

# Зміни індексу аналгезії/ноцицепції та вмісту газових трансмітерів у ротовій рідині при заміщенні дефекту зубних рядів

О.Я. Барабаш, Н.М. Воронич-Семченко

Івано-Франківський національний медичний університет, e-mail: oleg.barabash88@gmail.com

*Досліджували стоматологічний статус, індекс аналгезії/ноцицепції (Analgesia Nociception Index – ANI), вміст сірководню ( $H_2S$ ) та показників метаболізму оксиду азоту (NO) у ротовій рідині при заміщенні дефекту зубних рядів. Обстежували пацієнтів без супутньої патології з частковою втраченою зубів за умов компенсації дефектів мостоподібними та частковими знімними протезами (первинне й повторне протезування), з повною втраченою зубних рядів при заміщенні дефектів повними знімними протезами (первинне та повторне протезування). Обстеження проводили до встановлення зубних протезів, а також через 24 год, на 7-й та 30-й день після заміщення дефекту зубних рядів. Установлено, що у структурі захворюваності тканин пародонта у молодшому віці переважав гінгівіт, в окремих випадках генералізований пародонтит різного ступеня тяжкості, з віком часто виявлялися пародонтоз. У обстежених, які користувалися зубними протезами, спостерігали ознаки травми слизової оболонки протезного ложа. Значення ANI залежали від стану слизової оболонки ротової порожнини, особливо виражені зміни встановлено після первинного протезування та при заміщенні зубних рядів повними знімними пластинковими протезами. У таких пацієнтів процеси адаптації були найбільш тривалими (до 30 днів) і супроводжувалися стійким збільшенням у ротовій рідині концентрації  $H_2S$ , суми метаболітів NO ( $NO_2^- + NO_3^-$ ), а також пероксинітриту. Таким чином, зміни ANI та вмісту  $H_2S$  у ротовій рідині відображають перебіг адаптаційно-компенсаторних реакцій при заміщенні дефектів зубних рядів. Показники прискореного метаболізму NO (пероксинітрит, сума  $NO_2^- + NO_3^-$ ) можуть розцінюватись як предиктори порушень стоматологічного статусу, що дають змогу оцінити ймовірність виникнення больового відчуття та формування трофічних розладів на доклінічних стадіях порушень. Значення ANI відображає ступінь ноцицепції та може виступати маркером адаптації до зубних протезів.*

*Ключові слова: індекс аналгезії/ноцицепції; сірководень; система метаболізму оксиду азоту; слизова оболонка ротової порожнини; фізіологічна адаптація; заміщення дефекту зубних рядів.*

## ВСТУП

Дослідження механізмів фізіологічної адаптації пацієнтів до часткової або повної втрати зубних рядів та заміщення їх дефекту залишається актуальною проблемою стоматології. Зубні протези впливають на тканини протезного ложа, що знаходяться з ними у безпосередньому контакті, зокрема, на слизову оболонку альвеолярного відростка та твердого піднебіння. На тривалість привикання до зубних протезів впливає стоматологічний статус та ступінь ноцицепції.

Розрізняють три фази адаптації до протезів: 1-ша – подразнення, 2-га – часткового гальмування, 3-тя – повного гальмування [1]. На перебіг зазначених фаз може суттєво вплинути якісна аналгезія. Обтяжуючі чинники адаптаційно-компенсаторних процесів пов'язані з виникненням оксидативного стресу та системного хронічного запалення [2]. Важливу роль у їх розвитку можуть відігравати монооксид азоту (NO) і сульфід водню ( $H_2S$ ). Разом з монооксидом вуглецю (CO) вони належать до родини газотрансмітерів,

© О.Я. Барабаш, Н.М. Воронич-Семченко

що беруть участь у регуляції функцій фізіологічних систем (зокрема, серцево-судинної, нервової та травної). Відомо, що при патологічних процесах  $H_2S$  виявляє нейропротекторні властивості (запобігає розвитку глутаматіндукованого оксидативного стресу, стабілізує функцію мітохондрій та зменшує пошкодження нейронів при експериментальній гіпоксії, травмі тощо), має антиагрегантні та цитопротекторні властивості. Припускають, що  $H_2S$  може зв'язуватися з NO та зменшувати його концентрацію [3, 4]. Вони можуть надмірно виділятися ендотеліальними клітинами у відповідь на дію різних стимулюючих чинників, зокрема, при компенсації дефекту зубних рядів [5, 6].

Мета нашого дослідження – з'ясувати зміни стоматологічного статусу, індексу аналгезії/ноцицепції та вмісту сірководню, показників метаболізму оксиду азоту у ротовій рідині пацієнтів за умов заміщення дефекту зубних рядів.

## МЕТОДИКА

Обстежено 63 пацієнти без супутньої патології, які були розділені на такі групи: I (35–60 років) – з частковою втратою зубів та компенсацією дефекту: мостоподібними протезами (Ia, n = 14), частковими знімними пластинковими протезами, первинне протезування (Iб, n = 10), частковими знімними пластинковими протезами, повторне протезування (Iв, n = 12); II (60–80 років) – з повною втратою зубних рядів та заміщенням дефекту: повними знімними пластинковими протезами, первинне протезування (IIa, n = 13), повними знімними пластинковими протезами, повторне протезування (IIб, n = 14). Дефект зубних рядів класифікували за методом Кеннеді [7]. Стан слизової оболонки ротової порожнини (СОРП) у обстежених II дослідної групи характеризували згідно з класифікацією для беззубих щелеп [7]. Огляд проводили у стаціонарному стоматологічному

кабінеті у першій половині дня за допомогою стандартного набору стоматологічного інструментарію. Для характеристики стоматологічного статусу використовували індекс інтенсивності карієсу (КПВ; К – карієс, П – пломба, В – видалений). Стан тканин оцінювали на основі клінічних даних, проби Шиллера–Писарева, показників пародонтальних індексів: РМА (папілярно-маргінально-альвеолярний) та СРІТН (індекс необхідності лікування захворювань пародонта). Для вивчення запального процесу ясен визначали спрощений індекс гігієни ротової порожнини ОНІ-S та гінгівальний індекс (ГІ) Sillness-Loe [8]. Пацієнтам із заміщенням дефекту зубних рядів обстеження проводили до встановлення зубних протезів, а також через 24 год, на 7-й та 30-й день після протезування. Баланс ноцицепції/антиноцицепції оцінювали за допомогою апарату ANI-Monitor («MetroDolores», Франція) з обчисленням оригінального індексу аналгезії/ноцицепції (Analgesia Nociception Index – ANI) [9]. У ротовій рідині визначали вміст  $H_2S$ , суму  $NO_2^- + NO_3^-$  та пероксинітриду [2]. Ротову рідину отримували без стимуляції спльовуванням у стерильні пробірки вранці, натще, без попереднього чищення і полоскання рота (для запобігання зміни кількості нітритів у ротовій рідині).

Статистичну обробку результатів проводили із застосуванням методів варіаційної статистики за допомогою критерію t Стьюдента з використанням програми Statistica 5.5 за стандартною методикою. Різницю між досліджуваними показниками вважали вірогідною при значенні  $P < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті обстеження встановлено, що у структурі захворюваності тканин пародонта у молодшому віці переважав гінгівіт, в окремих випадках генералізований пародонтит різного ступеня тяжкості, з віком часто виявляли пародонтоз. У пацієнтів, які користувалися

зубними протезами, спостерігали ознаки травми слизової оболонки протезного ложа. Такі обстежені скаржилися на жувальний та тактильний дискомфорт, часте травмування СОРП. В окремих випадках встановлено алергічні реакції, які проявлялися гіперемією, набряком, крововиливами, парестезіями СОРП та язика.

Згідно з класифікацією дефектів зубних рядів за методом Кеннеді у пацієнтів Іа групи переважали 3-й та 4-й класи, Іб і Ів – 2-й і 1-й класи. Вплив протезу на СОРП (ІІ дослідна група) залежав від віку, статі, стану жувального апарату, професійної діяльності та соматичного статусу пацієнта. У осіб до 50 років переважав 1-й клас стану СОРП, від 50 до 70 років – 2-й, у 70-літніх і старше чергувалися 3-й і 4-й класи. У пацієнтів із 1-м класом стану СОРП спостерігали добре виражений комірковий відросток та коміркову частину з рухомою слизовою оболонкою. Тверде піднебіння покрите рівномірним шаром слизової оболонки, що помірно рухома в її задній третині. Анатомічні складки слизової оболонки на обох щелепах розташовані на відстані від верхівки коміркового відростка. У таких обстежених у ротовій порожнині створюються сприятливі умови для ортопедичного лікування повної відсутності зубів. У пацієнтів із 2-м класом слизова оболонка була атрофована і тонким натягнутим шаром покривала комірковий відросток чи частину, тверде піднебіння. Місця прикріплення складок були розміщені дещо ближче до верхівки коміркового відростка. У пацієнтів із 3-м класом комірковий відросток чи його частина і задня третина твердого піднебіння були покриті розрихленою слизовою оболонкою. Такий стан СОРП часто виявляли у разі атрофії коміркового відростка. У обстежених 4-го класу комірковий відросток та коміркова частина були покриті рухомими тяжами слизової оболонки, які розміщені поздовжньо і легко зміщувалися під час незначних навантажень. Тяжі виявляли частіше на нижній щелепі у разі повної

атрофії коміркової частини. Слід зазначити, що тяжі можуть защемлюватися і тоді користування протезами стає неможливим. Тому важливе раннє виявлення змін СОРП для запобігання її структурних розладів.

Відомо, що автономна нервова система (АНС) чутливо реагує на порушення гомеостазу. Нашу увагу привернула можливість дослідження реакції АНС на ноцицептивну сигналізацію з боку щелепно-лицевої ділянки при заміщенні дефекту зубних рядів. В останні роки запропонована експрес-методика визначення больового відчуття, що базується на аналізі виключно парасимпатичного тону за допомогою пристрою ANI-Монітор [9]. Перевага методу полягає у спрощеній реєстрації та аналізу дихальних патернів ВСР, що спонукало нас спробувати застосувати її у стоматології. Техніка дослідження зміни значень ANI проста і неінвазивна. Зона адекватної аналгезії знаходиться в межах ANI від 50 до 70 ум. од., комфорту – від 70 до 100 ум. од., а зниження показника від 30 до 50 ум. од. сигналізує про недостатнє знеболення, нижче за 30 ум. од. – вказує на сильну больову стимуляцію.

В обстежених осіб значення ANI суттєво зростали (на 23–56%,  $P < 0,05$ ) у разі проведення болючих маніпуляцій та трофічних розладів. Важливими є значення показника за умов заміщення дефектів зубних рядів у динаміці (рис. 1). Так, до протезування індекс знаходився в межах адекватної аналгезії у пацієнтів кожної дослідної групи. Через 24 год після фіксації протезу значення ANI знижувалися у обстежених Іа групи на 9% ( $P < 0,05$ ), Іб – на 37% ( $P < 0,05$ ), Ів – на 30% ( $P < 0,05$ ), Іа – на 47% ( $P < 0,05$ ) та Іб – на 36% ( $P < 0,05$ ) щодо вихідних значень. На 7-й день після встановлення протезів у обстежених Іа підгрупи значення ANI достовірно не відрізнялися від вихідних. У пацієнтів Іб та Ів підгруп показник підвищився на 23 та 15% ( $P < 0,05$ ), Іа та Іб – на 30 та 31% ( $P < 0,05$ ) відповідно щодо значень через 24 год після протезування. Вихідного

рівня зазначений показник у цих групах сягнув тільки на 30-й день спостереження, що може відображати повну адаптацію пацієнтів (зокрема, СОРП) до зубних протезів. Доволі низькі значення ANI були показом для кращої корекції протезу до протезного ложа. Треба зауважити, що значення індексу анальгезії/ноцицепції не завжди збігалися із самооцінкою болю пацієнтами, що може бути зумовлено низкою об'єктивних та суб'єктивних причин.

У ротовій рідині обстежених після протезування зростає вміст  $H_2S$ , особливо у пацієнтів із повними знімними конструкціями за умов первинного заміщення дефектів (рис. 2, а). Зазначені зміни збігалися із динамікою ANI. Відомо, що  $H_2S$  може відігравати вагомий роль у регуляції серцевого ритму та тону АНС через активацію  $K_{ATP}$ -каналів, порушення співвідношення  $H_2S/O_2$ , зокрема, у мітохондріях [3]. Такі зсуви  $H_2S$  можуть бути пов'язані також із протизапальними властивостями газотрансмітера.

Слід відмітити збільшення вмісту маркерів ендогенного синтезу NO ( $NO_2^- + NO_3^-$ ) та

пероксинітриду у ротовій рідині обстежених на тлі ортопедичного лікування (див. рис. 2, б, в). Зазначені зміни можуть бути спричинені підвищенням вмісту індукцйбельної NO-синтази (iNOS) експресуючих клітин під час запалення пародонтальних тканин. Відомо, що NO виступає як посередник у запальному процесі, за допомогою якого посилюється ефект циклооксигенази, що потенціює утворення прозапальних ейкозаноїдів. Крім того, NO стимулює активність остеокластів і зумовлює збільшення резорбції кісткової тканини [10–12]. Тому вивчення динаміки досліджуваних показників у пацієнтів з протезами становить значний клінічний інтерес та є перспективним для подальших досліджень ранньої діагностики у них пародонтиту.

Найбільш виражені зміни біохімічних маркерів спостерігалися через 24 год після протезування та зберігалися на доволі високому рівні на 7-й день, тоді як на 30-й були навіть меншими, ніж до заміщення дефекту. Така динаміка може характеризувати високу якість санації ротової порожнини, пригнічення запальних реакцій, що збігається зі зниженням

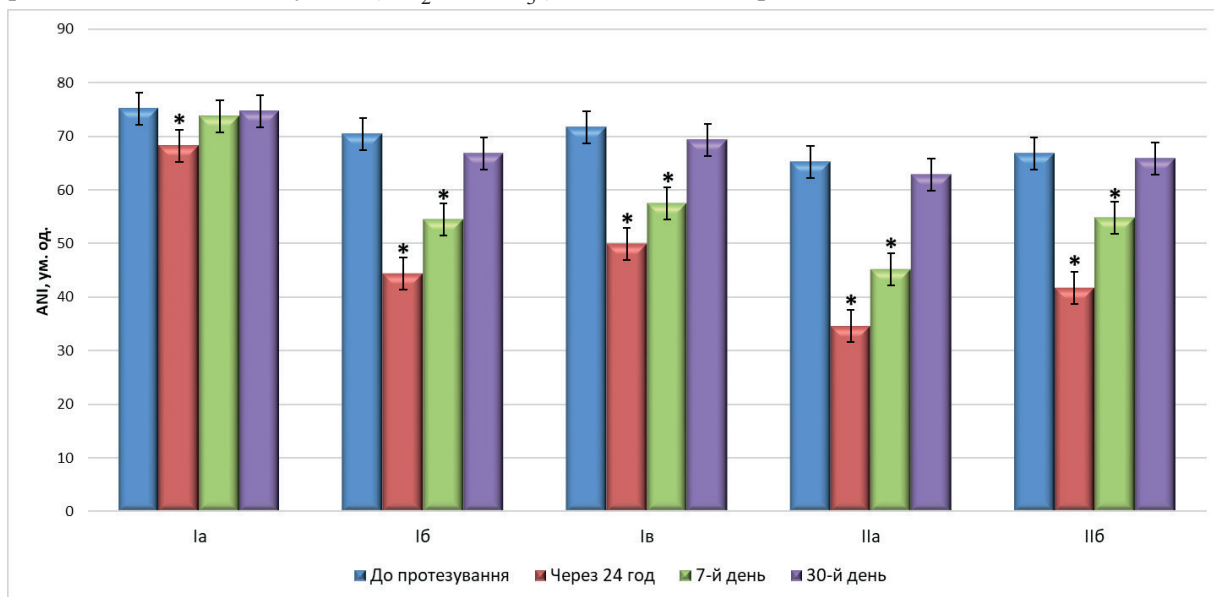
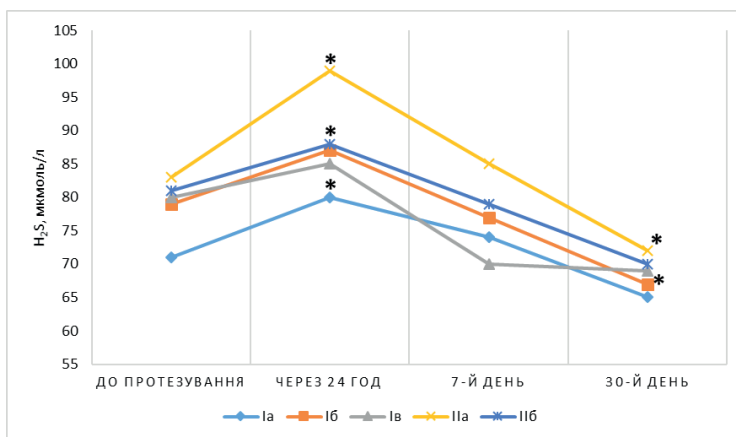
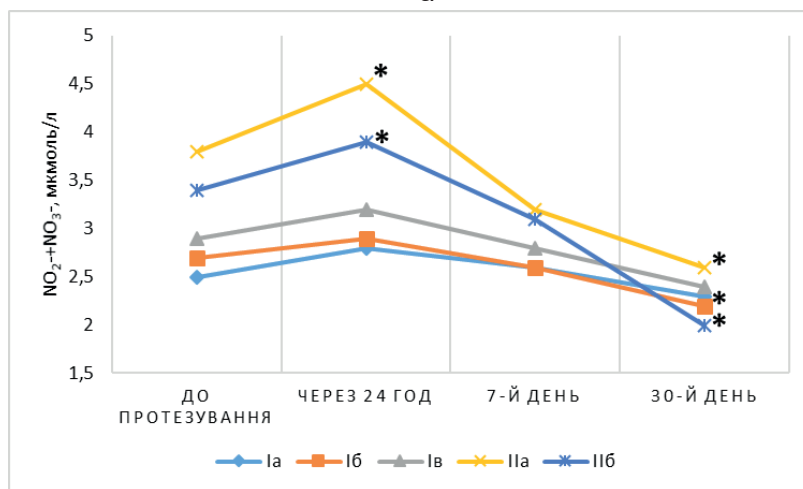


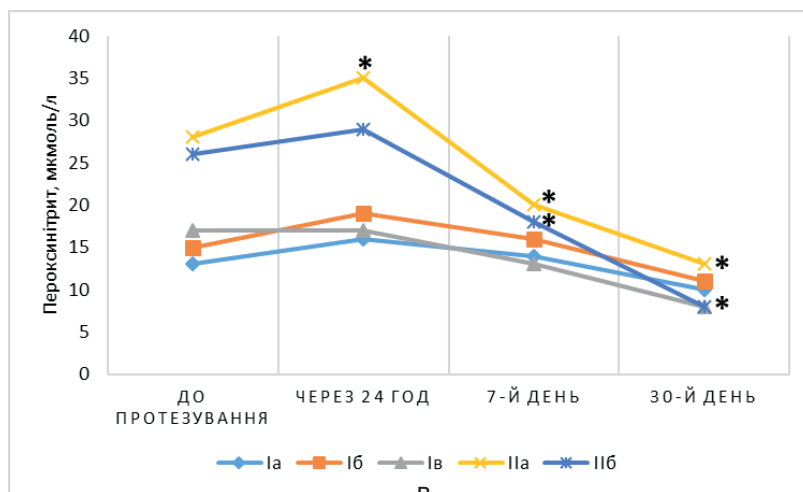
Рис. 1. Зміни індексу анальгезії/ноцицепції (ANI) у пацієнтів за умов адаптації до зубних протезів з компенсацією дефекту зубних рядів ( $M \pm m$ ): 1 – до протезування, 2 – через 24 год, 3 – на 7-й день, 4 – на 30-й день після протезування; Ia – мостоподібні протези; Ib – часткові знімні пластинкові протези (первинне протезування); Iv – часткові знімні пластинкові протези (повторне протезування); IIa – повні знімні пластинкові протези (первинне протезування); IIб – повні знімні пластинкові протези (повторне протезування). \* $P < 0,05$  щодо значень до протезування у межах підгрупи



а



б



в

Рис. 2. Динаміка показників вмісту H<sub>2</sub>S (а), суми NO<sub>2</sub><sup>-</sup> + NO<sub>3</sub><sup>-</sup> (б) та пероксинітриту (в) у ротовій рідині пацієнтів за умов адаптації до зубних протезів (M ± m): Ia – мостоподібні протези; Ib – часткові знімні пластинкові протези (первинне протезування); Iv – часткові знімні пластинкові протези (повторне протезування); IIa – повні знімні пластинкові протези (первинне протезування); IIб – повні знімні пластинкові протези (повторне протезування). \*P < 0,05 щодо значень до протезування у межах підгрупи

больового відчуття та може відображати ефективність адаптації до зубних протезів.

## ВИСНОВКИ

1. Значення індексу аналгезії/ноцицепції можна використовувати як маркер стоматологічного болю, що дає змогу оцінити ймовірність формування больового відчуття за умов заміщення зубних рядів. Дані балансу автономної регуляції можуть характеризувати стан слизової оболонки, у тому числі на доклінічних етапах розвитку атрофічних процесів тканин протезного ложа. Використання ANI-монітора в стоматології дасть змогу запобігати можливим негативним реакціям СОПП на знімні протези, а також може бути інформативним для оцінки якості окремих етапів ортопедичного лікування.

2. Зміни ANI та вмісту  $H_2S$  у ротовій рідині відображають перебіг адаптаційно-компенсаторних реакцій при заміщенні дефектів зубних рядів. Предикторами порушень стоматологічного статусу можуть виступати показники прискороного метаболізму NO (пероксинітрит, сума  $NO_2^- + NO_3^-$ ) у ротовій рідині. Зазначені біомаркери, ймовірно, визначатимуть ступінь захворювання пародонта та прогнозуватимуть його динаміку. Дослідження складу ротової рідини дає змогу припустити ймовірність розвитку та ступінь запалення м'яких тканин, а також відображати процеси адаптації порожнини рота до впливу різних чинників, у тому числі конструкцій, які використовують для ортопедичного лікування часткової чи повної адентії.

3. Найбільш виражені зміни досліджуваних показників спостерігали після первинного протезування та при заміщенні зубних рядів повними знімними пластинковими протезами. У таких пацієнтів процеси адаптації були найбільш тривалими (до 30 днів) та супроводжувалися стійким збільшенням у ротовій рідині вмісту  $H_2S$ , суми  $NO_2^- + NO_3^-$  та пероксинітриту.

*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.*

**О.Я. Барабаш, Н.Н. Воронич-Семченко**

## ИЗМЕНЕНИЯ ИНДЕКСА АНАЛГЕЗИИ/НОЦИЦЕПЦИИ И СОДЕРЖАНИЯ ГАЗОВЫХ ТРАНСМИТТЕРОВ В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ЗАМЕЩЕНИИ ДЕФЕКТА ЗУБНЫХ РЯДОВ

В статье представлены результаты динамического исследования стоматологического статуса, индекса аналгезии/ноцицепции (Analgesia Nociception Index – ANI), содержания сероводорода ( $H_2S$ ) и показателей метаболизма оксида азота (NO) в ротовой жидкости в условиях замещения дефекта зубных рядов. Обследовали пациентов без сопутствующей патологии с частичной потерей зубов в условиях компенсации дефектов мостовидными и частичными съёмными протезами (первичное и повторное протезирование), с полной потерей зубных рядов в условиях замещения дефектов полными съёмными протезами (первичное и повторное протезирование). Обследование проводили до установки зубных протезов, а также через 24 ч, на 7-й и 30-й день после замещения дефекта зубных рядов. Установлено, что в структуре заболеваемости тканей пародонта в молодом возрасте преобладал гингивит, в отдельных случаях генерализованный пародонтит различной степени тяжести, с возрастом часто обнаруживали пародонтоз. У обследованных, которые пользовались зубными протезами, наблюдали признаки травмы слизистой оболочки протезного ложа. Выявлено, что значение ANI зависит от состояния слизистой оболочки ротовой полости. Наиболее выраженные изменения показателя установлено после первичного протезирования и при замещении зубных рядов полными съёмными пластинчатыми протезами. У таких пациентов процессы адаптации были наиболее длительными (до 30 дней) и сопровождалась устойчивым увеличением в ротовой жидкости содержания  $H_2S$ , суммы метаболитов  $NO_2^- + NO_3^-$ , а также пероксинитрита. Таким образом, динамика изменений ANI и содержания  $H_2S$  в ротовой жидкости отражает ход адаптационно-компенсаторных реакций при замещении дефектов зубных рядов. Показатели ускоренного метаболизма NO (пероксинитрит, сумма  $NO_2^- + NO_3^-$ ) могут расцениваться как предикторы нарушений стоматологического статуса, позволяющие оценить вероятность возникновения болевого ощущения и формирования трофических расстройств на доклинических стадиях нарушений.

Ключевые слова: индекс аналгезии/ноцицепции; серо-

водород; система метаболизма оксида азота; слизистая оболочка ротовой полости; физиологическая адаптация; замещение дефекта зубных рядов.

**O.Ya. Barabash, N.M. Voronych-Semchenko**

**DYNAMICS OF THE DENTAL STATUS, THE ANALGESIA/NOCICEPTION INDEX AND THE CONTENT OF HYDROGEN SULPHIDE, INDICATORS OF NITRIC OXIDE METABOLISM IN THE ORAL FLUID OF PATIENTS UNDER THE CONDITIONS OF DENTITIONS CORRECTION**

The results of dynamic examination of the dental status, the Analgesia Nociception Index (ANI), the content of hydrogen sulfide ( $H_2S$ ) and the indicators of nitric oxide metabolism (NO) in the oral fluid under conditions of dentitions correction are presented in the article. The evaluation of nociception/antinociception balance was performed by using ANI-Monitor apparatus (MetroDolores, France). Patients without concomitant pathology with partial loss of teeth under conditions of defects compensation with bridging and partial removable prostheses (primary and re-prosthetics), with complete loss of dentition with correction with complete removable prostheses (primary and re-prosthetics) were examined. The examination was performed before prosthesis and also after 24 h, on the 7th and 30th day after dentition correction. It was established that in the structure of periodontal tissue morbidity at a young age the gingivitis was predominant, in some cases generalized periodontitis of varying severity, the periodontal disease was often revealed with the age. In examined persons who used prostheses the signs of trauma of the prosthetic bed mucosa was observed. It was found that ANI values depend on the state of oral mucosa. The most pronounced changes of the index were established after the primary prosthesis and under the condition of correction of the dentition with complete removable laminar prostheses. In such patients, the adaptation processes were the longest (to 30 days) and were accompanied by a steady increase of  $H_2S$ , sum of NO metabolites ( $NO_2^- + NO_3^-$ ) and peroxynitrite contents in the oral fluid. Thus, the dynamics of changes in ANI and  $H_2S$  content in the oral fluid reflects the course of adaptive-compensatory reactions after the conditions of dentitions correction of dental rows. Indicators of accelerated metabolism of NO (peroxynitrite, sum of  $NO_2^- + NO_3^-$ ) can be regarded as predictors of disorders of dental status, which allow to estimate the probability of pain and formation of trophic disorders in preclinical stages of disorders. The ANI value reflects the degree of nociception and may act as a marker of adaptation to prostheses.

Key words: analgesia-nociception index; hydrogen sulfide;

system of nitric oxide metabolism; oral mucosa; physiological adaptation; dentitions correction.

*Ivano-Frankivsk National Medical University,  
e-mail: oleg.barabash88@gmail.com*

**REFERENCES**

1. Korol MD. editor. Propaedeutics of orthopedic dentistry. Vinnitsa: Nova knyga; 2012.280 p. [Ukrainian].
2. Fomenko R, Sklyarov A, Bondarchuk T, Biletska L, Panasyuk N. Effects of conventional and hydrogen sulfide-releasing non-steroidal anti-inflammatory drugs in rats with stress-induced and epinephrine-induced gastric damage. *Stress*. 2014;17(6): 528-37. [Ukrainian].
3. Kaminsky DV, Kryshchysyn AP, Yelisyeyeva OP, Lesyk RB.  $H_2S$  Donors in creation of innovative drugs. *J Org Pharm Chem*. 2017;15(2):27-46. [Ukrainian].
4. Drachuk KO, Dorofeyeva NA, Sagach VF. The role of hydrogen sulfide in diastolic function restoration during aging. *Fiziol Zh*. 2016;62(6):9-18. [Ukrainian].
5. Romanenko EG, Kovach IV, Rudenko AI, Klenina IA. Role of metabolites of nitric oxide in a pathogenesis of inflammatory diseases of tissues of an oral cavity and a gastroenteric tract. *Bull Probl Biol Med*. 2010;3:37-41. [Ukrainian].
6. Zubachyk VM, Yarychivska NV. The role of nitric oxide in periodontal tissue homeostasis (review of the references). *Bukovyna Med Bull*. 2016;20(2):194-7. [Ukrainian].
7. Rozhko MM, editor. *Stomatology: in 2 books. Book 1*. Kyiv: Medytsyna; 2012. 872 p. [Ukrainian].
8. Danylevskyi MF, Borysenko AV. *Therapeutic dentistry. Periodontal disease*. Kyiv: Medytsyna; 2008; 3: 616 p. [Ukrainian].
9. Spasova AP, Tikhova GP, Bazarov RO. Index of analgesia-nociception: opportunities and limits. *Bull Anesthesiol Int Care*. 2015; 12(5):64-70. [Ukrainian].
10. Beloklitskaia GF, Kopchak OV, Stadniuk LA, Davidovich OV. A change in the content of nitrites oxide in blood serum and oral fluid of patients with generalized periodontitis associated with cardiovascular disease under the influence of complex treatment. *Bull Dentistry*. 2017;3:16-20. [Ukrainian].
11. Romanenko EG. Ways of nitric oxide in the mouth and the methods of its assessment. *Modern Dentistry*. 2013;1: 16-8. [Ukrainian].
12. Pozhilova EV, Novikov VE. Physiological and pathological value of cellular synthase of nitrogen oxide and endogenous nitrogen oxide. *Bull Smolensk State Med Acad*. 2015;14 (4):35-41.

*Матеріал надійшов  
до редакції 15.01.2020*