

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МИРОНЫЧЕВА Ксения Валерьевна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОМПЛЕКСНОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ОСТЕОТРОПНЫХ
МЕДИАТОРОВ ДЕСНЕВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ
ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ПАРОДОНТИТЕ**

14.01.14 – стоматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель

доктор медицинских наук, доцент

Максюков Станислав Юрьевич

Ростов-на-Дону-2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. Характеристика, патогенетическая основа и регуляция развития и прогрессии деструктивного изменения пародонта при хроническом генерализованном пародонтите (обзор литературы).....	12
1.1. Характеристика деструкции костной ткани при хроническом генерализованном пародонтите	12
1.2. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани	22
1.3. Патогенетическая и диагностическая значимость исследования лиганд рецепторной системы RANK/RANKL/Остеопротегерин при хроническом генерализованном пародонтите.....	30
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	41
2.1. Общий план диссертационного исследования	41
2.2. Общая характеристика пациентов клинических групп	42
2.3. Методы исследования	45
2.3.1. Оценка пародонтологического статуса.....	45
2.3.2. Лабораторные исследования.....	48
2.4. Статистическая обработка результатов исследования.....	49
Глава 3. Патогенетическая и прогностическая роль провоспалительных и остеотропных медиаторов для развития воспалительных заболеваний пародонта и развития остеодеструктивного компонента (результаты собственных исследований)	50
3.1. Характеристика пародонтального статуса в клинических группах.....	50
3.2. Воспалительные и остеотропные медиаторы в десневой жидкости и экссудате пародонтальных карманов у пациентов клинических групп.....	56
3.3. Сопряжение выраженности клинических симптомов и изменений провоспалительных и остеотропных медиаторов в жидкости десневого	

желобка у пациентов с гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести.....66

Глава 4. Прогностическая значимость изменений провоспалительных и остеотропных медиаторов в жидкости десневого желобка для формирования воспалительных и остеодеструктивных изменений пародонта.....75

4.1. Прогностическая значимость изменений провоспалительных и остеотропных медиаторов в жидкости десневого желобка для оценки риска развития остедеструктивного компонента при хроническом генерализованном пародонтите75

4.2. Прогностическая значимость изменений провоспалительных и остеотропных медиаторов в жидкости десневого желобка для оценки риска развития воспалительных изменений десны.....88

4.3. Прогностическая значимость изменений провоспалительных и остеотропных медиаторов в жидкости десневого желобка для оценки риска развития воспалительно-деструктивного поражения пародонта у пациентов с гингивитом.....96

Заключение.....103

Выводы111

Практические рекомендации113

Список сокращений114

Список литературы115

Приложения.....139

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Патогенетические причины развития хронического генерализованного пародонтита (ХГП) связаны в первую очередь с провоспалительными цитокинами, стимулирующими одновременно воспаление и остеорезорбцию в тканях пародонта. Микробная колонизация в полости рта с накоплением продуктов жизнедеятельности бактерий ведет к активации Toll-подобных рецепторов, врожденных иммунных реакций (Mahanonda R. et al., 2007). В результате наблюдается усиление секреции провоспалительных цитокинов, активация миграции к очагу воспаления иммунокомпетентных клеток с последующей активацией процессов остеокластической резорбции альвеолярной кости (Максюков С.Ю. с соавт., 2014; Lima H.R. et al., 2010).

Проведение экспериментальных исследований на животных при моделировании генерализованного пародонтита позволило доказать, что накопление в тканях пародонта иммунных провоспалительных комплексов было сопряжено с развитием, а затем с прогрессированием остеорезорбтивных процессов. Так, в опытах на собаках с искусственно индуцированным пародонтитом применение ингибиторов простагландина сопровождалось выраженным снижением убыли альвеолярной кости и площади остеодеструкции (Williams R., 2015). У человекообразных обезьян, которым при ХГП применяли ингибиторы провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), по сравнению с контрольными животными наблюдалось ограничение потери костной ткани пародонта и снижение величины потери прикрепления зубов (Delima A. et al., 2001, 2002). Также в модельных экспериментах на животных было показано, что блокада рецепторов к лиганду ядерного фактора карра-В (RANKL, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) приводила к ограничению потери альвеолярной кости (Han X. et al., 2006; Jin Q. et al., 2007).

Это позволило предположить, что развитие и прогрессирование остеокластической деструкции костной ткани пародонта при ХГП связано с активацией синтеза провоспалительных интерлейкинов и простагландинов вследствие накопления пародонтогенных бактерий в полости рта, активацией RANKL и низким уровнем остеопротегерина (ОПГ), контролирующего последний процесс (Graves D., 2008). То есть, при воспалительных заболеваниях пародонта микробный фактор посредством иммунологических реакций запускает и стимулирует резорбцию альвеолярных костей. Отсюда следует, что активация остеокластов не может быть ограничена, пока не осуществится элиминация микробов из полости рта. Таким образом, иммунокомпетентные клетки и их медиаторы одновременно участвуют в защитных и деструктивных механизмах. Защитная функция заключается в активации гуморальных противовоспалительных механизмов. Деструктивная функция сводится к тому, что иммунокомпетентные клетки посредством цитокинов, остеотропных медиаторов и различных протеолитических систем способствуют деградации белков соединительной ткани и активации остеорезорбции. Очевидно, остеорезорбция подключается к провоспалительным механизмам при ХГП раньше и сильнее в зависимости от скорости элиминации микробного фактора. Одновременное изучение активности провоспалительных и остеотропных медиаторов при различных степенях тяжести ХГП, поможет понять обозначенные фундаментальные вопросы, имеющие и практическую значимость, поскольку позволят создать прогностический инструмент для определения высокого риска развития деструктивных изменений при воспалительных заболеваниях пародонта.

Степень разработанности темы. В работе Ведяевой А.П. (2011) было установлено, что при быстро прогрессирующем пародонтите с повышением тяжести воспалительно-деструктивных изменений пародонта в содержимом пародонтальных карманов имел место дисбаланс медиаторов с накоплением провоспалительных и снижением противовоспалительных интерлейкинов, что сопровождалось снижением в тканевом экссудате остеопротегерина. Таким образом, автор подчеркнула патогенетическую роль снижения

остеопротегерина при быстро прогрессирующем течении пародонтита и значимость иммуномодулирующей терапии для сдерживания остеоструктивных процессов в пародонте. В другом фундаментальном труде Шмидт Д.В. (2007) было доказано, что при ХГП клеточным источником для секреции ФНО- α и накоплении медиатора в экссудате пародонтальных карманов являются нейтрофилы. При ХГП в содержимом пародонтальных карманов накапливаются ИЛ-1 β , ФНО- α , sRANKL, снижается концентрация рецепторов к ИЛ-1 β , ИЛ-10 и остеопротегерин. Дисбаланс системы «рецептор-медиатор» в семействе ИЛ-1 β , системы про- и противовоспалительных медиаторов, остеолитических и остеопластических процессов при лечении ХГП у больных нивелировался, что свидетельствовало о клинико-диагностической значимости специализированных лабораторных исследований десневой жидкости для контроля за состоянием пародонта.

Несмотря на многочисленные данные о системе воспалительных и остеотропных медиаторов в биологических жидкостях полости рта у пациентов с ХГП, в научной медицинской литературе отсутствуют сведения о прогностической значимости биохимических маркеров в отношении определения риска усугубления остеодеструктивных процессов при воспалительных заболеваниях пародонта, что ограничивает ценность сведений о них и требует дальнейших разработок, подчеркивающих их биологическую роль.

Целью работы явилось повышение эффективности прогноза развития воспалительно-деструктивных процессов при хроническом генерализованном пародонтите на основе оценки баланса между провоспалительными и остеотропными медиаторами системы фактора некроза опухоли альфа.

Задачи исследования:

1. У пациентов с гингивитом определить содержание провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) и остеотропных медиаторов

системы ФНО- α (ОПГ и sRANKL) в десневой жидкости при отсутствии остеодеструктивных процессов.

2. У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести определить содержание провоспалительных и остеотропных медиаторов системы ФНО- α в десневой жидкости при развитии и прогрессировании остеодеструктивных процессов.

3. Изучить сопряжение между развитием и выраженностью остеодеструкции у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом по клиническим индексам и изменением провоспалительных и остеотропных медиаторов в десневой жидкости.

4. Разработать алгоритм оценки баланса между провоспалительными и остеотропными медиаторами для прогноза развития и течения воспалительно-деструктивных изменений при гингивите и хроническом генерализованном пародонтите.

Научная новизна работы. Вследствие проведенного научного исследования впервые установлено:

1. ФНО- α в десневой жидкости и содержимом пародонтальных карманов занимает промежуточное положение, регулируя одновременно воспаление и остеодеструкцию путем ограничения секреции остеопротегерина.

2. Активность остеодеструктивных процессов в пародонте у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и зависимость их от выраженности воспалительных изменений возможно изучать, опираясь не только на рентгенологические исследования, но и на лабораторную оценку концентрации биохимических провоспалительных и остеотропных маркеров семейства ФНО- α .

3. Статистически значимая корреляция между провоспалительными и остеотропными медиаторами в экссудате пародонтальных карманов и клиническими стоматологическими индексами расширила диагностическую информативность их определения в жидкости пародонтальных карманов.

4. Доказано опережающие изменение системы остеотропных медиаторов остеопротегерина и sRANKL у больных с легкой степенью тяжести хронического генерализованного пародонтита до клинических и рентгенологических признаков остеодеструкции.

Теоретическая и практическая значимость работы. В работе были изучены патофизиологические и иммунологические аспекты остеолизиса при ХГП, что имеет теоретическую значимость. Патогенетическое понимание обусловленности между патологическими процессами воспаления и ремоделирования костной ткани позволило создать алгоритм прогноза развития и течения остеодеструктивных изменений при ХГП и заложить теоретический фундамент для воздействия на остеолизис через воспалительный компонент. Теоретически обосновано, что ремоделирование костной ткани управляется предшествующими провоспалительными механизмами. Их подавление имеет не только изолированные последствия, но и позволяет оборвать формирование и углубление пародонтальных карманов при ХГП. В работе созданы три прогностические модели по выявлению риска развития воспалительных изменений десны, формирования деструктивных изменений пародонта дополнительно к воспалительным и прогрессированию остеодеструктивного компонента. Высокий риск остеодеструктивных изменений в пародонте позволит стоматологам своевременно принять меры по регуляции дисбаланса между остеолитическими и остеосинтетическими процессами в пародонте для предотвращения неблагоприятных последствий ремоделирования костной ткани челюстей.

Методология и методы исследования. В работе были использованы методологические принципы лабораторной информатики с позиций доказательной медицины (расчет диагностической информативности определения биомаркеров), а также такие технологии интеллектуального анализа данных как прогнозирование, классификация, кластеризация, ассоциация, что позволило разработать модели прогнозирования развития и

усугубления воспалительно-деструктивных процессов в пародонте. Тип проведенного исследования – «случай-контроль».

В работе определяли обратимые и необратимые стоматологические индексы: индекс гигиены по Федорову Ю.А.- Володкиной, папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс, индекс кровоточивости Мюллемана, глубину пародонтальных карманов, величину потери зубодесневого прикрепления, рентгенологический индекс Фукса. Методом иммуноферментного анализа в десневой жидкости и экссудате пародонтальных карманов определяли концентрацию интерлейкина -1β , интерлейкина-6, ФНО- α , остеопротегерина и sRANKL в десневой жидкости. К результатам клинико-лабораторного исследования применялись современные статистические методы: ROC-анализ, нелинейный регрессионный метод, корреляционный анализ, описательная статистика и сравнение средних величин с применением параметрических и непараметрических статистических критериев.

Основные научные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. У пациентов в динамике «гингивит \rightarrow воспалительно-деструктивные изменения пародонта при ХГП \rightarrow остеодеструктивные изменения костной ткани челюстей при ХГП» в десневой жидкости происходит повышение концентрации провоспалительных цитокинов, остеомаркера резорбции кости sRANKL (рецепторов к лиганду ядерного фактора карра-В) и снижение остеомаркера остеопротегерина, ограничивающего активность остеокластов.

2. Лабораторные изменения остеотропных маркеров sRANKL и остеопротегерина в жидкости пародонтальных карманов по срокам опережают клинико-рентгенологические признаки остеорезорбции альвеолярного отростка челюстей.

3. Определение концентрации провоспалительных медиаторов ИЛ-1 β и ФНО- α , остеотропных маркеров sRANKL и остеопротегерина в жидкости пародонтальных карманов перспективно для прогнозирования развития остеодеструктивного компонента при воспалительных изменениях пародонта.

Степень достоверности и апробации работы. Достоверность сведений, представленных в работе, основывается на проведении клинического исследования на необходимом и достаточном числе обследуемых (n=105), продуманном рациональном контроле из здоровых пациентов (n=31). В исследовании использованы стандартные методы протокола диагностики больных, полученные результаты обработаны способами современного статистического анализа.

Результаты проведенной научной работы доложены и обсуждены на заседании кафедры стоматологии №2 ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ и научно-координационного Совета «Научно-организационные основы профилактики и лечения хирургических заболеваний» ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, на международной научно-практической конференции «Научный диалог: Вопросы медицины» (г. Санкт-Петербург, 15 ноября 2018г.), VI международной научной интернет – конференции «Физико-химическая биология» (Ставрополь, 25 ноября 2018 г.), на расширенных межкафедральных заседаниях профильных кафедр стоматологического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Внедрение в практику результатов исследования. Результаты исследования внедрены в практику городских и областных лечебных учреждений: стоматологическая поликлиника ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГАУ РО «Стоматологическая поликлиника», стоматологическая клиника «Стоматологическая поликлиника на Халтуринском». Теоретические

положения работы внедрены в образовательный процесс стоматологических кафедр ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 4 – в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним.

Личный вклад автора. Автором проведен аналитический обзор источников отечественной и зарубежной литературы, лично разработаны и апробированы методологические и методические основы данного научного исследования. Автор принимала непосредственное участие в клинических и лабораторных исследованиях больных. Диссертант самостоятельно разработала дизайн и алгоритм обработки полученных результатов проведенных исследований, проводила их анализ, обобщения и подготовку публикаций. На основании результатов исследования сделаны обоснованные выводы и предложены практические рекомендации.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 143 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, двух результативных глав, обсуждения результатов исследования, выводов и практических рекомендаций, библиографии, включающей 53 источника на русском и 144 на иностранных языках, всего 197 источников. Работа содержит 31 рисунок и 37 таблиц.

ГЛАВА 1

ХАРАКТЕРИСТИКА, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА И РЕГУЛЯЦИЯ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИИ ДЕСТРУКТИВНОГО ИЗМЕНЕНИЯ ПАРОДОНТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ПАРОДОНТИТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Характеристика деструкции костной ткани при хроническом генерализованном пародонтите

При хроническом генерализованном пародонтите (ХГП) изменения в костной ткани, ведущие к остеодеструкции и в последующем к потере зуба, во многом обусловлены интенсивностью протекающего в пародонте инфекционно-воспалительного процесса. Плотность и высота альвеолярной кости сохраняется благодаря балансированию между остеосинтезом и резорбцией. В случае, когда резорбция начинает превалировать, идет снижение высоты и плотности альвеолярной кости. Однако, данное обстоятельство лишь следствие происходящих патологических процессов, тогда как текущие воспалительные изменения в мягких тканях пародонта являются причиной (Иванюшко Т.П. с соавт., 2000; Vascones A., 2005). Между тем, степень убыли костной массы альвеолярного гребня при ХГП не всегда напрямую зависят от присутствия или отсутствия гнойного отделяемого из пародонтальных карманов, степени изъязвления стенок карманов, глубины пародонтальных карманов (Ушаков Р.В. с соавт., 2017; Armitage G.C., 1999).

Самой частой причиной деструкции костной ткани при ХГП считается распространение воспалительных процессов от маргинальной десны на мягкие ткани, поддерживающие пародонт (Buduneli N. et al., 2011). Внешним признаком трансформации гингивита в пародонтит является присоединение к воспалению потери костной массы. В целом гингивит всегда является предшественником пародонтита, но не всегда заканчивается пародонтитом.

Иногда гингивит, наоборот, перетекает в пародонтит в короткие сроки (Carranza F., 1991). Факторы, обуславливающие трансформацию гингивита в пародонтит до конца не изучены.

Некоторые авторы считают, что данный переход провоцируется изменениями в бактериальном пейзаже микробной бляшки: на поздних стадиях гингивита количество жгутиковых микроорганизмов и спирохет растет, а концентрация коков и палочек снижается (Hienz S.A. et al., 2015). По мере утяжеления ситуации меняется и клеточный состав: на начальной стадии гингивита преобладают лимфоциты и фибробласты, но при прогрессировании процесса наблюдается неуклонный рост количества бластных и плазматических клеток (Miyasaki K.T., 1999). Другой автор наблюдал за так называемым «сдерживаемым гингивитом», при котором преобладают Т-лимфоциты, а если же преобладают В-лимфоциты, то заболевание начинает быстро прогрессировать (Cirrincione C., 2002).

Переход воспалительных процессов на опорные структуры зуба находится в прямой зависимости от степени патогенности зубного налета (Miyasaki K.T., 1999). Немаловажную роль также играет общая резистентность организма человека, его иммунологическая реактивность, ширина прикрепленной десны, реактивный фиброгенез и остеогенез, имеющие место на периферии зоны воспалительного поражения, степень фиброза десны (Liljestrand J.M. et al., 2013).

При гистологических исследованиях отмечается, что воспалительные явления в мягких тканях десны распространяются вдоль пучков коллагеновых волокон, по ходу кровеносных сосудов. Далее процесс распространяется в альвеолярную кость сквозь окружающие пограничные мягкие ткани. Воспалительный инфильтрат может быть локализован в маргинальном слое пародонта, но воспалительные процессы имеют более диффузное распространение и часто доходят до костной ткани, приводя к

появлению резорбции гребня или к утрате прикрепления зуба (Marton I.J. et al., 2014).

Интерпроксимально воспалительные процессы расширяются на прилегающую соединительную ткань через кровеносные сосуды, далее через альвеолярные каналы достигают центра альвеолярного гребня, его боковых отделов (Nishijima Y. et al., 2006). Воспаление может распространяться в костную ткань через несколько альвеолярных каналов. Реже воспалительные изменения распространяются от десны непосредственно сразу в пародонтальную связку (Schroeder H.E. et al., 2000). С язычной и вестибулярной стороны воспалительные процессы в тканях десны распространяются вдоль наружной надкостницы и внедряются в костномозговой канал посредством костных канальцев для сосудов в наружной кортикальной пластинке.

По ходу распространения воспаления от десны к костной ткани наблюдается деструкция транссептальных волокон периодонта и зубодесневых волокон до неорганизованных гранулированных фрагментов с сопутствующим отеком. Вместе с тем, одновременно развиваются процессы восстановления транссептальных волокон по всему гребню межзубной перегородки и вдоль корня. По этой причине транссептальные волокна сохраняются даже при очень выраженной потере костной ткани (Горбунова И.Л. с соавт., 2014).

Когда воспалительные процессы доходят до костной ткани и костномозгового пространства, костный мозг инфильтруется жидким лейкоцитарным экссудатом, новой сеткой кровеносных сосудов и пролиферирующими фибробластами (Takayama S. et al., 2002; Flavell S.J., 2008). Концентрация многоядерных остеокластов и мононуклеарных фагоцитов растет, а на поверхности кости образуются остеокластические лакуны резорбции (лакуны Хаушипа).

В костном мозге резорбция протекает изнутри, истончая окружающие костные трабекулы и расширяя, таким образом, костномозговое пространство. Далее начинается деструкция кости и снижение высоты костной ткани. Жировая ткань костного мозга в зоне резорбции, частично или вся, заменяется волокнистой тканью (Flavell S.J., 2008).

При ХГП в случае разрушения костной ткани остециты сохраняют свою активность вдоль границы жизнеспособной кости. Если формируется некроз ткани с гнойным процессом, то он локализуется в стенках мягких тканей пародонтального кармана, а не вдоль зоны резорбции подлежащей кости (Григорьян А.С. с соавт., 2001).

Уровень воспалительного инфильтрата напрямую связан со степенью убыли костной ткани и с числом остеокластов. При этом расстояние от апикальной границы инфильтрата до альвеолярного гребня кости коррелирует как с числом остеокластов на альвеолярном гребне, так и с их общим количеством (Takayama S. et al., 2002).

Коллектив авторов Hienz S.A. et al. (2015) установили, что локальные факторы резорбции должны накапливаться вблизи от поверхности кости, поскольку только так они могут оказывать свое воздействие. Najishengallis G. et al. (2014) доказали, что убыль костной ткани начинает формироваться на расстоянии от 1,5 и до 2,5 мм от зубной бляшки. Лишь межпроксимальные ангулярные дефекты могут возникать при расстоянии от бактериальной бляшки более 2,5 мм. Более узкие пространства разрушаются полностью (Fermin A. et al., 2017). Костные дефекты на расстоянии, превышающем 2,5 мм, зачастую вызваны деятельностью бактерий, присутствующих в мягких тканях (Григорьян А.С. с соавт., 2007; Otto M., 2009).

Скорость резорбции костной ткани у больных ХГП при плохой гигиене ротовой полости в среднем составляет 0,2 мм в год для вестибулярной и 0,3 мм за год для проксимальной поверхности (при условии, если лечения пародонтита не проводится). Вариабельность скорости резорбции костной

ткани определяет тип течения ХГП. Согласно величине потери прикрепления зубов и их утрате выделяют 3 типа течения ХГП:

- умеренно прогрессирующий ХГП с потерей прикрепления 0,05-0,5 мм за год (81 % пациентов);

- минимально прогрессирующий ХГП либо отсутствие заболевания – 0,05-0,09 мм за год (11% больных);

- быстро прогрессирующий ХГП (потеря прикрепления 0,1-1,0 мм за год (8% больных) (Григорьян А.С. с соавт., 2004).

Разрушение пародонта протекает волнообразно с ремиссиями и активацией деструкции, что ведет к потере коллагена и альвеолярной кости с углублением пародонтальных карманов. Деструктивные изменения начинаются с изъязвления поддесневой области и острой ответной реакции воспаления, ведущей к скорой потере массы альвеолярной кости (Барер Г.М., 2008; Григорьянц А.А. с соавт., 2015). В этот момент Т-клеточные иммунные реакции в тканях сменяются В-клеточными гуморальными реакциями с накоплением В-лимфоцитов и плазматических клеток. Дополнительно в пародонтальном кармане растет число подвижных неприкрепленных грамотрицательных микроорганизмов. Ремиссия же характеризуется ростом неприкрепленной грамположительной флоры и минерализацией кости (Грудянов А.И. с соавт., 2009). При начальных процессах деструкции имеет место засеивание мягких тканей несколькими бактериальными штаммами с присоединением местных защитных механизмов (Царев В.Н., 2013; Abusleme L. et al., 2013; Paster V.J. et al., 2006).

Периоды обострения/ремиссии, очевидно совпадают с обострением/ремиссией воспалительных изменений в деснах, проявляющихся в изменении состава микроорганизмов бактериальной бляшки; количества экссудата; степени кровоточивости (Цепов А.М. с соавт., 2005; Петрова Т.Г. с соавт., 2007).

За разрушение костной ткани при ХГП несут ответственность остеотропные медиаторы бактериального и системного происхождения. Продукты жизнедеятельности бактериальных бляшек запускают процессы дифференцировки клеток-предшественников в остеокласты и стимулируют выделение медиаторов со схожим механизмом действия, также они оказывают непосредственное ингибирующее воздействие на остеобласты или их предшественников (Лукиных Л.М. с соавт., 2011; Исамулаева А.З. с соавт., 2012). Предшественниками остеокластов выступают макрофагально-моноцитарные клетки костного мозга, а остеобластов – мезенхимальные стволовые клетки (Исмоилов А.А., 2010; Герштейн Е.С. с соавт., 2015).

Остеобласты (ОБ) отвечают за процесс непрерывного ремоделирования костной ткани, а также регулируют степень активности остеоцитов. Существуют два вида ОБ: неактивные формы (их 80–92%), а также активные формы (их 2–8%) (Глушанкова Н.А. с соавт., 2013; Papatou A. et al., 2010).

Главной задачей ОБ является продукция костного матрикса (в том числе, регуляция синтеза коллагена I типа (90–95%) как основы органического матрикса) и его минерализация. Остеобласты также синтезируют:

- неколлагеновые белки (остеопонтин, остеонектин и остеокальцин);
- протеингликаны (бигликан и декорин), принимающие участие в депонировании кальция и регуляции роста гидроксиапатита;
- костную щелочную фосфатазу (КЩФ) – основной фермент, вырабатываемый ОБ и ранний маркер активности ОБ. КЩФ участвует в процессе минерализации костной ткани (Mundy G.R. et al., 2006; Raska O. et al., 2009).

Остеоциты (ОЦ) – большая общность «зрелых» непролиферирующих клеток костной ткани, располагающаяся в остеоцитарных лакунах, окруженная со всех сторон костным матриксом. Остеоциты обладают

достаточной метаболической активностью и, благодаря механосенсорной способности, поддерживают баланс остеокластов и остеобластов, а также принимают участие в метаболизме фосфатов и кальция (Аврунин А.С. с соавт., 2011; Teitelbaum S.L., 2000). Весомой функцией ОЦ считается поддержание целостности костного матрикса (остеоцитарная остеоплазия), за счет формирования костного вещества на стенках лакун. Но остеоциты владеют и остеолитическими способностями (остеоцитарный остеолит), а именно, зрелые ОЦ (при стимуляции ПТГ) могут продуцировать протеолитические ферменты (Цыган Е.Н. с соавт., 2007; Аврунин А.С., 2012).

Остеокласты (ОК) – клетки гемопозитического происхождения, симпласты, участвуют в резорбции минеральных и органических компонентов матрикса. Уникальный признак остеокластов – их многоядерность и так называемый «гофрированный край» - функциональная зона ОК. Под воздействием кальцитонина ОК утрачивают свой «гофрированный край», а продолжительность их жизни снижается. При росте уровня кальция по принципу обратной связи активность ОК снижается (Boyle W.J. et al., 2003; Haynes D.R. et al., 2004). ОБ могут опосредованно влиять на резорбцию кости, продвигая ОК ближе к костной поверхности (Bianco P. et al., 1991).

Опосредованные организмом хозяина факторы, запускаемые воспалительными процессами, могут индуцировать резорбцию кости *in vivo*, усугубляя остеодеструкцию. К данной группе можно отнести простагландин E_2 (PGE_2), ИЛ-1 β и ФНО- α . PGE_2 индуцирует костную резорбцию при отсутствии воспалительных клеток и небольшом числе многоядерных остеокластов (Вилова Т.В. с соавт., 2005; Васильева Н.А. с соавт., 2011).

Зоны остеосинтеза находятся рядом с участками активной резорбции и вдоль трабекулярных поверхностей с целью укрепления сохранившейся костной ткани. Данный остеогенный ответ часто выявляется экспериментально при убыли кости у животных. У человека это возникает

реже, но доказано гистометрическими и гистологическими методами (Offenbacher S., 1996; Page R.C. et al., 2000).

Главной целью терапии ХГП считается скорейшее устранение воспалительных процессов для прекращения последующей резорбции костной ткани и перелома ситуации в сторону превалирования остеогенеза (Taubman M.A. et al., 2007).

В последнее время выявилась взаимная связь между скоростью убыли костной ткани пародонта и системным остеопорозом. Остеопороз – это физиологическое состояние, характеризующееся потерей минерального состава костной ткани и изменениями в структуре кости (Торопцова Н.В. с соавт., 2005; Cooper C. et al., 1993). ХГП, равно как и остеопороз, имеют свои факторы риска: ряд системных заболеваний, курение, возраст (Максюков С.Ю. с соавт., 2012; Olszynski W.P. et al., 2004; Bliuc D. et al. 2009). В ряде работ прослежена связь между подвижностью зубов и их потерей; остеопенией и ХГП; остаточной резорбцией гребня и высотой гребня; - плотностью костной ткани скелета и плотностью костной ткани альвел ярной кости (Cameron D.A., 2012; Riggs B.L., 2000).

Некоторые особенности морфологии альвеолярной кости заметно влияют на процессы резорбции кости при ХГП: близость к другой поверхности зуба; ширина, толщина и угол наклона межзубных перегородок; расположение корня в альвеолярном отростке; толщина язычной и вестибулярной альвеолярной перегородки; анатомия каналов и корней; выравнивание зубов; присутствие дефектов (Самигуллина Л.И. с соавт., 2013; Матвеев А.П. с соавт., 2014). К примеру, ангулярные костные дефекты не способны формироваться в тонких язычных или вестибулярных альвеолярных пластинках, имеющих малое количество губчатой кости между внутренними и внешними слоями кортикальной пластинки. В данной ситуации разрушается весь гребень, а высота кости снижается (Есян З.В., 2005).

Горизонтальная убыль костной ткани - самая распространенная форма при ХГП. Высота кости снижается, но ее край остается перпендикулярным к поверхности зуба. При этом поражаются язычная и вестибулярная кортикальная пластинки и межзубные перегородки, но не всегда одинаково вокруг одного и того же зуба (Hienz S.A. et al., 2015).

Вертикальные или угловые (ангулярные) дефекты формируются в наклонной плоскости, оставляя за собой углубление в костной ткани рядом с корнем зуба (Мухамеджанова Л.Р. с соавт., 2016). Основание дефекта при этом находится ближе к гребню альвеолярной кости. Чаще всего ангулярные дефекты сочетаются с внутрикостными пародонтальными карманами (Михайлов А.Е., 2009).

Ангулярные дефекты могут иметь 1, 2 или 3 стенки, а число стенок в апикальной части зачастую больше, чем в окклюзионной части. Данный феномен носит название – комбинированный костный дефект (Алеханова И.Ф. с соавт., 2016).

У одного и того же человека может наблюдаться различная убыль костной ткани в разных областях. Вертикальная убыль корректируется при помощи восстановительной пародонтальной хирургии с применением биологически активных мембран, а также остеокондуктивных материалов. При горизонтальной убыли кости с наличием костных кратеров консервативная терапия не эффективна, а необходима комбинированная лоскутная операция с костной хирургией (Манашев Г.Г. с соавт., 2012; Ревазова З. с соавт., 2013.).

Когда степень разрушения костной ткани переходит уже на зону между корнями зубов, необходимо проведение специализированных процедур в зависимости от распространенности и вида фуркационного дефекта. Фуркационные дефекты появляются при разрушении тканей периодонта в области би- и трифуркаций многокорневых зубов и вовлечении их в

процессы воспаления. С возрастом число пораженных фуркацией участков растёт (Перова М.Д. с соавт., 2013; Hodovana O., 2009).

Убыль костной ткани при фуркации наблюдается вокруг каждого корня и может быть ангулярной или же горизонтальной. Часто отмечается в межкорневой области, где оформляется кратер (Антонова И.Н. с соавт., 2014).

В зависимости от объема поражения тканей фуркацию разделяют на 4 класса:

- 1-й класс – начальная убыль костной ткани;
- 2-й класс – частичная убыль кости;
- 3-й класс – уже полная потеря костной ткани со сквозным дефектом фуркации;
- 4-й класс – то же, что и в 3-м классе, но с добавлением рецессии десен, оголяющей фуркацию (Орехова Л.Ю., 2004).

Формирование фуркации – одна из стадий прогрессирующего ХГП. Наличие дополнительных каналов может обеспечивать переход воспаления из пульпы в область фуркации (Лукомский И.Г., 2013). Такие каналы, соединяющие дно пульповой камеры с областью фуркации выявляются у 36% первых моляров верхней челюсти и 32% первых моляров нижней челюсти (Вавилова Т.П. с соавт., 2008, 2010).

Механизмы альвеолярной потери костной ткани при ХГП имеют сложный характер. Современные сведения в области регуляции дифференциации и активности остеокластов расширили наши знания о процессах резорбции и явились основой для нового этапа разработки диагностических мероприятий и терапевтических методов лечения потери костной ткани при ХГП. Изучение биологических механизмов контроля иммунопатогенеза ремоделирования и резорбтивных процессов прояснит не только локальный контроль функции костных клеток, а также патофизиологию прогрессирующей потери костной ткани при ХГП.

1.2. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани

Постепенное усовершенствование методов диагностики и терапии заболеваний пародонта неосуществимо без внедрения в клиническую практику эффективных критериев мониторинга. В настоящее время широко распространилась цитокиновая концепция развития ХГП. Цитокины – это большая группа молекул-посредников при межклеточной передаче сигналов. Развитие ХГП связывают с повышенными концентрациями интерлейкинов ИЛ-1 β , -6, -8, -17, -18, ФНО- α , металлопротеиназ (ММП) (Мащенко И.С., 2004; Ошноков А.К. с соавт., 2014).

Воспалительный процесс оказывает кумулятивное отрицательное влияние на потерю костной ткани при ХГП, на степень ее резорбции и образования новой кости. ИЛ-1 β и ФНО- α , опосредованно через регуляцию лиганда рецепторного активатора ядерного транскрипционного фактора NF- κ B RANKL, влияют на остеокластогенез или резорбцию костной ткани (Зайцева Е.М., 2007; Ошноков А.К. с соавт., 2016; Yin L. et al., 2001; Wei S. et al., 2005; Ertugrul A. et al., 2013). Общеизвестно, что именно эти медиаторы задействованы в резорбции твердых тканей пародонта (Graves D. et al., 2003; Polak D. et al., 2009; Deo V. et al., 2010).

При ХГП цепь воспалительных реакций сопряжена с многокомпонентным взаимодействием между макрофагами, полиморфноядерными лейкоцитами (ПМЯЛ), лимфоцитами, остеокластами и эндотелиальными клетками (Грудянов А.И. с соавт., 2013; Vera J. et al., 2011). Помимо этого, бактерии, продуцируя липополисахариды и индуцируя провоспалительные цитокины (интерлейкин-1 β , интерлейкин-1 α), стимулируют через них апикальную резорбцию, способствуют секреции ФНО- α и активации рецепторов к RANKL (Chae P. et al., 2002; Graves D.T. et al., 2011).

В процессах остеорезорбции как посредники участвует множество хемокинов и цитокинов, роль которых представлена в таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Эффекты влияния цитокинов на остеорезорбцию

Цитокины	Эффект блокирования или ингибирования	Влияние цитокинов на остеокласты	Другие эффекты цитокинов
ИЛ-1 α	Уменьшение площади поражения	Увеличение количества незрелых остеокластов и активация остеорезорбции посредством остеокластов	Повышение уровней семейства матриксных металлопротеиназ (ММР) 1,3,9 и 13 типов
ИЛ-1 β	Увеличение площади поражения	Увеличение количества незрелых остеокластов и активация остеорезорбции посредством остеокластов	Активация экспрессии RANK, RANKL и MMP-9
Рецептор к ИЛ-1	Увеличение площади поражения	-	Повышение числа периапикальных поражений эндодонтического происхождения
ИЛ-2	Увеличение площади поражения	Неизвестно	Стимулирует рост и дифференциацию Т-клеток, клеточный иммунитет
ИЛ-4	Нет эффекта	Подавляет дифференциацию остеокластов и остеорезорбцию остеокластами	Способствует дифференцировке Т-клеток с иммунофенотипа CD 4+
ФНО- α	Нет эффекта	Индукция дифференциации остеокластов, остеокластогенеза и остеорезорбции	Провоспалительный эффект, активация Т-клеточного иммунитета
Рецептор к ФНО- α	Увеличение площади поражения	-	Значительная активация остеокластов
ИЛ-6	Увеличение площади поражения	Повышение числа остеокластов и активация остеорезорбции	Противовоспалительный эффект, стимуляция секреции белков острой фазы воспаления
ИЛ-8/ CXCL8	Неизвестно	Повышает подвижность остеокластов и ограничивает остеорезорбцию	Стимуляция ПМЯЛ, моноцитов, базофилов и Т-лимфоцитов
ИЛ-10	Увеличение площади поражения	Не влияет на число остеокластов, ингибирование остеокластогенеза	Стимуляция инфильтрации тканей ПМЯЛ

МСР-1	Увеличение площади поражения	Стимулирует образование прекурсоров	Стимулирует взаимодействие моноцитов и лимфоцитов
ИЛ-17	Редукция поражения	Снижение числа остеокластов	Стимулирует взаимодействие моноцитов и лимфоцитов
Интерферон - γ	Не влияет на размер поражения	Снижение остеокластогенеза	Стимуляция клеточного иммунитета, снижает уровень ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ФНО- α
ИЛ-12	Нет эффекта на размер поражения	Снижается уровень ФНО- α и индуцированный RANKL остеокластогенез	Повышение уровня ИЛ-18
ИЛ-18	Нет эффекта на размер поражения	Снижается ФНО- α индуцированный остеокластогенез	Повышение уровня ИЛ-12
Оксид азота	Увеличение площади поражения	Неизвестно	Индукция ИЛ-8, продукция RANK, апоптоз остеобластов

Интерлейкины - ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , синтезируются в периодонте ПМЯЛ, макрофагами, фибробластами и остеокластами (Шиманский Ш.Л. с соавт., 2013). Применение антагониста рецепторов к ИЛ-1 на 60% сокращает объем пародонтального поражения (Stashenko P. et al., 1994). Данный феномен натолкнул на мысль, что при ХГП активация остеокластов ассоциируется с образованием ИЛ-1 (Wang C. et al., 1993). При этом, если рецепторы к ИЛ-1 блокируются полностью, то зона поражения пародонта возрастает, присоединяются системные изменения (Nair P.N., 2004).

В таблице 1.2 приведена информация о роли воспалительных медиаторов в развитии и прогрессировании остеорезорбции при пародонтальных поражениях. Серия экспериментов на животных помогла уточнить, как воспалительные иммунные факторы участвуют в прогрессировании пародонтита. У приматов с пародонтитом, получавших ингибиторы провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 β , убыль костной ткани пародонта и потеря прикрепления зубов снижались в сравнении с контрольной группой (Delima A. et al., 2001, 2002).

Таблица 1.2 – Сравнительный анализ роли воспалительных факторов в развитии остеорезорбции при пародонтальных поражениях

Иммунологический фактор	Эффект удаления фактора или его ингибирования на остеорезорбцию	
	Эндодонт	Периодонт и пародонт
ИЛ-1	Редукция	Редукция
Рецепторы к ИЛ-1	Повышение	Не изучено
ФНО- α	Нет эффекта	Редукция
Рецепторы к ФНО- α	Повышение	Редукция
ИЛ-6	Повышение	Редукция
Простагландины	Редукция	Редукция
Интерферон- γ	Повышение	Редукция
ПМЯЛ/моноциты	Редукция	Повышение
В- и Т-лимфоциты	Нет эффекта	Редукция
ИЛ-17	Нет эффекта	Повышение

На рисунке 1.1 отображена схематическая иллюстрация роли воспалительных медиаторов в патогенезе ХГП (Graves D., 2008).

ИЛ-1 β – главный провоспалительный цитокин, участвующий в процессах системного или же местного острого и хронического воспаления. Синтезируется в основном макрофагами и Т-лимфоцитами, еще клетками эпителия и фибробластами (Dinarello C.A. et al., 2002; Burger D. et al., 2006). Под воздействием липополисахаридов клеточной стенки пародонтопатогенной микрофлоры возникает стимуляция макрофагов с последующей продукцией ими ИЛ-1 β . В последующем через аутокринные механизмы он сам регулирует интенсивность синтетических процессов (Baltacioglu E. et al., 2014).

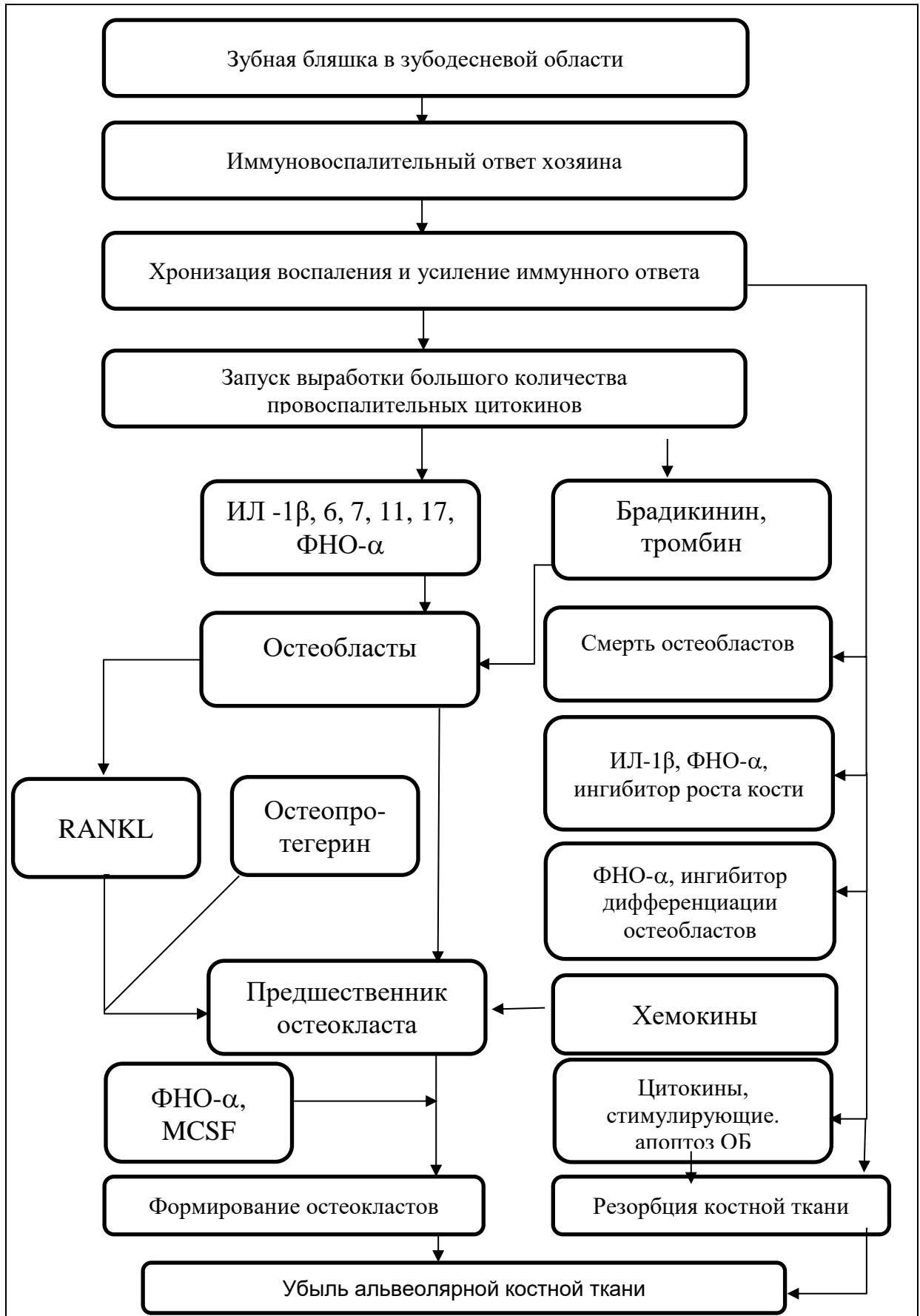


Рисунок 1.1 – Схематическая иллюстрация, изображающая роль воспалительных медиаторов, стимулирующих остеокластогенез и процессы деструкции в кости, ведущие к альвеолярной потере костной массы при ХГП (по Graves D., 2008)

К функциям ИЛ-1 β можно отнести:

- индуцирует миграцию остеобластов;
- стимулирует функциональную активность остеокластов;
- повышает синтез RANKL;
- ингибирует синтез матриксных металлопротеиназ (Dinarello C.A., 2005; Moller B. et al., 2006; Hengartner N. et al., 2013).

Подавление ИЛ-1 β значительно приостанавливает продвижение воспалительного инфильтрата в сторону костной ткани и угнетает ее убыль (Ганковская Л.В. с соавт., 2016). Также этот цитокин ответственен за апоптоз остеоцитов (Bakker A. et al., 2009).

Повышенные концентрации ИЛ-1 β в десневой жидкости (ДЖ) и смешанной слюне при ХГП напрямую взаимосвязаны со степенью его тяжести и выраженности клинических симптомов (Ведяева А.П., 2011; Sexton W. et al. 2011; Touman U. et al., 2014). Наличие такой корреляции делает данный цитокин весьма ценным диагностическим маркером при патологии пародонта (Волкова М.Н. с соавт., 2011; Scannapieco F. et al., 2007; Kaushik R. et al., 2011).

ФНО- α секретируется иммунокомпетентными клетками при развитии воспалительного процесса. ФНО- α отвечает за запуск и координацию межклеточных взаимодействий, участвует в формировании иммунного ответа на внедрение инфекционного агента. Основным его источником являются активированные макрофаги (Ганковская Л.В. с соавт., 2015).

Функции ФНО- α весьма переменны:

- стимулирует синтез провоспалительных цитокинов, лейкотриенов и простагландинов;
- стимулирует экспрессию сосудистых и межклеточных молекул адгезии-1 (ICAM-1 и VCAM-1), задействованных в миграции лимфоцитов в зону воспаления, пролиферации фибробластов и синовиоцитов;

- повышает образование матриксных металлопротеиназ, разрушающих соединительную ткань и угнетает синтез их ингибиторов, активирует остеокласты (Kurtis B. et al., 2005; Bonocchi R. et al., 2009).

ФНО- α рассматривается в качестве основного медиатора, ответственного за развитие и прогресс воспалительных явлений в пародонте. Рост его концентрации в тканях пародонта или в ротовой и десневой жидкости (ДЖ) при воспалении отражено во множестве работ (Шмидт Д.В., 2009; Zhu Z. et al., 2010; Souto G. et al., 2014). Установлено, при ХГП ФНО- α в ДЖ повышается еще до клинических проявлений заболевания и поэтому может выступать как важный маркером для стоматолога (Rossomando E. et al., 1990; Thunell D.H. et al., 2010; Shaddox L.M. et al., 2011).

Вполне возможно, что при воспалительно-деструктивных процессах в тканях пародонта рост концентрации ФНО- α несет защитно-приспособительный характер в ответ на агрессивное внедрение микрофлоры. Общеизвестно, что ФНО- α ингибирует рост стафилококков и может нейтрализовывать бактериальные токсины при грамотрицательных инфекциях (Потапнев А.П., 2003; Garlet G.P., 2010). Отмечается прямая корреляция между экспрессией в тканях пародонта ФНО- α и присутствием в полости рта *Porphyromonas gingivalis* при ХГП (Jotwani R. et al., 2004; Vernal R. et al., 2008; Monetti M. et al., 2012).

Наряду с защитной ролью, ФНО- α несет в себе и деструктивное начало по отношению к тканевым структурам пародонта, в патогенезе воспалительно-индуцированной убыли костной ткани (Gemmell E. et al., 2001; Zhao B. et al., 2012).

ФНО- α и ИЛ-1 β обладают двояким действием: с одной стороны, активируют остеокласты, с другой – ингибируют выживаемость и активность остеобластов. Два медиатора *in vitro* стимулируют появление остеокластоподобных клеток (Devlin R. et al., 1998).

ИЛ-1 β запускает убыль костной ткани и остеокластогенез чаще всего через регулирование синтеза RANKL. ФНО- α может индуцировать остеокластогенез напрямую и опосредованно через все тот же RANKL (Lee Y. et al., 2010). В одних из работ установлено, что ИЛ-1 β и ФНО- α стимулируют остеокластогенез в культуре клеток мышечей только при наличии макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ) (Jules J. et al., 2014).

ФНО- α *in vitro* у человека влияет на пролиферацию остеобластов: в низких дозах он ее стимулирует, а в больших концентрациях, либо в течение долгого времени – значительно подавляет (Frost A. et al., 1997). Также ФНО- α замедляет дифференцировку клеток-предшественников остеобластов (Gilbert G. et al., 2000). Предположительно данный эффект осуществляется подавлением ФНО- α фактора дифференцировки последних – транскрипционного фактора RUNX2 (runt-related transcription factor 2) (Gilbert G. et al., 2002). Снижение экспрессии RUNX2 под влиянием ФНО- α и ИЛ-1 β было экспериментально подтверждено рядом авторов (Ding J. et al. 2009; Huang R. et al., 2014).

Имеются данные о том, что ФНО- α и ИЛ-1 β *in vitro* ингибируют остеогенную дифференцировку из мезенхимальных стволовых клеток. Кроме того, медиаторы предотвращали связанные с дифференцировкой повышение активности ЩФ; - ингибировали экспрессию генов для ЩФ, RUNX2, альфа1-проколлагена (другого транскрипционного фактора дифференцировки остеобластов) (Kumar S. et al., 2000; Smith D.E. et al., 2000; Lacey D. et al., 2009).

В экспериментах на мышях было доказано, что введение ФНО- α и ИЛ-1 β запускает апоптоз преостеобластических клеток (Kuzushima M. et al., 2006). ФНО- α и ИЛ-1 β стимулируют апоптоз остеобластов и их предшественников напрямую или же опосредованно через проапоптотический медиатор FAS (Tsuboi M. et al. 1999). Апоптоз

преостеобластических клеток, индуцированный провоспалительными цитокинами, осуществляется через посредника – проапоптотического фактора транскрипции FOXO1, регулирующего экспрессию проапоптотических генов (Behl Y. et al., 2008).

В других работах понижение активности остеобластов трактовалось по причине подавления цитокинами матриксных протеинов кости (коллагеновых и неколлагеновых). Авторы выявили, что ФНО- α и ИЛ-1 β ингибируют синтез остеокальцина остеобластами (Taichman R. et al., 1992). А Y. Park и др. в 2009 году установили подавляющее влияние изучаемых цитокинов на рост остеобластов через продукцию оксида азота (в культуре остеобластов черепа мыши ФНО- α и ИЛ-1 β инициировали экспрессию гена индуцибельной NO-синтазы и выделение NO).

Подводя итог, можно утверждать, что провоспалительные цитокины ФНО- α и ИЛ-1 β обладают костно-резорбтивной активностью и играют важную роль в патогенезе ХГП и ассоциированной с ним убыли альвеолярной кости.

1.3. Патогенетическая и диагностическая значимость исследования лиганд рецепторной системы RANK/RANKL/Остеопротегерин при хроническом генерализованном пародонтите

Процесс костного ремоделирования непрерывен и четко слажен, поэтому небольшие участки деструкции в костном матриксе быстро устраняются. Данное обстоятельство позволяет поддерживать костную архитектуру в единой целостности, обеспечивая должный уровень прочности.

Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/Остеопротегерин относится к важным механизмам регуляции гомеостаза костной ткани, регулирующим процесс дифференцировки остеокластов, остеокластогенез и остеолит, резорбцию и ремоделирование костной ткани (Whyte M.P., 2006;

Walsh M.C. et al., 2014). Главным фактором в данной системе считается рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора NF-κB (receptor activator of NF-κB, RANK) – трансмембранный белок I типа с молекулярной массой 70 кДа и состоящий из 620 аминокислотных остатков. Его внеклеточный N-концевой домен (остатки 30–194) состоит из 4 тандемных богатых цистеином псевдоповторов, характерных для суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей (tumor necrosis factor receptor superfamily, TNFRSF), а 383-аминокислотный C-концевой участок – один из крупнейших цитоплазматических доменов TNFRSF (Dougall W.C., 2007; Boyce V.F. et al., 2008).

Отличительной чертой рецепторов TNFRSF считается отсутствие тирозинкиназной (ферментативной) активности внутриклеточного домена (Santini D. et al., 2010). Провоспалительные цитокины усиливают резорбцию кости через механизм повышения синтеза RANK (Kwan T.S. et al., 2004). Единственный лиганд, который может связываться с внеклеточным доменом RANK – это RANKL. RANKL - трансмембранный гликопротеин II типа из суперсемейства ФНО с молекулярной массой около 20 кДа и состоящий из 176 аминокислотных остатков. Он первично экспрессируется на поверхности остеобластов, активированных Т-клеток и стромальных клеток костного мозга (Kadono Y. et al., 2005; Wada T. et al., 2005).

RANKL продуцируется остеобластами и активированными Т-лимфоцитами и считается главным катализатором дифференцировки ОК. При повышении концентрации RANKL костная резорбция увеличивается (Jimi E. et al., 2013). На уровень его экспрессии оказывают влияние разные цитокины, самые главные из них - IL-1β, -6, -11, ФНО-α, а также глюкокортикостероиды и паратгормон (Kawashima N. et al., 2007). Расщепление RANKL происходит при воздействии металлопротеиназы-дизинтгерин-TNFконвертазы (Casimiro S. et al., 2013; Brown J.M. et al., 2004).

Также существуют изоформы RANKL, самая короткая из них с наименьшим остеокластогенетическим эффектом (Аганов Д.С. с соавт., 2014).

Соединение RANKL с RANK-рецептором, расположенным на мембранах клеток-предшественниц остеокластов, активирует его. Активизированные рецепторы RANK, в свою очередь, влияют на транскрипционный фактор каппа- β через связанный с рецептором протеин рецептора ФНО (TRAF 6). При этом повышается экспрессия ядерного фактора транскрипции, активирующего ядерный фактор Т-лимфоцитов (NFATc1). Этот фактор относится к белку инициатору резорбции костной ткани. Параллельно с этим остеобласты синтезируют макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), активирующий внутриклеточную тирозинкиназу, которая способствует пролиферации и дифференцировки предшественников ОК – преостеокластов, макрофагов и моноцитов (Жоголев К.Д. с соавт., 2003; Wang X.F. et al., 2013; Wong B. et al., 1998).

Растворимые формы RANKL (sRANKL) появляются или в процессе протеолитического расщепления трансмембранного белка, или через путь альтернативного сплайсинга его мРНК (Kukita A. et al., 2013). Связывание как растворимой, так и трансмембранной формы RANKL с RANK ведет к тримеризации рецептора, которая пройдя через сложную цепь адаптерных молекул, запускает разные сигнальные пути, выходящие на NF- κ B. Это, в свою очередь, ведет к инициации остеокластогенеза из пула предшественников и активации уже зрелых остеокластов (Costa-Rodrigues J. et al., 2011; Mori K. et al., 2007).

Остеопротегерин (OPG) - природный антагонист RANKL, или, другими словами, рецептор-ловушка, по сути это растворимый гомолог RANK. Остеопротегерин состоит из 401 аминокислотного остатка с массой 60 кДа в виде мономера и 120 кДа в виде дисульфидного гомодимера. OPG выступает как фактор, ингибирующий остеокластогенез. Первично он производится остеобластами и стромальными клетками костного мозга. Его функция –

блокировка взаимодействия RANK с RANKL, посредством связывания последнего (Lacey D.L. et al., 1997; Tsuda E. et al., 1997).

Также был открыт родственный остеопротегерину лиганд (OPG-L) (Lacey D.L. et al., 1998) и фактор дифференцировки остеокластов (ODF) (Yasuda H. et al., 1998), суперсемейство фактора некроза опухоли (TNFSF) и суперсемейство рецептора к фактору некроза опухоли (TNFRSF) (Kushlinskii N.E. et al., 2015; Wagner D. et al., 2010). OPG - это основной секреторный гликопротеин из семейства ФНО, синтезируется разными тканями и органами, в том числе и костной тканью. Рецепторы к OPG расположены на лимфоцитах, преостеокластах и остеобластах (Simonet W.S. et al., 1997).

Баланс RANKL/OPG в патологических и физиологических условиях настраивается по-разному и также по-разному осуществляет регуляцию остеокластогенеза. При сбоях в соотношении компонентов системы RANK/RANKL/OPG возникают многие формы патологических процессов, в том числе нарушения ремоделирования кости, а именно артрит и остеопороз (Hofbauer L.C. et al., 2004; Delmas P.D., 2008).

Генетические поломки, наблюдаемые в зонах ДНК, кодирующих белки системы RANK/RANKL/OPG также играют значительную роль (Kobayashi Y. et al., 2008). На данный момент выявлены несколько мутаций гена TNFRSF11B, кодирующего OPG, которые ведут к сбоям в связывания его с RANKL, из-за чего развивается ряд характерных заболеваний (Whyte M.P. et al., 2004; Crockett J.C. et al., 2010; Jorgensen H.L. et al., 2004).

На рисунке 1.2 визуальна отражена схема функционирования лиганд-рецепторной системы RANK/RANKL/OPG в регуляции гомеостаза костной ткани.

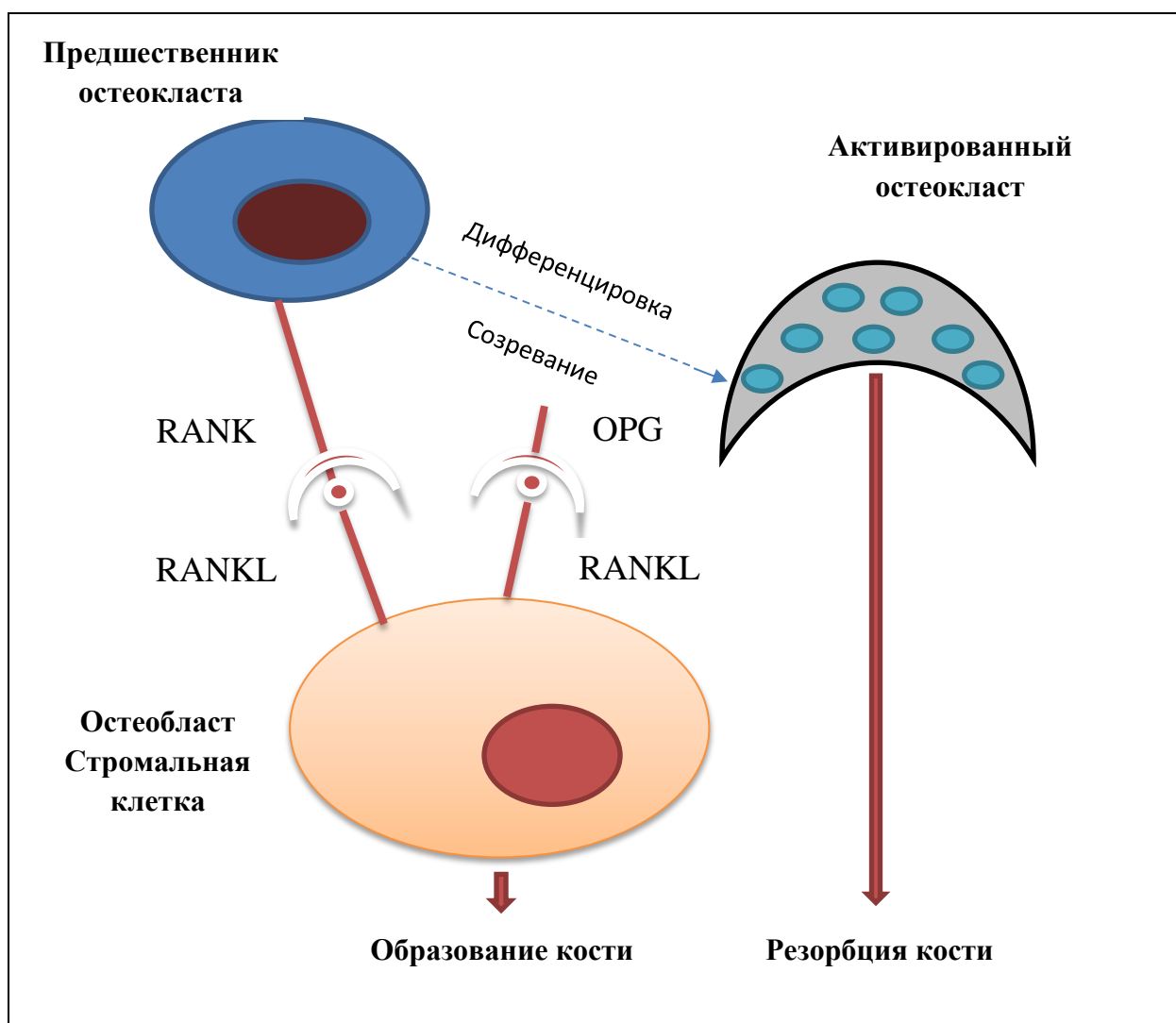


Рисунок 1.2 – Схема функционирования лиганд-рецепторной системы RANK/RANKL/OPG в регуляции гомеостаза костной ткани.

Передача сигналов через систему RANKL/RANK и другие рецепторы при воспалительных процессах обеспечивается через опосредованный NFATc1-медиатор усиления, который потенциально может стимулировать образование остеокластов не только с RANKL. Этот механизм для улучшения образования остеокластов при воспалительных заболеваниях костей может быть дополнен ФНО, который индуцирует экспрессию c-fms при помощи растворимой формы OPG, увеличивает пролиферацию и выживание этих клеток, усиливает их выход из костного мозга в кровоток, откуда они могут направляться в повышенном количестве в очаг воспаления (Takayanagi H., 2005; Yao Z. et al., 2006).

Остеокласты и их предшественники являются секреторными клетками. При воспалительных заболеваниях костей повышенный уровень ФНО- α стимулирует их генерацию в костном мозге, а также усиливает их выход в кровотоки, откуда они могут поступать в большом количестве в места воспаления. Растворимая форма OPG опосредованно может увеличивать продукцию ФНО- α и RANKL, таким образом, усугубляя аутокринный порочный круг в цикле увеличения числа остеокластов (Koga T. et al., 2004). При различных нарушениях в костной ткани остеокласты и их предшественники вероятно выделяют гораздо больше факторов, взаимодействующих с иммунными или другими клетками, влияя таким образом на объем и рост кости. На рисунке 1.3 приведены эти механизмы и факторы.

В исследовании в смешанной слюне у лиц с хроническими заболеваниями пародонта определяли уровень растворимого sRANKL и OPG, а также активность ЩФ, и других ферментов до и после проведенного пародонтологического лечения. Обнаружилось, что после терапии ХГП концентрация sRANKL и активность наблюдаемых ферментов в слюне снижалась. Такой феномен свидетельствовал о торможении воспалительных процессов вместе со снижением процессов деструкции в костной ткани пародонта (Вавилова Т.П. с соавт., 2010).

Необходимо отметить также исследование Горбуновой И.Л. в 2014 году, в котором была показана зависимость концентрации OPG в сыворотке крови и тяжестью воспалительных процессов в пародонте. Выяснилась закономерность, что при отсутствии разрушительных процессов в пародонте, концентрация OPG в сыворотке была 5,311 пмоль/л, а при деструкции в пародонте уровень остеопротегерина был 2,848 пмоль/л.

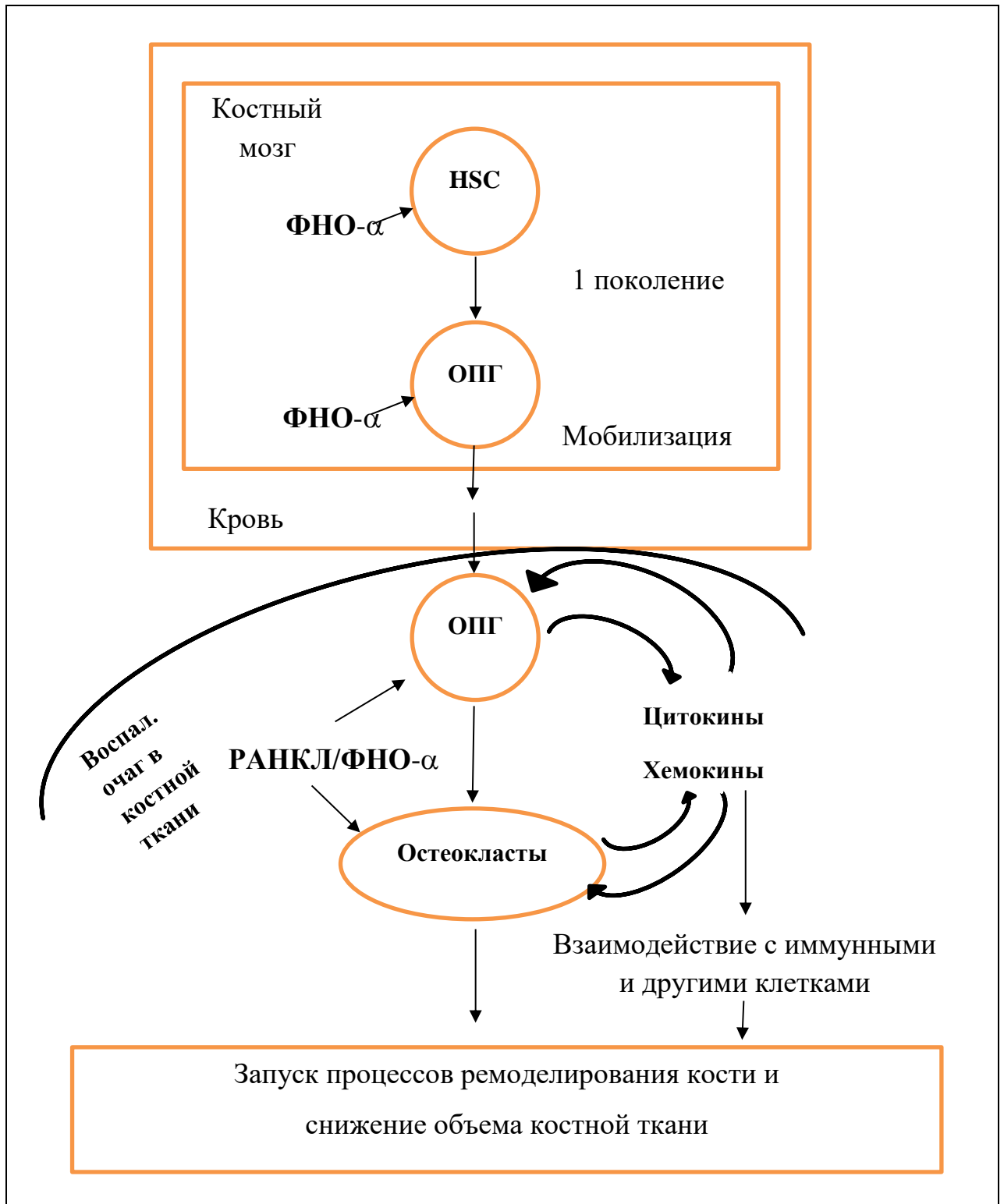


Рисунок 1.3 – Схема механизмов и факторов, оказывающих влияние на процессы ремоделирования кости

В этой же работе проводился анализ уровня OPG в зависимости от возраста людей с изменениями в пародонте, но без деструкции в костной ткани (только гингивит). Значения колебались от 3,917 пмоль/л и до 8,570 пмоль/л. Какой-либо достоверной связи между концентрацией OPG в сыворотке крови и качеством гигиены ротовой полости не отмечалось, но вместе с тем была положительная корреляция со значениями индекса РМА, а также с показателем кровоточивости по Mühlemann. Установлена взаимная связь между показателем OPG и значениями гингивального индекса Loe и Silness: рост значений данного индекса вел к снижению концентрации OPG в сыворотке крови. Авторы делают выводы о возможном применении экспресс-анализа концентрации остеопротегерина в сыворотке крови как эффективного маркера в диагностике ХГП (Вавилова Т.П. с соавт., 2010).

Во время воспалительного ответа цитокины, хемокины и другие медиаторы стимулируют периостальные остеобласты, изменяя уровень экспрессии RANKL на поверхности остеобласта (Lerner U.H., 2006). RANKL экспрессируется остеобластами в виде связанного с мембраной белка (mRANKL) или расщепляется в растворимую форму (sRANKL) (Nakashima T. et al., 2000; Mizuno A. et al., 2002). Ингибирование лиганда RANK приводило к снижению потери альвеолярной кости при ХГП.

В другом исследовании продемонстрирована опосредованная роль CD4+ Т-клеток в потере пародонтальной кости при ХГП. Кроме того, было обнаружено, что введение ингибитора RANK-лиганда - остеопротегерина уменьшало остеокластогенез и ингибировало разрушение альвеолярных костей (Teng Y.T. et al., 2000).

В 2007 году было проведено исследование, в котором крысам подкожно вводили белок OPG-Fc и лиганд RANK. По сравнению с контрольной группой у крыс, получавших OPG-Fc, наблюдался пониженный остеокластогенез и значительное сохранение объема альвеолярной кости (Jin Q. et al., 2007).

Таблица 1.3 – Результаты исследования соотношения уровней RANKL/OPG в зависимости от степени тяжести поражения пародонта

Авторы исследования	Среда	Группы больных, n							Выводы
		Здоровые	Гингивит	ХГП легкой степени	ХГП средней степени	ХГП тяжелой степени	Агрессивный ХГП	ХГП, лечение ИС	
Bostanci et al., 2007	ДЖ	21	22			28	25	11	Соотношение RANKL/OPG повышалось во всех группах с ХГП
Bostanci et al., 2007a	ДЖ, десна	9	8			11	12	10	Соотношение RANKL/OPG повышалось во всех группах с ХГП
Lu et al., 2006	ДЖ, десна	4				20			Уровень RANKL в ДЖ, но не OPG увеличивался во всех группах с ХГП
Mogi et al., 2004	ДЖ	28		27	58		47		Соотношение RANKL/OPG в группах с ХГП значительно возрастало.
Liu et al., 2003	Десна	6			27		25		Соотношение RANKL/OPG в группах с ХГП возрастало.
Kawai et al., 2006	Десна, кровь	12				32			Уровень sRANKL, но не OPG был значительно выше в группах с ХГП
Wara-aswapati et al., 2007	Десна, зубная бляшка	15				15			Соотношение RANKL/OPG в группах с ХГП значительно возрастало.

Garlet et al., 2004	Десна	10	7			20	16		Соотношение RANKL/OPG и MMP/TIMP возрастало в соответствии с прогрессированием заболевания / степенью тяжести
Nagasawa et al., 2002	Десна	2				30			OPG индуцируется LPS-стимулированными десневыми фибробластами.
Vernal et al., 2006	Десна	20	7			33			Уровень RANKL был высоким в группах с ХГП

Примечание: ДЖ – десневая жидкость, ИС – иммуносупрессоры, LPS – липополисахариды, MMP - металлопротеиназы, TIMP – тканевые ингибиторы металлопротеиназ

Приведенные результаты исследований продемонстрировали, что при усилении секреции провоспалительных цитокинов и медиаторов у больных ХГП может активироваться остеокластогенез. В ряде клинических исследований были проанализированы концентрации RANKL и OPG в десневой жидкости, десне и крови у лиц с ХГП разной степени тяжести. В таблице 1.3 представлены результаты данных работ.

Итак, в заключении необходимо обобщить, что десневая жидкость содержит сложный набор белковых компонентов, которые не только орошают десневую борозду, но и поставляют в ротовую полость большое число медиаторов. Десневая жидкость состоит из сывороточных компонентов, фильтрующихся из кровеносных капилляров десны, миграционных воспалительных клеток и их медиаторов. Множество антимикробных факторов врожденного и адаптивного иммунитета вступают в противодействие с пародонтопатогенной микрофлорой зубных бляшек при развитии ХГП именно посредством десневой жидкости. Момент, когда провоспалительные цитокины через остеотропные медиаторы при ХГП начинают активировать остеорезорбтивные процессы является переломным для заболевания. Далее процесс приобретает прогрессирующий, деструктивный и необратимый характер. Однако, остеоиммунологические аспекты при ХГП являются мало изученными, не раскрыта их клиническая практическая значимость. Перспективным направлением видится определение диагностической информативности цитокинов и остеотропных медиаторов в десневой жидкости для прогноза тяжелой степени поражения пародонта.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общий план диссертационного исследования

На первом этапе исследования формировали клиническую группу с воспалительными и воспалительно-деструктивными заболеваниями пародонта в молодом и среднем возрасте 18-59 лет. В клиническую группу включили 95 пациентов с катаральным и язвенным гингивитом, ХГП легкой и средней степени тяжести. В зависимости от поражения пародонта формировали три клинические группы: 1 группа (n=40) – пациенты страдали катаральным и язвенным гингивитом, во 2 группу объединяли 32 пациента с ХГП легкой и в 3 группу (n=33) с ХГП средней степени тяжести.

При формировании групп пользовались следующими критериями включения и исключения пациентов.

Критерии включения:

- молодой (18-44 лет) и средний (45-59 лет) возраст
- отсутствие постменопаузы у пациенток женского пола
- хронический гингивит (катаральный, язвенный)
- ХГП легкой и средней степени тяжести
- письменное согласие пациента на участие в клиническом исследовании после его информированности о цели и правилах проведения исследования

Критерии исключения:

- детский, подростковый, пожилой и старческий возраст
- ХГП тяжелой степени тяжести
- беременность, лактация
- наличие профессиональных вредностей на рабочем месте
- системный остеопороз

-онкологические, психиатрические, аутоиммунные сопутствующие заболевания

-наличие острых или обострение хронических инфекционных заболеваний; острые аллергические реакции

-длительная гормональная терапия кортикостероидами

-отказ от участия в исследовании.

У всех пациентов клинической группы характеризовали пародонтологический статус с помощью соответствующих обратимых и необратимых индексов: индекса гигиены по Федорову Ю.А.-Володкиной В.В., папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса, индекса кровоточивости Мюллемана, выявляли степень подвижности зубов, глубину пародонтальных карманов, величину потери зубодесневого прикрепления, рентгенологический индекс Фукса.

У пациентов клинических групп в десневой жидкости или в содержимом пародонтальных карманов при их наличии определяли концентрацию провоспалительных медиаторов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, а также остеотропных медиаторов - лиганда растворимого активатора фактора нуклеации каппа В (sRANKL) и остеопротегерина. Кроме того, у 31 здоровых доноров была исследована концентрация биомаркеров в десневой жидкости для проведения сравнительного анализа.

Далее путем статистического анализа и применения методов статистики (корреляционного анализа, нелинейного регрессионного анализа, ROC анализа) оценивали сопряжение между развитием и выраженностью воспалительных и остеодеструктивных изменений пародонта, создавали модель для прогноза их развития при оценке биомаркеров.

2.2. Общая характеристика пациентов клинических групп

В 1 группе число мужчин составило 27 (67,5%), а число женщин 13 (32,5%) (табл. 2.1). У пациентов с катаральным и язвенным гингивитом число

мужчин статистически значимо превышало число женщин ($p=0,002$). Во 2 группе число мужчин составило 14 (43,75%), а число женщин 18 (56,25%), а в 3 группе 13 (39,4%) и 20 (60,6%), соответственно. У пациентов с ХГП легкой и средней степени тяжести, а также у здоровых доноров достоверных различий по полу не было ($p>0,05$) (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Распределение мужчин и женщин в клинических группах

Группа	Мужчины		Женщины		$p_{м-ж}$
	Абс.	%	Абс.	%	
1 группа (гингивит) (n=40)	27	67,5	13	32,5	0,002
2 группа (ХГП ЛСТ) (n=32)	14	43,75	18	56,25	0,32
3 группа (ХГП ССТ) (n=33)	13	39,4	20	60,6	0,08
Здоровые доноры (n=31)	15	48,4	16	51,6	0,8
p	$p_{1-2}=0,1$ $p_{1-3}=0,3$ $p_{2-3}=0,5$				

Средний возраст в 1 группе составил $46,7 \pm 1,6$ лет, во 2 группе $41,4 \pm 2,1$ года и в 3 группе $48,9 \pm 1,7$ лет. У здоровых доноров средний возраст соответствовал $44,8 \pm 1,3$ лет.

Распределение больных по возрасту и полу в клинических группах представлено в таблице 2.2. В 1 группе преобладали мужчины в среднем возрасте (40%), во 2 группе - женщины в молодом возрасте (31,25%), в 3 группе – женщины в среднем возрастном периоде (36,4%) (таблица 2.2). Резко выраженного преобладания по числу мужчин или женщин определенного возраста не наблюдалось.

Таблица 2.2 – Распределение больных по возрасту и полу в клинических группах

Группа	Молодой возраст		Средний возраст	
	Абс.	%	Абс.	%
1 группа (гингивит):	19:	47,5:	21:	52,5:
-мужчины (n=27)	11	27,5	16	40,0
-женщины (n=13)	8	20,0	5	12,5
Всего	40 (100%)			
2 группа (ХГП ЛСТ):	18:	56,25:	14:	43,75:
-мужчины (n=14)	8	25,0	6	18,75
-женщины (n=18)	10	31,25	8	25,0
Всего	32 (100%)			
3 группа (ХГП ССТ):	14:	42,4:	19:	57,6:
-мужчины (n=13)	6	18,2	7	21,2
-женщины (n=20)	8	24,2	12	36,4
Всего	33 (100%)			
Здоровые доноры:	16:	51,6:	15:	48,4:
-мужчины (n=15)	8	25,8	7	22,6
-женщины (n=16)	8	25,8	8	25,8
Всего	31 (100%)			
p	p ₁₋₂ =0,09 p ₁₋₃ =0,15 p ₂₋₃ =0,35			

Частота сопутствующей патологии отражена в таблице 2.3. Сопутствующая патология была редкой. Чаще всего встречалась патология ЖКТ в 1 группе (15%). Во всех группах число пациентов с коморбидной патологией не превышало 15%.

Все пациенты 1, 2 и 3 группы обратились к стоматологу впервые, предварительного специального длительного лечения не получали. Диагноз гингивита или ХГП легкой и средней степени тяжести им был поставлен впервые. Несмотря на это обстоятельство, пациенты в течение предшествующих 12 месяцев отмечали жалобы на кровоточивость и болезненность десен, покраснение и припухлость десен.

Таблица 2.3 – Частота сопутствующей патологии в клинической группе

Сопутствующая патология	1 группа (гингивит) (n=40)	2 группа (ХГП ЛСТ) (n=32)	3 группа (ХГП ССТ) (n=33)	p
Заболевания сердечно-сосудистой системы	5 (12,5%)	3 (9,4%)	4 (12,1%)	P1-2, P1-3, P2-3>0,05
Патология желудка, 12-перстной кишки, толстой кишки	6 (15%)	7 (21,9%)	5 (15,2%)	P1-2, P1-3, P2-3>0,05
Заболевания дыхательной системы	2 (5%)	1 (3,1%)	3 (9%)	P1-2, P1-3, P2-3>0,05
Эндокринные расстройства	2 (5%)	4 (12,5%)	7 (21,2%)	P1-2, P1-3, P2-3>0,05
Лор-патология	1 (2,5%)	-	3 (9%)	P1-3>0,05

2.3. Методы исследования

2.3.1. Оценка пародонтологического статуса

Индекс гигиены по Федорову Ю.А.- Володкиной В.В.

При определении индекса гигиены окрашивают губную поверхность шести нижних передних зубов йод-йодидно-калиевым раствором. Проводят количественную оценку по пятибалльной системе по общепринятой методике. Разделив сумму баллов на число обследованных зубов, получают индекс гигиены.

Качество гигиены полости рта оценивают следующим образом:

хорошая гигиена - индекс 1,1-1,5 балла;

удовлетворительный уровень - индекс 1,6-2,0 балла;

неудовлетворительный уровень - индекс 2,1-2,5 балла;

плохой уровень – индекс 2,6-3,4 балла;

очень плохой уровень гигиены – индекс 3,5-5,0 баллов.

Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА)

При определении индекса РМА на 28 зубах (n) оценивают воспаление отдельного десневого сосочка в 1 балл, маргинальной части десны в 2 балла и воспаление альвеолярной десны в 3 балла. Общий индекс РМА затем выражается в процентах по формуле: $РМА = (\text{сумма баллов} / 3n) * 100\%$

При значении индекса РМА до 30% степень тяжести оценивается как легкая, от 30 до 60% - средней тяжести, и свыше 60% - тяжелая форма.

Индекс кровоточивости Мюллемана

Индекс кровоточивости Мюллеманна (Muhlemann Н.Р., 1971) в модификации Коуэлл (Cowel С.Р., 1975) использовали для оценки кровоточивости десен. Индекс определяли в области 6 зубов: 16, 12, 24, 32, 36, 44. Состояние десен изучали с помощью пуговчатого зонда или специально затупленного зонда. Кончик зонда без давления прижимали к стене бороздки и медленно проводили по медиальной и дистальной стороне зубов. Интенсивность кровоточивости оценивали по следующей шкале: 0 баллов - кровоточивость при зондировании отсутствует; 1 балл - кровоточивость появляется не раньше, чем через 30 с; 2 балла - кровоточивость появляется или сразу после зондовой пробы или в пределах 30 с. 3 балла - пациент отмечает кровоточивость десен при приеме пищи или при чистке зубов. Далее сумму показателей в области каждого зуба складывали и делили на количество исследуемых зубов.

Оценка степени подвижности зубов

Оценку подвижности зубов осуществляли по шкале Миллера (Miller) по модификации Fleszar Т.Т.: 0- устойчивый зуб, имеется только физиологическая подвижность; 1 балл - смещение зуба относительно

вертикальной оси несколько больше, но не превышает 1 мм; 2 балла - зуб смещается на 1-2 мм в щечно-язычном направлении, функция не нарушена; 3 балла - подвижность резко выражена, при этом зуб движется не только в щечно-язычном направлении, но и по вертикали, функция его нарушена.

Определение глубины пародонтальных карманов

Изучение метрических параметров десны и пародонтальных карманов проводили с использованием градуированного пародонтального зонда.

Определение величины потери зубодесневого прикрепления

Замеры уровней рецессии десны и глубины десневых карманов замерялись вокруг каждого исследуемого зуба в 6 точках (в 3-х точках на вестибулярной поверхности и в 3-х точках - на оральной).

Оценка рентгенологического индекса Фукса

Рентгенологический индекс Фукса относится к необратимым индексам и служит для определения степени атрофии альвеолярного отростка. Балльные оценки индекса следующие:

- 4 балла – отсутствие резорбции альвеолярного отростка;
- 3 балла – резорбция кости на 1/3 длины корня (I степень атрофии);
- 2 балла – резорбция до 2/3 длины корня (II степень атрофии);
- 1 балл – резорбция более 2/3 длины корня (III степень атрофии);
- 0 баллов – отсутствие зуба, вызванное патологией пародонта.

Расчет индекса Фукса проводили по формуле:

$$(n \times 0) + (n \times 1) + (n \times 2) + (n \times 3) + (n \times 4),$$

где n - количество зубов.

Полученный показатель представлял собой дробное число от 0 до 1. Индекс Фукса равен 0, если резорбция костной ткани межальвеолярной перегородки достигает верхушки корня зуба, 0,25 - резорбция костной ткани

более 2/3 длины корня, 0,5 - резорбция костной ткани от 1/3 до 2/3 длины корня, 0,7 - резорбция костной ткани до 1/3 длины корня, 1 указывает на отсутствие убыли костной ткани межальвеолярных перегородок.

Степень проявления патологии тем выше, чем более индекс приближается к 0.

2.3.2. Лабораторные исследования

Десневую жидкость из десневой борозды или пародонтального кармана у пациентов собирали по методу Чукаевой Н.А. (1990). Первоначально обследуемый участок очищали от налета и высушивали ватными тампонами. Для забора десневой жидкости использовали шприц-тюбик, герметично соединенный с иглой, зашлифованной и закругленной на конце. В шприц набирали 0,1 мл раствора Хенкса. Закругленную иглу с осторожностью, чтобы не повредить десну и не допустить кровотечения, вводили в десневую борозду, выпускали каплю раствора Хенкса, после чего иглу прижимали к десневой стенке борозды или пародонтального кармана. Далее, проводя иглой вдоль стенки, аспирировали в шприц-тюбик содержимое. Полученную жидкость вносили в пробирку типа Эппендорф 2,0 мл с предварительно набранным раствором Хенкса в объеме 0,3 мл. Десневую жидкость забирали в области 3-4 зубов.

Цитокины в десневой жидкости определяли методом иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител.

При определении ИЛ-1 β в биологических жидкостях использовали диагностический набор «ИЛ-1 β -ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). ИЛ-6 оценивали при помощи диагностического набора «ИЛ-6-ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Уровень ФНО- α изучали, применяя диагностический набор «ФНО-ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Концентрацию остеотропных медиаторов в биологических жидкостях определяли иммуноферментным методом: концентрацию лиганд растворимого активатора фактора нуклеации каппа В (sRANKL) с помощью диагностикумов Ampli-sRANKL (Biomedica, Vienna, Austria) и остеопротегерина набором Osteoprotegerin (Biomedica, Австрия).

2.4. Статистическая обработка результатов исследования

Количественные показатели представляли в виде средних величин, ошибки средней величины, медианы и межквартильного диапазона. Различие средних величин между независимыми группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. В работе использовали метод частотного анализа. При сравнении дискретных переменных (качественных показателей) и анализе их сопряжения использовался критерий χ^2 Пирсона с поправкой Мантеля-Хэнзеля на правдоподобие (M-L Chi-square), поправкой Йетса (Yates) на непрерывность. При сравнении долей в малых выборках применяли критерий Фишера (Fisher's exact test). Во всех процедурах статистического анализа рассчитывали достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости принимался, равным 0,05.

При корреляционном анализе применяли коэффициент корреляции Пирсона с оценкой доверительной вероятности связи.

При определении порогового значения, соответствующего высокому риску развития неблагоприятного течения заболевания (диагностического порогу маркера), нами был использован ROC анализ.

Многофакторную модель строили на основе метода логистической регрессии, коэффициенты для которой рассчитывали способом Ньютона.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 12,0 (StatSoft, США).

ГЛАВА 3

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ОСТЕОТРОПНЫХ МЕДИАТОРОВ ДЛЯ РАЗВИТИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА И РАЗВИТИЯ ОСТЕОДЕСТРУКТИВНОГО КОМПОНЕНТА (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

3.1. Характеристика пародонтального статуса в клинических группах

На первом этапе у пациентов клинических групп, страдающих катаральным и язвенным гингивитом (1 группа), ХГП легкой (2 группа) и средней (3 группа) степени тяжести были рассчитаны средние величины обратимых пародонтальных индексов (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Средние величины обратимых пародонтальных индексов у пациентов клинических групп

Показатель	1 группа (гингивит) (n=40)	2 группа (ХГП ЛСТ) (n=32)	3 группа (ХГП ССТ) (n=33)	p
ИГ по Федорову Ю.А.- Володкиной В.В.	2,3±0,21	2,8±0,19	3,4±0,25	p ₁₋₂ =0,04 p ₁₋₃ =0,01 p ₂₋₃ =0,05
РМА	35,1±2,1	44,7±3,5	56,9±4,7	p ₁₋₂ =0,03 p ₁₋₃ =0,02 p ₂₋₃ =0,01
Индекс кровоточивости Мюллемана	1,7±0,11	2,3±0,17	2,8±0,20	p ₁₋₂ =0,03 p ₁₋₃ =0,003 p ₂₋₃ =0,04

При ХГП легкой и средней степени тяжести индексы гигиены, гингивита РМА и кровоточивости Мюллемана были статистически значимо выше ($p < 0,05$), что свидетельствовало о более выраженных симптомах воспаления и кровоточивости десны. По сравнению с 1 группой во 2 группе

индекс гигиены возрос на 22% ($p=0,04$), а в 3 группе на 48% ($p=0,01$), индекс гингивита – на 27% ($p=0,03$) и 62% ($p=0,02$), соответственно. Индекс кровоточивости по 2 и 3 группам превосходил аналогичный показатель в 1 группе на 35% (0,03%) и 65% ($p=0,003$), соответственно. При ХГП средней степени тяжести по сравнению с легкой степенью изучаемые обратимые пародонтальные индексы были статистически значимо выше: индекс гигиены на 21% ($p=0,05$), индекс гингивита РМА на 27% ($p=0,01$) и индекс кровоточивости десен на 22% ($p=0,04$).

Частотный анализ распределения пациентов с различным уровнем гигиены при оценке соответствующего индекса по Федорову Ю.А.-Володкиной В.В. позволил выявить, что удовлетворительный уровень гигиены отмечали в 1 группе у 12 (30%) и во 2 группе у 2 (6,3%) пациентов, неудовлетворительный уровень чаще всего наблюдали в 1 группе у 21 (52,5%), а во 2 и 3 группах у 13 (40,6%) и 11 (33%) человек. Плохая гигиена чаще отмечалась во 2 (53,1%, $n=17$) и 3 (57,6%, $n=19$) группах, а в 1 группе – реже (17,5%, $n=7$). Очень плохой уровень гигиены имел место только в 3 группе у 3 (9,1%) пациентов (рисунок 3.1).

Таким образом, среди трех групп наихудший уровень гигиены наблюдался в 3 группе, что отразилось и на повышении средней величины индекса гигиены по сравнению с другими группами и на результатах частотного анализа.

Степень тяжести гингивита и локализацию зоны воспаления десны оценивали по РМА индексу. Легкая степень тяжести гингивита чаще встречалась в 1 группе ($n=32$, 80%) и в единичных наблюдениях в 3 группе ($n=2$, 6,1%). Во 2 группе легкая степень воспаления десны имела место в трети случаев ($n=12$, 37,5%). Средняя степень тяжести гингивита превалировала среди пациентов 3 группы ($n=27$, 81,8%), часто наблюдалась во 2 группе ($n=19$, 59,4%) и редко в 1 группе ($n=8$, 20%). Тяжелая степень

гингивита с воспалением маргинально и альвеолярной десны отмечалась редко в 3 группе (n=4, 12,1%) и у 1 (3,1%) человека во 2 группе (рисунок 3.2).

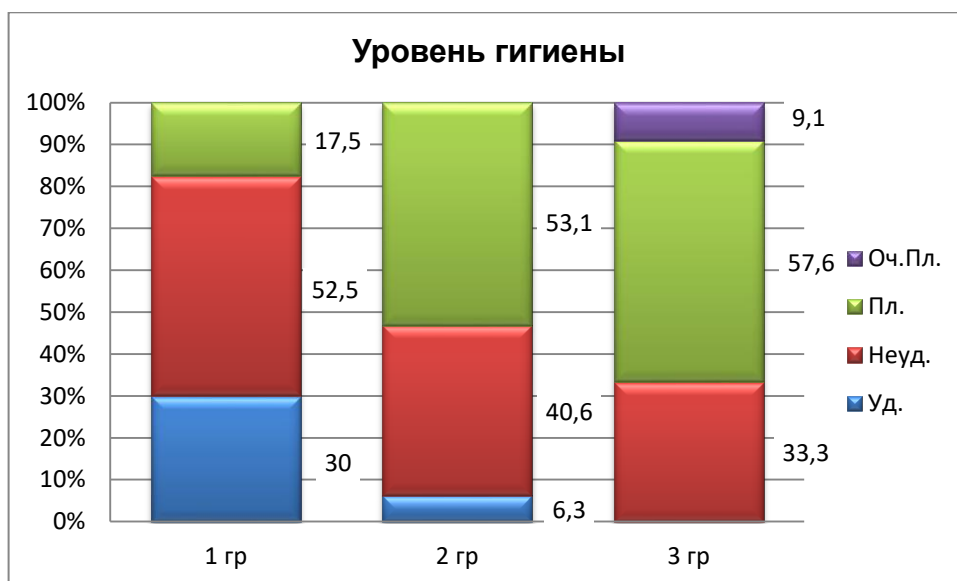


Рисунок 3.1 – Распределение пациентов клинических групп в зависимости от уровня гигиены

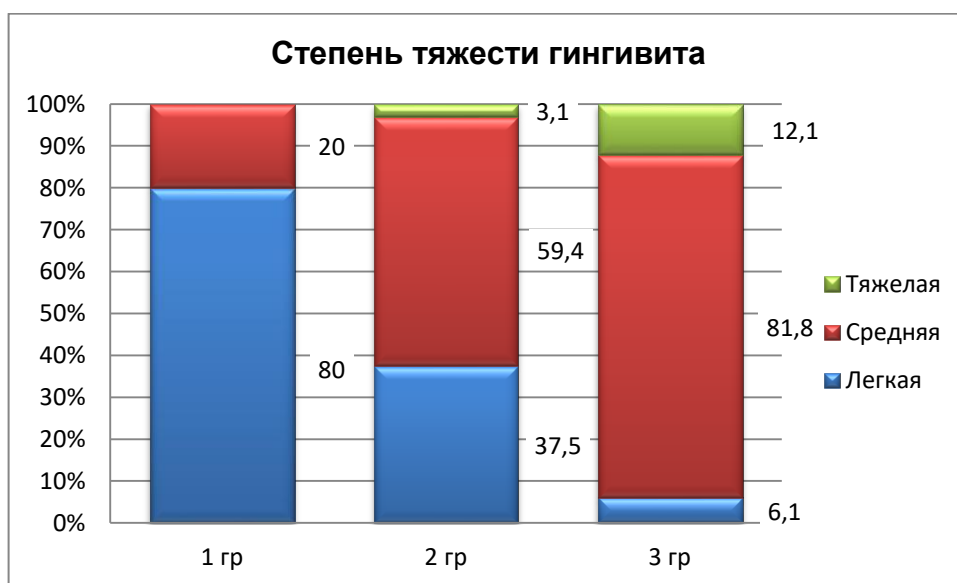


Рисунок 3.2 – Распределение пациентов клинических групп в зависимости от степени тяжести гингивита

Распределение пациентов клинических групп в зависимости от выраженности кровоточивости десен отражено на рисунке 3.3. Если в 1 группе присутствовали только оценки симптома кровоточивости десен в 1

(35%) и 2 балла (65%), то при ХГП во 2 и 3 группе присутствие спонтанной кровоточивости десен (3 балла) в трети наблюдений (34,4%) и в 69,9%, соответственно, свидетельствовало о повышении выраженности данного симптома.

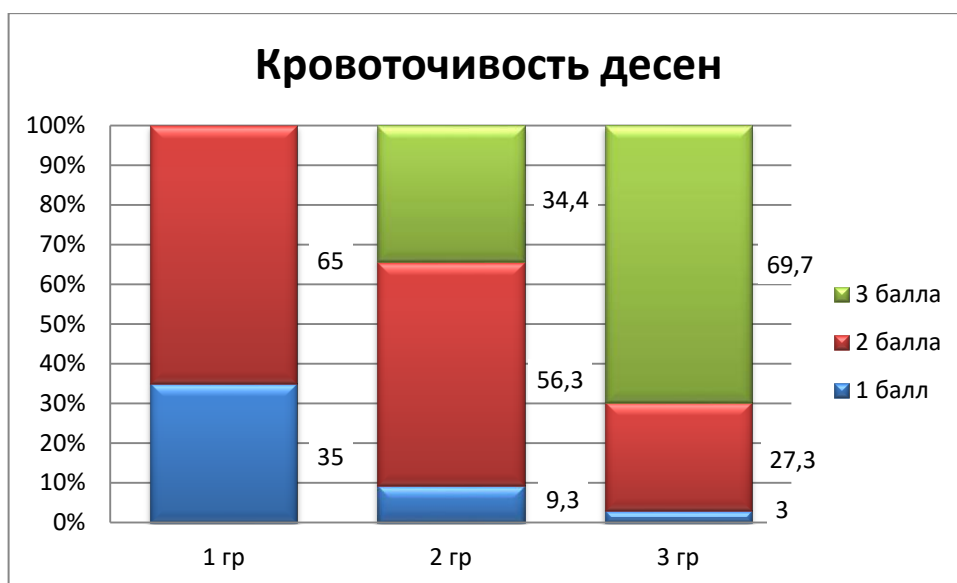


Рисунок 3.3 – Распределение пациентов клинических групп в зависимости от выраженности кровоточивости десен

Далее у пациентов были определены индексы, отражающие тяжесть деструктивного поражения пародонта. Подвижность зубов в 1 и 2 группах отсутствовала. В 3 группе I степень подвижности зубов имела место в 39% (n=13), а II степень в 61% (n=19).

Глубина пародонтальных карманов в числе других системообразующих факторов позволила разделить пациентов на две группы по степени тяжести заболевания (таблица 3.2). В 1 группе пародонтальные карманы отсутствовали. Во 2 группе средняя величина составила $3,4 \pm 0,1$ мм (медиана 3,3 мм) и варьировала от 2,1 до 3,8 мм. В 3 группе в среднем пародонтальные карманы имели глубину $5,2 \pm 0,2$ мм (медиана 5,4 мм) и колебались от 4,2 мм до 5,9 мм. Различие глубины пародонтальных карманов во 2 и 3 группах было статистически значимым ($p_{2-3}=0,007$).

Таблица 3.2 – Глубина пародонтальных карманов (ПК) у пациентов клинических групп

Группа	ПК,мм [M±m]	Me	[25; 75]	[min-max]
1 (гингивит) (n=40)	-	-	-	-
2 (ХГП ЛСТ) (n=32)	3,4±0,1	3,3	[3,0-3,6]	[2,1-3,8]
3 (ХГП ССТ) (n=33)	5,2±0,2	5,4	[4,9-5,7]	[4,2-5,9]
p	p ₂₋₃ =0,007			

Величина потери зубодесневого прикрепления учитывает не только глубину пародонтальных карманов, но и рецессию десны, поэтому в большем объеме характеризует ослабление удерживающей функции пародонта (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Величина потери зубодесневого прикрепления у пациентов клинических групп

Группа	Величина потери зубодесневого прикрепления, мм [M±m]	Me	[25; 75]	[min-max]
1 (гингивит) (n=40)	-	-	-	-
2 (ХГП ЛСТ) (n=32)	4,3±0,4	4,1	[3,6-4,7]	[2,7-5,2]
3 (ХГП ССТ) (n=33)	6,3±0,7	6,2	[5,7-6,8]	[5,5-7,2]
p	p ₂₋₃ =0,005			

Во 2 группе в среднем величина потери зубодесневого прикрепления составила $4,3 \pm 0,4$ мм (медиана 4,1 мм), а в 3 группе была на 47% выше ($p_{2-3}=0,005$) и соответствовала $6,3 \pm 0,7$ мм (медиана 6,2 мм).

У больных ХГП ключевым диагностическим мероприятием для уточнения развития заболевания и его степени тяжести является рентгенологическое исследование. У пациентов клинических групп была определена величина рентгенологического индекса Фукса как необратимого пародонтального индекса, отражающего степень атрофии альвеолярного отростка (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Величина рентгенологического индекса Фукса у пациентов клинических групп

Группа	Рентгенологический индекс Фукса [M±m]	Me	[25; 75]	[min-max]
1 (гингивит) (n=40)	1,0±0,0	1,0	-	-
2 (ХГП ЛСТ) (n=32)	0,74±0,04	0,72	[0,67-0,78]	[0,57-0,88]
3 (ХГП ССТ) (n=33)	0,52±0,03	0,55	[0,44-0,63]	[0,26-0,64]
p	$p_{1-2}=0,05$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,02$			

В результате было установлено, что остеодеструктивные изменения в 1 группе отсутствовали, рентгенологический индекс Фукса у всех пациентов этой группы был равен 1,0. Во 2 группе рентгенологический индекс Фукса в среднем составил $0,74 \pm 0,04$, имела место резорбция межальвеолярных перегородок относительно длины корня зуба. В 3 группе остеодеструктивные изменения усиливались и рентгенологический индекс Фукса статистически значимо ($p_{2-3}=0,02$) снижался до $0,52 \pm 0,03$.

Таким образом, с помощью стоматологических индексов у пациентов трех клинических групп была дана характеристика пародонтального статуса. В результате было установлено, что воспалительные изменения десны, зубные бляшки наблюдались в трех клинических группах с усилением воспалительного компонента с 1 до 3 группы. Деструкция пародонта с формированием карманов имела место во 2 и 3 группах, но остеодеструктивный компонент отмечался только у пациентов 3 группы.

3.2. Воспалительные и остеотропные медиаторы в десневой жидкости и экссудате пародонтальных карманов у пациентов клинических групп

На первом этапе исследования были сформированы три группы пациентов, у которых прослеживалась последовательная динамика развития патологии: «воспаление десны → деструкция пародонта → остеодеструкция». У пациентов клинических групп были исследованы местно в биологических жидкостях провоспалительные и остеотропные медиаторы. С одной стороны, с целью уточнения патогенетической значимости, а с другой, для изучения прогностической роли исследуемых биологически активных веществ для формирования группы высокого риска по развитию остеодеструктивного компонента при воспалительных изменениях пародонта.

Провоспалительный цитокин ИЛ-1 β , секретирующийся лимфоцитами, моноцитами, провоцирует повреждение сосудистой стенки микрососудов в ткани, угнетая их трофику, активирует литический потенциал остеокластов, обуславливает агрессивные протеолитические химические реакции в ткани, что по совокупности способствует развитию как воспалительных, так и деструктивных изменений в пародонте (Kaushik R. et al., 2011; Ertugrul A. et al., 2013). В таблице 3.5. представлены средние величины концентрации ИЛ-1 β в десневой жидкости у здоровых доноров и пациентов с катаральным и

язвенным гингивитом (1 группа), а также в содержимом пародонтальных карманов у больных ХГП во 2 и 3 группах.

В десневой жидкости здоровых доноров концентрация ИЛ-1 β составила 113,3 \pm 4,43 пг/мл. У пациентов 1 группы концентрация ИЛ-1 β статистически значимо повышалась на 46% (p=0,047) и соответствовала 150,8 \pm 3,74 пг/мл.

Таблица 3.5 – Концентрация ИЛ-1 β в десневой жидкости и жидкости ПК у пациентов клинических групп и здоровых доноров

Группа	ИЛ-1 β , пг/мл [M \pm m]	p		
		1	2	3
1 (гингивит) (n=40)	150,8 \pm 3,74			
2 (ХГП ЛСТ) (n=32)	194,2 \pm 7,45	<0,001		
3 (ХГП ССТ) (n=33)	277,5 \pm 16,18	<0,001	<0,001	
Здоровые доноры (n=31)	113,3 \pm 4,43	0,047	<0,001	<0,001

У пациентов 2 группы концентрация ИЛ-1 β в содержимом пародонтальных карманов (194,2 \pm 7,45 пг/мл) возросла по сравнению со здоровыми донорами на 71% (p<0,001), а в отличие от аналогичного показателя в 1 группе на 29% (p<0,001). В 3 группе концентрация ИЛ-1 β в содержимом пародонтальных карманов имела наиболее высокое значение (277,5 \pm 16,18 пг/мл) и возрастала по сравнению со здоровыми донорами в 2,4 раза (p<0,001), 1 группой на 84% (p<0,001) и 2 группой на 43% (p<0,001). Таким образом, по мере усиления воспалительных изменений в пародонте и развитии остеодеструктивных процессов у пациентов в экссудате пародонтальных карманов концентрация ИЛ-1 β прогрессивно возрастала (рисунок 3.4).

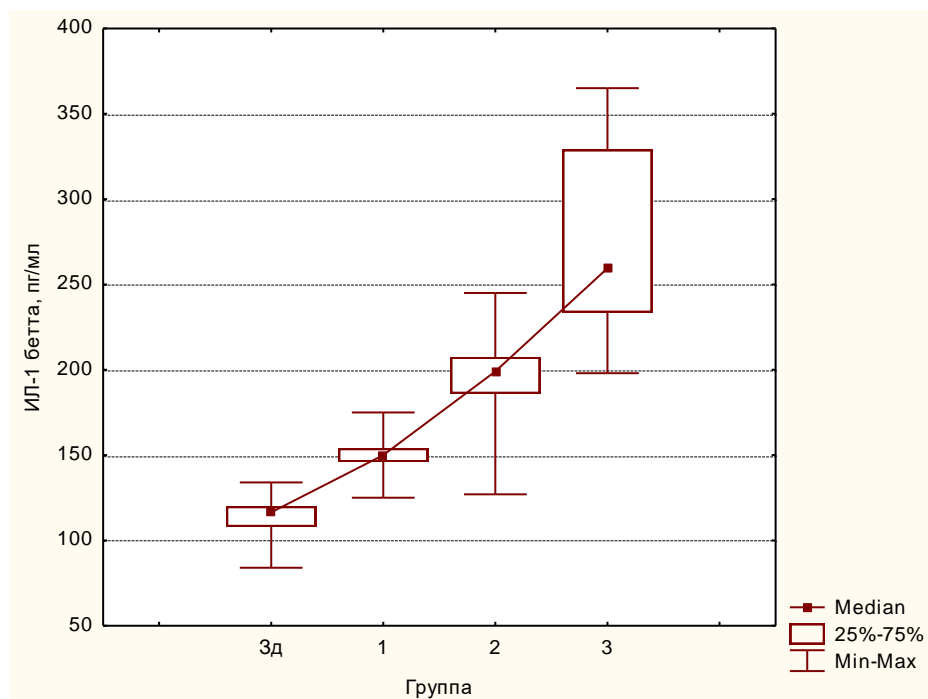


Рисунок 3.4 – Медиана (Median), межквартильный интервал (25%-75%) и размах значений (Min-Max) концентрации ИЛ-1 β в десневой жидкости здоровых доноров (Зд), пациентов 1 группы и содержанием пародонтальных карманов во 2 и 3 группах. Сплошная линия – тренд изменения медианы в группах

Интерлейкин-6 относится к провоспалительным медиаторам, потенцирующим воспалительные и деструктивные изменения в пародонтальном комплексе (Moller B. et al., 2006). Концентрация ИЛ-6 в десневой жидкости и жидкости ПК у пациентов клинических групп и здоровых доноров представлена в таблице 3.6 и иллюстрирована на рисунке 3.5.

У пациентов 1 группы концентрация ИЛ-6 в десневой жидкости ($2,11 \pm 0,08$ пг/мл) достоверно не отличалась ($p=0,99$) от аналогичного показателя у здоровых доноров ($2,02 \pm 0,1$ пг/мл). Между тем, во 2 группе произошло выраженное повышение ($p < 0,001$) концентрации в содержимом пародонтальных карманов в 3 раза до $6,4 \pm 0,19$ пг/мл и в 3 группе в 3,6 раза до $7,7 \pm 0,29$ пг/мл.

Таблица 3.6 – Концентрация ИЛ-6 в десневой жидкости и жидкости ПК у пациентов клинических групп и здоровых доноров

Группа	ИЛ-6, пг/мл [M±m]	p		
		1	2	3
1 (гингивит) (n=40)	2,11±0,08			
2 (ХГП ЛСТ) (n=32)	6,4±0,19	<0,001		
3 (ХГП ССТ) (n=33)	7,7±0,29	<0,001	<0,001	
Здоровые доноры (n=31)	2,02±0,1	0,99	<0,001	<0,001

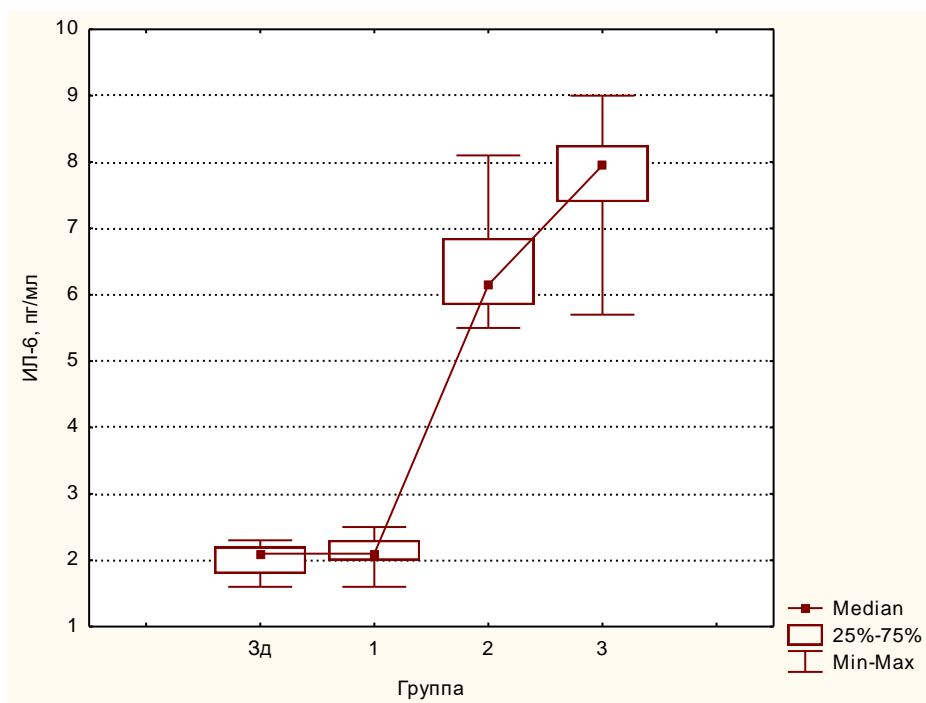


Рисунок 3.5 – Медиана (Median), межквартильный интервал (25%-75%) и размах значений (Min-Max) концентрации ИЛ-6 в десневой жидкости здоровых доноров (Зд), пациентов 1 группы и содержанием пародонтальных карманов во 2 и 3 группах. Сплошная линия – тренд изменения медианы в группах

Таким образом, при воспалительных изменениях десен концентрация провоспалительного медиатора ИЛ-6 в десневой жидкости не изменялась,

повышаясь только при формировании деструктивных изменениях пародонта при ХГП легкой и средней степени тяжести.

Центральную роль в прогрессировании воспалительно-деструктивных изменений в пародонте играет ФНО- α . ФНО- α при прямом воздействии на остеокласты, а также при опосредованном воздействии на макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF) участвует в остеокластогенезе (Jules J. et al., 2014). При гистологическом исследовании рецепторы к ФНО- α были обнаружены на эпителиоцитах десневого желобка, макрофагах, моноцитах и фибробластах (Tervahartiala T. et al., 2001). ФНО- α запускает целый комплекс цитокиновых и клеточно-опосредованных иммунных реакций, поддерживающих воспалительный процесс в тканях.

У здоровых доноров в жидкости десневого желобка концентрация ФНО- α составила $25,2 \pm 3,89$ пг/мл (таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Концентрация ФНО- α в десневой жидкости и жидкости ПК у пациентов клинических групп и здоровых доноров

Группа	ФНО- α , пг/мл [M \pm m]	p		
		1	2	3
1 (гингивит) (n=40)	40,7 \pm 1,43			
2 (ХГП ЛСТ) (n=32)	54,6 \pm 3,65	0,026		
3 (ХГП ССТ) (n=33)	86,3 \pm 4,56	<0,001	<0,001	
Здоровые доноры (n=31)	25,2 \pm 3,89	0,029	<0,001	<0,001

У пациентов 1 группы концентрация ФНО- α статистически значимо повышалась на 62% (p=0,029) и соответствовала $40,7 \pm 1,43$ пг/мл. Во 2 группе концентрация ФНО- α в содержимом пародонтальных карманов ($54,6 \pm 3,65$ пг/мл) возросла по сравнению со здоровыми донорами в 2,2 раза (p<0,001), а в отличие от аналогичного показателя в 1 группе на 34% (p<0,001). В 3 группе концентрация ФНО- α в содержимом пародонтальных карманов имела

наиболее высокое значение ($86,3 \pm 4,56$ пг/мл) и возрастала по сравнению со здоровыми донорами в 3,4 раза ($p < 0,001$), 1 группой в 2,1 раза ($p < 0,001$) и 2 группой на 58% ($p < 0,001$). Таким образом, по мере усиления воспалительных изменений в пародонте и развитии остеодеструктивных процессов у пациентов в экссудате пародонтальных карманов концентрация ФНО- α прогрессивно возрастала (рисунок 3.6). ФНО- α , как и ИЛ-1 β , накапливаясь локально в тканевом экссудате, выполняли роль как провоспалительного, так и остеотропного медиаторов, поскольку повышались как при усилении воспалительных изменений в пародонте, так и при формировании остеодеструктивных процессов.

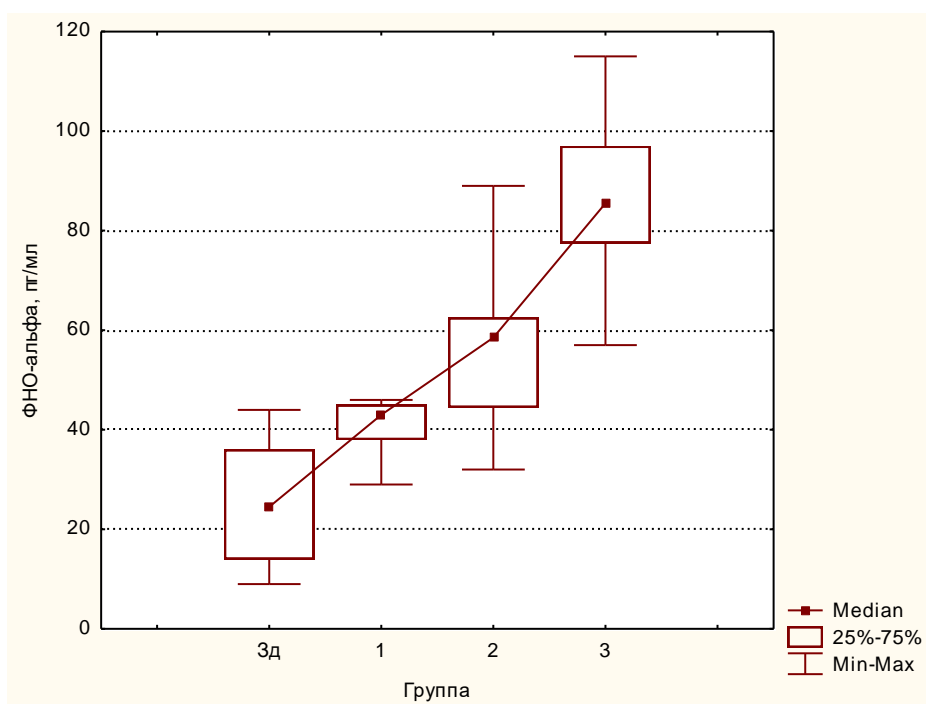


Рисунок 3.6 – Медиана (Median), межквартильный интервал (25%-75%) и размах значений (Min-Max) концентрации ФНО- α в десневой жидкости здоровых доноров (Зд), пациентов 1 группы и содержанием пародонтальных карманов во 2 и 3 группах. Сплошная линия – тренд изменения медианы в группах

Местный остеолитический потенциал в тканях пародонта характеризовали по концентрации в десневой жидкости остеопротегерина (таблица 3.8) и sRANKL, относящихся к членам семейства ФНО- α (таблица 3.9). sRANKL относится к растворимым компонентам, который продуцируют Т- и В-лимфоциты, а также остеобласты (Mogi M. et al., 2004). sRANKL связывается с рецептором RANK на мембране остеокластов, вызывая их активацию и запуская остеолитические процессы. Остеопротегерин относится к растворимым белкам, который связывает также растворимый sRANKL, играя роль своеобразной «ловушки». В результате sRANKL не связывается с рецепторами RANK на мембране остеокластов и они не активируются. Таким образом, остеопротегерин профилактирует избыточную активацию остеокластов. Пародонтопатогенные бактерии, а также продукты их жизнедеятельности стимулируют Т- и В-лимфоциты к секреции RANKL. В связи с этим, на остеопротегерин возлагается функция сдерживания активации остеолитических процессов.

Концентрация ОПГ в десневой жидкости и жидкости ПК у пациентов клинических групп и здоровых доноров представлена в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Концентрация ОПГ в десневой жидкости и жидкости ПК у пациентов клинических групп и здоровых доноров

Группа	ОПГ, пг/мл [M \pm m]	p		
		1	2	3
1 (гингивит) (n=40)	472,9 \pm 8,36			
2 (ХГП ЛСТ) (n=32)	402,3 \pm 9,99	0,02		
3 (ХГП ССТ) (n=33)	199,8 \pm 4,56	<0,001	<0,001	
Здоровые доноры (n=31)	483,5 \pm 8,19	0,84	<0,001	<0,001

У здоровых доноров в десневой жидкости в среднем содержание остеопротегерина составило 483,5 \pm 8,19 пг/мл, медиана была 490 пг/мл,

межквартильный интервал от 476 до 504 пг/мл (рисунок 3.7). У пациентов с гингивитом содержание остеопротегерина в десневой жидкости не изменялось ($p=0,84$) и соответствовало $472,9 \pm 8,36$ пг/мл. При формировании ХГП легкой степени тяжести концентрация остеопротегерина снижалась незначительно: по сравнению со здоровыми донорами на 17% ($p<0,001$), а в отличие от 1 группы на 15% ($p=0,02$). Выраженное снижение концентрации остеопротегерина в содержимом пародонтальных карманов произошло у пациентов 3 группы: по сравнению со здоровыми донорами на 59% ($p<0,001$), а в отличие от 1 группы на 58% ($p<0,001$) и 2 группы на 50% ($p<0,001$). Поскольку остеопротегерин синтезируется остеобластами, то при ХГП средней степени тяжести можно говорить о снижении функциональной активности остеобластов.

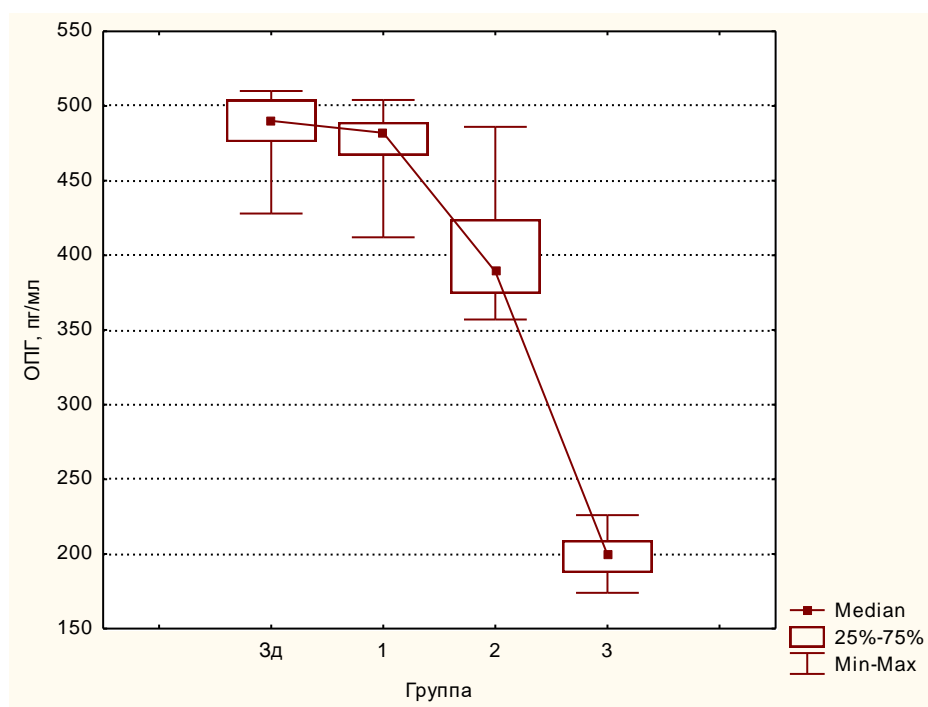


Рисунок 3.7 – Медиана (Median), межквартильный интервал (25%-75%) и размах значений (Min-Max) концентрации остеопротегерина (ОПГ) в десневой жидкости здоровых доноров (Зд), пациентов 1 группы и содержимом пародонтальных карманов во 2 и 3 группах. Сплошная линия – тренд изменения медианы в группах

Концентрация sRANKL в десневой жидкости и жидкости ПК у пациентов клинических групп и здоровых доноров дана в таблице 3.9. У здоровых доноров в десневой жидкости в среднем содержание sRANKL составило $8,9 \pm 0,23$ нг/мл, медиана была 8,9 нг/мл, межквартильный интервал от 8,5 до 9,2 нг/мл (рисунок 3.8). У пациентов с гингивитом по сравнению со здоровыми донорами содержание sRANKL в десневой жидкости повысилось на 27% ($p=0,003$). Между 1 и 2 группами различия между концентрацией sRANKL в десневом экссудате не наблюдалось ($p=0,40$). Резкий скачок концентрации sRANKL в содержимом пародонтальных карманов произошел в 3 группе ($31,9 \pm 0,78$ нг/мл): по сравнению со здоровыми донорами в 3,6 раза ($p<0,001$), а в отличие от 1 группы в 2,8 раза ($p<0,001$) и 2 группы в 2,6 раза ($p<0,001$).

Таблица 3.9 – Концентрация sRANKL в десневой жидкости и жидкости ПК у пациентов клинических групп и здоровых доноров

Группа	sRANKL, нг/мл [M±m]	p		
		1	2	3
1 (гингивит) (n=40)	$11,3 \pm 0,41$			
2 (ХГП ЛСТ) (n=32)	$12,3 \pm 0,11$	0,40		
3 (ХГП ССТ) (n=33)	$31,9 \pm 0,78$	<0,001	<0,001	
Здоровые доноры (n=31)	$8,9 \pm 0,23$	0,003	<0,001	<0,001

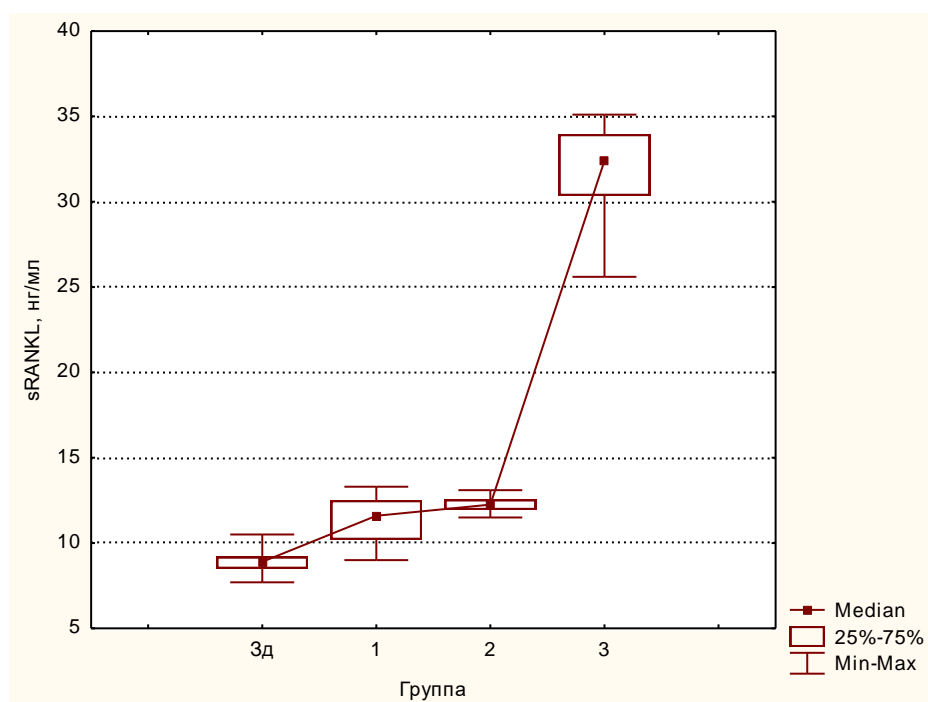


Рисунок 3.8 – Медиана (Median), межквартильный интервал (25%-75%) и размах значений (Min-Max) концентрации sRANKL в десневой жидкости здоровых доноров (Зд), пациентов 1 группы и содержимом пародонтальных карманов во 2 и 3 группах. Сплошная линия – тренд изменения медианы в группах

Таким образом, концентрация остеотропных медиаторов локально в тканевом экссудате изменялась раньше, чем формировалась остеодеструкция в пародонте. При гингивите в жидкости десневого желобка повышалось содержание sRANKL, а при ХГП легкой степени тяжести наблюдалось одновременное снижение остеопротегерина и повышение концентрации sRANKL в содержимом пародонтальных карманов. При ХГП средней степени тяжести формирование остеодеструктивных изменений сопровождалось резким снижением остеопротегерина и повышением концентрации sRANKL в содержимом пародонтальных карманов.

3.3. Сопряжение выраженности клинических симптомов и изменений провоспалительных и остеотропных медиаторов в жидкости десневого желобка у пациентов с гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести

Исследование связи провоспалительных и остеотропных медиаторов в жидкости десневого желобка у пациентов с гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести проводили путем корреляционного анализа.

Статистически значимая связь концентрации ИЛ-1 β в содержимом десневого желобка у пациентов клинических групп была выявлена с обратимыми пародонтальными индексами, характеризующими выраженность и локализацию воспалительных изменений в десне (таблица 3.10): с индексом гигиены ($R=0,57$; $p<0,0001$), индексом РМА ($R=0,74$; $p<0,0001$), индексом кровоточивости ($R=0,63$; $p<0,0001$).

На радиальной диаграмме иллюстрировано, что корреляционная связь концентрации ИЛ-1 β в десневой жидкости и индексами, характеризующими деструкцию в пародонте, была слабой с отсутствием достоверности взаимовлияния (рисунок 3.9).

Таблица 3.10 – Коэффициенты корреляции стоматологических индексов и концентрации ИЛ-1 β в содержимом десневого желобка у пациентов клинических групп

Показатель 1	Показатель 2	R	p
ИГ	ИЛ-1 β	0,57	<0,0001
РМА	ИЛ-1 β	0,74	<0,0001
Индекс кровоточивости	ИЛ-1 β	0,63	<0,0001
ПК	ИЛ-1 β	0,37	0,13
Величина потери зубодесневого прикрепления	ИЛ-1 β	0,45	0,06
Рентгенологический индекс Фукса	ИЛ-1 β	-0,25	0,24

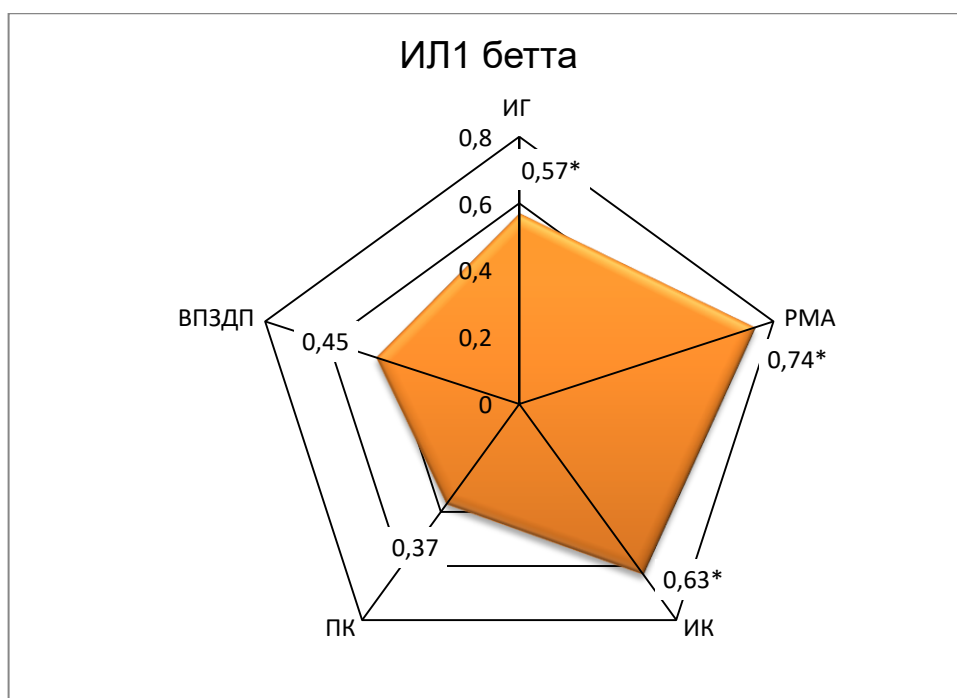


Рисунок 3.9 – Радіальна діаграма сили кореляційної зв'язи стоматологічних індексів і концентрації ІЛ-1 β в содержимом десневого желобка у пацієнтів з гінгівитом і ХГП легкої і середньої ступені тяжкості

По відношенню к ІЛ-6 в содержимом пародонтальних карманов була виявлена пряма статистически значима зв'язь з необратимими індексами – глибиною пародонтальних карманов ($R=0,48$; $p=0,039$), величиною потери зубодесневого прикрєплення ($R=0,53$; $p=0,024$). Взаємосв'язи з індексами, отражающими воспалительный компонент, и концентрацией ІЛ-6 в содержимом десневого желобка у пацієнтів клініческих груп не обнаружено (таблица 3.11, рисунок 3.10).

Наиболее широкий спектр кореляційних зв'язей с пародонтологіческими індексами был установлен для концентрации ФНО- α в содержимом десневого желобка (таблица 3.12) и ОПГ (таблица 3.13). Прямые кореляційні зв'язи концентрации ФНО- α в содержимом десневого желобка имели место как с індексами, отражающими выраженность воспаления, а также с індексами, характеризующими деструктивні змієнення в пародонте.

Таблица 3.11 – Коэффициенты корреляции стоматологических индексов и концентрации ИЛ-6 в содержимом десневого желобка у пациентов клинических групп

Показатель 1	Показатель 2	R	p
ИГ	ИЛ-6	0,27	0,43
РМА	ИЛ-6	0,37	0,25
Индекс кровоточивости	ИЛ-6	0,33	0,09
ПК	ИЛ-6	0,48	0,039
Величина потери зубодесневого прикрепления	ИЛ-6	0,53	0,024
Рентгенологический индекс Фукса	ИЛ-6	-0,35	0,13

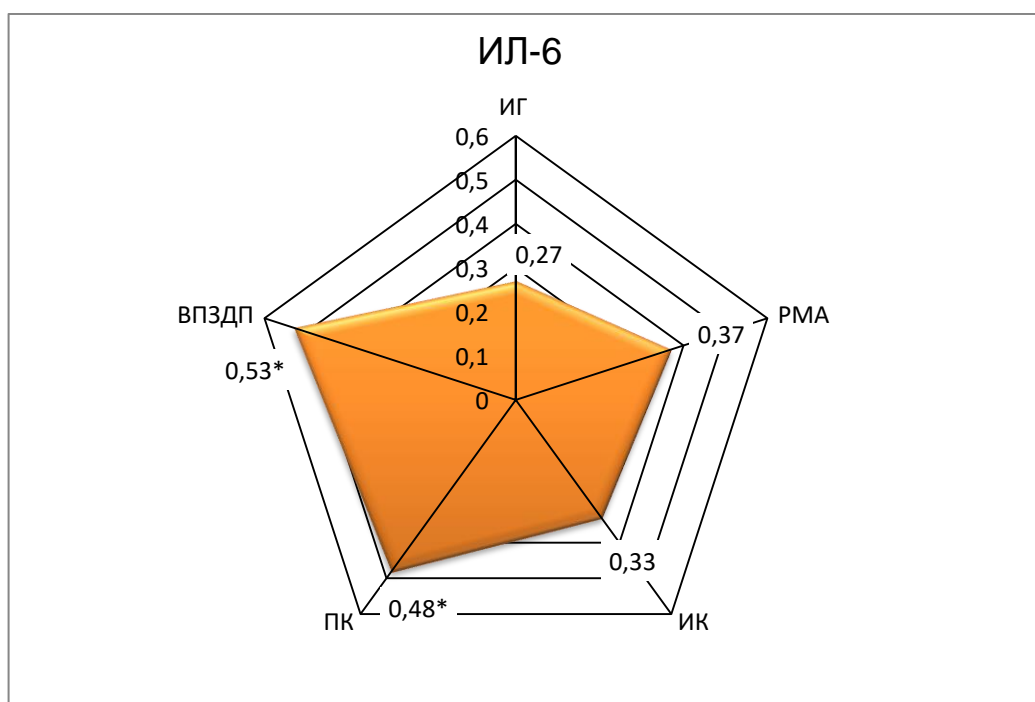


Рисунок 3.10 – Радиальная диаграмма силы корреляционной связи стоматологических индексов и концентрации ИЛ-6 в содержимом десневого желобка у пациентов с гингивитом и ХГП легкой и средней степени тяжести

Таблица 3.12 – Коэффициенты корреляции стоматологических индексов и концентрации ФНО- α в содержимом десневого желобка у пациентов клинических групп

Показатель 1	Показатель 2	R	p
ИГ	ФНО- α	0,42	0,52
РМА	ФНО- α	0,51	0,004
Индекс кровоточивости	ФНО- α	0,57	0,002
ПК	ФНО- α	0,79	<0,0001
Величина потери зубодесневого прикрепления	ФНО- α	0,83	<0,0001
Рентгенологический индекс Фукса	ФНО- α	-0,62	0,006

Таблица 3.13 – Коэффициенты корреляции стоматологических индексов и концентрации ОПГ в содержимом десневого желобка у пациентов клинических групп

Показатель 1	Показатель 2	R	p
ИГ	ОПГ	-0,36	0,08
РМА	ОПГ	-0,45	0,05
Индекс кровоточивости	ОПГ	-0,52	0,03
ПК	ОПГ	-0,57	0,004
Величина потери зубодесневого прикрепления	ОПГ	-0,64	<0,0001
Рентгенологический индекс Фукса	ОПГ	0,85	<0,0001

Несмотря на широкий спектр установленных взаимосвязей, наиболее тесная связь была установлена с необратимыми индексами – глубиной пародонтальных карманов ($R=0,79$; $p<0,0001$), величиной потери зубодесневого прикрепления ($R=0,83$; $p<0,0001$) (рисунок 3.11).

Для остеотропного медиатора остеопротегерина наиболее тесная обратная связь была установлена также с необратимыми индексами – глубиной пародонтальных карманов ($R=-0,57$; $p=0,004$), величиной потери зубодесневого прикрепления ($R=-0,64$; $p<0,0001$), рентгенологическим индексом Фукса ($R=0,85$; $p<0,0001$) (рисунок 3.12).

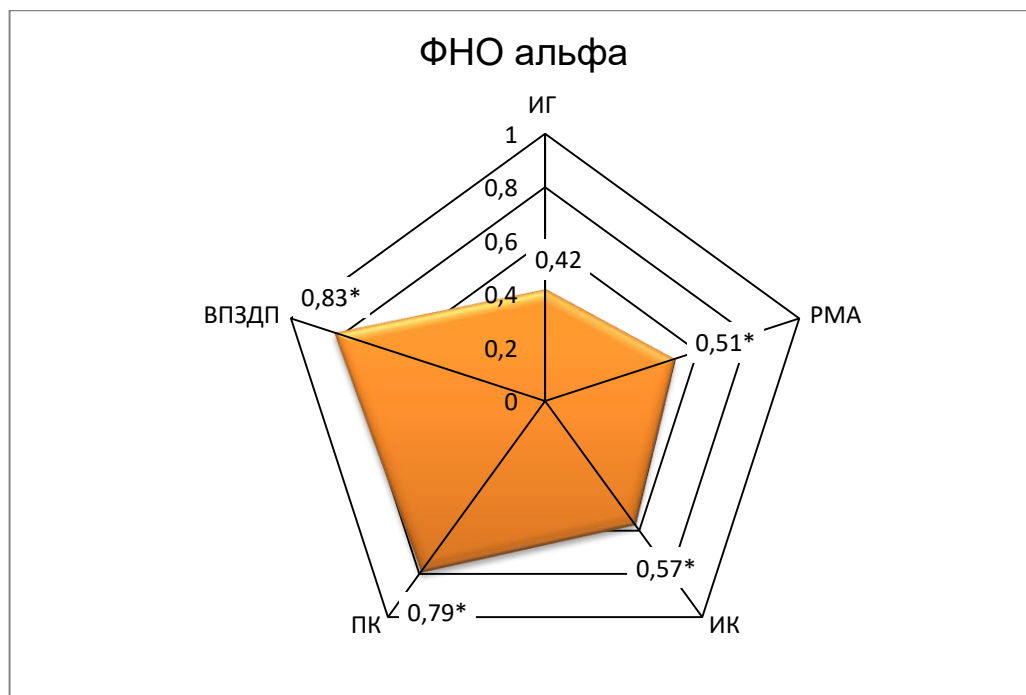


Рисунок 3.11 – Радіальна діаграма сили кореляційної зв'язи стоматологічних індексів і концентрації ФНО-α в содержимом десневого желобка у пацієнтів з гінгівитом і ХГП легкої і середньої ступені тяжкості

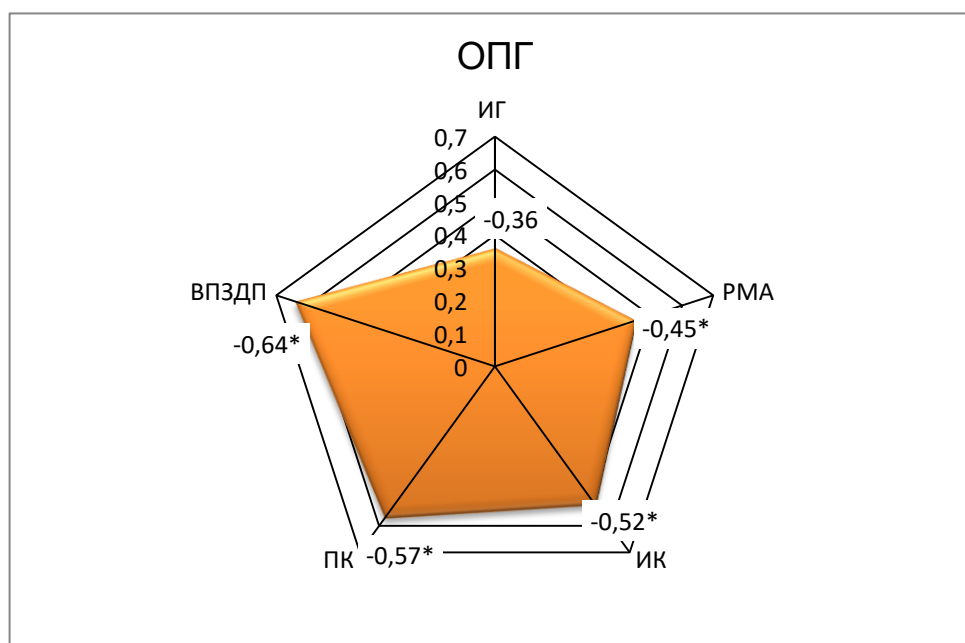


Рисунок 3.12 – Радіальна діаграма сили кореляційної зв'язи (по модулю) стоматологічних індексів і концентрації ОПГ в содержимом десневого желобка у пацієнтів з гінгівитом і ХГП легкої і середньої ступені тяжкості

Корреляция концентрации sRANKL в содержимом десневого желобка с необратимыми пародонтологическими индексами была более тесной по модулю по сравнению с остеопротегерином (таблица 3.14): глубиной пародонтальных карманов ($R=0,75$; $p<0,0001$), величиной потери зубодесневого прикрепления ($R=0,87$; $p<0,0001$), рентгенологическим индексом Фукса ($R=-0,93$; $p<0,0001$) (рисунок 3.13).

Таблица 3.14 – Коэффициенты корреляции стоматологических индексов и концентрации sRANKL в содержимом десневого желобка у пациентов клинических групп

Показатель 1	Показатель 2	R	p
ИГ	sRANKL	0,26	0,53
РМА	sRANKL	0,32	0,14
Индекс кровоточивости	sRANKL	0,34	0,08
ПК	sRANKL	0,75	<0,0001
Величина потери зубодесневого прикрепления	sRANKL	0,87	<0,0001
Рентгенологический индекс Фукса	sRANKL	-0,93	<0,0001

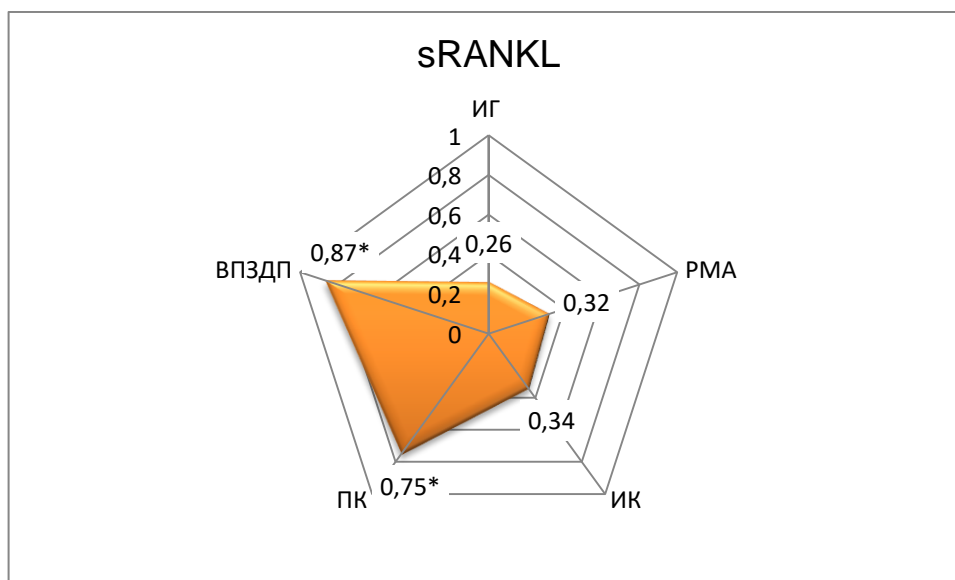


Рисунок 3.13 – Радиальная диаграмма силы корреляционной связи стоматологических индексов и концентрации sRANKL в содержимом десневого желобка у пациентов с гингивитом и ХГП легкой и средней степени тяжести

Таким образом, наиболее широкий спектр статистически значимых связей для пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта установлен для цитокинов ФНО- α и остеопротегерина. Концентрация ИЛ-1 β в десневой жидкости в большей мере отражала выраженность воспалительных процессов в пародонте, а содержание sRANKL – остеодеструктивных изменений пародонта. ИЛ-6 в меньшей мере из всех изученных цитокинов был связан с клиническими характеристиками заболевания.

Между провоспалительными и остеотропными медиаторами у пациентов с воспалительными изменениями пародонта также сформировался определенный паттерн взаимосвязи.

Изученные провоспалительные медиаторы в содержимом десневого желобка - ИЛ-1 β (таблица 3.15), ИЛ-6 (таблица 3.16) и ФНО- α (таблица 3.17) находились в тесной прямой взаимосвязи с маркером активности остеолитических процессов sRANKL и в тесной обратной взаимосвязи с фактором, ограничивающим остеокластогенез, - остеопротегерином.

Таблица 3.15 – Коэффициенты корреляции концентрации ИЛ-1 β в содержимом десневого желобка с провоспалительными и остеотропными медиаторами у пациентов клинических групп

Показатели \ ИЛ-1 β	ИЛ-6	ФНО- α	ОПГ	sRANKL
R	0,79	0,83	-0,82	0,80
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Таблица 3.16 – Коэффициенты корреляции концентрации ИЛ-6 в содержимом десневого желобка с провоспалительными и остеотропными медиаторами у пациентов клинических групп

Показатели \ ИЛ-6	ИЛ-1 β	ФНО- α	ОПГ	sRANKL
R	0,79	0,75	-0,80	0,68
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Таблица 3.17 – Коэффициенты корреляции концентрации ФНО- α в содержимом десневого желобка с провоспалительными и остеотропными медиаторами у пациентов клинических групп

Показатели \ ФНО- α	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ОПГ	sRANKL
R	0,83	0,75	-0,78	0,80
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Связь между остеотропными медиаторами остеопротегерином и sRANKL была наиболее тесной и близкой к функциональной (таблица 3.18, 3.19).

Таблица 3.18 – Коэффициенты корреляции концентрации ОПГ в содержимом десневого желобка с провоспалительными и остеотропными медиаторами у пациентов клинических групп

Показатели \ ОПГ	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ФНО- α	sRANKL
R	-0,82	-0,80	-0,78	-0,93
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Таблица 3.19 – Коэффициенты корреляции концентрации sRANKL в содержимом десневого желобка с провоспалительными и остеотропными медиаторами у пациентов клинических групп

Показатели \ sRANKL	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ФНО- α	ОПГ
R	0,80	0,68	0,80	-0,93
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Таким образом, провоспалительные медиаторы способствовали накоплению в местных биологических средах остеотропных медиаторов. То есть, воспалительные изменения в пародонте патогенетически связаны с остеодеструктивными изменениями. Как провоспалительные, так и

остеотропные медиаторы отражали выраженность клинических симптомов гингивита и ХГП легкой и средней степени тяжести, что имело диагностическую значимость. Однако, прогностическая значимость исследуемых цитокинов в отношении формирования групп пациентов высокого риска по развитию деструктивных изменений пародонта до сих пор не определена, что требует продолжения исследования в этом направлении.

ГЛАВА 4

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИЗМЕНЕНИЙ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ОСТЕОТРОПНЫХ МЕДИАТОРОВ В ЖИДКОСТИ ДЕСНЕВОГО ЖЕЛОБКА ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ОСТЕОДЕСТРУКТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПАРОДОНТА

Оценку прогностической значимости изменений провоспалительных и остеотропных медиаторов в жидкости десневого желобка проводили в отношении развития остеодеструктивного компонента при ХГП, а также в направлении развития воспалительных изменений десны при отсутствии и наличии нарушения опорно-удерживающего аппарата зуба.

4.1. Прогностическая значимость изменений провоспалительных и остеотропных медиаторов в жидкости десневого желобка для оценки риска развития остеодеструктивного компонента при хроническом генерализованном пародонтите

На первом этапе методом ROC анализа был осуществлен поиск дифференциально-разделительной точки cut-off, при сдвиге относительно которой статистически значимо изменялся (повышался или снижался) риск деструкции костной ткани альвеолярного отростка челюстей с разрушением межальвеолярных перегородок на фоне воспалительных изменений пародонта. С этой целью пациенты с ХГП легкой степени были ранжированы 0 (рентгенологический индекс Фукса 1,0), а пациенты со средней степенью тяжести получали ранг 1 (наличие остеодеструкции на рентгенограмме). Все 5 цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ОПГ, sRANKL) выступали зависимыми переменными, соответствующими рангу 1/0. При пошаговом изменении концентрации медиаторов при ROC анализе рассчитывается диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность выявления состояния 1 по сравнению с состоянием 0,

строится график соответствия двух величин (ROC-кривая), автоматически определяется площадь под ROC-кривой и уровень значимости p отличия от диагональной линии. Точка cut-off соответствует максимальной диагностической чувствительности и диагностической специфичности и играет разделительную функцию только при условии $p < 0,05$.

При оценке риска формирования остеодеструкции при ХГП в отношении провоспалительных медиаторов ИЛ-1 β и ИЛ-6 не найдено подтверждений об их прогностической роли. Несмотря на патогенетическое значение, прогностическую роль эти медиаторы не имели. Так, для ИЛ-1 β площадь под ROC кривой была $0,705 \pm 0,108$ ($z=1,89$ и $p=0,07$). Для ИЛ-6 площадь под ROC кривой была $0,559 \pm 0,098$ ($z=0,603$ и $p=0,55$). Следовательно концентрация ИЛ-1 β и ИЛ-6 не может служить прогностическим маркером для оценки риска развития деструкции костной ткани альвеолярного отростка челюстей при ХГП.

Среди изученных провоспалительных маркеров прогностическая значимость для оценки риска развития остеодеструктивных изменений была установлена для ФНО- α . Дифференциально-диагностический уровень цитокина составил 65 пг/мл. При превышении концентрации ФНО- α уровня 65 пг/мл риск развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести повышается с диагностической чувствительностью 69,2% и диагностической специфичностью 89,3% (рисунок 4.1). Площадь под ROC-кривой составила $0,816 \pm 0,081$ ($z=3,9$ и $p=0,0001$), доверительный интервал соответствовал 0,657-0,975. Величина площади под ROC-кривой свидетельствовала о «хорошем» качестве прогностического теста.

Показатели ROC анализа прогностической значимости ФНО- α для оценки риска развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести представлены в таблице 4.1. При превышении концентрации ФНО- α уровня 65 пг/мл риск развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести повышался в 6,46 раз.

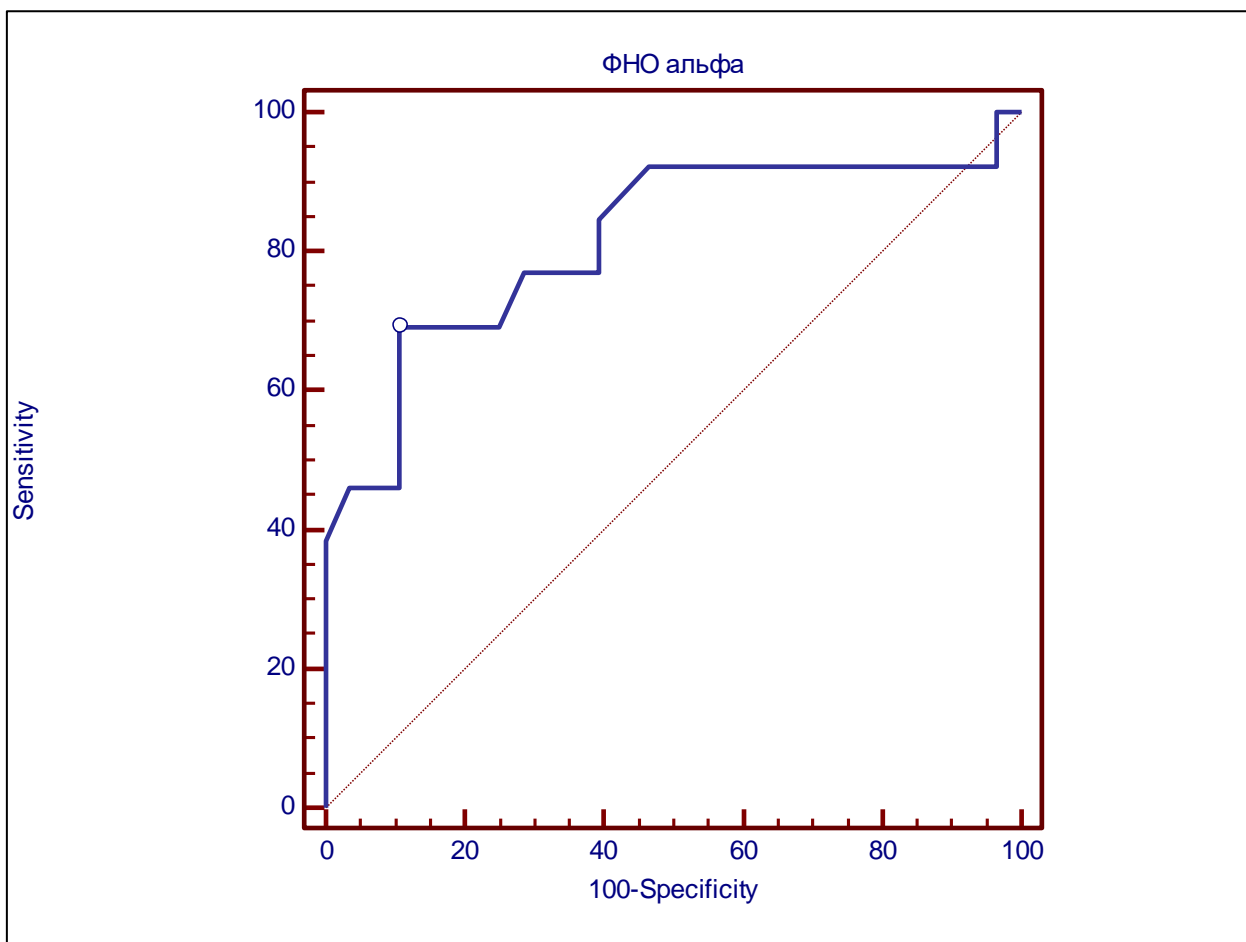


Рисунок 4.1 – ROC-кривая для ФНО- α при оценке риска развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести.

° - обозначена точка cut-off

Дифференциально-диагностический уровень остеопротегерина составил 226 пг/мл. При снижении концентрации остеопротегерина уровня 226 пг/мл риск развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести повышался с диагностической чувствительностью 71,4% и диагностической специфичностью 91,3% (рисунок 4.2). Площадь под ROC-кривой составила $0,775 \pm 0,0911$ ($z=3,02$ и $p=0,0026$), доверительный интервал соответствовал 0,596- 0,953. Величина площади под ROC-кривой свидетельствовала о «хорошем» качестве прогностического теста.

Таблица 4.1 – Показатели ROC анализа прогностической значимости ФНО- α для оценки риска развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести

ФНО- α , пг/мл	Показатели ROC анализа					
	ДЧ	ДИ ДЧ	ДС	ДИ ДС	ОШ	ДИ ОШ
>32	92,31	64,0 - 99,8	3,57	0,09 - 18,3	0,96	0,1 - 6,6
>33	92,31	64,0 - 99,8	7,14	0,9 - 23,5	0,99	0,3 - 3,8
>34	92,31	64,0 - 99,8	10,71	2,3 - 28,2	1,03	0,4 - 3,0
>36	92,31	64,0 - 99,8	14,29	4,0 - 32,7	1,08	0,4 - 2,7
>37	92,31	64,0 - 99,8	17,86	6,1 - 36,9	1,12	0,5 - 2,5
>38	92,31	64,0 - 99,8	21,43	8,3 - 41,0	1,17	0,6 - 2,4
>39	92,31	64,0 - 99,8	25,00	10,7 - 44,9	1,23	0,6 - 2,4
>40	92,31	64,0 - 99,8	28,57	13,2 - 48,7	1,29	0,7 - 2,4
>43	92,31	64,0 - 99,8	35,71	18,6 - 55,9	1,44	0,9 - 2,4
>44	92,31	64,0 - 99,8	42,86	24,5 - 62,8	1,62	1,0 - 2,5
>45	92,31	64,0 - 99,8	53,57	33,9 - 72,5	1,99	1,4 - 2,9
>46	84,62	54,6 - 98,1	60,71	40,6 - 78,5	2,15	1,5 - 3,1
>57	76,92	46,2 - 95,0	60,71	40,6 - 78,5	1,96	1,3 - 3,0
>58	76,92	46,2 - 95,0	67,86	47,6 - 84,1	2,39	1,6 - 3,5
>59	76,92	46,2 - 95,0	71,43	51,3 - 86,8	2,69	1,8 - 3,9
>60	69,23	38,6 - 90,9	75,00	55,1 - 89,3	2,77	1,8 - 4,2
>62	69,23	38,6 - 90,9	78,57	59,0 - 91,7	3,23	2,1 - 4,9
>63	69,23	38,6 - 90,9	82,14	63,1 - 93,9	3,88	2,6 - 5,8
>64	69,23	38,6 - 90,9	85,71	67,3 - 96,0	4,85	3,3 - 7,2
>65 *	69,23	38,6 - 90,9	89,29	71,8 - 97,7	6,46	4,4 - 9,5
>67	61,54	31,6 - 86,1	89,29	71,8 - 97,7	5,74	3,7 - 9,0
>77	53,85	25,1 - 80,8	89,29	71,8 - 97,7	5,03	3,0 - 8,4
>78	46,15	19,2 - 74,9	89,29	71,8 - 97,7	4,31	2,4 - 7,9
>82	46,15	19,2 - 74,9	96,43	81,7 - 99,9	12,92	7,2 - 23,3

Примечание: * - точка cut-off. ДЧ – диагностическая чувствительность, ДИ – доверительный интервал, ДС – диагностическая специфичность, ОШ – отношение шансов.

Анализ показателей ROC анализа прогностической значимости остеопротегерина для оценки риска развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести показал, что при снижении концентрации остеопротегерина уровня 226 пг/мл риск развития

остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести повышался в 7 раз (таблица 4.2).

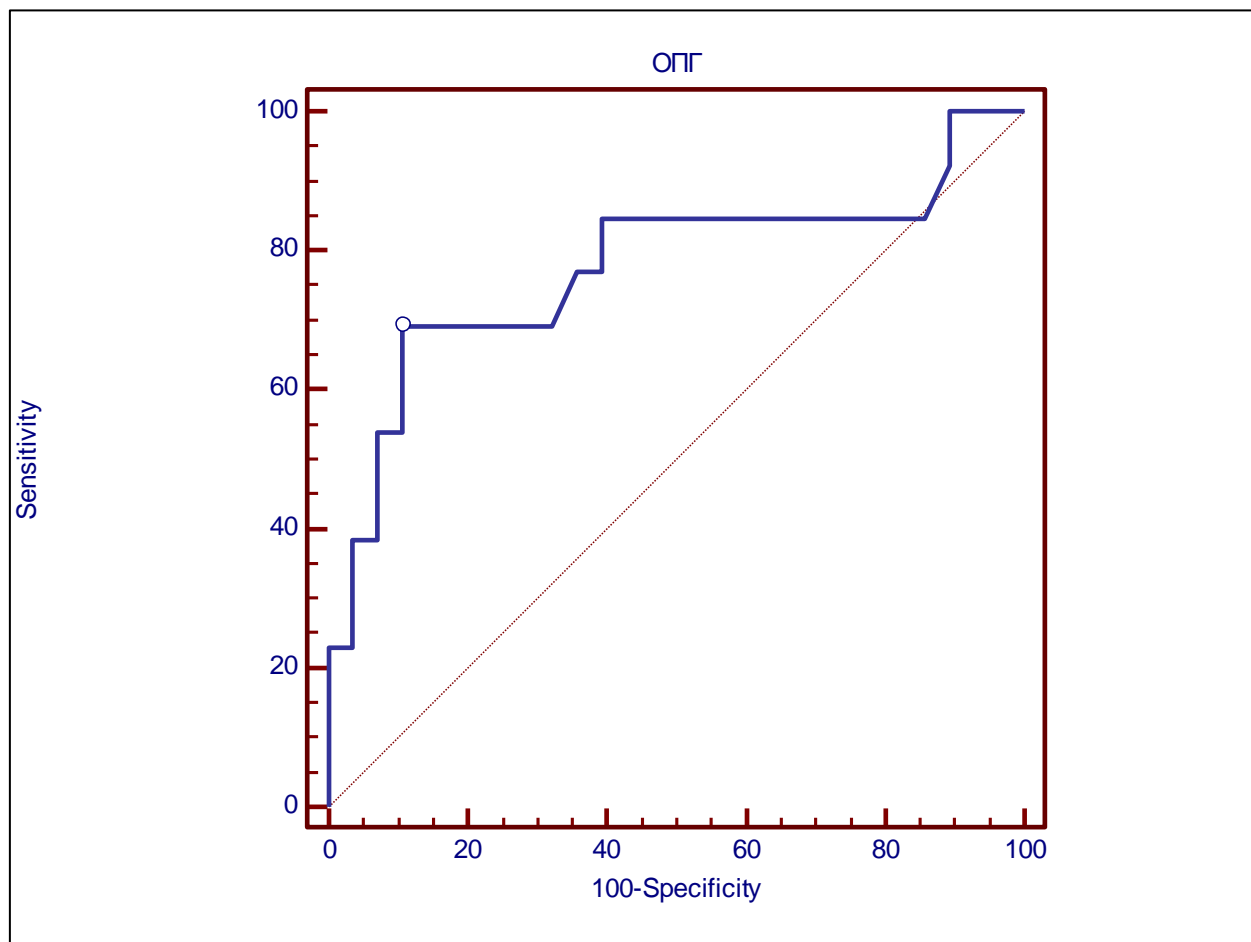


Рисунок 4.2 – ROC-кривая для остеопротегерина при оценке риска развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести.

° - обозначена точка cut-off

По результатам ROC анализа дифференциально-диагностический уровень sRANKL составил 22,4 нг/мл. При повышении концентрации sRANKL выше 22,4 нг/мл риск развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести повышался с диагностической чувствительностью 76,9% и диагностической специфичностью 92,9% (рисунок 4.3).

Таблица 4.2 – Показатели ROC анализа прогностической значимости остеопротегерина для оценки риска развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести

ОПГ, пг/мл	Показатели ROC анализа					
	ДЧ	ДИ ДЧ	ДС	ДИ ДС	ОШ	ДИ ОШ
<=189	23,08	5,0 - 53,8	96,43	81,7 - 99,9	6,46	2,4 - 17,5
<=193	30,77	9,1 - 61,4	96,43	81,7 - 99,9	8,62	3,8 - 19,5
<=195	38,46	13,9 - 68,4	96,43	81,7 - 99,9	10,77	5,4 - 21,5
<=201	38,46	13,9 - 68,4	92,86	76,5 - 99,1	5,38	2,7 - 10,8
<=204	46,15	19,2 - 74,9	92,86	76,5 - 99,1	6,46	3,6 - 11,7
<=207	53,85	25,1 - 80,8	92,86	76,5 - 99,1	7,54	4,5 - 12,6
<=211	53,85	25,1 - 80,8	89,29	71,8 - 97,7	5,03	3,0 - 8,4
<=224	61,54	31,6 - 86,1	89,29	71,8 - 97,7	5,74	3,7 - 9,0
<=226 *	71,42	38,6 - 90,9	91,35	71,8 - 97,7	7,01	4,4 - 9,5
<=357	69,23	38,6 - 90,9	85,71	67,3 - 96,0	4,85	3,3 - 7,2
<=362	69,23	38,6 - 90,9	82,14	63,1 - 93,9	3,88	2,6 - 5,8
<=372	69,23	38,6 - 90,9	78,57	59,0 - 91,7	3,23	2,1 - 4,9
<=375	69,23	38,6 - 90,9	75,00	55,1 - 89,3	2,77	1,8 - 4,2
<=382	69,23	38,6 - 90,9	71,43	51,3 - 86,8	2,42	1,6 - 3,7
<=385	69,23	38,6 - 90,9	67,86	47,6 - 84,1	2,15	1,4 - 3,4
<=389	76,92	46,2 - 95,0	64,29	44,1 - 81,4	2,15	1,4 - 3,2
<=390	76,92	46,2 - 95,0	60,71	40,6 - 78,5	1,96	1,3 - 3,0
<=401	84,62	54,6 - 98,1	60,71	40,6 - 78,5	2,15	1,5 - 3,1
<=403	84,62	54,6 - 98,1	57,14	37,2 - 75,5	1,97	1,3 - 2,9
<=412	84,62	54,6 - 98,1	53,57	33,9 - 72,5	1,82	1,2 - 2,8
<=413	84,62	54,6 - 98,1	50,00	30,6 - 69,4	1,69	1,1 - 2,6
<=445	84,62	54,6 - 98,1	46,43	27,5 - 66,1	1,58	1,0 - 2,5
<=452	84,62	54,6 - 98,1	42,86	24,5 - 62,8	1,48	0,9 - 2,4
<=456	84,62	54,6 - 98,1	39,29	21,5 - 59,4	1,39	0,8 - 2,3
<=467	84,62	54,6 - 98,1	35,71	18,6 - 55,9	1,32	0,8 - 2,3
<=473	84,62	54,6 - 98,1	32,14	15,9 - 52,4	1,25	0,7 - 2,2
<=475	84,62	54,6 - 98,1	28,57	13,2 - 48,7	1,18	0,6 - 2,2
<=476	84,62	54,6 - 98,1	25,00	10,7 - 44,9	1,13	0,6 - 2,2
<=482	84,62	54,6 - 98,1	21,43	8,3 - 41,0	1,08	0,5 - 2,3
<=486	84,62	54,6 - 98,1	14,29	4,0 - 32,7	0,99	0,4 - 2,5
<=489	92,31	64,0 - 99,8	10,71	2,3 - 28,2	1,03	0,4 - 3,0
<=490	100,00	75,3 - 100,0	10,71	2,3 - 28,2	1,12	0,4 - 3,3
<=500	100,00	75,3 - 100,0	7,14	0,9 - 23,5	1,08	0,3 - 4,1
<=504	100,00	75,3 - 100,0	3,57	0,09 - 18,3	1,04	0,2 - 7,1

Примечание: * - точка cut-off. ДЧ – диагностическая чувствительность, ДИ – доверительный интервал, ДС – диагностическая специфичность, ОШ – отношение шансов.

Площадь под ROC-кривой составила $0,826 \pm 0,0850$ ($z=3,83$ и $p=0,0001$), доверительный интервал соответствовал $0,659- 0,992$. Величина площади под ROC-кривой свидетельствовала о «хорошем» качестве прогностического теста.

При повышении концентрации sRANKL выше уровня $22,4$ нг/мл риск развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести повышался в $10,8$ раз (таблица 4.3).

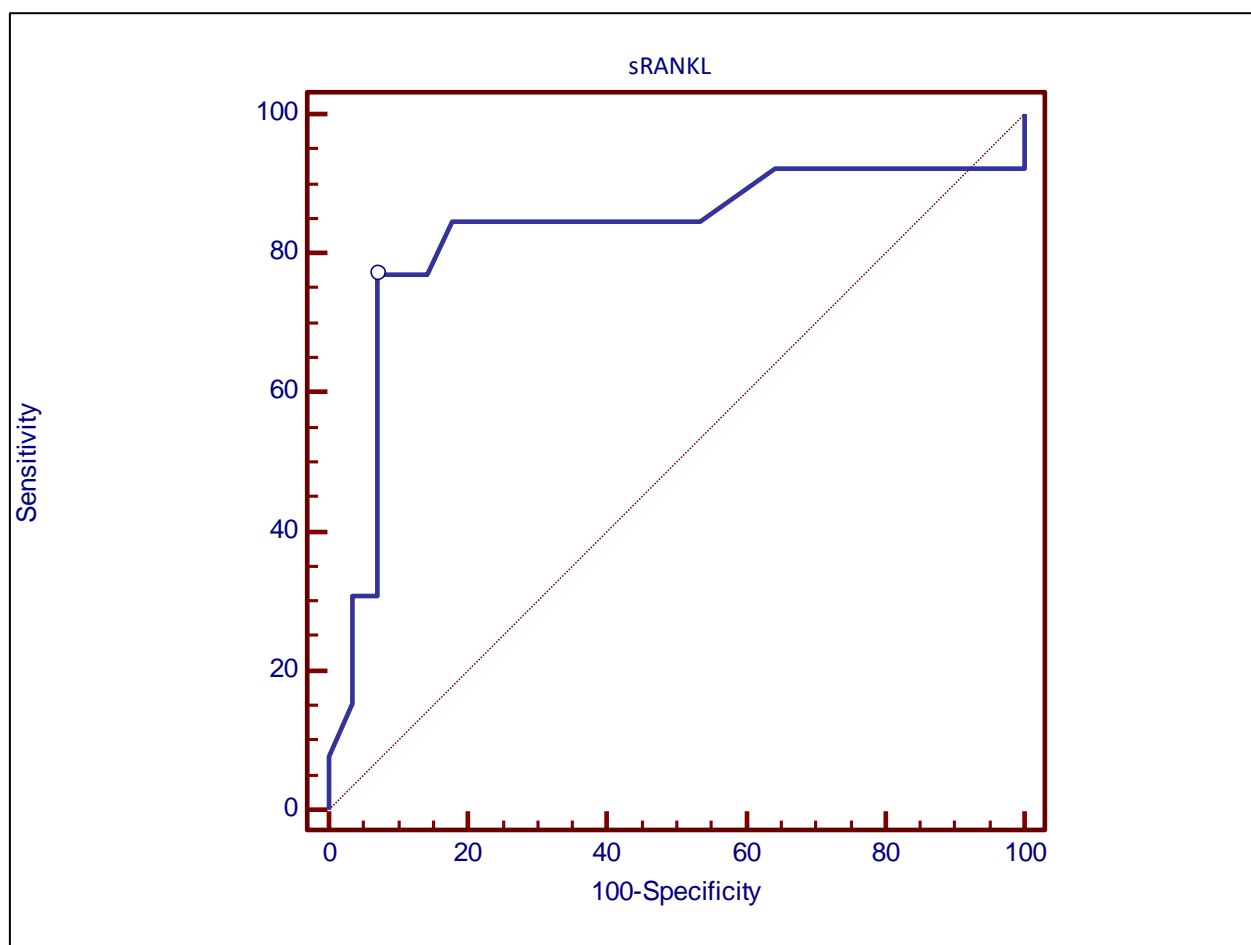


Рисунок 4.3 – ROC-кривая для sRANKL при оценке риска развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести.

° - обозначена точка cut-off

Таблица 4.3 – Показатели ROC анализа прогностической значимости sRANKL для оценки риска развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести

sRANKL, нг/мл	Показатели ROC анализа					
	ДЧ	ДИ ДЧ	ДС	ДИ ДС	ОШ	ДИ ОШ
>9,3	92,31	64,0 - 99,8	3,57	0,09 - 18,3	0,96	0,1 - 6,6
>9,7	92,31	64,0 - 99,8	7,14	0,9 - 23,5	0,99	0,3 - 3,8
>10,2	92,31	64,0 - 99,8	10,71	2,3 - 28,2	1,03	0,4 - 3,0
>10,5	92,31	64,0 - 99,8	14,29	4,0 - 32,7	1,08	0,4 - 2,7
>11	92,31	64,0 - 99,8	17,86	6,1 - 36,9	1,12	0,5 - 2,5
>11,5	92,31	64,0 - 99,8	21,43	8,3 - 41,0	1,17	0,6 - 2,4
>11,6	92,31	64,0 - 99,8	25,00	10,7 - 44,9	1,23	0,6 - 2,4
>11,7	92,31	64,0 - 99,8	28,57	13,2 - 48,7	1,29	0,7 - 2,4
>11,8	92,31	64,0 - 99,8	32,14	15,9 - 52,4	1,36	0,8 - 2,4
>11,9	92,31	64,0 - 99,8	35,71	18,6 - 55,9	1,44	0,9 - 2,4
>12	84,62	54,6 - 98,1	46,43	27,5 - 66,1	1,58	1,0 - 2,5
>12,1	84,62	54,6 - 98,1	50,00	30,6 - 69,4	1,69	1,1 - 2,6
>12,4	84,62	54,6 - 98,1	64,29	44,1 - 81,4	2,37	1,7 - 3,4
>12,5	84,62	54,6 - 98,1	71,43	51,3 - 86,8	2,96	2,1 - 4,1
>12,6	84,62	54,6 - 98,1	75,00	55,1 - 89,3	3,38	2,5 - 4,6
>12,7	84,62	54,6 - 98,1	78,57	59,0 - 91,7	3,95	2,9 - 5,3
>12,9	84,62	54,6 - 98,1	82,14	63,1 - 93,9	4,74	3,5 - 6,3
>20	76,92	46,2 - 95,0	85,71	67,3 - 96,0	5,38	3,9 - 7,5
>21,1	76,92	46,2 - 95,0	89,29	71,8 - 97,7	7,18	5,2 - 9,9
>22,4 *	76,92	46,2 - 95,0	92,86	76,5 - 99,1	10,77	7,9 - 14,8
>25,6	69,23	38,6 - 90,9	92,86	76,5 - 99,1	9,69	6,7 - 14,1
>29,8	61,54	31,6 - 86,1	92,86	76,5 - 99,1	8,62	5,5 - 13,4
>30	53,85	25,1 - 80,8	92,86	76,5 - 99,1	7,54	4,5 - 12,6
>30,7	46,15	19,2 - 74,9	92,86	76,5 - 99,1	6,46	3,6 - 11,7
>31,2	30,77	9,1 - 61,4	92,86	76,5 - 99,1	4,31	1,9 - 9,8
>33,6	30,77	9,1 - 61,4	96,43	81,7 - 99,9	8,62	3,8 - 19,5
>33,7	15,38	1,9 - 45,4	96,43	81,7 - 99,9	4,31	1,2 - 15,4

Примечание: * - точка cut-off. ДЧ – диагностическая чувствительность, ДИ – доверительный интервал, ДС – диагностическая специфичность, ОШ – отношение шансов.

С помощью метода логистической регрессии была создана математическая модель, позволяющая оценить риск развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести

сразу по двум показателям – концентрации в содержимом пародонтальных карманов провоспалительного фактора ФНО- α и остеопротектора sRANKL, имеющего большую прогностическую значимость по сравнению с остеопротегерином.

Математическое выражение модели имело вид:

$$Z = \frac{\exp(-76,2 + 0,54 * \text{ФНО} + 1,83 * \text{sRANKL})}{1 + \exp(-76,2 + 0,54 * \text{ФНО} + 1,83 * \text{sRANKL})}$$

где Z – коэффициент прогностической значимости,

ФНО- концентрация ФНО- α в содержимом пародонтальных карманов в пг/мл,

sRANKL - концентрация sRANKL в содержимом пародонтальных карманов в нг/мл,

-76,2 – постоянная константа (определялась экспериментально)

0,54 и 1,83 – коэффициенты перед переменными модели (определялись экспериментально).

Критический уровень Z составил 0,47. Если $Z \geq 0,47$, то риск развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести высокий, если $Z < 0,47$ риск низкий. Статистическая значимость модели высокая ($\chi^2 = 49,6$; $p = 0,0001$).

Графическая иллюстрация зависимости представлена на рисунке 4.4.

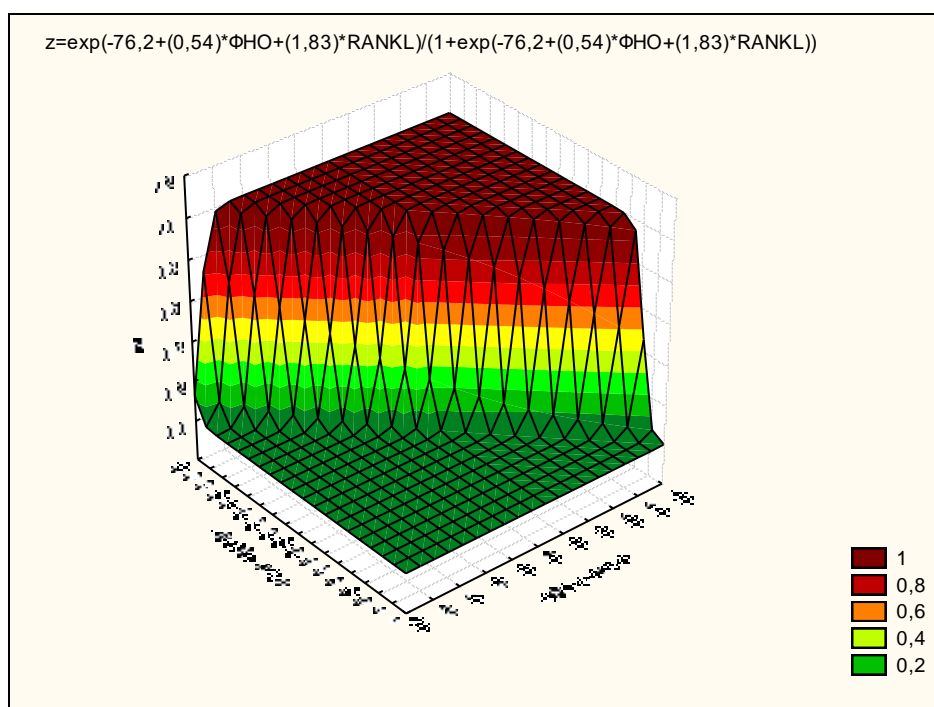


Рисунок 4.4 – Графическая иллюстрация зависимости риска развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести от концентрации ФНО-α и sRANKL в содержимом пародонтальных карманов

Методом логит-регрессии была построена кривая зависимости риска развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести от концентрации ФНО-α в содержимом пародонтальных карманов (рисунок 4.5) и по полученной экспериментально формуле рассчитаны показатели риска в зависимости от концентрации соответствующего медиатора (таблица 4.4).

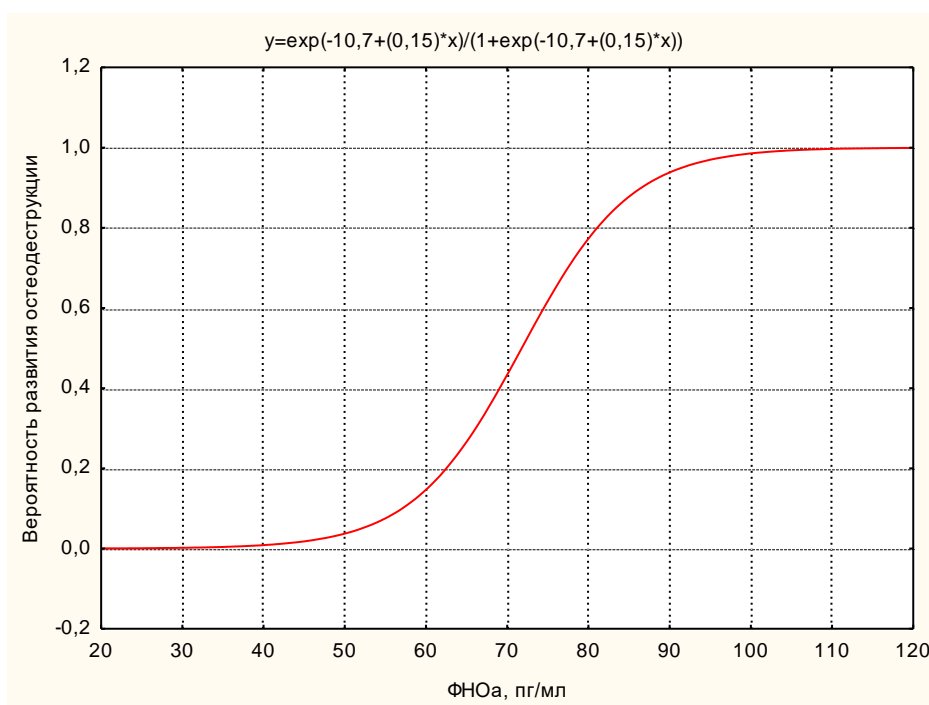


Рисунок 4.5 – Кривая логит-регрессии зависимости риска развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести от концентрации ФНО-α в содержимом пародонтальных карманов

Таблица 4.4 – Величины риска развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести при различной концентрации в содержимом пародонтальных карманов ФНО-α

Показатель	Концентрация ФНО-α в содержимом пародонтальных карманов в пг/мл					
	60	65	70	80	90	100
Риск события, %	15,4	27,9	45,0	78,6	94,3	98,7

В диапазоне концентраций ФНО-α в содержимом пародонтального кармана, начиная от 65 до 90 пг/мл, риск развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести прогрессивно возрастал от 28% до 94%.

Аналогичный статистический подход был предпринят в отношении концентрации sRANKL. На рисунке 4.6 и таблице 4.5 отражены сведения о зависимости риска развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести от концентрации sRANKL в содержимом пародонтальных карманов.

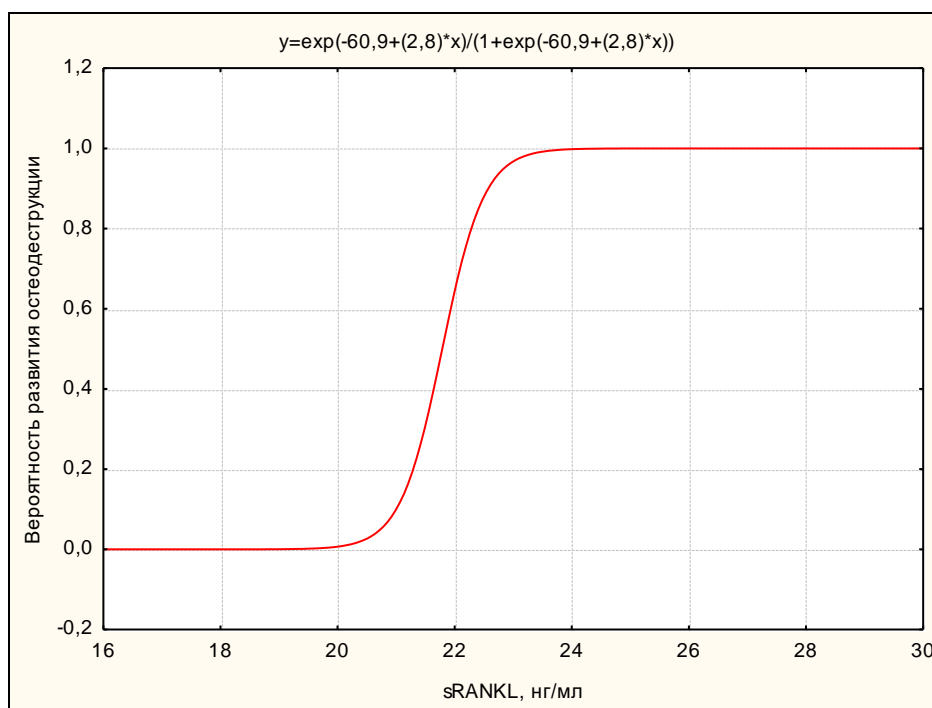


Рисунок 4.6 – Кривая логит-регрессии зависимости риска развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести от концентрации sRANKL в содержимом пародонтальных карманов

В узком диапазоне, начиная от 21 нг/мл и до 23 нг/мл, риск развития остеодеструктивного компонента возрастал с 11% до 97%.

Таким образом, в работе был разработан прогностический инструментарий для оценки риска развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести. Если в содержимом пародонтальных карманов концентрация ФНО- α выше 65 пг/мл, остеопротегерина ниже 226

пг/мл, sRANKL выше 22,4 нг/мл, то можно сделать заключение о высоком риске развития остеодеструкции.

Таблица 4.5 – Величины риска развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести при различной концентрации в содержимом пародонтальных карманов sRANKL

Показатель	Концентрация sRANKL в содержимом пародонтальных карманов в нг/мл					
	20,5	21	21,5	22	22,5	23
Риск события, %	2,9	10,9	33,2	66,8	89,1	97,1

Разработанная двухкомпонентная модель и две однокомпонентные модели, включающие концентрации ФНО- α и sRANKL, позволили индивидуально оценить риск и рассчитать вероятность события в отдельных клинических ситуациях.

Например, у больного К., 63 лет, мужского пола, страдающего ХГП легкой степени тяжести в содержимом пародонтального кармана определили концентрацию медиаторов: ФНО- α = 70 пг/мл, ОПГ= 206 пг/мл и sRANKL=24 нг/мл. Поскольку полученные значения ФНО- α выше 65 пг/мл, остеопротегерина ниже 226 пг/мл, sRANKL выше 22,4 нг/мл, то можно сделать заключение о высоком риске развития остеодеструкции альвеолярного отростка челюстей. Индивидуальный риск Z составил

$$Z = \frac{\exp(-76,2 + 0,54 \cdot 70 + 1,83 \cdot 24)}{1 + \exp(-76,2 + 0,54 \cdot 70 + 1,83 \cdot 24)} = 0,996$$

Поскольку $Z > 0,47$, то риск развития остеодеструкции альвеолярного отростка челюстей высокий.

Учитывая величину концентрации ФНО- α =70 пг/мл, риск события составил 45%, а по концентрации sRANKL=24 нг/мл был равен 99,8%. Учет

концентрации сразу двух медиаторов привел к коррекции риска – 99,6%. Наблюдение за пациентом К., а также динамичное рентгенологическое исследование показало, что через 3 месяца у больного резорбция межальвеолярных перегородок относительно длины корня зуба составила $\frac{1}{2}$, глубина пародонтального кармана была 5 мм, что по совокупности с другими клиническим и признаками позволило сформулировать заключение о средней степени тяжести ХГП и развитии остеодеструктивного компонента. Таким образом, высказанное предположение было подтверждено на практике.

4.2. Прогностическая значимость изменений провоспалительных и остеотропных медиаторов в жидкости десневого желобка для оценки риска развития воспалительных изменений десны

На следующем этапе оценивали прогностическую значимость провоспалительных и остеотропных медиаторов для развития воспалительных изменений десны. Здоровые доноры получали ранг 0, а пациенты с гингивитом – 1. Таким образом, было прослежено, какие изменения медиаторов способствовали скорому формированию воспалительных заболеваний десны без деструктивного компонента.

При оценке риска в отношении провоспалительных медиаторов ИЛ-6, остеопротегерина и sRANKL не найдено подтверждений об их прогностической роли в развитии воспаления десны. Так, для ИЛ-6 площадь под ROC кривой была $0,632 \pm 0,123$ ($z=1,075$ и $p=0,282$). Для остеопротегерина площадь под ROC кривой была $0,612 \pm 0,122$ ($z=0,913$ и $p=0,361$) и для sRANKL $0,583 \pm 0,128$ ($z=0,647$ и $p=0,518$). Следовательно концентрация ИЛ-6, остеопротегерина и sRANKL не может служить прогностическим маркером для оценки риска развития воспалительных изменений десны.

Среди изученных провоспалительных маркеров прогностическая значимость для оценки риска гингивита была установлена для ИЛ-1 β . Дифференциально-диагностический уровень цитокина составил 120 пг/мл.

При превышении концентрации ИЛ-1 β уровня 120 пг/мл риск развития гингивита повышался с диагностической чувствительностью 81,8% и диагностической специфичностью 72,7% (рисунок 4.7). Площадь под ROC-кривой составила $0,810 \pm 0,101$ ($z=3,075$ и $p=0,0021$), доверительный интервал соответствовал $0,612-1,0$. Величина площади под ROC-кривой свидетельствовала о «хорошем» качестве прогностического теста.

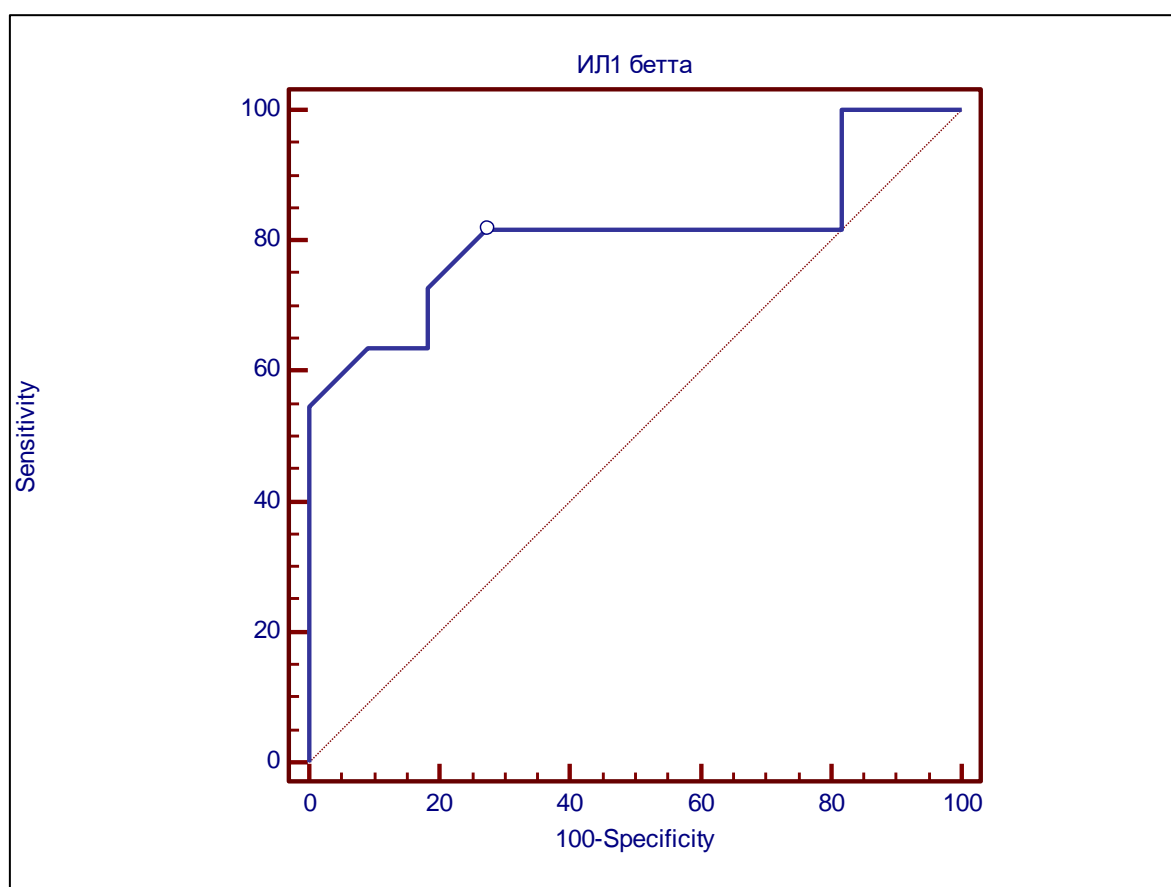


Рисунок 4.7 – ROC-кривая для ИЛ-1 β при оценке риска развития гингивита.

° - обозначена точка cut-off

Показатели ROC анализа прогностической значимости ИЛ-1 β для оценки риска развития гингивита представлены в таблице 4.6. При превышении концентрации ИЛ-1 β уровня 120 пг/мл риск развития гингивита повышался в 3 раза.

Таблица 4.6 – Показатели ROC анализа прогностической значимости ИЛ-1 β для оценки риска развития гингивита

ИЛ-1 β , пг/мл	Показатели ROC анализа					
	ДЧ	ДИ ДЧ	ДС	ДИ ДС	ОШ	ДИ ОШ
>99	90,91	58,7 - 99,8	18,18	2,3 - 51,8	1,11	0,3 - 3,9
>100	81,82	48,2 - 97,7	18,18	2,3 - 51,8	1,00	0,3 - 3,6
>108	81,82	48,2 - 97,7	27,27	6,0 - 61,0	1,12	0,4 - 3,1
>114	81,82	48,2 - 97,7	36,36	10,9 - 69,2	1,29	0,6 - 2,9
>116	81,82	48,2 - 97,7	45,45	16,7 - 76,6	1,50	0,7 - 3,0
>117	81,82	48,2 - 97,7	63,64	30,8 - 89,1	2,25	1,3 - 3,8
>120 *	81,82	48,2 - 97,7	72,73	39,0 - 94,0	3,00	1,9 - 4,7
>125	72,73	39,0 - 94,0	81,82	48,2 - 97,7	4,00	2,5 - 6,3
>134	63,64	30,8 - 89,1	81,82	48,2 - 97,7	3,50	2,1 - 5,9
>137	63,64	30,8 - 89,1	90,91	58,7 - 99,8	7,00	4,3 - 11,4

Примечание: * - точка cut-off. ДЧ – диагностическая чувствительность, ДИ – доверительный интервал, ДС – диагностическая специфичность, ОШ – отношение шансов.

Дифференциально-диагностический уровень ФНО- α составил 38 пг/мл. При повышении концентрации ФНО- α уровня 38 пг/мл риск развития гингивита повышался с диагностической чувствительностью 63,64% и диагностической специфичностью 81,82% (рисунок 4.8). Площадь под ROC-кривой составила $0,723 \pm 0,113$ ($z=2,975$ и $p=0,048$), доверительный интервал соответствовал 0,502- 0,945. Величина площади под ROC-кривой свидетельствовала о «хорошем» качестве прогностического теста.

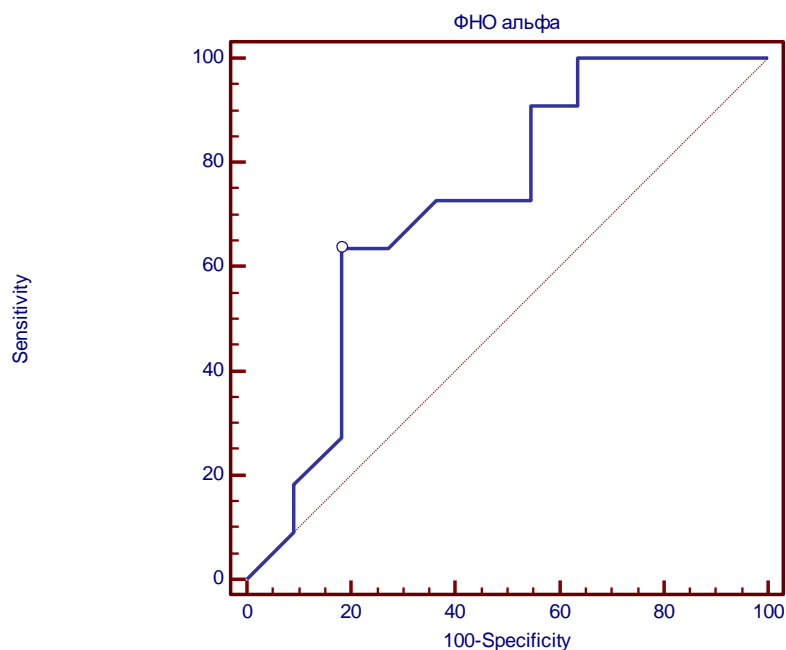


Рисунок 4.8 – ROC-кривая для ФНО- α при оценке риска развития гингивита. \circ - обозначена точка cut-off

Результаты ROC анализа прогностической значимости ФНО- α для оценки риска развития гингивита показал, что при повышении концентрации ФНО- α выше 38 пг/мл риск развития воспалительных изменений десны повышался в 3,5 раз (таблица 4.7).

С помощью метода логистической регрессии была создана математическая модель, позволяющая оценить риск развития гингивита сразу по двум провоспалительным медиаторам – концентрации в десневой жидкости ФНО- α и ИЛ-1 β .

Математическое выражение модели имело вид:

$$Z = \frac{\exp(-7,9 + 0,046 * \text{ИЛ}1\beta + 0,06 * \text{ФНО})}{1 + \exp(-7,9 + 0,046 * \text{ИЛ}1\beta + 0,06 * \text{ФНО})}$$

где Z – коэффициент прогностической значимости,

ИЛ-1 β - концентрация ИЛ-1 β в десневой жидкости в пг/мл,

ФНО- концентрация ФНО- α в десневой жидкости в пг/мл,

-7,9 – постоянная константа (определялась экспериментально)

0,046 и 0,06 – коэффициенты перед переменными модели (определялись экспериментально).

Таблица 4.7 – Показатели ROC анализа прогностической значимости ФНО- α для оценки риска развития гингивита

ФНО- α , пг/мл	Показатели ROC анализа					
	ДЧ	ДИ ДЧ	ДС	ДИ ДС	ОШ	ДИ ОШ
>23	90,91	58,7 - 99,8	36,36	10,9 - 69,2	1,43	0,6 - 3,2
>26	90,91	58,7 - 99,8	45,45	16,7 - 76,6	1,67	0,8 - 3,3
>29	81,82	48,2 - 97,7	45,45	16,7 - 76,6	1,50	0,7 - 3,0
>34	72,73	39,0 - 94,0	45,45	16,7 - 76,6	1,33	0,6 - 2,8
>35	72,73	39,0 - 94,0	54,55	23,4 - 83,3	1,60	0,8 - 3,1
>36	72,73	39,0 - 94,0	63,64	30,8 - 89,1	2,00	1,1 - 3,6
>37	63,64	30,8 - 89,1	72,73	39,0 - 94,0	2,33	1,3 - 4,1
>38 *	63,64	30,8 - 89,1	81,82	48,2 - 97,7	3,50	2,1 - 5,9
>39	54,55	23,4 - 83,3	81,82	48,2 - 97,7	3,00	1,6 - 5,5
>40	45,45	16,7 - 76,6	81,82	48,2 - 97,7	2,50	1,2 - 5,1
>43	27,27	6,0 - 61,0	81,82	48,2 - 97,7	1,50	0,5 - 4,1
>44	18,18	2,3 - 51,8	90,91	58,7 - 99,8	2,00	0,6 - 7,1
>45	9,09	0,2 - 41,3	90,91	58,7 - 99,8	1,00	0,2 - 6,5

Примечание: * - точка cut-off. ДЧ – диагностическая чувствительность, ДИ – доверительный интервал, ДС – диагностическая специфичность, ОШ – отношение шансов.

Критический уровень Z составил 0,65. Если $Z \geq 0,65$, то риск развития гингивита высокий, если $Z < 0,65$ риск низкий. Статистическая значимость модели высокая ($\chi^2=7,8$; $p=0,019$).

Графическая иллюстрация зависимости представлена на рисунке 4.9.

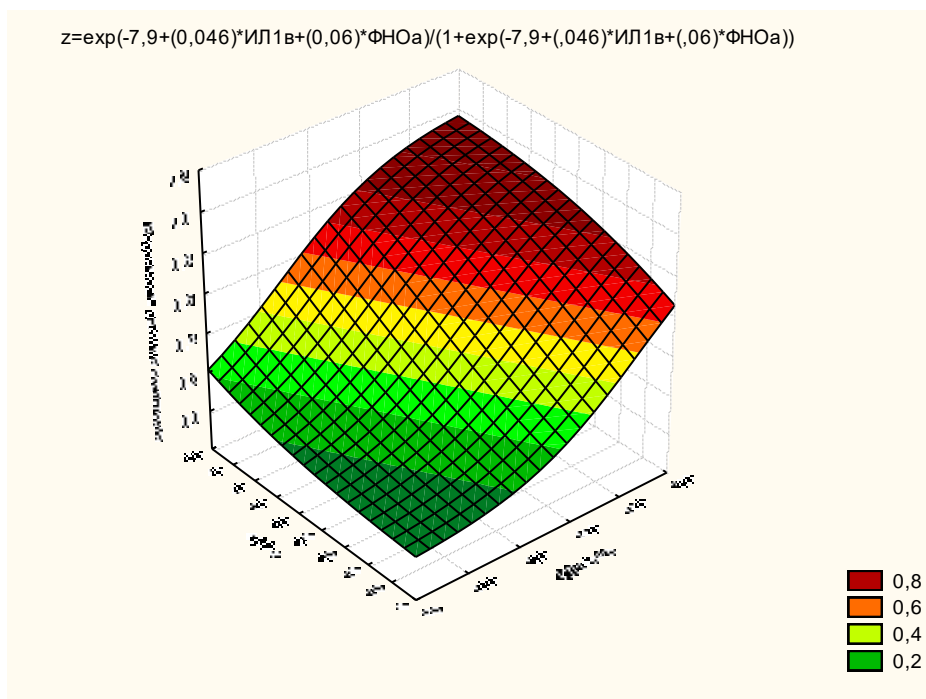


Рисунок 4.9 – Графическая иллюстрация зависимости риска развития гингивита от концентрации ИЛ-1 β и ФНО- α в десневой жидкости

Методом логит-регрессии была построена кривая зависимости риска развития гингивита от концентрации ИЛ-1 β в содержимом пародонтальных карманов (рисунок 4.10) и по полученной экспериментально формуле рассчитаны показатели риска в зависимости от концентрации соответствующего медиатора (таблица 4.8).

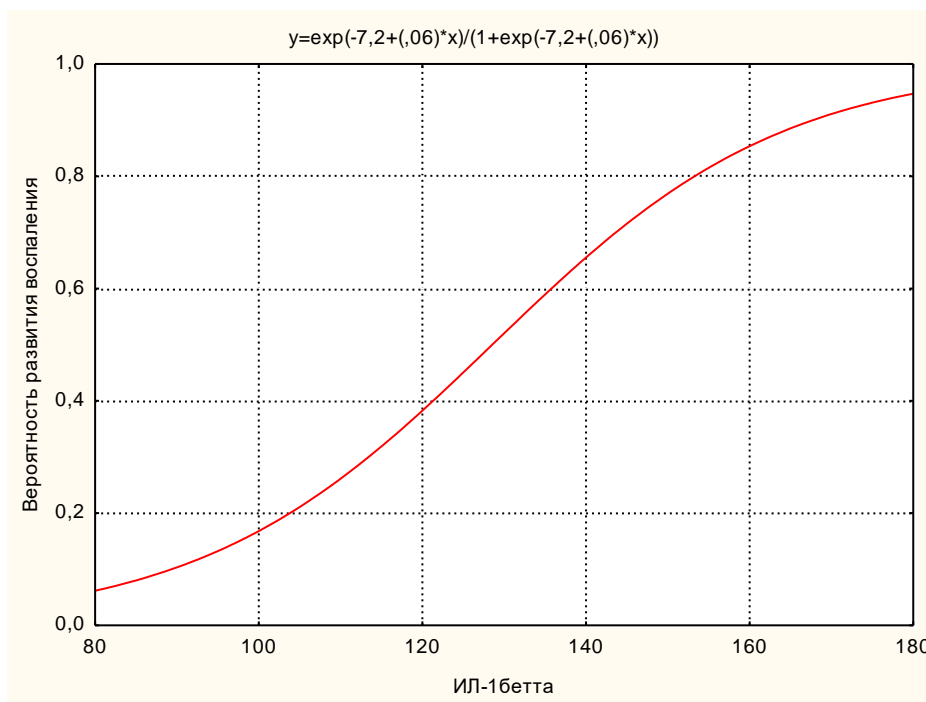


Рисунок 4.10 – Кривая логит-регрессии зависимости риска развития гингивита от концентрации ИЛ-1 β в десневой жидкости

Таблица 4.8 – Величины риска развития гингивита при различной концентрации ИЛ-1 β в десневой жидкости

Показатель	Концентрация ИЛ-1 β в десневой жидкости в пг/мл							
	110	120	130	140	150	160	170	180
Риск события, %	35	50	64	77	86	92	95	97

В диапазоне концентраций ИЛ-1 β в десневой жидкости, начиная от 110 до 180 пг/мл, риск развития гингивита прогрессивно возрастал от 35% до 97%.

Аналогичный статистический подход был предпринят в отношении концентрации ФНО- α . На рисунке 4.11 и таблице 4.9 отражены сведения о зависимости риска развития гингивита от концентрации ФНО- α в десневой жидкости.

В диапазоне, начиная от 30 нг/мл и до 60 пг/мл, риск развития гингивита возрастал от 40% до 91%.

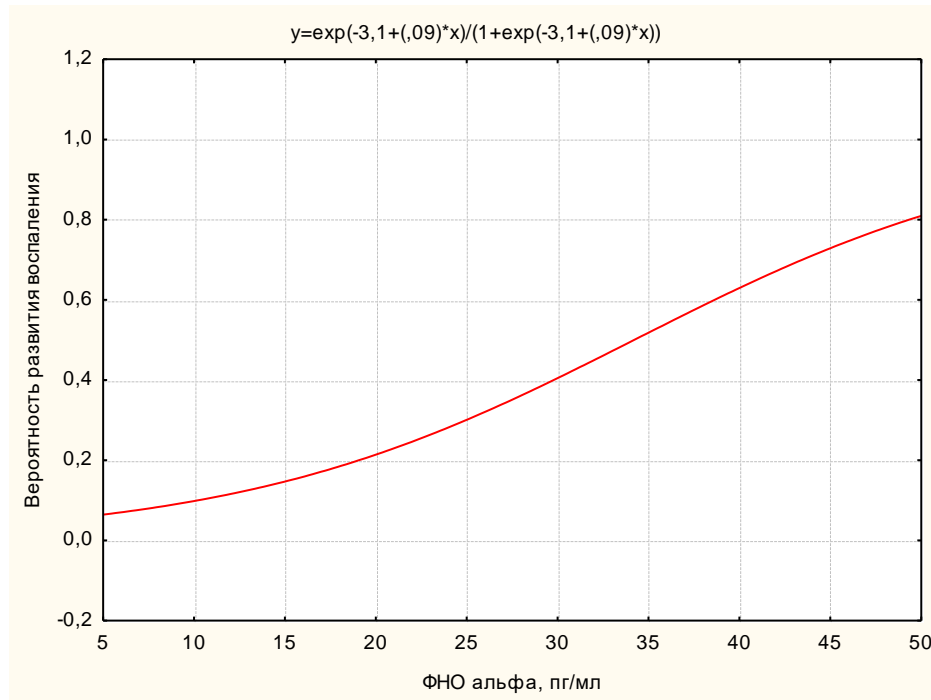


Рисунок 4.11 – Кривая логит-регрессии зависимости риска развития гингивита от концентрации ФНО-α в десневой жидкости

Таблица 4.9 – Величины риска развития гингивита при различной концентрации ФНО-α в десневой жидкости

Показатель	Концентрация ФНО-α в десневой жидкости в пг/мл							
	25	30	35	40	45	50	55	60
Риск события, %	29,9	40,1	51,2	62,2	72,1	80,2	86,4	90,9

Таким образом, в работе был разработан прогностический инструментарий для оценки риска развития гингивита у здоровых пациентов. Если в десневой жидкости концентрация ФНО-α выше 38 пг/мл, ИЛ-1β выше 120 пг/мл, то можно сделать заключение о высоком риске развития воспалительных изменений пародонта.

4.3. Прогностическая значимость изменений провоспалительных и остеотропных медиаторов в жидкости десневого желобка для оценки риска развития воспалительно-деструктивного поражения пародонта у пациентов с гингивитом

На следующем этапе у больных гингивитом оценивали риск развития воспалительно-деструктивного поражения пародонта. Пациенты с гингивитом получали ранг 0, а с ХГП легкой степени тяжести – 1.

При оценке риска в отношении sRANKL не найдено подтверждений об их прогностической роли в развитии воспаления десны. Так, для sRANKL площадь под ROC кривой была $0,513 \pm 0,116$ ($z=0,110$ и $p=0,913$), а для ФНО- α $0,657 \pm 0,108$ ($z=1,45$ и $p=0,147$). Следовательно, sRANKL и ФНО- α не могут служить прогностическими маркерами для оценки риска развития ХГП у пациентов с гингивитом.

Среди изученных провоспалительных маркеров прогностическая значимость для оценки риска развития ХГП у пациентов с гингивитом была установлена для широкого круга маркеров: ИЛ-1 β , ИЛ-6 и остеотропного медиатора остеопротегерина. Дифференциально-диагностический уровень для ИЛ-1 β составил 167 пг/мл, ИЛ-6 - 2,5 пг/мл и ОПГ 403 пг/мл. Высокий риск формирования воспалительно-деструктивных изменений пародонта у пациентов с гингивитом формировался при превышении ИЛ-1 β уровня 167 пг/мл (диагностическая чувствительность 92,86%, диагностическая специфичность 86,67%), ИЛ-6 выше 2,5 пг/мл (диагностическая чувствительность 92,86%, диагностическая специфичность 78,57%) и снижении ОПГ уровня 403 пг/мл (диагностическая чувствительность 78,57%, диагностическая специфичность 93,33%).

Площадь под ROC-кривой составила для ИЛ-1 β $0,864 \pm 0,083$ ($z=4,412$ и $p<0,0001$), доверительный интервал 0,702-1,0. Для ИЛ-6 AUC= $0,842 \pm 0,0866$ ($z=3,948$ и $p<0,0001$), доверительный интервал 0,672-1,0. Величина площади под ROC-кривой для остеопротегерина соответствовала $0,876 \pm 0,068$ ($z=5,549$

и $p < 0,0001$), доверительный интервал 0,743 - 1,0. Величины площади под ROC-кривой для трех медиаторов свидетельствовали о «хорошем» качестве прогностических тестов. Большая площадь под ROC кривыми для трех медиаторов (рисунок 4.12) иллюстрировала выраженную прогностическую значимость маркеров.

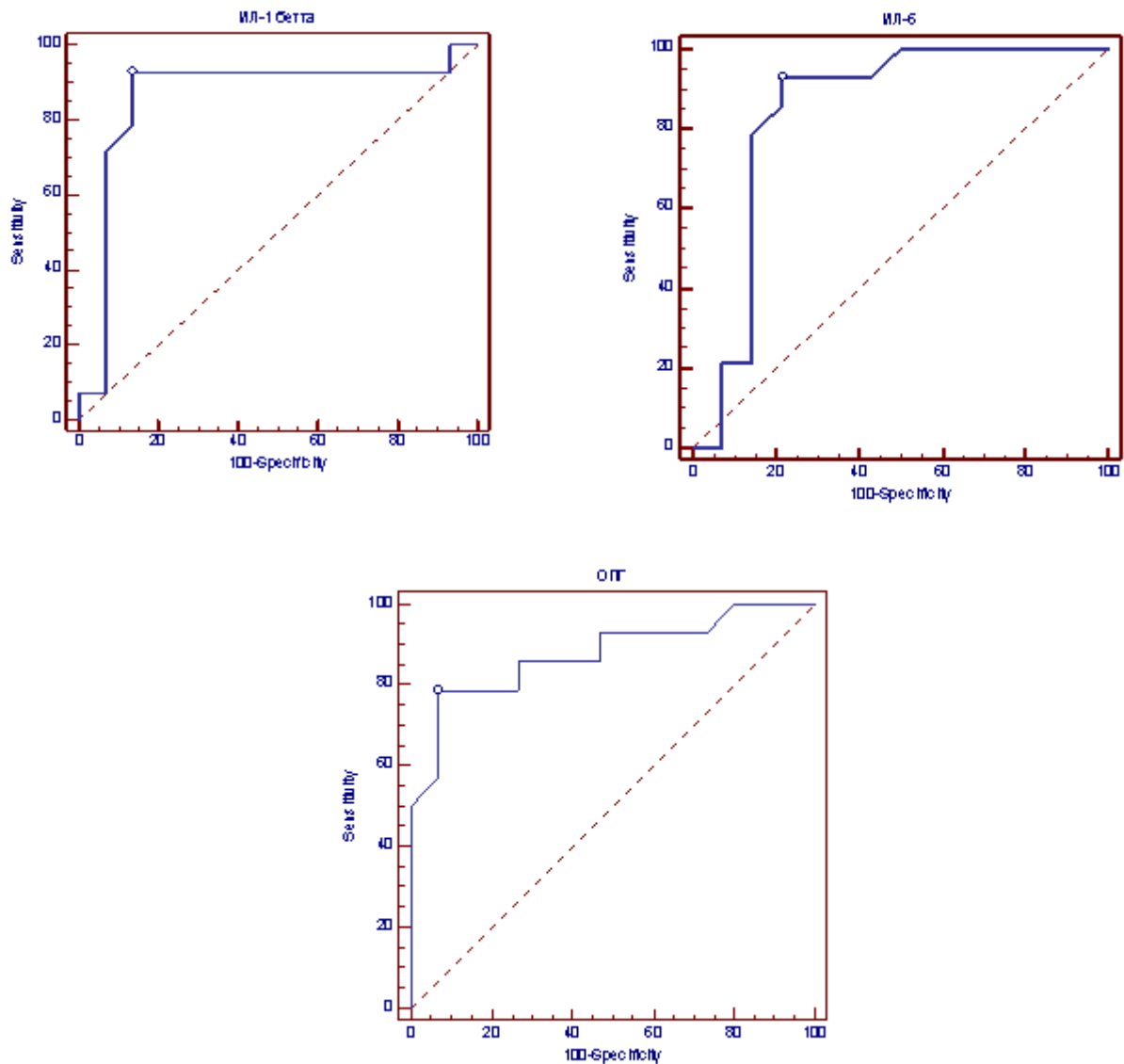


Рисунок 4.12 – ROC-кривые для ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ОПГ при оценке риска развития ХГП у пациентов с гингивитом. $^{\circ}$ - обозначена точка cut-off

Показатели ROC анализа прогностической значимости ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ОПГ при оценке риска развития ХГП у пациентов с гингивитом свидетельствовали о высокой диагностической чувствительности и специфичности при достижении дифференциально-диагностических точек разделения (таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Показатели ROC анализа прогностической значимости ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ОПГ при оценке риска развития ХГП у пациентов с гингивитом.

ИЛ-1 β			ИЛ-6			ОПГ		
Диапа- зон	ДЧ	ДИ	Диапа- зон	ДЧ	ДИ	Диапа- зон	ДЧ	ДИ
>127	92,86	6,67	>2,1	100,00	50,00	<=385	50,00	100,00
>137	92,86	13,33	>2,3	92,86	57,14	<=389	57,14	93,33
>138	92,86	20,00	>2,4	92,86	71,43	<=390	64,29	93,33
>139	92,86	26,67	>2,5 *	92,86	78,57	<=401	71,43	93,33
>146	92,86	40,00	>5,5	85,71	78,57	<=403 *	78,57	93,33
>148	92,86	46,67	>5,7	78,57	85,71	<=412	78,57	86,67
>150	92,86	53,33	>5,8	71,43	85,71	<=413	78,57	80,00
>153	92,86	60,00	>5,9	64,29	85,71	<=445	78,57	73,33
>154	92,86	73,33	>6	50,00	85,71	<=452	85,71	73,33
>167 *	92,86	86,67	>6,1	42,86	85,71	<=456	85,71	66,67
>174	85,71	86,67	>6,2	28,57	85,71	<=467	85,71	60,00
>175	78,57	86,67	>6,4	21,43	85,71	<=473	85,71	53,33
>186	71,43	93,33	>6,5	21,43	92,86	<=475	92,86	53,33
>189	64,29	93,33	>7,2	14,29	92,86	<=476	92,86	46,67
>196	57,14	93,33	>7,4	7,14	92,86	<=482	92,86	40,00
>197	50,00	93,33	>7,7	0,00	92,86	<=486	92,86	26,67
>201	42,86	93,33				<=489	100,0	20,00
>202	35,71	93,33				<=500	100,0	13,33
>203	28,57	93,33				<=501	100,0	6,67
>205	21,43	93,33						
>210	14,29	93,33						
>215	7,14	93,33						

Примечание: * - точка cut-off. ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность.

С помощью метода логистической регрессии была создана математическая модель, позволяющая оценить риск развития ХГП у

пациентов с гингивитом, исходя из концентрации в десневой жидкости провоспалительного медиатора ИЛ-1 β и остеотропного медиатора остеопротегерина.

Математическое выражение модели имело вид:

$$Z = \frac{\exp(-10,1 - 40 * \text{ОПГ} + 45,5 * \text{ИЛ1в})}{1 + \exp(-10,1 - 40 * \text{ОПГ} + 45,5 * \text{ИЛ1в})}$$

где Z – коэффициент прогностической значимости,

ИЛ-1в - концентрация ИЛ-1 β в десневой жидкости в нг/мл,

ОПГ- концентрация остеопротегерина в десневой жидкости в нг/мл,

-10,1 – постоянная константа (определялась экспериментально)

-40 и 45,5 – коэффициенты перед переменными модели (определялись экспериментально).

Критический уровень Z составил 0,87. Если $Z \geq 0,87$, то риск развития ХГП у пациентов с гингивитом высокий, если $Z < 0,87$ риск низкий. Статистическая значимость модели высокая ($\chi^2 = 23,9$; $p = 0,00001$).

Графическая иллюстрация зависимости представлена на рисунке 4.13.

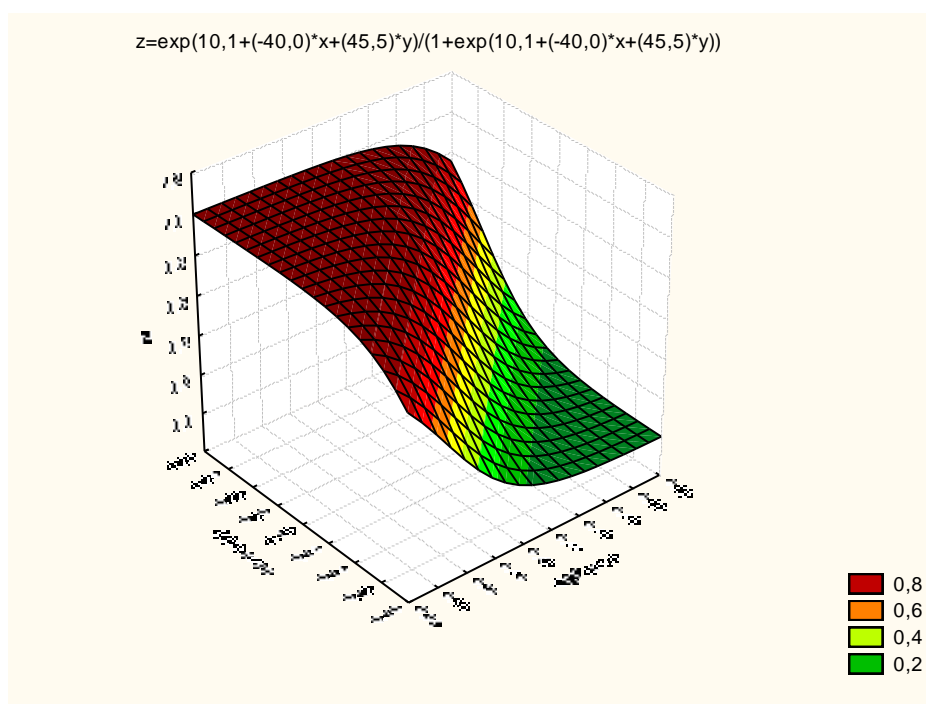


Рисунок 4.13 – Графическая иллюстрация зависимости риска развития ХГП у пациентов с гингивитом от концентрации ИЛ-1 β и остеопротегерина в десневой жидкости

Методом логит-регрессии была построена кривая зависимости риска развития ХГП у пациентов с гингивитом от концентрации ИЛ-1 β в содержимом пародонтальных карманов (рисунок 4.14) и по полученной экспериментально формуле рассчитаны показатели риска в зависимости от концентрации соответствующего медиатора (таблица 4.11).

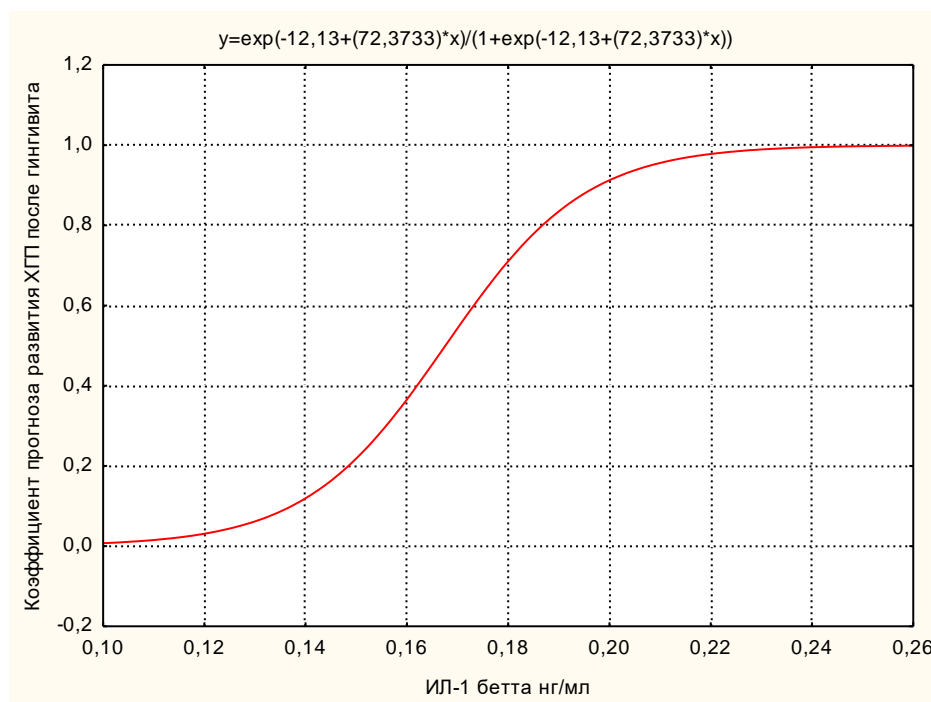


Рисунок 4.14 – Кривая логит-регрессии зависимости риска развития ХГП у пациентов с гингивитом от концентрации ОПГ в десневой жидкости

Таблица 4.11 – Величины риска развития ХГП у пациентов с гингивитом при различной концентрации ОПГ в десневой жидкости

Показатель	Концентрация ИЛ-1 β в десневой жидкости в нг/мл							
	0,16	0,17	0,18	0,19	0,20	0,21	0,22	0,23
Риск события, %	36,6	54,3	71,0	83,5	91,2	95,5	97,8	99,4

В диапазоне концентраций ИЛ-1 β в десневой жидкости, начиная от 0,16 до 0,23 нг/мл, риск развития ХГП у пациентов с гингивитом прогрессивно возрастал от 36,6% до 99,4%.

Аналогичный статистический подход был предпринят в отношении концентрации остеопротегерина. На рисунке 4.15 и таблице 4.12 отражены сведения о зависимости риска развития ХГП у пациентов с гингивитом от концентрации ОПГ в десневой жидкости.

В диапазоне, начиная от 38 нг/мл и до 0,52 нг/мл, риск развития ХГП у пациентов с гингивитом снижался от 93,7% до 4,2%.

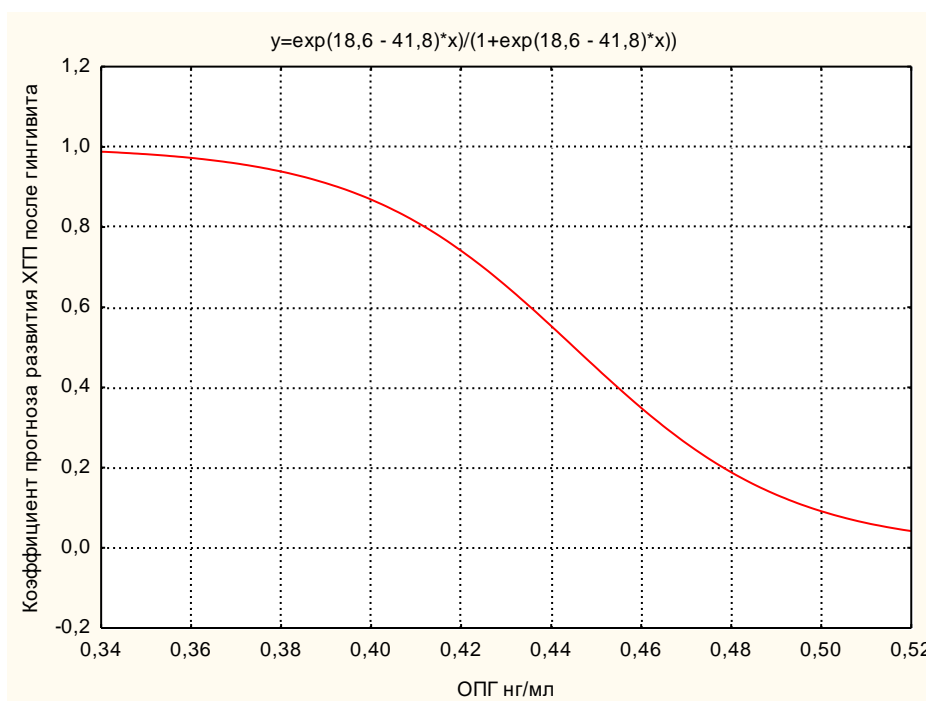


Рисунок 4.15 – Кривая логит-регрессии зависимости риска развития ХГП у пациентов с гингивитом от концентрации остеопротегерина в десневой жидкости

Таблица 4.12 – Величины риска развития ХГП у пациентов с гингивитом при различной концентрации остеопротегерина в десневой жидкости

Показатель	Концентрация ОПГ в десневой жидкости в нг/мл							
	0,38	0,4	0,42	0,44	0,46	0,48	0,5	0,52
Риск события, %	93,7	86,7	73,9	55,2	34,8	18,8	9,1	4,2

Итак, локальные изменения не только провоспалительных, но и остеотропных медиаторов уже при гингивите способствуют развитию воспалительно-деструктивных изменений пародонта и ХГП и имеют прогностическую значимость.

Таким образом, прогностическая модель для выделения пациентов с высоким риском развития гингивита основывалась на анализе изменений в десневой жидкости ИЛ-1 β и ФНО- α . Для прогноза трансформации воспалительных изменений в воспалительно-деструктивные модель основывалась на концентрации ИЛ-1 β и остеопротегерина, а быстрое присоединение остеодеструктивного компонента у пациентов с ХГП формировалось на основе анализа содержания в жидкости пародонтальных карманов ФНО- α и sRANKL. Следовательно, система провоспалительных и остеотропных медиаторов играет высоко значимую роль для прогноза активизации воспалительного или деструктивного компонента при патологии опорно-удерживающей системы зубов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспалительные изменения в тканях пародонта инициируются и регулируются целым комплексом про- и противовоспалительных медиаторов наряду с микробными, гормональными, иммунологическими, метаболическими и микроциркуляторными факторами патогенеза ХГП. Моноциты, макрофаги, лимфоциты, эпителиоциты слизистой оболочки полости рта приобретают статус иммунокомпетентных клеток, секретируя про- и противовоспалительные медиаторы. Одним из ведущих провоспалительных медиаторов, который секретируют многие клетки, выступает ФНО- α (Ушаков Р.В., 2017). Открытие новых членов семейства ФНО- α - остеопротегерина, рецептора-активатора ядерного фактора NF- κ B (RANK) и его растворимого лиганда (sRANKL) – привело к пониманию того, что один и тот же фактор участвует одновременно в регуляции воспалительных и остеодеструктивных процессов, запуская последовательно различные компоненты заболевания (Шмидт Д.В., 2009, Ведяева А.П., 2011). Измерение концентрации остеотропных медиаторов в жидкости пародонтальных карманов у пациентов с ХГП в ряде исследований выявило повышение их локального содержания в экссудате. Причем, в результате генетических исследований было установлено, что в эпителиоцитах десневого желобка при ХГП средней и тяжелой степени тяжести экспрессия мРНК RANKL повышалась, а мРНК остеопротегерина снижалась по сравнению со здоровыми пациентами (Liu D. et al., 2003).

Несмотря на многочисленные данные о системе воспалительных и остеотропных медиаторов в биологических жидкостях полости рта у пациентов с ХГП (Мухамеджанова с соавт., Л.Р., 2016; Ошноков с соавт. А.К., 2016) в научной медицинской литературе отсутствуют сведения о прогностической значимости биохимических маркеров в отношении определения риска усугубления остеодеструктивных процессов при воспалительных заболеваниях пародонта, что ограничивает ценность

сведений о них и требует дальнейших разработок, подчеркивающих их биологическую роль.

В связи с вышесказанным, целью работы явилось повышение эффективности прогноза развития воспалительно-деструктивных процессов при ХГП на основе оценки баланса между провоспалительными и остеотропными медиаторами системы ФНО- α .

На первом этапе исследования формировали три клинические группы: 1 группа (n=40) – пациенты страдали катаральным и язвенным гингивитом, во 2 группу объединяли 32 пациентов с ХГП легкой и в 3 группу (n=33) с ХГП средней степени тяжести. Всего было обследовано 95 пациентов. Кроме того, у 31 здоровых доноров была исследована концентрация биомаркеров в десневой жидкости для проведения сравнительного анализа. При характеристике пародонтального статуса было установлено, что воспалительные изменения десны, зубные бляшки наблюдались в трех клинических группах с усилением воспалительного компонента с 1 до 3 группы. Деструкция пародонта с формированием карманов имела место во 2 и 3 группах, но остеодеструктивный компонент отмечался только у пациентов 3 группы.

На следующем этапе концентрацию провоспалительных и остеотропных медиаторов у пациентов клинических групп изучали в десневой жидкости. Десневая жидкость состоит из компонентов крови, фильтрующихся из капилляров десны, миграционных воспалительных клеток и их медиаторов, биологически активных веществ эпителиоцитов и фибробластов. При развитии ХГП антимикробные факторы врожденного и адаптивного иммунитета противодействуют пародонтопатогенной микрофлоре зубных бляшек именно в десневой жидкости. Момент, когда провоспалительные цитокины через остеотропные медиаторы при ХГП начинают активировать остеорезорбтивные процессы является переломным для заболевания. Далее процесс приобретает прогрессирующий, деструктивный и необратимый характер. Перспективным направлением

видится определение прогностической информативности изменения цитокинов и остеотропных медиаторов в десневой жидкости при воспалительных заболеваниях пародонта.

У пациентов клинических групп в десневой жидкости определяли концентрацию ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , остеопротегерина и sRANKL. В десневой жидкости здоровых доноров концентрация ИЛ-1 β составила 113,3 \pm 4,43 пг/мл. У пациентов 1 группы концентрация ИЛ-1 β статистически значимо повышалась на 46% ($p=0,047$). У пациентов 2 группы концентрация ИЛ-1 β в содержимом пародонтальных карманов возросла по сравнению со здоровыми донорами на 71% ($p<0,001$), а в отличие от аналогичного показателя в 1 группе на 29% ($p<0,001$). В 3 группе концентрация ИЛ-1 β в содержимом пародонтальных карманов имела наиболее высокое значение (277,5 \pm 16,18 пг/мл) и возрастала по сравнению со здоровыми донорами в 2,4 раза ($p<0,001$), 1 группой на 84% ($p<0,001$) и 2 группой на 43% ($p<0,001$). Таким образом, по мере усиления воспалительных изменений в пародонте и развитии остеодеструктивных процессов у пациентов в экссудате пародонтальных карманов концентрация ИЛ-1 β прогрессивно возрастала.

Концентрация провоспалительного медиатора ИЛ-6 в десневой жидкости у пациентов с гингивитом не изменялась, повышаясь только при формировании деструктивных изменений пародонта при ХГП легкой (в 3 раза) и средней степени тяжести (в 3,6 раза) по сравнению со здоровыми донорами.

По мере усиления воспалительных изменений в пародонте и развитии остеодеструктивных процессов у пациентов в экссудате пародонтальных карманов концентрация ФНО- α прогрессивно возрастала. У здоровых доноров в жидкости десневого желобка концентрация ФНО- α составила 25,2 \pm 3,89 пг/мл. У пациентов 1 группы концентрация ФНО- α повышалась на 62% ($p=0,029$), а во 2 группе в 2,2 раза ($p<0,001$) по сравнению со здоровыми донорами. В 3 группе концентрация ФНО- α в содержимом пародонтальных

карманов имела наиболее высокое значение ($86,3 \pm 4,56$ пг/мл) и возрастала по сравнению со здоровыми донорами в 3,4 раза ($p < 0,001$), 1 группой в 2,1 раза ($p < 0,001$) и 2 группой на 58% ($p < 0,001$). Таким образом, ФНО- α , как и ИЛ- 1β , накапливаясь локально в тканевом экссудате, выполняли роль как провоспалительного, так и остеотропного медиаторов, поскольку повышались как при усилении воспалительных изменений в пародонте, так и при формировании остеодеструктивных процессов.

У здоровых доноров в десневой жидкости в среднем содержание остеопротегерина составило $483,5 \pm 8,19$ пг/мл. У пациентов с гингивитом концентрация остеопротегерина в десневой жидкости не изменялась, а при ХГП легкой степени тяжести снижалась незначительно на 17% ($p < 0,001$). Выраженное снижение концентрации остеопротегерина произошло только у пациентов 3 группы: по сравнению со здоровыми донорами на 59% ($p < 0,001$), а в отличие от 1 группы на 58% ($p < 0,001$) и 2 группы на 50% ($p < 0,001$). Поскольку остеопротегерин синтезируется остеобластами, то при ХГП средней степени тяжести можно говорить о снижении функциональной активности остеобластов.

У здоровых доноров в десневой жидкости в среднем содержание sRANKL составило $8,9 \pm 0,23$ нг/мл. У пациентов с гингивитом по сравнению со здоровыми донорами содержание sRANKL в десневой жидкости повысилось на 27% ($p = 0,003$). Между 1 и 2 группами различия между концентрацией sRANKL в десневом экссудате не наблюдалось. Резкий скачок концентрации sRANKL в содержимом пародонтальных карманов произошел в 3 группе ($31,9 \pm 0,78$ нг/мл): по сравнению со здоровыми донорами в 3,6 раза ($p < 0,001$), а в отличие от 1 группы в 2,8 раза ($p < 0,001$) и 2 группы в 2,6 раза ($p < 0,001$). Таким образом, концентрация остеотропных медиаторов локально в тканевом экссудате изменялась раньше, чем формировалась остеодеструкция в пародонте. При гингивите в жидкости десневого желобка повышалось содержание sRANKL, а при ХГП легкой

степени тяжести наблюдалось одновременное снижение остеопротегерина и повышение концентрации sRANKL в содержимом пародонтальных карманов. При ХГП средней степени тяжести формирование остеодеструктивных изменений сопровождалось резким снижением остеопротегерина и повышением концентрации sRANKL в содержимом пародонтальных карманов.

В результате проведения лабораторных исследований было сделано заключение, что у пациентов в десневой жидкости в динамике «гингивит → воспалительно-деструктивные изменения пародонта при ХГП → остеодеструктивные изменения костной ткани челюстей при ХГП» происходило повышение концентрации провоспалительных цитокинов, остеомаркера резорбции кости sRANKL (рецепторов к лиганду ядерного фактора карра-В) и снижение остеомаркера остеопротегерина, ограничивающего активность остеокластов.

Исследование связи провоспалительных и остеотропных медиаторов в жидкости десневого желобка у пациентов с гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести проводили путем корреляционного анализа. В результате наиболее широкий спектр статистически значимых связей для пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта установлен для цитокинов ФНО- α и остеопротегерина. Концентрация ИЛ-1 β в десневой жидкости в большей мере отражала выраженность воспалительных процессов в пародонте, а содержание sRANKL – остеодеструктивных изменений пародонта. ИЛ-6 в меньшей мере из всех изученных цитокинов был связан с клиническими характеристиками заболевания.

Между провоспалительными и остеотропными медиаторами у пациентов с воспалительными изменениями пародонта также сформировался тесный паттерн взаимосвязи. Таким образом, провоспалительные медиаторы способствовали накоплению в местных биологических средах остеотропных

медиаторов. То есть, воспалительные изменения в пародонте патогенетически связаны с остеодеструктивными изменениями. Как провоспалительные, так и остеотропные медиаторы отражали выраженность клинических симптомов гингивита и ХГП легкой и средней степени тяжести, что имело диагностическую значимость. Лабораторные изменения остеотропных маркеров sRANKL и остеопротегерина в жидкости пародонтальных карманов по срокам опережали клинкорентгенологические признаки остеорезорбции альвеолярного отростка челюстей.

При разработке алгоритма прогноза развития и течения остеодеструктивных изменений при ХГП в отношении провоспалительных медиаторов ИЛ-1 β и ИЛ-6 не найдено подтверждений об их прогностической роли. Несмотря на патогенетическое значение, прогностическую роль эти медиаторы не имели. Среди изученных провоспалительных маркеров прогностическая значимость для оценки риска развития остеодеструктивных изменений была установлена для ФНО- α , остеопротегерина и sRANKL. Если в содержимом пародонтальных карманов концентрация ФНО- α была выше 65 пг/мл, остеопротегерина ниже 226 пг/мл, sRANKL выше 22,4 нг/мл, то можно сделать заключение о высоком риске развития остеодеструкции. При превышении концентрации ФНО- α уровня 65 пг/мл риск развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести повышался с диагностической чувствительностью 69,2% и диагностической специфичностью 89,3%. В диапазоне концентраций ФНО- α в содержимом пародонтального кармана, начиная от 65 до 90 пг/мл, риск развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести прогрессивно возрастал от 28% до 94%. При снижении концентрации остеопротегерина уровня 226 пг/мл риск развития остеодеструктивного компонента повышался с диагностической чувствительностью 71,4% и диагностической специфичностью 91,3%. По

результатам ROC анализа при повышении концентрации sRANKL выше 22,4 нг/мл риск развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести повышался с диагностической чувствительностью 76,9% и диагностической специфичностью 92,9%. В узком диапазоне, начиная от 21 нг/мл и до 23 нг/мл, риск развития остеодеструктивного компонента возрастал с 11% до 97%.

С помощью метода логистической регрессии была создана математическая модель, позволяющая оценить риск развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести сразу по двум показателям – концентрации в содержимом пародонтальных карманов провоспалительного фактора ФНО- α и остеопротектора sRANKL, имеющего большую прогностическую значимость по сравнению с остеопротегерином.

На следующем этапе оценивали прогностическую значимость провоспалительных и остеотропных медиаторов для развития воспалительных изменений десны. При оценке риска в отношении провоспалительного медиатора ИЛ-6, остеопротегерина и sRANKL не найдено подтверждений об их прогностической роли в развитии воспаления десны. Среди изученных провоспалительных маркеров прогностическая значимость для оценки риска гингивита была установлена для ИЛ-1 β и ФНО- α . Дифференциально-диагностический уровень ИЛ-1 β составил 120 пг/мл. При превышении концентрации ИЛ-1 β уровня 120 пг/мл риск развития гингивита повышался с диагностической чувствительностью 81,8% и диагностической специфичностью 72,7%. В диапазоне концентраций ИЛ-1 β в десневой жидкости, начиная от 110 до 180 пг/мл, риск развития гингивита прогрессивно возрастал от 35% до 97%. Дифференциально-диагностический уровень ФНО- α составил 38 пг/мл. При повышении концентрации ФНО- α уровня 38 пг/мл риск развития гингивита повышался с диагностической чувствительностью 63,64% и диагностической специфичностью 81,82%. В

диапазоне, начиная от 30 нг/мл и до 60 пг/мл, риск развития гингивита возрастал от 40% до 91%.

На заключительном этапе у больных гингивитом оценивали риск развития воспалительно-деструктивного поражения пародонта при ХГП. Среди изученных провоспалительных маркеров прогностическая значимость для оценки риска развития ХГП у пациентов с гингивитом была установлена для широкого круга маркеров: ИЛ-1 β , ИЛ-6 и остеотропного медиатора остеопротегерина. Дифференциально-диагностический уровень для ИЛ-1 β составил 167 пг/мл, ИЛ-6 - 2,5 пг/мл и ОПГ 403 пг/мл. Высокий риск формирования воспалительно-деструктивных изменений пародонта у пациентов с гингивитом формировался при превышении ИЛ-1 β уровня 167 пг/мл (диагностическая чувствительность 92,86%, диагностическая специфичность 86,67%), ИЛ-6 выше 2,5 пг/мл (диагностическая чувствительность 92,86%, диагностическая специфичность 78,57%) и снижении остеопротегерина уровня 403 пг/мл (диагностическая чувствительность 78,57%, диагностическая специфичность 93,33%).

В диапазоне концентраций ИЛ-1 β в десневой жидкости, начиная от 0,16 до 0,23 нг/мл, риск развития ХГП у пациентов с гингивитом прогрессивно возрастал от 36,6% до 99,4%. В диапазоне, начиная от 38 нг/мл и до 0,52 нг/мл, риск развития ХГП у пациентов с гингивитом снижался от 93,7% до 4,2%. Итак, развитию воспалительно-деструктивных изменений пародонта и ХГП у пациентов с гингивитом способствовали локальные изменения не только провоспалительных, но и остеотропных медиаторов.

Итак, определение концентрации провоспалительных медиаторов ИЛ-1 β и ФНО- α , остеотропных маркеров sRANKL и остеопротегерина в жидкости пародонтальных карманов перспективно для прогнозирования развития остеодеструктивного компонента при воспалительных изменениях пародонта.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с катаральным и язвенным гингивитом в десневой жидкости по сравнению со здоровыми донорами концентрация ФНО- α значительно повышалась на 62% ($p=0,029$) и ИЛ-1 β на 46% ($p=0,047$) при незначительном повышении содержания sRANKL в десневой жидкости на 27% ($p=0,003$) и отсутствии изменений концентрации ИЛ-6 и остеопротегерина.

2. У пациентов с ХГП легкой и средней степени тяжести по сравнению со здоровыми донорами и пациентами с гингивитом в содержимом пародонтальных карманов концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α повышалась с резко выраженным подъемом при средней степени тяжести и присоединении остеодеструктивного компонента к воспалительному. При ХГП легкой степени тяжести в содержимом пародонтальных карманов по сравнению со здоровыми донорами концентрация остеопротегерина снижалась незначительно на 17% ($p<0,001$) при отсутствии изменений содержания sRANKL. При средней степени тяжести ХГП существенное снижение остеопротегерина на 59% ($p<0,001$) не сдерживало многократный (в 3,6 раза) прирост содержания sRANKL в жидкости пародонтальных карманов, что способствовало прогрессированию остеорезорбтивных процессов.

3. У пациентов с ХГП легкой и средней степени тяжести наиболее тесные связи с необратимыми пародонтальными индексами, характеризующими остеодеструкцию, установлены с содержанием в жидкости пародонтальных карманов ФНО- α , остеопротегерина и sRANKL. Концентрация ИЛ-1 β в десневой жидкости у пациентов с ХГП легкой и средней степени тяжести, а также гингивитом тесно связана корреляционной связью с величиной обратимых индексов РМА и кровоточивости

Мюллемана. Концентрация ИЛ-6 в десневой жидкости слабо отражала воспалительно-деструктивные изменения пародонта.

4. г – для оценки риска развития ХГП у пациентов с гингивитом, ФНО- α и sRANKL – для прогноза прогрессирования остеодеструкции пародонта при ХГП средней степени тяжести.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с гингивитом и ХГП легкой степени тяжести для прогнозирования развития и прогрессирования остеодеструктивных изменений пародонта в десневой жидкости рекомендуется измерять концентрацию ИЛ-1 β , ФНО- α , sRANKL и остеопротегерина.

2. В десневой жидкости у пациентов с ХГП легкой степени тяжести при повышении концентрации ФНО- α выше 65 пг/мл (диагностическая чувствительность 69,2%, диагностическая специфичность 89,3%), sRANKL выше 22,4 нг/мл (диагностическая чувствительность 76,9%, диагностическая специфичность 92,9%) и снижении остеопротегерина ниже 226 пг/мл (диагностическая чувствительность 71,4%, диагностическая специфичность 91,3%) формируется заключение о высоком риске прогрессирования остеодеструктивного компонента и повышении степени тяжести заболевания.

3. В десневой жидкости у пациентов с гингивитом при повышении концентрации ИЛ-1 β уровня 167 пг/мл (диагностическая чувствительность 92,86%, диагностическая специфичность 86,67%), ИЛ-6 выше 2,5 пг/мл (диагностическая чувствительность 92,86%, диагностическая специфичность 78,57%) и снижении остеопротегерина ниже 403 пг/мл (диагностическая чувствительность 78,57%, диагностическая специфичность 93,33%) формируется заключение о высоком риске развития ХГП.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДС – диагностическая специфичность

ДЧ – диагностическая чувствительность

ИГ – индекс гигиены

ИЛ – интерлейкин

ЛСТ – легкая степень тяжести

ОБ - остеобласты

ОК – остеокласты

ОПГ – остеопротегерин

ОЦ – остециты

ПМЯЛ - полиморфноядерные лейкоциты

ПТГ – паратгормон

РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

ССТ – средняя степень тяжести

ФНО - фактор некроза опухоли

ХГП – хронический генерализованный пародонтит

cut-off - дифференциально- диагностическая точка разделения

PGE₂ - простагландин E₂

RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) - рецепторы к лиганду ядерного фактора kappa-B

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аврунин А.С. Остеоцитарное ремоделирование костной ткани: история вопроса, морфологические маркеры / А.С. Аврунин, Р.М. Тихилов // Морфология. – 2011. – № 1. – Т. 139. – С. 86 – 94.
2. Аврунин, А.С. Остеоцитарное ремоделирование: история вопроса, современные представления и возможности клинической оценки / А.С. Аврунин // Травматология и ортопедия России. – 2012. – № 1(63). – С. 128 – 134.
3. Аганов, Д.С. Роль цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG в регуляции минерального обмена костной ткани / Д.С. Аганов, В.В. Тыренко, Е.Н. Цыган, М.М. Топорков, С.Г. Бологов // Гены & Клетки. – 2014. – № 4. – Т. 9. – С. 50 – 52.
4. Алеханова, И.Ф. Эндопародонтальные проблемы и пути их решения / И.Ф. Алеханова, Е.Е. Васенев, З.М. Геворгян // Сборник: современный взгляд на будущее науки. Сборник статей Международной научно–практической конференции. – 2016. – С. 207 – 209.
5. Антонова, И.Н. Сохранение объема и формы костной ткани альвеолярного отростка челюсти путем установки имплантата в зубную лунку непосредственно после удаления зуба / И.Н. Антонова, А.П. Григорьянц, А.А. Григорьянц // Институт стоматологии. – 2014. – № 3(64). – С. 76 – 77.
6. Барер, Г.М. Терапевтическая стоматология: учебник: в 3 ч. / под ред. Г.М. Барера // М.: ГЭОТАР–Медиа. Ч. 2.: Болезни пародонта. – 2008. – 224 с.
7. Вавилова, Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта: учебное пособие / Т.П. Вавилова // М.: ГЭОТАР–Медиа. – 2008. – 208 с.
8. Вавилова, Т.П. Исследование растворимого остеокластактивирующего фактора и остеопротегерина в смешанной слюне

пациентов с пародонтитом / Т.П. Вавилова, Г.С. Пашкова, В.М. Гринин // Российский стоматологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 11 – 14.

9. Вавилова, Т.П. Реакция клеток пульпы временных и постоянных зубов на хроническое воспаление / Т.П. Вавилова, И.Г. Островская, Е.А. Савинова // Российский стоматологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 8 – 9.

10. Васильева, Н.А. Анализ цитогрaмм у больных воспалительными заболеваниями пародонта / Н.А. Васильева, А.И. Булгакова, Э.А. Имельбаева // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92. – № 1. – С. 41 – 45.

11. Ведяева, А.П. Оптимизация комплексного лечения больных быстро прогрессирующим пародонтитом с применением иммуномодулирующей терапии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. / А.П. Ведяева // – 2011. – 27 с.

12. Вилова, Т.В. Биохимические критерии гомеостаза у людей с заболеваниями пародонта / Т.В. Вилова, М.Я. Малахова, О.В. Зубаткина // Эфферентная терапия. – 2005. – Т. 11. – № 2. – С. 60 – 64.

13. Волкова, М.Н. Исследование интерлейкина 1 β , интерферона γ , интерлейкина-2 в ротовой жидкости пациентов с хроническим генерализованным периодонтитом, хроническим гингивитом и периодонтальноздоровых / М.Н. Волкова, В.В. Янченко // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10. – № 4. – С. 46 – 51.

14. Ганковская, Л.В. Изучение роли факторов врожденного иммунитета (TLR2, NBD-2, TNF- α , TGF- β) в патогенезе пародонтита / Л.В. Ганковская, Н.М. Хелминская, О.А. Свитич, Е.А. Молчанова с соавт. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2015. – № 6. – С. 93 – 97.

15. Ганковская, Л.В. Роль факторов врожденного иммунитета в патогенезе пародонтита / Л.В. Ганковская, Н.М. Хелминская, Е.А. Молчанова, О.А. Свитич // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. – № 2. – С. 100 – 107.

16. Герштейн, Е.С. Лиганд–рецепторная система RANK/RANKL/OPG и ее роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты) / Е.С. Герштейн, Ю.С. Тимофеев, А.А. Зуев, Н.Е. Кушлинский // Успехи молекулярной онкологии. – 2015. – № 3. – Т. 2. – С. 52.

17. Глушанкова, Н.А. Дифференцировка остеобластов: роль адгезивных взаимодействий клеток с субстратом / Н.А. Глушанкова, Д.В. Штанский // Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии. – 2013. – № 2. – Т. 30. – С. 136.

18. Горбунова, И.Л. Особенности структурно–метаболических нарушений процессов костного ремоделирования при хроническом генерализованном пародонтите / И.Л. Горбунова, О.И. Маршалок // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – Т. 117. – С. 44 – 48.

19. Григорьян, А.С. Болезни пародонта. Патогенез, диагностика, лечение / А.С. Григорьян, А.И. Грудянов, Н.А. Рабухина, О.А. Фролова // М.: Медицинское информационное агентство. – 2004. – 320 с.

20. Григорьян, А.С. Ключевые звенья патогенеза заболеваний пародонта в свете данных цитоморфометрического метода исследований / А.С. Григорьян, А.И. Грудянов // Стоматология. – 2001. – № 1. – С. 5 – 8.

21. Григорьян, А.С. Микроорганизмы в заболеваниях пародонта: экология, патогенез, диагностика / А.С. Григорьян, С.Ю. Рахметова, Н.В. Зырянова // М.: ГЭОТАР–Медиа. – 2007. – 56 с.

22. Григорьянц, А.А. Роль пародонтопатогенной микрофлоры полости рта и грибов рода *aspergillus* в развитии редукции альвеолярной части челюстей / А.А. Григорьянц, А.Б. Чухловин, А.П. Григорьянц // Клиническая стоматология. – 2015. – № 1(73). – С. 44 – 47.

23. 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. 34 – 36.

24. Грудянов, А.И. Частота выявления различных представителей пародонтопатогенной микрофлоры при пародонтите разной степени тяжести / А.И. Грудянов, В.В. Овчинникова // Стоматология. – 2009. – № 3. – С. 34 – 37.

25. Есаян, З.В. Факторы неспецифической и специфической защиты в патогенезе ранних форм поражения пародонта / З.В. Есаян // Стоматология. – 2005. – № 1. – С. 58 – 64.

26. Жоголев, К.Д. Регуляция остеогенеза и иммуногенеза репаративных процессов / К.Д. Жоголев, В.Ю. Никитин, Е.Н. Цыган с соавт. // Санкт–Петербург: ВМедА. – 2003. – 73–75 с.

27. Зайцева, Е.М. Клинико–микробиологические параллели и цитокиновый профиль у больных пародонтитом на фоне комплексного лечения с использованием линимента циклоферона: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. / Е.М. Зайцева // – 2007. – 24 с.

28. Иванюшко, Т.П. Комплексное изучение механизмов развития хронического воспаления при пародонтите / Т.П. Иванюшко, Л.В. Ганковская, Л.В. Ковальчук и др. // Стоматология. – 2000. – № 4. – С. 13 – 16.

29. Исамулаева, А.З. Прогнозирование наличия пародонтопатогенных комплексов микроорганизмов в десневой жидкости с помощью метода многомерной статистики / А.З. Исамулаева, Е.А. Олейник, Б.В. Трифонов, О.А. Башкина, С.З. Шатуева // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – № 1. – Т. 7. – С. 80 – 84.

30. Исмоилов, А.А. Общемедицинские аспекты заболеваний пародонта / А.А. Исмоилов // Здравоохранение Таджикистана. – 2010. – № 3. – С. 65 – 70.

31. Лукиных, Л.М. Хронический генерализованный пародонтит. часть 1. Современный взгляд на этиологию и патогенез / Л.М. Лукиных, Н.В.

Круглова // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 1. – С. 123 – 125.

32. Лукомский, И.Г. Портрет пульпы зуба в норме и патологии / И.Г. Лукомский // Клиническая стоматология. – 2013. – № 3(67). – С. 34 – 38.

33. Максюков, С.Ю. Возрастные и гендерные аспекты изменения минеральной плотности опорно–двигательного аппарата, зубов и пародонта / С.Ю. Максюков, Д.Н. Гаджиева, О.И. Шахбазов, Е.С. Беликова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5–1. – С. 74 – 79.

34. Манашев, Г.Г. Эффективность современной терапии заболеваний тканей пародонта / Г.Г. Манашев, Л.И. Лазаренко, Э.В. Мутаев, Е.И. Ярыгин с соавт. // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – № 5(77). – С. 7 – 11.

35. Матвеев, А.П. Изменение степени резорбции альвеолярной кости в зависимости от конструкции перекрывающих протезов / А.П. Матвеев, В.Д. Сеницын // Dental Forum. – 2014. – № 4. – С. 75 – 76.

36. Мащенко, И.С. Обмен цитокинов у больных с генерализованным пародонтитом / И.С. Мащенко // Современная стоматология. – 2004. – № 1. – С. 73 – 75.

37. Михайлов, А.Е. Хронический генерализованный пародонтит / А.Е. Михайлов // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2009. – № 1(22). – С. 164 – 165.

38. Мухамеджанова, Л.Р. Изменения маркеров резорбции костной ткани на фоне хронического генерализованного пародонтита / Л.Р. Мухамеджанова, Р. Ильина // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – № 2. – С. 66.

39. Орехова, Л.Ю. Заболевания пародонта / Л.Ю. Орехова // М: ПолиМедиа Пресс. – 2004. – 432 с.

40. Ошноков, А.К. Диагностическое и прогностическое значение определения цитокинов в десневой жидкости при хроническом пародонтите /

А.К. Ошноков, Е.А. Брагин, Л.Ю. Барычева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – № 4. – С. 550 – 553.

41. Ошноков, А.К. Роль провоспалительных цитокинов в развитии хронического пародонтита / А.К. Ошноков, Е.А. Брагин, Л.Ю. Барычева, З.Ф. Хараева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9. – № 4 – С. 380 – 381.

42. Перова, М.Д. Характеристика степени замещения пародонтальных дефектов разной топографии после аутотрансплантации васкулярно–стромальноклеточной фракции липоасpirата / М.Д. Перова, Т.В. Гайворонская, В.Б. Карпюк, А.В. Тропина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 6(141). – С. 142 – 148.

43. Петрова, Т.Г. Соотношение патоморфологических изменений ткани пародонта с уровнем про– и противовоспалительных цитокинов ротовой жидкости при хроническом генерализованном пародонтите / Т.Г. Петрова, Д.Д. Цырендоржиев, А.А. Ильин и др. // Институт стоматологии. – 2007. – № 1(34). – С. 98 – 99.

44. Потапнев, А.П. Цитокиновая сеть нейтрофилов при воспалении / А.П. Потапнев // Иммунология. – 2003. – № 2. – С. 9 – 13.

45. Ревазова, З. Использование врачами–стоматологами методов диагностики заболеваний пародонта / З. Ревазова, В. Вагнер // Стоматологическое образование. – 2013. – № 46. – С. 60 – 63.

46. Самигуллина, Л.И. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на резорбцию альвеолярной кости при хроническом пародонтите / Л.И. Самигуллина, Р. Таминдарова // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – С. 83.

47. Торопцова, Н.В. Проблема остеопороза в современном мире / Н.В. Торопцова, Е.Е. Михайлов, Л.И. Беневоленская // Росс. мед. журн. – 2005. – № 13(24). – С. 15 – 25.

48. Ушаков, Р.В. Механизмы тканевой деструкции при пародонтите / Р.В. Ушаков, Т.П. Герасимова // *Стоматология*. – 2017. – № 4. – С. 63 – 66.
49. Царев, В.Н. Микробиология, вирусология и иммунология полости рта. / В.Н. Царев // М.: ГЭОТАР–Медиа. – 2013. – 576 с.
50. Цепов, А.М. Некоторые аспекты этиологии и патогенеза хронических воспалительных генерализованных заболеваний пародонта (обзор литературы). Ч. 1. / А.М. Цепов, Л.Ю. Орехова, А.И. Николаев и др. // *Пародонтология*. – 2005. – № 2(35). – С. 3 – 6.
51. Цыган, Е.Н. Морфофункциональные основы остеопороза / Е.Н. Цыган, Р.В. Деев // Санкт–Петербург: ВМедА. – 2007. – 115 – 120 с.
52. Шиманский, Ш.Л. Фагоцитарная защита пародонта и способы ее активации / Ш.Л. Шиманский, В.Н. Чиликин, И.Ю. Малышев, И.А. Суворова и др. // *Стоматология*. – 2013. – № 5. – С. 64 – 69.
53. Шмидт, Д.В. Цитокины десневой жидкости; их роль в патогенезе и контроле лечения хронического пародонтита: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. / Д.В. Шмидт // – 2009. – 21 с.
54. Abusleme, L. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation / L. Abusleme, A.K. Dupuy, N. Dutzan, N. Silva, J.A. Burleson et al. // *J. ISME*. – 2013. – Vol. 7. – P. 1016 – 1025.
55. Armitage, G.C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions / G.C. Armitage // *Ann. periodontol.* – 1999. – Vol. 4. – P. 1 – 6.
56. Bakker, A. Tumor necrosis factor alpha and interleukin–1beta modulate calcium and nitric oxide signaling in mechanically stimulated osteocytes / A. Bakker, V. Silva, R. Krishnan et al. // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 60(11). – P. 3336 – 3345.

57. Baltacioglu, E. Total oxidant status and bone resorption biomarkers in serum and gingival crevicular fluid of patients with periodontitis / E. Baltacioglu, M.A. Kehribar, P. Yuva, A. Alver et al. // *J. Periodontol.* – 2014. – Vol. 85(2). – P. 317 – 326.
58. Bar–Shavit, Z. The osteoclast: a multinucleated, hematopoietic–origin, bone–resorbing osteoimmune cell / Z. Bar–Shavit // *J. Cell. Biochem.* – 2007. – Vol. 102. – P. 1130 – 1139.
59. Bascones, A. Tissue destruction in periodontitis: bacteria or cytokines fault? / A. Bascones // *Quintessence International.* – 2005. – Vol. 36. – P. 299 – 306.
60. Behl, Y. Activation of the acquired immune response reduces coupled bone formation in response to a periodontal pathogen / Y. Behl, M. Sequireira, J. Qrtiz et al. // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 181(12). – P. 8711 – 8718.
61. Bianco, P. Expression of bone sialoprotein (BSP) in developing human tissues / P. Bianco, L.W. Fisher, M.F. Young et al. // *Calcif. Tissue Int.* – 1991. – Vol. 49(6). – P. 421 – 426.
62. Bliuc, D. Mortality risk associated with low–trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women / D. Bliuc, N.D. Nguyen, V.E. Milch et al. // *JAMA.* – 2009. – Vol. 301(5). – P. 513 – 521.
63. Bonecchi, R. Chemokines and chemokine receptors: an overview / R. Bonecchi, E. Galliera, E.M. Borroni, M.M. Corsi et al. // *Front Biosci.* – 2009. – Vol. 14. – P. 540 – 551.
64. Bostanci, N. Differential expression of receptor activator of nuclear factor–kappaB ligand and osteoprotegerin mRNA in periodontal diseases / N. Bostanci, G. Emingil, B. Afacan, B. Han et al. // *J. Periodontal. Res.* – 2007a. – Vol. 42. – P. 287 – 293.
65. Bostanci, N. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio / N. Bostanci, G. Emingil, B. Afacan, B. Han et al. // *J. Clin. Periodontol.* – 2007. – Vol. 34. – P. 370 – 376.

66. Boyce, B.F. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling / B.F. Boyce, L. Xing // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2008. – Vol. 473(2). – P. 139 – 146.
67. Boyle, W.J. Osteoclast differentiation and activation / W.J. Boyle, W.S. Simonet, D.L. Lacey // *Nature.* – 2003. – Vol. 423. – P. 337 – 342.
68. Brown, J.M. Opg, RANKl, and RANK in cancer metastasis: expression and regulation / J.M. Brown, J. Zhang, E.T. Keller // *Cancer treat res.* – 2004. – Vol. 118. – P. 149 – 172.
69. Buduneli, N. Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis / N. Buduneli, D.F. Kinane // *J. Clin. periodontol.* – 2011. – Vol. 38. – P. 85 – 105.
70. Burger, D. Is IL-1 a good therapeutic target in the treatment of arthritis? / D. Burger, J.M. Dayer, G. Palmer, C. Gabay // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 20. – P. 879 – 896.
71. Cameron, D.A. The biochemistry and physiology of bone / D.A. Cameron // *The ultrastructure of bone.* – 2012. – Vol. 1. – P. 191 – 236.
72. Carranza, F. Clinical periodontology / F. Carranza // Philadelphia. – 1991. – 1087 p.
73. Casimiro, S. RANKL/RANK/MMP-1 molecular triad contributes to the metastatic phenotype of breast and prostate cancer cells in vitro / S. Casimiro, K.S. Mohammad, R. Pires et al. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8(5). e63153.
74. Chae, P. Mice lacking monocyte chemoattractant protein 1 have enhanced susceptibility to an interstitial polymicrobial infection due to impaired monocyte recruitment / P. Chae, M. Im, F. Gibson, Y. Jiang, D. Graves // *Infect. Immun.* – 2002. – Vol. 70. – P. 31 – 64.
75. Cirrincione, C. Lamina propria dendritic cells express activation markers and contact lymphocytes in chronic periodontitis / C. Cirrincione // *J. Periodontol.* – 2002. – Vol. 73(1). – P. 45 – 52.

76. Cochran, D.L. Inflammation and bone loss in periodontal disease / D.L. Cochran // *J. Periodontol.* – 2008. – Vol. 79. – P. 1569 – 1576.
77. Cooper, C. Population-based study of survival after osteoporotic fractures / C. Cooper, E.J. Atkinson, S.J. Jacobsen et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 1993. – Vol. 137(9). – P. 1001 – 1005.
78. Costa-Rodrigues, J. Paracrine-mediated osteoclastogenesis by the osteosarcoma MG63 cell line: is RANKL/RANK signaling really important? / J. Costa-Rodrigues, C.A. Teixeira, M.H. Fernandes // *Clin. Exp. Metastasis.* – 2011. – Vol. 28(6). – P. 505 – 514.
79. Crockett, J.C. New knowledge on critical osteoclast formation and activation pathways from study of rare genetic diseases of osteoclasts: focus on the RANK/RANKL axis / J.C. Crockett, D.J. Mellis, D.I. Scott, M.H. Helfrich // *Osteoporos. Int.* – 2010. – Vol. 22(1). – P. 1 – 20.
80. Delima, A. Inflammation and tissue loss caused by periodontal pathogens is reduced by IL-1 antagonists / A. Delima, K. Spyros, S. Amar, D.T. Graves // *J. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 186. – P. 511 – 516.
81. Delima, A. Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis / A. Delima, T. Oates, R. Assuma, Z. Schwartz et al. // *J. Clin. Periodontol.* – 2001. – Vol. 28. – P. 233 – 240.
82. Delmas, P.D. Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases / P.D. Delmas // *J. Clin. Densitom.* – 2008. – Vol. 11(2). – P. 325 – 338.
83. Deo, V. Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response / V. Deo, M. Bhongade // *Dent. Today.* – 2010. – Vol. 29(9). – P. 60 – 62.
84. Devlin, R. IL-6 mediates the effects of IL-1 or TNF, but not PTHrP or 1,25(OH)2D3, on osteoclast-like cell formation in normal human bone marrow

cultures / R. Devlin, S. Reddy, R. Savino et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 1998. – Vol. 13(3). – P. 393 – 399.

85. Dinarello, C.A. The IL–1 family and inflammatory diseases / C.A. Dinarello // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 1 – 13.

86. Dinarello, C.A. The many worlds of reducing interleukin–1 / C.A. Dinarello // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52. – P. 1960 – 1967.

87. Ding, J. TNF–alpha and IL–1beta inhibit RUNX2 and collagen expression but increase alkaline phosphatase activity and mineralization in human mesenchymal stem cells / J. Ding, O. Ghali, P. Lencel et al. // *Life Sci.* – 2009. – Vol. 84(15–16). – P. 499 – 504.

88. Dougall, W.C. RANKL signaling in bone physiology and cancer / W.C. Dougall // *Curr. opin. support palliat. care.* – 2007. – Vol. 1(4). – P. 317 – 322.

89. Ertugrul, A. Comparison of CCL28, interleukin–8, interleukin–1 β and tumor necrosis factor–alpha in subjects with gingivitis, chronic periodontitis and generalized aggressive periodontitis / A. Ertugrul, H. Sahin, A. Dikilitas et al. // *J. Periodontal Res.* – 2013. – Vol. 48(1). – P. 44 – 51.

90. Fermin, A. Виды деструкции костной ткани / Fermin A. Carranza, Paulo M. Camargo, Henry H. // – 2017. <https://stomweb.ru/articles/parodontologiya/vidy-destrukcii-kostnoy-tkani>.

91. Flavell, S.J. Fibroblasts as novel therapeutic targets in chronic inflammation / S.J. Flavell // *J. British pharmacology.* – 2008. – Vol. 153. – P. 241 – 246.

92. Frost, A. Inflammatory cytokines regulate proliferation of cultured human osteoblasts / A. Frost, K. Jonsson, O. Nilsson, O. Ljingsgren // *Acta Orthop. Scand.* – 1997. – Vol. 68(2). – P. 91 – 96.

93. Garlet, G.P. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re–appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints / G.P. Garlet // *J. Dent. Res.* – 2010. – Vol. 89(12). – P. 1349 – 1363.

94. Garlet, G.P. Matrix metalloproteinases, their physiological inhibitors and osteoclast factors are differentially regulated by the cytokine profile in human periodontal disease / G.P. Garlet, W. Jr. Martins, B.A. Fonseca, B.R. Ferreira et al. // *J. Clin. Periodontol.* – 2004. – Vol. 31. – P. 671 – 679.
95. Gemmell, E. Chemokines in human periodontal disease tissues / E. Gemmell, C.L. Carter, G.J. Seymour // *Clin. Exp. Immunol.* – 2001. – Vol. 125(1). – P. 134 – 141.
96. Gilbert, G. Expression of the osteoblast differentiation factor RUNX2 (Cbfa1/AML3/Pebp2alpha A) is inhibited by tumor necrosis factor–alpha / G. Gilbert, X. He, P. Farmer et al. // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277(4). – P. 2695 – 2701.
97. Gilbert, G. Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor–alpha / G. Gilbert, X. He, P. Farmer et al. // *Endocrinology.* – 2000. – Vol. 141. – P. 3956 – 3964.
98. Graves, D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction / D. Graves // *J. Periodontol.* – 2008. – Vol. 79. – P. 1580 – 1591.
99. Graves, D. Interleukin–1 and tumor necrosis factor antagonists inhibit the progression of inflammatory cell infiltration toward alveolar bone in experimental periodontitis / D. Graves, A. Delima, R. Assuma et al. // *J. Periodontol.* – 1998. – Vol. 69(12). – P. 1419 – 1425.
100. Graves, D. Review of osteoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions / D. Graves, T. Oates, G.P. Garlet // *Journal of oral microbiology.* – 2011. – Vol. 3. – P. 1 – 15.
101. Graves, D. The contribution of interleukin–1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction / D. Graves, D. Cochran // *J. Periodontol.* – 2003. – Vol.74(3). – P. 391 – 401.

102. Hienz S.A., Paliwal S., Ivanovski S. Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis. // *Journal of Immunology Research*.–Vol. 2015, Article ID 615486, 10 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/615486>.
103. Haynes, D.R. Regulation of osteoclast activity in periimplant tissues / D.R. Haynes, T.N. Crotti, H. Zreiqat // *Biomaterials*. – 2004. – Vol. 25. – P. 4877 – 4885.
104. Hengartner, N. IL-1 β inhibits human osteoblast migration / N. Hengartner, J. Fiedler, A. Ignatius, R. Brenner // *Mol. Med.* – 2013. – Vol. 19. – P. 36 – 42.
105. Hienz S.A., Paliwal S., Ivanovski S. Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis. // *Journal of Immunology Research*.–Vol. 2015, Article ID 615486, 10 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/615486>.
106. Hodovana, O. Furcation defects and their elimination with the use of osteoplastic material «osteoplast» / O. Hodovana // *Modern stomatology*. – 2009. – Vol. 5(49). – P. 70.
107. Hofbauer, L.C. The OPG/RANKL/RANK system in metabolic bone diseases / L.C. Hofbauer, C.A. Kuhne, V. Viereck // *J. Musculoskelet neuronal interact.* – 2004. – Vol. 4(3). – P. 268 – 275.
108. Horowitz, M.C. Control of osteoclastogenesis and bone resorption by members of the TNF family of receptors and ligands / M.C. Horowitz, Y. Xi, K. Wilson, M.A. Kacena // *Cytokine growth factor rev.* – 2001. – Vol. 12. – P. 9 – 18.
109. Huang, R. Opposing TNF- α /IL-1 β and BMP-2-activated MAPK signaling pathways converge on Runx2 to regulate BMP-2-induced osteoblastic differentiation / R. Huang, Y. Yuan, J. Tu et al. // *Cell Death Dis.* – 2014. – Vol. 5. – e1187.
110. Jimi, E. The RANKL/RANK system as a therapeutic target for bone invasion by oral squamous cell carcinoma (review) / E. Jimi, M. Shin, H. Furuta et al. // *Int. J. Oncol.* – 2013. – Vol. 42(3). – P. 803 – 809.

111. Jin, Q. RANKL inhibition through osteoprotegerin blocks bone loss in experimental periodontitis / Q. Jin, J.A. Cirelli, C.H. Park, J.V. Sugai et al. // *J. Periodontol.* – 2007. – Vol. 78. – P. 1300 – 1308.
112. Jorgensen, H.L. Serum osteoprotegerin (OPG) and the A163G polymorphism in the OPG promoter region are related to peripheral measures of bone mass and fracture odds ratios / H.L. Jorgensen, P. Kusk, B. Madsen et al. // *J. Bone miner. metab.* – 2004. – Vol. 22(2). – P. 132 – 138.
113. Jotwani, R. Fimbriated *Porphyromonas gingivalis* is more efficient than fimbria-deficient *P. gingivalis* in entering human dendritic cells in vitro and induces an inflammatory Th1 effector response / R. Jotwani, C.W. Cutler // *Infect. Immun.* – 2004. – Vol. 7. – P. 1725 – 1732.
114. Jules, J. In Vitro investigation of the roles of the proinflammatory cytokines Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-1 in murine osteoclastogenesis / J. Jules, X. Feng // *Methods Mol. Biol.* – 2014. – Vol. 1155. – P. 109 – 123.
115. Kadono, Y. Strength of TRAF6 signalling determines osteoclastogenesis / Y. Kadono, F. Okada, C. Perchonock et al. // *EMBO Rep.* – 2005. – Vol. 6(2). – P. 171 – 176.
116. Kaushik, R. Salivary interleukin-1b levels in patients with chronic periodontitis and after periodontal phase I therapy and healthy controls: a case-control study / R. Kaushik, R. Yeltiwar, K. Pushpanshu // *J. Periodontol.* – 2011. – Vol. 82(9). – P. 1353 – 1359.
117. Kawai, T. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease / T. Kawai, T. Matsuyama, Y. Hosokawa, S. Makihiro et al. // *Am. J. Pathol.* – 2006. – Vol. 169. – P. 987 – 998.
118. Kawashima, N. Kinetics of RANKL, RANK and OPG expressions in experimentally induced rat periapical lesions / N. Kawashima, N. Suzuki, G. Yang,

C. Ohi et al. // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod. – 2007. – Vol. 103. – P. 707 – 711.

119. Kobayashi, Y. Genomic approaches to bone and joint diseases. Mutations of RANK, OPG and RANKL genes found in humans / Y. Kobayashi, N. Takahashi // Clin. Calcium. – 2008. – Vol. 18(2). – P. 202 – 209.

120. Koga, T. Costimulatory signals mediated by the ITAM motif cooperate with RANKL for bone homeostasis / T. Koga, M. Inui, K. Inoue, S. Kim et al. // Nature. – 2004. – Vol. 428. – P. 758 – 763.

121. Kukita, A. Multifunctional properties of RANKL/RANK in cell differentiation, proliferation and metastasis / A. Kukita, T. Kukita // Future oncol. – 2013. – Vol. 9(11). – P. 1609 – 1622.

122. Kumar, S. Identification and initial characterization of four novel members of the interleukin-1 family / S. Kumar, P.C. Mc Donnell, R. Lehr et al. // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275. – P. 10308 – 10314.

123. Kurtis, B. Gingival crevicular fluid levels of monocyte chemoattractant protein-1 and tumor necrosis factor-alpha in patients with chronic and aggressive periodontitis / B. Kurtis, G. Tuter, M. Serdar, P. Akdemir et al. // J. Periodontol. – 2005. – Vol. 76. – P. 1849 – 1855.

124. Kushlinskii, N.E. Osteoprotegerin (OPG) – receptor activator of NF- κ B (RANK) – RANK ligand (RANKL) signaling system components and pro-inflammatory cytokines in blood serum of patients with primary bone neoplasms / N.E. Kushlinskii, E.S. Gershtein, Y.S. Timofeev et al. // J. Pharmacogenomics. Pharmacoproteomics. – 2015. – Vol. (2). – P. 71.

125. Kuzushima, M. Cytokine-induced nitric-oxide-dependent apoptosis in mouse osteoblastic cells: involvement of p38MAP kinase / M. Kuzushima, M. Mogi, A. Togari // Arch. Oral. Biol. – 2006. – Vol. 51(11). – P. 1048 – 1053.

126. Kwan, T.S. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology / T.S. Kwan, M. Padrines, S. Theoleyre et al. // Cytokine growth factor rev. – 2004. – Vol. 15(1). – P. 49 – 60.

127. Lacey, D. Proinflammatory cytokines inhibit osteogenic differentiation from stem cells: implications for bone repair during inflammation / D. Lacey, P. Simmons, S. Graves, J. Hamilton // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2009. – Vol. 17(6). – P. 735 – 742.
128. Lacey, D.L. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation / D.L. Lacey, E. Timms, H.L. Tan et al. // *Cell*. – 1998. – Vol. 93(2). – P. 165 – 176.
129. Lacey, D.L. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density / D.L. Lacey, C.R. Dunstan, M. Kelley et al. // *Cell*. – 1997. – Vol. 89(2). – P. 309 – 319.
130. Lee, Y. IL-1 plays an important role in the bone metabolism under physiological conditions / Y. Lee, N. Fujikado, H. Manaka et al. // *Int. Immunol.* – 2010. – Vol. 22(10). – P. 805 – 816.
131. Lerner, U.H. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis / U.H. Lerner // *J. Dent. Res.* – 2006. – Vol. 85. – P. 596 – 607.
132. Liljestrand, J.M. Combining salivary pathogen and serum antibody levels improves their diagnostic ability in detection of periodontitis / J.M. Liljestrand, U.K. Gursoy, K. Hyvarinen, T. Sorsa et al. // *J. Periodontology*. – 2013. – P. 123 – 131.
133. Liu, D. Expression of RANKL and OPG mRNA in periodontal disease: possible involvement in bone destruction / D. Liu, J.K. Xu, L. Figliomeni, L. Huang et al. // *Int. J. Mol. Med.* – 2003. – Vol. 11. – P. 17 – 21.
134. Lu, H.K. Identification of the osteoprotegerin receptor activator of nuclear factor- κ B ligand system in gingival crevicular fluid and tissue of patients with chronic periodontitis / H.K. Lu, Y.L. Chen, H.C. Chang, C.L. Li, M.Y. Kuo // *J. Periodontal Res.* – 2006. – Vol. 41. – P. 354 – 360.
135. Miyasaki, K.T. *Periodontal Immunology* / K.T. Miyasaki // – 1999. [Electronic resource].

136. Mizuno, A. Transgenic mice overexpressing soluble osteoclast differentiation factor (sODF) exhibit severe osteoporosis / A. Mizuno, T. Kanno, M. Hoshi, O. Shibata et al. // *J. Bone Miner. Metab.* – 2002. – Vol. 20. – P. 337 – 344.
137. Mogi, M. Differential expression of RANKL and osteoprotegerin in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis / M. Mogi, J. Ootogoto, N. Ota, A. Togari // *J. Dent. Res.* – 2004. – Vol. 83. – P. 166 – 169.
138. Moller, B. Inhibition of IL-1, IL-6, and TNF-alpha in immune-mediated inflammatory diseases / B. Moller, P.M. Villiger // *Springer Semin. Immunopathol.* – 2006. – Vol. 27. – P. 391 – 408.
139. Monetti, M. The presence of periodontopathogens associated with the tumour necrosis factor-alpha expression in patients with different periodontal status / M. Monetti, M. Usin, S. Tabares et al. // *Acta Odontol. Latinoam.* – 2012. – Vol.25(1). – P. 82 – 88.
140. Mori, K. Human osteosarcoma cells express functional receptor activator of nuclear factor-kappa B / K. Mori, B. Le Goff, M. Berreur et al. // *J. Pathol.* – 2007. – Vol. 211(5). – P. 555 – 562.
141. Mori, K. Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL) directly modulates the gene expression profile of RANK-positive Saos-2 human osteosarcoma cells / K. Mori, M. Berreur, F. Blanchard et al. // *Oncol. rep.* – 2007. – Vol. 18(6). – P. 1365 – 1371.
142. Mundy, G.R. Bone remodeling. Primer on the metabolic diseases and disorders of mineral metabolism / G.R. Mundy, D. Chen, B.O. Oyajobi // *American society of bone mineral and research*. In: Favus M.J. (ed). – 2006. – 46 – 58 p.
143. Mundy, G.R. Bone remodeling. Primer on the metabolic diseases and disorders of mineral metabolism / G.R. Mundy, D. Chen, B.O. Oyajobi // In: Favus M.J. (ed) *American society of bone mineral and research*. – 2006. – 46 – 58 p.

144. Marton, I.J. Overlapping protective and destructive regulatory pathways in apical periodontitis / I.J. Marton, C. Kiss // *Journal of endodontics*. – 2014. – Vol. 40. – P. 155 – 163.
145. Nagasawa, T. LPS–stimulated human gingival fibroblasts inhibit the differentiation of monocytes into osteoclasts through the production of osteoprotegerin / T. Nagasawa, H. Kobayashi, M. Kiji, M. Aramaki et al. // *Clin. Exp. Immunol.* – 2002. – Vol. 130. – P. 338 – 344.
146. Nakashima, T. Protein expression and functional difference of membrane–bound and soluble receptor activator of NF–kappa B ligand: modulation of the expression by osteotropic factors and cytokines / T. Nakashima, Y. Kobayashi, S. Yamasaki, A. Kawakami et al. // *Biochem. biophys. res. commun.* – 2000. – Vol. 275. – P. 768 – 775.
147. Nishijima, Y. Levels of RANKL and OPG in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement and effect of compression force on releases from periodontal ligament cells in vitro / Y. Nishijima, M. Yamaguchi, T. Kojima, N. Aihara, R. Nakajima, K. Kasai // *Orthodontics and craniofacial research*. – 2006. – Vol. 9. – P. 63 – 70.
148. Offenbacher, S. Periodontal diseases: pathogenesis / S. Offenbacher // *Ann. Periodontol.* – 1996. – Vol. 1. – P. 821 – 878.
149. Olszynski, W.P. Osteoporosis in men: epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment / W.P. Olszynski, K. Shawn Davison, J.D. Adachi et al. // *Clin. Ther.* – 2004. – Vol. 26(1). – P. 15 – 28.
150. Otto, M. Bacterial sensing of antimicrobial peptides / M. Otto // *Contrib. microbiol.* – 2009. – Vol. 16. – P. 136 – 149.
151. Page, R.C. The pathogenesis of human periodontitis / R.C. Page, K.S. Kornman // *An introduction. periodontol.* – 2000. – Vol. 14. – P. 9 – 11.
152. Papaioannou, A. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary / A. Papaioannou, S. Morin,

A.M. Cheung et al. // *J. Can. Med. Assoc.* – 2010. – Vol. 182(17). – P. 1864 – 1873.

153. Park, Y. Combinatory responses of proinflammatory cytokines on nitric oxide-mediated function in mouse calvarial osteoblasts / Y. Park, K. Kim, K. Song et al. // *Cell Biol. Int.* – 2009. – Vol. 33(1). – P. 92 – 99.

154. Paster, B.J. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites / B.J. Paster, I. Olsen, J.A. Aas, F.E. Dewhirst // *Periodontology.* – 2006. – Vol. 42(1). – P. 80 – 87.

155. Polak, D. Mouse model of experimental periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis*/*Fusobacterium nucleatum* infection: bone loss and host response / D. Polak, A. Wilensky, L. Shapira et al. // *J. Clin. Periodontol.* – 2009. – Vol. 36(5). – P. 406 – 410.

156. Raska, O. Bone metabolism: a note on the significance of mouse models / O. Raska, K. Bernaskova // *Physiol. Res.* – 2009. – Vol. 58. – P. 459 – 471.

157. Riggs, B.L. The pathogenesis of involutional osteoporosis. Seventh bath conference on osteoporosis / B.L. Riggs // *Int. Osteoporosis.* – 2000. – Vol. 11(1). – P. 11 – 20.

158. Rossomando, E. Tumour necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans / E. Rossomando, J. Kennedy, J. Hadjimichael // *Arch. Oral. Biol.* – 1990. – Vol. 35(6). – P. 431 – 434.

159. Santini, D. Expression pattern of receptor activator of NFkappaB(RANK) in a series of primary solid tumors and related bone metastases / D. Santini, G. Perrone, I. Roato et al. // *J. Cell Physiol.* – 2010. – Vol. 226(3). – P. 780 – 784.

160. Scannapieco, F. Salivary biomarkers associated with alveolar bone loss / F. Scannapieco, P. Ng, K. Hovey et al. // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 1098. – P. 496 – 497.

161. Schroeder, H.E. The gingival tissues: the architecture of periodontal protection / H.E. Schroeder, M.A. Listgarten // *J. Periodontol.* – 2000. – Vol. 13. – P. 91 – 120.

162. Sexton, W. Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment / W. Sexton, Y. Lin, R. Kryscio et al. // *J. Clin. Periodontol.* – 2011. – Vol. 38(5). – P. 434 – 441.

163. Shaddox, L.M. Local inflammatory markers and systemic endotoxin in aggressive periodontitis / L.M. Shaddox, J. Wiedey, N.L. Calderon, I. Magnusson et al. // *J. Dent. Res.* – 2011. – Vol. 90(9). – P. 1140 – 1144.

164. Simonet, W.S. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density / W.S. Simonet, D.L. Lacey, C.R. Dunstan et al. // *Cell.* – 1997. – Vol. 89(2). – P. 309 – 319.

165. Smith, D.E. Four new members expand the interleukin–1 superfamily / D.E. Smith, B.R. Renshaw, R.R. Ketchem et al. // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 1169 – 1175.

166. Souto, G. Proinflammatory, Th1, Th2, Th17 Cytokines and Dendritic Cells: A Cross–sectional Study in Chronic Periodontitis / G. Souto, C. Queiroz–Junior, M. de Abreu et al. // *P. LoS One.* – 2014. – Vol.9(3). e91636.

167. Stashenko, P. Pathogenesis of induced rat periapical lesions / P. Stashenko, C.Y. Wang, N. Tani–Ishii, S.M. Yu // *Oral Surg. Oral. Med. Oral. Pathol.* – 1994. – Vol. 78. – P. 494 – 502.

168. Stashenko, P. Reduction of infection–stimulated peripical bone resorption by the biological response modifier PGG glucan / P. Stashenko, C. Wang, E. Riley, Y. Wu, G. Ostroff, R. Niederman // *J. Dent. Res.* – 1995. – Vol. 74. –P. 323 – 330.

169. Taichman, R. Effects of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha on osteoblastic expression of osteocalcin and mineralized matrix in vitro / R. Taichman, P. Hauschka // *Inflammation*. – 1992. – Vol. 16. – P. 587 – 601.

170. Takayama, S. Effects of basic fibroblast growth factor on human gingival epithelial cells / S. Takayama, J. Yoshida, H. Hirano, H. Okada, S. Murakami // *J. Periodontology*. – 2002. – Vol. 73(12). – P. 1467 – 1473.

171. Takayanagi, H. Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology / H. Takayanagi // *J. Mol. Med.* – 2005. – Vol. 83. – P. 170 – 179.

172. Taubman, M.A. The new concept of periodontal disease pathogenesis requires new and novel therapeutic strategies / M.A. Taubman, T. Kawai, X. Han // *J. Clin. Periodontol.* – 2007. – Vol. 34. – P. 367 – 369.

173. Teitelbaum, S.L. Bone resorption by osteoclasts / S.L. Teitelbaum // *Science*. – 2000. – Vol. 289. – P. 1504 – 1508.

174. Teng, Y.T. Functional human T-cell immunity and osteoprotegerin ligand control alveolar bone destruction in periodontal infection / Y.T. Teng, H. Nguyen, X. Gao, Y.Y. Kong et al. // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 106. – P. 59 – 67.

175. Thunell, D.H. A multiplex immunoassay demonstrates reductions in gingival crevicular fluid cytokines following initial periodontal therapy / D.H. Thunell, K.D. Tymkiw, G.K. Johnson, S. Joly et al. // *J. Periodontal Res.* – 2010. – Vol. 45(1). – P. 148 – 152.

176. Toyman, U. Evaluation of gingival crevicular fluid levels of tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 2, matrix metalloproteinase-3 and interleukin 1- β in patients with different periodontal diseases / U. Toyman, G. Tüter, B. Kurtis et al. // *J. Periodontal. Res.* – 2014. – Vol. 2. – P. 12 – 22.

177. Tsuboi, M. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta increase the Fas-mediated apoptosis of human osteoblasts / M. Tsuboi, A.

Kawakami, T. Nakashima et al. // *J. Lab. Clin. Med.* – 1999. – Vol. 134(3). – P. 222 – 231.

178. Tsuda, E. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis / E. Tsuda, M. Goto, S.I. Mochizuki et al. // *Biochem. Biophys. Res.* – 1997. – Vol. 234(1). – P. 137 – 142.

179. Vera, J. Тактика ведения больных с эндодонто–периодонтальным лизисом тканей / J. Vera, M. Trope, F. Barnett, K. Serota // *Клиническая стоматология.* – 2011. – № 3. – С. 4 – 6.

180. Vernal, R. High expression levels of receptor activator of nuclear factor–kappa B ligand associated with human chronic periodontitis are mainly secreted by CD4+ T lymphocytes / R. Vernal, N. Dutzan, M. Hernandez et al. // *J. Periodontol.* – 2006. – Vol. 77. – P. 1772 – 1780.

181. Vernal, R. Variability in the response of human dendritic cells stimulated with *Porphyromonas gingivalis* or *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* / R. Vernal, R. Leon, D. Herrera, J.A. Garcia–Sanz et al. // *J. Periodontal Res.* – 2008. – Vol. 43. – P. 689 – 697.

182. Wada, T. The molecular scaffold Gab2 is a crucial component of RANK signaling and osteoclastogenesis / T. Wada, T. Nakashima, A. Oliveira–Dos–Santos et al. // *Nat. Med.* – 2005. – Vol. 11(4). – P. 394 – 399.

183. Wagner, D. Levels of osteoprotegerin (OPG) and receptor activator for nuclear factor kappa B ligand (RANKL) in serum: are they of any help? / D. Wagner, A. Fahrleitner–Pammer // *Wien med wochenschr.* – 2010. – Vol. 160(17–18). – P. 452 – 457.

184. Walsh, M.C. Biology of the RANKL–RANK–OPG system in immunity, bone and beyond / M.C. Walsh, Y. Choi // *Inflammation.* – 2014. – Vol. 5. – P. 511.

185. Wang, C. The role of interleukin–1 alpha in the pathogenesis of periapical bone destruction in a rat model system / C. Wang, P. Stashenko // *Oral Microbiol. Immunol.* – 1993. – Vol. 8. – P. 50 – 56.

186. Wang, X.F. The role of the serum RANKL/OPG ratio in the healing of intertrochanteric fractures in elderly patients / X.F. Wang, Y.K. Zhang, Z.S. Yu, J.L. Zhou // *Mol. Med. Rep.* – 2013. – Vol. 7(4). – P. 1169 – 1172.
187. Wara-aswapati, N. RANKL upregulation associated with periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* / N. Wara-aswapati, R. Surarit, A. Chayasadam, J.A. Boch // *J. Periodontol.* – 2007. – Vol. 78. – P. 1062 – 1069.
188. Wei, S. IL-1 mediates TNF induced osteoclastogenesis / S. Wei, H. Kitaura, P. Zhou, F.P. Ross, S.L. Teitelbaum // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 282 – 290.
189. Whyte, M.P. Heritable disorders of the RANKL/OPG/RANK signaling pathway / M.P. Whyte, S. Mumm // *J. Musculoskelet neuronal. interact.* – 2004. – Vol. 4(3). – P. 254 – 267.
190. Whyte, M.P. Paget disease of bone and genetic disorders of RANKL/OPG/RANK/NF- κ B signaling / M.P. Whyte // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2006. – Vol. 1068. – P. 143 – 164.
191. Williams, R. Flurbiprofen: a potent inhibitor of alveolar bone resorption in beagles / R. Williams, M. Jeffcoat, M. Kaplan, P. Goldhaber et al. // *Science.* – 1985. – Vol. 227. – P. 640 – 642.
192. Wong, B. The TRAF family of signal transducers mediates NF- κ B activation by the TRANCE receptor / B. Wong, R. Josien, Y. Lee et al. // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273(43). – P. 28355 – 28359.
193. Yao, Z. Tumor necrosis factor- α increases circulating osteoclast precursor numbers by promoting their proliferation and differentiation in the bone marrow through up-regulation of c-Fms expression / Z. Yao, P. Li, Q. Zhang, E.M. Schwarz et al. // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281. – P. 11846 – 11855.
194. Yasuda, H. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to

TRANCE/RANKL / H. Yasuda, N. Shima, N. Nakagawa et al. // PNAS USA. – 1998. – Vol. 95(7). – P. 3597 – 3602.

195. Yin, L. IL-1 beta mRNA and TNF-alpha mRNA expression in gingival tissues of patients with adult periodontitis / L. Yin, L. Li, Y. Pan et al. // Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. – 2001. – Vol. 19(5). – P. 318 – 321.

196. Zhao, B. TNF-induced osteoclastogenesis and inflammatory bone resorption are inhibited by transcription factor RBP-J / B. Zhao, S. Grimes, S. Li et al. // J. Exp. Med. – 2012. – Vol. 209(2). – P. 319 – 334.

197. Zhu, Z. Changes of IL-8 and TNF-a in gingival crevicular fluid before and after treatment from chronic periodontitis / Z. Zhu, G. Lui // Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. – 2010. – Vol. 26(11). – P. 1111 – 1112.

ПРИЛОЖЕНИЯ

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач
МБУЗ «Стоматологическая поликлиника
г.Ростова-на-Дону», к.м.н. Иванов А.С.




« 22 » ноября 2019 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

диссертационной работы Миронычевой Ксении Валерьевны на тему:
«Клинико-диагностическое значение комплексного исследования воспалительных и остеотропных медиаторов десневой жидкости при хроническом генерализованном пародонтите», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 – стоматология.

Экспертная комиссия в составе: главного врача МБУЗ «Стоматологическая поликлиника г. Ростова-на-Дону» Иванова А.С., заместителя главного врача по медицинской части Бабко Е.Г., заведующего отделением-врача-стоматолога-терапевта стоматологического отделения № 2 Лактионова Е.В. удостоверяет, что в практической работе стоматологического отделения № 2 МБУЗ «Стоматологическая поликлиника г. Ростова-на-Дону» с 2018 года при лечении больных применяются практические рекомендации по использованию в лечении хронического генерализованного пародонтита комплексного исследования воспалительных и остеотропных медиаторов десневой жидкости, разработанные в диссертационном исследовании Миронычевой К.В. и направленные на совершенствование системы выбора оптимального способа лечения хронического генерализованного пародонтита.

Председатель комиссии:

 к.м.н. Иванов А.С.

Члены комиссии:

 Бабко Е.Г.
 Лактионов Е.В.

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по учебной работе
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Ростовский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Дроботя Наталья Викторовна

«22» ноября 2019 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Результатов диссертационной работы в учебный процесс
Наименование предложения для внедрения: **Использование результатов
работы в лекционном материале и на практических занятиях кафедры
стоматологии №2 «Ростовского государственного медицинского
университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации.**
Тема диссертации: «Клинико-диагностическое значение комплексного
исследования воспалительных и остеотропных медиаторов десневой
жидкости при хроническом генерализованном пародонтите».

Соискатель: аспирант кафедры стоматологии № 2, К.В. Миронычева.

Где и когда внедрено: кафедра стоматологии №2, «Ростовский
государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации с 20.11.2018 г.

Результаты внедрения за период с 20.11.2018 по 22.11.2019.

Замечания, предложения: Использование предложения позволило улучшить
подготовку студентов стоматологического факультета «Ростовского
государственного медицинского университета» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

Заведующий кафедрой стоматологии
№2, «Ростовский государственный
медицинский университет»,

д.м.н., доцент

Дата 22.11.2019 г.



С.Ю. Максьюков
Ответственный за внедрение
(К.В. Миронычева)

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по учебной работе
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Ростовский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Дроботя Наталья Викторовна

«22» ноября 2019 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Результатов диссертационной работы в учебный процесс
Наименование предложения для внедрения: **Использование результатов работы в лекционном материале и на практических занятиях кафедры стоматологии №3 «Ростовского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации.**
Тема диссертации: «Клинико-диагностическое значение комплексного исследования воспалительных и остеотропных медиаторов десневой жидкости при хроническом генерализованном пародонтите».

Соискатель: аспирант кафедры стоматологии № 2, К.В. Миронычева.

Где и когда внедрено: кафедра стоматологии №3, «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 20.11.2018 г.

Результаты внедрения за период с 20.11.2018 по 22.11.2019.

Замечания, предложения: Использование предложения позволило улучшить подготовку студентов стоматологического факультета «Ростовского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Заведующий кафедрой стоматологии
№3, «Ростовский государственный
медицинский университет»,
д.м.н., доцент
Дата 22.11.2019 г.



В.И. Кононенко
Ответственный за внедрение
(К.В. Миронычева)

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач
МБУЗ «Стоматологическая поликлиника
№1», к.м.н. Задорожний А.В.


«22» ноября 2019 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

диссертационной работы Миронычевой Ксении Валерьевны на тему:
«Клинико-диагностическое значение комплексного исследования воспалительных и остеотропных медиаторов десневой жидкости при хроническом генерализованном пародонтите», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 – стоматология.

Экспертная комиссия в составе: главного врача МБУЗ «Стоматологическая поликлиника №1» Задорожний А.В., заместителя главного врача по медицинской части Шулика И.Н., заведующей стоматологическим отделением № 1 врача-стоматолога Штекель С.В. удостоверяет, что в практической работе стоматологического отделения № 1 МБУЗ «Стоматологическая поликлиника №1» с 2018 года при лечении больных применяются практические рекомендации по использованию в лечении хронического генерализованного пародонтита комплексного исследования воспалительных и остеотропных медиаторов десневой жидкости, разработанные в диссертационном исследовании Миронычевой К.В. и направленные на совершенствование системы выбора оптимального способа лечения хронического генерализованного пародонтита.

Председатель комиссии:


к.м.н. Задорожний А.В.

Члены комиссии:


Шулика И.Н.


Штекель С.А.

