

Степаненко Роман Сергеевич

**Оценка состояния слюнных желез у мужчин при гипогонадизме и его
лечении**

14.01.14 – Стоматология (медицинские науки)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор Афанасьев Василий Владимирович

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор Калинин Светлана Юрьевна

Официальные оппоненты:

Пожарицкая Мария Михайловна – Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической стоматологии и имплантологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства» России.

Тарасенко Светлана Викторовна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской хирургической стоматологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России.

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Защита состоится «15» апреля 2015 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.041.07, созданного на базе ГБОУ ВПО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России по адресу: 127473, Москва, ул. Долгоруковская д. 4. Почтовый адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова (127206, Москва, ул. Вучетича, д. 10а) и на сайте <http://dissov.msmsu.ru>

Автореферат разослан «____» _____ 20__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Дашкова Ольга Павловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы и степень ее разработанности

Заболевания слюнных желез (СЖ) встречаются довольно часто среди всех стоматологических заболеваний и составляют от 2,3% до 24% (Масленкова М.В., 1972; Михайленко Н.Н., 1986; Ромачева И.Ф., 1973; Солнцев А.М. и соавт., 1991 и др.).

Нередко эти заболевания протекают клинически бессимптомно и пациенты обращаются за помощью уже на поздних стадиях заболевания, когда лечение становится затруднительным. (Ромачева И.Ф., 1971; Саидкаримова У.А., 1991; Афанасьев В.В., 1993).

Такая картина наблюдается в связи с отсутствием выраженных симптомов воспаления и недостаточной изученностью вопросов этиологии и патогенеза заболеваний слюнных желез. Особую сложность представляют реактивно-дистрофические заболевания слюнных желез – сиаладенозы, развивающиеся на фоне патологии других органов и систем человека (Афанасьев В.В., Янушевич О.О., 2011).

Имеется много наблюдений о тесной взаимосвязи сиаладеноза с патологией других органов и систем человека, таких как: почки и надпочечники, поджелудочная железа, желудочно-кишечный тракт, сахарный диабет и др. (Рыбакова М.Г., 1984; Афанасьев В.В., 1993, 2012).

В тоже время имеются только отдельные сообщения о взаимосвязи слюнных и половых желез. Так, Афанасьев В.В. и Михеева И.В. (1993) сообщили, что эпидемический паротит, протекая без клинических проявлений, в 30-40% случаев приводил к бесплодию.

Павлова Ю.А. (1938) в опытах на кроликах обнаружила что при кастрации происходили атрофические изменения в слюнных железах, через 3,5 месяца наблюдалось прорастание железы соединительной тканью, с развитием интерстициального сиаладеноза.

Согласно исследованиям Капельяна В.Д. (2001) различные формы хронического орхита приводили к воспалительным и дистрофическим

изменениям в слюнных железах. В тоже время, удаление околоушных слюнных желез (ОУСЖ) у крыс-самцов сопровождалось истончением и разрыхлением сперматогенного эпителия и подавлению сперматогенеза (Soszka, Krawczuk, 1960).

У половозрелых животных, при удалении слюнных желез, снижалась чувствительность матки к эстрогенам, вследствие чего происходила ее атрофия (Liu Frank, 1996; Schafer, Muhler, 1960).

Эти данные подтверждали наличие двусторонней связи между слюнными и половыми железами. Однако, до настоящего времени остаются неизученными вопросы патогенеза саиладеноза при поражении половых желез, не разработана ранняя диагностика и лечение саиладенозов, а также вопросы комплексного лечения и реабилитации больных саиладенозом, ассоциированным с гипогонадизмом.

Это послужило основанием для проведения настоящей работы.

Цель исследования

Оценить состояние слюнных желез у мужчин, страдающих гипогонадизмом, до лечения а также на фоне использования заместительной гормональной терапии для усовершенствования диагностики и лечения саиладеноза.

Задачи исследования

1. Экспериментальная часть
 - 1.1. В эксперименте на животных смоделировать саиладеноз на фоне гипогонадизма;
 - 1.2. Изучить морфологические изменения в ОУСЖ и в прилежащих лимфатических узлах (ЛУ) при гипогонадизме;
2. Клиническая часть
 - 2.1. Изучить клинические проявления саиладеноза у мужчин при гипогонадизме;
 - 2.2. Изучить секреторную активность слюнных желез по количественным и качественным показателям у пациентов с саиладенозом на фоне гипогонадизма;

- 2.3. Изучить гормональный состав и биохимические показатели слюны у пациентов с сиаладенозом на фоне гипогонадизма;
- 2.4. Оценить состояние СЖ в динамике лечения гипогонадизма.

Научная новизна исследования

1. Воспроизведена экспериментальная модель гипогонадизма разной степени;
2. Выявлены особенности патоморфологических изменений в околоушных слюнных железах и прилежащих лимфатических узлах в условиях гипогонадизма;
3. Установлено, что при гипогонадизме в СЖ происходят морфо-функциональные изменения по типу сиаладеноза.
4. Впервые выявлены особенности стероидного профиля и биохимических показателей слюны у мужчин с сиаладенозом на фоне гипогонадизма без заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и на фоне ее проведения.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании экспериментальных и клинических исследований определен характер изменений в слюнных железах у мужчин на фоне гипогонадизма и его коррекции при использовании заместительной гормональной терапии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В организме половозрелого мужчины существует тесная взаимосвязь между слюнными и половыми железами.
2. Гипогонадизм приводит к патоморфологическим изменениям в околоушных слюнных железах по типу сиаладеноза и в прилежащих к ним лимфатических узлах.
3. При гипогонадизме происходит угнетение функционального состояния слюнных желез, снижается их секреторная активность, увеличивается вязкость слюны, изменяется биохимическая активность слюнных желез.

Внедрение в практику результатов исследования

Результаты исследования апробированы и внедрены в практическую и педагогическую работу кафедры травматологии челюстно-лицевой области МГМСУ им. А.И. Евдокимова и кафедры эндокринологии РУДН, клиники мужского здоровья и долголетия семейной пары.

Личное участие соискателя в получении научных результатов, изложенных в диссертации

Автором лично было проведено экспериментальное исследование на 24 кроликах самцах, изготовлено 14 фотографий этапов экспериментального исследования, в результате эксперимента получено 35 микрофотографий препаратов, автором лично проведено клиническое обследование 36 мужчин с гипогонадизмом и 10 здоровых мужчин из контрольной группы, данные всех 46 пациентов были занесены в анкеты В.В. Афанасьева, у 46 пациентов был произведен забор смешанной слюны для последующих лабораторных исследований биохимического и гормонального состава слюны. Также автор лично участвовал в производстве подготовки препаратов и проведении тандемной хромато-масс спектрометрии слюны, для определения стероидного профиля. Автор лично проанализировал и статистически обработал полученные результаты исследования. Автором при участии научного руководителя и научного консультанта были опубликованы 4 статьи по данному исследованию.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены в двух докладах на XXXV итоговой конференции молодых ученых МГМСУ им. А.И. Евдокимова, апрель 2013 г., а также доложены, обсуждены и одобрены на межкафедральном совещании кафедр травматологии челюстно-лицевой области и хирургии полости рта ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России и отделения стоматологии и челюстно-лицевой хирургии реабилитационного госпиталя МО РФ, сентябрь 2014 (протокол №2).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 4 печатных работы, из них 3 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 112 страницах текста, состоит из следующих глав: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты

собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений и список литературы, включающий 157 работ, из них 65 отечественных и 92 зарубежных авторов.

Работа иллюстрирована 5 таблицами, 39 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач было проведено экспериментальное исследование на базе вивария МГМСУ им. А.И. Евдокимова с учетом «Правил доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)», 1992 г. Содержание животных осуществляли в соответствии с правилами европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986). От начала и до конца проведения эксперимента животные находились в виварии в световом режиме «день-ночь» в стандартных клетках по одному при 20-22°C, при влажности воздуха не более 50%.

В эксперименте использовали 24 половозрелых кроликов-самцов породы советская шиншилла, весом 3,2-3,8 кг. Возраст кроликов составлял 6-7 месяцев.

Всех животных разделили на 4 группы:

- 1 группа – контрольная (3 кролика);
- 2 группа - кастрированные самцы (5 кроликов);
- 3 группа - самцы с резекцией $\frac{1}{2}$ яичка с одной стороны (8 кроликов);
- 4 группа - самцы с резекцией $\frac{1}{2}$ яичка с двух сторон (8 кроликов).

Все манипуляции с животными производили под внутривенным наркозом с соблюдением стерильности и правил работы с экспериментальными животными (Бюллетень ВАК России №3 от 2002 г.).

В ходе операции применяли комбинированную анестезию: в/в введение золетила 5% - 4мл в сочетании с местным введением р-ра новокаина 0,5%.

С целью моделирования гипогонадизма, животным проводили анестезию, фиксировали на операционном столе, производили оперативное вмешательство в зависимости от выделенных групп животных, рану ушивали послойно. Шерсть и

кожные покровы вокруг раны обрабатывали 3% р-ром йода. Во время операции всем животным в/м вводили р-р антибиотика цефатоксима 0,5 гр. Забой животных производили на 45 сутки после операции. Осуществляли забор околоушных слюнных желез с прилежащими лимфатическими узлами.

Полученные органы экспериментальных животных всех групп фиксировали в 10% нейтральном забуференном растворе формалина, заливали в парафиновые блоки для проведения последующих патоморфологических исследований.

Гистологические срезы, толщиной 4-5 мкм, изготовленные на микротоме «Leica» (Germany), окрашивали гематоксилином и эозином и фотографировали с помощью микроскопа «Leica DM LB» (Germany) и фотоаппарата «Olympus» (Japan). Препараты были просмотрены и консультированы зав. каф. патологической анатомии МГМСУ им. А.И. Евдокимова д.м.н., проф. Зайратьянцем О.В.

В клинической части исследования приняли участие 46 мужчин. Всех пациентов наблюдали на клинической базе кафедры эндокринологии РУДН с целью выявления патологии слюнных желез у больных с диагнозом «гипогонадизм». Среди наблюдаемых - 36 мужчин в возрасте от 16 до 68 лет со сниженным количеством общего тестостерона в крови: менее 13 нмоль/л (Калинченко С.Ю., 2013). Они составили основную исследуемую группу, которую, в свою очередь, подразделили на две подгруппы.

В первую подгруппу вошли 26 мужчин с сиаладенозом на фоне гипогонадизма, получавшие заместительную гормональную терапию (ЗГТ).

Во вторую подгруппу вошли 10 мужчин с сиаладенозом на фоне гипогонадизма, не получавшие ЗГТ. Двое пациентов из этой подгруппы были взяты под динамическое наблюдение и им была назначена ЗГТ.

В контрольную группу вошли 10 практически здоровых мужчин без патологии слюнных желез, не имеющих эндокринных отклонений, с санированной полостью рта.

Заместительная гормональная терапия включала в себя введение андрогенных препаратов: инъекционно, внутримышечно - Небидо (тестостерона ундеканат)

1000 мг 4 раза в год; трансдермально – АндрoГель 25-50 мг ежедневно. Данные препараты назначались индивидуально каждому пациенту эндокринологами под контролем общего тестостерона в биологических жидкостях и свободного тестостерона в слюне.

В стоматологическом обследовании использовали общие, частные и специальные методы исследования.

Общие методы включали: выявление жалоб, сбор анамнеза, осмотр, пальпацию. При этом отмечали размеры околоушных и поднижнечелюстных слюнных желез, их консистенцию, наличие болезненности, качество и количество выделяемого секрета из протоков слюнных желез, состояние и степень увлажнения слизистой оболочки полости рта. Данные вводили в анкету, предложенную проф. Афанасьевым В.В. (1993).

Частные методы включали:

Сиалометрию. Проводили в первой половине дня до 13-00, натощак, методом сплевывания смешанной слюны в устройство для ее сбора SaliCap (IBL) в течение 20 минут. Результаты выражали в мл/мин.

Далее образцы слюны замораживались при температуре -20°C для дальнейших биохимических исследований;

Определение вязкости. Проводили по методу проф. Афанасьева В.В. (2012), для этого измеряли длину растяжения капли слюны между браншами пинцета до разрыва: разрыв на расстоянии до 5 мм – норма, от 5 до 10 мм – считали вязкостью 1 степени, более 10 мм – вязкостью 2 степени;

Специальные методы включали:

Ультразвуковое исследование (УЗИ) слюнных желез. Исследование провели 10 больным с гипогонадизмом на ультразвуковом сканере Samsung Medson SonoAce X8 совместно с врачами УЗИ-отделения клиники профессора Калинченко С.Ю. Оценивались размеры железы, структура капсулы и паренхимы и размеры протоков, состояние регионарных ЛУ, прилежащих к ОУСЖ.

Определение гормонального состава слюны, производили совместно со специалистами биохимической лаборатории Архимед (Москва). Для этого

использовали современную технологию, тандемной хромато-масс-спектрометрии (LC-MS/MS), которая позволяла более точно дифференцировать состояние гипогонадизма в сравнении с традиционными иммунометрическими методами.

Образцы слюны собирали в специальные контейнеры SalyCap (IBL) со специальной трубкой, изготовленной из материала, который не сорбирует стероиды. Слюну собирали не менее, чем через 30 минут после еды, питья, чистки зубов или жевания жвачки. Собранную слюну хранили при температуре – 20°C. (Н.П. Гончаров, Г.В. Кацья, А.Д. Добрачева, А.Н. Нижник и др., 2006)

Тестостерон и другие стероидные гормоны определяли по методике, основанной на жидкостной экстракции биологических образцов.

Экстрагированные образцы подвергались хроматографическому разделению на обращено-фазной колонке (Acquity UPLC BEHC18, 1.7 m, 2.1 x 50 мм, соединенной с 0.2 m предколоночным фильтром), с использованием хроматографа Waters Acquity UPLCsystem (Milford, MA) в градиентной подвижной фазе. Детектирование и количественный анализ проводили методом MS/MS на тандемных масс-спектрометрах AB SCIEX QTRAP 5500/4500 (AB SCIEX, Concord, ON, Canada) с источником ионизации APCI в позитивной моде (Нижник А.Н., 2013).

Уровень тестостерона в крови определяли по такой же методике после центрифужной ультрафильтрации (Нижник А.Н., 2013).

Биохимические исследования смешанной слюны проводили на базе диагностической лаборатории Центра стоматологии и ЧЛХ МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Оно включало изучение общего белка, альфа амилазы, калия (K^+), фосфора (P^+), натрия (Na^+).

Содержание фосфора определяли фотометрическим способом, содержание общего белка в слюне - биуретовым методом, альфа амилазу - оптимизированным стандартным методом. Биохимические исследования проводились на анализаторе Humalyzer 2000 (Германия). Определение концентрации ионов K^+ и Na^+ проводили с помощью анализатора Easy Lyte (США).

Статистическая обработка.

Полученные результаты заносили в электронную таблицу Excel (Microsoft Office). Табличные данные экспортировали в программу для статистической обработки данных STATISTICA – 5.0 (StarSoft Inc. USA).

Результаты выражали в виде средней арифметической величины M (Mean), ее стандартной ошибки SE (Standart Error). Достоверность полученных данных оценивали по t – критерию – Стьюдента для независимых случаев (t – test for independent samples).

Результаты считали достоверными при $P \leq 0,05$.

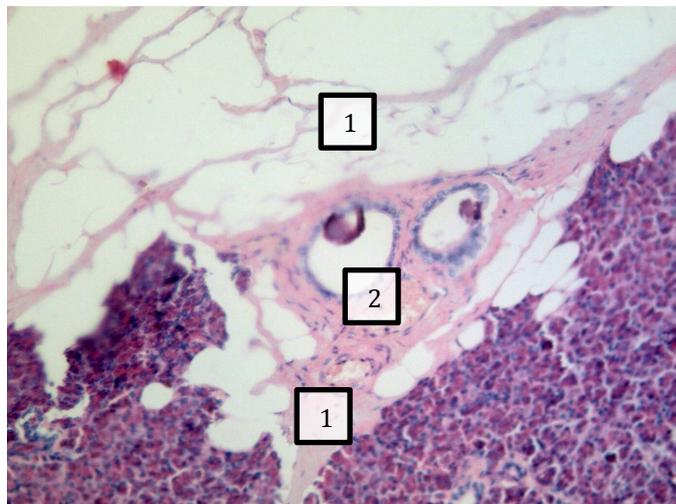
Визуализацию данных проводили в программе Excel.

Результаты исследования

1. Результаты экспериментальной части исследования

Результаты проведенного экспериментального исследования кроликов-самцов, перенесших хирургические вмешательства на половых железах (кастрация, резекция $\frac{1}{2}$ яичка с одной и с обеих сторон), показали, что в сроки через 45 суток, после эксперимента в ОУСЖ обнаруживались однотипные изменения (рис. 1). Во всех наблюдениях, не зависимо от вида хирургического вмешательства, выявили наличие атрофии и липоматоза паренхимы (21 наблюдение – 100%) в сочетании со склерозом стромы и капсулы железы (18 наблюдений – 86%), в 48% случаев - выявили перидуктальный склероз (10 наблюдений). В четырех наблюдениях (19%) обнаружили расширение протоков с уплотненным секретом в их просвете и в одном наблюдении (5%) отметили некроз сиалоцитов без воспалительной клеточной реакции.

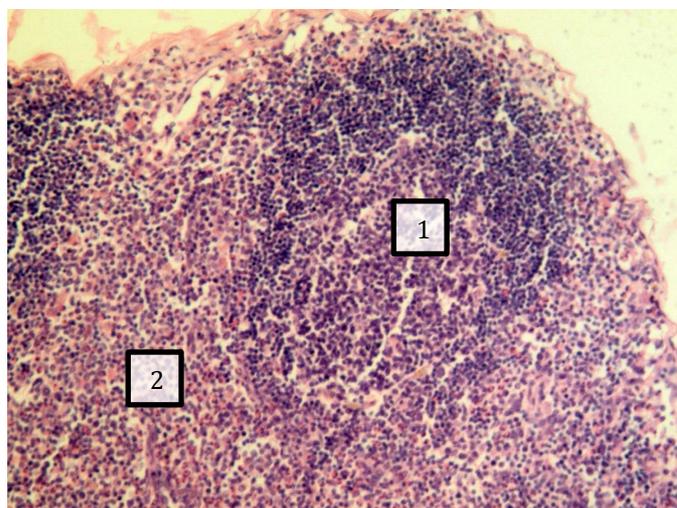
Рисунок 1 - Микрофото околоушной слюнной железы кролика с гипогонадизмом, х200, окр. гем.-эозин.



- 1-склероз стромы и капсулы, перидуктальный склероз;
2- междольковые протоки умеренно расширены, с уплотненным секретом и перидуктальным склерозом.

В прилежащих к железе лимфатических узлах также имелись изменения (10 наблюдений – 48%), которые выражались в виде опустошения Т-зон и гиперплазии В-зависимых зон с формированием лимфоидных фолликулов со светлыми центрами (рис. 2). Это свидетельствовало об активации клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, наиболее вероятно, - о развитии аутоимунной реакции в прилежащих к ОУСЖ лимфатических узлах в ответ на повреждение половых желез.

Рисунок 2 - Микрофото лимфатического узла околоушной слюнной железы кролика с гипогонадизмом. x200, окр. гем.-эозин.



1-гиперплазия В-зоны с формированием лимфоидных фолликулов со светлыми центрами; 2-опустошение Т-зоны.

2. Результаты клинической части исследования

Диагноз гипогонадизма устанавливался эндокринологом на основании клинической картины и лабораторных анализов.

У пациентов с гипогонадизмом отмечались такие симптомы, как: быстрая утомляемость, нарушение памяти и способности к длительной концентрации внимания, нарушение сна, сухость кожи, наличие морщин, уменьшение вторичного оволосения, выпадение волос, нарушение эректильной функции, снижение полового влечения, снижение мышечной массы и ожирение.

При направленном обследовании стоматологом пациенты жалоб со стороны челюстно-лицевой области не предъявляли.

При дальнейшем обследовании мы выявили у всех 36 больных (100%) наличие безболезненного увеличения околоушных слюнных желез.

Из анамнеза заболевания выяснили, что большинство пациентов не могли точно указать причины и сроки увеличения околоушных слюнных желез. О наличии их увеличения больные узнавали от окружающих людей или врачей. При этом

пациенты отмечали длительный период течения основного заболевания - гипогонадизма: от двух до 10 и более лет.

У большинства пациентов (23 - 64%) с сиаладенозом на фоне гипогонадизма имелись следующие сопутствующие или перенесенные заболевания: артериальная гипертензия – у 13 больных (36%), абдоминальное ожирение – у 20 больных (56%), метаболический синдром – у 10 больных (33%), хронический простатит – у 8 больных (22%), сахарный диабет – у 8 больных (22%).

Сопутствующие заболевания у наших пациентов во время проведения обследования находились в состоянии полной ремиссии.

При обследовании, у всех 36 больных (100%), обнаружили одновременное одинаковое увеличение ОУСЖ с двух сторон. Железы были мягко-эластической консистенции, безболезненные при пальпации, кожа над ними в цвете не изменена. Увеличения ПЧСЖ не отметили.

При осмотре полости рта, у 34 больных (95%), выявили слабое увлажнение слизистой оболочки полости рта, которая имела бледно-розовый цвет. Слюна была вязкой, местами пенистой или преимущественно пенистой. Только у двух больных (5%) отметили нормальную консистенция слюны.

Результаты сиалометрии показали следующие данные.

При проведении сиалометрии у здоровых мужчин из группы сравнения мы получили $0,52 \pm 0,03$ мл/мин смешанной слюны.

Средние значения количества смешанной слюны у больных 1 подгруппы (получавших ЗГТ) составили $0,34 \pm 0,03$ мл/мин смешанной слюны. Таким образом, саливация у этих пациентов была достоверно снижена по сравнению с контрольной группой ($P \leq 0,01$).

У больных 2 подгруппы (не получающих ЗГТ) средние значения смешанной слюны составили $0,24 \pm 0,03$ мл/мин, что было достоверно значительно ниже по сравнению с данными контрольной группы ($P \leq 0,01$).

Исследования показали, что у всех больных с сиаладенозом на фоне гипогонадизма отмечалось снижение уровня саливации, при этом наибольшее снижение саливации наблюдали у пациентов, не получавших ЗГТ.

У двух пациентов 2 подгруппы, которых мы наблюдали в динамике лечения основного заболевания, через 6 месяцев после начала приема ЗГТ улучшались показатели сиалометрии. У первого пациента до приема ЗГТ скорость саливации составляла – 0,35 мл/мин а после приема ЗГТ увеличилась до 0,45 мл/мин, у второго пациента саливация на фоне ЗГТ увеличилась до 0,6 мл/мин, против 0,5 мл/мин до ЗГТ.

Изучение вязкости слюны по методике проф. Афанасьева В.В. (2012) показало следующие результаты: у пациентов контрольной группы показатели вязкости смешанной слюны составили $0,3 \pm 0,03$ см, что соответствовало норме.

У больных 1 подгруппы вязкость смешанной слюны была достоверно повышена в сравнении с контролем и составила $1,07 \pm 0,07$ см ($P \leq 0,01$).

У больных 2 подгруппы вязкость смешанной слюны была достоверно повышена по сравнению с контролем и составила $0,81 \pm 0,08$ см ($P \leq 0,01$).

Таким образом, у больных с гипогонадизмом отмечалось значительное увеличение вязкости слюны.

У двух пациентов 2 подгруппы, которых мы наблюдали в динамике лечения, через 6 месяцев после начала приема ЗГТ улучшались показатели вязкости смешанной слюны. У первого пациента до приема ЗГТ вязкость составляла – 0,9 см а после приема ЗГТ уменьшилась до 0,5 см, у второго пациента вязкость на фоне ЗГТ снизилась до 0,6 см, до начала ЗГТ составляла 1 см.

УЗИ слюнных желез показало следующие результаты: у всех обследованных пациентов обнаружили равномерное увеличение ОУСЖ с обеих сторон. Капсула желез была утолщена, повышенной эхогенности. Структура железы определялась неоднородной, с элементами затухания ультразвука. В 80% наблюдений протоки желез были незначительно расширены, имели повышенную эхогенность. В 60% наблюдений отмечалось увеличение интрапаренхиматозных лимфатических узлов, с четкими ровными контурами, однородной структуры, сниженной эхогенности. Эти изменения соответствовали проявлению сиаладеноза с точки зрения УЗИ диагностики.

Результаты наших исследований показали, что в слюне пациентов с сиаладенозом на фоне гипогонадизма обнаруживалось большое количество следующих гормонов: тестостерон, андростендион, кортизол, кортизон, мелатонин, дегидроэпиандростерон, дигидротестостерон, 17-ОН-прогестерон. (таб. 1)

Таблица 1 - Гормональный состав слюны (нмоль/л) пациентов разных групп.

Гормон	1 подгруппа	2 подгруппа	Контр. гр.
Тестостерон	1,19±0,37	0,08±0,01 ↓ (P≤0,01)	0,21±0,02
Андростендион	0,26±0,04	0,1±0,01 ↓ (P≤0,01)	0,18±0,02
Кортизол	5,99±1,65	4,24±0,28	5,12±0,97
Дегидроэпиандростерон	0,69±0,14	0,71±0,17	0,38±0,07
Прогестерон	0,13	не обнаружен	не обнаружен
17-ОН-прогестерон	0,08±0,01	0,03±0,01 ↓ (P≤0,01)	0,07±0,01
Кортизон	11,36±1,11	5,75±0,78 ↓ (P≤0,01)	15,70±1,91
Дигидротестостерон	не обнаружен	0,17	не обнаружен
17-ОН-прегненолон	не обнаружен	6,95	не обнаружен
Мелатонин	27,73±26,28	0,32±0,32	3,07±2,57

Примечание: ↓ - достоверное уменьшение в отличие от контрольной группы.

Результаты исследований показали, что у пациентов 1 подгруппы, определялся высокий уровень свободного тестостерона в слюне – 1,19 ± 0,37 нмоль/л, который превышал уровень свободного тестостерона пациентов контрольной группы (0,21 ± 0,02 нмоль/л). Высокое содержание свободного тестостерона в смешанной слюне у пациентов 1 подгруппы, вероятно, объяснялось получением гормона извне, вследствие проводимой заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

У пациентов 2 подгруппы в слюне определялся достоверно ($P \leq 0,05$) более низкий уровень свободного тестостерона, что составило $0,08 \pm 0,01$ нмоль/л, по сравнению со здоровыми пациентами контрольной группы ($0,21 \pm 0,02$ нмоль/л).

Данные результаты являлись абсолютным диагностическим признаком гипогонадизма и отражали недостаточность продукции тестостерона.

Также у пациентов 2 подгруппы отмечалось достоверное ($P \leq 0,01$) снижение концентрации андростендиона в смешанной слюне - $0,1 \pm 0,01$ нмоль/л, по сравнению с контрольной группой - $0,18 \pm 0,02$ нмоль/л. У пациентов 1 подгруппы концентрация андростендиона была выше, чем у пациентов контрольной группы, и составляла $0,26 \pm 0,04$ нмоль/л.

Известно, что андростендион образуется в коре надпочечников и гонадах, является промежуточным продуктом для образования тестостерона. Его снижение связано со снижением свободного тестостерона и подтверждало наличие гипогонадизма.

Так же у пациентов 2 подгруппы была достоверно ($P \leq 0,01$) снижена концентрация 17-ОН-прогестерона в смешанной слюне - $0,03 \pm 0,01$ нмоль/л, по сравнению с контрольной группой - $0,07 \pm 0,01$ нмоль/л. У пациентов 1 подгруппы концентрация 17-ОН-прогестерона $0,08 \pm 0,01$ нмоль/л, что соответствовало показателям контрольной группы.

Этот гормон является маркером активности коры надпочечников и свидетельствует о снижении ее активности у пациентов 2 подгруппы.

Концентрация кортизона в смешанной слюне у пациентов 2 подгруппы была достоверно ($P \leq 0,01$) снижена и составляла в среднем - $5,75 \pm 0,78$ нмоль/л, в сравнении с контрольной группой - $15,70 \pm 1,91$ нмоль/л. У пациентов 1 подгруппы концентрация кортизона составляла $11,36 \pm 1,11$ нмоль/л, т.е. выявлялась тенденция к снижению, относительно показателей контрольной группы.

Так как этот гормон участвует в стимуляции синтеза углеводов из белков, на основании данного показателя можно заключить о снижении синтетических процессов в тканях ОУСЖ.

Так же было установлено, что концентрация некоторых гормонов в слюне колеблется в течение суток. Среди гормонов, подверженных суточным ритмам, выявили мелатонин и тестостерон.

Наибольшее количество тестостерона в слюне определяется в первой половине дня, мелатонина - в ночное время. Эти данные необходимо учитывать при мониторинге концентраций данных гормонов. Наиболее показательные данные можно получить во время их максимальной концентрации в слюне (таб. 2).

Таблица 2 - Суточные ритмы тестостерона и мелатонина обследованных пациентов.

Гормон/Время	8:30	14:30	01:00
Тестостерон	0,17 нмоль/л	0,24 нмоль/л	0,16 нмоль/л
Мелатонин	0,78 пг/мл	0,02 пг/мл	6,03 пг/мл

Результаты биохимического исследования смешанной слюны показали следующие результаты.

Концентрация общего белка в смешанной слюне в группе сравнения составила – $2,58 \pm 0,49$ гр/л (таб. 3).

Наименьшее содержание общего белка было выявлено в смешанной слюне пациентов 1 подгруппы, которое составило - $1,51 \pm 0,25$ гр/л ($P \leq 0,05$).

Таблица 3 - Биохимический состав слюны пациентов разных групп.

Вещество	1 подгруппа	2 подгруппа	Контр. гр.
Общий белок (гр/л)	1,51± 0,25 ↓ (P≤0,05)	1,62 ± 0,37	2,58±0,49
Альфа-амилаза (Ед/л)	5045,36±1852,1 8	8440,35±3904,52 ↑ (P≤0,05)	227,52 ± 110,20
К (ммоль/л)	25,29±1,93	21,66±2,11 ↓ (P≤0,05)	29,93±0,96
Na (ммоль/л)	8,99±0,78	7,39±0,61 ↓ (P≤0,01)	10,6±0,55

Примечание: ↓↑ - достоверное уменьшение/увеличение в отличие от контрольной группы.

У пациентов 2 подгруппы концентрация общего белка в смешанной слюне составляла - 1,62 ± 0,37 гр/л, что тоже было ниже показателей контрольной группы.

Возможно этот показатель отражает наличие снижения синтеза и секреции белка в тканях ОУСЖ при гипогонадизме.

Изучение альфа-амилазы в смешанной слюне, показало ее повышенное содержание в слюне пациентов с сиаладенозом на фоне гипогонадизма относительно пациентов группы сравнения.

Так, у пациентов 1 подгруппы концентрация альфа-амилазы в слюне составила - 5045,36 ± 1852,18 Ед/л, и у пациентов 2 подгруппы - 8440,35 ± 3904,52 Ед/л, что было достоверно (P≤0,05) выше показателей контрольной группы (227,52 ± 110,20 ЕД/л).

У двоих больных из 2 подгруппы, которых мы наблюдали в динамике лечения, выявили снижение уровня альфа-амилазы на фоне проводимой ЗГТ.

Высокий уровень альфа-амилазы, по данным литературы, наблюдается при паротитах и может свидетельствовать о наличии аутоиммунного воспалительного процесса в ткани околоушной слюнной железы. Показательным является то, что

на фоне ЗГТ происходит снижение концентрации альфа -амилазы в смешанной слюне.

Изучение концентрации ионов К и Na в смешанной слюне показало, что у пациентов с сиаладенозом на фоне гипогонадизма происходило снижение концентрации ионов К и Na относительно группы сравнения.

У пациентов 1 подгруппы концентрация ионов К составила, в среднем, $- 25,29 \pm 1,93$ ммоль/л, и Na – $8,99 \pm 0,78$ ммоль/л.

У пациентов 2 подгруппы концентрация ионов К составила, в среднем, $- 21,66 \pm 2,11$ ммоль/л, что было достоверно ($P \leq 0,05$) ниже показателей из группы сравнения. Концентрация ионов Na составила $- 7,39 \pm 0,61$ ммоль/л, что тоже было достоверно ($P \leq 0,01$) ниже показателей из группы сравнения.

У двоих больных, которых мы наблюдали в динамике лечения, выявили повышение концентрации ионов К и Na на фоне проводимой ЗГТ.

Известно, что ионы К и Na отражают состояние электролитного обмена в организме. И их соотношение регулируется взаимоотношениями передней доли гипофиза и коры надпочечников. Под влиянием альдостерона происходит задержка в тканях ОУСЖ ионов Na и их транспортировка во внутриклеточное пространство, вместе с Na происходит задержка воды, что может вызывать отек, снижение саливации и повышение вязкости слюны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов экспериментального исследования у кроликов-самцов, перенесших хирургические вмешательства на половых железах, с воспроизведением гипогонадизма, в ОУСЖ мы обнаружили однотипные изменения. Во всех наблюдениях, не зависимо от вида хирургического вмешательства, отметили: атрофию и липоматоз паренхимы (21 наблюдение – 100%) в сочетании со склерозом стромы и капсулы ОУСЖ (18 наблюдений – 86%), перидуктальный склероз (10 наблюдений – 48%). В четырех наблюдениях (19%) отметили расширение протоков с уплотненным секретом в их просвете и в одном наблюдении (5%) выявили некроз сиалоцитов без воспалительной клеточной реакции.

Таким образом, экспериментальное исследование показало, что гипогонадизм приводит к патоморфологическим изменениям в околоушных слюнных железах, соответствующих сиаладенозу. Кроме того, определяются изменения в прилежащих к железе лимфатических узлах, выражающиеся в виде опустошения Т-зон и гиперплазии В-зависимых зон с формированием лимфоидных фолликулов со светлыми центрами, что свидетельствовало об активации клеточного и гуморального звеньев иммунной системы и, наиболее вероятно, - о развитии аутоиммунной реакции в прилежащих к ОУСЖ лимфатических узлах в ответ на повреждение половых желез.

Данные, полученные в результате клинической части исследования, проведенной на 46 мужчинах, подтверждали влияние концентрации свободного тестостерона в смешанной слюне на морфофункциональное состояние слюнных желез. Снижение концентрации мужского полового гормона в смешанной слюне приводило к развитию изменений по типу сиаладеноза в околоушных слюнных железах, при этом, коррекция гипогонадизма с использованием заместительной гормональной терапии (восстановление концентрации свободного тестостерона) приводила к восстановлению функциональной активности ОУСЖ.

Наиболее выраженная клиническая симптоматика сиаладеноза наблюдалась у пациентов 2 подгруппы (не получавших ЗГТ). Клинико-лабораторная характеристика сиаладеноза на фоне гипогонадизма характеризуется: равномерным увеличением ОУСЖ с обеих сторон, ОУСЖ при пальпации были безболезненными, отмечалось статистически значимое снижение скорости секреции слюны и увеличением ее вязкости. В смешанной слюне пациентов 2 подгруппы была выявлена самая низкая концентрация свободного тестостерона.

При длительном течении гипогонадизма размеры ОУСЖ на фоне заместительной гормональной терапии не изменялись, по-видимому это объясняется необратимыми склеротическими изменениями в ткани железы.

ВЫВОДЫ

1. На основании результатов экспериментального и комплексного клинического обследования больных с гипогонадизмом достоверно установлено, что между слюнными и половыми железами имеется тесная взаимосвязь;

2. Экспериментальная модель гипогонадизма у самцов кроликов свидетельствовала в пользу развития признаков атрофии и липоматоза паренхимы железы (100%), склероза стромы и капсулы околоушных слюнных желез (86%), перидуктального склероза (48%) и признаков застоя секрета (19%). У 48% животных в прилежащих к околоушным слюнным железам лимфатических узлах определялись изменения, свидетельствующие о развитии аутоиммунной реакции в ответ на повреждение половых желез;

3. У 100% пациентов с гипогонадизмом определяется значительное снижение секреторной активности слюнных желез и увеличение вязкости смешанной слюны, особенно в случаях отсутствия заместительной гормональной терапии;

4. На состояние ОУСЖ влияет количество свободного тестостерона в слюне. Наименьшее содержание мужского полового гормона определяется в группе пациентов с гипогонадизмом, не получавших заместительную гормональную терапию, у данных больных наблюдается наиболее выраженная симптоматика сиаладеноза;

5. У пациентов с сиаладенозом на фоне гипогонадизма изменяется биохимический состав слюны, выражающийся снижением концентрации общего белка, увеличением содержания альфа-амилазы, снижением концентрации К и Na, что свидетельствует о снижении функциональной активности СЖ;

6. При проведении заместительной гормональной терапии у пациентов с сиаладенозом на фоне гипогонадизма, восстанавливается секреторная активность СЖ и снижается вязкость слюны, а также происходит восстановление показателей биохимического состава слюны.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Мужчины, страдающие сиаладенозом, нуждаются в комплексном обследовании у таких специалистов как эндокринолог и стоматолог для раннего выявления гипогонадизма;

2. Пациентам с сиаладенозом на фоне гипогонадизма рекомендуется лечение у эндокринолога по поводу основного заболевания - гипогонадизма;

3. Пациенты с сиаладенозом на фоне гипогонадизма нуждаются в диспансерном наблюдении стоматолога.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Степаненко, Р.С. Роль слюнных желез в гомеостазе организма / Степаненко Р. С., Афанасьев В. В., Полякова М. А. // **Российский стоматологический журнал.** - 2010. - N5. - С. 26-27 .

2. Степаненко, Р.С. Значение поднижнечелюстных слюнных желез для организма / Афанасьев В. В., Полякова М. А., Степаненко Р. С. // **Стоматология.** - 2011. - Том 90, N 3. - С. 70-71

3. Степаненко, Р.С. Взаимосвязь слюнных и половых желез. Экспериментальное исследование / Афанасьев В.В., Зайратьяц О.В., Калинин С.Ю., Степаненко Р.С. // **Стоматология.** - 2012.-N 6.-С.12-15.

4. Степаненко, Р.С. Состояние слюнных желез при гипогонадизме. Экспериментальное исследование / Афанасьев В.В., Зайратьяц О.В., Степаненко Р.С. // **Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию АГМУ, Барнаул. – 2014. – С.27-28.**