

DOI: 10.26693/jmbs07.04.095

УДК 616.314–318+45:814

Репецька О. М.

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ БІЛКОВОГО ОБМІНУ РОТОВОЇ РІДИНИ ПІСЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ НА ТЛІ ПЕРВИННОГО ГІПОТИРЕОЗУ

Івано-Франківський національний медичний університет,
Івано-Франківськ, Україна

Метою дослідження стала оцінка ефективності комплексного лікування генералізованого пародонтиту у осіб молодого віку з первинним гіпотиреозом за показниками білкового обміну ротової рідини.

Матеріали та методи дослідження. Комплексне лікування хронічного генералізованого пародонтиту було проведене 110 пацієнтам віком 25-44 роки, які були розподілені на лікувальні групи: основна група – 55 хворих на гіпотиреоз, яким застосували розроблену лікувально-профілактичну схему; та група порівняння, до якої увійшли 55 хворих на гіпотиреоз, де лікування здійснювалось згідно «Протоколів МОЗ України надання медичної допомоги» за спеціальністю «Терапевтична стоматологія». Оцінювали активність еластази, колагенази, та вміст гідроксипроліну у ротовій рідині осіб лікувальних груп.

Результати досліджень. Через 1 місяць після комплексного лікування генералізованого пародонтиту активність протеолітичного деструктивного ферменту еластази у ротовій рідині осіб основної групи суттєво знизилась у 3,3 рази: з $1,14 \pm 0,12$ мккат/л до $0,35 \pm 0,06$ мккат/л, $p < 0,01$. Активність колагенази також знизилась у 1,7 рази з цифрового значення $0,50 \pm 0,06$ ммоль/л до $0,29 \pm 0,04$ ммоль/л, $p < 0,01$. У даний термін спостереження у осіб основної групи, натомість, спостерігали зростання рівня білковозв'язаного гідроксипроліну у ротовій рідині у 1,4 рази: з $3,03 \pm 0,22$ мкг/мл до $4,25 \pm 0,54$ мкг/мл, $p < 0,01$. У основній групі через 6 місяців після застосування запропонованої лікувально-профілактичної схеми, засвідчували стабілізацію означених показників: активність еластази у ротовій рідині складала $0,36 \pm 0,06$ мккат/л, активності колагенази дорівнювала $0,32 \pm 0,05$ ммоль/л, рівень білковозв'язаного гідроксипроліну у ротовій рідині знаходився у межах лабораторних норм - $4,16 \pm 0,52$ мкг/мл, $p < 0,01$. Через 12 місяців після лікування генералізованого пародонтиту у осіб молодого віку із гіпотиреозом, яких лікували згідно розробленої схеми, всі показники білкового обміну ротової рідини знаходились у межах референсу. У хворих групи порівняння позитивна динаміка показників білкового обміну ротової рідини спостерігалась тільки у найближчий термін спостере-

ження, у віддалені терміни означені показники перебували на нижній межі маргінезу і були суттєво нижчими за вихідні значення до лікування.

Висновки. У осіб молодого віку із гіпотиреозом після комплексного лікування генералізованого пародонтиту згідно розробленої схеми, спостерігали зниження активності деструктивних ферментів еластази і колагенази та зростання концентрації білковозв'язаного гідроксипроліну у ротовій рідині, що свідчить про переважання синтетичної фази над катаболічною у метаболізмі колагену.

Ключові слова: первинний гіпотиреоз, молодий вік, генералізований пародонтит, лікування, профілактика, ротова рідина, еластаза, колагеназа, гідроксипролін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри стоматології ІПО ІФНМУ «Клініко-експериментальне обґрунтування нових методів діагностики, профілактики та ортопедичного лікування стоматологічних захворювань у населення Івано-Франківської області», № державної реєстрації 0118U003873.

Вступ. Гормони щитоподібної залози чинять вагомий вплив на органи та системи організму. Ендокринні захворювання відіграють важливу роль у розвитку та перебігу захворювань пародонта [1, 2]. У хворих з гіпотиреозом спостережено виражені запально-деструктивні зміни в тканинах пародонта з утворенням глибоких кісткових кишень, кровоточивістю ясен, рецидивуючим перебігом. Патологічний процес у тканинах пародонта на початкових етапах розвитку захворювання набуває тенденції до хронічного пролонгованого перебігу, а також супроводжується інтенсивним відкладенням зубного каменю, зростанням показників пародонтальних індексів та потреби в наданні комплексної стоматологічної допомоги [3, 4].

Лікування генералізованого пародонтиту (ГП) є складною проблемою. Це пов'язано з тим, що його клініка зумовлена не лише розмаїттям проявів захворювання у складному анатомо-фізіологічному комплексі зубоутримуючих тканин, але і загальною реактивністю організму. Особливо це стосується хворих із соматичною патологією, зокрема, ендокринологічною.

Для стоматологів особливий інтерес являє дослідження ротової рідини як біологічного середовища, що омиває зуби та слизову оболонку порожнини рота. Ротова рідина належить до інтегральних середовищ організму людини, отже, як метаболічні процеси впливають на її склад, так і компоненти ротової рідини чинять місцевий і системний ефекти, що дозволяє вважати її важливим фактором в підтримці здоров'я людини. Найбільш інформативними біохімічними показниками запально-деструктивного процесу і регенерації кісткової тканини є зміни обміну білків, що складають органічну основу кісткового матриксу [5-8].

Мета дослідження: оцінка ефективності комплексного лікування генералізованого пародонтиту у осіб молодого віку із первинним гіпотиреозом за показниками білкового обміну ротової рідини.

Матеріал та методи дослідження. Комплексне лікування хронічного генералізованого пародонтиту у пацієнтів з гіпотиреозом проводилось на фоні замісної гормональної терапії препаратами левотироксину по схемі, призначеній ендокринологом. Під спостереженням буде перебувати 110 пацієнтів віком 25-44 роки, що проживають на території Івано-Франківської області.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Пацієнти були розподілені на лікувальні групи наступним чином: основна група – 55 хворих на гіпотиреоз з генералізованим пародонтитом хронічного перебігу, початкового – I та II ступеня, яким лікування генералізованого пародонтиту проводилось із застосуванням розробленого лікувально-профілактичного комплексу; та група порівняння, до якої увійшли 55 хворих на гіпотиреоз з генералізованим пародонтитом хронічного перебігу, початкового – I та II ступеня, де лікування генералізованого пародонтиту проводилось згідно «Протоколів МОЗ України надання медичної допомоги» за спеціальністю «Терапевтична стоматологія».

Схема для профілактики та лікування генералізованого пародонтиту у осіб молодого віку із гіпотиреозом включала декілька етапів. У лікувально-профілактичну схему основної групи були включені засоби для місцевої та загальної терапії. Місцева протизапальна терапія включала обробку

ясен антисептиком – 0,2 % розчином хлоргексидину біглюконату; аплікації на ясна гелю «Solcoseryl – dental adhesive» – депротейнізованого діалізату, отриманого з крові здорових молочних телят, який активізує споживання кисню і споживчих речовин клітинами, посилює проліферацію, регенерацію пошкоджених клітин. Також для місцевої терапії захворювань тканин пародонта призначали препарат «Тівортину аспартат», який чинить антигіпоксичну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну та мембраностимулюючу дію і рекомендували особам основної групи полоскати ротову порожнину розчином «Йодіс концентрату». Препарат має виражену антиоксидантну, антибактеріальну, антисептичну, мембраностимулюючу, антитоксичну дію.

Загальні лікувальні заходи включали рекомендації, скеровані на покращення харчування, способу життя, усунення шкідливих звичок, вітамінотерапію (мультивітамінний комплекс Активал), що були узгоджені з лікарями-ендокринологами.

Вміст вільного та зв'язаного гідроксипроліну у ротовій рідині визначали за методом Тетянець С. С., який базується на реакції пірол-2 карбонової кислоти, що утворюється при окисненні оксипроліну з парадиметиламінобензальдегідом. Концентрацію визначали за калібрувальним графіком та виражали у мкмоль/г.

Дослідження активності колагенази у ротовій рідині пацієнтів передбачає спосіб визначення колагену, пофарбованого активним оранжевим. В реакційну суміш додатково вносять хлорид натрію і встановлюють в ній співвідношення інгредієнтів. Про результат аналізу судять за формулою: $A = 377,8 (CE/at)^{0,56}$, де A – активність колагенази, $KE/мг$; E – оптична щільність фільтрату у п'ятикратному розведенні при довжині хвилі 510 нм; a – оптична щільність фільтрату при повному розчиненні 1 мг колагену; C – концентрація білка в пробі, $масс$; t – час реакції.

Визначення активності еластази у ротовій рідині проводили за методикою L. Vasser, E. Blouty. Активність еластази визначають за швидкістю гідролізу N-третбутоксикарбоніл-аланін-р-нітрофенілового ефіру (BOC-A Ia-ONp) у присутності субстрату. Після утворення комплексу в кюветі спектрофотометра додають 0,25–0,3 мл 0,1 М NaH_2PO_4 з рН, доведеним ортофосфорною кислотою до 3,0, або фізіологічний розчин $NaCl$ з тим же рН. Після інкубації протягом 3 хв і додавання відповідного буферного розчину, визначають активність ферменту [6, 7].

Оцінка результатів лікування у групах спостереження проводилась через 1 місяць після закінчення повного курсу лікування та у віддалені терміни – через 6 та 12 місяців.

Для об'єктивної оцінки ступеня достовірності результатів досліджень проведена статистична обробка отриманих даних з використанням загальноприйнятих методів варіаційної статистики за допомогою персонального комп'ютера Pentium II з застосуванням пакету статистичних програм «Statgraphic 2.3» і «Microsoft Excel 2000». Статистичну обробку отриманих результатів проводили, обчислюючи середню арифметичну величину (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню похибку (m). Ступінь достовірності (p) отриманих результатів визначали за t-критерієм [8].

Результати дослідження та їх обговорення.

Через 1 місяць після комплексного лікування генералізованого пародонтиту активність протеолітичного деструктивного ферменту еластази у ротовій рідині осіб основної групи суттєво знизилась у 3,3 рази: з $1,14 \pm 0,12$ мккат/л до $0,35 \pm 0,06$ мккат/л, $p < 0,01$. Активність колагенази також знизилась у 1,7 рази з цифрового значення $0,50 \pm 0,06$ ммоль/л до $0,29 \pm 0,04$ ммоль/л, $p < 0,01$. У даний термін спостереження у осіб основної групи, натомість, спостерігали зростання рівня білковозв'язаного гідроксипроліну у ротовій рідині у 1,4 рази: з $3,03 \pm 0,22$ мкг/мл до $4,25 \pm 0,54$ мкг/мл, $p < 0,01$ (табл. 1).

Таблиця 1 – Динаміка показників білкового обміну ротової рідини хворих на ГП із гіпотиреозом, у різні терміни після лікування

Терміни та групи спостереження	Лабораторний показник		
	Активність еластази (мккат/л)	Активність колагенази (ммоль/л)	Гідроксипролін (мкг/мл)
До лікування	$1,14 \pm 0,12$	$0,50 \pm 0,06$	$3,03 \pm 0,22$
Через 1 місяць після лікування			
основна	$0,35 \pm 0,06^*$	$0,29 \pm 0,04^*$	$4,25 \pm 0,54^*$
порівняльна	$0,45 \pm 0,08^*$	$0,39 \pm 0,05^*$	$3,76 \pm 0,45^*$
Через 6 місяців після лікування			
основна	$0,36 \pm 0,06^*$	$0,32 \pm 0,05^*$	$4,16 \pm 0,52^*$
порівняльна	$0,62 \pm 0,09^*$	$0,44 \pm 0,06^*$	$3,50 \pm 0,42^*$
Через 12 місяців після лікування			
основна	$0,42 \pm 0,08^*$	$0,35 \pm 0,05^*$	$4,10 \pm 0,49^*$
порівняльна	$1,02 \pm 0,10^*$	$0,57 \pm 0,09^*$	$2,94 \pm 0,20^*$

Примітки: * – достовірність різниці між показниками основної групи та групи порівняння $p < 0,01$; * – достовірність різниці між показниками до лікування та у відповідні терміни після лікування $p < 0,01$.

У групі порівняння у найближчий термін спостереження також спостерігали позитивну динаміку показників білкового обміну ротової рідини, проте тенденція була більш поміркованою, ніж у основній групі. Так, активність еластази у ротовій рідині знизилась у 2,5 рази ($0,45 \pm 0,08$ мккат/л, $p < 0,01$).

Зауважували зменшення активності колагенази у 1,3 рази ($0,39 \pm 0,05$, $p < 0,01$). Вміст гідроксипроліну у ротовій рідині зріс у 1,2 рази порівняно з показником до лікування ($3,76 \pm 0,45$ мкг/мл та $3,03 \pm 0,22$ мкг/мл відповідно, $p < 0,01$).

Цікавою була динаміка показників білкового обміну ротової рідини осіб молодого віку на тлі зниженої функції ЩЗ після лікування ГП у віддалені терміни спостереження. У основній групі через 6 місяців після застосування запропонованої лікувально-профілактичної схеми, засвідчували стабілізацію означених показників: активність еластази у ротовій рідині складала $0,36 \pm 0,06$ мккат/л, активності колагенази дорівнювала $0,32 \pm 0,05$ ммоль/л, рівень білковозв'язаного гідроксипроліну у ротовій рідині знаходився у межах лабораторних норм - $4,16 \pm 0,52$ мкг/мл, $p < 0,01$. У порівняльній групі у даний термін спостереження зауважували підвищення активності еластази і колагенази та зростання концентрації гідроксипроліну у ротовій рідині.

Через 12 місяців після лікування ГП у осіб основної групи всі маркери білкового обміну ротової рідини знаходились у межах референсу, проте у осіб групи порівняння означені показники перебували на нижній межі маргінезу і були суттєво нижчими за вихідні значення до лікування.

Цікавими є висновки науковців Gürsoy UK. та співавт., які перекликаються з результатами отриманих досліджень [9]. У даному проспективному інтервенційному дослідженні нехірургічне пародонтологічне лікування було проведене 24 пацієнтам з генералізованим пародонтитом. Оцінку результатів лікування здійснювали за показниками активності протеази та еластази у ротовій рідині до та через 2, 6, 12 тижнів після лікування. На початку лікування спостерігали високий вміст означених ферментів у ротовій рідині, який після проведеної пародонтологічної нехірургічної терапії генералізованого пародонтиту поступово зменшувався. Автори зробили такий висновок: високі рівні активності деструктивних показників білкового обміну ротової рідини підтримують дистрофічно-запальний процес у пародонті і обтяжують перебіг генералізованого пародонтиту, що узгоджується з отриманими результатами.

Висновки. Підсумовуючи, можна зазначити, що у осіб молодого віку із гіпотиреозом після комплексного лікування ГП, спостерігали зниження активності ферментів еластази і колагенази та зростання концентрації білковозв'язаного гідроксипроліну у ротовій рідині, що свідчить про переважання синтетичної фази над катаболічною у метаболізмі колагену.

Перспективи подальших досліджень. У подальших дослідженнях планується вивчення мікробного біофільму ротової порожнини, як однієї з провідних патогенетичних ланок генералізованого пародонтиту, у осіб молодого віку із первинним гіпотиреозом.

References

1. Shcherba VV, Korda MM. Rol dysfunktsii shchytovidnoi zalozy u patohenezi heneralizovanoho parodontytu (ohliad literatury) [The role of thyroid gland dysfunction in the pathogenesis of generalized periodontitis (literature review)] *Clinical Dentistry*. 2018.1: 60-70. [Ukrainian]
2. Aldulajjan HA, Cohen RE, Stellrecht EM, Levine MJ, Yerke LM. Relationship between hypothyroidism and periodontitis: A scoping review. *Clin Exp Dent Res*. 2020 Feb;6(1):147-157. PMID: 32067402. PMCID: PMC7025985. doi: 10.1002/cre2.247
3. Morais A, Resende M, Pereira J. Hashimoto Thyroiditis and Periodontal Disease: A Narrative Review. *Acta Med Port*. 2016 Oct 31;29(10):651-657. PMID: 28103461. doi: 10.20344/amp.6704
4. Kwon M, Jeong YJ, Kwak J, Jung KY, Baek SK. Association between oral health and thyroid disorders: A population-based cross-sectional study. *Oral Dis*. 2021 Apr 30. PMID: 33930233. doi: 10.1111/odi.13895
5. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström J. Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil*. 2018 Sep;45(9):730-746. PMID: 29878444. doi: 10.1111/joor.12664
6. Honskyi Yal, Maksymchuk TP. *Biokhimiia* [Biochemistry]. Ternopil: Ukrmedknyha; 2019. 732 s. [Ukrainian]
7. Lapovets LI, Lebe HB, Yastremska OO, Porokhnavevts LYe, Andrushevska OYu, Akimova VM, ta in. *Klinichna laboratorna diahnozyka* [Clinical laboratory diagnostics]. 2-e vyd. Lviv: Medysyna; 2021. 472 s. [Ukrainian]
8. Oleksiuk OO. *Rekomendatsii shchodo statystychnoi obrobky danykh medychnykh ta biolohichnykh doslidzhen* [Recommendations for statistical processing of medical and biological research data]. Metod rekomendatsii. Lviv: LNMU imeni Danyla Halytskoho; 2016. 12 s. [Ukrainian]
9. Gürsoy UK, Fteita D, Bikker FJ, Grande MA, Nazmi K, Gürsoy M, et al. Elevated Baseline Salivary Protease Activity May Predict the Steadiness of Gingival Inflammation During Periodontal Healing: A 12-Week Follow-Up Study on Adults. *Pathogens*. 2020 Sep 15;9(9):751. PMCID: PMC7558121. PMID: 32942694. doi: 10.3390/pathogens9090751

UDC 616.314–318+45:814

Dynamics of Protein Metabolism Indicators in the Oral Fluid after Complex Treatment of Generalized Periodontitis in Young Persons on the Background of Primary Hypothyroidism
Repetska O. M.

Abstract. *The purpose* of the study was to evaluate the effectiveness of complex treatment of generalized periodontitis in young people with primary hypothyroidism based on protein metabolism indicators of the oral fluid.

Materials and methods. Complex treatment of chronic generalized periodontitis was carried out in 110 patients aged 25–44, who were divided into treatment groups: the main group – 55 patients with hypothyroidism, in whom the developed treatment and prevention complex was used; and the comparison group, which included 55 patients with hypothyroidism, where the treatment was carried out according to the “Protocols of the Ministry of Health of Ukraine for the provision of medical care” in the specialty “Therapeutic dentistry”. The activity of elastase, collagenase, and the content of hydroxyproline in the oral fluid of individuals in the treatment groups were evaluated.

Results and discussion. 1 month after comprehensive treatment of generalized periodontitis, the activity of the proteolytic destructive enzyme elastase in the oral fluid of the main group significantly decreased by 3.3 times: from $1.14 \pm 0.12 \mu\text{kat/l}$ to $0.35 \pm 0.06 \mu\text{kat/l}$, $p < 0.01$. Collagenase activity also decreased by 1.7 times from the digital value of $0.50 \pm 0.06 \text{ mmol/l}$ to $0.29 \pm 0.04 \text{ mmol/l}$, $p < 0.01$. In the current period of observation, in the main group, on the other hand, an increase by 1.4 times in the level of protein-bound hydroxyproline in the oral fluid was observed: from $3.03 \pm 0.22 \mu\text{g/ml}$ to $4.25 \pm 0.54 \mu\text{g/ml}$, $p < 0.01$. In the main group, 6 months after using the proposed therapeutic and preventive scheme, the stabilization of the indicated indicators was confirmed: the activity of elastase in the oral fluid was $0.36 \pm 0.06 \mu\text{kat/l}$, the activity of collagenase was equal to $0.32 \pm 0.05 \text{ mmol/l}$, the level of protein-bound hydroxyproline in oral fluid was within laboratory norms – $4.16 \pm 0.52 \mu\text{g/ml}$, $p < 0.01$. 12 months after the treatment of generalized periodontitis in young people with hypothyroidism, who were treated according to the developed scheme, all indicators of protein metabolism of the oral fluid were within the reference range. In patients of the comparison group, positive dynamics of indicators of protein metabolism of oral fluid were observed only in the near term of observation, in the distant terms, the indicated indicators were at the lower limit of the margin and were significantly lower than the initial values before treatment.

Conclusion. In young people with hypothyroidism, after comprehensive treatment of generalized periodontitis according to the developed scheme, a decrease in the activity of the destructive enzymes elastase

and collagenase and an increase in the concentration of protein-bound hydroxyproline in the oral fluid were observed, which indicates the predominance of the synthetic phase over the catabolic phase in collagen metabolism.

Keywords: primary hypothyroidism, young age, generalized periodontitis, treatment, prevention, oral fluid, elastase, collagenase, hydroxyproline.

ORCID and contributionship:

Oksana M. Repetska : 0000-0003-2880-9971 ^{A-F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Oksana M. Repetska

Ivano-Frankivsk National Medical University,
Dentistry Department
2, Halytska Str., Ivano-Frankivsk 76000, Ukraine
tel: +38067792 4631, e-mail: repetska.ok@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 30.06.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування