

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Гулуа Мариам Миндиевна

**Персонализированный подход к разработке методов диагностики и лечения
стоматологических заболеваний у женщин в климактерическом периоде**

14.01.14 - Стоматология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Макеева Ирина Михайловна

Москва - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Аспекты этиологии и патогенеза климактерического периода.....	12
1.2 Клинические проявления и механизмы развития стоматологических заболеваний у женщин в климактерическом периоде	15
1.3 Этиологические и патогенетические факторы развития заболеваний пародонта у женщин в климактерическом периоде.....	19
1.4 Методы оценки микробной флоры полости рта	26
1.5 Применение заместительной гормональной терапии у женщин в период менопаузы.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1 Общая характеристика материалов и методов исследования	31
2.2 Анкетирование респондентов	34
2.3 Методы оценки стоматологического статуса.....	34
2.4 Материалы и методы лабораторного исследования микрофлоры полости рта.....	41
2.5 Статистическая обработка полученных результатов.....	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
3.1 Особенности стоматологического статуса пациентов на основании анкетирования	45
3.2 Особенности стоматологического статуса женщин в климактерическом периоде в зависимости от приема заместительной гормональной терапии	46

3.3 Анализ качественного и количественного состава микрофлоры пародонтальных карманов у женщин, принимающих и не принимающих заместительную гормональную терапию	56
3.4 Выявление взаимосвязи между клиническими показателями и содержанием пародонтопатогенов в пародонтальных карманах	60
3.5 Персонализированный алгоритм лечебно-диагностических мероприятий для женщин в климактерическом периоде	68
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	70
ВЫВОДЫ	80
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	82
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	84
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	85
ПРИЛОЖЕНИЯ	104
Приложение А.....	104
Приложение Б.....	105

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Проблема климактерических расстройств у женщин актуальна во всех странах мира. Климактерический период - это физиологический процесс в жизни каждой женщины, проявляющийся общими инволюционными процессами в организме, на фоне дефицита эстрогенов. Средний возраст наступления менопаузы во всем мире колеблется от 49 до 51 года, при этом наблюдается тенденция к расширению возрастных рамок физиологического периода [48].

Большое внимание уделяется взаимосвязи между климактерическим периодом и патологией других органов и систем [155]. Изучение стоматологического статуса у женщин в климактерическом периоде доказало существование взаимосвязи между снижением концентрации эстрогенов и резким увеличением стоматологических заболеваний [12]. Поскольку слизистая оболочка полости рта содержит рецепторы эстрогенов, гормональные изменения могут проявляться прогрессированием таких стоматологических заболеваний, как кариес, гингивит, пародонтит, а также изменениями слизистой оболочки полости рта: жжение, плохой привкус во рту, вязкость слюны, сухость полости рта [63; 81].

По данным ряда авторов, женщины в климактерическом периоде имеют высокую вероятность развития синдрома жжения полости рта, проявляющегося интенсивной болью и спонтанным жжением в области языка, дёсен, губ, внутренней части щёк, нёба или же распространяется по всей ротовой полости [132].

Женщины в климактерическом периоде подвержены дефициту концентрации эстрогенов, что приводит к снижению секреции слюны. Вследствие этого повышается риск развития стоматологических и пародонтологических заболеваний, а также дисбиоз микрофлоры полости рта [8; 150].

Существует патогенетическая взаимосвязь между снижением репродуктивной функции и развитием синдрома болевой дисфункции ВНЧС

[141]. Так G. Guan описывает присутствие рецепторов эстрогена в суставном хряще различных сочленений [98].

Многочисленные исследования установили, что снижение концентрации эстрогенов ведет к остеопорозу в костях скелета, характеризующегося уменьшением костной массы и снижением ее плотности, что так же может быть фактором риска прогрессирования заболеваний пародонта [168; 171].

По результатам исследований, наиболее распространенным стоматологическим заболеванием среди женщин в климактерическом периоде является пародонтит, который согласно ряду исследований обнаруживается у 80% женщин [42]. Заболевания пародонта, являясь причиной большинства случаев потери зубов, представляют собой очаг хронической инфекции с негативным влиянием на здоровье организма и качество жизни в целом [164]. По мнению большинства исследователей, первостепенная роль в развитии патологии пародонта отводится микробному фактору [31; 33]. Комплекс пародонтопатогенных бактерий, которые выявляются при пародонтите, включает в себя такие микроорганизмы, как: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [157]. Качественный анализ этих патогенов особо важен как для постановки диагноза, так и для оценки риска развития заболевания. Наиболее специфичным и высокочувствительным методом, показанным для данного исследования, является ПЦР (полимеразная цепная реакция).

Несмотря на большой комплекс применяемых средств для улучшения состояния тканей полости рта, лечение не всегда бывает успешным. Это связано с тем, что при лечении не учитываются гормональные нарушения, которые также влияют на прогрессирование стоматологических заболеваний.

По данным некоторых авторов, применение пациентами заместительной гормональной терапии в период перименопаузы, целью которой является уменьшение потери костной массы, профилактика остеопороза и улучшение стоматологического статуса, является эффективным методом лечения климактерических симптомов в полости рта [75; 145]. Однако ряд исследователей

опровергают положительное влияние ЗГТ на ткани пародонта и подвергают сомнению обоснованность заместительной гормонотерапии, как с профилактической, так и с лечебной целью [57; 130].

Актуальной задачей современной стоматологии является ранняя идентификация, предупреждение и устранение факторов, способствующих нарушению баланса физиологических процессов в тканях пародонта у женщин в климактерическом периоде. В связи с этим и обоснована цель нашего научного исследования.

Цель исследования

Повышение эффективности стоматологической помощи женщинам в климактерическом периоде на основании выявления особенностей стоматологического статуса в зависимости от приема препаратов заместительной гормонотерапии.

Задачи исследования

1. На основании анкетирования выявить изменения в полости рта, которые пациентки связывают с наступлением климактерического периода;
2. Провести сравнительную оценку стоматологического статуса у женщин в климактерическом периоде, принимающих заместительную гормональную терапию и не принимающих ее;
3. Идентифицировать качественный и количественный состав микрофлоры пародонтальных карманов путем полимеразной цепной реакции у женщин в климактерическом периоде в зависимости от приема заместительной гормональной терапии;
4. Оценить взаимосвязь гигиены полости рта и степени тяжести пародонтита с качественным и количественным составом пародонтопатогенов в зависимости от приема заместительной гормональной терапии;

5. Разработать алгоритм персонализированного подхода лечебно-диагностических мероприятий для профилактики стоматологических заболеваний у женщин в климактерическом периоде.

Научная новизна

Проведена комплексная клиническая и лабораторно - инструментальная оценка стоматологического статуса у женщин в климактерическом периоде в зависимости от приема заместительной гормональной терапии.

Изучен состав патогенной микрофлоры пародонтальных карманов у женщин в климактерическом периоде в зависимости от приема заместительной гормональной терапии.

Установлена взаимосвязь тяжести пародонтита и гигиены полости рта с количественным составом патогенной микрофлоры пародонтальных карманов у женщин в климактерическом периоде в зависимости от приема заместительной гормональной терапии.

Разработан персонализированный алгоритм лечебно - диагностических мероприятий для профилактики стоматологических заболеваний у женщин в климактерическом периоде.

Теоретическая и практическая значимость

Изучены особенности стоматологического статуса у женщин в климактерическом периоде.

Определено благоприятное влияние применения заместительной гормональной терапии на стоматологический статус женщин в период менопаузы.

Выявлена особенность количественного и качественного состава пародонтопатогенов у женщин в климактерическом периоде.

Предложен персонализированный алгоритм и разработаны практические рекомендации для врачей – стоматологов по диагностике и оказанию стоматологической помощи женщинам в климактерическом периоде, для повышения эффективности лечения стоматологических заболеваний.

Методология и методы исследования

Диссертация выполнена с анализом и оценкой актуальных научных исследований и достижений.

Объектом исследования были 105 женщин в возрасте от 35 до 60 лет. Предметом исследования явились клиническая и лабораторно - инструментальная оценка стоматологического и пародонтологического статусов, а также качественное и количественное содержание пародонтопатогенов в содержимом пародонтальных карманов.

В работе использованы современные методы сбора и обработки материалов, с последующей статистической обработкой полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту

Климактерический период играет важную роль в прогрессировании стоматологических заболеваний.

По результатам полного клинического обследования состояния полости рта выявили, что стоматологический статус женщин в климактерическом периоде принимающих заместительную гормональную терапию лучше по сравнению с женщинами, не принимающими ее, что отражается в сравнении групп (II группа: КПУ=17,8±5,14, PI=2,31±1,29, ОНI-S=2,99±0,99, сиалометрия 2,6±0,28, рН=6,48±0,33; III группа: КПУ=15,45±5,2 и PI=1,16±0,74, ОНI-S=2,24±1,4, сиалометрия 3,4±0,51, рН=6,94±0,35). Женщины, принимающие ЗГТ, имели меньший дискомфорт в полости рта по сравнению с женщинами, не принимающими ее.

Установлена взаимосвязь между уровнем гигиены полости рта и тяжести пародонтита с количественным составом пародонтопатогенов у женщин, принимающих и не принимающих ЗГТ.

Выявлено значительное превалирование частоты встречаемости пародонтопатогенов *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* в содержимом пародонтальных карманов у женщин, не принимающих ЗГТ по сравнению с женщинами, принимающими ее.

Персонализированный подход при осуществлении лечебно-диагностического пособия в период климактерии способствует улучшению стоматологического статуса.

Личный вклад автора

Автором диссертационного исследования обозначены цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, сформулированы выводы и даны практические рекомендации. Автором лично был проведен анализ и систематизация актуальных научных исследований и достижений; отбор респондентов, для участия в исследовании; проведено анкетирование участников исследования; изучение стоматологического и пародонтологического статуса 105 пациентов с индексной оценкой гигиены полости рта и состояния тканей пародонта; проведение сиалометрии и определение рН смешанной слюны; получение материала из пародонтального кармана и десневой бороздки для диагностики микрофлоры полости рта; статистическая обработка полученных результатов с применением различных статистических методов; анализ результатов, полученных в ходе исследования; написание статей по теме диссертации. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

Степень достоверности и апробация результатов

В исследовании участвовало 105 респондентов, что является достаточным для получения достоверных результатов. Были использованы актуальные методы исследования (клинико-лабораторные, молекулярно - генетические исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)). Применяли современные методы статистической обработки результатов. Результаты исследования научно обоснованы. Участие пациентов в исследовании было добровольным и подтверждалось их письменным согласием.

Первичная документация проанализирована и отвечает сведениям, представленным в диссертационной работе.

Апробация диссертационной работы проведена на кафедре терапевтической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва, 2020г.).

Внедрение результатов исследования

Результаты данного исследования внедрены и используются в практической деятельности и учебном процессе кафедры терапевтической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Материалы диссертации доложены и обсуждены на:

- 1) VII Международная научная конференция «Актуальные проблемы медицинской науки и образования», г. Пенза, 11-20 сентября 2019 года.
- 2) XXXX Международная научно-практическая конференция «Достижения и проблемы современной науки», г. Санкт-Петербург, 04 апреля 2019 года.
- 3) XXXXIII Международная научно-практическая конференция «Достижения и проблемы современной науки» г. Санкт-Петербург, 04 июня 2019 года.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий (из них 2 статьи в изданиях из перечня ВАК и 2 - в зарубежных научных изданиях, индексируемых Scopus, WoS и др.).

Структура и объем диссертации

Структура и объем диссертационного исследования соответствует правилам написания диссертации и включает в себя следующие главы: введение, обзор

литературы, материалы и методы исследования, результаты полученных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы и приложения. Список литературы состоит из 171 научных источников, из них 64 отечественных и 107 иностранных. Диссертационная работа изложена на 105 страницах машинописного текста. В работе представлено 28 рисунков и 19 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Аспекты этиологии и патогенеза климактерического периода

Средний возраст наступления менопаузы во всем мире составляет 48,8 лет и большое влияние имеет регион проживания женщины. Так в России средний возраст наступления менопаузы колеблется от 49 до 51 года, и этот показатель варьируется: 47,4 года составляет в южных регионах, 48,4 — в центральных регионах страны и, наибольший 50,6 лет — в западных областях [54; 155]. Выявлено, что наименьший средний возраст наступления менопаузы отмечен в странах с жарким климатом: Африка, Латинская Америка, далее следует Европа, Австралия и США [155].

В России более 21 млн. женщин находятся в периоде пери- и постменопаузы, при этом треть жизни женщины живут в условиях дефицита эстрогенов [54].

Установлено, что возраст наступления естественной менопаузы зависит от генетических факторов, связанных с регионом проживания, этнической принадлежностью, социально-экономическим положением, образом жизни и культуры. Выявлена тенденция к более позднему наступлению менопаузы при избыточном весе, высокой физической нагрузке, а также при наличии высшего образования и работы. А курение было связано с уменьшением возраста наступления менопаузы на 1 год [155].

Определение и классификация

Кодирование по МКБ-10 N95.1 – Менопауза и климактерическое состояние у женщины.

Климактерический период - это физиологический процесс в жизни каждой женщины. В этом периоде происходит постепенное снижение, а затем и полного прекращения функции яичников [137].

В климактерии выделяют четыре периода: пременопаузу, перименопаузу, менопаузу и постменопаузу.

Пременопауза – это период, характеризующийся нерегулярным менструальным циклом, гормональными колебаниями, появлением первых климактерических симптомов, который длится от двух до шести лет [17].

Перименопауза - период максимальных клинических проявлений, который охватывает временной промежуток пременопаузы и два года постменопаузы.

Менопауза – это полное прекращение менструаций более 12 месяцев, дату устанавливают ретроспективно. Это естественный процесс, связанный с генетически детерминированным истощением фолликулярного резерва [23]. Диагностическим критерием менопаузы является аменорея на фоне гипоэстрогемии (снижение уровня эстрадиола менее 30 пг/мл) и высокой концентрации в крови фолликулостимулирующего гормона (более 40 МЕ/л) [18]. Выделяют преждевременную (до 40 лет), раннюю (40–45 лет), своевременную (46–54 года) и позднюю менопаузу (старше 55 лет) [54].

Постменопауза – это переход от менопаузы до полного прекращения функции яичников, которая продолжается до конца жизни женщины (более 30% женского населения находится в периоде постменопаузы). Этот период характеризуется повышенной частотой заболеваний, связанных с дефицитом эстрогенов.

Этиология и патогенез

Из-за увеличения продолжительности жизни женщин, большое внимание уделяется постменопаузальному периоду. Треть жизни женщины приходится именно на этот период. В это время помимо возрастных изменений в репродуктивной системе, происходят общие инволюционные процессы в организме женщины [49]. Это обусловлено сложными нервно - гормональными нарушениями, включающими возрастные нарушения деятельности центральной

нервной системы, гипоталамуса, гипофиза, а также яичников, коры надпочечника, щитовидной железы и ряда других эндокринных желез.

Установлено, что возраст наступления естественной менопаузы зависит от генетических факторов, связанных с регионом проживания, этнической принадлежностью, социально - экономическим положением, образом жизни и культуры [155].

Более ранний возраст наступления естественной менопаузы связан со снижением риска развития рака молочной железы, рака яичников, и, напротив, с повышением риска сердечно - сосудистых заболеваний, атеросклероза, инсульта и остеопороза. Было установлено, что смертность от всех причин снижается на 2% с каждым возрастающим годом наступления менопаузы [155]. Риск смерти женщин после наступления менопаузы в 2 - 3 раза выше у женщин, чем у мужчин того же возраста [54].

Выявлена тенденция к более позднему наступлению менопаузы при избыточном весе. Это связано с тем, что женщины с избыточным весом и ожирением имеют более высокий уровень эстрогена, что может привести к задержке менопаузы [155].

Большинство исследователей считают, что угасание функции яичников генетически запрограммировано. За всю жизнь идет постепенное уменьшение количества фолликулов, заложенных в яичниках. Таким образом, функция гипоталамо-гипофизарной системы изменяется вторично, в ответ на недостаток эстрогенов. Из-за повышения секреции гонадолиберинов гипоталамусом и гонадотропных гормонов гипофизом, в процессе сложных функциональных и биохимических изменений, ведущих к истощению фолликулярного аппарата и резистентности его к гонадотропным стимулам, происходит постепенное снижение синтеза эстрогенов и прогестерона. Также снижается продукция ингибина, являющегося блокатором синтеза фолликулостимулирующего гормона аденогипофизом. Все эти изменения в конечном итоге приводят к компенсаторному повышению уровня секреции фолликулостимулирующего

гормона и лютеинизирующего гормона аденогипофизом, которые влияют на течение климактерического периода [30].

Дефицит эстрогенов играет патогенетическую роль для многих расстройств. Необходимо отметить, что первые изменения со стороны сердечно - сосудистой, костной и центральной нервной системы начинаются уже в периоде менопаузы [55]. В этот период увеличивается выработка остеокластов, снижается продукция остеобластов, уменьшается всасывание кальция в кишечнике, нехватка витамина D, что приводит к усилению костной резорбции [66]. Климактерический период является периодом для возникновения эмоциональных расстройств различной степени выраженности от небольшого снижения настроения и тревожности до депрессии [150].

Основные симптомы и признаки менопаузы делят на две группы: ранние и поздние. Ранние симптомы включают в себя приливы, потливость, депрессии, возбудимость, раздражительность, расстройство сна, снижение памяти, сухость слизистых. Поздние симптомы включают в себя метаболические (центральное и абдоминальное отложение жира), сердечно - сосудистые (атеросклероз), скелетно-мышечные (ускорение потери костной ткани - остеопения, остеопороз, повышение риска переломов, саркопения) расстройства [54].

1.2 Клинические проявления и механизмы развития стоматологических заболеваний у женщин в климактерическом периоде

В период менопаузы происходят необратимые изменения гормональной функции яичников, снижается концентрация эстрогенов. Именно в этот период отмечается прогрессирующий рост различных заболеваний [48]. Изучение стоматологического статуса у женщин в климактерическом периоде доказало существование взаимосвязи между снижением концентрации эстрогенов и резким увеличением стоматологических заболеваний [43]. Поскольку слизистая оболочка полости рта и слюнные железы содержат рецепторы эстрогена, изменения на гормональном уровне могут быть замечены непосредственно в полости рта [81;

122; 159]. Leimola-Virtanen и соавторы подтвердили наличие мРНК и иммунореактивного белка эстрогена в слизистой оболочке полости рта и слюнных железах, что также подтверждает его биологическую роль [114]. Таким образом, климактерический период характеризуется расстройством метаболизма и функции в тканях полости рта [44]. Вследствие этого наблюдаются потеря зубов, поражение пародонта, повышенная резорбция костной ткани альвеолярных отростков [108; 136].

Синдром жжения полости рта

Синдром жжения полости рта (или глоссалгия) проявляется как интенсивная боль, ксеростомия, дисгевзия и спонтанное жжение, влияющее на различные области ротовой полости: язык, дёсны, губы, внутреннюю часть щёк, нёбо или же распространяется по всей ротовой полости. Данное состояние развивается при отсутствии каких-либо клинических проявлений [137]. Кроме того, боль может сопровождаться сухостью полости рта, повышенной чувствительностью к пище и расстройствами вкуса [168].

Этиология синдрома жжения полости рта включает в себя местные (хроническое повреждение слизистой оболочки рта, разнородные металлы, аллергические реакции на чужеродные материалы) и системные (заболевания пищеварительного тракта; сердечно - сосудистая патология; нейроэндокринная патология; витаминная недостаточность) факторы. А также стресс, тревога и депрессия играют значительную роль. Синдром жжения полости рта встречается у женщин в 3 - 7 раз чаще, чем у мужчин, особенно после наступления менопаузы, когда его распространенность может составлять от 18% до 33% [169].

В своем исследовании М. Rabić и соавторы показали, что женщины в климактерическом периоде с психологическими расстройствами могут иметь более высокую вероятность развития синдрома жжения полости рта. Более 70% пациентов жаловались на ощущение жжения в полости рта без указания определенной области; язык (12,8%): передняя часть (46%), боковая граница

языка (43%) и центр языка (11%); губы и десны (2,5%) [140]. Patil Santosh и соавторы, исследовав 365 женщин в период постменопаузы, выявили синдром жжения в полости рта (25,8%), сухость во рту (27,1%), изменение вкуса (3,6%) [132].

Ксеростомия

Слюна играет жизненно важную роль в поддержании здоровья полости рта. Уменьшение секреции слюны повышает риск развития кариеса, дискомфорта в полости рта и кандидоза. Общее количество α - амилазы, кальция и фосфора сохраняется, а кислотность слюны снижается. С возрастом слюна становится более вязкой, уменьшается слюноотделение, так как количество пталаина уменьшается, а муцина и лизоцима увеличивается [15].

T. Nederfors и соавторы установили, что сухость полости рта чаще встречается у женщин (27,3%), чем у мужчин (21,3%) и разница в гендере оказалась статистически значимой [127]. Было обнаружено, что 43% женщин в менопаузе и всего 6% в пременопаузе отмечают дискомфорт в полости рта [94]. Так J. N. Rukmini и соавторы в своем исследовании отмечают заметное снижение уровня pH смешанной слюны в кислую сторону и уменьшение скорости потока слюны (55%), что, в свою очередь, приводит к увеличению гигиенических и пародонтальных индексов OHI-S, DMFT, CPI и LOA [150]. По отношению к pH смешанной слюны аналогичны результаты и у Pulin Saluja. Также было выявлено, что, несмотря на изменения вкусовых ощущений в течение климактерического периода, изменения вкусовых порогов были минимальными и оставались в пределах нормы [138]. В исследовании K.C. Rachita наблюдалась слабая отрицательная корреляция между длительностью менопаузы и скоростью слюнного потока [139].

Остеопороз

В 40% случаев снижение концентрации эстрогенов ведет к остеопорозу в костях скелета, характеризующегося уменьшением костной массы и снижением ее плотности [115; 155; 168]. Остеопороз обычно возникает у пожилых пациентов и поражает женщин в более раннем возрасте, чем мужчин. Доказано, что ускорение костного метаболизма происходит за 4 года до наступления менопаузы [105]. На фоне снижения функции остеобластов синтезировать матрикс кости, усиливаются процессы резорбции костной ткани остеокластами. Развитие остеопороза происходит постепенно и бессимптомно [49]. На основании ряда исследований остеопороз может быть фактором риска прогрессирования пародонтита. Так как изменения костной ткани в остеопороз связаны с потерей пародонтального прикрепления, зубов и высоты альвеолярного отростка [155; 168]. При исследовании пародонтального статуса женщин в менопаузе с остеопорозом S. Hernández-Vigueras выявил более выраженную глубину пародонтальных карманов и потерю прикрепления по сравнению с теми же возрастными группами, которые не имели остеопороза [102].

Заболевания височно - нижнечелюстного сустава

Гормональный дисбаланс, влияющий на женщин в постменопаузе, также объясняется увеличением распространенности заболеваний височно - нижнечелюстного сустава (ВНЧС). По данным ряда авторов существует патогенетическая взаимосвязь между снижением репродуктивной функции и развитием синдрома болевой дисфункции ВНЧС [141]. Заболевания височно - нижнечелюстного сустава являются одной из самой распространенной патологией челюстно - лицевой области. Выделяют окклюзионные, структурные, мышечные, психогенные и гуморальные факторы развития патологии ВНЧС [2]. А.О. Abubaker и соавторы в своем исследовании обнаружили рецепторы эстрогена и прогестерона в человеческом диске ВНЧС [65]. А также J.H. Campbell выдвинул

предположение о возможном влиянии эстрогенов через эти рецепторы на ткани суставов [76]. Изменение этого гормона может играть определенную роль в патогенезе расстройств суставов [98].

В своем исследовании М. Farzin и соавторы показали, что распространенность и тяжесть дисфункции ВНЧС более высокая у женщин в период менопаузы, чем у женщин в период пременопаузы. Было обследовано 140 женщин в возрасте от 45 до 55 лет. Из них 69 женщин были в пременопаузе (49,3%) и 71 женщина в постменопаузе (50,7%). По данным клинического индекса дисфункции М. Helkimo (подвижность, функция ВНЧС, мышечная боль) 49,3% женщин в периоде пременопаузы не имели признаков дисфункции ВНЧС, а 50,7% имели легкую степень. Среди женщин в менопаузе 40,8% имели легкую, 21,1% среднюю и 5,6% тяжелую степень дисфункции ВНЧС [88].

1.3 Этиологические и патогенетические факторы развития заболеваний пародонта у женщин в климактерическом периоде

Заболевания пародонта одно из самых распространённых воспалительных заболеваний, которое в 2010 году было зарегистрировано у 3,9 миллиарда человек в мире [148]. Также возросла обращаемость населения в медицинские учреждения с заболеваниями пародонта, которые составляют 64% от общего стоматологического приема [64].

Возникновение и прогрессирование воспалительных заболеваний пародонта зависит не только от местных, но и общих факторов. Согласно ряду исследований заболевания пародонта, обнаруживаются у 80% женщин в климактерическом периоде, и наиболее распространенным среди них является пародонтит [42].

Большое внимание уделяется влиянию дефицита эстрогенов на развитие заболеваний пародонта [116]. D. Деера и G. Jain изучали пародонтологический статус у женщин в период постменопаузы. Было исследовано 90 женщин, средний возраст которых составил 55 лет, а средняя продолжительность менопаузы 9,23 года. Определяли индекс кровоточивости при зондировании (ВОР), который был

равен 52,85 и пародонтальный индекс PI – 4,34. У 11 пациентов регистрируется легкая степень пародонтита, у 34 – средняя степень пародонтита и у 30 – выраженная деструкция пародонта. Эти результаты исследования предполагают, что женщины в периоде постменопаузы в риске заболевания деструктивными формами пародонтита [81].

Все больше данных в литературе свидетельствует о прямом и косвенном влиянии пародонтальных патогенов на общее состояние здоровья. Последние эпидемиологические, клинические и экспериментальные исследования подтверждают взаимосвязь между бактериемией или воспалением, обусловленным заболеваниями пародонта, и системными заболеваниями [74].

N. Ngozi и соавторы обнаружили взаимосвязь между заболеванием пародонта у женщин в период менопаузы с высоким риском развития рака молочной железы, легких, пищевода, желчного пузыря и меланомы. Это связано с тем, что пародонтальные патогены потенциально могут через слюну попадать в пищевод, путем аспирации в легкие, а также в системную циркуляцию, чтобы достичь отдаленных мест [129]. Имеются многочисленные научные работы о возбудителях заболеваний пародонта, проникающих в различные системы организма, включая лимфатические узлы, артерии, аспираты легких [69].

Пародонтит представляет собой многофакторное заболевание, инициированное микробными патогенами, которые вызывают иммунный ответ с последующей потерей соединительной ткани, формированием углубленных пародонтальных карманов, резорбцией альвеолярной кости и являются основной причиной потери зубов [86]. А также в развитии пародонтита большую роль играет индивидуальная предрасположенность, вредные привычки, несбалансированное питание, дефицит микроэлементов, неправильный прикус, нарушение микроциркуляции и соматическая патология [151]. В связи с тем, что на развитие и прогрессирование заболеваний пародонта влияет множество факторов, то необходимо выявить маркеры для предотвращения развития заболевания на ранних стадиях [24; 131].

Микрофлора ротовой полости, являясь одной из самых сложных микробных сообществ в организме человека, состоит из более 500 различных видов бактерий. Главная роль в развитии заболеваний пародонта принадлежит микробному фактору, а дисбиоз микрофлоры полости рта, запуская каскад иммунопатологических реакций, приводит к развитию воспалительной деструкции в тканях пародонта [83]. Вследствие повышения концентрации патогенных и условно - патогенных микроорганизмов, количество представителей нормальной микрофлоры уменьшается [10].

Доказано, что зубная бляшка, как скопление микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности, является основным этиологическим фактором, оказывающим механическое, химическое и биологическое действие [3; 59; 158]. Метаболизм бактериями легко усваиваемых углеводов (сахарозы, глюкозы) приводит к образованию органических кислот, которые играют решающую роль в снижении рН слюны и деминерализации поверхности зуба. Зубная бляшка характеризуется непрерывным ростом и прочным прикреплением к твердым тканям зубов, благодаря синтезу бактериями полисахаридов – леванов и декстранов. По мере созревания бляшки происходит прогрессирующий сдвиг от грамположительных к преимущественно грамотрицательным анаэробным видам [40]. Заболевания пародонта индуцируются вследствие скопления зубного налета, состоящего из патогенных и условно - патогенных микроорганизмов. Это приводит к разрушению пародонта: углубление десневой бороздки, образование пародонтального кармана, нарушение прикрепление десны к корневой поверхности. Кроме того, рост бляшки способствует ее проникновению под десневой край, вызывая потерю альвеолярной кости и убыль десны [110]. Скорость образования бляшки зависит от характера питания, гигиены полости рта, качественного и количественного состава слюны [11; 158].

S.S. Socransky выделил 5 основных микроорганизмов: участвующих в воспалительно - деструктивном процессе заболеваний пародонта: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella*

forsythia, *Treponema denticola*. Пародонтопатогены с помощью факторов вирулентности усиливают эффект друг друга [82; 92].

Е. Kakuta и Y. Nomura, установили связь между наличием *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *Prevotella nigrescens* и *T. denticola* в образцах слюны и прогрессированием пародонтита. Между тем *A. actinomycetemcomitans* и *T. forsythia* достоверно не были обнаружены при взятии проб ни слюны, ни пародонтальных карманов [109].

К микроорганизмам, принимающим участие в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта относят *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* – граммотрицательную, неподвижную, факультативно - анаэробную коккобациллу, по форме: палочка с закругленными концами [146]. Выделяют пять серотипов *A. actinomycetemcomitans*, которые отличаются друг от друга по характеру вирулентности. Частота встречаемости *A. actinomycetemcomitans* в зубном налете различна. Так, *A. actinomycetemcomitans* был выявлен у 0 — 26% здоровых детей и у 40 — 100% респондентов с заболеваниями пародонта [117; 162; 165]. *A. actinomycetemcomitans* плохо взаимодействует с другими микроорганизмами. Используя белки - адгезины, *A. actinomycetemcomitans* связываются с иммобилизованными коллагенами типов I, II, III, V и фибронектином и разрушают их [73]. Полисахаридный капсулоподобный антиген защищает *A. Actinomycetemcomitans* от фагоцитоза. *A. Actinomycetemcomitans* с помощью фимбрий, прикрепляясь к наружной стенке эпителиоцита, вызывает образование вакуоли в цитоплазме, и проникает внутрь клетки, вызывая ее гибель [89].

A. actinomycetemcomitans действует на факторы врожденного иммунного ответа, вырабатывая лейкотоксин (основной фактор вирулентности), который, вызывая образование пор в клеточных мембранах, приводит к лизису клеток, тем самым разрушая лейкоциты, моноциты и нейтрофилы [111]. Cdt токсин стимулирует нарушение микроциркуляции в тканях пародонта и разрушение Т-лимфоцитов [91]. Эндотоксин и липополисахарид способствует разрушению костного матрикса [86].

Более ранним колонизатором полости рта, по сравнению с микроорганизмами «красного комплекса» является *Prevotella intermedia* – грамотрицательная, неподвижная, анаэробная, палочковидная бактерия, тип Bacteroidetes. *P. intermedia* выделяют фосфолипазу А, нарушающую целостность мембран эпителиальных клеток, что вызывает их гибель, но обладает более слабыми, чем у пародонтопатогенов «красного комплекса» факторами вирулентности [84].

Эта бактерия обладает мощными адгезивными свойствами с другими бактериальными клетками. Обнаружение только *P. intermedia* в пародонтальном кармане указывает на начало воспалительного процесса. Для прогрессирования заболевания пародонта характерно выявление *P. intermedia* в комплексе с другими пародонтопатогенами [112].

Липополисахариды и провоспалительные цитокины *P. intermedia* способствует разрушению костного матрикса. Конечные цитотоксические продукты метаболизма *P. intermedia*: сукцинаты, изобутираты, изовалериаты и аммония приводят к разрушению тканей организма [154].

Одним из ключевых представителей «красного комплекса» является *Porphyromonas gingivalis* – наиболее агрессивная, неподвижная, грамотрицательная, палочковидная, облигатно - анаэробная, пигментообразующая бактерия, относящаяся к типу Bacteroidetes. Присутствие *P. gingivalis* в поддесневой биопленке ассоциируется с активностью деструктивных процессов в тканях пародонта [142]. *P. gingivalis* с помощью факторов вирулентности таких, как фимбрии, гингипаины и липополисахарид, участвует в деструкции тканей пародонта [163]. С целью внутриклеточного размножения *P. gingivalis* внедряется в эпителиоциты, индуцируя стрессорные метаболические процессы. Фимбрии являются главными факторами прикрепления и проникновения бактерии в клетки [104].

Эндопептидазные ферменты Arg-gingipain (Rgp) и lys-gingipain (Kgp) участвуют в деградации матричных металлопротеинов, коллагена и

фибронектина, а также оказывают множественное воздействие на компоненты иммунной системы [106; 123].

Индукция выработки липополисахаридов, цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8) ведет к повышению уровня стимулированных моноцитов, полиморфноядерных лейкоцитов, макрофагов и фибробластов, что в конечном итоге приводит к воспалению и деструкции тканей пародонта и кости [72].

Tanarella forsythia – анаэробная, грамотрицательная бактерия, семейства Cytophaga-Bacteroidetes, продуцирующая активные протеазы, которые индуцируют клеточный апоптоз [58].

Факторы патогенности *T. forsythia* (протеазы, гемагглютинин, сиалидаза) приводят к индуцированию апоптоза. А также белок BspA, влияя на скорость разрушения альвеолярной кости, способен прикрепляться к эпителию, эритроцитам, фибробластам и лейкоцитам [107].

Treponema denticola — это грамотрицательная, облигатно - анаэробная изогнутая спирохета, обладающая самостоятельной подвижностью. Она способна образовывать ассоциаций с другими бактериями, такими как *P. gingivalis* и *T. forsythia*: тем самым распространяя воспалительно - деструктивные процессы в тканях пародонта [147].

Бактерии хорошо адгезируют и взаимодействуют с белками внеклеточного матрикса, фибриногеном, коллагенами I и IV типов, фибронектином, ламинином [78].

С помощью дентилизина бактерия проникает в эпителиоциты и слои эпителиальной ткани, разрушает межклеточные связи в эпителиальной выстилке. Также она способна проникать и в соединительную ткань, тем самым, ослабляя барьерную функцию [101].

С помощью гемолизина и дентилизина бактерия разрушает эритроциты и гем. Ферменты лизаты подавляют пролиферацию лимфоцитов [125].

Многочисленные исследования показали, что вирусы Эпштейна Барр, вирусы герпеса, а также грибы рода *Candida* обнаруживаются в пародонтальных карманах [9; 20; 21; 39].

Грибы рода *Candida spp.*, являясь условно - патогенными микроорганизмами, встречаются у более чем 50% населения земли. При воздействии экзо - и эндогенных факторов (адгезины, протеиназы, фосфолипазы) проявляют свои патогенные свойства и становятся участниками микробных ассоциаций воспалительных заболеваний пародонта [79].

О.А. Чепуркова в своем исследовании показала, что у 24,8 % респодентов в полости рта был выявлен грибок рода *Candida*. Из них у 78,5 % - *Candida albicans*. Так же было выявлено, что обнаружение *Candida albicans* в пародонтальном кармане, приводит к повышенной кровоточивости десен и более выраженному воспалительному процессу [60]. Пациенты с воспалительными поражениями тканей пародонта, ассоциированными с дрожжеподобными грибами рода *Candida*, жалуются на сухость, зуд, жжение в полости рта [61].

Вирус Эпштейна – Барр – лимфотропный, убиквитарный, обладающий способностью пожизненно персистировать в организме человека, вид вирусов из семейства герпесвирусов. Геном вируса представлен двуцепочечной ДНК. Возбудитель, проникая в организм человека с помощью слюны, внедряется в многослойный плоский эпителий слизистой оболочки ротоглотки и реплицируется, в том числе в В - лимфоцитах, активируя их неконтролируемую пролиферацию [62]. Более 90% населения являются носителями Вируса Эпштейна – Барр [68].

Вирус простого герпеса, вызывает герпетическую инфекцию, характеризующуюся периодическими обострениями с появлением клинических признаков на глазах, коже и слизистых. Более 90% населения являются его носителем. Через поврежденные слизистые глаз, рта, гениталий и кожи вирус проникает в организм человека и пожизненно персистировать в нервных клетках. Благодаря специальным рецепторам на клетке хозяина происходит внедрение и синтез вирусных частиц в ядре клетки. Вирус простого герпеса способен размножаться в Т - и В - лимфоцитах, тем самым уменьшая их функциональную и специфичную реактивность [68].

1.4 Методы оценки микробной флоры полости рта

Диагностика заболеваний пародонта основана на клиническом, состоящем из опроса, осмотра пациентов, оценки стоматологического и пародонтального статуса (измерение глубины пародонтальных карманов, кровоточивости десен, пародонтальных и гигиенических индексов) и рентгенологическом обследовании, определяющем уровень альвеолярной кости [135]. Однако общепринятая диагностика не имеет возможности выявлять высокочувствительных пациентов, которые подвергаются риску прогрессирования заболевания [95]. Вследствие этого необходимо установить эффективные маркеры, которые указывают на прогрессирование пародонтита.

Согласно современным представлениям, развитие заболеваний пародонта сопровождается появлением специфической бактериологической флоры. Продуцируемые пародонтопатогенными бактериями *P. intermedia*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* экзо- и эндотоксины определяют длительность воспаления, приводящую к разрушению ткани десны и альвеолярного отростка.

Основными видами диагностики пародонтопатогенов являются микроскопический, бактериологический и молекулярно - генетический. Микроскопический метод дает общую характеристику микрофлоры, не позволяя определять бактерии до вида. Традиционный микробиологический метод исследования заболеваний пародонта, заключающийся в высеивании микроорганизмов на специальных питательных средах с последующей их родовой и видовой идентификацией, имеет ряд недостатков: ограничивается констатацией уже необратимого процесса деструкции ткани, длительность исследования 5-7 дней, необходимость использовать специфические питательные среды и создание особых условий для их культивирования [87; 152].

Раннее обнаружение микроорганизмов, предупреждение их распространенности для предотвращения воспалительно - деструктивных процессов в тканях пародонта является актуальной задачей современной

стоматологии. На сегодняшний день наиболее точным, современным методом диагностики является молекулярно - генетический метод, в частности полимеразная цепная реакция (ПЦР), позволяющая добиться значительного увеличения малых концентраций определённых фрагментов нуклеиновой кислоты (ДНК) в биологическом материале [46; 47; 70].

Преимуществами ПЦР - диагностики являются:

- Прямое определение возбудителя инфекции (наличие специфического участка в ДНК, выявленное с помощью ПЦР);
- Высокая специфичность метода (обнаружение фрагмента ДНК, характерного только для данного возбудителя инфекции);
- Высокая чувствительность (можно обнаружить единичные клетки микроорганизмов);
- Универсальность (из-за сходства состава всех ДНК или РНК можно одновременно изучить несколько микроорганизмов из одного материала);
- Быстрота получения результатов (4 – 5 часов);
- Диагностика латентных инфекций (можно диагностировать микроорганизмы, когда заболевание протекает в скрытой форме).

В основе метода лежит искусственное многократное копирование фрагментов ДНК возбудителя в биологической пробе пациента. В результате амплификации из одного фрагмента ДНК искомого вида микроорганизма образуется две. Цикл образования новой молекулы ДНК занимает около 3 минут. Для достоверного визуального определения микроорганизма методом электрофореза необходимо 30 - 40 циклов.

Одой из популярной модификации ПЦР является мультиплексная амплификация, с помощью которой можно провести исследование сразу нескольких изучаемых фрагментов в одной пробирке, что значительно ускоряет и удешевляет проведение анализа [21; 22; 50].

Таким образом, необходимо создание современных тест - систем ПЦР - диагностики, для получения новой информации о микробном составе полости рта у женщин в зависимости от приема заместительной гормональной терапии.

1.5 Применение заместительной гормональной терапии у женщин в период менопаузы

Гормоны - это специфические биологические активные вещества, участвующие в поддержании внутренней среды организма, обменных процессах, регуляции роста и развитии организма [97]. Эстроген и прогестерон, являясь регуляторами репродуктивных функций, оказывают мощное воздействие на нервную, сердечно - сосудистую, опорно - двигательную системы, а также на органы и ткани рта [42].

ЗГТ признана эффективным методом лечения симптомов менопаузы [75]. Эта терапия приводит к восстановлению нормальной концентрации эстрогенов в сыворотке крови и, следовательно, играет важную роль в профилактике стоматологических заболеваний (постменопаузального остеопороза и улучшении пародонтологического статуса у женщин в постменопаузе) [144]. В США 30 - 40% женщин постменопаузального возраста применяют ЗГТ, в то время как в Австралии этот показатель достигает 28%, в странах Европы колеблется от 12 до 30%, а в России - 0,2% [55]. Выделяют кратковременный, влияющий на ранние проявления психоэмоциональных, вазомоторных, косметических и урогенитальных симптомов, и длительный, направленный на устранение поздних метаболических нарушений: ИБС, остеопороз, депрессии и болезнь Альцгеймера, вариант приема ЗГТ. Существует два пути введения эстрогенов энтеральный (сублингвальный, пероральный) и парентеральный (назальный, вагинальный, трансдермальный пластырь или гель, инъекционный). Выбор перпарата и дозы должен осуществляться индивидуально.

Классификация препаратов для заместительной гормональной терапии:

- Монопрепараты (эстрогены, гестагены);

- Комбинированные препараты, содержащие эстроген и гестаген (монофазные, двухфазные, трехфазные);
- Комбинированные препараты, содержащие эстроген и андроген;
- Комбинированные препараты, содержащие эстроген и антиандроген;
- Комбинированные препараты с эстрогенной, гестогенной и слабовыраженной андрогенной активностью;
- Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов — SERM.

P. Mascarenhas и R. Gapski в своем исследовании показали, что пародонтит возникает чаще у постменопаузальных женщин, не принимающих, чем у принимающих ЗГТ женщин [119]. С другой стороны, постменопаузальные женщины, использующие ЗГТ и пременопаузальные женщины, имели одинаковый пародонтальный и стоматологический статусы [100]. Эпидемиологическое исследование, проведенное в Германии, показало, что у женщин, не принимающих ЗГТ, было меньше зубов, чем у женщин, принимающих ее [121].

В исследованиях показано, что женщины, использующие ЗГТ, отмечают улучшение качества жизни в целом. А также наблюдают меньший дискомфорт в полости рта, и связывают это с увеличением секреции слюны [41; 85; 93]. У женщин в менопаузе, получавших эстрогеновую терапию, отмечалась достоверно повышенная плотность в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости по сравнению с контрольной группой, в то время как аналогичные результаты были получены и в альвеолярной кости [77].

В настоящее время подвергают сомнению обоснованность заместительной гормонотерапии, как с профилактической, так и лечебной целью. Длительная ЗГТ может повысить риск рака молочной железы и сердечно - сосудистой патологии (тромбозы, тромбоэмболии, инфаркты, инсульты) [57]. А также ряд исследований опровергают положительное влияние ЗГТ на ткани пародонта [130]. Анализ изучаемой литературы противоречив. В связи с этим, назначение ЗГТ необходимо

после тщательной оценки здоровья пациента, выявления факторов риска тромбоза и онкопроцессов [51].

Таким образом, при систематизации и анализе научной литературы выявлена необходимость дальнейшего изучения данной проблемы и формирования персонализированного алгоритма при диагностике и лечении стоматологических заболеваний у женщин в климактерическом периоде.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика материалов и методов исследования

Клиническое исследование диссертационной работы было проведено с 2017 - 2019 гг. на базе кафедры терапевтической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. ПЦР исследование выполняли в лаборатории медико – генетического центра «Проген».

В исследовании приняли участие 105 женщин в возрасте от 35 до 60 лет. Все пациенты, включенные в исследование, без известных системных заболеваний и вредных привычек, были разделены на 3 группы. Пациенты I группы (контрольной) состояли из 35 женщин, имеющих регулярный овуляторный менструальный цикл. Пациенты II группы состояли из 35 женщин в постменопаузе, не принимающих гормональные препараты и III группа - 35 женщин в постменопаузе на заместительной гормональной терапии. Распределение женщин по группам представлено в Таблице 1.

Таблица 1 – Распределение респондентов по группам

Показатели	I группа	II группа	III группа
Количество исследуемых	35	35	35
Средний возраст	43,48±4,3	56,68±3,08	55,45±2,84

Все участники исследования были ознакомлены с «Информацией для пациента» в письменной и устной форме, включающей цели и задачи проведения исследования, и подписали форму «Информированного добровольного согласия» на участие в проводимом эксперименте.

Критерии включения:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
2. Женщины в возрасте от 35 до 60 лет;
3. Женщины, достигшие естественной менопаузы;
4. Готовность выполнять рекомендации врача - стоматолога.

Критерии невключения:

1. Не соответствующая возрастная группа;
2. Хирургическая менопауза;
3. Наличие сопутствующей патологии: иммунодефицитные состояния, аутоиммунные и онкологические заболевания;
4. Беременность и лактация.

Критерии исключения:

1. Добровольный отказ от участия в исследовании на любом этапе;
2. Выявление соматических, инфекционных заболеваний в период исследования;
3. Беременность;
4. Нарушение рекомендаций врача и этапов диспансерного наблюдения.

Дизайн исследования

Научно – клиническую работу выполняли в соответствии с дизайном наблюдательного, контролируемого, нерандомизированного, проспективного, когортного исследования, проведенного на добровольцах. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2 Анкетирование респондентов

На первом этапе было проведено анкетирование на бумажном носителе. С помощью этого метода респонденты регистрировали субъективные ощущения, касающиеся полости рта: кровоточивость десен, сухость, жжение слизистой оболочки полости рта, неприятный запах и привкус в полости рта. Анкета представляет собой опросник из 7 вопросов, позволяющих выявить, симптомы климактерического периода. Образец анкеты представлен в Приложении Б.

2.3 Методы оценки стоматологического статуса

В соответствии с целью исследования и поставленными задачами работы всем пациентам, участвующим в исследовании, было проведено комплексное обследование, включающее сбор анамнеза, изучение клинико - рентгенологического состояния полости рта и тканей пародонта, а также изучение качественного и количественного состава микрофлоры пародонтальных карманов.

Клиническое обследование пациентов начинали со сбора анамнеза. Особое внимание уделяли наследственной отягощенности по заболеваниям пародонта, оценивали общий статус здоровья пациента, перенесенные и сопутствующие заболевания, прием лекарственных препаратов, уточняли наличие вредных привычек (курение, злоупотребление углеводистой пищей и др.). В ходе опроса и сбора анамнеза у пациентов выясняли жалобы и их характер (кровоточивость десен, характер ее появления: во время приема пищи или чистки зубов, сухость полости рта, повышенная чувствительность зубов, нарушение функции зубочелюстной системы).

При внешнем осмотре пациентов оценивали конфигурацию лица, цвет кожных покровов, красной каймы губ, проводили пальпацию регионарных лимфатических узлов. А также изучали состояние височно - нижнечелюстного сустава, оценивая характер движения нижней челюсти, наличие щелчков и боли.

При осмотре полости рта оценивали расположение уздечек и тяжей, глубину преддверия, осматривали язык, небо, миндалины. Оценивали состояние слизистой оболочки полости рта, ее цвет и степень увлажненности. Выявляли патологические изменения слизистой оболочки. При регистрации зубных рядов фиксировали кариозные, пломбированные и удаленные зубы, наличие шинирующих конструкций, съемных и несъемных ортопедических конструкций, проводили индексную оценку состояния тканей пародонта. А также обращали внимание на наличие некариозных поражений зубов: эрозий, клиновидных дефектов, патологической стираемости зубов.

Индекс КПУ.

Интенсивность поражения зубов кариесом определяли с помощью индекса КПУ, где К – сумма кариозных зубов, П – сумма пломбированных (леченых) зубов, У – сумма удаленных зубов или подлежащих удалению корней зубов у одного обследованного.

Средний уровень интенсивности кариеса зубов в группе определяется по формуле (1):

$$\text{Интенсивность кариеса} = \frac{\text{сумма индивидуальных показателей КПУ}}{\text{число обследованных}}. \quad (1)$$

где К – кариозные зубы,

П – пломбированные зубы,

У – удаленные зубы.

В Таблице 2 представлены данные для интерпретации индекса КПУ.

Таблица 2 – Интерпретация результатов определения индекса КПУ

Баллы	Уровень интенсивности
менее 1,5	Очень низкий
до 6,2	Низкий
до 12,7	Умеренный
до 16,2	Высокий
свыше 16,3	Очень высокий

Индекс гигиены ОНI-S.

Для оценки уровня гигиены полости рта был использован индекс ОНI-S (Green, Vermillion, 1964), заключающийся в оценке площади поверхности зуба, покрытой налетом и зубным камнем. Исследования проводили на вестибулярной поверхности зубов 16, 11, 26, 31 и язычной поверхности зубов 36, 46 с помощью стоматологического зонда и жидкости для выявления налета Sugarlox PCA 260. Определение уровня гигиены ОНI-S представлено на Рисунке 2. Результаты оценивали в баллах. Коды и критерии индекса гигиены ОНI-S, состоящего из двух параметров: индекса зубного налета и индекса зубного камня, представлены в Таблице 3, 4.

Таблица 3 – Коды и критерии для оценки зубного налета (ЗН)

Баллы	Признаки
0	Зубной налет не выявлен
1	Зубной налет покрывает не более $1/3$ поверхности зуба
2	Зубной налет покрывает от $1/3$ до $2/3$ поверхности зуба
3	Зубной налет покрывает более $2/3$ поверхности зуба

Таблица 4 – Коды и критерии для оценки зубного камня (ЗК)

Баллы	Признаки
0	Зубной камень не выявлен
1	Наддесневой камень покрывает не более 1\3 поверхности зуба
2	Наддесневой камень покрывает от 1\3 до 2\3 поверхности зуба или имеются отдельные отложения поддесневого зубного камня в пришеечной области
3	Наддесневой камень покрывает более 2\3 поверхности зуба или имеются значительные отложения поддесневого камня вокруг пришеечной области зуба

Полученные результаты каждого параметра складывали и делили на количество исследованных поверхностей, далее оценивали сумму этих параметров. Вычисления уровня гигиены ОНI-S проводили по формуле (2):

$$\text{OHИ-S} = \sum \text{ЗН} / n + \sum \text{ЗК} / n, \quad (2)$$

где ЗН - зубной налет,

ЗК - зубной камень,

n - количество обследованных зубов (6).

В Таблице 5 представлены данные для интерпретации индекса ОНI-S.

Таблица 5 – Интерпретация результатов определения индекса ОНI-S

Значение индекса	Уровень гигиены
0,0-1,2	Хороший
1,3-3,0	Удовлетворительный
3,1-6,0	Неудовлетворительный.



Рисунок 2 – Определение индекса гигиены Грин – Вермиллиона

Пародонтального индекса PI (Russel A, 1956).

В рамках исследования стоматологического статуса у женщин в климактерическом периоде изучали распространённость и интенсивность заболеваний тканей пародонта с помощью пародонтального индекса PI (Russel A.). Состояние пародонта оценивали по бальной системе у каждого зуба. Коды и критерии для оценки пародонтального индекса PI представлены в Таблице 6. Во внимание принимали степень воспаления, глубину кармана, подвижность зубов (Рисунок 3).

Таблица 6 – Коды и критерии для оценки пародонтального индекса PI

Баллы	Критерии оценки
0	Нет изменений в пародонте
1	Гингивит легкий (воспаление не охватывает десну на протяжении всего зуба)
2	Воспаление захватывает десну вокруг всего зуба, зубодесневое соединение сохранено
6	Имеется пародонтальный карман разной глубины, функция зуба не нарушена, зуб неподвижен
8	Выраженная деструкция тканей пародонта, зуб подвижен

Вычисление проводили по формуле (3):

$$PI = \sum / n, \quad (3)$$

где \sum – сумма баллов возле каждого зуба,

n – число обследованных зубов.

В Таблице 7 представлены данные для интерпретации пародонтального индекса PI.

Таблица 7 – Интерпретация результатов определения пародонтального индекса PI

Баллы	Оценка результатов
0,1 - 1,5	Начальная и легкая степень патологии пародонта
1,5 - 4,0	Средняя степень патологии пародонта
4,0 - 8,0	Тяжелая степень патологии пародонта

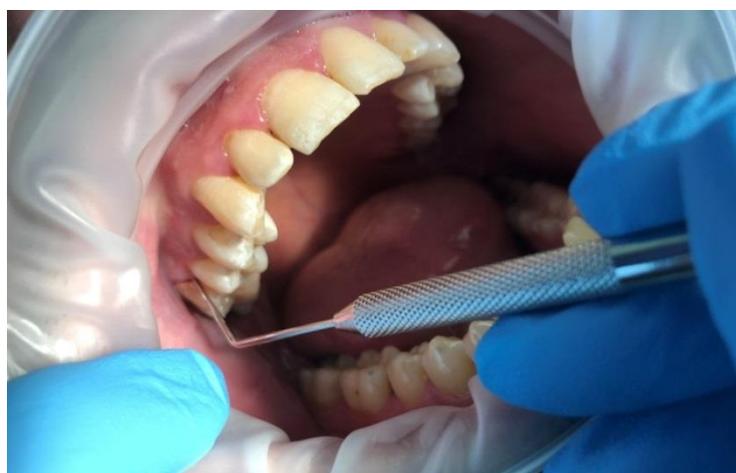


Рисунок 3 – Измерение глубины пародонтального кармана

Сиалометрия по методу М.М. Пожарицкой

Сиалометрия по методу М.М. Пожарицкой проводилась путем сплевывания в течение 10 минут в градуированную пробирку слюны утром натощак (Рисунок 4). В норме количество смешанной слюны, выделяемой за 10 минут – 4,1 мл.



Рисунок 4 – Пробирка для сбора смешанной слюны

Определение pH смешанной слюны.

pH смешанной слюны определяли посредством сбора смешанной слюны в количестве 1 мл в градуированную пробирку натошак, индикаторную бумагу вводили в пробирку на 5 секунд, далее сравнивали с прилагаемой цветовой шкалой и фиксировали значение pH (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Индикаторные полоски для измерения pH смешанной слюны

2.4 Материалы и методы лабораторного исследования микрофлоры полости рта

В нашем исследовании мы использовали ПЦР отечественный набор реагентов «Мультидент-5» (НПФ «Генлаб», Россия). Состав набора представлен на Рисунках 7, 8, 9, который предназначен для выявления пяти наиболее значимых пародонтопатогенных бактерий *P. intermedia*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*. Чувствительность набора: 100 копий матрицы ДНК в 5 мкл анализируемого образца (около 2×10^4 копий в мл.) Все процедуры проводились на амплификаторе Терцик (Рисунок 10).

Забор материала для исследования проводился натошак. Стерильным пинцетом помещали стерильный бумажный штифт (№25) в десневую бороздку (пародонтальный карман) и оставляли на несколько секунд. Далее бумажный штифт опускали в пробирку типа Eppendorf, которая содержит физиологический раствор, содержимое пробирки перемешивали и отправляли в лабораторию для дальнейшей диагностики. На Рисунке 6 изображено получение материала из пародонтального кармана.

Интерпретацию результатов проводили в виде плюсов:

+ – светимость ниже контрольной (возбудитель есть, но его количество находится в пределах нормы, лечение не требуется);

++ – светимость на уровне контрольной (возбудитель на границе нормы (10^4 ед/мл), лечение зависит от симптоматики);

+++ – светимость значительно выше контрольной, но ниже максимальной (выраженная патология (10^5 ед/мл), требуется лечение);

++++ – светимость очень сильная (количество возбудителя выше 10^6 ед/мл, требуется лечение). Пример электрофореза представлен на Рисунке 11.



Рисунок 6 – Получение образцов микрофлоры пародонтального кармана для полимеразной цепной реакции

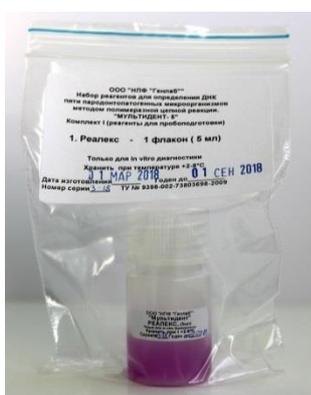


Рисунок 7 – Комплект 1 – реагенты для пробоподготовки (Реагекс 1 флакон (5мл))



Рисунок 8 – Комплект 2 – реагенты для амплификации (ПК (+) контроль, ОК (-) контроль, супермикс, полимераз, буфер для разведения полимеразы, масло вазелиновое

2.5 Статистическая обработка полученных результатов

В диссертационной работе для статистической обработки результатов, полученных в ходе исследования, использовали программу Microsoft Office Excel и пакета статистических программ Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA).

С помощью среднего арифметического значения (M), стандартного отклонения от среднего арифметического значения (d), 25-ым и 75-ым процентилями, медианой описывали количественные переменные. С помощью абсолютных и относительных частот описывали качественные переменные. При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

Проводили тест по Колмогорову - Смирнову, определяющий нормальность распределения количественных переменных. Для анализа полученных данных применяли методы статистического анализа: χ^2 - критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), непарный t - критерий Стьюдента. Непараметрический тест по методу Манна - Уитни использовали, если выборки из переменных не отвечали нормальному закону распределения. Для определения взаимного влияния показателей применяли корреляционный анализ Спирмена. Анализ взаимосвязей в группах проводился с помощью графического представления результатов – бокс - плот.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Особенности стоматологического статуса пациентов на основании анкетирования

По результатам анкетирования женщины в постменопаузе, принимающие ЗГТ в 2,3 раза меньше предъявляли жалобы на кровоточивость десен (25,7%) и сухость полости рта (17,1%) по сравнению с женщинами, не принимающими ЗГТ (60%; 40% соответственно). 17,1% женщин, принимающих ЗГТ отмечали неприятный запах изо рта, что в 2,5 раза меньше, чем женщины, не принимающие ЗГТ (42,9%), но в 3 раза больше, чем в контрольной группе (5,7%). Женщины в постменопаузе, не зависимо от того принимают они ЗГТ или нет, в 3 раза чаще отмечали белый налет на языке (17,1%, 14,3% соответственно), чем женщины в контрольной группе (5,7%). Чувство жжения полости рта отмечали 5,7% женщин во II группе и 2,9% в III группе. Результаты анкетирования представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Результаты анкетирования респондентов

Жалобы	I группа (n = 35)		II группа (n = 35)		III группа (n = 35)		Достоверность различий между группами (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Сухость полости рта	0	0	14	40	6	17,1	< 0,05
Кровоточивость десен	5	14,3	21	60	9	25,7	$p_{1-2}, p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Неприятный запах изо рта	2	5,7	15	42,9	6	17,1	$p_{1-2}, p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Белый налет на языке	2	5,7	6	17,1	5	14,3	> 0,05
Неприятный привкус в полости рта	0	0	6	17,1	5	14,3	$p_{1-2}, p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Чувство жжения в полости рта	0	0	2	5,7	1	2,9	> 0,05

3.2 Особенности стоматологического статуса женщин в климактерическом периоде в зависимости от приема заместительной гормональной терапии

Для решения поставленных задач было проведено комплексное стоматологическое обследование 105 женщин: I - 35 женщин контрольной группы, II - 35 женщин в климактерическом периоде, не принимающие ЗГТ и III - 35 женщин в климактерическом периоде, принимающие ЗГТ. Средний возраст I группы (контрольной) составил $43,48 \pm 4,3$, II группы – $56,68 \pm 3,08$ и III – $55,45 \pm 2,84$ лет (Рисунок 12). Средний возраст наступления менопаузы во II группе составил $50,97 \pm 1,9$, в III группе - $51,12 \pm 1,8$. Все пациенты III группы принимали ЗГТ и находились под наблюдением врача - гинеколога.

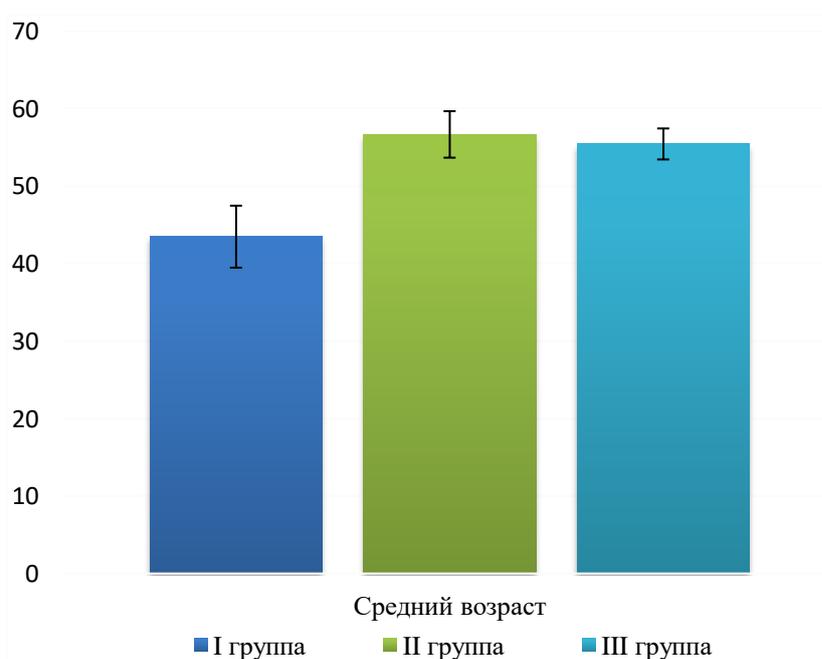


Рисунок 12 – Средний возраст

По данным опроса о дополнительных средствах индивидуальной гигиены полости рта, выявлено, что наиболее часто участники использовали ополаскиватели (31,4%; 42,6%; 51,4% соответственно), флоссы (40%; 37%; 26,6% соответственно) и зубочистки (28,5%; 66,7%; 60% соответственно). Результаты

использования дополнительных средств гигиены в группах представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Результаты использования дополнительных средств гигиены

Дополнительные средства гигиены полости рта	I группа (n = 35)		II группа (n = 35)		III группа (n = 35)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Флосс	14	40	13	37	10	28,6
Ирригатор	5	14,3	6	17,1	5	14,3
Ополаскиватели	11	31,4	15	42,6	18	51,4
Зубочистки	10	28,5	23	66,7	21	60
Скребок для языка	0	0	0	0	0	0
Интердентальные ершики	0	0	2	5,7	1	2,8

Как видно из Рисунка 13, ни один из респондентов не использовал скребок для языка и большая часть респондентов не использовала интердентальные ершики (I - 0,0%; II - 5,7%; III - 2,8%).

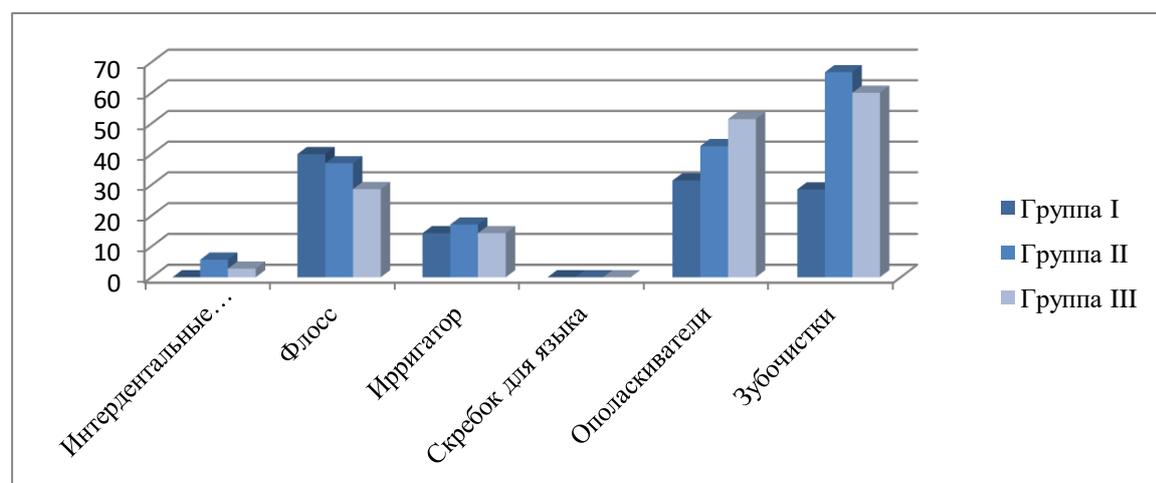


Рисунок 13 – Использование пациентами дополнительных средств гигиены полости рта

Всем участникам исследования было проведено комплексное обследование: гигиенические и пародонтальные индексы (индекс гигиены ОНI-S, пародонтальный индекс PI), измеряли pH смешанной слюны, проводили сиалометрию по методу М.М. Пожарицкой, изучали микрофлору полости рта методом ПЦР (полимеразная цепная реакция).

При сборе анамнеза выявлено, что чаще всего женщины I группы жаловались на кровоточивость десен (14,3%) и неприятный запах изо рта (5,7%). Пациенты II группы предъявляли жалобы на кровоточивость дёсен (60%), неприятный запаха изо рта (42,9%), обнажение корней зубов (14,3%), подвижность зубов (17,1%), а также у 40% женщин были жалобы на сухость полости рта. В то время как 25,7% женщин в постменопаузе, принимающих ЗГТ, предъявляли жалобы на кровоточивость десен, 17,1% на сухость полости рта и неприятный запах изо рта. На Рисунке 14 представлена фотография женщины в климактерическом периоде.

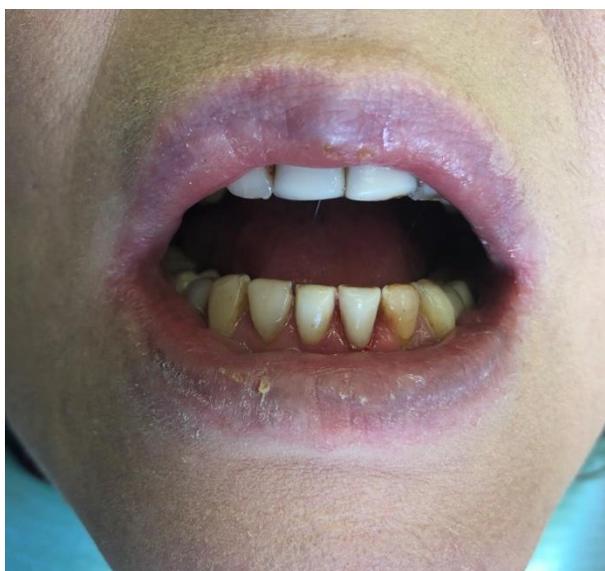


Рисунок 14 – Губы сухие, в трещинах, покрытые коркой. В углах рта небольшие «заеды» у женщины в климактерическом периоде

Также уделяли внимание ВНЧС, отмечая симметрию лица и движения нижней челюсти при открывании рта, боль при движении нижней челюсти, и амплитуду вертикальных и боковых движений нижней челюсти. У 22,6% I

группы, у 40% II группы и 45,7% III группы женщин наблюдалась девиация, проявляющаяся смещением нижней челюсти в сторону в начале и возвратом к средней линии в середине открывания рта на 2 мм. Ни у одной из исследуемых не была ограничена амплитуда вертикальных и боковых движений. 2,9% - I группы, 14,3% - II группы и 11,5% - III группы иногда отмечали щелчки при движении нижней челюсти.

При осмотре полости рта отмечали такие некариозные поражения зубов, как эрозии, которые выявлялись у 2,8% женщин II группы (Рисунок 15). Клиновидные дефекты отмечались у 17,1% I группы, 54,3% II группы и 62,8% III группы женщин (Рисунок 16). Патологическая стираемость зубов была выявлена у 17,1% II группы и 14,2% III группы женщин (Рисунок 17), но достоверных различий между группами обнаружено не было ($p > 0,05$).



Рисунок 15 – Эрозия эмали зубов у женщины в климактерическом периоде



Рисунок 16 – Клиновидные дефекты у женщины в климактерическом периоде



Рисунок 17 – Патологическая стираемость зубов у женщины в климактерическом периоде

Клиническое обследование включало определение индекса КПУ, индекса гигиены ОНI-S, пародонтального индекса PI, измерение рН смешанной слюны, сиалометрию и оценку микрофлоры полости рта путем ПЦР (полимеразная цепная реакция). На Рисунке 18 представлена диаграмма сравнения средних значений клинических показателей между тремя группами.

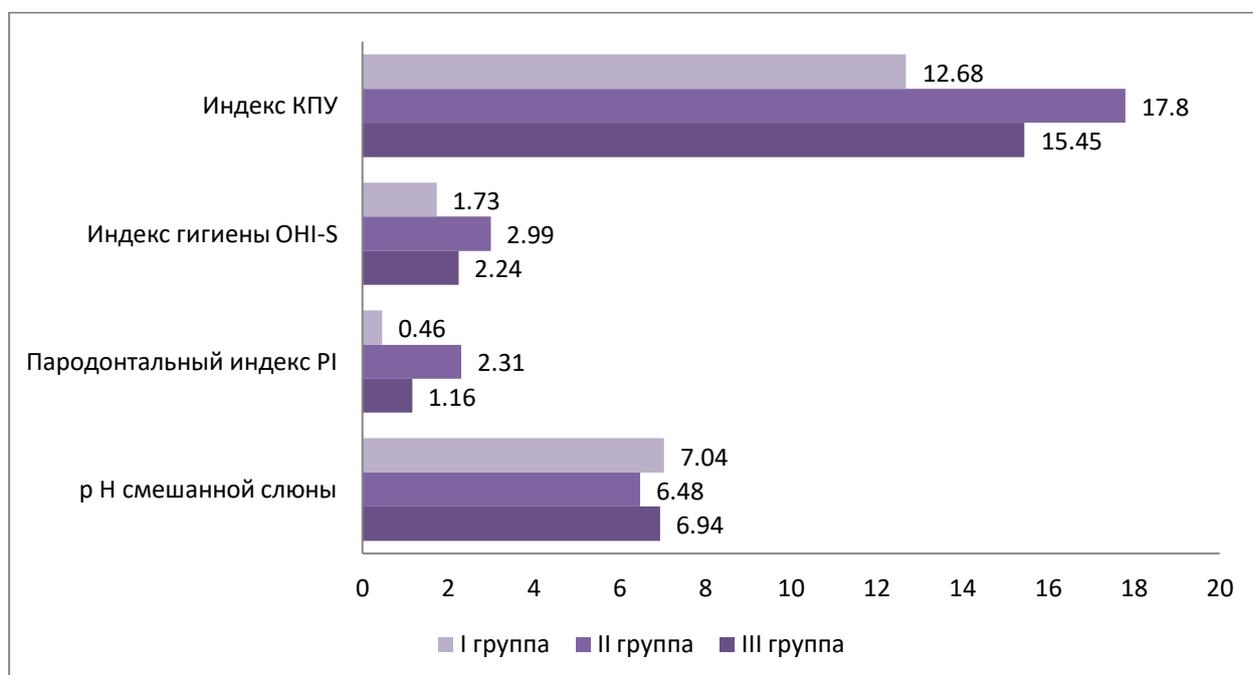


Рисунок 18 – Диаграмма сравнения средних значений клинических показателей между тремя группами

При исследовании интенсивности поражения зубов кариесом выявили, что в I группе среднее значение индекса КПУ = $12,68 \pm 5,35$ (умеренный уровень интенсивности кариеса), во II группе КПУ = $17,8 \pm 5,15$ (очень высокий уровень интенсивности кариеса), а в III группе индекс КПУ = $15,45 \pm 5,2$ (высокий уровень интенсивности кариеса). Данные сравнения индекса интенсивности кариеса зубов КПУ между тремя группами, полученные в ходе исследования пациентов, приведены в Таблице 10.

Таблица 10 - Результаты исследования индекса КПУ

Интенсивность поражения зубов кариесом	I группа (n = 35)		II группа (n = 35)		III группа (n = 35)		Достоверность различий между группами (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Очень низкая	0	0	0	0	1	2,9	$> 0,05$
Низкая	4	11,4	0	0	1	2,9	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3}, p_{1-3} > 0,05$
Умеренная	14	40	5	14,3	4	11,4	$p_{1-2}, p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Высокая	10	28,6	12	34,3	14	40	$> 0,05$
Очень высокая	7	20	18	51,4	15	42,8	$p_{1-2}, p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

При исследовании уровня гигиены полости рта было выявлено, что индекс гигиены ОНI-S, учитывающий и количество зубного налета, и зубного камня, в I группе составлял $1,73 \pm 1,1$, во II группе - $2,99 \pm 0,99$, в III группе - $2,24 \pm 1,4$. Была выявлена статистически значимая разница между I и II группой, II и III группой ($p < 0,05$), а между I и III группой достоверных различий по отношению к значениям параметров групп не выявлено ($p > 0,05$). Данные сравнения индекса гигиены ОНI-S между тремя группами, полученные в ходе исследования пациентов, приведены в Таблице 11.

Таблица 11 – Результаты исследования индекса ОНІ-S

Индекс ОНІ-S	I группа (n = 35)		II группа (n = 35)		III группа (n = 35)		Достоверность различий между группами (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Хорошая гигиена	21	60	2	5,7	17	48,6	$p_{1-2}, p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Удовлетворительная гигиена	8	22,8	19	54,3	8	22,8	$p_{1-2}, p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Неудовлетворительная гигиена	6	17,2	14	40	10	28,6	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$

На Рисунке 19 представлена фотография зубного ряда женщины в климактерическом периоде с пародонитом средней степени тяжести до и после профессиональной гигиены полости рта.



Рисунок 19 – Фотография зубного ряда женщины в климактерическом периоде с пародонитом средней степени тяжести до и после профессиональной гигиены полости рта

Для определения тяжести заболевания пародонта использовали пародонтальный индекс РІ, который показал, что его значение у женщин, не принимающих ЗГТ, составляет $2,31 \pm 1,29$, что соответствует средней степени патологии пародонта и это в 2 раза больше, чем у женщин, принимающих ЗГТ и в 5 раза больше, чем в контрольной группе. У женщин, принимающих ЗГТ значение пародонтального индекса РІ равно $1,16 \pm 0,75$, что соответствует начальной и легкой степени патологии пародонта, а у контрольной группы – $0,46 \pm 0,56$. Данные пародонтального индекса РІ между тремя группами, полученные в ходе исследования пациентов, приведены в Таблице 12.

Таблица 12 – Результаты исследования пародонтального индекса РІ

Пародонтальный индекс РІ	I группа (n = 35)		II группа (n = 35)		III группа (n = 35)		Достоверность различий между группами (<i>p</i>)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Здоровый пародонт	19	54,3	0	0	4	11,4	$< 0,05$
Легкая степень пародонтита	14	40	16	45,7	23	65,7	$p_{1-2}, p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
Средняя степень пародонтита	2	5,7	15	42,9	7	20	$p_{1-2}, p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Тяжелая степень пародонтита	0	0	4	11,4	1	2,9	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$

При объективном обследовании пациентов отмечалась повышенная вязкость слюны, сочетающаяся с пенистостью у 51,4% женщин, не принимающих ЗГТ, и у 25,7% женщин, принимающих ЗГТ. На Рисунке 20 представлена вязкая, пеннистая слюна у женщины в климактерическом периоде, не принимающей ЗГТ.



Рисунок 20 – Вязкая, пенная слюна у женщины в климактерическом периоде, не принимающей ЗГТ

Сиалометрия по методу М.М. Пожарицкой позволяет определить количество смешанной нестимулированной слюны. Наибольшая гипосаливация в полости рта отмечалась у женщин, не принимающих ЗГТ, и средний показатель для группы составил $2,1 \pm 0,28$ мл при норме 4,1 мл. Данные сиалометрии между тремя группами, полученные в ходе исследования пациентов, приведены в Таблице 13.

Таблица 13 – Результаты исследования сиалометрии по методу М.М. Пожарицкой

	I группа (n = 35)	II группа (n = 35)	III группа (n = 35)
Сиалометрия, мл (M ± m)	$3,9 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,28$	$3,6 \pm 0,48$

На Рисунке 21 представлена диаграмма сравнения сиалометрии между тремя группами.

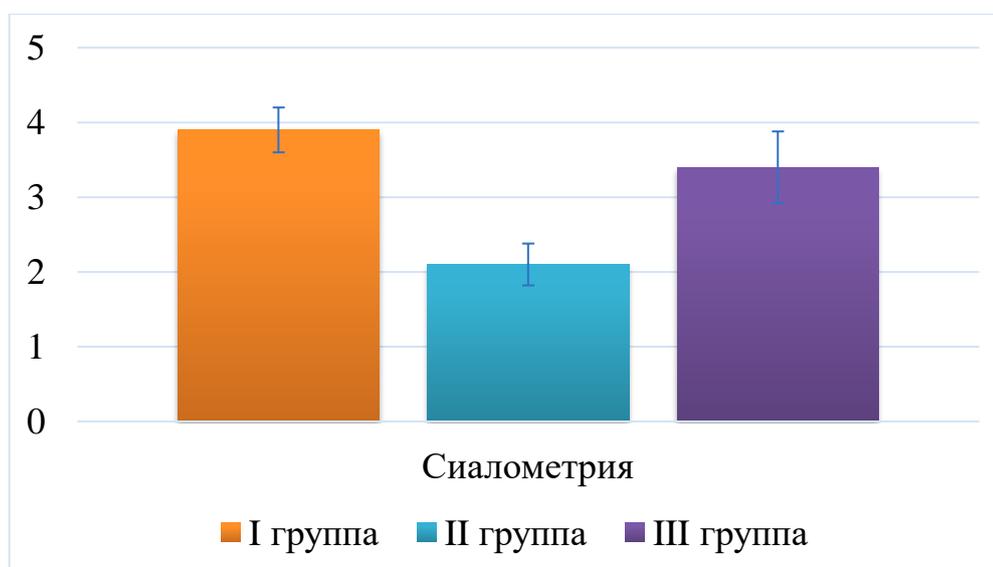


Рисунок 21 – Диаграмма сравнения сиалометрии между тремя группами

При исследовании рН смешанной слюны у женщин в I группе среднее значение достигало $7,04 \pm 0,35$, во II группе $pH = 6,48 \pm 0,33$, а в III группе среднее значение $pH = 6,94 \pm 0,36$. Данные сравнения рН смешанной слюны между тремя группами, полученные в ходе исследования пациентов, приведены в Таблице 14.

Таблица 14 – Результаты исследования рН смешанной слюны

рН смешанной слюны	I группа (n = 35)		II группа (n = 35)		III группа (n = 35)		Достоверность различий между группами (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
6,0	0	0	8	22,9	0	0	$p_{1-2}, p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
6,5	7	20	20	57,1	11	31,4	$p_{1-2}, p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
7,0	18	51,4	7	20	17	48,6	$p_{1-2}, p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
7,5	10	28,6	0	0	7	20	$p_{1-2}, p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$

3.3 Анализ качественного и количественного состава микрофлоры пародонтальных карманов у женщин, принимающих и не принимающих заместительную гормональную терапию

Анализ образцов содержимого пародонтальных карманов показал, что *A. actinomycetemcomitans*, грамотрицательная неподвижная факультативно - анаэробная коккобацилла, была обнаружена у 22,9% женщин в I группе, у 51,4% во II группе и у 37,1% в III группе. Установлено, что *A. actinomycetemcomitans* встречается в 1,4 раз чаще у женщин, не принимающих ЗГТ по сравнению с женщинами, принимающими ее и в 2,2 раза чаще, чем в контрольной группе. При этом достоверная разница ($p < 0,05$) наблюдается только между I и II группами. Частота встречаемости *T. denticola*, которая способна организовывать ассоциации с другими бактериями, в особенности с *P. gingivalis* и *T. forsythia*, равна 37,1% в I группе, 54,3% во II группе и 51,4% в III группе, но достоверной разницы ($p > 0,05$) между группами обнаружено не было. *T. forsythia*, наиболее сильно способствующая клеточному апоптозу, была выявлена у 51,4% в I группе, у 80% во II группе и у 45,7% в III группе. Достоверная разница была выявлена между I и II, II и III группами. Пародонтопатоген *P. gingivalis*, как наиболее агрессивная бактерия, обнаружена у 11,4% женщины в I группе, у 77,1% во II группе и у 28,6% в III группе соответственно. Показано, что *P. gingivalis* встречается в 6,7 раз чаще во II группе, чем в I и в 2,7 раз, чем в III группе. *P. intermedia* обнаружена у 11,3% женщины в I группе, у 74,3% во II группе и у 25,7% в III группе соответственно. *P. intermedia* в 6,6 раз чаще встречается во II группе, чем в I и в 2,9 раз, чем в III группе. При этом наблюдается достоверная разница *P. gingivalis* и *P. intermedia* ($p < 0,05$) между I и II, II и III группами. Достоверной разницы между качественным составом микрофлоры пародонтальных карманов I и III группы (контрольной и группой женщин, принимающих ЗГТ) получено не было ($p > 0,05$). Данные сравнения микрофлоры полости рта между тремя группами, полученные в ходе исследования пациентов, приведены на Рисунке 22.

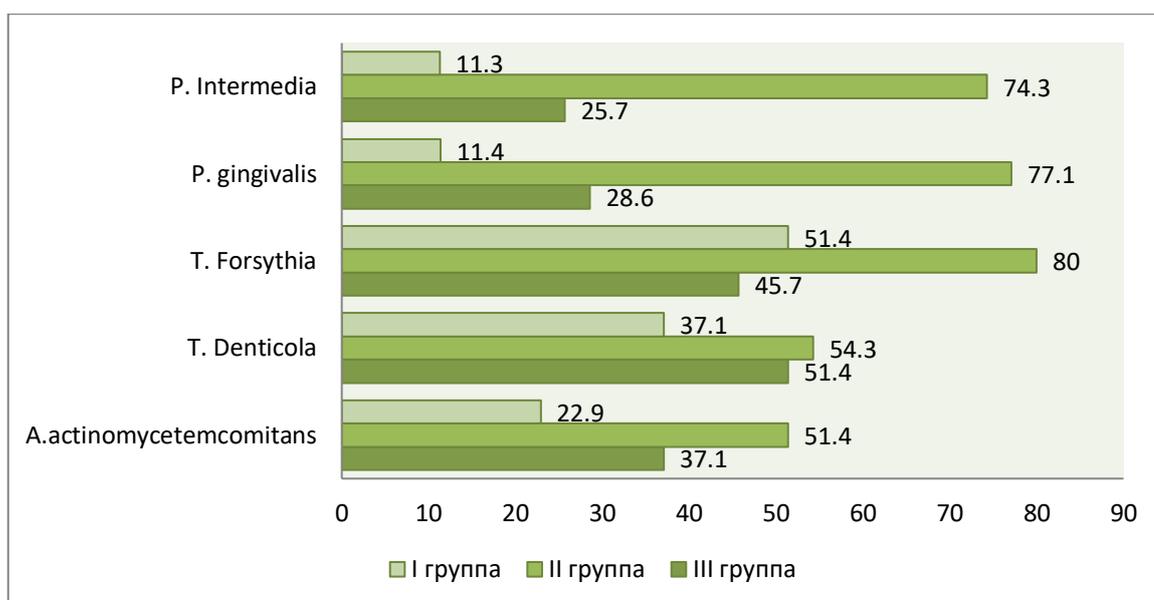


Рисунок 22 – Диаграмма сравнения качественного содержания пародонтопатогенов в пародонтальных карманах женщин между тремя группами

Из Таблицы 15 видно, что чаще всего у женщин, не принимающих ЗГТ, выявляли *P. gingivalis*, *P.intermedia*, а *T. forsythia* в отличие от женщин, принимающих ЗГТ. *A.actinomycetemcomitans* и *T. denticola* в составе поддесневой микрофлоры были обнаружены независимо от приема ЗГТ и выявлялись у меньшего количества пациентов.

В ходе исследования также был выявлен Epstein - Barr virus у 11,4% женщин I группы, 20% - II группы и 17,1% - III группы. У 17,1% женщины I группы, у 25,7% II группы и 28,6% III группы был обнаружен Herpes simplex virus. У 5,7% женщины I группы, у 25,7% II группы и у 20% III группы обнаружен *Candida albicans* и была выявлена достоверная разница между I и II, II и III группами ($p < 0,05$).

Таблица 15 – Частота выявления патогенов в содержимом пародонтальных карманов

Возбудитель	I группа (n = 35)		II группа (n = 35)		III группа (n = 35)		Достоверность различий между группами (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
<i>Prevotella intermedia</i>	4	11,3	26	74,3	9	25,7	$p_{1-2}, p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	4	11,4	27	77,1	10	28,6	$p_{1-2}, p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
<i>Tannerella forsythia</i>	18	51,4	28	80	16	45,7	$p_{1-2}, p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
<i>Treponema denticola</i>	13	37,1	19	54,3	18	51,4	$> 0,05$
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	8	22,9	18	51,4	13	37,1	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$
<i>Epstein- Barr virus</i>	4	11,4	7	20	6	17,1	$> 0,05$
<i>H. simplex virus</i>	6	17,1	9	25,7	10	28,6	$> 0,05$
<i>Candida albicans</i>	2	5,7	9	25,7	7	20	$p_{1-2}, p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$

При исследовании количественного состава микроорганизмов в пародонтальных карманах выявлено, что количество *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, во второй группе было значительно $>10^5$ ед/мл ($p < 0,05$). Содержание *T. denticola* и *A. actinomycetemcomitans* в пародонтальных карманах у женщин, принимающих и не принимающих ЗГТ, достоверно не отличалось ($p > 0,05$).

У всех пациентов контрольной группы, у которых был обнаружен пародонтопатоген, количество оказалось сравнительно низким и не превышало 10^5 ед/мл. Данные сравнения количественного состава пародонтопатогенов в группах представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Количественный состав пародонтопатогенов в исследуемых группах

Возбудитель	Число пациентов, %									Достоверность различий между группами (<i>p</i>)
	I группа (n = 35)			II группа (n = 35)			III группа (n = 35)			
	отсутствует	<10 ⁴ /мл	>10 ⁵ /мл	отсутствует	<10 ⁴ /мл	>10 ⁵ /мл	отсутствует	<10 ⁴ /мл	>10 ⁵ /мл	
<i>P. intermedia</i>	88,6	8,6	2,8	25,7	14,3	60	74,3	5,7	20	$p_{1-2}, p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
<i>P. gingivalis</i>	88,6	5,7	5,7	22,9	11,4	65,7	71,4	2,9	25,7	$p_{1-2}, p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
<i>T. forsythia</i>	48,6	48,6	2,8	20	48,6	31,4	54,3	42,9	2,8	$p_{1-2}, p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
<i>T. denticola</i>	62,9	25,7	11,4	45,7	25,7	28,6	48,6	42,9	8,5	$p_{1-2}, p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
<i>A. actinomycetem comitans</i>	77,2	11,4	11,4	48,6	22,8	28,6	62,9	14,3	22,8	>0,05

3.4 Выявление взаимосвязи между клиническими показателями и содержанием пародонтопатогенов в пародонтальных карманах

Для выявления взаимосвязи степени клинических показателей и состава микрофлоры пародонтальных карманов применяли метод ранговой корреляции Спирмена. Результаты корреляционного анализа зависимости клинических показателей и пародонтопатогенов в контрольной группе приведены в Таблице 17.

Таблица 17 – Коэффициенты корреляции Спирмена, характеризующие взаимосвязь клинических показателей и микроорганизмов пародонтальных карманов в I группе

Возбудители	Клинические показатели		
	pH	PI	ОHI-S
<i>P. intermedia</i>	-0.260423	0.315275	0.281568
<i>P. gingivalis</i>	-0.373832	0.312807	0.324574
<i>T. forsythia</i>	-0.260423	0.296730	0.238906
<i>T. denticola</i>	-0.180199	0.475845	0.339557
<i>A.actinomycetemcomitans</i>	-0.423710	0.339890	0.424446

A. actinomycetemcomitans

A. actinomycetemcomitans коррелировала с уровнем гигиены полости рта ($r=0.424446$), в меньшей степени с тяжестью пародонтита ($r=0.339890$). С pH смешанной слюны наблюдалась отрицательная корреляция ($r=-0.423710$), что свидетельствовало о повышении уровня этого патогена при снижении pH смешанной слюны.

T. forsythia и *P. intermedia*

Не обнаружено корреляционных взаимосвязей между количеством *T. forsythia* и *P. intermedia* в пародонтальных карманах с клиническими показателями.

P. gingivalis

Выявлена отрицательная взаимосвязь содержания *P. gingivalis* с рН смешанной слюны ($r=-0.373832$). С другими показателями взаимосвязей обнаружено не было.

T. denticola

T. denticola в содержимом пародонтальных карманов прямо коррелировало с уровнем гигиены полости рта ($r=0.339557$) и с тяжесть пародонтита ($r=0.475845$).

На Рисунках 23, 24 показана взаимосвязь гигиены полости рта и степени тяжести пародонтита с пародонтопатогенами I группы, на которых видно, при каком уровне гигиены и какой степени тяжести пародонтита какие пародонтопатогены были выше нормы.

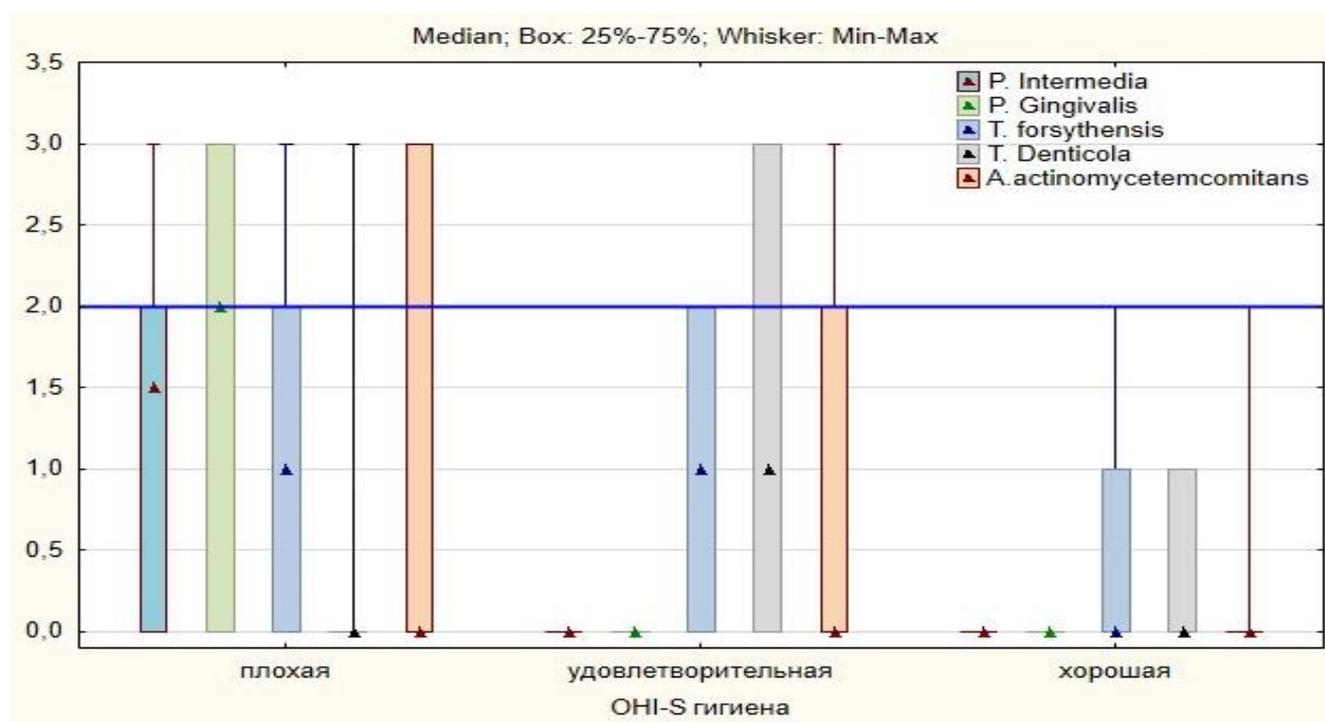


Рисунок 23 – Диаграмма box - plot взаимосвязи уровня гигиены полости рта от количественного состава пародонтопатогенов в I группе

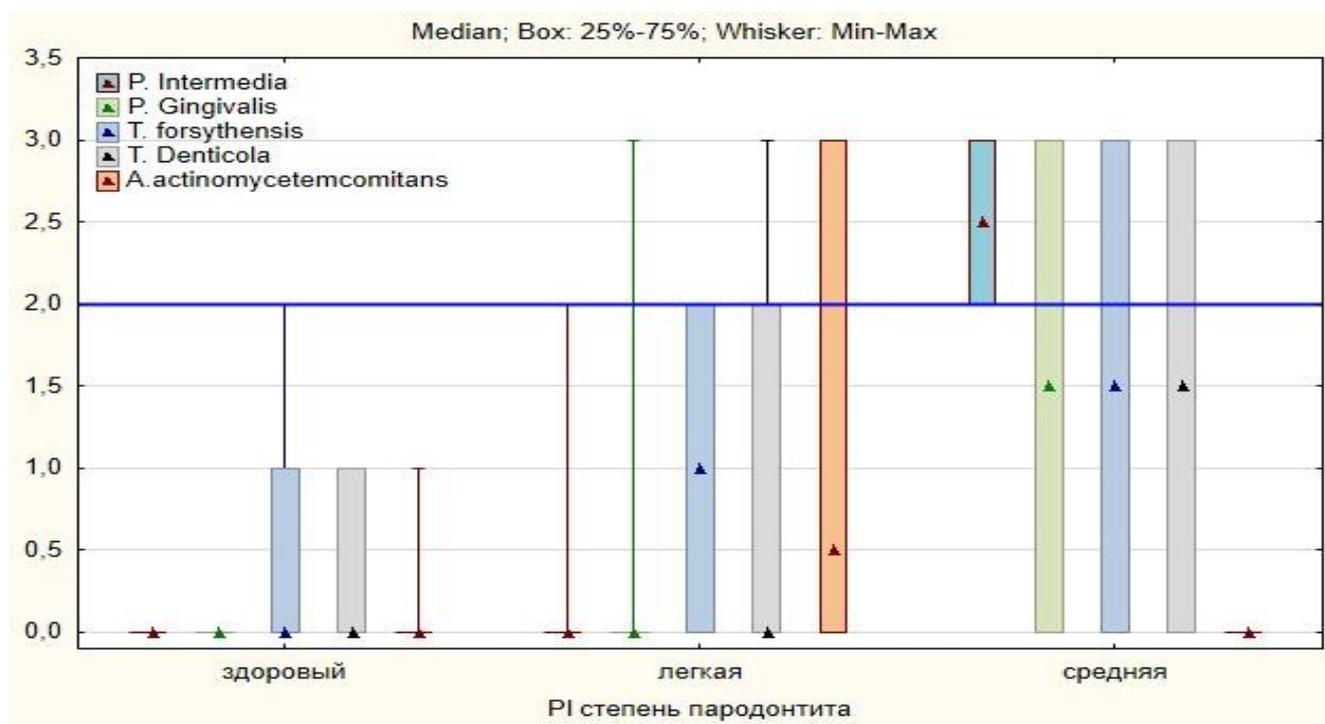


Рисунок 24 – Диаграмма box - plot взаимосвязи степени тяжести пародонтита от количественного состава пародонтопатогенов в I группе

Результаты корреляционного анализа зависимости клинических показателей и пародонтопатогенов у женщин, не принимающих ЗГТ, приведены в Таблице 18.

Таблица 18 – Коэффициенты корреляции Спирмена, характеризующие взаимосвязь клинических показателей и микроорганизмов пародонтальных карманов во II группе

Возбудители	Клинические показатели		
	РН	PI	ОHI-S
P. intermedia	-0.304566	0.416681	0.313106
P. gingivalis	-0.491576	0.241905	0.469771
T. forsythia	-0.348759	0.552702	0.376309
T. denticola	-0.260009	0.276139	0.103749
A. actinomycetemcomitans	-0.456773	0.505208	0.503027

A. actinomycetemcomitans

Выявлена взаимосвязь повышенного количества A. actinomycetemcomitans в содержимом пародонтального кармана с низким уровнем гигиены полости рта по

индексу ОНІ-S ($r=0.503027$) и с тяжестью пародонтита ($r=0.505208$). С рН смешанной слюны наблюдалась отрицательная корреляция ($r=-0.456773$).

T. denticola

Не обнаружено корреляционных взаимосвязей между количеством *T. denticola* в пародонтальных карманах и клиническими показателями.

P. gingivalis

Содержание *P. gingivalis* умеренно коррелировало с уровнем гигиены полости рта ($r=0.469771$). Выявлена отрицательная взаимосвязь содержания *P. gingivalis* с рН смешанной слюны ($r=-0.491576$).

T. forsythia

Количество *T. forsythia* в содержимом пародонтальных карманов умеренно коррелировало с уровнем гигиены полости рта ($r=0.376309$), и в большей степени с тяжестью пародонтита ($r=0.552702$). А также была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь с рН смешанной слюны.

P. intermedia

Уровень *P. intermedia* зависел от тяжести пародонтита ($r=0.416681$).

По результатам проведенного исследования была выявлена статистически значимая взаимосвязь гигиены полости рта и степени тяжести пародонтита с количественным составом пародонтопатогенов II группы ($p < 0,05$), которая представлена на Рисунках 25,26.

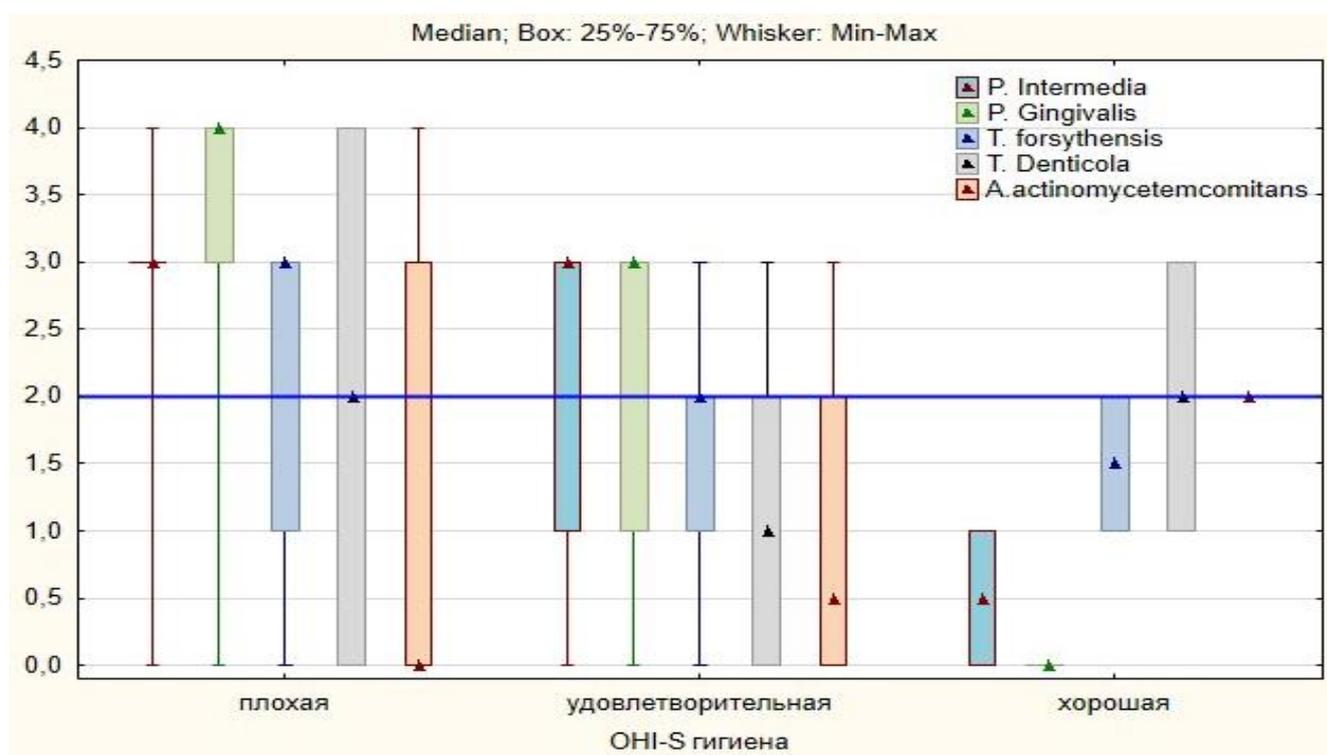


Рисунок 25 – Диаграмма box - plot взаимосвязи уровня гигиены полости рта от количественного состава пародонтопатогенов во II группе

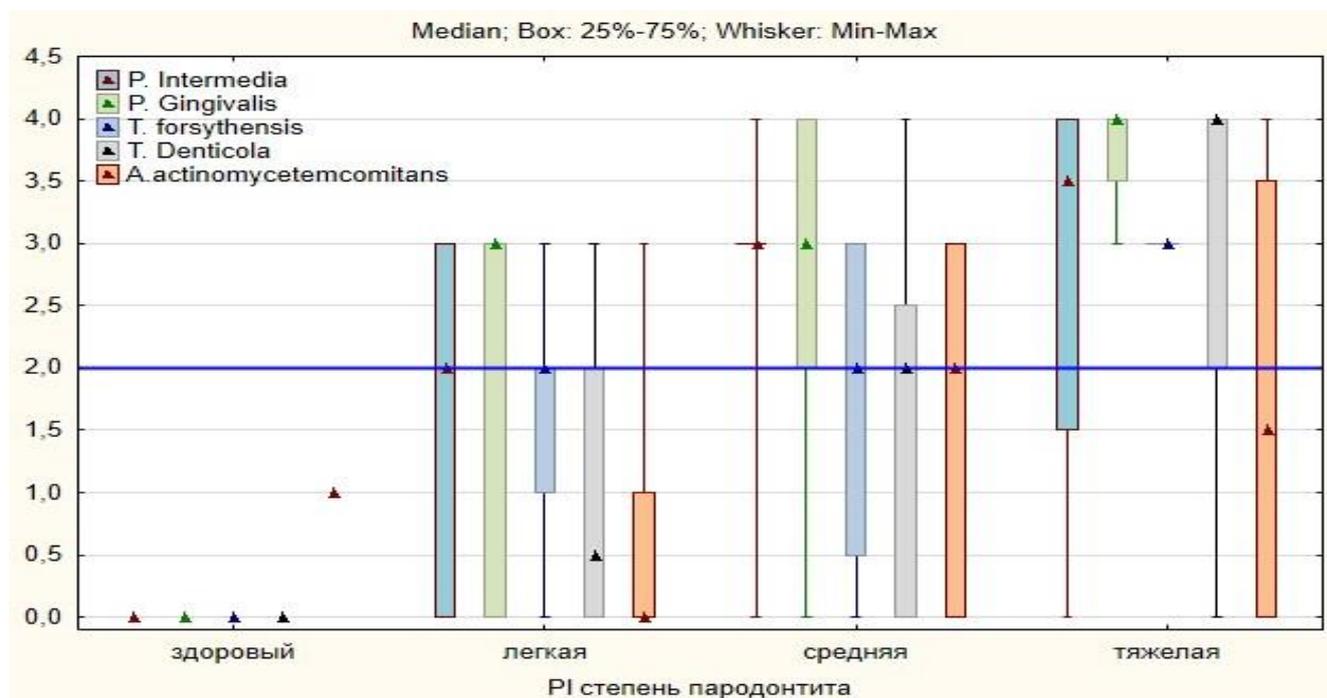


Рисунок 26 – Диаграмма box - plot взаимосвязи степени тяжести пародонтита от количественного состава пародонтопатогенов во II группе

Результаты корреляционного анализа зависимости клинических показателей и пародонтопатогенов у женщин, принимающих ЗГТ, приведены в Таблице 19.

Таблица 19 – Коэффициенты корреляции Спирмена, характеризующие взаимосвязь клинических показателей и микроорганизмов пародонтальных карманов в III группе

Возбудители	Клинические показатели		
	рН	PI	ОHI-S
<i>P. intermedia</i>	-0.537914	0.461102	0.556428
<i>P. gingivalis</i>	-0.478238	0.512898	0.659410
<i>T. forsythia</i>	-0.221404	0.238452	0.179842
<i>T. denticola</i>	-0.241563	0.329427	0.473980
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	-0.307444	0.456130	0.557223

A. actinomycetemcomitans

При обнаружении *A. actinomycetemcomitans* была выявлена корреляция с уровнем гигиены полости рта ($r=0.557223$) и с тяжестью пародонтита ($r=0.456130$). Корреляционных взаимосвязей между количеством *A. actinomycetemcomitans* с рН смешанной слюны обнаружено не было.

P. intermedia

Обнаружена прямая корреляция между содержанием *P. intermedia* с гигиеной полости рта ($r=0.556428$), рН смешанной слюны ($r=-0.537914$), тяжестью пародонтита ($r=0.461102$).

T. forsythia

Не обнаружено корреляционных взаимосвязей между количеством *T. forsythia* в пародонтальных карманах и клиническими показателями.

P. gingivalis

Выявляемость *P. gingivalis* увеличивалась при плохой гигиене полости рта ($r=0.659410$) и в меньшей степени при утяжелении пародонтологического статуса ($r=0.512898$), а также при снижении рН смешанной слюны ($r=-0.478238$).

T. denticola

Количество *T. denticola* в содержимом пародонтальных карманов коррелировало только с уровнем гигиены полости рта ($r=0.473980$).

Статистически значимая взаимосвязь уровня гигиены полости рта и тяжести пародонтита с количественным составом пародонтопатогенов в III группе ($p<0,05$) представлена на Рисунках 27, 28.

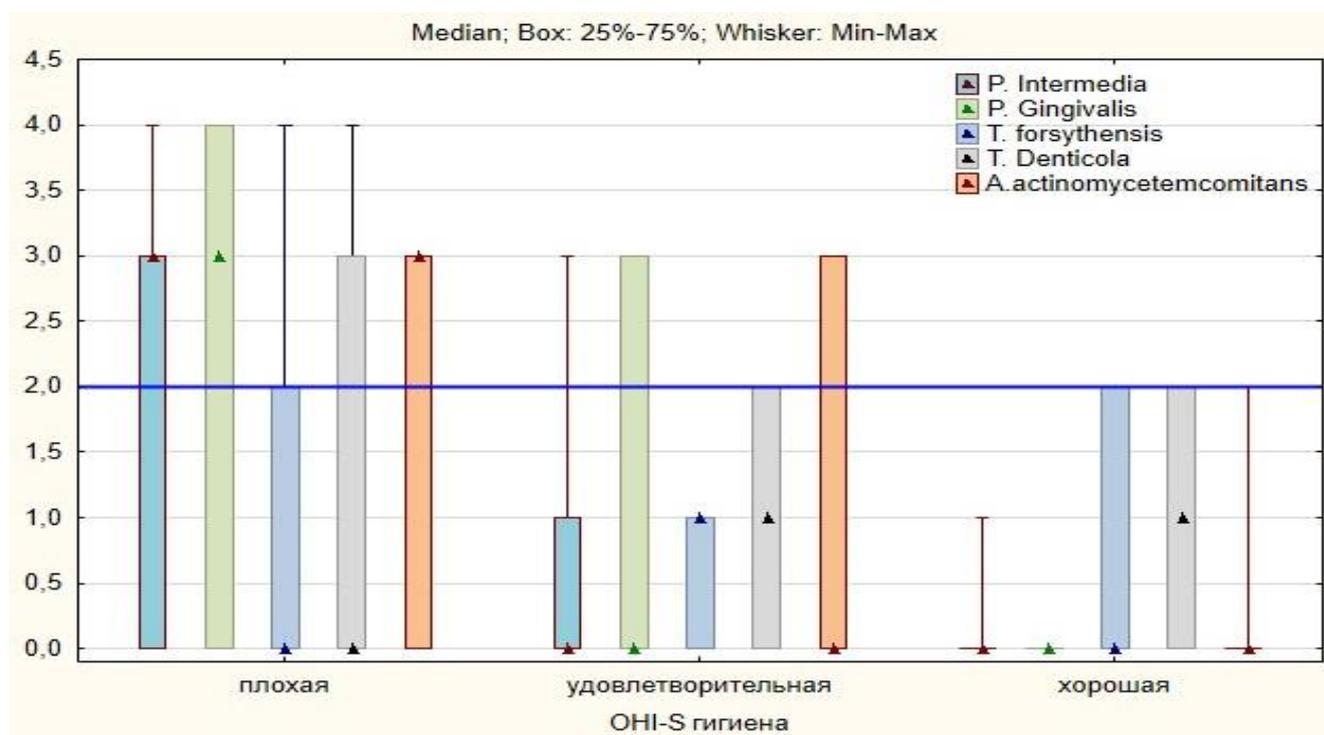


Рисунок 27 – Диаграмма box - plot взаимосвязи уровня гигиены полости рта от количественного состава пародонтопатогенов в III группе

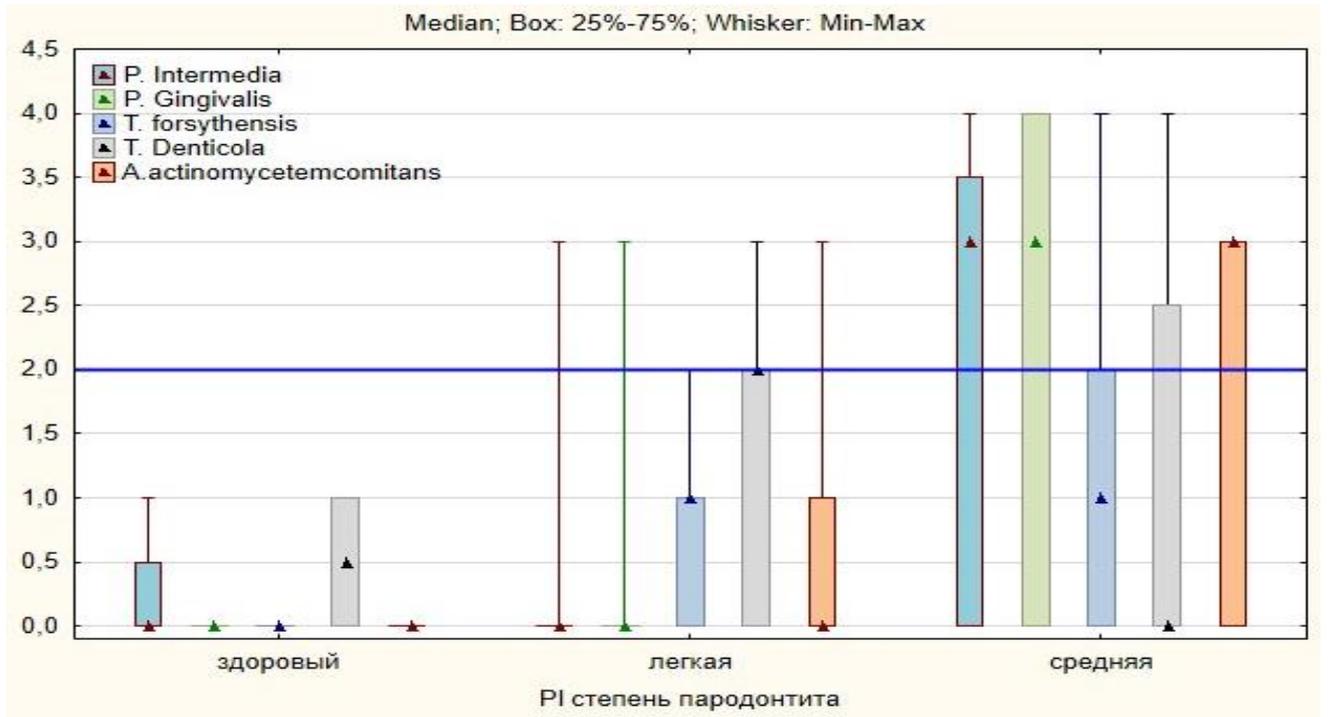
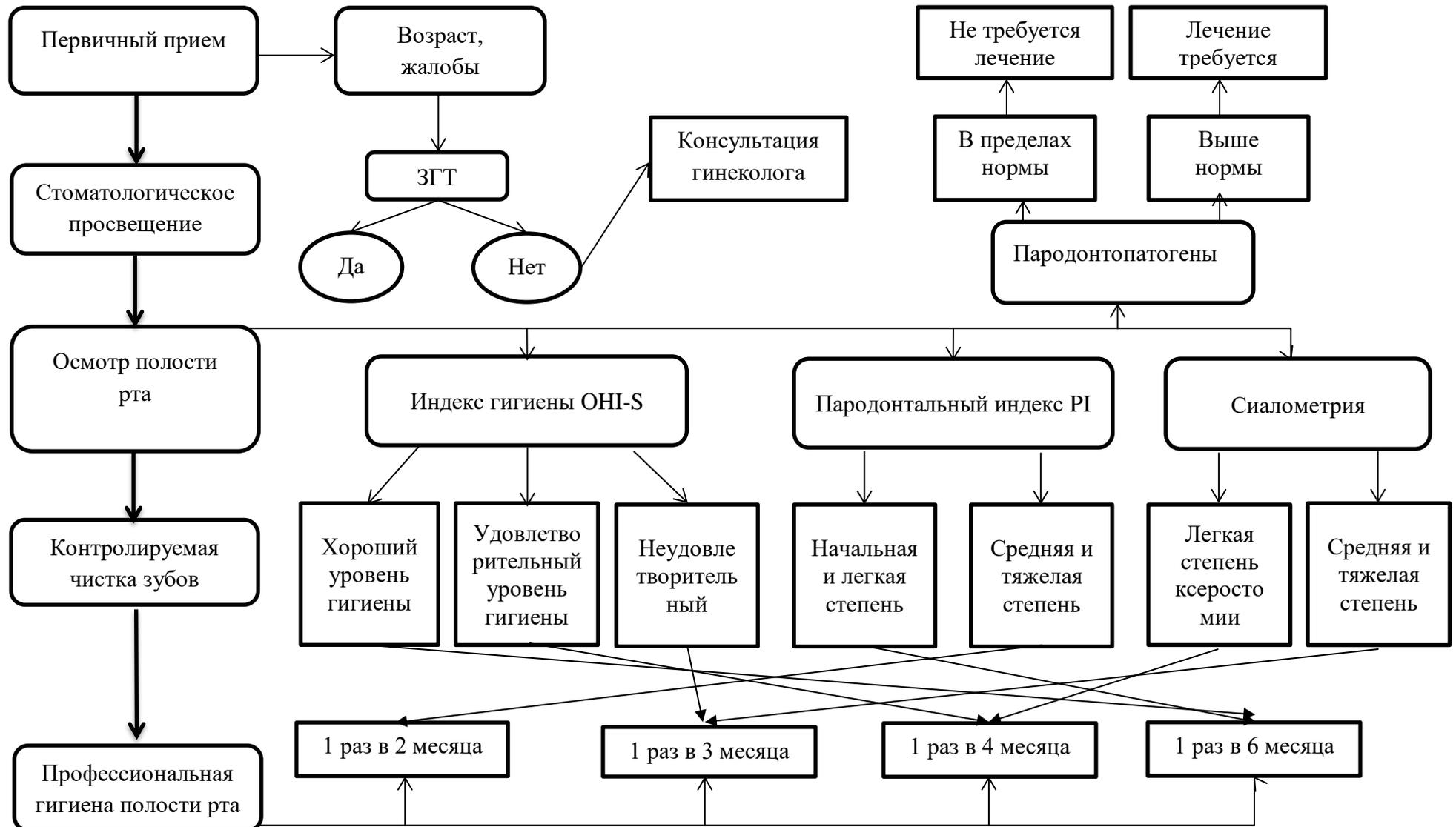
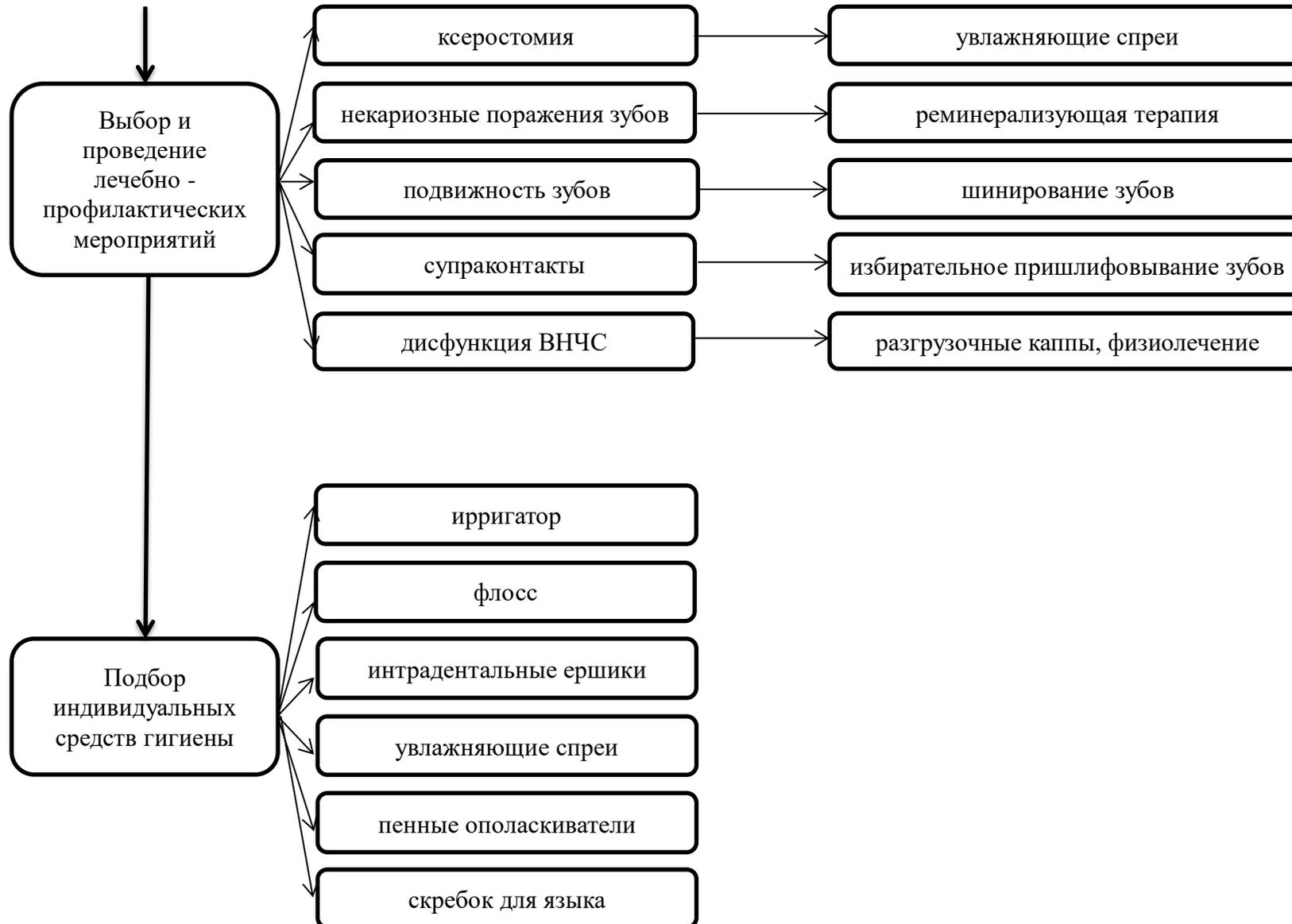


Рисунок 28 – Диаграмма box - plot взаимосвязи степени тяжести пародонтита от количественного состава пародонтопатогенов в III группе

3.5 Персонализированный алгоритм лечебно-диагностических мероприятий для женщин в климактерическом периоде





ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

За последнее десятилетие, средняя продолжительность жизни женщин значительно возросла и соответственно большая ее часть, а именно 1/3 жизни, приходится на постменопаузу [25; 56; 71]. Здоровье женщин является всеобщей проблемой в области здравоохранения [124; 125]. Средний возраст наступления менопаузы в нашем исследовании в группе женщин, не принимающих ЗГТ, составил $50,97 \pm 1,9$, а в группе, принимающих ЗГТ - $51,12 \pm 1,8$, что согласуется с данными В.П. Сметник и соавторов [54].

Нежелательные симптомы, отмечаемые пациентками в этот период, являются результатом ряда системных процессов, происходящих в организме женщины, а именно вследствие прекращения эндокринологической активности яичников [133; 160].

Из литературы известно, что слизистая оболочка полости рта содержит рецепторы эстрогена, и вследствие этого гормональные изменения могут влиять на развитие и прогрессирование стоматологических заболеваний. Дефицит эстрогенов, влияя на процесс созревания эпителия слизистой оболочки полости рта, может привести к ее истончению и атрофии, вследствие этого сделать ее более восприимчивой к местным механическим повреждениям [122; 133; 160]. Из-за атрофических изменений слизистой оболочки полости рта у женщин в менопаузе происходит развитие таких заболеваний как синдром жжения во рту, лишай Вильсона, идиопатическая невралгия, а также кандидоз из-за повышенной колонизации микроорганизмами у пациентов со сниженным слюноотделением [134].

В настоящее время применение пациентами заместительной гормональной терапии в период перименопаузы, целью которой является уменьшение потери костной массы, профилактика остеопороза и улучшение стоматологического статуса, является эффективным методом лечения климактерических симптомов в полости рта [75; 145].

В связи с этим обоснована цель нашего исследования: повышение эффективности стоматологической помощи женщинам в климактерическом периоде на основании выявления особенностей стоматологического статуса в зависимости от приема препаратов заместительной гормонотерапии.

Ввиду актуальности проблематики, выявленной результатами анализа и систематизации научной литературы, нами предложена комплексная оценка стоматологического статуса женщин в климактерическом периоде в зависимости от приема заместительной гормональной терапии, на основании изучения индексов КПУ, ОНI-S, PI, pH смешанной слюны, сиалометрии и состава микрофлоры полости рта методом ПЦР.

Анкетирование респондентов необходимо для ранней идентификации проявлений климактерического периода в полости рта. В нашем исследовании наиболее распространенными и основными жалобами среди женщин в постменопаузе были кровоточивость десен (II - 60%; III - 25,7%), сухость полости рта (II - 40%; III - 17,1%) и неприятный запах изо рта (II - 42,9%; III - 17,1%). Предыдущие исследования показали, что синдром жжения во рту рассматривают как одну из ведущих проблем полости рта у менопаузальных женщин. А также ксеростомия, как одна из основных причин орального дискомфорта, является частой находкой среди женщин в постменопаузе и непосредственно связана с изменениями количества и/или качества слюны. 57,5% женщин в постменопаузе в исследовании J. N. Rukmini жаловались на сухость полости рта [149; 150]. К другим менее распространенным симптомам, связанным с менопаузой, относятся изменение вкуса, вязкая слюна и патологические изменения слизистой оболочки, такие как красный плоский лишай, доброкачественная слизистая пемфигоида и синдром Шегрена [67].

Многочисленные исследования доказали необходимость подбора индивидуальных дополнительных средств гигиены полости рта, так как основным этиологическим фактором развития стоматологических заболеваний является патогенное действие микрофлоры биопленки, которая формируется при некачественном гигиеническом уходе полости рта [6; 120; 166; 167; 170]. В нашем

исследовании было выявлено, что в качестве дополнительных средств гигиены полости рта участники опроса наиболее часто использовали ополаскиватели (I - 31,4%; II - 42,6%; III - 51,4%), флоссы (I - 40%; II - 37%; III - 26,6%) и зубочистки (I - 28,5%; II - 66,7%; III - 60%), меньше всего ирригатор (I - 14,3%; II - 17,1%; III - 14,3%) и интердентальные ершики (I - 0%; II - 5,7%; III - 2,8%) и ни один из участников исследования не использовал скребок для языка. В работе З.С. Будаичевой 53,1% участников в качестве дополнительного средства гигиены использовали ополаскиватель, 44,9% - зубочистки, 23,6% - скребок для очищения языка, 7,7% - флосс, 6,4% - интердентальные ершики и всего 4,4% - ирригатор. По данным З.С. Будаичевой и результатам наших собственных исследований выявлено, что большинство респондентов не используют средства интрадентальной гигиены: интердентальные ершики и ирригатор [7]. Это возможно связано с их низким стоматологическим просвещением и недостаточной осведомленностью по подбору индивидуальных средств гигиены.

В нашем исследовании показано, что у женщин в постменопаузе не принимающих ЗГТ выявлен очень высокий уровень интенсивности кариеса (индекс КПУ= $17,8 \pm 5,15$), а у женщин, принимающих ЗГТ высокий уровень интенсивности кариеса (индекс КПУ= $15,45 \pm 5,2$). При этом достоверной разницы между группами пациентов принимающих ЗГТ и не принимающих ее не наблюдалось. Предыдущие исследования по влиянию менопаузы на интенсивность кариеса зубов выявили статистически значимую разницу между менопаузальными женщинами и женщинами репродуктивного возраста [150].

Проведенное исследование гигиенического статуса женщин в климактерическом периоде, показало низкий уровень гигиены полости рта. Индекс гигиены ОНІ-S, у женщин, не принимающих ЗГТ (ОНІ-S= $2,99 \pm 0,99$) был в 1,3 раза хуже, чем у женщин, принимающих ЗГТ (ОНІ-S= $2,24 \pm 1,4$) и в 1,7 раз, чем у контрольной группы (ОНІ-S: $1,73 \pm 1,1$). Выявлены статистически значимые различия между I и II и II и III группами ($p < 0,05$). Статистически значимых различий между I и III группами не выявлено ($p > 0,05$). Это согласуется с данными других авторов о связи менопаузы с нарушением гигиены полости рта.

J. N. Rukmini и соавторы изучали стоматологический статус у женщин в постменопаузе и женщин, имеющих регулярный менструальный цикл. 82,5% женщин в постменопаузе имели неудовлетворительную гигиену полости рта, по сравнению с 6% женщин контрольной группы, в то время как у 2,5% женщин в постменопаузе была хорошая гигиена полости рта, против 67,5 % с хорошей гигиеной контрольной группы [150].

У более чем 80% женщин в перименопаузе выявлены факторы риска развития остеопороза [53]. Гормональные колебания, повышающие уровень резорбции костной ткани, приводят к снижению костного матрикса и минерального содержания костной ткани. Вследствие этого уменьшается плотность кости, которая имеет тенденцию к переломам. В свою очередь пародонтит характеризуется не только резорбцией альвеолярной кости, но и воспалительными процессами в пародонте. Остеопороз и пародонтит - это хронические, многофакторные заболевания, приводящие к потере костной массы, которые усугубляются местными и системными факторами [161].

Полученные нами данные показали, что пародонтальный статус у женщин в постменопаузе ухудшался и статистически значимо различался между группами принимающих и не принимающих ЗГТ, отражая усугубление проявления болезни во II группе в 2 раза (PI: $2,31 \pm 1,29$ и $1,16 \pm 0,75$). Это в свою очередь может быть связано с резким ослаблением ангиопротективного эффекта эстрогенов и образованием патологических типов микроциркуляции. Полученные данные согласуются с другими авторами. В своем исследовании D. Деер выявил средний пародонтальный индекс PI у женщин в постменопаузе, который был равен 4,34 и соответствовал тяжелой степени заболевания пародонта [81].

Таким образом, большая чувствительность вышеуказанных индексов связана с особенностями патогенеза менопаузы, а именно с дефицитом эстрогенов. Содержание рецепторов эстрогенов на слизистой оболочке полости рта играет непосредственную роль в развитии стоматологических заболеваний [114]. В период менопаузы происходит ослабление ангиопротективного действия эстрогенов с последующим повреждением структур гемомикроциркуляторного

русла. Так же в этот период увеличивается выработка остеокластов, снижается продукция остеобластов, уменьшается всасывание кальция в кишечнике, нехватка витамина D, что приводит к усилению костной резорбции. Из-за дефицита эстрогенов происходит снижение кишечной абсорбции кальция в организме, что в свою очередь приводит к нарушениям в регуляции метаболизма кальций - фосфата и повышенному выделению кальция не только в сыворотку крови, но и в слюну [66]. Следовательно, высокая концентрация кальция в слюне женщин в менопаузе может приводить к более быстрой минерализации бляшки и вследствие этого к увеличению образования камней, что оказывает непосредственное влияние на прогрессирование гингивита и пародонтита [90; 143]. Таким образом, патогенез менопаузы затрагивает состояние всех структур полости рта.

Изменения уровня гормонов могут оказывать непосредственное влияние на полость рта с точки зрения воздействия, как на саму слизистую оболочку полости рта, так и на ее микрофлору. Из-за большого количества преимуществ, таких как прямое определение возбудителя инфекции, высокая специфичность метода и скорость получения результатов, в своем исследовании мы использовали метод ПЦР - диагностики, позволяющий выявить наиболее агрессивные микроорганизмы: *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*.

При сравнительной оценке качественного и количественного состава микрофлоры полости рта была выявлена статистически значимо высокая распространенность таких пародонтопатогенов, как *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia* в группе женщин в постменопаузе, не принимающих ЗГТ в отличие от группы принимающих ЗГТ ($p < 0,05$), во II группе их количество было значительно $>10^5$ ед/мл. *Treponema denticola* и *Actinobacillus actinomycetemcomitans* были обнаружены одинаково во II и III группе, статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$). У всех пациентов контрольной группы, у которых был обнаружен пародонтопатоген, количество оказалось сравнительно низким и не превышало 10^5 ед/мл.

В ходе нашего исследования не было выявлено достоверных взаимосвязей между уровнем гигиены полости рта и тяжести пародонтита с качественным составом пародонтопатогенов в группах ($p > 0,05$).

Для выявления взаимосвязи между клиническими показателями и количественным составом пародонтопатогенов использовали метод ранговой корреляции Спирмена.

В контрольной группе нашей работы была выявлена прямая корреляционная связь содержания пародонтопатогенов *T. denticola* и *A. actinomycetemcomitans* с тяжестью пародонтита и уровнем гигиены полости рта. При обнаружении этих патогенов, была хуже гигиена и степень тяжести заболевания пародонта. Это подтверждает необходимость тщательного контроля индивидуальной гигиены рта и персонализированного подхода при проведении профессиональных гигиенических мероприятий. Кроме того при повышении количества *P. gingivalis* и *A. actinomycetemcomitans* было снижение pH смешанной слюны.

По данным корреляционного анализа группы женщин, не принимающих ЗГТ, выявлено, что при увеличении количества пародонтопатогенов *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia* происходит снижение pH смешанной слюны и ухудшение гигиены полости рта. При обнаружении *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia* и *P. intermedia* увеличивается тяжесть патологических процессов в тканях пародонта.

В группе женщин, принимающих ЗГТ, выявляемость *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola* и *A. actinomycetemcomitans* увеличивалась при плохой гигиене полости рта и *P. gingivalis*, *P. intermedia* и *A. actinomycetemcomitans* при утяжелении пародонтологического статуса. Также увеличение количества *P. gingivalis* и *P. intermedia* показало повышение выявляемости данных патогенов при снижении pH смешанной слюны.

Вероятность развития заболеваний пародонта при наличии в области пародонтального кармана только одного вида пародонтопатогена слишком мала [86]. А также, по мнению Е.В. Боровского и В.К. Леонтьева один и тот же

микрорганализм может вызвать различные патологические процессы при определенных состояниях внутренней среды организма [6].

И.С. Беркутова выявила взаимосвязь пародонтопатогена *P. gingivalis* с резорбцией костной ткани и глубиной пародонтального кармана, а обнаружение *T. forsythia* характерно при клиновидных дефектах и рецессиях десны [4].

С помощью набора реактивов «Мультидент-5» Б.С. Дикинова выявила высокую встречаемость пародонтопатогенов при галитозе (*P. gingivalis* и *P. intermedia* — 72,9%, *T. forsythia* — 76,3%. *T. denticola* — 73,7% *A. actinomycetemcomitans* - 68,6%) [16].

О.А. Зорина в своей работе отмечает резкое возрастание количества грибов *C. albicans* до $2 \cdot 10^2$ при хроническом генерализованном пародонтите, а в исследовании А.А. Макаревича у пациентов с ревматоидным артритом количество грибов *Candida spp.* доходило до 10^5 - 10^7 [21; 35]. В ходе нашего исследования также была обнаружена *Candida albicans* и была выявлена достоверная разница между I и II, II и III группами, что свидетельствовало о выраженном дисбактериозе во рту у женщин, не принимающих ЗГТ, по сравнению с женщинами, принимающими ее. О.А. Зорина отмечает, что присутствие грибов в микрофлоре полости рта увеличивает патогенность других бактерий [21].

В ходе нашего исследования мы также выявляли наличие Epstein - Barr virus, Herpes simplex virus, но статистически значимых результатов не получили ($p > 0,05$).

Тема влияния менопаузы на секрецию слюнных желез была изучена лишь в нескольких исследованиях [124]. Женщины в климактерическом периоде подвержены дефициту концентрации эстрогенов, что приводит к снижению секреции слюны. Вследствие этого повышается риск развития стоматологических и пародонтологических заболеваний, а также дисбиоз микрофлоры полости рта. Помимо сухости полости рта пациенты жалуются на чувство жжения и изменения привкуса в полости рта. Вкусовые ощущения могут меняться, вызывая частые жалобы на металлический привкус.

По данным М.Г. Аракелян частота встречаемости сухости полости рта среди пациентов стоматологической клиники равна 40% и 18,8% из них женщины в климактерическом периоде [1]. В нашем исследовании 40% женщин в постменопаузе, не принимающих ЗГТ и 17,1% принимающих ЗГТ предъявляли жалобы на сухость полости рта.

В настоящем исследовании для изучения влияния менопаузы на слюноотделение и здоровье зубов, мы измеряли рН смешанной слюны у женщин в период регулярных менструаций и постменопаузы, получающих и не получающих ЗГТ. Результаты исследования продемонстрировали смещение рН смешанной слюны в кислую сторону у женщин в постменопаузе, не применяющих ЗГТ по сравнению с постменопаузальной группой женщин на ЗГТ (рН: $6,48 \pm 0,33$ и $6,94 \pm 0,36$), что стимулирует усугубление патологических состояний со стороны органов и тканей рта. Выявлена достоверная разница между I и II группой, II и III группой ($p < 0,05$). Исследование, проведенное J. N. Rukmini и соавторами по оценке влияния менопаузы на слюну, показало, что 50% женщин в постменопаузе имели нормальный рН слюны и 50% имели кислотный рН, что в свою очередь привело к повышению индексов ОНI-S и КПУ [150].

По данным ряда авторов существует патогенетическая взаимосвязь между снижением концентрации эстрогенов и развитием заболеваний ВНЧС [265; 141]. Исследование, проведенное M. Farzin и соавторами, показало, что среди женщин в менопаузе 40,8% имели легкую, 21,1% среднюю и 5,6% тяжелую степень дисфункции ВНЧС [88]. В нашем исследовании мы также уделяли внимание состоянию ВНЧС, отмечая симметрию лица и движения нижней челюсти при открывании рта, боль при движении нижней челюсти, и амплитуду вертикальных и боковых движений нижней челюсти. У 40% женщин, не принимающих ЗГТ, и 45,7%, принимающих ЗГТ, наблюдалась девиация, проявляющаяся смещением нижней челюсти в сторону в начале и возвратом к средней линии в середине открывания рта на 2 мм. 14,3% женщины II группы и 11,5% - III группы иногда отмечали щелчки при движении нижней челюсти. Ни у одной из исследуемых не была ограничена амплитуда вертикальных и боковых движений.

При сравнении трех групп между собой, выявлено, что стоматологический и пародонтологический статусы хуже у женщин, не принимающих ЗГТ, в отличие от женщин, принимающих ее, что свидетельствует о положительном влиянии заместительной гормональной терапии.

Несмотря на большой комплекс применяемых средств для улучшения состояния тканей полости рта, лечение не всегда бывает успешным. Это связано с тем, что при лечении не учитываются гормональные нарушения, которые также влияют на прогрессирование стоматологических заболеваний. Коррекция гормональных нарушений может улучшить состояние тканей пародонта. Атрофические изменения прогрессируют с возрастом: 3% в репродуктивном периоде, 25% через год после менопаузы и 47% через 3 года после наступления менопаузы [80].

По данным К.Г. Кракова и соавторов у 87% женщин, которые принимали гормональную терапию, после проведенного лечения пародонта, наблюдалась положительная динамика и уменьшение воспаления, а у 43% женщин, не принимающих гормональную терапию, воспалительные изменения были сохранены [26].

К.В. Можаби и соавторы в своем исследовании выявил, что 45% женщин, начавших прием гормонотерапии, сообщили, что их качество жизни улучшилось вместе со снижением дискомфорта в полости рта. А связано это с повышением секреции слюны. Кроме того, отметили, что ЗГТ, по-видимому, не влияет на количество бактерий полости рта у женщин в постменопаузе [125].

В связи с этим, нами предложен алгоритм лечебно - диагностических мероприятий для профилактики стоматологических заболеваний у женщин в климактерическом периоде. Частота проведения профессиональной гигиены полости рта и диспансерного наблюдения зависит от результатов осмотра. Суммируем показатели осмотра, выбираем наименьший и определяем дату посещения. В следующий прием повторяем диагностику, проводим коррекцию лечения и определяем новый интервал. При выявлении пародонтопатогенов, определяем концентрацию: в пределах нормы ($< 10^4$ ед/мл) – лечение не

требуется, выше нормы ($> 10^5$ ед/мл) – лечение необходимо. Далее выбор и проведение лечебно - профилактических мероприятий, а также подбор индивидуальных средств гигиены.

Таким образом, персонализированная и объективная оценка проявлений климактерического периода в полости рта является ранней профилактикой стоматологических заболеваний и их осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что женщины, принимающие заместительную гормональную терапию, имели меньший дискомфорт в полости рта по сравнению с женщинами, не принимающими заместительную гормональную терапию в постменопаузе: кровоточивость десен (60%; 25,7%), сухость полости рта (40%; 17,1%) и неприятный запах изо рта (42,9%; 17,1%).

2. На основании комплексного клинического исследования выявлено, что стоматологический статус у женщин в климактерическом периоде, не принимающих заместительную гормональную терапию, ухудшается, по сравнению с женщинами, принимающими заместительную гормональную терапию (II группа: КПУ=17,8±5,14, PI=2,31±1,29, ОНI-S=2,99±0,99, сиалометрия 2,6±0,28, pH=6,48±0,33; III группа: КПУ=15,45±5,2 и PI=1,16±0,74, ОНI-S=2,24±1,4, сиалометрия 3,4±0,51, pH=6,94±0,35).

3. Выявлена статистически значимая высокая качественная и количественная распространенность пародонтопатогенов *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* в группе женщин в постменопаузе, не принимающих ЗГТ в отличие от группы принимающих ЗГТ ($p < 0,05$). *Treponema denticola* и *Actinobacillus actinomycetemcomitans* были обнаружены одинаково во II и III группе, статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$).

4. Выявлена статистически значимая взаимосвязь между уровнем гигиены полости рта у женщин, принимающих и не принимающих ЗГТ, и количественным составом пародонтопатогенов ($p < 0,05$). По данным корреляционного анализа при обнаружении *A. actinomycetemcomitans* ($r=0.503027$), *P. gingivalis* ($r=0.469771$) и *T. forsythia* ($r=0.376309$) у женщин, не принимающих ЗГТ, и *P. gingivalis* ($r=0.659410$), *P. intermedia* ($r=0.556428$), *T. denticola* ($r=0.473980$) и *A. actinomycetemcomitans* ($r=0.557223$) у женщин, принимающих ЗГТ, выявлена умеренная корреляционная связь.

5. Выявлена статистически значимая взаимосвязь между тяжестью пародонтита у женщин, принимающих и не принимающих ЗГТ, и количественным составом пародонтопатогенов ($p < 0,05$). При обнаружении *A. actinomycetemcomitans* ($r=0.505208$), *T. forsythia* ($r=0.552702$) и *P. intermedia* ($r=0.416681$) у женщин, не принимающих ЗГТ, и *P. gingivalis* ($r=0.512898$), *P. intermedia* ($r=0.461102$) и *A. actinomycetemcomitans* ($r=0.456130$) у женщин, принимающих ЗГТ, выявлена умеренная корреляционная связь.

6. Разработан и внедрен алгоритм персонализированного подхода по проведению лечебно - диагностических мероприятий у женщин в климактерическом периоде.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении лечебно – диагностических мероприятий у женщин в климактерическом периоде проводить комплексную оценку стоматологического статуса: индекс интенсивности кариеса зубов КПУ, индекс гигиены полости рта ОНI-S, пародонтальный индекс PI, сиалометрия, pH смешанной слюны и ПЦР – диагностику микрофлоры пародонтального кармана.

2. Исследовать качественные и количественные показатели состава поддесневой микрофлоры для оценки прогрессирования заболеваний пародонта.

3. Алгоритм лечебно - профилактических мероприятий должен включать: профессиональную гигиену полости рта с удалением над - и поддесневых зубных минерализованных и неминерализованных отложений (1 раз в 2 - 6 месяцев); лечение кариозных, некариозных поражений зубов и их осложнений; шинирование зубов, если подвижность II - III степени и убыль костной ткани не превышала $2/3$ длины корня; удаление зубов с неблагоприятным прогнозом; функциональное избирательное пришлифовывание при регистрации супраконтактов и недостаточной стираемости эмалевых бугров; устранение травмирующих пародонт вредных привычек, аномалий положения зубов и прикуса, при дисфункции ВНЧС - разгрузочная каппа и физиолечение, а так же хирургическая и ортопедическая санация полости рта.

4. Пациентам рекомендовать чистку зубов по технике Басса 2 раза в день зубной щеткой средней жесткости. Для очищения межзубных промежутков использовать ирригатор и индивидуально подобранные интердентальные средства – ершики и флоссы. Для очищения спинки при обложенности использовать скребок для чистки языка. После приемов пищи, пользоваться пенными ополаскивателями для зубов и десен, обладающими очищающим, противовоспалительным, противомикробным и регенерирующим действием.

Для пациентов с ксеростомией - увлажняющие спреи на основе ксилита, ферментов слюны, монофторфосфатов натрия. При наличии некариозных поражений зубов проводить реминерализующую терапию не менее 2 раз в год.

5. Включить в программу медицинских вузов модуль о персонализированном подходе к профилактике и лечению стоматологических заболеваний у женщин в климактерическом периоде.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЗГТ – заместительная гормональная терапия

ПК – пародонтальный карман

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ОHI-S – упрощенный индекс гигиены

A. actinomycetemcomitans – *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

T. forsythia – *Tannerella forsythia*

P. gingivalis – *Porphyromonas gingivalis*

P. intermedia – *Prevotella intermedia*

T. denticola – *Treponema denticola*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аракелян, М.Г. Сравнительная оценка средств, облегчающих проявления ксеростомии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Аракелян Марианна Георгиевна. – Москва, 2017. – 116 с.
2. Артюшкевич, А.С. Заболевания височно-нижнечелюстного сустава / А.С. Артюшкевич // Современная стоматология. – 2014. - №1(58). – С. 11-14.
3. Баяхметова, А.А. Исследование пародонтопатогенной микрофлоры пародонтальных карманов при пародонтите молекулярно-генетическим методом / А.А. Баяхметова, А.А. Екешева // Наука и Мир. – 2016. №3(31). – С. 73-76.
4. Беркутова, И.С. Комплексное лечение хронического генерализованного пародонтита с применением современных антибактериальных препаратов: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Беркутова Ирина Сергеевна. – Москва, 2015. –116 с.
5. Боровский, Е.В. Кариес зубов / Е.В. Боровский, П.А. Леус. - М: Медицина. - 1979. – С. 264.
6. Боровский, Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. – М.: Медицина. - 1991. – С. 304.
7. Будаичиева, З.С. Сравнительная оценка стоматологического и гигиенического статуса пациентов, применяющих стандартный и индивидуально подобранный комплекс средств гигиены полости рта: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Будаичиева Загидат Сиражутдиновна – Москва, 2019. – 51 с.
8. Вавилова, Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта. – Москва: ГЭОТАР – МЕДИА, 2008. – С. 131-137.
9. Ван дер Бийль, П. Взаимосвязь заболеваний пародонта и сердечно - сосудистой системы / Петер ван дер Бийль // Проблемы стоматологии. – №6. – 2014. – С. 4-8.

10. Грудянов, А.И. Состав пародонтопатогенной микрофлоры при пародонтите разных степеней тяжести по данным полимеразной цепной реакции / А.И. Грудянов, В.В. Овчинникова // *Стоматология*. – 2008. – Т. 87. – №3. – С. 20-23.
11. Грудянов, А.И. Современные представления об этиологии, патогенезе и подходах к лечению эндодонто-пародонтальных поражений / А.И. Грудянов, М.К. Макеева, Н.В. Пятигорская // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2013. – 8. – С. 3436.
12. Гулуа, М.М., Сазанская Л.С. Исследование микрофлоры полости рта у женщин в пре- и постменопаузу / *Материалы XXXX Международной научно-практической конференция «Достижения и проблемы современной науки» - Санкт-Петербург, 2019.* – С. 32.
13. Гулуа, М.М., Сазанская Л.С. Клинические проявления стоматологических заболеваний у женщин в период перименопаузы / *Материалы XXXXIII Международной научно-практической конференция «Достижения и проблемы современной науки» - Санкт-Петербург, 2019.* – С. 29-31.
14. Гулуа, М.М., Сазанская Л.С. Влияние периода перименопаузы на микрофлору полости рта у женщин в зависимости от приема заместительной гормональной терапии / *Материалы VII Международной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» - Пенза, 2019.* – С.
15. Денисов, А.Б. Слюнные железы. Слюна / А.Б. Денисов. – Москва: Издательство РАМН, 2003. – С. 132.
16. Дикинова, Б. С. Применение пробиотиков в комплексном лечении галитоза: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Дикинова Б. С. –Москва, 2018. – 25 с.
17. Доброхотова, Ю.Э. Улучшение качества жизни пациенток в пери- и постменопаузе / Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова М.Р. Нариманова // *Русский медицинский журнал «Мать и дитя»*. – 2017. - №26. – С. 1961-1964.

18. Древаль, А.В. Менопауза / А.В. Древаль // Русский медицинский журнал. - 2018. - №1. - С. 3-7.
19. Еременко, А.В., Шумилина В.А., Хачатурян Э.Э. Диагностика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний пародонта у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении // Актуальные вопросы клинической стоматологии: материалы 51 Всерос. науч. - практ. конф. — Ставрополь, 2016. — С. 93—96.
20. Зорина, О.А., Кулаков А.А., Борискина О.А. Метод ПЦР «в реальном времени» для анализа количественного и качественного соотношений микробиоценоза пародонтального кармана. // Стоматология. – 2011. – №3. – С. 31–33.
21. Зорина, О.А., Кулаков А.А., Ребриков Д.В. Количественная оценка соотношения патогенных представителей микробиоценоза полости рта в норме и при пародонтите. // Стоматология. – 2011. – №3. – С.40–42.
22. Зорина, О.А. Взаимосвязь качественного и количественного состава биоценозов ротовой полости и индивидуального генетического профиля на фоне воспалительных заболеваний пародонта: автореф. дис. ... докт. мед. Наук: 14.01.14 / Зорина Оксана Александровна. – Москва, 2011. – 42 с.
23. Ильясова, Н.А., Бурлев В.А. Клинические и эндокринные особенности менструального цикла женщин // Гинекология. - 2015. - № 6. С. 17-21.
24. Ипполитов, Е.В., Диденко Л.В., Царев В.Н. Особенности морфологии биопленки пародонта при воспалительных заболеваниях десен (хронический катаральный гингивит, хронический пародонтит, кандидо-ассоциированный пародонтит) по данным электронной микроскопии. // Клиническая лабораторная диагностика. -2015. - №60(12). – С. 59-64.
25. Колбасова Е.А., Киселева Н.И., Арестова И.М. Сравнительная клинико-гормональная характеристика состояния здоровья и качество жизни женщин с хирургической и естественной менопаузой // Вестник ВГМУ. - 2014. - №2. – С. 78-86.

26. Краков, К.Г., Савельев П.А., Мордасов Н.А., Иванюта И.В., Лавриенко В.И. Влияние назначения заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе на состояние тканей пародонтального комплекса. // Главный врач Юга России (Пародонтология). – 2018. - №61. - С. 43-44.
27. Кариков, К.Г., Еременко А.В., Мордасов Н.А. Преимущества системы «Флорида Проуб» в формировании мотивации к профилактике и лечению заболеваний пародонта // Современные технологии развития науки и техники. — 2015. — №7(1). — С. 85—88.
28. Кариков, К. Г., Власова Т. Н., Оганян А. В. и др. Приоритетный подход в пародонтальной терапии // Научный альманах. — 2015. — №10—3(12). — С. 329—333.
29. Кариков, К.Г., Еременко А.В., Новиков С. В. и др. Клиническая оценка применения системы «Флорида Проуб» при обследовании пациентов с заболеваниями пародонта // Актуальные вопросы клинической стоматологии: материалы XLVI науч. — Ставрополь, 2012. — С. 207—210.
30. Крымская, М.Л. Климактерический период. - М.: Медицина, 1989. – С. 272.
31. Ламонт, Р.Дж. Микробиология и иммунология для стоматологов. / Под ред. Р. Дж. Ламонта, М. С. Лантц, Р. А. Берне, Д. Дж. Лебланка; пер. с англ. под ред. В. К. Леонтьева. – М.: Практическая медицина, 2010. – 502 с.
32. Лукиных, Л.М. Хронический генерализованный пародонтит. Часть I. Современный взгляд на этиологию и патогенез / Л.М. Лукиных, Н.В. Круглова // Современные технологии в медицине. – 2011. – №1. – С. 123-125.
33. Луцкая, И.К. Болезни пародонта. - М.: Мед. лит., 2010. – 256 с.
34. Мамедова, Л.А. Применение методов функциональной диагностики при лечении заболеваний пародонта / Мамедова Л.А., Ефимович О.И. // Медицинский алфавит. - 2016. - Т. 2. - № 9 (272). - С. 25-35.
35. Макаревич, А.А. Клиническая и лабораторно - инструментальная характеристика пародонта больных ревматоидным артритом: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Макаревич Александра Андреевна. – Москва, 2019. – 115 с.

36. Медицинская вирусология // под ред. Д.К. Львова. - М.: МИА, 2008. С. 419—422.
37. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации (протокол лечения) / Под ред. В.П.Сметник. - М., 2015. - 49 с.
38. Мордасов, Н.А., Иванюта И.В. Современный подход к лечению катарального гингивита на фоне эндокринной патологии // Научный альманах. — 2016. — №7—1(21). — С. 517—520.
39. Моргунова, В.М. Микробиологическая характеристика содержимого пародонтальных карманов больных пародонтитом // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т.7, №1 (приложение). – С. 312–314.
40. Николаева, Е.Н., Царев В.Н., Ипполитов Е.В. Пародонтопатогенные бактерии — индикаторы риска возникновения и развития пародонтита. // Стоматология для всех. – 2011. - № 3. С. 4 - 9.
41. Овсянникова, Т.В., Леваков С.А., Куликов И.А. Монотерапия эстрогенами у женщин с хирургической менопаузой // Гинекология. - 2014.-№ 6. - С. 22-24.
42. Орехова, Л.Ю. Заболевания пародонта. – М.: Поли Медиа Пресс, 2004. - С. 195 - 199.
43. Орешака, О.В., Недосеко В.Б., Жукова Е.С. Системная и локальная заместительная эстрогенотерапия при лечении заболеваний пародонта у женщин в ранний постменопаузальный период // Пародонтология. - 2005. - № 2. – С. 33 - 36.
44. Орешака, О.В., Недосеко В.Б., Варшавский Б.Я., Аккер Л.В. Особенности стоматологического статуса у женщин с естественной и хирургической менопаузой // Институт стоматологии. – 2003. - №3. – С. 38 - 40.
45. Практические рекомендации. Ведение женщин в пери- и постменопаузе / под ред. В.П. Сметник, Л.М. Ильина. – Ярославль: ИПК «Литера», 2010. – 222 с.

46. Ребриков, Д.В., Саматов Г.А., Трофимов Д.Ю. и др. ПЦР "в реальном времени". – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. С. – 223.
47. Садовский, В.В., Тогузов Р.Т., Щербо С.Н. и др. Применение молекулярно–генетических методов диагностики в пародонтологии и имплантологии // Клин. лаб. диагн. – 2009. – №11. – С. 48 – 50.
48. Савельевой, Г.М., Сухих Г.Т., Манухина И.Б. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание — М.: ГЭОТАР - Медиа, 2013. — 517 – 526 с.
49. Савельевой, Г.М., Бреусенко В.Г. Гинекология: Учебник / - М.: ГЭОТАР - МЕД, 2004. – 98-100 с.
50. Свирин, В.В., Семенов Э.К., Ардатская М.Д. и др. Способ диагностики и лечения заболеваний полости рта, сопровождающихся нарушениями микрофлоры. – М., 2005. – 25 с.
51. Селедцова, Н.В., Овсянникова Т.В. Эффективность и безопасность применения комбинации 17 β -эстрадиол/дрозпиренон для менопаузальной гормональной терапии у пациенток с риском развития метаболического синдрома // МС. - 2016. - №17. - С. 120-123.
52. Современные аспекты герпесвирусной инфекции: Метод. Рекомендации. / сост. Н. В. Каражас и др. - М.: Спецкнига, 2012. - 128 с.
53. Стрюкова, Р.Л. Клинико – диагностические особенности течения стоматологических заболеваний у женщин в перименопаузе : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Стрюкова Райна Леонидовна. – Москва, 2006. – 98 с
54. Сухих, Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н., Балан В.Е., Гависова А.А., Григорян О.Р., Ермакова Е.И., Зайдиева Я.З., Ильина Л.М., Касян В.Н., Марченко Л.А., Подзолкова Н.М., Роговская С.И., Сметник А.А., Чернуха Г.Е., Юренева С.В. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте // Клинические рекомендации. Проблемы репродукции. -2016. – 8 - 9 с.

55. Тарасова, М.А., Ярмолинская М.И. Принципы индивидуального выбора гормональной заместительной терапии в пери- и постменопаузе. Практическое пособие для врачей. - СПб.: Издательство Н-Л, 2011. 5-10 с.
56. Татарова, Н.А., Айрапетян М.С. , Жигалова Е.В. Стартовая терапия климактерического синдрома переходного менопаузального периода // Российский медицинский журнал. Мать и дитя. - 2017. - №2. - С. 98-103.
57. Татарчук, Т.Ф., Ефименко О.А. Современный взгляд на заместительную гормональную терапию // Репродуктивная эндокринология. – 2012. - № 2(4). – С. 34 - 39.
58. Царев, В.Н., Микробиология, вирусология и иммунология полости рта: учебник. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013 - 576 с.
59. Цепов, Л.М., Голева Н.А. Роль микрофлоры в возникновении воспалительных заболеваний пародонта. // Пародонтология. – 2009. - № 1. – С. 7 - 12.
60. Чепуркова, О.А. Кандида-ассоциированный пародонтит. Диагностика. Лечение: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.14 / Чепуркова О.А. - Омск, 2010. — 37 с.
61. Чепуркова, О.А. Прогнозирование степени обсемененности пародонтальных карманов дрожжеподобными грибами рода *Candida spp.* у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при различных факторах риска (часть I). // Институт стоматологии. —2009. — Т.1. — №42 — С. 78 - 79.
62. Чупрынова, М.Ю., Потрохова Е.А. Роль вируса Эпштейна-Барр в патологии органов желудочно-кишечного тракта. // Детские инфекции. – 2013. - №2. – С. 27 – 30.
63. Щербаков, И.В., Орешака О.В., Дементьева Е.А. Изменения состояния тканей пародонта у женщин при выраженном дефиците эстрогенов // Институт Стоматологии. – 2015. - №1 (66). С. 70 – 71.

64. Янушевич, О.О. Стоматологическая заболеваемость населения России. Состояние тканей пародонта и слизистой оболочки рта / под ред. О.О. Янушевича. - М.: МГМСУ, 2008. – 228 с.
65. Abubaker, A.O., Raslan W.F., Sotereanos G. Estrogen and progesterone receptors in temporomandibular joint disc of symptomatic and asymptomatic persons: a preliminary study // *J Oral Maxillofac Surg.* – 1993. – Vol. 51. – P. 1096–1100.
66. Agha-Hosseini, F., Mirzaii-Dizgah, I., Moghaddam, P.P., Akrad, Z.T. Stimulated whole salivary flow rate and composition in menopausal women with oral dryness feeling // *Oral Dis.* – 2007. - Vol. 13. – P. 320–323.
67. Alani, S.H. The influence of menopause on unstimulated salivary flow and subjective oral dryness in relation to other oral symptoms and salivary gland hypofunction // *J Baghdad Coll Dent.* – 2012. – Vol. 24. – P. 78–80.
68. Arvin, A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E., Moore P., Roizman B., Whitley R., Yamanishi K. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis // Cambridge: Cambridge University Press. - 2007. - P. 1432.
69. Amodini, R.G., Umeda M., Uchida K., Furukawa A., Yuan B., Suzuki Y. Possible translocation of periodontal pathogens into the lymph nodes draining the oral cavity // *J Microbiol.* – 2012. - Vol. 50(5). – P. 827–836.
70. Atieh, M.A. Accuracy of real-time polymerase chain reaction versus anaerobic culture in detection of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*: a meta-analysis // *J. Periodontol.* – 2008. – Vol. 79(9). – P.1620–1629.
71. Bhat, S. A study on evaluation of the effect of menopause on saliva and dental health // *J Adv Dent Res.* – 2010. – Vol. 1. – P. 33–5.
72. Booth, V., Solakoglu O., Bavisha N., Curtis M.A. Serum IgG1 and IgG2 antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* in patients with periodontitis // *Oral Microbiol. Immunol.* – 2006. – Vol. 21(2). – P. 93-99.

73. O'Brien-Simpson N.M., Veith P.D., Dashper S.G., Reynolds E.C. Antigens of bacteria associated with periodontitis // *Periodontology* 2000. – 2004. – Vol. 35. – P. 101-134.
74. Bui, F.Q., Almeida-da-Silva C.C., Huynh B., Trinh A., Liu J., Woodward J., Asadi H., Ojcius D.M. Association between periodontal pathogens and systemic disease // *Biomed J.* – 2019. – Vol. 42(1). – P. 27–35.
75. Caufriez, A. Hormonal replacement therapy (HRT) in postmenopause: a reappraisal // *Ann Endocrinol.* – 2007. – Vol. 68. - P. 241–45.
76. Campbell, J.H., Courey M.S., Bourne P. Estrogen receptor analysis of human temporomandibular disc // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* - 1993. - Vol. 51(10). - P. 1101-1105.
77. Civitelli, R., Pilgram T.K., Dotson M., Muckerman J., Lewandowski N., Armamento-Villareal R. Alveolar and postcranial bone density in postmenopausal women receiving hormone/estrogen replacement therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Arch Intern Med.* -2002. –Vol. 162(12). – P. 1409–15.
78. Chi, B., Qi M., Kuramitsu H.K. Role of dentilisin in *Treponema denticola* epithelial cell layer penetration // *Res. Microbiol.* – 2003. – Vol. 154. – P. 637-643.
79. Daniluk, T. Aerobic and anaerobic bacteria in subgingival and supragingival plaques of adult patients with periodontal disease // *Adv. Med. Sci.* - 2006. -Vol. 51(1). - P. 81-85.
80. Dennerstein, L., Dudley E.C., Hopper J.L., Guthrie J.R., Burger H.G. A prospective population-based study of menopausal symptoms // *Obstet Gynecol.* – 2000. – Vol. 96. – P. 351 -358.
81. Deepa, D., Jain G., Assessment of periodontal health status in postmenopausal women visiting dental hospital from in and around Meerut city: Cross-sectional observational study // *Journal of Mid-life Health.* – 2016. – Vol. 7(4). – P. 175-179. doi: 10.4103/0976-7800.195696
82. De Iuliis, V., Ursi S., Di Tommaso L.M., Caruso M., Marino A., Ercole S., Caputi S., Sinjari B., Festa F., Macri M., Martinotti S., Vitullo G., Toniato E.J.

Comparative molecular analysis of bacterial species associated with periodontal disease // *Biol.Regul.Homeost. Agents.* – 2016. – Vol. 30(4). P. 1209-1215.

83. Desvarieux, M. Changes in clinical and microbiological periodontal profiles relate to progression of carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology study // *Journal of the American heart association.* – 2013. – Vol. 2(6). doi: 10.1161 / JAHA.113.000254.

84. Dogan, S., Gunzer F., Guenay H., Hillmann G., Geurtsen W. Infection of Primary Human Gingival Fibroblasts by *Porphyromonas Gingivalis* and *Prevotella Intermedia* // *Clinical Oral Investigations.* – 2000. – Vol. 4(1). – P. 35–41.

85. Eliasson, L., Birkhed D., Carlén A. Feeling of dry mouth in relation to whole and minor gland saliva secretion rate // *Arch Oral Biol.* – 2009. – Vol. 54. - P. 263–7.

86. Ezzo, P.J., Cutler C.W. Microorganisms as risk indicators for periodontal disease // *Periodontology 2000.* – 2003. – Vol. 32. - P. 24-35.

87. Eick, S., Pfister W. Comparison of microbial cultivation and a commercial nucleic acid based method for detection of periodontopathogenic species in subgingival plaque samples // *J. Clin. Periodontol.* – 2002. – Vol. 29. – P. 638–644.

88. Farzin, M., Taghva M., Baboie M. Comparison of temporomandibular disorders between menopausal and non-menopausal women // *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* – 2018. – Vol. 44(5). – P. 232–236.

89. Feng, Z., Weinberg A. Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues // *Periodontology 2000.* – 2006. – Vol. 40(1). - P. 50-76.

90. Fiyaz, M., Ramesh, A., Ramalingam, K., Thomas, B., Shetty, S., Prakash, P. Association of salivary calcium, phosphate, pH and flow rate on oral health: A study on 90 subjects // *J. Indian Soc. Periodontol.* – 2013. – Vol. 17. – P. 454–460.

91. Figueira, E.A., Rezende M.L., Torres S.A. Inhibitory signals mediated by programmed death-1 are involved with T-cell function in chronic periodontitis // *J. Periodontol.* – 2009. – Vol. 80(11). - P. 1833-1844.

92. Foey, A.D., Habil N., Al-Shaghдали K., Crean S. *Porphyromonasgingivalis*-stimulated macrophage subsets exhibit differential induction and

responsiveness to interleukin-10 // *Arch. Oral.Biol.* – 2017. – Vol. 73. – P. 282-288.
doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.10.029

93. Friedlander, A.H. The physiology, medical management and oral implications of menopause // *J Am Dent Assoc.* – 2002. – Vol. 133. – P. 73–81.

94. Frutos, R., Rodríguez S., Miralles-Jorda L., Machuca G. Oral manifestations and dental treatment in menopause // *Med Oral.* – 2002. – Vol. 7. – P. 26-35.

95. Giannobile, W.V., Beikler T., Kinney J.S., Ramseier C.A., Morelli T., Wong D.T. Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions // *Periodontology* 2000. – 2009. – Vol. 50. - P. 52–64.
doi:10.1111/j. 1600-0757. 2008. 00288.x.

96. Gaetti-Jardim, E.Jr., Marcelino S.L., Feitosa A.C., Romito G.A., Avila-Campos M.J. Quantitative detection of periodontopathic bacteria in atherosclerotic plaques from coronary arteries // *J Med Microbiol.* – 2009. - Vol. 58(12). – P. 1568–1575.

97. Guncu, G., Tozum T. The effects of estrogen, progesterone and testosterone on periodontal tissues // *GÜ Dihek Fak Derg.* – 2005. – Vol. 22. – P. 121–7.

98. Guan, G., Kerins C.C., Bellinger L.L. Estrogenic effect on swelling and monocytic receptor expression in an arthritic temporomandibular joint model // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2005. - Vol. 97(3). - P. 241-250.

99. Gupta, D., Sheikh D., Pallagatti S., Kasariya K., Buttan A., Gupta M. Burning Mouth Syndrome due to Television Moans, an Enigma for Oral Physician: Treatment with Counseling // *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* – 2014. Vol. 8(2). – P. 118–122.

100. Haas, A.N., Rösing C.K., Oppermann R.V., Albandar J.M., Susin C. Association among menopause, hormone replacement therapy, and periodontal attachment loss in southern Brazilian women // *J Periodontol.* – 2009. – Vol. 80. – P. 1380–1387.

101. Hashimoto, M., Ogawa S., Asai Y. et al. Binding of *Porphyromonas gingivalis* fimbriae to *Treponema denticola* dentilisin // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2003. – Vol. 226. – P. 267-271.
102. Hernández-Vigueras, S., Martínez-Garriga B., Sánchez M.C., Sanz M., Estrugo-Devesa A., Vinuesa T., et al. Oral microbiota, periodontal status, and osteoporosis in postmenopausal females // *J Periodontol.* -2016. – Vol. 87(2). – P. 124–33.
103. Hersh, A.L., Stefanick M.L., Stafford R.S. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291. – P. 47-53.
104. Heitz-Mayfield, L.J. Disease progression: identification of high-risk groups and individuals for periodontitis // *J. Clin. Periodontol.* – 2005. – Vol. 32 (6). – P. 196-209.
105. Hoshino, H., Kushida K., Takahashi M. et al. Changes in levels of biochemical markers and ultrasound indices of os calcis across the menopausal transition // *Osteoporos Int.* – 2000. - Vol. 11. P. 128.
106. Houle, M.A., Grenier D., Plamondon P., Nakayama K. The collagenase activity of *Porphyromonas gingivalis* is due to Arg-gingipain // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2003. – Vol. 221. – P. 181- 185.
107. Hyvärinen, K., Laitinen S., Paju S. et al. Detection and quantification of five major periodontal pathogens by single copy gene-based real-time PCR // *Innate Immun.* – 2009. – Vol. 15(4). – P. 195-204. doi: 10.1177/1753425908101920
108. Inagaki, Y., Kurosu N., Yoshinari T., Noguchi E.A., Krall R., Garcia I. Efficacy of periodontal disease and tooth loss to screen for low bone mineral density in Japanese women // *Calcif Tissue Int.* – 2005. – Vol. 77(1). P. 9-14.
109. Kakuta, E., Morozumi T., Nakagawa T., Nakamura T. Assessing the progression of chronic periodontitis using subgingival pathogen levels: a 24-month prospective multicenter cohort study // *BMC Oral Health.* - 2017. – Vol. 17. – P. 46. doi: 10.1186/s12903-017-0337-x

110. Kavar, N., Gajendrareddy P.K., Hart T.C. et al. Periodontal disease for the primary care physician // *Dis Mon.* – 2011. – Vol. 57(4). – P. 1.
111. Kelk, P., Claesson R., Hanstrom L. et al. Abundant secretion of bioactive interleukin — 1 beta by human macrophages induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* leukotoxin // *Infect. Immun.* – 2005. – Vol. 73. – P. 453-458.
112. Kook, Joong-Ki, Tomonori Sakamoto, Kazuya Nishi, Mi-Kwang Kim, Jin-Hyo Seong, Young Nam Son, and Dong-Kie Kim. Detection of *tannerella forsythia* and/or *prevotella intermedia* might be useful for microbial predictive markers for the outcome of initial periodontal treatment in Koreans // *Microbiology and Immunology.* – 2005. – Vol. 49(1). – P. 9–16.
113. Ksiazekm, M., Mizgalska D., Eick S. KLIKK proteases of *Tannerella forsythia*: Putative virulence factors with a unique domain structure // *Front Microbiol.* 2015. – Vol. 6. – P. 312. doi: 10.3389/fmicb. 2015.00312
114. Leimola-Virtanen, Salo T, Toikkanen S. Expression of estrogen receptor (ER) in oral mucosa and salivary glands // *Maturitas.* – 2000. – Vol. 36(2). –P. 131-137.
115. Levin, V.A., Jiang X., Kagan R. Estrogen therapy for osteoporosis in the modern era // *Osteoporos Int.* – 2018. – Vol. 29(5). – P. 1049–55.
116. Lerner, U.H. Inflammation-induced bone remodelling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis // *J Dent Res.* – 2006. – Vol. 85. – P. 596–607.
117. Lee, J.Y. *Porphyromonas gingivalis* heat shock protein vaccine reduces the alveolar bone loss induced by multiple periodontopathogenic bacteria // *J. Periodontal. Res.* – 2006. – Vol. 41(1). P. 10-14.
118. Loos, B.G. Systemic markers of inflammation in periodontitis // *J Periodontol.* – 2005. – Vol. 76(11). P. 2106–2115.
119. Mascarenhas, P., Gapski R., Al-Shammari K., Wang H.L. Influence of sex hormones on the periodontium // *J Clin Periodontol.* – 2003. – Vol. 30. – P. 671–81.

120. Marsh, P.D. Contemporary perspective on plaque control // *British Dental J.* – 2012. – Vol. 212. – P. 601-606.
121. Meisel, P., Reifenberger J., Haase R., Nauck M., Bandt C., Kocher T. Women are periodontally healthier than men, but why don't they have more teeth than men? // *Menopause.* – 2008. – Vol. 15. P. 270–5.
122. Meurman, J.H., Tarkkila, L., Tiitinen, A. Menopause and oral health // *Maturitas.* – 2009. – Vol. 63. – P. 56–62.
123. Millhouse, E., Jose A., Sherry L. Development of an in vitro periodontal biofilm model for assessing antimicrobial and host modulatory effects of bioactive molecules // *BMC Oral Health.* – 2014. – Vol. 14(80). doi:10.1186/1472-6831-14-80
124. Mishra, S.K. Menopausal transition and postmenopausal health problems: A review on its bio-cultural perspectives // *Health.* – 2011. – Vol. 3. – P. 233–7.
125. Mojabi, K.B., Esfahani M., Hashemi H.J. Evaluation of unstimulated salivary flow rate and oral symptoms in menopausal women // *J Dent Tehran Univ Med Sci.* – 2007. – Vol. 4. – P. 103–6.
126. Moter, A., Riep B., Haban V. et al. Molecular epidemiology of oral treponemes in patients with periodontitis and in periodontitis-resistant subjects // *J. Clin. Microbiol.* – 2006. – Vol. 44(9). P. 3078- 3085.
127. Nederfors, T., Isaksson R., Mörnstad H., Dahlöf C. Prevalence of perceived symptoms of dry mouth in an adult Swedish population – relation to age, sex and pharmacotherapy // *Community Dent Oral Epidemiol.* – 1997. – Vol. 25. – P. 211–6
128. Nelson, H.D. Menopause // *Lancet.* -2008. Vol. 371. – P. 760–70.
129. Ngozi, N. Nwizu, James R. Marshall, Kirsten Moysich, Robert J. Genco, Kathleen M. Hovey, Xiaodan Mai, Michael J. LaMonte, Freudenheim Jo.L., Wactawski-Wende J. Periodontal disease and incident cancer risk among postmenopausal women: results from the women's health initiative observational cohort // *Cancer epidemiol biomarkers prev.* – 2017. – Vol. 26(8). – P. 1255–1265.

130. Norderyd, O.M., Grossi S.G., Machtei E.E. et al. Periodontal status of women taking postmenopausal estrogen supplementation // *J Periodontol.* -1993. - Vol. 64. – P. 957–62.
131. Nunn, M.E. Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors // *Periodontology 2000.* – 2003. – Vol. 32. P. 11-23.
132. Patil, Santosh, Sinha Nidhi, Kaswan Sumita, Rahman Farzan, Doni Bharati, Ashok K.P. Oral findings in postmenopausal women attending dental hospital in Western part of India // *J Clin Exp Dent.* – 2013. Vol. 5(1). – P. 8–12.
133. Petkowicz, B., Srebrzyńska-Witek A., Koszowski R. Effect of menopause on salivary glands and oral mucosa // *Przegląd Menopauzalny.* – 2013. – Vol. 5. – P. 423–428.
134. Piotrkowicz, J., Szeszko Ł., Banakiewicz K., Zieliński P. Selected aspects of oral cavity diseases in menopausal women // *Przegląd Menopauzalny.* – 2013. – Vol. 4. – P. 352–357.
135. Pihlstrom, B.L., Michalowicz B.S., Johnson N.W. Periodontal diseases // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 1809–1820. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67728-8
136. Pilgram, T.K., Hildebolt C.F., Yokoyama-Crothers N. et al. Relationships between radiographic alveolar bone height and probing attachment level: data from healthy post-menopausal women // *J. Clin. Periodontol.* - 2000. - Vol. 27. - P. 341-6.
137. Portillo, G.M. Oral manifestations and dental treatment in menopause // *Med Oral.* – 2002. – Vol. 7. – P. 31–35.
138. Pulin, S, Vishwaprakash S., Aparna D., Manpreet A., Vibha H., Ajay M.. Comparative evaluation of the effect of menstruation, pregnancy and menopause on salivary flow rate, pH and gustatory function // *J Clin Diagn Res.* – 2014. – Vol. 8(10). P. 81–85.
139. Rachita, Kodandera Chengappa, Veena S. Narayanan, Asim M. Khan, Mangala P. Rakaraddi, Kavitha A. Puttaswamy, Jaishankar H. Puttabuddi Utility of two methodologies in the clinical assessment of oral dryness in

- postmenopausal women // *J Midlife Health*. – 2016. – Vol. 7(3). – P. 114–118.
doi: 10.4103/0976-7800.191014
140. Rabiei, M., Kazemnezhad Ehsan Leili., Alizadeh Leili. Burning Mouth Syndrome: A comparative cross-sectional study contemp // *Clin Dent*. – 2018. – Vol. 9(2). – P. 256–260.
141. Raphael, K.G., Marbach J.J. Comorbid fibromyalgia accounts for reduced fecundity in women with myofascial face pain// *Clin. J. Pain*. - 2000. - Vol. 16(1). - P. 29-36.
142. Rakić, M., Zelić K., Pavlica D. et al. Association between clinical parameters and the presence of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in patients with progressive periodontal lesions // *Vojnosanit. Pregl*. – 2010. – Vol. 67(11). – P. 898–902.
143. Rajesh, K.S., Zareena, Hegde S., Arun Kumar M.S. Assessment of salivary calcium, phosphate, magnesium, pH, and flow rate in healthy subjects, periodontitis, and dental caries // *Contemp. Clin. Dent*. – 2015. - Vol. 6. P. 461–465.
144. Reddy, M.S. Reaching a better understanding of non-oral disease and the implication of periodontal infections // *Periodontol 2000*. – 2007. – Vol. 44. – P. 9-14.
145. Reinhardt, R.A., Payne J.B., Maze C.A. Influence of estrogen and osteopenia / osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women // *J Periodontol*. – 1999. – Vol. 70. – P. 823–28.
146. Reijden, Wil A. van der, Carolien J. Bosch-Tijhof, Ubele van der Velden, Arie Jan van Winkelhoff. Java project on periodontal diseases: serotype distribution of *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* and serotype dynamics over an 8-year period // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2008. -Vol. 35(6). P. 487–92.
147. Richard, P., Vaia B. Galimanas. Spirochetes at the Forefront of Periodontal Infections // *Periodontology 2000*. – 2005. – Vol. 38(1). – P. 13–32.

148. Richards, D. Oral diseases affect some 3.9 billion people // *Evid Based Dent.* – 2013. – Vol. 14. – P. 35.
149. Rockenbach, M.I., Marinho S.A., Veeck E.B., Lindemann L., Shinkai R.S. Salivary flow rate, pH, and concentrations of calcium, phosphate, and sIgA in Brazilian pregnant and non-pregnant women // *Head Face Med.* – 2006. – Vol. 2. – P. 44.
150. Rukmini, J.N., Sachan R., Sibi N., Meghana A., Indu C. Malar effect of menopause on saliva and dental health // *J Int Soc Prev Community Dent.* – 2018. – Vol. 8(6). – P. 529–533.
151. Salvi, G.E., Lang N.P. Host response modulation in the management of periodontal diseases // *J Clin Periodontol.* – 2005. – Vol. 32. – P. 108–129. doi: 10.1111 / j. 1600-051X. 2005. 00785.x
152. Salari, M.H., Kadkhoda Z. Rate of cultivable subgingival periodontopathogenic bacteria in chronic periodontitis. // *J. Oral Sci.* – 2004. – Vol. 46(3). – P.157–161.
153. Sagsoz, N., Oguzturk O., Bayram M., Kamaci M. Anxiety and depression before and after the menopause // *Arch Gynecol Obstet.* – 2001. -Vol. 264(4). – P.199–202.
154. Saito, K., Takahashi N., Horiuchi H., Yamada T. Effects of glucose on formation of cytotoxic end-products and proteolytic activity of *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens* and *Porphyromonas gingivalis* // *J. Periodont. Res.* – 2001. – Vol. 36. – P.355-360.
155. Schoenaker, D.A., Jackson C.A., Rowlands J.V., Mishra G.D. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents // *Int J Epidemiol.* – 2014. – Vol. 43. – P.1542–1562.
156. Ślebioda, Z., Szponar E. Burning mouth syndrome – a common dental problem in perimenopausal women // *Prz Menopauzalny.* – 2014. – Vol. 13(3). – P. 198–202.

157. Socransky, S.S., Haffajee A.D. Periodontal microbial ecology // *Periodontology 2000*. 2005. - Vol. 38(1). P. 135–87.
158. Sommakia, S., Baker O.J. Regulation of inflammation by lipid mediators in oral diseases // *Oral Dis.* – 2017. – Vol. 23(5). – P. 576-597. doi:10.1111/odi.12544
159. Srebrzyńska-Witek, A., Koszowski R. Effect of menopause on salivary glands and oral mucosa // *Przegląd Menopauzalny.* – 2013. – Vol. 5. – P. 423–428.
160. Suri, V., Suri V. Menopause and oral health // *J. Midlife Health.* – 2014. – Vol. 5. P. 115–120.
161. Suresh, S., Kumar T.S., Saraswathy P.K., Pani Shankar K.H. Periodontitis and bone mineral density among pre and post menopausal women: A comparative study // *J Indian Soc Periodontol.* – 2010. – Vol. 14. –P. 30–4.
162. Tanaka, S., Minami M., Murakami Y. The detection of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in tooth, tongue and buccal mucosa plaques in children, using immunoslot blot assay (IBA) // *Pediatr. Dent.* – 2006. Vol. 30(3). P. 251- 256.
163. Tanner, A.R., Kent R.Jr., Dyke Van T. Clinical and other risk indicators for early periodontitis in adults // *J Periodontol.* – 2005. - Vol. 76(4). – P. 573-581. doi: 10.1902/jop.2005.76.4.573
164. Tonetti, M.S., Van Dyke T.E. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP workshop on periodontitis and systemic diseases // *J Periodontol.* – 2013. – Vol. 84(4). – P. 24-29.
165. Trevilatto, P.C., Tramontina V.A., Machado M.A.N. Clinical, genetic and microbiological findings in a Brazilian family with aggressive periodontitis // *J. Clin. Periodontol.* -2002. – Vol. 29. – P. 233-239.
166. Zheng, J., Gänzle M.G., Lin X.B., Ruan L., Sun M. Diversity and dynamics bacteriocins from human microbiome // *Environ Microbiol.* – 2015. – Vol. 17. - P. 2133–2143.

167. Zijlge, V., van Leeuwen M.B., Degener J.E., Abbas F., Thurnheer Gmür R., Harmsen H.J. Oral biofilm architecture on natural teeth // PLoS ne. – 2010. – Vol. 5. – P. 9321.
168. Wactawski-Wende, J., Hausmann E., Hovey K., The association between osteoporosis and alveolar crestal height in postmenopausal women // J Periodontol. – 2005. – Vol. 76. – P. 2116–24.
169. Wardrop, R.W., Hailes J., Burger H., Oral discomfort at menopause // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. – 1989. – Vol. 67. P. 535–540.
170. Xu X., He J., Xue J., Wang Y., Li K., Zhang K. Oral cavity contains distinct niches with dynamic microbial communities // Environ Microbiol. – 2015. – Vol. 17. – P. 699–710.
171. Yoshihara, A., Seida Y., Hanada N., Miyazaki H. A longitudinal study of the relationship between periodontal disease and bone mineral density in community-dwelling older adults // J Clin Periodontol. – 2004. – Vol. 31. P. 680–84.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Карта пациента

1. Ф.И.О _____

2. Возраст _____

3. Зубная формула:

8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8

4. Прикус _____

5. Индекс КПУ= _____

6. Индекс гигиены ОНІ-S= _____

7. Пародонтальный индекс РІ= _____

8. рН смешанной слюны= _____

9. Сиалометрия= _____

10. Состав микрофлоры полости рта:

Возбудители	Качественный анализ	Количественный анализ
<i>P. intermedia</i>		
<i>P. gingivalis</i>		
<i>T. forsythia</i>		
<i>T. denticola</i>		
<i>A. actinomycetemcomitans</i>		
Epstein- Barr virus		
<i>H. simplex virus</i>		
<i>Candida albicans</i>		

Приложение Б

Анкета

Сообщаемые Вами данные составляют врачебную тайну и не будут доступны посторонним лицам.

ФИО _____

Возраст _____

Дата _____

1. Принимаете ли Вы заместительную гормональную терапию?
да нет _____
2. Чувствуете ли Вы сухость полости рта?
да нет иногда
3. Кровоточат ли десна при чистке зубов или во время еды?
да нет иногда
4. Отмечаете ли Вы неприятный запах изо рта?
да нет иногда
5. Ощущаете ли Вы неприятный привкус в полости рта?
да нет иногда
6. Не возникало ли у Вас чувство жжения в полости рта?
да нет иногда
7. Отмечаете ли Вы белый налет на языке?
да нет иногда