телах одонтобластов, снижение степени интерстициального отека и сосудистых нарушений в пульпе зубов крыс.

4. При исследовании эмали зубов крысы методом атомно-силовой сканирующей зондовой микроскопии при моделировании гипотиреоза выявлено нарушение рельефа эмалевых призм, возникновение очагов размягчения, деминерализации, деформации и распада эмалевых призм.

5. При кариесе у больных на фоне гипотиреоза происходят последовательные структурные изменения твёрдых тканей постоянных зубов с развитием процессов распада межпризменного вещества, расширение межпризменных промежутков, размягчение эмали, развитие дистрофических и деструктивных изменений, деминерализация, размягчение, деформация и расширения просвета дентинных канальцев, формирование конусовидных полостей, образование прозрачного дентина.

6. Морфологические изменения в твердых тканях постоянных зубов у больных с кариесом на фоне гипотиреоза после применения антиоксидантов альфа-токоферола и мексидола менее выражены, очаги повреждения меньше по размерам, неглубокие, органическая матрица не повреждена, эмалево-дентинная граница повреждена частично, реминерализованный дентин представлен узкой полосой. Более выраженный эффект получен при использовании мексидола.

### **Практические рекомендации**

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

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

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

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Кубанова, А. Б.** Хирургическое лечение узлового зоба [Текст] / **А. Б. Кубанова, Ф. В. Газаева** // Материалы XVII итоговой научной конференции студентов и молодых учёных с международным участием (тезисы докладов). – г.Ставрополь: Изд-во СтГМА. - 2009. - С.350-351.
2. **Кубанов, С. И.** Особенности диагностики узловых образований щитовидной железы на фоне гипотиреоза [Текст] / **С. И. Кубанов, Ю. Ю. Пыхтин, А. Б. Кубанова** // Вестник Северо-Кавказского федерального университета. - 2014. - № 2 (41). - С. 50-53.
3. **Кубанова, А. Б.** Патоморфологические изменения зубов при экспериментальном гипотиреозе [Текст] / **А. Б. Кубанова** // Медицинская наука: взгляд в будущее: Сборник материалов II межрегиональной научно – практической конференции молодых учёных и специалистов. - г. Ставрополь. - 2014.- С. 267-270.
4. **Боташева, В. С.** Особенности кариозного поражения зубов у детей [Текст] / **В. С. Боташева, А. Б. Кубанова** // Актуальные вопросы педиатрии, неонатологии и детской хирургии: Материалы краевой научно-практической конференции с международным участием. – г. Ставрополь: Изд-во СтГМУ. - 2014. - С. 63-65.
5. **Кубанова, А. Б.** Патология зубо-челюстной области при гипотиреозе [Текст] / **А. Б. Кубанова** // Фундаментальные исследования в биологии и медицине. – г. Ставрополь: Изд-во СКФУ. - 2014.- Вып. 11. - С. 71-76.
6. **Кубанова, А. Б.** Современные тенденции в диагностике узлового зоба [Текст] / **А. Б. Кубанова, Ю. А. Вертелецкая, М. М. Хатулаева** // Биоразнообразие, биоресурсы, биотехнологии и здоровье населения Северо-Кавказского региона: Материалы III-й ежегодной научно-практической конференции «Университетская наука - региону», посвященной 85-летию Северо-Кавказского федерального университета. - г. Ставрополь. - 2015. - С.278-281.

7. Боташева, В. С. Гистологические изменения твердых тканей зубов при экспериментальном гипотиреозе [Текст] // В.С.Боташева, **А. Б. Кубанова** // Актуальные вопросы клинической стоматологии: Сборник материалов 51-ой всероссийской стоматологической научно-практической конференции и I-ой общероссийской школы профессоров – детских стоматологов, посвященных 75-летию со дня рождения профессора М.П. Водолуцкого. - Ставрополь. - 2016. - С. 77-80.
8. Боташева, В. С. Деструктивные изменения тканей зубов на фоне экспериментального гипотиреоза [Текст] / В. С. Боташева, **А. Б. Кубанова**, С. И. Кубанов, М. Б. Узденов // Современная наука и инновации. - 2016. – № 1 (13).- С. 131-134.
9. **Кубанова, А. Б.** Морфологические изменения тканей зуба на фоне гипотиреоза [Текст] / **А. Б. Кубанова**, Н. А. Стадник // Биоразнообразие, биоресурсы, вопросы химии, биотехнологии и здоровье населения Северо-Кавказского региона. Материалы V (62-й) ежегодной научно-практической конференции «Университетская наука - региону» Северо-Кавказского федерального университета (3-21 апреля 2017 года). - Ставрополь: Изд-во СКФУ, 2017.- С. 134-136.
10. Боташева, В. С. Влияние антиоксидантов на твердые ткани зубов при тиреоидной одонтопатии [Текст] / В. С. Боташева, **А. Б. Кубанова** // Перспективы развития науки и образования. Материалы международной научно-практической конференции, 31 мая 2017 г. – Вестник научных конференций. - 2017. - № 5-2(21). - С.19-20.
11. Боташева, В. С. Оценка характера и динамики структурных изменений твердых тканей зуба при гипотиреозе (экспериментальное исследование) [Текст] / В. С. Боташева, **А. Б. Кубанова** // Медицинский алфавит. - 2017.- Том 3, № 24 (321). - С. 59-61.
12. Боташева, В. С. Морфологическая характеристика твёрдых тканей зуба при кариозном поражении на фоне гипотиреоза / В. С. Боташева, **А.Б. Кубанова** // Медицинский алфавит. - 2018. - Том 3, № 24 (361). - С.43-46.