

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

На правах рукописи

СЕЛЕЗНЕВА ИННА АЛЕКСАНДРОВНА

**САЛИВАДИАГНОСТИКА
ПРИ МОЛЕКУЛЯРНО-ДЕСТРУКТИВНЫХ
ПОРАЖЕНИЯХ ОРГАНИЗМА**

03.01.04 – биохимия

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук,
профессор
Гильмиярова Фрида Насыровна

Самара – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. Обзор литературы	18
1.1. Ротовая жидкость: состав, функции, свойства, роль в обеспечении гомеостаза организма.....	18
1.2. Саливадиагностика: основные принципы, возможности и области применения	34
1.3. Биомаркеры слюны для диагностики стоматологических заболеваний	40
1.4. Молекулярные особенности воспалительно-деструктивных поражений полости рта.....	49
1.5. Гематосаливарный барьер: корреляции проявлений в крови и ротовой жидкости	57
1.6. АВ0-система крови и ассоциированность с заболеваниями	61
ГЛАВА 2. Объект и методы исследования	72
2.1. Клинические методы исследования пациентов с молекулярно-деструктивными поражениями	72
2.2. Исследование групп крови по системе АВ0.....	76
2.3. Определение иммунологических показателей ротовой жидкости и крови .	78
2.4. Биохимические методы исследования ротовой жидкости	79
2.5. Цитологические методы исследования полости рта	80
2.6. Статистическая обработка результатов исследований	82
ГЛАВА 3. Клинико-молекулярные особенности пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом	84
3.1. Исследование стоматологического статуса	84
3.2. Исследование антител к глиадину и трансглутаминазе, <i>Helicobacter pylori</i> при хроническом генерализованном пародонтите	87
3.3. Метаболический профиль ротовой жидкости при хроническом генерализованном пародонтите	101

3.4. Цитологический метод исследования слизистой оболочки полости рта .	106
ГЛАВА 4. Характеристика стоматологических нарушений и молекулярных изменений в полости рта при лейкозах	111
4.1. Особенности стоматологического статуса пациентов с лейкозами	112
4.2. Клинико-молекулярные особенности стоматитов у пациентов с лейкозами до проведения химиотерапии.....	113
4.3. Особенности клинических проявлений и молекулярного состава ротовой жидкости при постхимиотерапевтических стоматитах	122
4.4. Цитологическая характеристика клеточных элементов полости рта при лейкозах.....	130
ГЛАВА 5. Молекулярные и клеточные индикаторы воспалительно-деструктивных поражений у пациентов с одонтогенной флегмоной.....	134
5.1. Цитокиновый профиль ротовой жидкости клинически здоровых лиц	135
5.2. Молекулярные маркеры воспалительно-деструктивных процессов в ротовой жидкости пациентов с одонтогенными флегмонами.....	141
5.3. Цитоморфологическая характеристика ран у пациентов с одонтогенными флегмонами.....	147
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	156
ВЫВОДЫ.....	181
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	185
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	186
ПРИЛОЖЕНИЯ	250

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Молекулярно-деструктивные поражения, оказывающие непосредственное влияние на качество жизни человека, принадлежат к числу патологических состояний, при которых важным является своевременный диагностический подход к выяснению нарушений, происходящих на молекулярном и клеточном уровнях организма. Тяжесть и рецидивирующий характер течения таких патологических процессов, как хронический генерализованный пародонтит, постхимиотерапевтические стоматиты у больных с острыми и хроническими лейкозами, одонтогенная флегмона определяют необходимость всестороннего изучения процессов, происходящих не только в тканях ротовой полости, но и в организме в целом, представляя актуальную медико-социальную проблему [Вавилова Т.П., Митронин А.В., Перевощикова О.А., 2012; Вавилова Т.П., Духовская Н. Е., Островская И. Г., 2017; Dongmei A., Huang R., Wen J. et al., 2017; Coles E. et al., 2017]. Как известно, гомеостаз полости рта подвергается воздействию неблагоприятных средовых и алиментарных агентов [Marsh P.D. et al., 2016]. В результате меняется белковый и минеральный состав биологических жидкостей, в том числе ротовой [Терёхина Н.А., Реук С.Э., Соловьева Л.И., 2012], что, несомненно, отражается на стоматологическом здоровье человека, являющимся важной составляющей его соматического здоровья.

Несмотря на активное развитие высокотехнологичных видов стоматологической помощи, появление новых видов диагностических и терапевтических услуг, как взрослое, так и детское население планеты имеют те или иные признаки хронического воспаления в ротовой полости в связи с малой эффективностью проводимого лечения [Герасимова Л.П., Камилов Ф.Х., Чемикосова Т.С. с соавт., 2018; Candeo L. et al., 2017; Coles E., Kruger E., Anjrini A. A. et al., 2017; Alvarez C., Rojas C., Rojas L. et al., 2018; Pietiäinen M., Liljestrand J. M., Akhi R. et al., 2019]. Развитие воспалительных заболеваний обусловлено несоответствием индивидуальных особенностей иммунитета и агрессивности бактериальной флоры [Гажва С. И.,

2003; Курякина Н. В., Кутепова Т. Ф., 2003; Леонова Л. Е., Павлова Г. А., Тоболина Е. Н. с соавт., 2008], способствующей распространению процесса из десны на нижние отделы пародонта и вызывающей деструктивные процессы [Zhang T. et al., 2016; Dongmei A., 2017]. Внедрению патогенной микрофлоры противостоят эпителий полости рта и иммунологические субстанции, среди которых специфическим белкам – иммуноглобулинам – принадлежит особая роль [Кунин А.А. с соавт., 2001; Waszkiewicz N., Galinska–Skok B., Zalewska A. et al., 2018]. Кроме того, важную роль в формировании ключевых путей антимикробной стратегии защиты организма от агрессивных пародонтопатогенов имеют интерлейкины, обладающие высокой реакционной способностью ответа на флогогенные и инфекционные стимулы. Среди них интерлейкин-8, осуществляющий управление над физиологическими механизмами миграции из кровеносного русла нейтрофильных лейкоцитов и активацией их эффекторных функций [Zhang N. et al., 2014]. При прогрессировании заболеваний тканей пародонтального комплекса обнаружена повышенная экспрессия этого провоспалительного цитокина [Ertugrul A., 2013]. В числе подобных хемокинов [Kim W., An H., Kim J. et al., 2017] находится также интерлейкин-6 [Mozaffari H., Sharifi R., Sadeghi M., 2018], относящийся к категории ранних медиаторов воспалительного процесса, имеющих значение в быстро формирующейся реакции организма в ответ на повреждение тканей и усиливающей продукцию коллагенолитических ферментов.

Таким образом, несомненен тот факт, что играя ведущую роль в системе мукозального иммунитета, ротовая жидкость обеспечивает специфические и неспецифические механизмы защиты целостности слизистой оболочки полости рта. Однако в познании сути воспалительно-деструктивных процессов наряду с изучением дисбаланса цитокинового профиля ротовой жидкости, имеет значение выяснение молекулярных нарушений соединительнотканых структур гематосаливарного барьера, обуславливающих переход в болезнь. Велика роль данного гистогематического барьера в адекватном реверсировании процессов саливации, непосредственно влияющих на состав метаболических индикаторов слюны, поз-

воляющих прогнозировать тяжесть и потенциальные возможности терапии патологического процесса [Чуйкин С.В., Капустина Е.В., 2007; Чуйкин С.В., Галимова А.З., 2012; Чуйкин С.В., Акмалова Г.М., Штанько М.И., 2014; Камилов Ф.Х. с соавт., 2014; Agre P., Kozono D., 2003; Чуйкин С.В., Акмалова Г.М., 2019; Chuykin S.V., Akmalova G.M., 2014].

Особый интерес представляет изучение механизмов повреждения базальных мембран гематосаливарного барьера, фибриллярных структур соединительной ткани слизистой оболочки полости рта, приводящих к нарушению деятельности его органов и очевидным метаболическим сдвигам ротовой жидкости. Известно, что при формировании физиологических структур соединительной ткани важная функция отводится семейству трансклутаминаз – энзимам, непосредственно реализующим процесс образования биомолекулярных протеиновых ассоциаций на начальных этапах синтеза матрикса соединительной и костной ткани, в частности фибронектинколлагеновых трёхмерных структур [Belkin A. M., Zemskov E. A., Hang J. et al., 2004; Nurminskaya M., Kaartinen M. T., 2006].

Кроме того, трансклутаминазе принадлежит роль ведущего маркера апоптоза [Engbergs-Buijtenhuijs P., Buttafoco L., Poot A. A. et al., 2005] и, соответственно, процессов клеточного обновления, происходящих в том числе в одной из центральных, наряду со слюной [Chojnowska S., Baran T., Wilinska I. et al., 2018; Sarkar A., Xu F., Lee S., 2019], защитных систем полости рта – эпителии ротовой полости [Gorr S. U., 2012]. Закономерным в связи с этим является исследование в ротовой жидкости белков-медиаторов воспаления и маркеров деструкции соединительной ткани, в частности, связанных с ферментом трансклутаминазой, в качестве информативных показателей воспалительно-деструктивных заболеваний целостного организма.

Степень разработанности темы исследования. Слюна в течение последних двух десятилетий считается потенциальным образцом для выявления заболеваний как полости рта, так и всего организма [Гильмиярова Ф.Н., 2006; Каминская Л.А., 2010; Фотина И.А., 2012; Кочурова Е.В., 2013; Николенко В.Н., 2013; Mirzaii-

Dizgah I., Riahi E., 2013; Balan J.J., Rao R.S., Premalatha B.R., Patil S., 2012; Ji and Choi, 2015; Heaney J.L., Phillips A.C., Carroll D., Drayson M.T., 2016; Mal M., 2016; Kaczor-Urbanowicz K. E., Carreras–Presas C. M., Aro K. et al., 2017; Cecchetti A., Finamore F., Puxeddu I. et al., 2019; Vieira-Correa M., Giorgi R.B., Oliveira K.C., 2019; Kaczor-Urbanowicz K., Wei F., Rao S. et al., 2019; McGeer P. L., Lee M., Kennedy K. et al., 2020].

В настоящее время актуальной проблемой является познание ротовой жидкости в качестве биологически значимой микросреды организма с позиции мультидисциплинарного подхода, её метаболического и иммунологического профиля, антигенного состава, в том числе по системе групп крови АВ0. Принимая во внимание доступность ротовой жидкости, неинвазивность её получения, возможность многократного динамического исследования, данная биосреда всё больше представляет собой интерес как объект исследования в фундаментальной и клинической практике в качестве альтернативы крови при диагностике многих заболеваний [Вавилова Т.П., Митронин А.В., Перевощикова О.А., 2012; Камилов Ф.Х. с соавт., 2014; Вавилова Т.П., Духовская Н. Е., Островская И. Г., 2017; Мякишева Ю.В. с соавт., 2017; Гильмиярова Ф.Н. с соавт., 2018; Nunes L, Sayeeda M, Bindhu O.S., 2015; Ladgotra A., Verma P., Raj S.S., 2016; Coles E. et al., 2017; Cozma S., Dima-Cozma L.C., Ghiciuc C.M. et al., 2017; Kaczor-Urbanowicz K.E., Martín Carreras-Presas C., Kaczor T. et al., 2017]. С помощью исследования этой доступной биожидкости организма выделены ключевые признаки патогенных процессов при заболеваниях пародонта, отражающие инфекционно-индуцированное воспаление и резорбцию костной ткани [Zhang L. et al., 2009; Svärd A., Renvert S., Berglund J. et al., 2019; Arias-Bujanda N., Rigueira-Iglesias A., Balsa-Castro C., 2020].

Принятый в настоящее время термин «сальвиомика» («salivaomics») знаменует собой появление в последнее время новых сведений о разнообразных компонентах ротовой жидкости, составляющих её протеом, транскриптом, метаболом и микробиом [Kaczor-Urbanowicz K.E., Martín Carreras-Presas C., K. Aro et al., 2017; Pappa E., Kousvelari E., Vastardis H., 2019]. При этом получены результаты иссле-

дования многих биоиндикаторов в зависимости от возрастных и гендерных отличий, условий проведения пробоподготовки и этнографических особенностей обследуемых.

Несмотря на то, что в настоящее время саливадиагностический приём считается признанной технологией с чёткой методологией применения, в литературе отсутствуют данные о специфическом анализе метаболического профиля ротовой жидкости при молекулярно-деструктивных поражениях организма, в частности, о содержании антител к трансаминазам и глиадину в качестве молекулярных маркеров состояния соединительной ткани полости рта при хроническом генерализованном пародонтите, острых и хронических лейкозах, одонтогенной флегмоне. Анализ присутствия данных антител, играющих роль в ремоделировании пародонта, позволит выделить дополнительные критерии прогрессирования резорбтивных процессов в полости рта.

Кроме того, появятся также новые данные о значимости определения в ротовой жидкости гликопротеинов А и В при выполнении иммуногематологических исследований, традиционно проводимых в крови. В литературе нет данных о прогностической ценности определения саливаантител к трансаминазам и глиадину, *Helicobacter pylori*, про- и противовоспалительных интерлейкинов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, одонтогенными флегмонами при различной групповой принадлежности их крови по системе АВ0. Определение цитокинового статуса саливаобразцов здоровых респондентов в зависимости от присутствия антигенов системы АВ0 в качестве индивидуального параметра поможет оценить генетическую предрасположенность к воспалительно-деструктивным процессам в оральных средах и создать качественно новый персонализированный подход для доклинической диагностики подобных поражений организма.

Полученные данные, безусловно, заинтересуют специалистов практической медицины, поскольку откроют перспективы использования неинвазивно получен-

ного материала, удобно и быстро применяемого для решения вопросов мониторинга и прогнозирования молекулярно-деструктивных поражений организма.

Цель исследования: выявить патогенетически значимые молекулярно-деструктивные показатели ротовой жидкости и крови при поражениях организма у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, острыми и хроническими лейкозами, одонтогенной флегмоной в целях диагностики и мониторинга терапии.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать комплекс патохимических изменений при хроническом генерализованном пародонтите, значимый в формировании клинических признаков молекулярно-деструктивного процесса, изучив в крови пациентов с пародонтитом специфику метаболических и иммунологических изменений в зависимости от групп крови по системе АВ0.

2. Установить группоспецифические особенности клинико-молекулярных процессов при хроническом генерализованном пародонтите, изучив стоматологический профиль пациентов, наличие иммуноглобулинов А и G к трансаминазе, глиадину, *Helicobacter pylori* в ротовой жидкости, и сопоставив полученные данные с результатами в крови в соответствии с групповой принадлежностью по системе АВ0.

3. Дать клинико-молекулярную характеристику поражений полости рта у пациентов с острыми и хроническими лейкозами, изучив стоматологический статус, специфику состава ротовой жидкости и выделив саливадиагностические критерии диагностики первоначальных признаков стоматологических нарушений при лейкозах.

4. Определить индикаторы молекулярно-деструктивных поражений при острых и хронических лейкозах до и после проведения полихимиотерапии, определив в ротовой жидкости антитела IgA- и IgG-классов к трансаминазе и глиадину в зависимости от направленности лейкоза и степени тяжести развившихся стоматитов.

5. Охарактеризовать цитокиновый профиль ротовой жидкости пациентов с одонтогенной флегмоной в сопоставлении с данными клинически здоровых лиц с различными группами крови по системе АВ0 для формирования индивидуализированного подхода к неинвазивной диагностике молекулярно-деструктивных поражений организма.

6. Оценить динамику содержания провоспалительных цитокинов и пародонтальных биомаркеров в ротовой жидкости у пациентов с одонтогенной флегмоной в различные периоды стандартной медикаментозной терапии с учётом цитоморфологических признаков развития раневого процесса.

7. Провести цитологическое исследование слизистой оболочки ротовой полости у пациентов при изучаемых воспалительно-деструктивных поражениях организма для выявления общих и отличительных морфологических признаков.

8. Проанализировать общие и специфические саливадиагностические признаки, характерные для хронического генерализованного пародонтита, стоматитов при острых и хронических лейкозах, одонтогенной флегмоны.

Научная новизна:

1. При хроническом генерализованном пародонтите получены ранее неизвестные сведения о повышении в крови гликопротеинов А и G к ферменту трансглютаминазе, отражающие происходящие модификации мультифункционального энзима, сопровождающиеся дисбалансом метаболического и иммунологического профилей ротовой жидкости, патогенетически значимые в формировании клинических признаков молекулярно-деструктивного процесса.

2. Появление антихеликобактерных антител в сливаобразцах респондентов с носительством антигена А при хроническим генерализованном пародонтите свидетельствует об увеличении проницаемости гемато-саливарного барьера, позволяя индивидуализировать подход к терапии клинико-метаболических нарушений, обусловленных группоспецифическими особенностями организма (Патент № 84402702 от 26.01.2009 «Способ оценки эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита»).

3. Установлено, что клинические проявления поражения слизистой оболочки полости рта в виде геморрагического, язвенно-некротического, гиперпластического синдромов у больных со стоматитами при острых и хронических лейкозах сопровождаются повышением содержания в ротовой жидкости антител к трансглутаминазе – полифункциональному ферменту, участвующему в образовании межмолекулярных сшивок между белками в процессе синтеза соединительной ткани (Патент РФ № 2572696 от 20.01.2016 «Способ прогнозирования проявлений стоматита у пациентов с острыми лейкозами по изменению содержания антител к трансглутаминазе классов иммуноглобулинов А и G в ротовой жидкости»).

4. Выявлена специфика состава ротовой жидкости в зависимости от вида лейкоза и степени тяжести развившегося при этом стоматита: при острых лейкозах наиболее высокое значение IgG-антител к трансглутаминазе в ротовой жидкости при стоматите I степени тяжести и снижение при стоматитах II – III степени; у больных с хроническими лейкозами достоверно наибольшие уровни IgG-антител к трансглутаминазе при легкой степени стоматита и IgA-антител к трансглутаминазе при III степени стоматита. Впервые детализированы особенности хронических лейкозов после проведения полихимиотерапии в виде достоверно наибольшего количества IgG-антител к трансглутаминазе у пациентов, имевших I степень стоматита до лечения.

5. Определен цитокиновый профиль ротовой жидкости клинически здоровых лиц и пациентов с одонтогенными флегмонами при различной групповой принадлежности крови по системе АВ0 в качестве неинвазивного метода диагностики, формирующего персонализированный подход к доклинической диагностике и мониторингу терапии воспалительно-деструктивных поражений организма.

6. Дана цитоморфологическая референция состояния полости рта при молекулярно-деструктивных поражениях в качестве метода объективной оценки патологического процесса и эффективности применяемого лечения. Использование цитологического метода для исследования слизистой оболочки ротовой полости по-

могло разработать устройство для взятия браш-биопсии (Патент на полезную модель RU 84690 от 20.07.2009).

7. Получена системная характеристика молекулярно-деструктивных поражений организма, таких, как хронический генерализованный пародонтит, стоматиты у пациентов с острыми и хроническими лейкозами, одонтогенная флегмона, метаболическим фундаментом которых является нарушение функции белков коллагена и эластина, приводящее к метаболическим сдвигам ротовой жидкости в виде повышения содержания антител к трансклутаминазе и глиадину, впервые рассматривающихся в качестве ведущего фактора повреждения соединительной ткани.

8. В процессе проведения этапов диссертационного исследования создана Программа для импорта данных, полученных с биохимического анализатора COBAS INTEGRA 400 Plus (Свидетельство № 2010611397 от 21.12.2009), а также автоматизировано рабочее место регистратора диагностической лаборатории (Свидетельство №2011610473 от 11.01.2011).

Теоретическая и практическая значимость исследования:

1. Впервые получены новые данные, раскрывающие особенности антиген-антительного представительства крови среди лиц с хроническим генерализованным пародонтитом, свидетельствующие о преобладании носителей антигена А – 44%. Сыворотка данных лиц содержит наибольшее количество гликопротеинов IgA-класса к ферменту трансклутаминазе (10,08 Ед/мл), а ротовая жидкость характеризуется приростом анти-IgG к трансклутаминазе на 55,7% ($p < 0,05$) по сравнению с показателями крови, свидетельствуя о хроническом течении заболевания в условиях молекулярных нарушений процессов ремоделирования пародонта.

2. Охарактеризованные данные стоматологического статуса свидетельствуют о выраженных клинических изменениях у представителей А(II) группы крови по системе АВ0 и позволяют прогнозировать появление индивидуальных особенностей клинической картины при хроническом генерализованном пародонтите.

3. Выделены особенности первоначальных стоматологических нарушений в ротовой жидкости при острых лейкозах: наименьшее количество иммуноглобулинов А к транглутаминазе в сочетании с высоким уровнем IgG-антител к транглутаминазе ($8,73 \pm 0,92$ Ед/мл), максимальный уровень которых превышает их в 4 раза ($38,80$ Ед/мл).

4. После проведения химиотерапевтического лечения в группе пациентов с первоначальными признаками стоматологических нарушений выявлены молекулярные изменения в ротовой жидкости в виде увеличения содержания IgA-антител к транглутаминазе практически в 2,5 раза, что способствует возникновению сразу II (средней) степени стоматита, минуя I, выделяя группу риска по возможному возникновению у данных лиц тяжёлых осложнений химиотерапии.

5. Показано, что после химиотерапевтического вмешательства наиболее высокое содержание в ротовой жидкости иммуноглобулинов А, специфичных к транглутаминазе и глиадину, сопровождается увеличением количества и размера геморрагических элементов, а также ростом значений гигиенического индекса и индекса кровоточивости у больных с острым миелобластным лейкозом на 65,1% ($p < 0,05$) и 82,3% ($p < 0,05$), у больных острым лимфобластным лейкозом на 40,07% ($p < 0,05$) и 57,8% ($p < 0,05$) соответственно.

6. Стоматиты III степени тяжести при хронических формах лейкозов сопровождаются трансформацией наибольшего содержания гликопротеинов А к транглутаминазе, выявленных до химиотерапии, в наименьший их уровень ($1,90 \pm 0,52$ Ед/мл; $p < 0,05$) после проведенного химиотерапевтического лечения, объективно подтверждая клиническое ухудшение состояния полости рта в условиях нарушения локальных механизмов защиты при лейкозах.

7. При одонтогенной флегмоне впервые проведено комплексное динамическое исследование, позволяющее объективно определить период раневого процесса и эффективность применяемых лечебных мероприятий путём определения в ротовой жидкости провоспалительных цитокинов, антител к транглутаминазе и глиа-

дину, а также морфологических изменений, происходящих в ране, путём цитологической оценки мазков-отпечатков раневой поверхности.

8. У здоровых респондентов выделены маркеры генетической предрасположенности к альтеративным процессам в оральных средах с учётом АВ0-принадлежности крови. Показано, что в качестве неинвазивных маркеров риска развития воспалительно-деструктивных процессов в ротовой полости может использоваться оценка содержания интерлейкина-6, интерлейкина-8 в ротовой жидкости. У лиц с В(III) группой крови обнаружены группоспецифические особенности в виде повышенного уровня содержания интерлейкина-6 на 32,5% и интерлейкина-8 на 63,1% в отличие от ротовой жидкости обследованных с 0(I), А(II), АВ(IV) группами крови.

Методология и методы диссертационного исследования. Методология диссертационного исследования была построена из следующих этапов:

- изучение актуальности поставленной проблемы (молекулярно-деструктивные поражения организма);
- выбор предмета исследования как совокупности взаимосвязанных объектов (изучение в динамике клинических особенностей стоматологического статуса при хроническом генерализованном пародонтите, лейкозах и одонтогенной флегмоне; биохимических и иммунологических характеристик ротовой жидкости и крови; цитологических показателей поражения органов полости рта у пациентов групп сравнения и клинически здоровых лиц);
- обоснование научных данных, объясняющих механизм формирования изучаемой проблемы;
- применение теоретической интерпретации анализа полученных практических результатов исследования для формулирования выводов и новых рекомендаций (единство теории и практики);
- формирование перспектив дальнейшей разработки темы исследования.

Дизайн работы складывался согласно поставленным цели и задачам из последовательного применения методов сравнительного анализа данных клинического

обследования, комплекса лабораторных методов исследования (биохимических, иммунологических, иммуногематологических, цитологических), методов статистической обработки полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Комплекс патохимических изменений ротовой жидкости и крови при хроническом генерализованном пародонтите, отражающий структурные изменения полифункционального фермента трансклутаминазы и процессов ремоделирования тканей пародонтального комплекса, формирующий разнообразие клинических признаков в зависимости от групп крови по системе АВ0, наиболее выраженные проявления молекулярно-деструктивного процесса у пациентов с А(II) группой крови.

2. Специфика молекулярного состава ротовой жидкости у пациентов с гемобластозами в зависимости от вида лейкоза и тяжести развившегося при этом стоматита, отражающая степень повреждения полости рта до и после проведения химиотерапевтического лечения.

3. Молекулярные и клеточные индикаторы воспалительно-деструктивных поражений, патогенетически значимые при одонтогенной флегмоне: дисбаланс цитокинового профиля и содержания пародонтальных биомаркеров в сливаобразцах пациентов с различными группами крови по системе АВ0, сопровождающиеся цитоморфологическими особенностями количественного и качественного клеточного состава раневой поверхности, в динамике медикаментозной терапии, отражающие выраженность повреждения тканей пародонтального комплекса у лиц с принадлежностью к В(III) группе крови.

4. Общие и специфические саливадиагностические биомаркеры структурно-функциональной неполноценности фермента трансклутаминазы в качестве ведущего фактора повреждения соединительной ткани при молекулярно-деструктивных поражениях организма, таких, как хронический генерализованный пародонтит, стоматиты у пациентов с острыми и хроническими лейкозами, одонтогенная флегмона.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность полученных результатов и выводов диссертационного исследования подтверждается достаточным числом клинических обследований основной группы (n=258) и контрольной группы (n=251), лабораторных исследований (биохимических, иммунологических, иммуногематологических, цитологических), личным участием диссертанта во всех этапах исследования, включая современные методы статистического анализа и интерпретацию полученных данных.

Результаты диссертационного исследования доложены на XIV Всероссийском конгрессе «Экология и здоровье человека» (Самара, 2009), X международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» «Инновационные технологии в биологии и медицине» (Москва, 2009), научно-практической конференции «Лабораторная медицина в свете программы социально-экономического развития России до 2020г.» (Москва, 2009), региональной конференции дипломированных специалистов «Молодые ученые - медицине» (Самара, 2009, 2011, 2013), Всероссийской научно-практической конференции «Медицинская биохимия и клиническая лабораторная диагностика» (Омск, 2011), 12-й Международной конференции – олимпиады «Актуальные проблемы современной науки» (Самара, 2012), Всемирном конгрессе ДНК и генома (Китай, 2016), Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых специалистов с международным участием (Рязань, 2016), конференции, посвященной 50-летию стоматологического образования в СамГМУ (Самара, 2016), XXII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Теория и практика клинической лабораторной диагностики» (Москва, 2017), XXIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Традиции и новации клинической лабораторной диагностики» (Москва, 2018), обсуждались на межкафедральном заседании кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой и кафедр нормальной физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф; медицинской генетики, биологии и экологии; сотрудников Института экспериментальной медицины и биотехнологий ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (Самара, 2020).

Внедрение результатов исследования. Полученные результаты внедрены в учебный процесс на кафедре фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, а также в клинико-диагностический процесс ведущих медицинских учреждений г. Самара (Клиник СамГМУ, ГБУЗ СО СГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина), ООО «Диагностика и лечение» г. Самара.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 46 печатных работ, из них 28 – в изданиях, включённых 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 учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук и издания, приравненные к ним, в том числе 14 статей в базах данных Scopus и Web of Science, 1 монография, 5 патентов.

Личный вклад автора в исследование. Выполнение разработки схемы исследования (100%), обзор источников литературы, участие в выполнении клинического и лабораторного разделов исследования, статистическая обработка результатов (98%). Соискатель непосредственно выполнял лабораторные исследования, формулировал выводы и научные положения, разрабатывал практические рекомендации (96%), участвовал в подготовке к публикации статей (80%), тезисов (70%), написании текста и оформлении в целом всей диссертационной работы (100%).

Структура и объем диссертационной работы. Диссертационная работа изложена на 264 страницах машинописного текста, состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследований, заключение, выводы, практические рекомендации. Список литературы включает 549 источников, из которых 254 составляют отечественные и 295 зарубежные авторы. Диссертация содержит 47 таблиц и 31 рисунок.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Ротовая жидкость: состав, функции, свойства, роль в обеспечении гомеостаза организма

Слюна – это многогранная жидкость организма, которая незаменима для поддержания здоровья полости рта и общего благополучия человека [Humphrey S.P., Williamson R.T., 2001; Aps J.K.M., Martens L.C., 2005; Ruhl S., 2012]. Данная биологическая среда, являющаяся секретом слюнных желез, попадая в полость рта, слюна действует там как пограничная смазка с вязкостью 3 сР [Кочурова Е.В., Козлов С.В., 2014; Zhang A., Sun H., Wang P., Wang X., 2013].

Хотя слюна в основном состоит из воды (99,5%), она имеет осмотическое давление [Santos M.T., Batista R. et al., 2011]. Белки, ионы и ферменты превращают слюну в вязкоупругий раствор, выполняющий множество жизненно важных задач [Roblegg E., Coughran A., Sirjani D., 2019]: защита от микроорганизмов, вклад во вкус и пищеварение. Кроме того, слюна имеет решающее значение для речи, оральной обработки пищи, процесса глотания, восприятия и оценки пищевых продуктов [Sarkar A., Xu F., Lee S., 2019]. Перечисленные функции контролируются симпатической и парасимпатической нервной системой, которая иннервирует ацинарные, протоковые, миоэпителиальные и сосудистые клетки слюнных желез [Emmelin N., 1987; Sabino-Silva R., 2012].

Известно, что температура у внутриротовых жидкостей 5-55°C [Lawson N.C., Janyavula S., Sakir D., Burges J.O., 2013]. В нормальных условиях рН слюны в полости рта является нейтральной, находясь в пределах 6,5–7,5. Именно в такой среде имеется перенасыщенность кальцием и фосфатами. Минерализующее действие слюны нарушается, если сдвиг рН происходит уже до 6,2, способствуя возникновению ненасыщенного состояния. Подобное изменение рН наступает при употреблении богатой углеводами пищи, поскольку усиливается кислотопроду-

цирующая активность микрофлоры полости рта [Сунцов В.Г., 2004; Гализина О.А., Морозова С.И., Рязанова Е.А., 2013].

Обнаружено, что физиологическое состояние организма оказывает непосредственное влияние на саливацию, в частности, пик базальной саливации наступает в середине дня, а стимулированная саливация определяется воздействием не только пищевых раздражителей, но и степенью увлажнённости слизистой оболочки ротовой полости, движениями губ и языка. Интересно, что при стимулированной секреции слюны доминирующими становятся околоушные слюнные железы, которые способствуют вдвое большему образованию слюны и соответственно белка [Castagnola M. et al., 2012]. Кроме того, максимум выделения слюны достигается в том случае, когда лишь небольшая доля распределения каналов K^{+} в слюнных железах сосредоточена в апикальной мембране, а большая часть — в базальной мембране [Palk L. et al., 2010].

Изучение в динамике секреции других, небелковых, компонентов слюны, показало несомненную роль нервной системы в данном процессе [Шаленкова М.А., Михайлова З.Д., Клемин В.А. с соавт., 2014]. На параметры саливации непосредственное влияние оказывает напряжённость эмпатии, и особенно тревожное состояние организма [Коротько Г.Ф., 2003; Комарова Л.Г., 2006; Виноградова С.Ю., 2008]. Так, обнаружено увеличение содержания в ротовой жидкости глюкозы и натрия на фоне понижения калия при эмоциональном напряжении [Тарасенко Л.М. с соавт., 2002], подъём концентрации натрия в слюне перед экзаменом и понижение после него на фоне постоянно повышенного содержания его антагониста калия, а также глюкозы и белка, что является адекватной реакцией на стресс. Кроме того, отмечено падение акустического показателя слюны перед экзаменом и повышение после него, благодаря чему предлагается применять данный неинвазивный маркер в качестве скринингового метода в диагностике стрессорных реакций [Шаленкова М.А., Михайлова З.Д., Клемин В.А. с соавт., 2014]. Таким образом, обнаружено, что состояние психического статуса человека непосредственно влияет на саливацию [Комарова Л.Г., 2006].

Кроме того, весьма точным и чувствительным критерием, позволяющим служить сигналом наступивших в нем патологических изменений, является гомеостатический статус организма [Скальный А.В., 2004; Ф.Н. Гильмиярова с соавт., 2006; Вавилова Т.П., 2008]. Слюнные железы участвуют в обеспечении гомеостаза организма благодаря наличию гормонов и биологически активных веществ в слюне [Коротько Г.Ф., 2006]. Показатели гормонального статуса ротовой жидкости являются очень чувствительными, причём результаты исследований кортизола, эстриола, эстрогена, тестостерона обеспечивают надёжное обнаружение этих гормонов [Gerritsen L., Geerlings M.I., Beekman A.T. et al., 2009]. Так, у лиц, подвергающихся регулярному буллингу на работе, выявлено высокое содержание дегидроэпиандростерон-сульфата наряду с отсутствием разницы в содержании гормона кортизола [Lac G., Dutheil F., Brousse G., Triboulet-Kelly C., Chamoux A., 2012]. Благодаря наличию сильных корреляционных связей между уровнями гормона кортизола в крови и слюне, широко применяется неинвазивная количественная его оценка. Так, обнаружено, что повышенный уровень этого гормона в слюне приводит к резкому уменьшению его содержания в организме [Ребров В. Г., Громова О. А., 2003].

Уровни стероидных гормонов в слюне отражают свободный и, следовательно, активный уровень этих гормонов в крови. Уровни кортизола, дегидроэпиандростерона, эстрадиола, эстриола, прогестерона, тестостерона могут быть точно оценены в слюне, что полезно для оценки настроения и когнитивно-эмоционального поведения, в диагностике предменструальной депрессии, для оценки функции яичников, для оценки риска преждевременных родов и родов, при мониторинге недоношенных новорожденных, для изучения здоровья и развития детей, а также при скрининге синдрома Кушинга.

Однако в отношении многих стероидных гормонов (например, сульфатированных стероидов DHEA-S) выявлено, что несмотря на достоверное определение их в слюне, содержание этих биомаркеров не очень точно коррелирует между собой, что свидетельствует о необходимости качественного сравнения соотношения

слюна/плазма [Malamud D., 2011]. Наряду с этим, у здоровых взрослых людей содержание таких биомаркеров, как резистин и адипонектин в слюне очень тесно коррелировало с содержанием их в сыворотке крови [Mamali I. et al., 2012].

Кроме того, содержание стероидных гормонов в слюне зависит от многих факторов. В частности, одним из них является возраст человека, причём показано, что с увеличением его происходит рост концентрации кортизола в ротовой жидкости. Кроме того, имеются вариации содержания этого гормона в зависимости от половой принадлежности: у юношей 15-17 лет уровень кортизола ниже, чем у ровесниц-девушек [Данковцев О. А. с соавт., 2013].

Содержание стероидных гормонов в ротовой жидкости зависит также от интенсивности физической нагрузки: у практически здоровых мужчин при выполнении ими 30-секундной физической работы на велоэргометре связанные с ней изменения определяемой в слюне концентрации тестостерона и кортизола зависели от интенсивности выполняемой работы и выражены были сильнее, чем аналогичные изменения этих же показателей, определяемые в сыворотке крови [Crewther B.T., Lowe T.E., Ingram J., Weatherby I.R.P., 2010].

Для многих показателей слюны подтверждены циркадные колебания, что необходимо для хронофизиологического подхода к терапии стоматологических заболеваний [Малолеткова А.А., Шемонаев В.И., Моторкина Т.В., 2009]. Так, Шемонаев В.И. с соавт. [2012] выявили сходность хроноструктур уровня секреции, показателя рН ротовой жидкости и её вязкости [Боровский Е. В., 2001; Humphrey S.P., Williamson R.T., 2001].

Отмечена циркадная динамика показателей микроэлементного состава смешанной слюны, имеющая отличия в норме и при патологических процессах. Так, здоровые женщины имеют максимальное содержание таких микроэлементов, как кадмий, алюминий, медь, бор, никель, ртуть в утренние часы, а наибольшие уровни марганца, хрома, йода, железа, селена, кремния, цинка, селена — в вечерние.

В отличие от них, в слюне женщин с миомой матки значения таких элементов, как марганец, хром, медь, железо, йод, селен, никель, цинк, кремний снижены

в течение всего дня, а результаты исследования ртути, свинца, алюминия, кадмия, бора повышены. Также при миомах отмечено перемещение максимального уровня концентрации селена и хрома на утро, а никеля и алюминия — на вечер [Брюнин В.Д., Радыш И.В., Семятов С.М., Боташева Т.Л., 2012].

В исследовании Mosca A.C. et al. (2019) изучалось, как потребление макро-нутриентов, индекс массы тела, этническая принадлежность, пол и возраст связаны с составом нестимулированной слюны, в которой определяли концентрацию белка, амилолитическую активность, липолитическую активность и скорость потока слюны. Показано, что ни один из параметров слюны не менялся в зависимости от потребления макронутриентов и индекса массы тела. Наблюдалось влияние этнической принадлежности на концентрацию белка, причём у азиатов концентрация белка в нестимулированной слюне на 45% выше, чем у кавказцев.

Пол также оказывал значительное влияние на скорость потока слюны: у испытуемых мужского пола скорость потока на 32% выше, чем у женщин. Возраст был тем фактором, который оказывал наибольшее влияние на характеристики нестимулированной слюны и параметры слюнных желёз: так, концентрация белка, амилолитическая и липолитическая активности увеличивались с возрастом наряду со снижением скорости потока слюны. Максимум показателей секреции смешанной слюны у лиц обоего пола выявлен в возрасте в 20-ти – 30-ти лет.

Таким образом, состав слюны напрямую зависит от возраста [Анисимов В. Н., 2008], причём модуляции состава слюны играют важную роль в функционировании полости рта, в том числе, и при пищевой обработке, начиная от разрушения пищевых структур до связывания вкусовых соединений и образования проглатываемого болюса.

Важной функцией слюнных желез является то, что они секретируют электролиты, ферменты, мукоиды; рекретируют многие вещества из крови благодаря транспорту их через клеточные структуры в неизменном виде, стабилизируя состав плазмы вообще, и, в частности, в отношении содержания в ней ферментов [Коротько Г.Ф., 2011]. Вследствие наличия ферментных систем в полости рта

обеспечиваются многие биохимические процессы. В исследовании Колесова С.А. с соавт. (2010) было показано, что величина активности фермента орнитиндекарбоксилазы, являющегося маркером синтетической активности клеток и тканей организма и ключевым ферментом клеточной пролиферации, имеет наименьшее значение в группе детей с муковисцидозом, а максимальные значения активности характерны для больных хроническим гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Важным с точки зрения метаболизма углеводов в ротовой полости является фермент α -амилаза (КФ 3.2.1.1), представленный двумя семействами: HSA-A (содержит биантенный комплекс олигосахарида) и HSA-B (не содержит олигосахарид). Отмечено, что амилолитическая активность амилазы выше при систематическом употреблении углеводов, а снижение её активности имеет место при уменьшении рН в ротовой полости [Р.А. Василядис с соавт., 2014].

Повышение активности ферментов, в частности, являющихся антиоксидантами в ротовой жидкости, отмечено при применении кариезогенных сахаросодержащих продуктов, причем сахарозаменители не вызывают достоверных сдвигов процессов свободнорадикального окисления, а вызывают интенсификацию процессов липопероксидации на фоне снижения общей антиоксидантной защиты [Цапок П.И., Имбрюков К.В., Чучкова М.Р., 2012].

Кроме того, на активность ферментов слюны оказывает влияние курения, способствующее деминерализации в костной ткани и ткани зуба, снижению регенеративных процессов вследствие низкой активности α -амилазы, высокой активности кислой фосфаты наряду с высоким содержанием общего белка в слюне [Грачева Н.В., Базарный В.В., Мачульская Д.В., 2011]. Была выявлена также интенсификация процессов липопероксидации на фоне снижения общей антиоксидантной защиты под влиянием никотина, тем самым подтверждено пагубное влияние курения на молекулярные механизмы метаболических сдвигов в ротовой жидкости [Цапок П.И., Разумный В.А., Чуйкова М.Р., 2012].

Важной с точки зрения физиологии полости рта является минерализующая функция слюны. Её обеспечивают физико-химический состав и свойства этой биологической жидкости, а также ионная сила раствора слюны [Боровский Е. В., 2001].

Важным макроэлементом является кальций, как с точки зрения минерализации тканей зуба, так и участия во многих жизненно важных процессах в организме, особенно в детском возрасте [Костылева М. Н., 2008]. В слюне он представлен диффундирующей (небелковой) и недиффундирующей (белково-связанная) фракциями [Андрусина И.Н., 2009]. Связывание с белками происходит с отрицательно заряженными группами в молекуле белка и напрямую зависит от величины рН слюны. В результате любые сдвиги рН в кислую сторону ведут к росту диффундирующей фракции кальция, поскольку нарушается процесс связывания его с белками [Супиева Э.Т., 2002].

Интересно, что небелковая фракция кальция регулируется в процессе физиологических реакций гомеостаза, нарушаясь при патологических состояниях.

Так, в случае высокоинтенсивного кариозного процесса в ротовой жидкости вследствие перераспределительных механизмов увеличивается содержание свободного кальция в отличие от компенсированного течения кариеса [Гализина О.А., Морозова С.И., Рязанова Е.А., 2013].

Оптимальные показатели кальция выявлены при регулярной физической нагрузке, которая также может вызвать снижение уровня NO в слюне [Han D.H. et al., 2011], а также летучих органических соединений (спиртов, альдегидов, кетон, карбоновых кислот, эфиров, аминов, амидов, лактонов и углеводов) [Soini Helena A. et al., 2010; Васильева А.О., Павлова Г.В., Караваева Т.Ф., 2014].

Благодаря присутствию фосфата кальция ротовая жидкость обладает способностью к построению кристаллов при высушивании, которые реагируют на любые изменения её состава, формируя характерные диагностические картины различных патологических процессов [Шатохина С.Н., Разумова С.Н., Шабалин

В.Н., 2006; Мартусевич А.К., Воробьев А.В., Зимин Ю.В., Камакин Н.Ф., 2009; Bethanis K. et al., 2000].

В последние годы изучается воздействие электромагнитных излучений персональных ЭВМ на форму кристаллов смешанной слюны, разрушающих её структуру [Постнова М.В., Мулик Ю.А., Новочадов В.В. с соавт., 2011; Ломиашвили Л.М. с соавт., 2012]. Отмечено, что при многочасовой работой за персональным компьютером образуются клиновидные дефекты и эрозии эмали, сопровождающиеся гипосаливацией и возникновением гингивитов, а также так называемых «компьютерных некрозов» зубов [Постнова М.В., Мулик Ю.А., Новочадов В.В. с соавт., 2011].

Слюна, как и другие биологические жидкости человеческого организма содержит более 2000 разнообразных белков, образующих её протеом [Denny et al., 2008; Spielmann N., Wong d.T., 2011, Ruhl S., 2012; Baran H., Kronsteiner C., Kerplinger B., 2020]. Первый каталог слюнных белков был опубликован в 2008г. [Choi M., 2010], и постепенно пополнялся открытием новых белков, демонстрирующих самые разнообразные свойства. Функции их многообразны: это обеспечение иммунологической ответной реакции за счет присутствия в слюне иммуноглобулинов, а также антимикробных пептидов – лизоцима, лактоферрина, сиалопероксидазы, гистатинов, дефензинов; защита и смазка тканей полости рта благодаря наличию муцинов [Колесов С.А., Коркотошвили Л.В., 2015]; обеспечение начального этапа пищеварительного процесса (фермент α -амилаза) и устранение потенциально вредных веществ, поступающих из пищи с помощью пролин-богатых белков [Schulz B.l., Cooper-White J., Punyadeera C.K., 2013].

Основные биологические функции слюнного протеома позволили выделить восемь белковых групп: 21% белков связан с иммунитетом, 1,6% – с белковой репликацией, 4,8% – с подвижностью клеток и секрецией, 2,3% – с транскрипцией и рибосомами, 4,2% – с делением клеток и клеточным циклом, 9,7% – с сигнальной системой, 5,2% – с метаболизмом, 7,1% – с цитоскелетом, однако 28,7% являются

белками с неопределёнными функциями [Колесов С.А., Коркотошвили Л.В., 2015; Zheng-Zhi Wu и соавт., 2009].

Так, в работах Houben T. et al. (2019) методом быстрой белковой жидкостной хроматографии (FPLC) изучен пептид TFF3, который является членом семейства секреторных лектинов и обычно синтезируется слизистым эпителием вместе с муцинами. Он в основном высвобождается из бокаловидных клеток кишечника в виде высокомолекулярного гетеродимера с IgGFc-связывающим белком (FCGBP). В человеческой слюне исследователями идентифицированы высокомолекулярные и низкомолекулярные формы TFF3. В то время как высокомолекулярные формы представляют собой гетеродимер с FCGBP, низкомолекулярные формы представляют собой гомодимерные формы TFF3. Взаимодействие TFF3 с агглютинином DMBT1, типичным компонентом человеческой слюны, свидетельствует в пользу участия его во врождённых механизмах защиты полости рта.

Источники происхождения белков слюны разнообразны. Показано, что всеми слюнными железами секретируется 90% белков и пептидов, таких, как богатые пролином пептиды, α -амилаза, цистатины, гистатин, муцины, секреторный IgA и карбоангидраза [Колесов С.А., Коркотошвили Л.В., 2015; Al Kawas S., Rahim Z.H., Ferguson D.B., 2012]. При этом двести двадцать белков демонстрируют статистически значимую связь с секрецией околоушных слюнных желез, в частности, придающие слюне вязкость основные белки, богатые пролином. Секреция 30 других белков в десять раз чаще встречается в подчелюстных или подъязычных железах, в частности, цистатин s-типа. Кислые пролин-богатые белки и статерин секретируются во всех слюнных железах, но относительное их количество отличается [Колесов С.А., Коркотошвили Л.В., 2015; Messana I. et al., 2008]. В то же время, источники некоторых белков неизвестны [Pisano E. et al., 2005; Siqueira W.I. et al., 2008; Inzitari R. et al., 2009].

Величина содержания белков в слюне переменна и в физиологических условиях определяется возрастом: так, α -амилаза содержится в мг/мл, а интерлейкины 6 и 8 – в пг/мл [St. John M.A. et al., 2004]. Обнаружено, что у молодых людей

в подчелюстных слюнных железах пожилых людей образуется больше белка и α -амилазы, чем у людей пожилого возраста [Луцкая И. К., 2007; Тарасенко Л. М., Непорада К. С., 2008; Kagami H., Hiramatsu Y., Hishida S. et al., 2000]. Кроме того, параметры протеома слюны заметно различаются у детей и взрослых [Cabras T. et al., 2009; Castagnola M. et al., 2011].

Белковые и гликопротеиновые компоненты слюны играют особенно важную роль в модуляции микробиоты полости рта и помогают в клиренсе патогенов [Cross B.W., Ruhl S., 2018]. Муцины — это длинные молекулы гликопротеинов, отвечающие за гелевую природу слизистого слоя, покрывающего эпителиальные поверхности по всему телу. Муцины, как основные слюнные белки, также являются важными белками для обработки и переваривания пищи в полости рта.

В работе Çelebioğlu H.Y., Lee S., Chronakis I.S. (2019) были рассмотрены взаимодействия слюнных муцинов и слюны с несколькими пищевыми белками и пищевыми белковыми эмульсиями, а также их функциональные свойства, связанные с обработкой пищевого перорального сока. Целевыми пищевыми белками фокуса были сывороточные белки (лактоферрин и бета-лактоглобулин) и не сывороточные белки (казеин, желатин, галектин/лектин и богатые пролином белки). Выявлено, что электростатическое притяжение (между положительно заряженными пищевыми белками и отрицательно заряженными фрагментами муцина, главным образом на гликозилированной области муцина) является основным способом взаимодействия между ними. С другой стороны, казеин притягивает слюнные белки только через нековалентные взаимодействия из-за своей естественно самособранной мицеллярной структуры.

Кроме того, недавние исследования, связанные с взаимодействиями β -лактоглобулина (BLG) с муцином, прояснили важность гидрофобных, а также гидрофильных взаимодействий, таких как водородная связь. В исследованиях *in vitro* между белковыми эмульсиями и слюной наблюдалось сильное агрегирующее действие слюны на казеинат и сывороточные белки, а также на эмульсии, стабилизированные поверхностно-активными веществами. Выявлено, что знак и

плотность заряда на поверхности капель белковой эмульсии вносят существенный вклад в поведение эмульсии при смешивании со слюной. Кроме того, взаимодействие между слюной и сывороточными белками зависит от рН в дополнение к скорости потока слюны.

Показано, что под действием процессов, происходящих в посттрансляционном периоде и протекающих с участием ферментов, таких, как гликозилирование, фосфорилирование, ацетилирование, метилирование, многие белкам слюны подвергаются модификационным изменениям [Oppenheim F.G. et al., 2007; M. Castagnola et al., 2012]. Также на белковый состав слюны человека может оказывать влияние оросенсорная стимуляция. Так, стимуляция слюноотечения у человека лимонной кислотой или иными агентами сопровождалась понижением в слюне содержания глутатион-S-трансферазы P, белка- $\beta 1$, белка 1 теплового шока (70 кДа), аннексина A1 и цитоплазматического β -актина, тогда как содержание пролактин-индуцируемых белков, белка-2 карциномы эпителия легочной ткани и носовой полости, Zn- α -2-гликопротеинов и карбоангидразы повышалось. Данное повышение, происходившее непосредственно после упомянутой стимуляции, было связано, по всей вероятности, не в результате синтеза *de novo*, а с высвобождением белков из содержавших их преформированных везикул [Lorenz K., Bader M., Klaus A., Weiss W., Gorg A, Hofmann T., 2011].

В настоящее время протеомика внеклеточных везикул представляет собой новое и перспективное направление в области открытия протеомических биомаркеров, это относительно новый термин, который включает в себя экзосомы, микровезикулы и апоптотическое тело. При этом показано, что, кроме белков, в везикулах содержатся цитокины, микро-РНК, факторы роста и много других биологически активны биомаркеров [Cecchetti A., Finamore F., Puxeddu I., Ferro F., Baldini C., 2019].

В настоящее время протеомный анализ ротовой жидкости всё чаще применяется в качестве диагностики, мониторинга, а также профилактики разнообразных патологических процессов [Hart G.W., Copeland R.J., 2010; Schulz B.I.,

Cooper-White J., Punyadeera C.K., 2013]. Так, среди железоспецифически экспрессируемых белков наблюдается ряд биомаркеров-кандидатов для синдрома Шегрена [Schulte F., Hasturk H., Hardt M., 2019], при котором поражаются слюнные железы, в связи с чем слюна представляет собой идеальную среду для диагностики данного процесса [Baldini C., Gallo A., Perez P., Mosca M., Alevizos I., Bombardieri S., 2012]. Так, с помощью метода масс-спектрометрии в слюне выявлено увеличения содержания β 2-микроглобулина, лактоферрина, иммуноглобулина каппа легкой цепи, лизоцима и цистатина С, и, напротив, снижение концентрации α -амилазы и карбоангидразы [Ryu O.H., Atkinson J.C., Hoehn G.T., Illei G.G., Hart T.C., 2006; Hu S., Loo J.A., Wong D.T., 2007; Giusti L. et al., 2007].

С помощью протеомных методов исследования в ротовой жидкости обнаружены биомаркеры различных видов рака. При злокачественных новообразованиях головы и шеи обнаружены такие индикаторы, как аннексин А1, β - и γ -актины, цитокератины 4 и 13, цинксодержащие белки, клеточный опухолевый антиген P53 [Колесов С.А., Коркотошвили Л.В., 2015; Zhang A., Sun H., Wang P., Wang X., 2013].

При плоскоклеточном раке полости рта к ним можно отнести трансферрин, аннексин 1, пероксиредоксин 2, альфа1-антитрипсин и бета-цепи гаптоглобина [Ai J.Y., Smith B., Wong D.T., 2012; Jessie K. et al., 2013], причём сочетанное применение этих маркеров значительно повышают чувствительность и специфичность проводимых исследований [Ghafourian S., Sekawi Z., Raftari M., Ali M.S., 2013].

В ряде исследований в слюне обнаружен специфический пептид c-erbB-2, повышение содержания которого встречается в слюне пациентов с раком молочной железы [Streckfus C., Bigler I., 2005; Wu Z.Z., Wang J.G., Zhang X.L., 2009].

Таким образом, слюна представляет собой легкодоступную биологическую жидкость организма, являющуюся продуктом генов, которые находятся в постоянной активности на протяжении всей жизни. Кроме того, определение параметров слюны может диагностировать начало некоторых заболеваний за несколько

лет до появления их клинических признаков [McGeer P.L., Lee M., Kennedy K., McGeer E.G., 2020].

Однако, есть определённые проблемы протеомики слюны, поскольку более информативным считается сбор не ротовой жидкости, а слюны, секретлируемой определёнными железами [Hu S., Loo J.A., Wong D.T., 2007; Schulz B.I., Cooper-White J., Punyadeera C.K., 2013]. Кроме того, нельзя не учитывать процессы взаимодействия различных белков слюны с микробиотой ротовой полости [Amado F. Et al., 2010; Siqueira W.I., Dawes C., 2011; Schulz B.I., Cooper-White J., Punyadeera C.K., 2013].

В связи с этим в настоящее время при исследовании ротовой жидкости использование совместных данных протеомики, геномики и микробиологических результатов является наиболее перспективным направлением [Колесов С.А., Коркотошвили Л.В., 2015; Siqueira W.I., Dawes C., 2011; Zhang A., Sun H., Wang P., Wang X., 2013].

Что касается последних, важным является постулат, что рот — это первый критический интерфейс, где большинство потенциально вредных веществ или патогенов контактируют с окружающей средой хозяина. Там устанавливаются адаптивные и врожденные механизмы иммунной защиты для инактивации или элиминации патогенных микробов, которые пересекают ротовую среду на пути к своим органам-мишеням и тканям [Cross B.W., Ruhl S., 2018].

Человеческая слюна — это «палка о двух концах», поскольку рот может как инфицировать, так и излечивать. Слюна очищает рану орошением, стимулируя в ней процесс заживления и защищая поврежденные ткани [Siegel I., 2012].

Биологическое равновесие рта усиливается его антимикробной средой. Слюна является компонентом иммунной системы, поскольку в ней присутствуют многие антибактериальные факторы, а также окислительные агенты, содействующие защитным механизмам ротовой полости. Так, лактоферрин слюны в физиологических условиях может связывать и транспортировать катионы металлов переменной валентности, создавая дефицитную по катионам железа и других метал-

лов среду, угнетающую размножение и рост бактерий [Штрунова Л.Н., Вавилова Т.П., Тарасенко С.В., Шишкин С.В., Шишкин В.С., 2009]. Показано, что индикатором кариеса зубов выступает не лактоферрин крови, а именно лактоферрин слюны [Ломова А. С., Мороз П. В., Проходная В. А., 2013].

В слюне постоянно присутствует до 200 000 фагоцитирующих клеток, среди которых активно мигрирующие тканевые макрофаги, фибробласты, гранулоциты и тучные клетки [Лобейко В.В., Иорданишвили А.К., Малышев М.Е., 2015; Miller C. S., King C. P. Jr, Langub M. C., Kryscio R. J., Thomas M. V., 2006; Lee Y. H., Wong D. T., 2009].

Важную роль играют присутствующие в слюне цитокины, являющиеся важными диагностическими маркерами развития воспалительных процессов в организме человека [Лобейко В. В., Иорданишвили А.К., Малышев М.Е., 2015; Kagami H., Hiramatsu Y., Hishida S. et al., 2000]. Они поступают в полость рта под действием флогогенных стимулов из лимфоцитов и макрофагов эпителия слизистых оболочек, а также из сывороточного трансудата и слюнных желез [Black K. P., Merrill K. W., Jackson S., Kats J., 2000], и, наконец, из самого эпителия при контакте его с микроорганизмами [Steele C., Fidel P. L., 2002].

Интерлейкин-6 является биомаркером развития воспаления, достоверное повышение уровня которого в слюнном секрете околоушной железы в подострой стадии хронического протокового сиаладенита [Алейников А.С. с соавт., 2013] наряду с TNF- α , медиатором организменного острофазового ответа [Кетлинский С. А., Симбирцев А. С., 2008].

Интерлейкин-8 играет важную роль в локальном иммунитете ротовой полости [Анисимов В. Н., 2008]. Наблюдается падение его концентрации в ротовой жидкости с увеличением возраста, что ведёт к росту числа бактериальных осложнений [Лобейко В. В., Иорданишвили А.К., Малышев М.Е., 2015; Candore G., Colonna-Romano G., Lio D. et al., 2003], а также аутоиммунных заболеваний слюнных желез и полости рта [Лобейко В. В., Иорданишвили А. К., Малышев М. Е., 2015].

Интерлейкин-10 блокирует синтез провоспалительных цитокинов, снижая интенсивность местного иммунитета [Луцкая И. К., 2007].

Обнаружено, что дисбаланс в системе цитокинов ведёт к развитию неэффективных процессов как воспаления, так и регенерации [Globerson A., Effros R. B., 2000; Howcroft T. K., Campisi Y., Louis G. B. et al., 2013]. Примечательно, что уровни цитокинов в слюне и крови не коррелируют друг с другом [Абаджиди М. А. с соавт., 2002].

Периферический отдел иммунной системы также обеспечивает защиту слизистой полости рта, изменяя показатели секреторного иммунитета слюны [Caruso C., Buffa S., Candore G. et al., 2009]. Важными биоиндикаторами инфекций полости рта являются иммуноглобулины слюны [Pietiäinen M. et al., 2019]: IgA и IgM и имеют местное происхождение, вырабатываясь в соединительнотканной основе [Kaufman E., Lamster I. B., 2000]. При этом секреторный IgA препятствует абсорбции ксенобиотиков, бактерий и их токсинов, обладает хорошей вируснейтрализующей активностью [Лобейко В. В., Иорданишвили А. К., Малышев М. Е., 2015].

Характерно, что уровень иммуноглобулинов G-класса, попадающего в секреты путём пассивной диффузии, в 100 раз выше, чем концентрация IgA [Лобейко В. В., Иорданишвили А. К., Малышев М. Е., 2015; Steele C., Fidel P. L., 2002]. Антител этого класса могут обрести иммунопатологическую роль в случае, когда невозможна элиминация антигена [Brandtzaeg P., 2003]. Так, при дисбактериозе слизистой оболочки рта на фоне включения ликопада в комплексное лечение наблюдается снижение уровня IgG наряду с повышением показателей sIgA в ротовой жидкости [Рабинович О.Ф. с соавт., 2013].

Результаты изучения суточных изменений иммунологического и цитокинового профиля смешанной слюны показали, что максимальная концентрация иммуноглобулинов (sIgA, IgA и IgM), цитокинов (ИЛ-6) в смешанной слюне наблюдается утром, а IgG, ИЛ-1 β , α -ФНО, лактоферрина и активность лизоцима — вечером [Радыш И.В., Брюнин В.Д., Семятов С.М., 2012].

Уменьшение в слюне нормального уровня иммуноглобулинов, особенно IgA, может способствовать гнойно-воспалительным или аллергическим заболеваниям слизистой оболочки полости рта [Луцкая И. К., 2007; Тарасенко Л. М., Непорада К. С., 2008; Медведева М. В., Калущкий П. В., 2013; Лобейко В. В., Иорданишвили А. К., Малышев М. Е., 2015]. При этом в слюне и крови больных одонтогенным остеомиелитом челюстей результаты исследования уровней TNF- α , TRAP, Ig-E, IL-8 показали, что наибольшей информативностью обладает уровень IL-8, а наименьшей значимостью показатель IgE [Яременко А.И.; Галкина О.В.; Мошир Ф.А.Р.; Яковлева А.В., 2013].

Установлено, что при остром гингивите и хроническом пародонтите десневая жидкость подавляет фагоцитоз. Общими изменениями для острого гингивита и хронического пародонтита является увеличение уровня провоспалительных цитокинов, возрастание коагуляционных и снижение фибринолитических свойств десневой жидкости [Цыбиков Н.Н. с соавт., 2012].

К факторам неспецифической антибактериальной и антирадикальной защиты организма относятся лизоцим и церулоплазмин. Установлено, что на территориях с высоким рангом антротехногенной нагрузки неблагоприятные факторы внешней среды, действующие постоянно и оказывающие выраженное влияние на местный иммунитет полости рта, являются причиной снижения реактивности организма, напряжения гомеостатических и адаптационных резервов, угнетения тканевых бактерицидных субстанций. При сравнении с контрольной группой было обнаружено, что концентрация лизоцима меньше в 1,4 раза, а бактерицидная активность слюны – в 1,5 раза [Халатов В.А., Гулин А.В., Невзорова Е.В., 2015]. При этом под действием противовирусных препаратов активность лизоцима была выше в ротовой жидкости на 88% по сравнению с кровью, а ферментная активность церулоплазмينا ниже на 90% по сравнению с сывороткой [Сторожук П.Г. с соавт., 2012].

Таким образом, комплексирование данных иммунологических исследований с данными протеомики способствует использованию ротовой жидкости в качестве

идеальной биологической среды, способствующей как выявлению различных заболеваний, так и прогнозирующей их течение.

1.2. Саливадиагностика: основные принципы, возможности и области применения

Сведения о том, что слюна содержит те же компоненты, что и кровь, известны уже более 2000 лет, когда китайские врачи тогда высказали предположение об одинаковом их происхождении [Колесов С.А., Коркотошвили Л.В., 2015; Zhang I., Xiao H., Wong D.T., 2009]. Благодаря получению доказательств роли слюны с одной стороны в обеспечении общего гомеостаза, а с другой её тесной связи с кровью, в XX веке возникла специальная наука под названием «саливало-логия» [Комарова Л.Г., Алексеева О.П., 2006; Коркоташвили Л.В. с соавт., 2009; Колесов С.А. с соавт., 2010]. Измерение параметров слюны может предсказать начало некоторых заболеваний за несколько лет до того, как их накопление в уязвимых тканях вызовет появление клинических признаков [McGeer P.L., Lee M., Kennedy K., McGeer E.G., 2020]. Известно, что состав ротовой жидкости значительно отличается от состава смеси слюнных желез благодаря присоединению десневой жидкости, микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности, компонентов плазмы крови, различных растворимых биологических маркеров, пищевых остатков [Кочурова Е.В., Козлов С.В., 2014; Malamud D., Niedbala R.S., 2007; Zhang A., Sun H., Wang P., Wang X., 2013].

Ротовая жидкость очень привлекательна для диагностических нужд вследствие простоты и неинвазивности её получения [Кочурова Е.В., Козлов С.В., 2014; Zhang A., Sun H., Wang P., Wang X., 2013], что определяет в последние десятилетия принципы, возможности и перспективы саливадиагностики [Коротко Г.Ф., 2006]. Она применяется в качестве информативной неинвазивной диагностической среды в любом возрасте для выявления различных патологических состояний, поскольку индикаторы их обнаружения хорошо коррелируют с анало-

гичными показателями крови, несмотря на значительно более низкие уровни содержания [Macchia E. et al., 2019].

В настоящее время наступил новый этап исследований ротовой жидкости в связи с появлением данных протеомики и биоинформатики, основанных на использовании высокочувствительных методов исследования, в частности, масс-спектрометрии [Ai J.Y., Smith B., Wong D.T., 2012; Ghafourian S., Sekawi Z., Raftari M., Ali M.S., 2013]. Протеомные методы стали популярными в медицине и стоматологии не только из-за их широкого использования для анализа жидкостей организма, таких как кровь, слюна, моча и десневые щелевидные жидкости, но и твёрдых тканей, таких как эмаль, дентин и цемент [Esteves C.V., 2019], поскольку из состава ротовой жидкости такие соединения, как цитрат, интенсивнее поступают в эмаль моляров и коронки резцов, чем из крови [Петрович Ю.А., Леонтьев В.К., Подорожная Р.П., Киченко С.М., Дмитриев И.М., 2013].

Кроме того, слюна в качестве диагностической среды применяется в работе портативных диагностических платформ – РОС (point-of-care), предназначенных для быстрого получения результатов биоиндикаторов различных стоматологических заболеваний [Кочурова Е.В., Козлов С.В., 2014; Abrams W.R., Barber C.A., McCann K. et al., 2007; Колсанов А.В., Чаплыгин С.С., Соколов А.В. с соавт., 2018].

Известно, что биохимический характер маркера ротовой жидкости, в частности, определение источника и механизма поступления в ротовую полость, влияет на способность его обнаружения [Lijnen I., Willems G., 2001; Virkler K., Lednev I.K., 2009]. Анализируя множество компонентов, присутствующих в слюне, можно оценить риск возникновения заболевания, контролировать прогрессирование заболевания и оценивать терапевтическую эффективность таких заболеваний, как кариес [Bratthall and Hänsel Petersson, 2005], пародонтит [Christodoulides et al., 2007], инфекции полости рта, а также поражения ротоглотки [Zhang et al., 2009].

Поскольку слюна имеет большое значение для поддержания здоровья полости рта, многие исследователи рекомендовали слюну в качестве модели неинвазивного диагностического материала. С развитием различных биохимических технологий анализ слюны стал особенно увлекательным не только в стоматологии, но и в общей медицине [Zhang et al., 2009]. В течение последних двух десятилетий она считается потенциальным образцом для выявления заболеваний не только полости рта, но и системных заболеваний [Ji and Choi, 2015], таких как инфекционные, сердечно-сосудистые заболевания и рак [Соареш Нунес Л.А., Муссавира С., Сукумаран Биндху О., 2015; Хойновская С. с соавт., 2018].

Анализ концентраций различных слюнных компонентов приобретает все большее значение в лабораторной медицине и контроле терапевтического ассортимента лекарственных препаратов [Вонг Д. Т., 2006; Кличовская-Палонка М., Бачанек Т., 2011; Аль Кавас С., Рахим Ж.А., Фергюсон Д.Б., 2012; Колесов С.А., Коркоташвили Л.В. 2015; Кауфман Э., Ламстер И.Б., 2016]. В настоящее время слюна используется в токсикологической диагностике, например, для выявления наркотической зависимости и злоупотребления алкоголем [Вазкевич Н., Шайда С. Д., Янковская А. с соавт., 2009; Вазкевич Н., Залевская-Шайда Б., Залевская А. с соавт., 2012; Вазкевич Н., Шайда С. Д., Залевская А., 2012; Вазкевич Н. с соавт., 2013; Вазкевич Н. с соавт., 2014; Вазкевич Н., Галинская-Скок Б., Залевская А. с соавт., 2018], в неврологии, психиатрии [Хойновская С. с соавт., 2018]. Слюна, как диагностическая жидкость, была оценена для выявления рака молочной железы [Li et al., 2004; Streckfus and Bigler, 2005], гепатита [Ohnishi and Daikuhara, 2003].

Саливарные тесты всё больше применяются для диагностики и составления прогноза при сердечно-сосудистой патологии: для выявления особенностей течения кардиологического синдрома-Х при инфаркте миокарда в сочетании с показателями гемодинамики [Новичихина И.А., 2002; Chiappin S., 2007; Долбин И.В., 2011], прогнозирования повторных инфарктов миокарда по изменению содержания церулоплазмينا [Горячева О.Г., 2011], динамики белков острой фазы воспа-

ления (α 1-антитрипсин, орозомукоид и церулоплазмин) в 1-е, 3-и сутки инфаркта миокарда и при выписке [Терехина Н.А., 2012], оценки риска развития кардиоваскулярных осложнений в госпитальном периоде у всех больных острым коронарным синдромом с преобладанием содержания интерлейкина-6 в слюне [Абаджиди М.А., 2002; Просекова Е.В., 2007; Дубникова Э.В., 2012; Колотова Н.Н., 2012; Манюкова Э. Т., 2014].

Кроме того, обнаружено, что при остром коронарном синдроме, наряду с известными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (курения, сахарного диабета, гипертонической болезни), ещё одним подобным может считаться пародонтит, поскольку при сочетании острого коронарного синдрома и пародонтита у пациентов выявлены хорошо коррелирующие с кровью изменения белков острой фазы: церулоплазмина, альфа1-антитрипсина и орозомукоида [Терехина Н.А. с соавт, 2012].

Установлено, что у пациентов с ревматоидным артритом увеличено содержание лизоцима наряду со снижением содержания секреторного IgA, причем указанные изменения нарастают по мере увеличения активности процесса [Колотова Н.Н. с соавт., 2012]. У таких пациентов установлены значительные нарушения минерального обмена, характеризующиеся уменьшением содержания кальция в слюне, а также снижение экскреции со слюной фосфата, что свидетельствует о значительных нарушениях в работе фосфатного буфера. Кроме того, установлено выделение слюнными железами ионов таких микроэлементов, как магний, железо, не встречающихся в норме, а также увеличение выделения ионов хлора, свидетельствуя о дисбалансе микроэлементов в организме [Кочиева И.В., Мкртчян С.Н., Джанаев Т.И., 2015].

Изменение микроэлементного состава ротовой жидкости происходит при различной соматической патологии. Так, при болезни Паркинсона, наряду с увеличением выделения слюны, зарегистрирован избыток содержания токсичных микроэлементов, таких, как алюминий, свинец, барий, никель, кадмий, мышьяк, наряду со снижением железа, хрома, селена, стронция. Обнаружено увеличение

проницаемости гематосаливарного барьера для магния, кальция, цинка при этом заболевании, однако действие препарата леводопы приближает её к функциональному соответствию у здоровых лиц [Рувинская Г.Р., 2014].

Состав микрофлоры слюны в основном представлен *Candida* – 75%, *Cladosporium* – 65%, *Aureobasidium* и *Saccharomycetales* – 50%, *Aspergillus* – 35%, *Fusarium* – 30% и *Cryptococcus* – 20% [Ghannoum M.A., Jurevic R.J., Mukherjee P.K., 2010]. Орофарингеальный кандидоз, наблюдаемый также на коже и слизистых оболочках [Samaranayake L.P., Keung Leung W., Jin L., 2000; Richardson R., Antilla V.J., 2010], диагностируется на сегодняшний день с помощью обнаружения в слюне антигена *Candida* [Kurita H., Kamata T., Zhao C. et al., 2009], а иммунодиагностика с обнаружением слюнных IgA- или IgG-антител к *Candida* пока недостижима (Naglik J.R., Scott J., Rahman D. et al., 2005).

Слюна широко применяется сейчас для обнаружения вирусных заболеваний, например, вызываемых вирусами папилломы человека, вирусом Эпштейн–Барра, цитомегаловирусом, вирусами парентеральных гепатитов и ВИЧ [Castagnola M. et al., 2011; Yoshizawa J.M. et al., 2013] с помощью высокочувствительной полимеразной цепной реакции [Adamopoulou M., Vairaktaris E., Panis V. et al., 2008; Andrews E., Shores C., Hayes D.N. et al., 2009].

Для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) разработан способ выделения ДНК модифицированными магнитными наночастицами [Аникеев О.Е.; Кравцова О.А., 2012]. Поскольку количество ДНК, получаемой из слюны методом ручной очистки, сопоставимо с количеством ДНК, получаемой из крови, слюна является доступным альтернативным источником ДНК [Looi M., 2012]. Образец ДНК, фактически пробу слюны, помещают в стабилизированную транспортную среду и анализируют в лаборатории [Malamud D., 2011].

Поскольку саливарный тест для выявления антител к ВИЧ высокочувствителен и высокоспецифичен [Parisi M.R., Soldini L., Di Perri G. et al., 2009; White D.A., Scribner A.N., Huang J.V., 2009], успешно применяется выявление в слюне как ВИЧ-антигена, так и антител [Abrams W.R., Barber C.A., McCann K. et al.,

2007; Chen D., Mauk M., Qiu X. et al., 2010]. У пациентов с (ВИЧ), имеющих синдром приобретённого иммунодефицита (СПИД) могут выявляться возбудители герпесвирусной, цитомегаловирусной инфекции, а также ветряной оспы [Кочурова Е.В., Козлов С.В., 2014; Andrews E., Seaman W.T., Webster-Cyriaque J., 2009; Andrews E., Shores C., Hayes D.N. et al., 2009; Ramirez-Amador V.A., Espinosa E., Gonzalez-Ramirez I. et al., 2009], что свидетельствует об отсутствии антиретровирусной терапии или неадекватном лечении или развитии лекарственной устойчивости [Malamud D., 2011].

При ранней диагностике СПИД-синдрома присутствие ДНК вируса Эпштейн-Барра у ВИЧ-инфицированных пациентов показало аналогичные результаты в крови и слюне [Idesawa M., Sugano N., Ikeda K. et al., 2004], а прекращение вирусывыделения в слюну выявлено при отсутствии его поступления из В-клеток [Huynh G.; Rong L., 2012].

Ряд заболеваний, связанных с мутацией в одиночных нуклеотидах, также может диагностироваться неинвазивным способом [Kohnemann S., Pfeiffer H., 2011]. Кроме того, нестимулированная слюна является надежным местом обнаружения цитомегаловируса (ЦМВ) [Yamamoto A.Y., Mussi-Pinhata M.M., Marin L.J. et al., 2006], локализующегося в поддесневых бляшках у больных с хроническим периодонтитом [Imbronito A.V., Grande S.R., Freitas N.M. et al., 2008], что выявляется с помощью метода ПЦР-диагностики в сочетании с капиллярным электрофорезом [Grosjean J., Hantz S., Cotin S. et al., 2009].

Оказалось, что в слюне возможно типирование АВО-принадлежности как в отношении экспрессии антигенов А и/или В и Н, так и для определения генотипа cisA(2)B(3) родословной [Aki K., Izumi A., Hosoi E., 2012].

Высокая диагностическая значимость определения геномов герпесвирусов в трёх средах (кровь, слюна, моча) методом ПЦР показана у детей в возрасте от 2 месяцев до 14 лет при герпесвирусной инфекции [Боковой А. Г. с соавт., 2013]. При сплошном скрининговом исследовании слюны и мочи у детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет в 76% случаев верифицирована ДНК герпетических вирусов 4,

5, 6-го типов (ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6), а при вторичной иммунной недостаточности в 56% случаев диагностирована ДНК вируса герпеса 6-го типа [Львова И. И., Дерюшева А. В., Леготина Н. С., Сидор Е. В., 2013].

В исследованиях Robaina T. F., et all. (2013) пробы слюны были проанализированы на полиомавирусы (BKV, JVC, WUV, KIV) с помощью RT-PCR. Данные вирусы чаще обнаруживаются у лиц 15-19 лет, а также у лиц старше 50 лет, доказывая, что слюна способствует распространению вируса BKV.

Таким образом, человеческая слюна, представляющая собой сложный, не до конца изученный биокolloид [Sarkar A., Xu F., Lee S., 2019], в последнее десятилетие предложена в качестве неинвазивной диагностической жидкости, пригодной во многих случаях для клинического применения в качестве альтернативы применения сыворотки и плазмы крови.

1.3. Биомаркеры слюны для диагностики стоматологических заболеваний

В ротовой жидкости для диагностики стоматологических заболеваний обнаружено в настоящее время около двух сотен индикаторов, причём практически 100 из них выявляются в повышенной концентрации, более 60 – в сниженной, для других имеет место вариабельность содержания, а присутствие некоторых из них в ротовой жидкости, например, статерина, позволяет сразу диагностировать поражение ротовой полости [Явгильдина Д. А., Салеев Р. А., 2014; Колесов С.А., Коркоташвили Л.В., 2015].

При многих патологических процессах изменяется состав десневой жидкости, которая поддерживает трофику тканей в полости рта и гомеостаз организма в целом. В процессе жевания она гидропрепарирует пародонт, однако, при проникновении в поровое пространство кости, способствует его инфицированию [Копытов А.А., Мейрманов А.М., Гальцев О.В., 2011]. По сравнению с ротовой жидкостью высокоинформативным при диагностике воспалительных заболеваний тканей пародонта считается кристаллографическое исследование жидкости либо

десневой борозды, либо пародонтальных карманов [Булкина Н.В., Бриль Г.Е., Постнов Д.Э., Поделинская В.Т., Еремин О.В., 2012]. Так, общими признаками для острого гингивита и хронического пародонтита является увеличение уровня провоспалительных цитокинов в десневой жидкости. Вместе с тем, острый гингивит сопровождается увеличением содержания в десневой жидкости IgM, IgA и IgG, а у больных хроническим пародонтитом десневая жидкость обнаруживает признаки подавления фагоцитоза [Цыбиков Н.Н. с соавт., 2012].

Однако всё же именно ротовая жидкость в настоящее время является оптимальной биологической жидкостью для диагностики пародонтита, поскольку сбор её является безопасным, неинвазивным и простым. Кроме того, слюну можно собирать повторно с минимальным дискомфортом для пациента.

Ряд многообещающих биомаркёров уже идентифицирован в слюне, который коррелируют с клиническими параметрами периодонтита [Miller et al., 2010; AlMoharib et al., 2014; Taylor, 2014], т.к. слюна содержит белки местного производства, генетические / геномные биомаркеры, такие как ДНК и мРНК, и различные метаболиты, которые происходят от хозяина и бактерий [Cuevas-Córdoba and Santiago-García, 2014]. Для диагностики заболеваний пародонта в качестве слюнных биомаркеров имеют большое значение ферменты, белки и другие медиаторы воспаления [Giannobile W. V. et al., 2009]. Так, у больных с пародонтитом выявлено снижение активности амилазы на фоне увеличения активности ферментов лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы, причём прямо пропорционально степени повреждения пародонта – пародонтитах первой, второй и третьей степени тяжести [Василиадис Р. А., Бельская Н. А., Вайнер Г. Б., Денисова С. Г., Бородулин В. Б., 2014].

Из слюны были выделены специфические биомаркеры, отражающие три ключевых признака патогенных процессов при заболеваниях пародонта: инфекционно-индуцированное воспаление, деградация коллагена и текучесть костной ткани [Zhang I. et al., 2009]. Необходимо отметить, что идеальные биомаркеры пародонтита должны быть в состоянии диагностировать наличие заболеваний па-

родонта, отражать тяжесть заболевания, отслеживать реакцию заболевания на лечение и прогнозировать прогноз (прогресс) болезни. В слюне был идентифицирован ряд биомаркеров, которые удовлетворяют хотя бы одному из этих четырёх требований. По мере прогрессирования периодонтита последовательно происходит воспаление дёсен, разрушение мягких тканей и разрушение костей, что приводит к высвобождению ассоциированных белков или метаболитов в слюну. Следовательно, биомаркеры, происходящие от хозяина, классифицируются в зависимости от того, отражают ли они воспаление, разрушение мягких тканей или разрушение кости. Биомаркеры, которые удовлетворяют трём из четырёх требований, по крайней мере в трёх отдельных исследованиях, классифицируются как сильные биомаркеры. Когда количество исследований, в которых не было выявлено различий или противоречивых результатов, равно или превышает количество исследований, подтверждающих результаты, биомаркеры классифицируются как сомнительные. Остальные биомаркеры классифицируются как потенциальные.

Поскольку пародонтит начинается с воспаления десневой ткани в ответ на биопленку зуба, в качестве воспалительных биомаркеров в слюне используются разнообразные ферменты (аргиназа, дипептидилпептидаза IV, β -глюкуронидаза и миелопероксидаза), антимикробные белки (лактоферрин и кальпротектин), воспалительные цитокины (IL-1 β , IL-6, IL-18, IFN- γ и MIP-1 α), а также белки, которые опосредуют воспаление (хемерин, CRP, TLR4, растворимый CD14 и прокальцитонин). В частности, IL-1 β , MIP-1 α и аргиназа являются сильными биомаркерами, которые коррелируют с воспалительными параметрами периодонтита, такими как индекс десны или BOP [Miller C. S. et al., 2006; Gheren L. W. et al., 2008; Al-Sabbagh M. et al., 2012; Rathnayake N. et al., 2013].

Начальная воспалительная реакция в полости рта направлена на ограничение бактериальной инвазии, способствуя инфильтрации нейтрофилов и макрофагов к месту бактериального вызова. Эта инфильтрация достигается секрецией провоспалительных цитокинов и хемокинов из эпителиальных клеток десны и

фибробластов [Preshaw and Taylor, 2011]. Кроме того, в инфицированных тканях пародонта многочисленные цитокины секретируются как часть врожденного ответа эпителиальными клетками и нейтрофилами. Существуют убедительные доказательства того, что слюнный IL-1 β является релевантным биомаркером пародонтита, в то время, как не было обнаружено никакой значимой ассоциации между уровнем слюнного TNF- α или IL-6 и наличием пародонтита [Gursoy et al., 2009; Ebersole et al., 2013; Taylor J. J., 2014].

Матриксные металлопротеиназы, производные от хозяина, считаются инициаторами деградации внеклеточного матрикса, связанной с пародонтитом [Sorsa et al., 1990; Uitto et al., 1990]. Особенно ММП-8, нейтрофильная коллагеназа, имеет потенциал быть использованным в качестве биомаркера разрушения пародонта. Так, активность ММП-8 повышена в слюне больных пародонтитом по сравнению с их пародонтально здоровыми контрольными группами, независимо от статуса курения испытуемых [Sorsa et al., 2004; Miller et al., 2006; Gursoy et al., 2010].

По мере прогрессирования пародонтита мягкие ткани разрушаются, выделяя в слюну несколько ферментов и белков, которые участвуют в разрушении тканей. При пародонтите ряд матриксных металлопротеаз (ММП), в частности ММП-8, ММП-9 и ММП-13, продуцируются и активируются клетками-хозяевами в каскаде, приводящем к деградации тканей десны и альвеолярной кости. Среди них металломатриксные протеиназы MMP-8 и MMP-9, HGF, лактатдегидрогеназа, аспаргатаминотрансфераза и ТИМП-2 являются сильными или потенциальными биомаркерами периодонтита. Кроме того, недавнее метаболическое профилирование слюны выявило увеличение количества метаболитов, происходящих из макромолекулярной деградации, включая дипептиды (белки), олиго/моносахариды (полисахариды), лизолипиды, жирные кислоты и моноацилглицерол (глицерофосфолипид и триацилглицерин) и урид (и урид) ДНК/РНК) при пародонтите [Sorsa et al., 2004].

Слюнные биомаркеры ремоделирования кости применяются в качестве индикаторов разрушения кости при пародонтите. К ним относятся щелочная фосфа-

таза, остеонектин, RANKL и кальций, поскольку остеокластогенез связан с повышенной экспрессией активатора рецептора для лиганда ядерного фактора κB (RANKL) и сниженной экспрессией остеопротегерина в клетках остеобластов [Sorsa et al., 2004].

В ротовой жидкости обнаружена сложная смесь из более чем 45 антимикробных белков и пептидов [Denny et al., 2008], небольших катионных пептидов с широким спектром антимикробной активности, причем 13 из них сопровождаются повышением содержания при заболеваниях пародонта, а 11 - понижением. К ключевым компонентам противомикробной защиты слизистой оболочки относятся дефензины и hCAP18/LL-37 [Nosokawa et al., 2006; Goor, 2012].

Десневые дефензины и кателицидины агрегируют с пептидами мембран, формируют ионные каналы, обеспечивая, таким образом, перенос ионов через мембрану. Это небольшие по размерам катионные антимикробные пептиды, богатые цистеином [Штрунова Л.Н., Вавилова Т.П., Тарасенко С.В., Шишкин С.В., Шишкин В.С., 2009]. Основными источниками антимикробных пептидов в полости рта являются эпителий десны и нейтрофилы, воздействующие на спектр разнообразной бактериальной, грибковой и вирусной микрофлоры. Слюнные железы также выделяют некоторое количество дефензинов и hCAP18/LL-37 [Mathews et al., 1999; Mizukawa et al., 1999].

Дефензины делятся на подсемейства α - и β -дефензинов, отличающиеся своими цистеиновыми остатками, но имеют сходную вторичную структуру, и обе группы богаты катионными остатками [Beckloff and Diamond, 2008]. Четыре типа α -дефензинов (человеческий нейтрофильный пептид (HNP) 1-4) обнаружены преимущественно в нейтрофилах, в то время как человеческие β -дефензины (ГБД) в основном продуцируются эпителиальными клетками [Gursoy and Könönen, 2012]. Было высказано предположение, что число β -дефензинов превышает 20 [Lehrer, 2011]. Из четырёх, известных до сих пор, человеческие β -дефензины экспрессируются и секретируются в полости рта человека [Dale and Krisanaprakornkit, 2001; Vardar-Sengul et al., 2007]. Единственный человеческий кателицидин, hCAP18/LL-

37, был первоначально идентифицирован в нейтрофилах, инфильтрирующих полость рта [Dale and Krisanaprakornkit, 2001], а далее в слюнных железах и десневом эпителии [Woo et al., 2003; Gursoy U. K. et al., 2012].

Антимикробные пептиды играют важную роль во врождённой защите хозяина. HNP, hCAP18/LL-37 и hBDs проявляют широкий спектр антимикробной активности в отношении грам-положительных и грам-отрицательных бактерий, грибов и вирусов, находящихся в оболочке [Gomes Pde and Fernandes, 2010]. Как и HNP, считается, что ГБД оказывают свое антибактериальное действие, проникая через бактериальную клеточную мембрану.

Помимо своей прямой антимикробной активности, как ГНП, так и ГБД проявляют множество других биологических активностей [Dommisch and Jepsen, 2015]: HNP 1-3 и hBD 1-3 обладают селективной хемотаксической активностью для различных защитных клеток хозяина, таких как незрелые дендритные клетки и тучные клетки [Soruri et al., 2007], в частности, hCAP18/LL-37 влияет на созревание дендритных клеток [Kai-Larsen and Agerberth, 2008].

Кроме того, они действуют как провоспалительные, так и противовоспалительные средства в патогенезе заболеваний пародонта [Bowdish et al., 2006]. Помимо своих антимикробных и иммунорегуляторных функций, ГБД вносят свой вклад в процесс заживления ран [Niyonsaba et al., 2007] и HNP-1 регулирует адгезию и распространение эпителиальных клеток [Gursoy et al., 2013]. Хотя первоначально он был выделен в качестве антимикробного пептида, было высказано предположение, что hCAP18/LL-37 играет дополнительную роль в воспалении. hCAP18/LL-37 демонстрирует хемотаксическую активность для нейтрофилов, моноцитов и некоторых Т-клеток. Взятые вместе, эти многочисленные активности антимикробных пептидов предполагают, что они играют важную, многофункциональную роль в защите хозяина [Gorr and Abdolhosseini, 2011].

Считается, что ГНП, ГБД и hCAP18/LL-37 выполняют одну и ту же функцию в отношении здоровья и болезней, но скоординированным образом. Считается, что пародонтальная инфекция и воспаление влияют на экспрессию каждого

антимикробного пептида [Gursoy and Könönen, 2012]. Повышенная экспрессия hBDs была продемонстрирована при инфекциях, воспалительных стимулах и дифференцировке кератиноцитов. В невоспалённых тканях десны экспрессируются как hBD-1, так и hBD-2; их уровни наиболее высоки на десневом крае, близком к зубному налету [Yilmaz et al., 2015].

Экспрессия hBD-3 в основном локализуется в базальном слое здоровых тканей десны, но при пародонтите она распространяется на поверхностные слои эпителия десны [Lu et al., 2005; Yilmaz et al., 2015]. Хотя в ряде исследований были описаны уровни экспрессии и локализации hCAP18/LL-37, hBDs и HNPс в здоровых и воспаленных тканях десны [Krisanaprakornkit et al., 2000; Dale and Krisanaprakornkit, 2001; Dommisch et al., 2005; Brancatisano et al., 2011; Yilmaz et al., 2015], их связь с началом и прогрессированием заболеваний пародонта до сих пор остается малоизученной.

При использовании высокоэффективной жидкостной хроматографии было продемонстрировано, что у здоровых взрослых людей среднее значение HNP-1 в цельной слюне составляет 0,5-0,9 мг/мл [Goebel et al., 2000]. Поскольку большое количество нейтрофилов непрерывно поступает в ротовую полость через соединительный эпителий, вполне возможно, что ГНП в основном получают из них. Иммуногистохимическое окрашивание для ГНП 1-3 выявило отрицательный результат в крупных слюнных железах и обратную реакцию в малых слюнных железах и части протоков подчелюстных слюнных желёз [Mizukawa et al., 1999]. В связи с этим, высказано предположение, что ГБД в слюне появляется из эпителиальных клеток полости рта, а HNPс синтезируется в эпителии протоков подчелюстных слюнных желёз [Abiko and Saitoh, 2007].

Кроме того, матричные РНК hBD-1, hBD-2 и hBD-3 выявлены как в крупных слюнных железах, а также в эпителии полости рта [Bonass et al., 1999; Dunsche и соавт., 2001]. Средние концентрации hBD-1 и -2 в цельной слюне здоровых людей составляют около 150 нг/мл [Mathews et al., 1999], наряду с этим уровень hBD-3 составляет около 730 нг/мл [Abiko and Saitoh, 2007]. У человека

hCAP18/LL-37 в основном секретируется нейтрофилами и присутствует в слюне в концентрациях 0,14-3 мкг / мл [Gorr, 2009].

Слюна несет в себе значительное количество антимикробных пептидов как часть своего защитного механизма, но, вместе с тем, ухудшает их антимикробные функции. Например, слюна может снижать антибактериальную активность hBD 1-3 и hCAP18/LL-37 на 20-50% в условиях *in vitro* [Mineshiba et al., 2003]. Этот эффект *in vitro* обычно объясняется концентрацией соли в слюне. Кроме того, на активность hBD в слюне могут влиять протеазы и окислительно-восстановительные ферменты. С одной стороны, протеазы, по крайней мере в условиях *in vitro*, влияют на активность и концентрацию антимикробных пептидов [Kuula et al., 2008], это тем самым может снизить их ценность для использования в качестве слюнных биомаркеров заболеваний пародонта. Активация или инактивация другими белками в слюне может оказать значительное влияние на использование антимикробных пептидов в качестве биомаркеров, поскольку выбранный метод анализа может обнаружить только одну форму пептида, в зависимости от выбранного антитела. Поэтому взаимодействие антимикробных пептидов с другими белками в слюне должно быть тщательно проанализировано [Wilson et al., 1999].

Антимикробные пептиды обычно экспрессируются в ответ на бактерии полости рта или бактериальные токсины, что делает их подходящими биомаркерами для диагностики заболеваний пародонта [Gorr, 2009; Gorr and Abdolhosseini, 2011]. Однако информация о связи между концентрацией антимикробных пептидов в слюне и состоянием заболеваний пародонта ограничена: выявлен повышенный уровень hBD-2 у пациентов с хроническим пародонтитом. Не было обнаружено никакой связи между частотой встречаемости исследуемых пародонтопатогенов и концентрацией белка hBD-2. В работе Salazar et al. (2013) выявлено двадцать белков, включая HNP-1, имеющих повышенный уровень у больных пародонтитом. Важно отметить, что концентрации пептидов могут быть значительно

разбавлены в слюне и, следовательно, значительно ниже, чем в пародонтальных карманах и тканях десны [Gorr, 2012].

Таким образом, протеомные биомаркеры и антимикробные пептиды могут быть использованы на ранних стадиях пародонтита. Эти небольшие пептиды формируют первоначальный тканевой ответ против инфекции и, таким образом, могут функционировать в качестве раннего диагностического биомаркера пародонтита. Однако антимикробные пептиды могут агрегироваться в зависимости от концентрации [Brogden, 2005], и это может ослабить чувствительность методов тестирования, таких как иммуноферментный анализ (ИФА). Возможно также, что производные от хозяина и бактериальные ферменты разрушают антимикробные пептиды, снижая чувствительность методов в зависимости от выбранного антитела. Кроме того, связывание с бактериальными липополисахаридами и ДНК может заставить слюнные антимикробные вещества накапливаться в грануле при первоначальном центрифугировании образца. Наконец, некоторые антимикробные пептиды не выходят из ткани, а накапливаются в цитоплазме клетки и клеточном ядре, что повлияет на их концентрацию в слюне, которая не будет отражать степень воспаления [Yilmaz D. et al., 2015]. Несмотря на эти ограничения, слюнные антимикробные пептиды потенциально могут рассматриваться как ранние маркеры пародонтита.

Данные многочисленных исследований показывают, что анализ профиля пептидома слюны на основе использования масс-спектрометрии в сочетании с методом магнитных микросфер позволяет выявить динамику взаимодействия лечения и протеома слюны, определив потенциальные биомаркеры, отражающие изменения в тканях периодонта [Zhang Jieni et al., 2012]. При этом антимикробные пептиды взаимодействуют с другими воспалительными белками и тонко регулируют различные воспалительные пути.

Вместе с тем стоматологические заболевания неоднородны, этиологические факторы их разнообразны [Al-Tarawneh S.K., Border M.B., Dibble C.F., Bencharit S., 2011]. В целом стоматологи-клиницисты ищут диагностический инструмент,

предпочтительно неинвазивный, для определения текущего состояния заболеваний пародонта, мониторинга ответа на терапию и измерения степени восприимчивости к будущему прогрессированию заболевания [Giannobile et al., 2009]. Обычные диагностические инструменты, такие, как клиническое обследование с зондированием глубины карманов, недостаточны для выявления факторов риска прогрессирования заболевания у пациентов [Goodson, 1992], оказывающих отрицательное влияние на организм в целом и обуславливающих малую эффективность проводимого лечения [Грудянов А.И., 1995; Грудянов А.И., Безрукова И.В., 1998]. Одна из причин этого явления – снижение иммунобиологической реактивности организма, ускоряющей преобразование острых процессов в хронические [Зорян Е. В., 2000; Trindade F. et al., 2014].

В связи с этим актуален поиск новых способов диагностики воспалительно-деструктивных поражений полости рта и контроля их лечебной эффективности [Иванов В.С., 1998]. Принимая во внимание доступность ротовой жидкости, неинвазивность её получения, возможность многократного динамического исследования, она может отвечать критериям клиницистов, демонстрируя широкую палитру аналитических возможностей.

1.4. Молекулярные особенности воспалительно-деструктивных поражений полости рта

Ротовая полость с ее различными поверхностями представляет собой открытую среду, которая позволяет постоянно подвергать колонизации микроорганизмы, и при благоприятных обстоятельствах это может привести к заболеванию [Грудянов А.И., Стариков Н.А., 1998; Diamond G. et al., 2008]. При этом пародонтопатогены находятся в местах значительного нарушения зубодесневого соединения, а также в разрушенных участках альвеолярной кости [Zambon J.J., Christerson L.A., 1983; Genko R.J. et al., 1998; Haffajee A.D. et al., 1988; Haffajee A.D., Socransky S.S., 1994; Zhang T et al., 2016].

Пародонтит – это хроническое воспаление пародонта, вызванное стойкой бактериальной инфекцией, которая приводит к разрушению соединительной ткани и кости [Ji et al., 2014]. В патогенезе пародонтита, инфекционно-индуцированного воспалительного заболевания опорных тканей зуба, существует сложное взаимодействие между поддесневой микробиотой и тканями хозяина. Пародонтит инициируется образованием патогенных биопленок на десневом крае и под ним. Из более чем 700 резидентных видов бактерий ротовой полости около половины можно обнаружить в поддесневых биопленках как в здоровых, так и в больных участках [Teles R. P. et al., 2006].

Пародонтит-ассоциированные патогены и их токсины в бактериальных биопленках, в свою очередь, воздействуют на эпителиальные клетки десны, вызывая последовательность воспалительных и иммунных реакций, вызывающих деструктивные процессы при дальнейшем распространении [Борисов Л.Б., 1987; Dessauer A. Holyle N., 1999; Jeng J.H et al., 1999; Hochberg M., 2000; Григорьян А.С. с соавт., 2001; Lundmark A. et al., 2019]. Немаловажным фактором при этом является развитие дисбиоза в полости рта, зачастую на фоне вторичного иммунодефицита [Валиева Р.М. с соавт., 1992; Schein W., Meryn S., 1994; Hajishengalis G., 2015].

Кроме того, после миграции в воспаленные ткани лейкоциты подавляют бактериальную инвазию своими кислородзависимыми или независимыми механизмами. Впоследствии Т- и В-клетки появляются в очаге инфекции и в результате процессов поликлональной активации секретируют иммуноглобулины в качестве антиген-специфического ответа. Если защита хозяина не может подавить уровень инфекции путем элиминации патогенов, продолжающееся хроническое воспаление может привести к разрушению прикрепления между зубом и десневой тканью, образованию пародонтальных карманов, потере альвеолярной кости и, в конечном итоге, к потере зуба. [Bartold and Narayanan, 2006; Darveau, 2010; Preshaw and Taylor, 2011].

В результате дисбаланса местных иммунных реакций и степени повреждения пародонта изменяется содержание в слюне иммуноглобулинов и цитокинов

[Фрейдлин И.О., 1998; Булгакова А.И., 1999; Левин М.Я., 1996; Прокопенко В. Д. с соавт., 2002; Zhu M., Nikolajczyk B.S., 2014]: в зоне поражённого пародонта нарастает уровень интерлейкина-8 [Ebersole J. et al., 2016].

Однако иммунный ответ организма базируется на ответной реакции многих факторов защиты: гуморальной, нейтрофильной, слизисто-секреторной, комплементарной и иммунорегуляторной [Мащенко И.С., 1990; Иванюшко Т.П., 2000]. Так, например, слизисто-секреторная система защиты препятствует адгезии патогенных микроорганизмов к эпителиальным клеткам слизистой оболочки полости рта [Carranza N.Jr. et al., 1997], а также способствует изменению содержания секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в слюне при пародонтите [Genco R.J., Slots J., 1984; Орехова Л.Ю. с соавт., 2001; Sreenivasan P., Gaffar A., 2002], обеспечивает повышенный уровень иммуноглобулинов основных классов [Барер Г.М., Лемецкая Т.И., 1996].

Исследования различных биологических жидкостей организма показало, что в крови больных с пародонтитом снижается концентрация Ig A, M, G [Мирсаева Ф.З., 1997], в ротовой жидкости повышается содержание Ig A, E, G и лизоцима [Кунин А.А. с соавт., 2001], в десневой жидкости значительно увеличивается количество неактивных и плохо пролиферирующих макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов [Taylor J., 2014]. В условиях длительной гипокинезии это приводит к уменьшению количества функционирующих микрососудов в тканях пародонта. В результате защитная реакция в пародонте начинается с хемотаксиса нейтрофилов, сопровождаясь увеличением их количества в зубодесневой борозде [Pietäinen M. et al., 2019].

Ослабление защитных реакций организма в итоге приводят к убыли костной ткани [Логинова Н.К., Воложин А.И., 1994], а полость рта оказывает угнетающее и дезорганизирующее действие на иммунную систему [Горбачева И.А. с соавт., 2001].

Таким образом, такие интерлейкины, как ИЛ-1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухоли (TNF)- α и RANKL являются важными факторами в развитии пародонтита

[Лобейко В.В., Иорданишвили А.К., Малышев М.Е., 2015; Kinane et al., 2011], причем не бактериальная инфекция, а степень воспалительной реакции, вызванной патогенами, по-видимому, является определяющим фактором для развития деструктивного заболевания пародонта [Page and Kornman, 1997; Van Dyke, 2007; Silva et al., 2008]. Без адекватной терапии хроническое воспаление может привести к разрушению прикрепления между зубом и десневой тканью, образованию пародонтальных карманов, потере альвеолярной кости и, в конечном итоге, к потере зуба [Darveau, 2010]. Тем не менее, это сложное взаимодействие между субгингивальной микробиотой и тканями хозяина не является одинаковым для всех; несколько факторов, таких как курение, возраст, системные заболевания и генетическая предрасположенность, изменяют формирование и прогрессирование заболеваний пародонта [Marsh et al., 2011].

Из-за своей хронической природы пародонтит прогрессирует, не вызывая сильного дискомфорта в полости рта, и пациенты часто обращаются за профессиональной помощью только после значительного разрушения пародонта. Таким образом, существует необходимость диагностировать периодонтит на его начальных стадиях с использованием простого, безопасного и легкодоступного метода. Пародонтит в настоящее время диагностируется с помощью рентгенографии и клинических измерений глубины карманного зонда (PD), кровотечения при зондировании (BOP) и уровня клинической привязанности (CAL) [Salvi et al., 2008]. Тем не менее, эти традиционные клинические измерения занимают много времени и дают ограниченную информацию, поскольку они являются показателями предшествующего заболевания пародонта, а не текущей активности заболевания. В настоящее время существует неудовлетворенная потребность в диагностике у пациентов хронического генерализованного пародонтита. Достижения фундаментальной иммунологии последних лет доказывают адекватность применения при этом иммунологических тестов [Баранов А.А., Дорофейчук В.Г., 1999].

Кроме того, всё больше внимания уделяется сравнительному изучению метаболизма ротовой жидкости в сравнении с особенностями крови при различных

сочетанных заболеваниях [Суворов А.Н., 1987; Воложин А.И., 2000; Гильмиярова Ф.Н., 2002; Горбачева И.А., 2004; Сахапова Г.Ф., 2011]. Так, единство эмбрионального источника происхождения кроветворной системы и соединительной ткани приводит к частому поражению полости рта у пациентов с гемобластозами.

Развитие лейкоза сопровождается изменением плотности населяющих ротовую полость микроорганизмов [Дмитриева В.С., 1994] и возникновением далее декомпенсированного дисбактериоза в результате нарушений сложного взаимодействия бактериальной микрофлоры и ответной реакции организма, приводящих к нарушению функционирования ротовой полости как органа [Спицына В.И., 2004]. Микрофлора полости рта при острых лейкозах богата как условно-патогенной флорой, так и грибами рода *Candida* [Holm A. K., 1990; Попруженко Т.В., 1993; Лузина А.А., 1993; Дунаева С.В., 1997; Лаптева О.Г., 2000; Лузина А.А., 2002].

При онкогематологических заболеваниях развивается иммунная недостаточность организма [Michaud D. et al, 2018], изменяется его иммунологическая реактивность: увеличивается содержание Ig G, отмечается тенденция к снижению исходных концентраций Ig A. Так, слюне больных с хроническим лейкозом увеличивается концентрация Ig G, а у некоторых больных появляются Ig M [Ляликowa Г.А., Виноградова Ю. Э., 1986]. Изменение содержания Ig G, Ig A, sIg A отмечены при остром лейкозе [Маковская Е.А., 2000], особенно миелопролиферативной направленности [Жамлиханова В. О., 1993].

Эффективность системы противоопухолевой защиты организма напрямую зависит от функционального состояния иммунитета [Баранов А.А., Дорофейчук В. Г., 1999]. Так, при остром лейкозе развиваются иммунные нарушения, а в результате лечения цитостатическими препаратами иммунодефицитные состояния, что ведёт к возникновению инфекционных процессов в тех тканях, которые выполняют барьерную функцию, к которым относится слизистая оболочка полости рта [Гилева М.А., 2002]. Многие авторы обосновывают проведение иммунологи-

ческих исследований для динамического исследования воспалительно-деструктивных процессов, развивающихся в слизистой оболочке полости рта.

Поскольку слизистые оболочки и кровь имеют единый источник развития в виде соединительной ткани [Быков В.Л., 1996], развитие лейкозных пролифератов происходит в первую очередь именно в богатых соединительной тканью органах, к числу которых относится слизистая оболочка ротовой полости [Уваров Р.М., 1985].

Известно, что ведущая роль в формировании структуры соединительной ткани принадлежит семейству трансглутаминаз, катализирующих посттрансляционную модификацию белков с помощью $\text{Ca}(2+)$ -зависимых реакций сшивания, катализируя образование $\text{N}\epsilon$ -(ϵ -глутамил) лизиновых связей между белками и ковалентное включение биогенных полиаминов в белки через N , N -бис (ϵ -глутамил) связи. Каталитическое действие трансглутаминаз приводит к образованию изо-пептидной связи, которая имеет большое физиологическое значение, так как она обладает высокой устойчивостью к протеолизу и денатуратам.

Трансглутаминаза участвует в формировании сшивок между лизином и глутамином во внеклеточном матриксе [Haroon Z. A., Amin K., Lichtlen P. et al., 2004; Al-Jallad H. F., Nakano Y., Chen J. L. et al., 2006]. Таким образом, фермент принимает непосредственное участие в построении фибронектинколлагеновых трёхмерных структур на ранних стадиях образования матрикса соединительной ткани [Belkin A. M., Zemskov E. A., Hang J. et al., 2004]. Отмечено, что повышение активности трансглутаминазы приводит к усиленному синтезу коллагенов III-IV типов и фибронектина, тогда, как противоположный процесс падения её активности способствует уменьшению содержания внеклеточного матрикса в соединительной ткани [Skill N. J., Johnson T. S., Coutts I. G. et al., 2004].

Кроме того, трансглутаминазы играют важную роль во многих биологических процессах, включая формирование эпидермального кожного барьера [Lorand L, Graham R.M., 2003]. У человека идентифицировано восемь активных и один неактивный член (F13a, TGM1-TGM7 и полоса 4.2). F13a играет ключевую роль в

свёртывании крови путем сшивания фибрина. Среди девяти трансглутаминаз млекопитающих TG1, TG3 и TG5 экспрессируются в эпидермисе и, как известно, участвуют в формировании ороговевшей клеточной оболочки, отвечая за поперечное связывание нескольких структурных белков, включая энвоплакин, периплакин, лорикрин, небольшие богатые пролином белки и белок филлагрин. Трансглутаминазы 1 также способны присоединять и сшивать липиды на уже сшитых белках [Candi E., Schmidt R., Melino G., 2005].

Трансглутаминаза 2 (TG2) – это структурно и функционально сложный белок, катализирующий Ca^{2+} -зависимую ацилтрансферазную реакцию с образованием белковых сшивок, участвующий в таких разнообразных процессах, как фиброз тканей, заживление ран, рост клеток, выживание клеток, модификация внеклеточного матрикса, апоптоз и аутофагия, нейродегенеративные нарушения, целиакия, атеросклероз и рак [Mangala L.S., Fok J.Y., Zorrilla-Calancha I.R., Verma A., Mehta K., 2006]. В зависимости от вида клеток TG2 может либо способствовать, либо ингибировать их гибель. Обнаруженная повышенная экспрессия TG2 в нескольких типах раковых клеток может быть связана с повышенной инвазивностью клеток, выживаемостью клеток и снижением выживаемости больных раком. Было показано также, что пониженная регуляция TG2 малой интерферирующей РНК (siRNA) или ее ингибирование мелкомолекулярными ингибиторами значительно повышает терапевтическую эффективность противоопухолевых препаратов и ингибирует распространение метастазов [Mehta K., Kumar A., Kim H., 2010]. Белок TG2 в метастатических клетках рака молочной железы MDA-MB231 присутствует на поверхности клеток в тесной связи с интегринами beta1, beta4 и beta5, играет определённую роль в передаче метастатического фенотипа клеткам рака молочной железы, причём повышенная экспрессия TG2 в клетках рака молочной железы способствует их повышенной выживаемости, инвазии и подвижности [Mangala L.S., Fok J.Y., Zorrilla-Calancha I.R., Verma A., Mehta K., 2006]. TGM4, по-видимому, играет роль в функции предстательной железы. Роль TGM6 и TGM7 не известна.

Трансглутаминазы вовлечены в процессы развития и формирования костной ткани [Nurminskaya M., Kaartinen M. T., 2006]. Экспрессия их обнаружена в хондроцитах и остеобластах. Кроме того, она сдерживает фибропролиферативные процессы путём сшивания коллагена I типа [Zhou X., Jamil A., Nash A. et al., 2006]. Экспрессия трансглутаминазы под действием фактора роста TGF- β 2 стимулирует адгезию и миграцию клеток в матриксе [Borge L., Demignot S., Adolphe M., 1996; Belkin A. M., Zemskov E. A., Hang J. et al., 2004; Weng H. et al., 2016].

Опосредованное данным ферментом образование нерастворимых белковых агрегатов может лежать в основе маркеров многочисленных патологических состояний [Chen J.S., Mehta K., 1999], в том числе опухолевых заболеваний [Belkin A. M., Zemskov E. A., Hang J. et al., 2004; Kim W. et al., 2017].

Кроме того, фермент трансглутаминаза участвует в процессе дезаминирования глутамина – аминокислоты, находящейся в белке глиадине. Установлено, что в молекуле глиадина есть участок, ответственный за его токсическое действие, распознавание которого как иммунологически активного компонента происходит Т-лимфоцитами, имеющими генетические особенности в виде гетеродимера DQ2, присутствующих у людей, имеющих HLA DR5, 7 и 17. Активация таких Т-лимфоцитов сопровождается индукцией клеточных иммунных реакций с реализацией цитокинов, оказывающих как прямой, так и опосредованный цитокинами цитотоксический эффект. Однако, появление антиглиадиновых антител в настоящее время объясняют обычной иммунной реакцией. Это позволяет объяснить недостаточную специфичность антиглиадиновых антител и частое их обнаружение как у здоровых, так и у лиц, имеющих в анамнезе такую патологию, как целиакия, а также многие заболевания соединительной ткани.

Поскольку слизистая оболочка полости рта является пограничной тканевой структурой [Marsh P.D. et al., 2016], испытывающей на себе действие различных соединений, поступающих как экзогенно, так и эндогенно в виде продуктов жизнедеятельности резидентной и транзитной микрофлоры [Zhang C.Z., et al., 2016], в ней часто происходит изменения структуры соединительной ткани, а

также состояния иммунобиологической реактивности организма в целом [Леонтьев В.К., 1999; Горбачева И.А., 2009; Simo L. et al., 2017]. В связи с этим представляет интерес исследование молекулярных индикаторов, связанных с данным ферментом, отражающих состояние слизистой оболочки полости рта при молекулярно-деструктивных поражениях организма.

Кроме того, оправдан комбинированный подход, при котором в ротовой жидкости будут исследоваться новые индикаторы воспалительно-деструктивных поражений организма в качестве диагностических биомаркеров, в частности, антитела к ферменту трансглутаминазе и белку глиадину в качестве показателей состояния соединительнотканых структур пародонтального комплекса и иммунной системы организма в целом.

1.5. Гематосаливарный барьер: корреляции проявлений в крови и ротовой жидкости

В организме человека существует множество гистогематических барьеров, обеспечивающих защиту организма и отдельных его частей от изменений окружающей среды и способствующих сохранению постоянства состава, физико-химических и биологических свойств внутренней среды: гематоэнцефалический, гематоофтальмический, гематотестикулярный, гематоликворный, трансплацентарный [Быков В.Л., 2002]. Кроме того, клеточные и внутриклеточные мембраны, кожа и слизистые оболочки тоже являются своеобразными барьерами [Вавилова Т.П., 2008]. Благодаря важному свойству гистогематического барьера – способности к изменению проницаемости под влиянием вегетативной нервной системы и гуморальных факторов, воздействие различных биоактивных стимулов, проникающих через тот или иной барьер, приводит к появлению новых физиологических и биохимических реакций, как локальных, так и общеорганизменных [Петрович Ю.А., 2004].

Между кровью и слюной существуют взаимоотношения, которые отражают состояние гематосаливарного барьера [Чуйкин, С.В., Малышева Г.В., Воложин

А.И., 2008], впервые описанного Ю.А. Петровичем в 1961г., обеспечивающего постоянство физико-химических параметров слюны.

Слюнные железы обладают высокой селективностью деятельности, что позволяет говорить о функционировании гематосаливарного барьера изменением его проницаемости в ответ на любые физиологические или патологические сдвиги в организме [Коротько Г.Ф., 2006; Марченко В.С., 2009; Носков В. Б., 2008; Пинелис В. Г., 2009]. Это выражается математической величиной – коэффициентом распределения, отражающим соотношение содержания вещества в крови и слюне при различных патологических состояниях организма [Постникова Л.Б., 2005; Краснова Е.Е., Чемоданов В.В., Егорова Е.Ю., 2006; Комарова Л.Г., 2006], например, для определения риска развития неблагоприятных исходов у больных острым коронарным синдромом при сердечно-сосудистых заболеваниях [Новичихина И.А., 2002; Комарова Л.Г., Алексеева О.П. и др., 2006; Шаленкова М.А., 2006; Долбин И.В., 2011; Горячева О.Г., 2011; Терехина Н.А., 2012; Floriano P.N. et al., 2009; Buduneli E. et al., 2010].

Показано, что гомеостатические возможности организма зависят от степени функционального резерва гематосаливарного барьера, которая может быть оценена по изменению слюнного объема и концентрации пирувиноградной кислоты в слюне в ответ на стимуляцию слюноотделения [Алексеева О.П., 2001, 2003]. Неблагоприятный прогноз острого инфаркта миокарда позволяет предположить преобладание содержания в крови арахидоновой жирной кислоты, а в ротовой жидкости линоленовой и эйкозапентаеновой, характеризующихся антиагрегантными свойствами [Шаленкова М.А., 2006].

Доказана патогенетическая роль гематосаливарного барьера в формировании бронхиальной обструкции у курильщиков и здоровых лиц. При этом у пациентов с тяжёлым течением хронической обструктивной болезни лёгких зарегистрирована высокая степень активности гематосаливарного барьера для ферментов лактатдегидрогеназы и аспаратаминотрансферазы [Ji J., von Schéele I., Bergström J., 2014].

Интересным оказался факт различия функциональной активности гематосаливарного барьера и, соответственно, проницаемости метаболитов из крови в слюну в зависимости от формы того или иного заболевания. Так, при хроническом гастродуодените у детей изменение барьерной функции оказалось направлено в сторону её ослабления и преимущественного накопления продуктов перекисного окисления липидов (малонового диальдегида, диеновых конъюгатов), холестерина, NO, Na⁺, Ca²⁺, летучих жирных кислот в слюне [Краснова Е.Е., Чемоданов В.В., Егорова Е.Ю., 2006].

Открытие селективной (избирательной) проницаемости гематосаливарного барьера благодаря изучению водных и ионных каналов обеспечило возможность разработки новых диагностических и прогностических способов констатации различных заболеваний [Чуйкин С.В., Капустина Е.В., 2007; Чуйкин С.В., Галимова А.З., 2012; Чуйкин С.В., Акмалова Г.М., Штанько М.И., 2014; Чуйкин С.В., Камиллов Ф.Х., Галеева Р.Р., 2014; Agre P., Kozono D., 2003; Chuykin S.V., Akmalova G.M., 2014].

О селективной проницаемости гематосаливарного барьера при различной соматической патологии свидетельствует также различное содержание меди в ротовой жидкости пациентов с красным плоским лишайём, диагностированным в ротовой полости, и участников контрольной группы. При этом в сыворотке крови содержание микроэлемента остаётся неизменным в обеих группах, что позволяет обосновать клиническую симптоматику грибкового поражения полости рта, применив эффективные диагностические маркеры данного процесса [Чуйкин С.В., Акмалова Г.М., 2015].

В большом количестве исследований подчёркивается значение функционирования гематосаливарного барьера в этиологии, патогенезе, диагностике, профилактике и патогенетически обоснованном лечении многих стоматологических заболеваний во взаимосвязи с ответной реакцией целостного организма [Чуйкин С.В., Топольницкий О.З., Чуйкин О.С., 2013]. Так, показано, что дети и подростки, имеющие выраженные зубочелюстные аномалии, находятся в состоянии дли-

тельного оксидативного стресса, поскольку у них достоверно повышена экскреция железа, снижено содержание магния, имеет место сдвиг рН ротовой жидкости в щелочную сторону, что усиливает элементный дисбаланс в смешанной слюне и способствует развитию предрасположенности к иммунопатологическим состояниям организма [Доменюк Д.А. с соавт., 2015].

Изучение цитокинового профиля ротовой жидкости у больных с одонтогенными гнойно-воспалительными процессами показало, что изменение содержания основных классов иммуноглобулинов и их соотношение в крови и слюне коррелируют не только друг с другом, но и с выраженностью воспалительного процесса [Khash H., Baiju C.S., Rohatgi B.S., 2012]. Так, увеличение концентрации провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости при хроническом пародонтите сопряжено с повышением степени заболевания, что связано с подавлением нормального процесса ресинтеза соединительной ткани, угнетением остеосинтетических процессов, сопровождающихся подавлением остеобразования [Проходная В.А., Гайворонская Т.В., 2015].

Таким образом, основной функцией гематосаливарного барьера является выступать в качестве некоего неспецифического адаптивного механизма. Параметры слюны отображают функциональное состояние барьера на организменном уровне, а сам он при этом обеспечивает перераспределение различных компонентов между кровью и ротовой жидкостью, реагируя на любые метаболические сдвиги в организме.

В связи с этим ротовая жидкость является альтернативным субстратом, подтверждающим корреляционные взаимосвязи с параметрами крови при разнообразных физиологических и патологических состояниях организма [Краснова Е.Е., Чемоданов В.В., Егорова Е.Ю., 2006; Галеева Р.Р., Чуйкин С.В., 2012; Галимова А.З., Чуйкин С.В., Камилов Ф.Х., 2012; Галимова А.З., Чуйкин С.В., Кудашкина Н.В., 2012; Чуйкин С.В., Кудашкина Н.В., Галеева Р.Р., 2014; Чуйкин С.В., Штанько М.И., 2014]. Этот факт подтверждает непищеварительную, общеорганизменную функцию слюнных желез и физиологическое значение гематосали-

варного барьера в процессе гомеостазирования главной внутренней среды организма – крови [Гильмиярова Ф.Н., 2006; Комарова Л.Г., 2006; Рувинская Г.Р., 2013], при этом слюна выполняет буферную функцию [Чуйкин С.В., Акмалова Г.М., Штанько М.И., 2014], а изменения её биологического состава дают возможность ввести новые информативные маркеры диагностики многих патологических состояний.

1.6. АВ0-система крови и ассоциированность с заболеваниями

Групповая принадлежность крови определяется как антиген-антительное представительство крови человека. Являясь прогностически значимым, генетически детерминированным, «внешним» маркерным признаком, она составляет наследственную основу показателей здоровья человека, с помощью которой можно предположить вероятность проявления других, трудно определяемых признаков [Уздинова О.И., 2007].

К настоящему времени у людей выявлено более 250 антигенов групп крови, локализованных на интегральных белках и полисахаридах эритроцитарной мембраны и объединённых в 25 систем в соответствии с закономерностями их наследования. Антигены представлены не только на эритроцитах (резус, Келл), но и встречаются в некроветворных тканях: печени, почках, сердце, в сперматозоидах, в различных жидкостях организма (АВО, Левис, Индиан). Однако, при этом они могут быть неактивны: показано, что цистеин-связывающий белок Lam29 в составе переносчика АВС-АТФ-связывающего кассетного транспортера обладает многообразной способностью к связыванию антигенов системы АВ0 в слизистой оболочке толстой кишки человека [Watanabe M. et al., 2012).

Белковые молекулы, несущие антигены групп крови, функционируют как трансмембранные транспортёры молекул воды, мочевины, анионы HCO_3^- и Cl^- (Кидд, Колтон, Диего); рецепторы (Даффи, Индиан), молекулы клеточной адгезии (Лютеран, Ландштейнер-Винер), служат для защиты эритроцитов от разрушения собственным комплементом (Кромер). Система групп крови АВ0 — первый

генетический полиморфизм, обнаруженный у человека. Данные по генетическому разнообразию у людей подтверждают гипотезу мультиаллельного полиморфизма у предков, когда некоторые аллели распределялись по наследству между видами. Группы крови А и В возникли в результате трансвидового полиморфизма среди отдалённых видов и оставались под действием балансирующего отбора в течение миллионов лет — до появления, к примеру, главного комплекса гистосовместимости у гоминоидов [Segurel L. et al., 2012]. Приспособленностью человека к изменениям окружающей среды и к условиям их обитания обусловили появление различия групп крови, формируя геногеографические оси с различной частотой встречаемости различных антигенов [Рагимов А.А., 2004; Донсков С.И., 2005; Каландаров Р.С., Давыдова Л.Е., Донсков С.И., 2012].

Антигенный репертуар эритроцитов системы АВ0 [Донсков С.И., Мороков В.А., 2011] представлен гликолипидами и гликосахаридами, а гены, ответственные за синтез А- и В-трансфераз, локализованы на длинном плече 9 хромосомы (9q34.1-9q34.2) [Минеева Н. В., 2004].

Минимальными иммунодоминантными структурами эритроцитарных антигенов А и В являются трисахариды *Atri* и *Btri* соответственно, а на эритроцитах группы крови 0 присутствуют гликаны с терминальным дисахаридом Fuc α -(1 \rightarrow 2)-Gal β , которые получили название Н-антигенов [Рыжов И. М., 2013]. β -Гликозидная связь галактозного остатка Н-дисахарида или А(В)-трисахарида со следующим в углеводной цепи моносахаридом определяет тип группоспецифических антигенов АВ0 [Рыжов И. М., 2013].

Таким образом, эритроциты группы крови 0(I) несут на своей мембране базовый для всех групп крови антиген Н; антиген А (II) представлен антигеном Н, и, дополнительно, N-ацетил-D-галактозамином; антиген группы крови В (III), в дополнение к базовому антигену Н содержит D-галактозу; АВ(IV) группа крови характеризуется наличием на мембране эритроцита совместно дополнительных антигенов, характерных для А(II) и В(III) групп крови [Минеева Н.В., 2004].

Количество антигенных детерминант на эритроцитах различных индивидов колеблется в пределах 810000-1170000 на эритроцит [Липунова Е. А., 2007]. Антигены полностью развиваются к моменту рождения ребёнка, активность их сохраняется полностью на том уровне, которого она достигла к данному моменту [Минеева Н.В., 2004; Жибурт Е. Б., 2010; G. Klein H., D. J. Anstee., 2008]. Однако, заброс материнской крови в кровоток ребёнка в интранатальный период, является причиной «ложных» двойных популяций эритроцитов [Андрюшина И.В., 2002].

Ошибки в определении групповой принадлежности крови возможны у новорожденных также вследствие наличия слабых вариантов антигена А, способствующих возникновению феноменов пан- и полиагглютинабельности эритроцитов [Алексанян К.В., Андрюшина И.В., Белоусова Т.В., 2014]. Из-за большого количества аллельных вариантов антиген А относится к самым полиморфным антигенам в системе АВ0.

Кроме того, титр антигенов на протяжении жизни неодинаков, становясь критически низким в преклонном возрасте. Кроме того, снижение титра агглютиногенов может быть обусловлено рядом онкологических, системных заболеваний, туберкулёза, острых и хронических интоксикаций различной этиологии, в частности, при токсическом воздействии этанола на печень. Невыявление антигенов А, В, Н при постановке реакции абсорбции-элюции находится в обратной пропорциональной зависимости от количества промилле этанола в крови, воздействие которого приводит к ослаблению или полной утрате антигенных детерминант на эритроцитах [Ажицкая Н.Н., Голубинская Н.Б., Тищенко С.В., Смуглова Н.В., 2013].

Оказалось, что по группам дифференцируются не только эритроциты крови, но и такие белки, как гамма-глобулины, гаптоглобины, трансферрин [Минеева Н.В., 2004].

Определённые различия между эритроцитами, принадлежащих к разным группам крови системы АВ0, удалось получить посредством сравнения их устойчивости к агрегации, индуцированной хлористым лантаном. Так, наивысшей

устойчивостью обладали эритроциты АВ(IV) и В(III) групп крови [Голубков В.В., 2011].

Поверхность эритроцитов человека обладает отрицательным электрическим зарядом за счёт расположенных на ней молекул сиаловой кислоты. Величина этого заряда меняется по мере старения клетки, и зависит, также от адсорбированных молекул. Структурная организация молекул сиаловой кислоты на мембране эритроцита различна у эритроцитов с разной групповой принадлежностью. Таким образом, величина исходного заряда мембраны эритроцита может зависеть и от типоспецифичных групповых антигенов эритроцитов. Проверка выдвинутого предположения проводилась путём наблюдения за электрофоретической подвижности у эритроцитов разных групп крови системы групп крови АВО с помощью светового микроскопа. Установлено, что эритроциты третьей и четвёртой групп крови, при интервальном методе оценки скорости, обладают большей электрофоретической подвижностью, чем эритроциты первой и второй групп крови [Голубков В.В., Семинский И.Ж., 2014].

Рассуждая о возможном влиянии электрического заряда эритроцитов на их агрегационную устойчивость, необходимо учитывать, что нередким заболеванием людей преклонного возраста является ишемический инсульт, возникающий в подавляющем большинстве случаев на фоне изменённой за счёт атеросклероза сосудистой стенки, приводящий к разрушению интимы сосудистой стенки и локальным нарушениям кровотока [Панченко Е.П., Беленков Ю.Н., Суслина З.А., Танашян М.М., Лагода О.В., 2009].

Не исключено, что в подобных условиях происходит инверсия положительного влияния электрического заряда форменных элементов крови на их агрегационную устойчивость. Адсорбция эритроцитов за счёт электростатического притяжения на повреждённый сегмент интимы сосудистой стенки, наравне с адгезией тромбоцитов, может приводить к нарушениям кровотока. В связи с этим дополнительным фактором риска в развитии ишемического инсульта является изначально

более высокий заряд мембраны эритроцита, обусловленный групповой типоспецифичностью [Голубков В.В., Семинский И.Ж., 2013].

Установлена связь некоторых инфекционных заболеваний с наличием определенных групповых антигенов (Даффи, Льюис), используемых возбудителями в качестве рецепторов, в частности, для малярийных плазмодиев [Оловникова Н.И., Николаева Т.Л., 2001], определяя селекцию определённых групп крови в естественных условиях [Сердюк Г.Н., 2015]. Исследования распространения штаммов, синтезирующих гликозилтрансферазу, показали, что штаммы *Bacteroides ovatus* и *Bacteroides denticola* имеются только у лиц с принадлежностью к А(II) [Погорельский И.П., Чичерин И.Ю., Лундовских И.А., Гаврилов К.Е., Богачева Н.В., Дармов И.В., 2013].

Таким образом, эритроцитарные групповые антигены крови представляют собой генетически твёрдое детерминированное своеобразие, приводящее к вариативности метаболических параметров, обуславливающих возникновение популяционного разнообразия заболеваемости различными формами патологии [Пирузян Л. А., 2004, Пирузян Л. А. и соавт., 2004, Пирузян А. Л., 2005]. Метаболический профиль лиц с различной АВ0-принадлежностью крови обусловлен индивидуальной спецификой молекулярных процессов, являясь обоснованием создания индивидуального паспорта здоровья человека [Гильмиярова Ф.Н. с соавт., 2012, 2013]. Интересными являются сведения о наличии ассоциативной взаимосвязи групповой принадлежности крови и скоростных способностей у лиц противоположного пола. Показано, что высокий уровень предрасположенности к развитию скоростных способностей демонстрируют респонденты с группами крови 0(I) и А(II) в отличие от лиц с АВ(IV), и ещё более низкие уровни обнаружены у носителей антигена В, что может использоваться в случае индивидуального прогнозирования развития двигательных способностей человека [Сергиенко Л.П., Лишевская В.М., 2011].

Особенности множества молекулярных процессов, протекающих в организме, являются с одной стороны причиной клинического полиморфизма заболева-

ний, а с другой до сих пор непонятно, влияют ли и в какой мере разнообразные географические, этнологические и экологические факторы на точечные мутационные процессы в пределах аллельных локусов генов АВ0-системы [Ф.Н. Гильмиярова, В.М. Радомская, Е.А. Шахнович с соавт., 2012].

Физико-химическое состояние эритроцитарной мембраны при патологических состояниях непосредственно влияет на патогенез основного заболевания [Гаврилюк В.П., 2010], что обуславливает непосредственное влияние на изменение функций эритроцитов [Конопля А.И., 2008; Гаврилюк В.П., 2010]. Установлено, что носительство А(II) группы крови и Rh(+) у пациентов с хроническим простатитом, 0(I) первой и А(II) второй групп крови у больных хроническим простатитом в сочетании с доброкачественной гиперплазией предстательной железы ассоциировано с более выраженными изменениями в представительстве белков в эритроцитарной мембране и соответственно ее структурно-функциональных свойств [Шатохин М.Н., Конопля А.И., Долгарева С.А., Маврин М.Ю., Гаврилюк В.П., 2011].

Выявлено, что в составе пищеварительных соков присутствуют антигены А и В, экранирующие слизистую оболочку от повреждающего действия агрессивных сред желудочного и поджелудочного соков, чего не наблюдается, соответственно, у лиц с 0(I) группой крови [Гильмиярова Ф.Н., Радомская В.М., Гергель Н.И. с соавт., 2007]. Кроме того, заболевания желудочно-кишечного тракта обнаружены у лиц с 0(I): хронический холецистит, хронический гастрит, тогда, как у представителей А(II) группы крови панкреатит, сахарный диабет, у обследованных с В(III) группой крови заболевания сердечно-сосудистой системы, а у лиц с принадлежностью крови к АВ(IV) тиреотоксикоз, сахарный диабет, подагра, мочекаменная болезнь [Сазонова О.В., 2010].

Кроме того, не теряют актуальности исследования, направленные на поиск взаимосвязей факторов риска развития различных заболеваний, главным образом сывороточных белков и ферментов, с генетическими характеристиками – системами групп крови АВ0 и резус-фактором [Бочков Н.П., 2002]. Сочетание генети-

ческих маркеров В(III), Rh(-) и гаптоглобина Нр 2-2 имеет важное прогностическое значение в отношении сочетанной заболеваемости хронической обструктивной болезнью лёгких и ишемической болезнью сердца. Кроме того, более тяжёлое течение выявлено у лиц с группами крови В(III), АВ (IV), Rh(-) и типом гаптоглобина Нр 2-1, а более лёгкое – у больных с О(I), Rh (+) и гаптоглобином Нр 1-1 [Суслова Е. Ю., Васильева Л.В., Валуев В.А., 2013]. Показано, что с антигенами системы АВ0 связян эритропоэз, обуславливая развитие тяжёлой анемии у лиц с О(I) и А(II) группами крови в отличие от носителей антигена В, предрасполагающего к риску возникновения лёгкой анемии [Косякова Ю.А. с соавт., 2015].

Установлено, что артериальный и венозный тромбоз на фоне наследственной аномалии Leiden чаще встречается у пациентов с группой крови А(II), чем у аналогичных лиц с группой крови 0(I). В случае наследственной аномалии протромбина G20210А выявлена такая же закономерность [Данилов И.П., 2010]. Обнаружен полиморфизм генов гистогрупп крови как потенциальный генетический модификатор развития повреждений коронарной артерии при болезни Кавасаки [Yamamura K.; Ihara K.; Ikeda K.; Nagata H.; Mizuno Y.; Hara T., 2012]: показано, что частота генотипа ВВ системы АВ0 в выборках больных с болезнью Кавасаки с повреждениями коронарной артерии существенно выше, чем в контрольных группах.

Относительно более высокая склонность к повышенному свёртыванию крови обнаружена у обладателей "не 0" группы крови [Кузник, 2011, Jukic et al., 2010]. Кроме того, обнаружена взаимосвязь между частотой встречаемости полиморфизмов в генах коагуляционного фактора VII (F7), а также термолабильного варианта метилентетрагидрофолатредуктазы (MGTFR), и группой крови обследуемых: при наличии О(I) группы крови выше частота мутации в гене F7, а у носителей антигена В(III) увеличена частота встречаемости мутации в гене MGTFR [Т.Н. Субботина, А.В. Петухова, А.В. Ковалев, 2012].

Риск развития тромбозов имеется у так называемые «ненулевых» групп крови [Баркаган З. С., Костюченко Г. И., 2006; Voven D. J., 2003]. Так, у носителей

антигенов А, В и АВ высока активность фактора фон Виллебранда (vWF) и фактора VIII [Boven D. J., 2003]. У лиц с принадлежностью крови к О(І) снижена экспрессия GpIIb/IIIa на тромбоцитах [Jenkins P. V., O. Donnell J. S., 2006] и повышена активность фермента ADAMTS-13, разрушающего гигантские мультимеры vWF [Boven D. J., 2003].

Известно, что тромбоциты активируют хемоаттрактивные и пролиферативные реакции сосудистой стенки на ранних стадиях атерогенеза, что приводит к локальному воспалению [Wagner D. D., 2005]. В целом роль тромбоцитов в качестве связующего звена между воспалением и системой гемостаза приводит к лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии [Струкова С. М., 2004; Кузник Б. И., Цыбиков Н. Н., Витковский Ю. А., 2005; Витковский Ю. А., Кузник Б. И., Солпов А. В., 2006; Витковский Ю. А., Кузник Б. И., Говорин А. В. и совт., 2009; Davi G., Patrono C., 2007; Vitkovsky Y, Kuznik B., Solpov A. et al. 2008]. Эта физиологическая функция тромбоцитов зависит от групповой принадлежности крови, показывая особую связь с «ненулевыми» группами крови и гендерными особенностями организма [Гергесова Е.Е., 2009].

Изучение влияния генетического полиморфизма тромбоцитарных рецепторов GpIa (C807-T) и GpIIIa (Leu33-Pro) на функции тромбоцитов показало, что среди носителей сочетанной мутации преобладают лица со А(II) группой крови, у которых выявлена усиленная агрегация кровяных пластинок [Витковский Ю. А., Гергесова Е.Е., Страмбовская Н.Н., 2011].

Найдена зависимость морфологической картины новообразований головного мозга и их локализации от носительства гликопротеинов А и В: значительное преобладание с подобными процессами пациентов, имеющих В(III) группу крови, повышенная частота встречаемости А-агглютиногена при внечерепных формах опухолевого процесса, преобладание лиц с О(І) при церебральных глиомах, значительное количество лиц с принадлежностью к АВ(IV) при метастатических поражениях головного мозга. Кроме того, отмечены топографические особенности локализации опухоли: преобладание поражения левого полушария у всех пациен-

тов, однако особенно выраженное у лиц с O (I) [Е.А. Столбова, Б.Н. Бейн, С.А. Татаренко, Е.В. Кондратьева, 2009].

Исследования взаимосвязи опухолей молочной железы с групповой принадлежностью крови показали локализацию её в верхне-наружном квадранте правой молочной железы у женщин с O(I) группой крови, гистологически относящейся к протоковому раку II степени злокачественности, а у носительниц антигенов A и B опухоли были обнаружены в обеих молочных железах в виде инфильтрирующего протокового рака II–III степени злокачественности [Янченко М.В., 2011].

O(I) группа крови выделяется также по ассоциации рака тела матки у женщин Тульской области в отличие от других обследованных, располагающихся по убывающему процентному соотношению следующим образом: B(III), A(II), AB(IV) группами крови [Гостеева Н.С., Желтиков В.А., 2006].

Результаты обследования больных раком носоглотки показали, что группы крови A или AB связаны с повышенным риском рака носоглотки [Sheng Liming; Sun Xiaojiang; Zhang Lizhen; Su Dan, 2013].

Проведённые исследования показали ассоциированность папилломавирусной инфекции с O(I) группой крови и положительным резус-фактором [Е.А. Шевченко, А.А. Артифексова, С.Б. Артифексов, О.А. Успенская, А.В. Семенычев, 2010].

Выявлено также, что у пациенток со A(II) группой крови и положительным резус-фактором чаще происходит излечение от бесплодия с последующим наступлением беременности; у женщин с B(III) группой крови и отрицательным резус-фактором чаще наблюдаются хронические инфекционно-воспалительные заболевания репродуктивной системы; вероятность существования бактериального вагиноза выше у женщин с положительным резус-фактором [Шевченко Е.А., Артифексова А.А., Артифексов С.Б., Успенская О.А., Семенычев А.В., 2010].

Обнаружено, что беременные и женщины репродуктивного возраста с группой крови O(I) меньше подвержены инфицированию сифилисом, тогда как те беременные и женщины репродуктивного возраста, кто имеет A(II) группу крови,

чувствительны к заражению (47,0 и 48,2%), что позволяет использовать эти данные как маркеры первичного скрининга сифилиса среди женщин репродуктивного возраста и беременных [Мамедова Л.М., 2010].

Важными оказались данные о важности антигенной структуры эритроцитов для устойчивости к возбудителям урогенитальных инфекций. Так, наивысший уровень иммунологической реактивности у больных с сочетанной урогенитальной и хламидийной инфекцией, а также урогенитальной и вирусной инфекцией имелся у лиц с носительством В(III), а наименьший у пациентов со А(II) группой крови [Вавилова А.С., 2007].

Обнаружены особенности течения аппендикулярного перитонита у детей: у обладателей А(II) группы крови обнаружены ассоциации с более выраженными изменениями иммунного и оксидантного статуса и структурно-функциональных свойств эритроцитов, тогда как у детей с В(III) группой крови изменения иммуно-метаболического статуса менее выражены [Гаврилюк В.П., 2011].

В(III) группа крови показывает также высокую степень ассоциации с obstructивным пиелонефритом и пузырно-мочеточниковым рефлюксом, Rh-фактор при этом чаще бывает отрицательным. Что касается нефротического синдрома гломерулонефрита, наиболее высокое количество больных зарегистрировано среди носителей АВ(IV) группы крови, а среди его стероидчувствительного варианта преобладают лица с 0(I) [Климова Л. Н., 2002].

Прослеживается высокий уровень ассоциации групп крови системы АВО с моногенным дерматозом: 0 (I) группа крови предполагает повышенный риск формирования заболевания как с момента рождения больного, так и в процессе его онтогенеза [Карасев Е. А., 2006]. Также группа крови 0(I) достоверно чаще встречается у больных с симпатической офтальмией, и эту группу можно отнести к иммуногенетическим факторам риска заболевания при частоте распределения 49%, а у больных с посттравматическим увеитом – 36% [Архипова Л.Т., 2012].

Таким образом, очевидна связь между групповой принадлежностью крови и количественными признаками, определяющими устойчивость или предраспо-

ложенность к определённым заболеваниям. С учётом высокой распространённости молекулярно-деструктивных поражений организма, нередко приводящих к осложнениям и утрате трудоспособности, изучение генетических предпосылок в качестве факторов риска их развития имеет как теоретическое, так и прикладное медицинское значение для разработки эффективных мер профилактики данных заболеваний.

ГЛАВА II

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клинические методы исследования пациентов с молекулярно-деструктивными поражениями

Исследования проводились на базе ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России: кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, отделений Клиник СамГМУ: терапевтической стоматологии, гематологического отделения №1 клиники госпитальной терапии, челюстно-лицевой хирургии и стоматологии, клинко-диагностической лаборатории.

Под наблюдением находилось 509 человек, сформированных в группы соматически здоровых лиц и пациентов с молекулярно-деструктивными поражениями организма.

Контрольная группа была представлена 251 соматически здоровым человеком $30,3 \pm 2,1$ лет, с отсутствием любых нозологических форм острых или обострения хронических заболеваний внутренних органов, включая полость рта, с отсутствием вредных привычек и приёма каких-либо лекарственных средств.

Распределение по полу в данной группе оказалось следующим: 85 мужчин (33,9%) и 166 женщин (66,1%).

Среди пациентов с молекулярно-деструктивными поражениями первую группу составили 89 человек с хроническим генерализованным пародонтитом $43 \pm 2,2$ лет, среди которых оказалось 24 мужчины и 65 женщин.

Вторую группу составили 90 пациентов с лейкозами, диагностированными на основании результатов клинического обследования, общего анализа крови с подсчётом лейкоцитарной формулы и тромбоцитов, данных миелограммы и иммунофенотипирования.

Среди них было 45 пациентов с острыми лейкозами в возрасте $43 \pm 0,5$ лет, мужчин – 21, женщин – 24 человека; а также 45 пациентов с хроническими лейкозами, из них мужчин – 20, женщин – 25 человек, средний возраст $59 \pm 0,3$ лет.

У 26 пациентов с острыми лейкозами был диагностирован острый миелобластный лейкоз (M1, M2 по FAB-классификации), и они получали унифицированный протокол лечения для лиц в возрасте моложе 60-ти лет.

У 19 лиц был поставлен диагноз острого лимфобластного лейкоза (пре-пре В (Common), лечение которых проводилось в соответствии с протоколом терапии Ph-негативных острых лимфобластных лейкозов взрослых «ALL-2009».

Все пациенты с острыми лейкозами были обследованы до начала химиотерапии и после её проведения, в периоде постцитостатического агранулоцитоза.

Среди пациентов с хроническими лейкозами оказалось 16 лиц с хроническим миелолейкозом (Ph-позитивным или bcr-abl-позитивным), которые получали в качестве терапии иматиниб или гидроксикарбамид, и 29 – с хроническим лимфолейкозом (В-клеточным), лечившихся по схеме RFC.

Пациенты с хроническими формами лейкозов были обследованы до начала лечения и в фазу ремиссии.

В случае инфекционных осложнений во время проведения полихимиотерапии пациентам назначалась массивная антибактериальная, противовирусная, противогрибковая терапия.

Третья группа обследованных состояла из 79 пациентов с одонтогенными флегмонами поднижнечелюстной, подподбородочной, щёчной областей отделения челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Клиник СамГМУ, средний возраст которых составил $34 \pm 2,7$ года, среди них 46 мужчин и 33 женщины.

Что касается клинических методов исследования стоматологического статуса, они были традиционными, и включали опрос обследованных с выявлением жалоб, анамнез жизни, анамнез заболевания, осмотр полости рта.

Анамнез заболевания включал семейно-наследственные особенности в отношении наличия молекулярно-деструктивных поражений у родственников об-

следуемых, а также наличие заболеваний внутренних органов, особенно желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и эндокринной системы, лёгких, почек, онкологической патологии и эффективность их терапии.

Осмотр полости рта включал визуальный осмотр слизистой оболочки ротовой полости, красной каймы губ и углов рта, при этом учитывались такие патологические изменения, как глубина пародонтальных карманов (по ВОЗ, 1989), степень кровоточивости дёсен (Cowell I., 1975), признаки десквамации и кератинизации эпителия.

Обращали внимание на состояние поверхности языка (наличие сглаженности, складок, налёта и трещин) и его сосочков. При наличии геморрагических и язвенно-некротических элементов описывали их локализацию и количество, отмечали гиперплазию дёсен и гипертрофию миндалин в качестве гиперпластического синдрома.

Оценивали положение зубов, патологическую подвижность зубов (Fleszar T.J. et al., 1980), количество зубов, их цвет, форму, величину, зубной налёт, наличие наддесневого и поддесневого зубного камня, состояние пломб, форму прикуса.

Кроме того, при обследовании пациентов с флегмонами, особое внимание уделяли оценке выраженности отёка и инфильтрации мягких тканей, цвета и температуры кожных покровов, наличия болевого синдрома, и флюктуации, а также функциональных нарушений речи, глотания, открывания рта, дыхания, состояния органов полости рта и регионарных лимфатических узлов.

Индексная оценка состояния полости рта у всех обследованных включала регистрацию индекса кровоточивости по Мюллеману (РВІ), упрощённого гигиенического индекса Green-Vermillion (1964), РМА-индекса (Parma G., 1960), пародонтального индекса Рассела (ПИ; Russel A., 1967), индекса КПУ.

В качестве оценки болевой чувствительности использовали шкалу оценки боли (Frank A. J.M., Moll J. M. H., Hort J.F., 1982).

Для оценки степени тяжести стоматитов (I, II, III) у пациентов с лейкозами, использовали классификацию Любимовой Л.С. с соавт. (2000).

Из дополнительных диагностических методов обследованным проводили рентгенографию с получением внутриротовых контактных снимков отдельных групп зубов и ортопантомографию, определявшую состояние зубов, периапикальных тканей, нижнечелюстного канала, структуру и объём костной ткани.

Данные обследования стоматологического статуса всех обследованных пациентов вносились в индивидуальную карту (см. *Приложение*).

Что касается материалов для исследования, одним из них являлась кровь, полученная путём венепункции из локтевой вены в объеме 5 мл непосредственно в пробирки для взятия крови («VACUTANER», США), содержащие в качестве консерванта раствор ЭДТА в концентрации 1 мг/мл.

Далее пробирки помещали в штативы и после 15-20-минутного нахождения в вертикальном положении их подвергали центрифугированию в течение 15 минут при 3000 об/мин.

Для проведения лабораторной части исследований применяли образовавшуюся сыворотку (плазму крови, лишённую основного белка свёртывающей системы крови – фибриногена).

Кроме того, во всех клинических группах исследовали ротовую жидкость.

Перед сбором ротовой жидкости исключались физические и эмоциональные нагрузки, курение. Предварительно, за один час перед взятием ротовой жидкости ротовую полость прополаскивали кипячёной водой.

Ротовую жидкость обследованные собирали индивидуально, с утра, перед приёмом пищи, не ранее, чем через 15 минут после чистки зубов, методом сплёвывания в чистые сухие пробирки.

Образцы, полученные с примесью крови, исключались из исследования.

2.2. Исследование групп крови по системе АВ0

Для определения групп крови по системе АВ0 использовали ЭДТА-стабилизированную кровь и перекрёстный метод определения с помощью моноклональных антител эритроцит-целиклоны анти-А, анти-В ООО «Гематолог», а также набора стандартных эритроцитов 0(I), А(II), В(III) групп производства ГБУЗ «Самарская областная клиническая станция переливания крови» по Инструкции по определению групп крови системы АВ0 от 9.01.1998.

Для этого пластину для постановки реакции маркировали слева направо: $O\alpha\beta$ (анти-(A+B)), $A\beta$ (анти -B) и $B\alpha$ (анти-A). Под соответствующими обозначениями групп крови на пластинку помещали по одной маленькой (0,01 мл) капле стандартных эритроцитов в следующем порядке слева направо: 0(I), А(II) и В(III), каждую из которых размещали рядом с одной большой каплей (0,1 мл) сыворотки исследуемой крови.

Затем сыворотку соединяли с эритроцитами, пользуясь сухой стеклянной палочкой, пластину осторожно качали, затем на 1-2 минуты делали перерыв и снова периодически качали. По времени проведение реакции занимало не менее пяти минут до наступления агглютинации.

Полученные результаты выражались в четырёх различных комбинациях:

1. Агглютинация с эритроцитами А(II) и В(III) групп свидетельствовала о наличии в исследуемой крови агглютининов α и β , и принадлежность её к группе 0(I).
2. Агглютинация с эритроцитами В(III) группы подтверждала наличие в исследуемой крови агглютинина β и принадлежность её к группе А(II).
3. Агглютинация с эритроцитами А(II) группы свидетельствовала о наличии в исследуемой крови агглютинина α , и принадлежность её к группе В(III).
4. Отсутствие агглютинации со стандартными эритроцитами всех трёх групп подтверждала отсутствие агглютининов в исследуемой крови и принадлежность её к группе АВ(IV).

Кроме того, агглютиногены системы АВ0 определяли методом прямой агглютинации на плоскости с помощью моноклональных антител эритроцест-цоликлоны анти-А, анти-В ООО «Гематолог» производства ГБУЗ «Самарская областная клиническая станция переливания крови».

Для этого на пластину под соответствующими надписями помещали по одной большой капле (0,1 мл) моноклональных антител эритроцест-цоликлонов анти-А, анти-В, анти-АВ, и рядом с каждой из них по одной маленькой капле исследуемой цельной крови (0,01 мл), перемешивали кровь и реагенты, визуально наблюдая за развитием реакции при лёгком покачивании пластины в течение трёх минут.

В зависимости от наличия или отсутствия агглютинации эритроцитов результат реакции был положительным или отрицательным (таблица 1).

Таблица 1 – Определение групповой принадлежности крови с использованием моноклональных антител эритроцест-цоликлонов анти-А, анти-В, анти-АВ

Реакция агглютинации: положительная (+) или отрицательная (-)			Фенотип группы крови
Эритроцест-цоликлон Анти-А	Эритроцест-цоликлон Анти-В	Эритроцест-цоликлон Анти-АВ	
–	–	–	О (I)
+	–	+	А (II)
–	+	+	В (III)
+	+	+	АВ (IV)

2.3. Определение иммунологических показателей ротовой жидкости и крови

Иммунологические показатели, такие, как относительное содержание антител классов IgA и IgG к трансклутаминазе и к глиадину, содержание интерлейкина-6, интерлейкина-8, антител (иммуноглобулинов классов А, М и G) к антигену CagA *Helicobacter pylori* определяли методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови и ротовой жидкости обследованных как контрольной, так и опытных групп.

Для этого применяли иммуноферментный комплекс, состоящий из вошера «Проплан» (Picon, Россия), шейкера «Elmi Sky Line» (Эстония) и спектрофотометра «Тесан» (Швейцария).

Для количественного определения антител к глиадину и трансклутаминазе классов иммуноглобулинов А и G применяли наборы реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия): "IgA-трансклутаминаза-ИФА-Бест", "IgG-трансклутаминаза-ИФА-Бест", "IgA-Глиадин-ИФА-Бест" и "IgG-Глиадин-ИФА-Бест".

Содержание интерлейкина-6 определяли с помощью набора реагентов "Интерлейкин-6-ИФА-Бест" (ЗАО «Вектор-Бест», Россия), интерлейкина-8 – набора "Интерлейкин-8-ИФА-Бест" (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Относительное содержание антител к антигену CagA *Helicobacter pylori* определяли с помощью наборов "ХеликоБест-антитела" (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Постановка твердофазного неконкурентного иммуноферментного анализа включала нескольких стадий.

На I стадии лунки планшета для ИФА, к которым химическим путём «пришиты» специфические антигены, добавляли исследуемую сыворотку, и если в ней присутствовали так называемые первые антитела к данным антигенам, то во время инкубации при +37°C происходило их взаимоузнавание, в результате которого возникала принципиально значимая связь – антиген/антитело.

На II стадии для удаления всех не связавшихся в комплекс, а значит неспецифических, субстанций применяли отмывку всех лунок планшета, а затем в каждую из них добавляли так называемые вторые антитела. Они, в свою очередь,

узнавали человеческие антитела определённого типа (относящиеся к Ig A, M, G), к которым химически пришит активный фермент. В комплексе такое соединение называется конъюгат. Если в результате данной стадии, во время проведения инкубации, происходило взаимоузнавание первых и вторых антител, в этом случае в лунке образовывалась структура типа «сэндвич».

На III стадии после проведения отмыывания не связавшегося в комплексы конъюгата в лунку добавляли так называемый субстрат – бесцветный реагент, на который действует фермент, входящий в состав конъюгата. В случае положительного результата во время протекания ферментативной реакции бесцветный субстрат превращался в окрашенный продукт, выявляемый визуально, а также количество его измерялось фотометрически при определённой длине волны.

Поскольку количество цветного продукта было прямо пропорционально количеству фермента в лунке, соответственно оно прямо пропорционально количеству конъюгата, а, следовательно, и количеству образовавшегося ещё на первой стадии ИФА комплекса антиген-антитело и, соответственно, самих антител.

Таким образом, измерение развившейся цветной реакции на конечной, третьей стадии проведения иммуноферментного анализа, точно коррелировало с наличием специфических антител в анализируемой сыворотке или ротовой жидкости.

2.4. Биохимические методы исследования ротовой жидкости

Метаболические показатели ротовой жидкостим определяли с помощью реактивов «Roch-Diagnostics» (Швейцария) на автоматическом биохимическом анализаторе «Hitachi-902» («Roch-Diagnostics», Япония).

Проводили определение:

- содержания общего белка с помощью биуретовой реакции;
- содержание мочевины – ферментативным, кинетическим методом;
- концентрации креатинина модифицированным методом Яффе, (кинетическим, без депротеинизации);

- концентрации мочевой кислоты энзиматическим колориметрическим методом;
- концентрации С-реактивного белка иммунотурбидиметрическим методом;
- концентрации иммуноглобулинов А, М и G иммунотурбидиметрическим методом;
- содержания общего билирубина колориметрическим методом;
- концентрации глюкозы гексокиназным методом;
- измерение активности ферментов: аланинаминотрансферазы – кинетическим методом в процессе реакции трансаминирования L-аланина; аспаратамино-трансферазы – кинетическим методом в процессе реакции трансаминирования L-аспартата; γ -глутамилтранспептидазы – кинетическим методом в процессе реакции трансаминирования L- γ -глутамилового остатка; щелочной фосфатазы по гидролизу п-нитрофенилфосфата с образованием п-нитрофенола; липазы – кинетическим колориметрическим методом при расщеплении специфичный для липазы хромогенного субстрата;
- концентрации холестерина методом конечной точки;
- содержания калия, натрия, хлоридов ионселективным методом;
- концентрации железа методом без депротеинизации с красителем ФерроЗайн;
- концентрации кальция колориметрическим методом, по конечной точке;
- концентрации фосфора с помощью УФ-теста.

2.5. Цитологические методы исследования полости рта

Цитологический метод исследования слизистой оболочки полости рта является одним из перспективных для морфологической верификации состояния тканей ротовой полости, так как позволяет обнаружить изменения в начальной стадии их проявления и вовремя указать на их прогрессирование. Помимо этого, цитологическое исследование позволяет определить глубину поражения и следить за динамикой патологических изменений при проведении лечебных мероприятий,

что, несомненно, имеет огромное значение для диагностики молекулярно-деструктивных поражений организма.

Для цитологического исследования слизистой оболочки полости рта мы проводили взятие биологического материала путём соскоба как у клинически здоровых лиц, так и у обследованных пациентов с пародонтитом и лейкозами. В этих случаях материал получали с поверхности дёсен, эрозивных или язвенных дефектов с помощью шпателя путём поскабливания острым краем инструмента по интересующей поверхности в области краев язвы, эрозии, осторожно, чтобы не вызывать кровотечения, затрудняющего сбор материала и последующее его цитологическое исследование.

Слизистую оболочку в месте взятия соскоба обрабатывали антисептическим раствором, а взятый биоматериал переносили на обезжиренное предметное стекло, равномерно распределяя его по поверхности. На шлифованном крае предметного стекла указывали фамилию и инициалы исследуемого лица, номер истории болезни. Кроме того, заполняли бланк направления на цитологическое исследование с указанием места взятия биоматериала, паспортных данных обследуемого, клинического диагноза с описанием его важнейших клинических проявлений с отметкой о продолжительности заболевания и проводимого лечения.

Цитологические препараты с нанесённым биоматериалом высушивали на воздухе при температуре $+18-25^{\circ}\text{C}$, проводили их маркировку и окрашивание методом Романовского. Затем цитологические стекла интенсивно промывали дистиллированной водой и повторно сушили на воздухе. Непосредственно морфологическое исследование проводили с помощью светового микроскопа «Zeiss», применяя объективы $\times 10$, $\times 40$, $\times 100$.

Что касается морфологической оценки изменений в ранах, сопутствующих одонтогенным флегмонам, для получения полноценного биоматериала мы применяли метод мазков-отпечатков. Перед взятием мазка-отпечатка с поверхности раны осторожно удаляли раневой экссудат стерильным марлевым тампоном, увлажненным изотоническим раствором натрия хлорида, затем лёгким прикосно-

вением стекла к поверхности раны, без сильного надавливания, получали мазок-отпечаток. Подобным образом получали 4-5 препаратов с наиболее равномерно распределёнными клетками раневой поверхности на стекле с разных участков раны [Монаков В.А, Савельев А.Л., Селезнева И.А., 2015].

Далее полученные препараты высушивали на воздухе при температуре +18-25°C, проводили их окрашивание по методу Романовского, затем повторно промывали их дистиллированной водой с последующим высушиванием на воздухе при комнатной температуре.

Непосредственно морфологическое исследование проводили с помощью светового микроскопа «Zeiss» с описанием клеточного состава раневого экссудата, представленного нейтрофилами, моноцитами, лимфоцитами, макрофагами, фибробластами и гистиоцитами, проводя также подсчёт их процентного соотношения. В итоге в зависимости от полученной цитологической картины мы проанализировали определённые периоды и фазы течения раневого процесса на примере одонтогенной флегмоны.

2.6. Статистическая обработка результатов исследований

Полученные в результате исследования данные были систематизированы по общим признакам в определённые группы для проведения статистической обработки. Прежде, чем проводить её, мы изучили форму распределения исследуемых показателей обследованных лиц с помощью визуальной оценки гистограмм распределения полученных данных. При этом оценивали показатели скошенности и крутизны, отражающие асимметрию распределения, применив тесты на нормальность с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лилиефорса и Шапиро-Уилки.

Для проведения непосредственно расчётов были использованы общепринятые статистические характеристики, такие, как, средняя арифметическая (M) в качестве информативной меры "центрального положения" наблюдаемой перемен-

ной, позволяющая сделать вывод относительно генеральной совокупности в целом; стандартная ошибка средней арифметической (m); медиана (Me).

Поскольку крайние члены ранжированного вариационного ряда могут значительно влиять на среднюю арифметическую, для характеристики данной совокупности в качестве расчётных единиц применяли также квартили (Q_1 - Q_3). Кроме того, исследовали показатели max , min , 95%-го интервала.

Вычисление обычных описательных статистик было не слишком информативно, если полученные данные не являлись нормально распределёнными.

В качестве сравнения здоровых лиц и опытных групп мы применяли однофакторный дисперсионный анализ. Для тех показателей, при которых формы распределения признаков часто отличались от нормальной, или наблюдались разные по величине дисперсии, мы применяли непараметрический аналог классического дисперсионного анализа — анализ Краскела-Уоллиса.

При статистически значимых различиях, выявленных с помощью дисперсионного анализа, мы проводили так называемые апостериорные тесты в качестве следующего этапа статистического анализа. При этом в качестве менее чувствительного к различиям дисперсий показателя в сравниваемых группах применяли критерий Даннета.

Для непараметрического дисперсионного анализа для результатов, имеющих значительные выбросы, к которым некорректно применять классический ANOVA, мы применяли тест Манна-Уитни (для парных сравнений) с поправкой Бонферони.

Для изучения взаимосвязей изученных показателей сыворотки крови и ротовой жидкости применяли ранговый корреляционный анализ Спирмена. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

Расчёты проводили в среде статистического пакета SPSS Statistics 21 (statistical package for social sciences), лицензия №20130626-3 и Microsoft Excel 2007 (Office Professional Plus 2007, номер лицензии 45754073).

ГЛАВА III

КЛИНИКО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

3.1. Исследование стоматологического статуса

Особенности состояния полости рта, выявленные визуально и полученные с помощью клинических данных, дали основание поставить 89 обследованным лицам диагноз хронического генерализованного пародонтита (таблица 2).

Таблица 2 – Стоматологический профиль пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом

Клинические данные	Частота встречаемости (%)
Частота встречаемости кровоточивости дёсен (Muhlemain, 1971, в модификации Коуэлл (Cowell I., 1975))	93
Подвижность зубов:	
-1 степени	53
-2 степени	47
-3 степени	-
Глубина пародонтальных карманов:	
- до 4 мм	-
- до 4-6 мм	100
- более 6 мм	-
Рецессия десны	69
Пародонтальный индекс Рассела:	
- 0,1-1,0 (начальная стадия заболевания)	8
- 1,5-4,0 (средняя)	92
- 4,5-8,0 (тяжелая)	-

Кровоточивость дёсен наблюдалась в 93% всех случаев; подвижность зубов 1 и 2 степени в 53% и 47% соответственно; глубина пародонтальных карманов составляла в среднем 4-6мм в 100%, рецессия десны регистрировалась в 69%, пародонтальный индекс Рассела соответствовал пародонтиту средней степени тяжести.

Кроме того, расширение периодонтальной щели было обнаружено в 100% случаев, снижение высоты межальвеолярных перегородок до $\frac{1}{2}$ также в 100% случаев, а при проведении рентгенологического исследования на ортопантомограммах визуализировались признаки остеопороза, атрофии, остеосклероза, т.е., деструкции костной ткани.

Однако было отмечено, что у некоторых пациентов имеют место индивидуально выраженные клинические данные наряду с общими среднестатистическими признаками пародонтита.

Чтобы проанализировать их, мы распределили всех обследованных с пародонтитом на несколько подгрупп, принимая во внимание генетический признак каждого индивидуума – принадлежность к определённой группе крови по системе АВ0.

При этом оказалось, что среди пациентов с пародонтитом лиц с О(I) группой крови оказалось 26%, с А(II) группой крови – 42%, с В(III) группой крови – 25%, с АВ(IV) группой крови – 7,0%.

Сравнение со здоровыми респондентами показало преобладание О(I) группы крови, которая наблюдалась в 35%, А(II) – в 30%, В(III) – в 23%, АВ(IV) – в 12% случаев.

Обследование, проведённое при хроническом генерализованном пародонтите, выявило наряду с преобладанием пациентов с носительством гликопротеина А наиболее выраженные у них признаки воспалительно-деструктивного процесса: индекс кровоточивости по Мюллеману 3 степени; подвижность зубов по шкале Флезар – 2 степени; глубина пародонтальных карманов составила $5,65 \pm 0,09$ мм; индекс ОНI-S по Green-Vermilion $4,55 \pm 0,05$; PI Russel $3,66 \pm 0,08$ (таблица 3).

Таблица 3 – Стоматологический профиль при хроническом генерализованном пародонтите

Групповая АВ0-принадлежность крови пациентов	Индекс РВІ (Muhleman, 1971), баллы	Степень патологической подвижности зубов	Глубина карманов, мм	Индекс ОНІ-S по Green-Vermilion (1964), усл.ед.	PI Russel (1967), усл.ед.
О(I)	2	1-2	4,60±0,12	3,08±0,02	2,77±0,07
А(II)	3	2	5,65±0,09	4,55±0,05	3,66±0,08
В(III)	1-2	1	4,33±0,12	2,77±0,05	2,35±0,05
АВ(IV)	2	1-2	5,11±0,13	3,65±0,06	3,30±0,12

Далее было проведено исследование наличия иммуноглобулинов А и G к трансглутаминазе и глиадину в ротовой жидкости и крови обследованных лиц для оценки состояния соединительной ткани как полости рта, так и организма в целом, используя разделение по групповой принадлежности по системе АВ0.

Кроме того, мы определили наличие антител к *Helicobacter pylori* – возбудителю заболеваний пищеварительного тракта, поскольку выраженность клеточных изменений его слизистой оболочки напрямую связана с доклинической диагно-

стикой и прогнозированием течения заболеваний пародонта [Петрович Ю.А., Подорожная Р.П., 1977; Денисов А.Б., 2003; Булкина Н.В., 2005; Aksit B. et al., 2018].

3.2. Исследование антител к глиадину и трансглутаминазе, *Helicobacter pylori* при хроническом генерализованном пародонтите

При проведении иммуноферментного анализа было выявлено, что в ротовой жидкости пациентов с пародонтитом находятся антитела класса IgA к глиадину в количестве от 0 до 62,60 Ед/мл (таблица 4).

Таблица 4 – Антиглиадиновые IgA, IgG в ротовой жидкости при хроническом генерализованном пародонтите, Ед/мл

Группы крови	Классы Ig	M±m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
O(I)	IgA	2,14±0,75	1,52	0	6,55	0,45–3,85	0,22 – 3,87
	IgG	4,58±0,24	2,72	0,51	11,32	1,74–7,42	2,16 – 8,11
A(II)	IgA	7,10±1,03	2,02	0	62,60	1,53–15,65	1,11 – 3,24
	IgG	4,87±0,58	2,56	0	22,32	1,53–8,22	1,62 – 5,22
B(III)	IgA	2,41±0,97	1,86	0	8,02	0,14–4,68	0,09 – 3,91
	IgG	3,55±2,03	1,61	0	17,11	1,25–8,32	0,34 – 4,24
AB(IV)	IgA	2,38±0,14	1,61	0,92	4,61	2,53–7,26	0,92 – 4,61
	IgG	1,34±0,09	0,31	0,21	3,51	3,34–6,02	0,21 – 3,51
Суммарный показатель	IgA	4,41±0,83	1,86	0	62,61	0,71–8,12	0,76 – 3,36
	IgG	4,21±0,89	2,51	0	22,31	2,43–5,99	0,61 – 4,86

Среди пациентов с A(II) группой крови был зарегистрирован наиболее высокий результат: 7,10±1,03 Ед/мл, а максимальное содержание IgA к глиадину превышало его ещё практически в 10 раз.

Данный факт демонстрирует интенсивность развития острого воспаления в слизистой оболочке при взаимодействии IgA-антител с такими факторами неспецифической защиты, как комплемент, лактоферрин, лизоцим во время реализации иммунологических реакций.

При сравнительном изучении гемообразцов (рисунок 1) и слюваобразцов по содержанию иммуноглобулинов А к глиадину было обнаружено, что ротовая жидкость пациентов с принадлежностью крови к А(II) и АВ(IV) группам крови содержит их в два раза больше, чем сыворотка (рисунок 2).

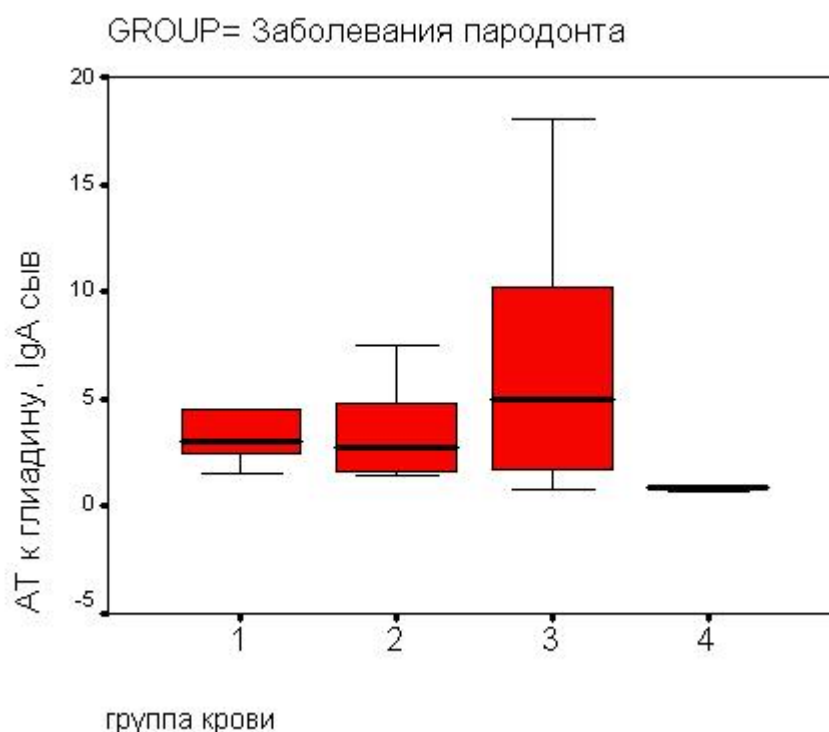


Рисунок 1 – Диаграмма размаха антиглиадиновых IgA в сыворотке крови при хроническом генерализованном пародонтите, Ед/мл

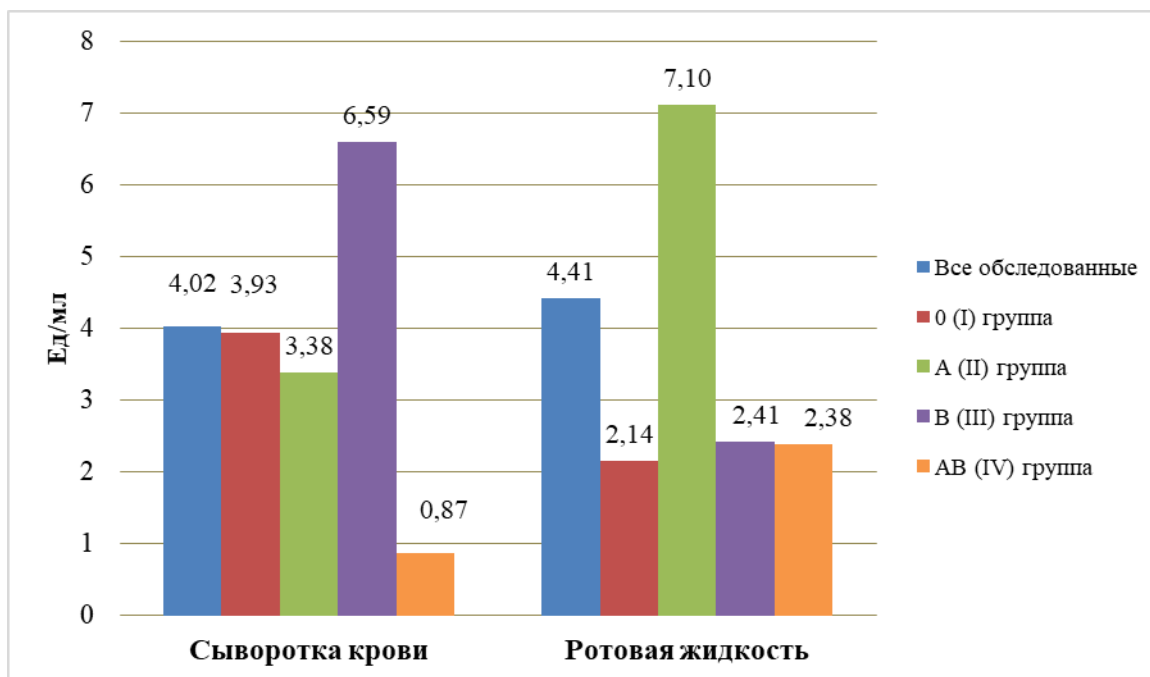


Рисунок 2 – Средние значения антиглиадиновых IgA в ротовой жидкости и крови при хроническом генерализованном пародонтите, Ед/мл

Вероятно, это может быть связано с изменением кооперативности взаимодействия компонентов, составляющих гемато-саливарный барьер, в условиях происходящих молекулярных нарушений при пародонтите, приводя к повышенной его проницаемости у данных пациентов.

Наибольшее содержание IgG-антител к глиадину в ротовой жидкости выявлено у пациентов с принадлежностью к A(II): $4,87 \pm 0,58$ Ед/мл, а наименьшее – у лиц с AB(IV) группой крови: $1,34 \pm 0,09$ Ед/мл.

Количественная характеристика иммуноглобулинов IgG к глиадину сыворотки крови в зависимости от групповой принадлежности представлена на рисунке 3.

Установлено, что у всех обследованных с пародонтитом имеется более высокое количество IgG в ротовой жидкости у представителей всех групп крови по сравнению с IgG-антителами к глиадину в сыворотке крови (рисунок 4).

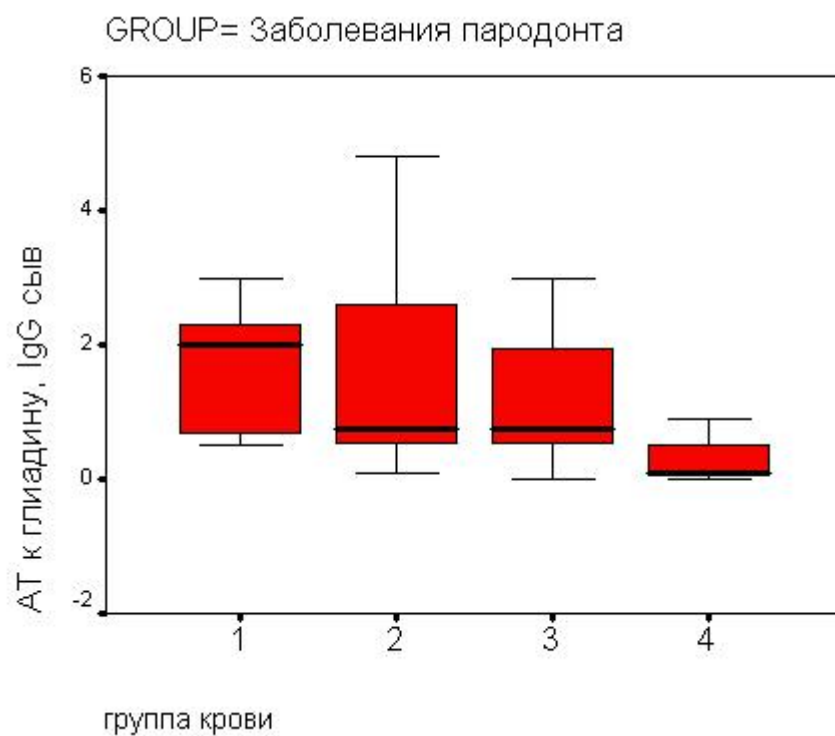


Рисунок 3 – Диаграмма размаха антиглиадиновых IgG в крови при хроническом генерализованном пародонтите, Ед/мл

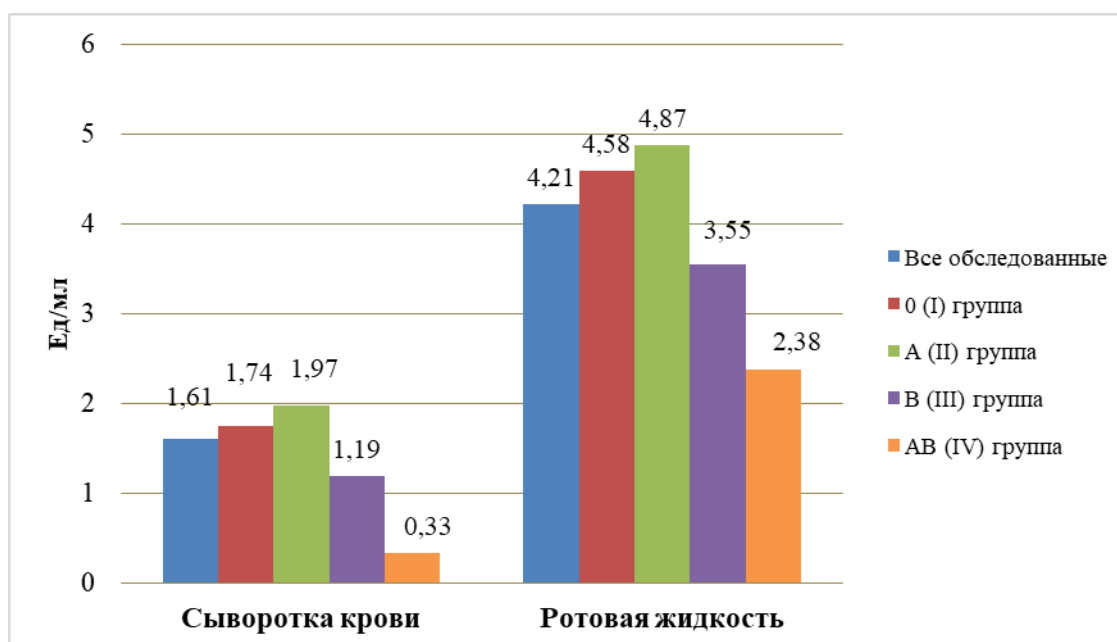


Рисунок 4 – Антиглиадиновые IgG в ротовой жидкости и крови при хроническом генерализованном пародонтите, Ед/мл

По-видимому, при заболеваниях пародонта иммуноглобулины класса G, являющиеся по структуре мономерами, в большом количестве поступают в ротовую жидкость из крови, свидетельствуя о повышенной проницаемости гематосаливарного барьера [Гильмиярова Ф.Н., Радомская В.М., Зубова И.А. с соавт., 2011].

Таблица 5 – Антиглиадиновые IgA, IgG в крови при хроническом генерализованном пародонтите, Ед/мл

Группа крови	Класс Ig	M±m	Me	Min	Max	95% CI	Q1-Q3
0(I)	IgG	1,74±0,32	2,00*	0,5	3,0	0,99-2,49	0,70-2,30
	IgA	3,93±0,99	3,00	1,50	11,4	1,66-6,21	2,45-4,50
A(II)	IgG	1,97±0,64	0,75*	0,10	10,0	0,60-3,34	0,55-2,60
	IgA	3,38±0,47	2,70	1,40	7,5	2,37-4,38	1,55-4,83
B(III)	IgG	1,19±0,36	0,75	0	3,0	0,34-2,03	0,55-1,95
	IgA	6,59±2,18	5,0**	0,80	18,0	1,43-11,74	1,63-11,60
AB(IV)	IgG	0,33±0,28	0,10*	0	0,9	0,89 – 1,56	0 – 2,20
	IgA	0,87±0,09	0,90	0,70	1,0	0,49-1,25	0,70-1,00
Генеральная совокупность	IgG	1,61±0,31	0,80	0	10,0	0,97-2,24	0,50-2,20
	IgA	4,02±0,62	2,70	0,70	18,0	2,77-5,27	1,50-4,75

* - p<0,05; ** - p<0,01

По наиболее высокому количеству антиглиадиновых G-антител в крови вновь лидировали пациенты с носительством антигена А: $1,97 \pm 0,64$ Ед/мл (таблица 5), а наименьшие данные были зафиксированы у представителей АВ(IV) группы крови: $0,33 \pm 0,28$ Ед/мл ($p < 0,05$).

Кроме того, содержание антител к глиадину в крови практически здоровых лиц варьировало от 1,00 до 100,00 Ед/мл, и показало, что оно значительно превосходит аналогичные результаты, полученные при пародонтите. Интересным оказался факт более высокого их содержания в крови у лиц с В(III): IgA – $9,33 \pm 3,60$ Ед/мл, IgG – $11,73 \pm 3,65$ Ед/мл, а лица с группой крови А(II) отличались при этом наименьшим количеством иммуноглобулинов А-класса к глиадину – $5,34 \pm 0,91$ Ед/мл (таблица 6).

Глиадин, как известно, является сложным белком-гликопротеином, компонентом злаковых растений и, соответственно, входит в состав нашего пищевого рациона. Считается, что нарушение выработки антител к пищевым белкам может способствовать развитию некоторых заболеваний желудочно-кишечного тракта, в частности, целиакии. Вместе с тем, выработка антител к пищевым гликопротеинам может встречаться и при отсутствии целиакии в результате изменения иммунных реакций организма, и обозначается в этом случае как «антитела без целиакии». Известно, что на фоне физиологически протекающих процессов в иммунной системе могут встречаться так называемые аутоантитела, связывающиеся с антигенными эпитопами организма человека. Они низкоафинные, присутствуют в незначительных титрах, но при этом участвуют в блокировании происходящих аутоиммунных реакций [Гильмиярова Ф.Н., Радомская В.М., Зубова И.А. с соавт., 2011].

Таблица 6 – Результаты содержания в крови иммуноглобулинов к глиадину и трансглутаминазе по системе групп крови АВ0 ($M \pm m$; Ед/мл)

	Обсле- до- ванные	IgA к глиадину	IgG к глиадину	IgA к трансглута- миназе	IgG к трансглута- миназе
0(I)	Здоровые	7,75±2,43	7,29±1,25	7,45±3,25	1,66±0,18
	Больные	3,93±0,99	1,74±0,32	2,78±0,80	2,01±0,46
А(II)	Здоровые	5,34±0,91	7,13±1,50	4,59±2,52	1,60±0,18
	Больные	3,38±0,47	1,97±0,64	10,09±6,12	2,15±0,37
В(III)	Здоровые	9,33±3,60	11,73±3,65	7,10±3,65	2,01±0,41
	Больные	6,59±2,18**	1,19±0,36	4,64±2,24	3,16±0,60
АВ(IV)	Здоровые	6,49±1,68	7,12±1,91	2,03±0,49	2,21±0,36
	Больные	0,87±0,09	0,33±0,28*	3,18±1,15	3,98±1,98*
Генеральная совокупность	Здоровые	7,20±1,19	8,23±1,06	5,77±1,57	1,80±0,13
	Больные	4,02±0,62	1,61±0,31	6,47±2,77	2,49±0,28

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

Наряду с этим, кровь практически здоровых лиц отличается наибольшим количеством иммуноглобулинов А-класса к трансглутаминазе в случае принадлежности обследованных к О(I) группе крови: $7,45 \pm 3,25$ Ед/мл. Антитела G-класса к трансглутаминазе преобладают в крови здоровых респондентов с АВ(IV): $2,21 \pm 0,36$ Ед/мл.

Саливаобразцы пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом отличаются достаточно равномерным количеством антител к трансглутаминазе

класса IgA (таблица 7). При этом наименьшее содержание IgA-антител к трансглутаминазе обнаружено в ротовой жидкости пациентов с носительством антигена В: $0,48 \pm 0,03$ Ед/мл, тогда как наибольшее – у обследованных с O(I) группой крови: $2,15 \pm 1,66$ Ед/мл.

Таблица 7 – IgA- и IgG-антитела к трансглутаминазе в ротовой жидкости при хроническом генерализованном пародонтите, Ед/мл

Группы крови	Классы Ig	M±m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
O(I)	IgA	$2,15 \pm 1,66$	0,12	0	16,00	1,71–5,98	0 – 1,96
	IgG	$0,35 \pm 0,01$	0,31	0	0,81	0,12–0,59	0 – 0,61
A(II)	IgA	$1,19 \pm 0,08$	0,34	0	11,02	0,29–2,66	0 – 1,12
	IgG	$3,85 \pm 0,41$	0,46	0	38,02	1,28– 8,97	0,19 – 2,22
B(III)	IgA	$0,48 \pm 0,03$	0,03	0	4,02	0,54–1,52	0 – 0,19
	IgG	$0,32 \pm 0,08$	0,31	0	0,71	0,11–0,53	0,06 – 0,56
AB(IV)	IgA	$0,58 \pm 0,07$	0,31	0	1,03	1,05–2,17	0,11 – 1,31
	IgG	$0,14 \pm 0,08$	0,21	0	0,21	0,16–0,43	0 – 0,21
Суммарный показатель	IgA	$1,23 \pm 0,02$	0,11	0	15,05	0,17–2,28	0 – 1,11
	IgG	$1,89 \pm 1,08$	0,41	0	38,02	0,35–4,08	0,06 – 0,62

Антитела данного класса являются инициаторами активности неспецифических факторов местной защиты органов и тканей ротовой полости, способствуют нейтрализации вирусных и бактериальных агентов. В связи с этим любые сдвиги локального иммунного статуса могут способствовать прогрессированию патологического процесса в связи со снижением антибактериальной, противовирусной, антитоксической активности организма и протективных свойств его в целом.

Количественная характеристика иммуноглобулинов IgA к трансглутаминазе сыворотки крови в зависимости от групповой принадлежности представлена на рисунке 5.

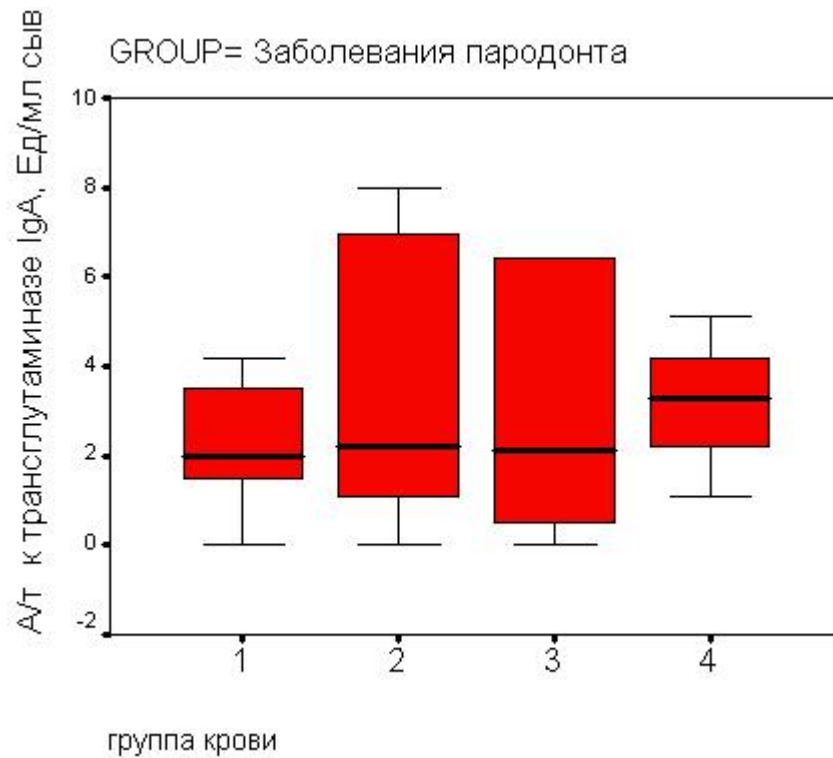


Рисунок 5 – Диаграмма размаха IgA-антител к трансглутаминазе в крови при хроническом генерализованном пародонтите, Ед/мл

Примечательно, что в сыворотке крови количество IgA-антител к трансглутаминазе намного выше, чем в ротовой жидкости, причём у представителей всех групп крови (рисунок 6).

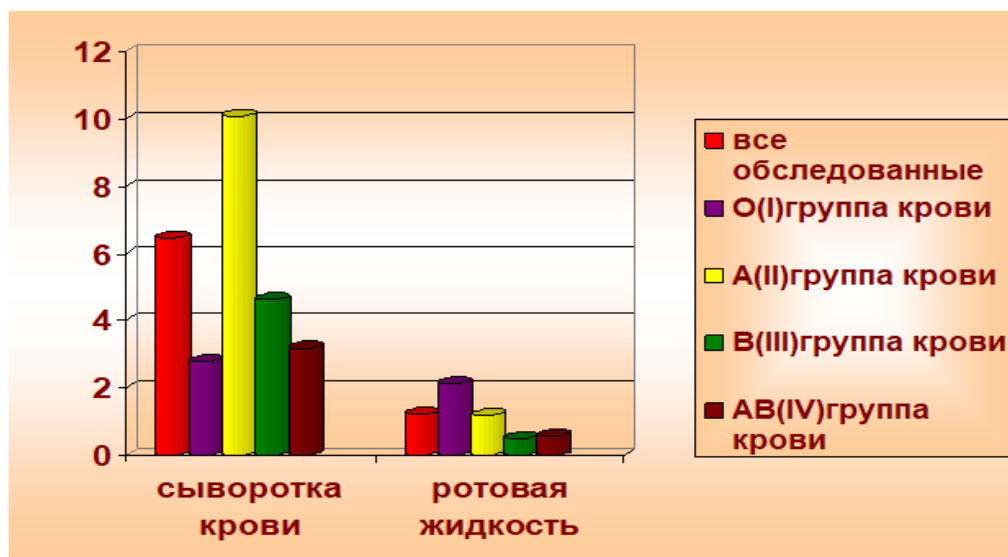


Рисунок 6 – IgA-антитела к трансглутаминазе в ротовой жидкости и крови при хроническом генерализованном пародонтите, Ед/мл

По-видимому, в связи с высокой молекулярной массой иммуноглобулины А в меньшем количестве поступают в полость рта через гематосаливарный барьер по сравнению с другими классами антител.

Количественная характеристика иммуноглобулинов IgG к трансглутаминазе сыворотки крови в зависимости от групповой принадлежности представлена на рисунке 7.

Анализ IgG-антител к трансглутаминазе в ротовой жидкости выявил, что у носителей антигена А наблюдается наибольший результат: $3,85 \pm 0,41$ Ед/мл. Кроме того, сливаобразцы этих же пациентов показали рост количества IgG-антител к трансглутаминазе по сравнению с сывороткой на 55,8%: $2,15 \pm 0,37$ Ед/мл ($p < 0,05$; рисунок 8).

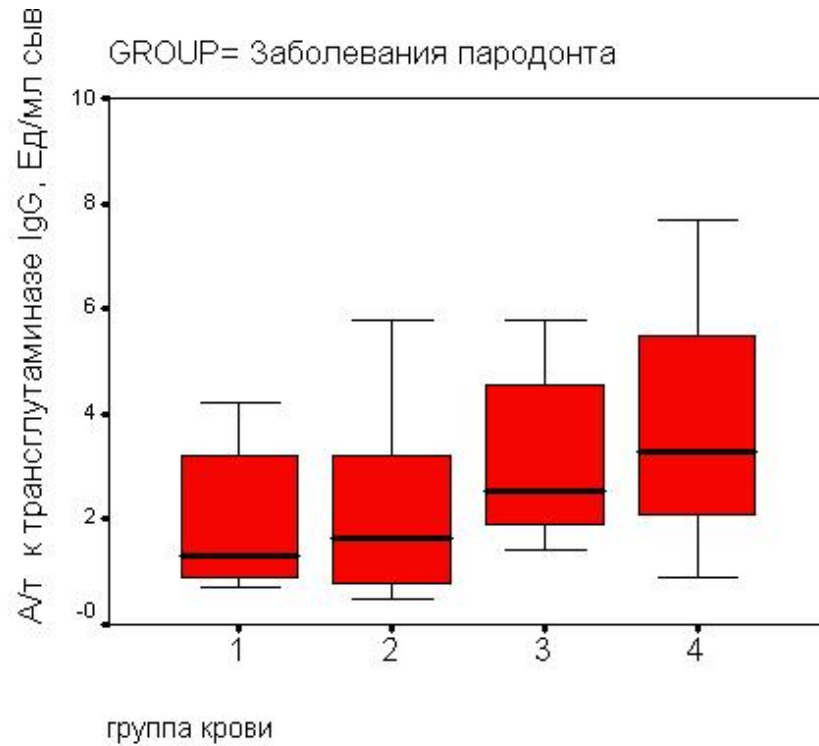


Рисунок 7 – Диаграмма размаха IgG-антител к трансклутаминазе в крови при хроническом генерализованном пародонтите, Ед/мл

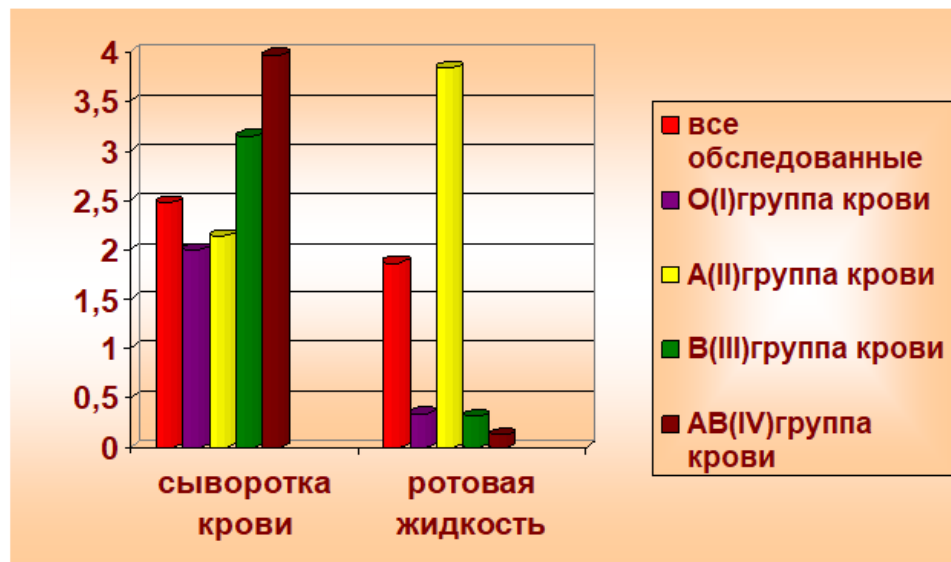


Рисунок 8 – IgG-антитела к трансклутаминазе в ротовой жидкости и крови при хроническом генерализованном пародонтите, Ед/мл

Поскольку фермент тканевая трансглутаминаза катализирует формирование ковалентной связи между остатками глутамина, лизина и двух молекул фибронектина с коллагеном и другими белками внеклеточного матрикса [Nurminskaya M., Kaartinen M., 2006], полученные данные могут свидетельствовать о выраженном молекулярном повреждении тканевых структур пародонта и соединительной ткани в целом у пациентов с носительством антигена А, способствующим развитию хронизации патологического процесса [Селезнева И.А., Гильмиярова Ф.Н., Бородина И.А. с соавт., 2020].

Как показали наши исследования в целом, ротовая жидкость при хроническом генерализованном пародонтите отличается увеличением содержания иммуноглобулинов А и G, реагируя на молекулярно-деструктивный процесс в организме.

При этом выявлено, что у носителей всех групп крови содержание анти-IgА к трансглутаминазе в ротовой жидкости пациентов с пародонтитом находится в сопоставимых количествах, кроме лиц с В(III) группой крови, в сливаобразцах которых IgА к трансглутаминазе практически отсутствовали.

В ротовой жидкости пациентов с пародонтитом, на фоне общей тенденции к более низкому содержанию IgG-антител к трансглутаминазе по сравнению с кровью, у пациентов с принадлежностью к А(II) выявлено наиболее высокое их количество. Поскольку иммуноглобулины G-класса составляют основную массу антител при вторичном иммунном ответе, легко диффундируют в ткани, обеспечивая там антибактериальную и антитоксическую защиту, рост их содержания может отражать хронический характер течения заболевания.

Кроме того, пациенты с носительством антигена А демонстрируют наибольшие результаты содержания антиглиадиновых антител в образцах ротовой жидкости, превосходящие аналогичные данные сывороточных проб.

В целом, при хроническом генерализованном пародонтите наши исследования отражают наибольшую выраженность повреждения тканей пародонтального комплекса у пациентов с А(II) группой крови.

Далее мы провели поиск корреляционных взаимосвязей между изученными показателями в ротовой жидкости и крови (таблица 8).

Таблица 8 – Корреляционный анализ при хроническом генерализованном пародонтите

Показатели	IgA к глиадину, кровь (1)	IgG к глиадину, кровь (1)	IgA к трансглутаминазе, кровь (1)	IgG к трансглутаминазе, кровь (1)
IgG к глиадину, р.ж. (2)		0,45**	-0,46**	
IgA к трансглутаминазе, р.ж. (2)		-0,41*		0,36*
IgA/IgG к глиадину, р.ж. (2)	-0,36*			
IgA/IgG к трансглутаминазе, р.ж. (2)			0,42**	
IgG к глиадину/IgG к трансглутаминазе, р.ж. (2)				-0,38*

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

Было обнаружены следующие положительные корреляционные взаимосвязи: средней силы – между содержанием в крови IgG к глиадину класса и IgG в ротовой жидкости ($r=0,45$; $p<0,01$), IgG к трансглутаминазе класса в крови и IgA к трансглутаминазе в ротовой жидкости ($r=0,36$; $p<0,01$), IgA к трансглутаминазе в крови и соотношением IgA к глиадину к классу IgG в ротовой жидкости ($r=0,42$; $p<0,01$); несколько отрицательных корреляционных связей средней степени меж-

ду содержанием IgA к трансглутаминазе класса в крови и антиглиадиновыми IgG-антителами ($r=-0,41$; $p<0,05$), IgA к трансглутаминазе в сыворотке и IgG к глиадину ($r=-0,46$; $p<0,01$), IgA к глиадину в крови и соотношением IgA к глиадину к классу IgG ($r=-0,36$; $p<0,05$), IgG к трансглутаминазе в крови и соотношением IgG к глиадину/IgG к трансглутаминазе в ротовой жидкости ($r=-0,38$; $p<0,05$).

Далее мы изучили в крови и ротовой жидкости присутствие антител к *Helicobacter pylori* и обнаружили, что антихеликобактерные антитела в крови имеются у 54% пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и у 46% здоровых респондентов.

Как у пациентов, так и у клинически здоровых лиц гемообразцы были распределены по групповой принадлежности крови (таблица 9).

Таблица 9 – Положительные тесты на антитела к *Helicobacter pylori* в крови обследованных лиц (%)

Группы обследованных	Фенотип группы крови			
	0(I)	A(II)	B(III)	AB(IV)
Клинически здоровые лица	45%	25%	22%	8%
Пациенты с ХГП	32%	48%	11%	9%

Положительные пробы в 32% случаев относились к пациентам с O(I) группой крови, в 48% случаев – лицам с носительством антигена A, в 11% – B-антигена и в 9% – к пациентам с AB(IV) группой крови.

Проведённое иммуноферментное тестирование здоровых респондентов на предмет антихеликобактерных иммуноглобулинов показало, что представители

«нулевой» группы крови имеют Н.р.(+) в 45%, А(II) – в 25%, В(III) – в 22% и АВ(IV) – в 8 % всех гемообразцов.

Интересные факты были обнаружены при исследовании ротовой жидкости на наличие антихеликобактерных антител. Среди всех обследованных с пародонтитом Н.р.(+) образцы были выявлены в ротовой жидкости лиц, имеющих А(II) группу крови по системе АВ0. Появление антител к *Helicobacter pylori* в ротовой полости в данном случае, возможно, связано с максимально демонстрируемыми молекулярными расстройствами соединительной ткани у представителей данной группы крови по сравнению с другими респондентами, способствующими увеличению проницаемости их гематосаливарного барьера.

Таким образом, в ходе проведённых исследований был найден комплекс, характеризующий патохимические основы хронического генерализованного пародонтита, подчёркивающий системность молекулярно-деструктивного поражения организма.

Выявленная ассоциированность результатов исследования с принадлежностью к определённой группе крови согласно системе АВ0, максимально выраженная у пациентов с А(II), оправдывает индивидуальный подход к изучению специфических иммунологических параметров ротовой жидкости, которые способны адекватно отражать как состояние тканей ротовой полости, так и общий статус организма в целом.

3.3. Метаболический профиль ротовой жидкости при хроническом генерализованном пародонтите

С целью выяснения особенностей клинико-молекулярных процессов при хроническом генерализованном пародонтите, мы провели исследование метаболического статуса ротовой жидкости, исследовав основные его показатели как у клинически здоровых лиц, так и пациентов с пародонтитом. При этом наиболее значимые изменения были обнаружены при исследовании активности ферментов в ротовой жидкости (таблица 10).

Таблица 10 – Показатели активности ферментов (Е/л) в ротовой жидкости

Показатели	Обследованные	M±m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
Амилаза	Здоровые	73942,02± 54038,65	2712,2 2	101,05	700093,1 0	1459,82 - 15018,1 7	1459,82 - 15018,1 7
	Пациенты	137165,12 ± 96909,68	19070, 68**	1029,4 5	990000,0 2	1542,61 - 38456,2 3	1542,61 - 38456,2 3
АЛАТ	Здоровые	75,06±5,5 7	10,38	0,26	71,35	3,69- 15,25	3,69- 15,25
	Пациенты	24,08±9,5 7	7,12*	2,32	92,72	2,95- 43,18	2,95- 43,18
АСАТ	Здоровые	320,17± 24,85	44,22	11,23	3290,36	14,96- 87,55	14,96- 87,55
	Пациенты	28,03±11, 07	11,48* *	0	115,20	7,77- 31,15	7,77- 31,15
Щелочная фосфатаза	Здоровые	17,03±7,5 3	6,62	0	102,03	4,25- 19,23	4,25- 19,23
	Пациенты	8,55±2,74	6,46	0	22,13	0,52- 18,08	0,52- 18,08

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

Что касается фермента амилазы, при пародонтите выявлено резкое повышение активности амилазы (+703%, $p < 0,01$) по сравнению с данными клинически

здоровых лиц в ротовой жидкости ($137165,12 \pm 96909,68$; Me $2712,22$ Е/л). В ротовой жидкости находится несколько изоформ фермента амилазы [Но К., Minamiga N., 1997], выполняющие основные функции фермента, в том числе участие в пищеварении. Обладая широкой субстратной специфичностью, амилаза гидролизует не только алиментарные, но и структурные полисахариды, что необходимо для поддержания антибактериального эффекта фермента [Петрович Ю.А., 2000], а состояние повышенной активности в ротовой жидкости, по-видимому, усиливает данный процесс.

Кроме того, многие исследователи [Леонтьев В.К. с соавт., 1992; Житьев М.Ю., Леонтьев В.К., 1997; McComb R. et al., 1979; Funk C., 2001] отмечают способность данного фермента прикрепляться к поверхности эмали зубов. Возможно, в условиях молекулярно-деструктивного процесса при пародонтите амилаза теряет эту способность, десорбируется и проявляет в результате такую высокую активность в ротовой жидкости.

При пародонтите мы также обнаружили снижение на 74% ($p < 0,01$) активности аспаратаминотрансферазы по сравнению с результатами клинически здоровых лиц ($320,1 \pm 24,85$; Me $44,22$ Е/л, рисунок 9).

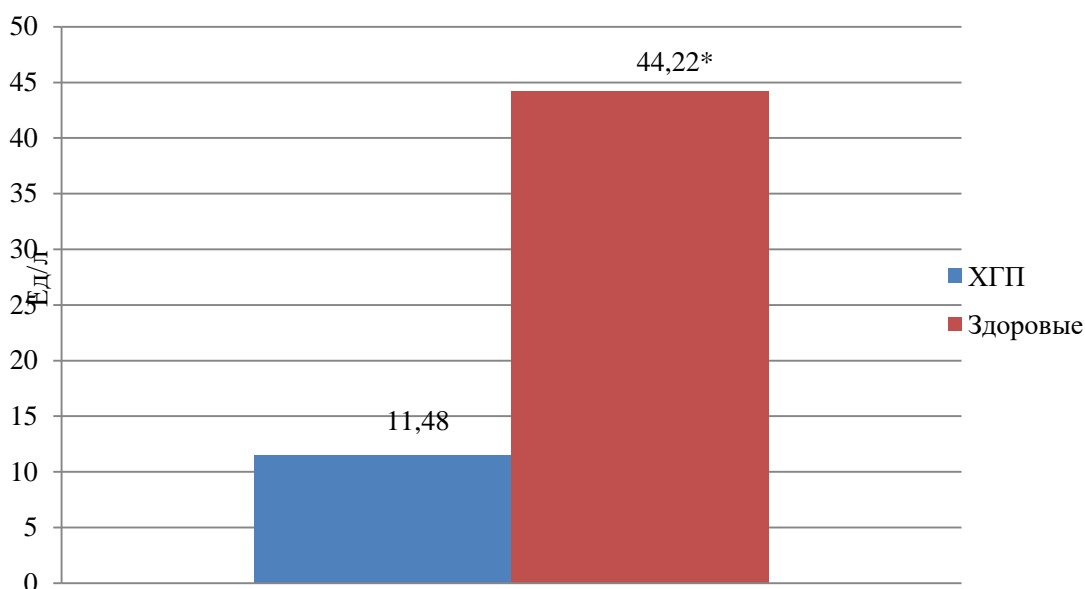


Рисунок 9 – Исследование активности фермента аспаратаминотрансферазы (Е/л) в ротовой жидкости, *- $p < 0,05$

Фермент АСАТ является участником процессов трансаминирования белков, а также компонентом малат-аспаратной челночной системы, которая обеспечивает бесперебойность окислительных процессов в митохондриях, связанных с образованием энергии. Такое падение активности этого фермента будет способствовать разобщению тканевого дыхания и процессов окислительного фосфорилирования, что в конечном итоге приведёт к снижению образования энергии и, как закономерный итог, к нарушению регенераторных процессов в тканях пародонта.

Что касается активности ещё одного участника обмена белков – аланинаминотрансферазы, при пародонтите в ротовой жидкости также обнаружено падение активности фермента на 31% (7,12 Е/л; $p < 0,05$) по сравнению с данными (Ме 10,38 Е/л) клинически здоровых лиц.

Это наглядно отражает снижение интенсивности процессов трансаминирования, в конечном итоге способствуя нарушению синтеза аминокислот и белков, входящих в состав слизистой оболочки тканей полости рта.

Известно, что метаболизм костной ткани, в том числе и ткани зуба, протекает с неотъемлемым его участником – ферментом щелочной фосфатазой [Торбенко В.П., Касавина Б.С., 1977; Подорожная Р.П. с соавт., 1998], катализирующей отщепление ортофосфата от органических соединений, тем самым создавая фонд неорганического фосфата, который, в свою очередь, необходим для процессов минерализации эмали.

При хроническом генерализованном пародонтите было обнаружено снижение активности данного фермента практически в 2 раза в отличие от здоровых респондентов: $8,55 \pm 2,74$ Е/л и $17,03 \pm 7,53$ Е/л соответственно, что может привести к деминерализации в эмали и усилению резорбтивных процессов в тканях пародонтального комплекса.

В свою очередь, резорбтивные явления находятся в противоположной зависимости от интенсивности минерализации тканей полости рта. Известно, что минерализующая способность слюны напрямую связана с содержанием кальция, причём в ионизированной форме [Larsen M.J., Richards A., 2001]. Кроме того, по-

казано, что данный макроэлемент участвует в процессах патологической минерализации, в частности, в образовании слюнных и других камней [Kielbassa A.M. et al., 2001]. В отличие от здоровых лиц, где содержание кальция по медиане составляло 1,39 ммоль/л, обнаружено, что при хроническом генерализованном пародонтите оно снижено на 20% (1,12 ммоль/л; $p < 0,05$) (таблица 11).

Таблица 11 – Показатели фофорно-кальциевого обмена в ротовой жидкости, ммоль/л

Показатели	Обследованные	Me	Q1 – Q3
Кальций	Здоровые	1,39	1,1–1,8
	Пациенты	1,12*	0,9–1,6
Фосфор	Здоровые	4,08	2,4–6,1
	Пациенты	2,12*	2,2–5,3

$p^* - < 0,05$; $** - p < 0,01$

Исследование связанного с кальцием другого макроэлемента – фосфора – показало, что при пародонтите снижение его содержания по медиане (2,12 ммоль/л) ещё более значительное: практически на 50% ($p < 0,05$) по сравнению с данными клинически здоровых лиц (4,08 ммоль/л). Подобные результаты могут свидетельствовать о нарушении деятельности фосфатной буферной системы ротовой жидкости, обязательным компонентом которой является фосфор, что в дальнейшем может способствовать сдвигу pH ротовой полости в кислую сторону, и далее к образованию мягкого зубного налёта вследствие преципитации муцина гликопротеинов и белков, служащих матрицей для микробных клеток, а также органических и минеральных соединений [Пилат Т.Л., 1984].

В целом, обнаруженное нами с помощью исследования ротовой жидкости преобладание катаболических процессов свидетельствует о глубоких деструктивных процессах в тканях полости рта при хроническом генерализованном пародонтите. При этом выявленный метаболический дисбаланс в ротовой жидкости патогенетически связан с происходящими воспалительно-деструктивными процессами в организме в целом.

3.4. Цитологический метод исследования слизистой оболочки полости рта

Цитоморфологическое исследование полости рта является очень важным, поскольку данные, описанные в цитограммах, могут дать ценную информацию о функциональном состоянии слизистой оболочки ротовой полости. Кроме того, объективно отражающее состояние тканей полости рта, цитологическое исследование позволяет практически неограниченно, как и исследование ротовой жидкости, использовать его в динамике для оценки эффективности проведения лечебных, а также профилактических мероприятий, поскольку оно практически атравматично для пациента и может быть выполнено в достаточно короткий срок. Таким образом, цитологическое исследование доступное, достоверное и информативное.

В первую очередь, из результатов, полученных в ходе исследования цитограмм мы получили важные сведения о степени зрелости клеточных элементов слизистой оболочки полости рта. Известно, что в многослойном плоском эпителии выделяют базальные, парабазальные, промежуточные и поверхностные клетки, присутствующие в цитограммах как клинически здоровых лиц, так и при хроническом генерализованном пародонтите:

1) базальные клетки – это достаточно мелкие округлые клетки с крупным круглым ядром и небольшим ободком базофильной цитоплазмы вокруг него;

- 2) клетки промежуточного слоя эпителия – это более крупные клетки овоидной формы, с довольно крупным ядром и относительно широким ободком слабо базофильной цитоплазмы;
- 3) поверхностные клетки – клетки самых наружных отделов эпителиального пласта с мелким компактным ядром и непрокрашенной цитоплазмой;
- 4) ороговевшие клетки, которые имеют вид чешуек, лишённых ядер, присутствующие в норме в незначительном количестве.

В цитограммах мазков-отпечатков десны обследованных нами клинически здоровых лиц преобладали клетки эпителия 3-го типа, иногда образующие пласты из множества клеток (рисунок 10).

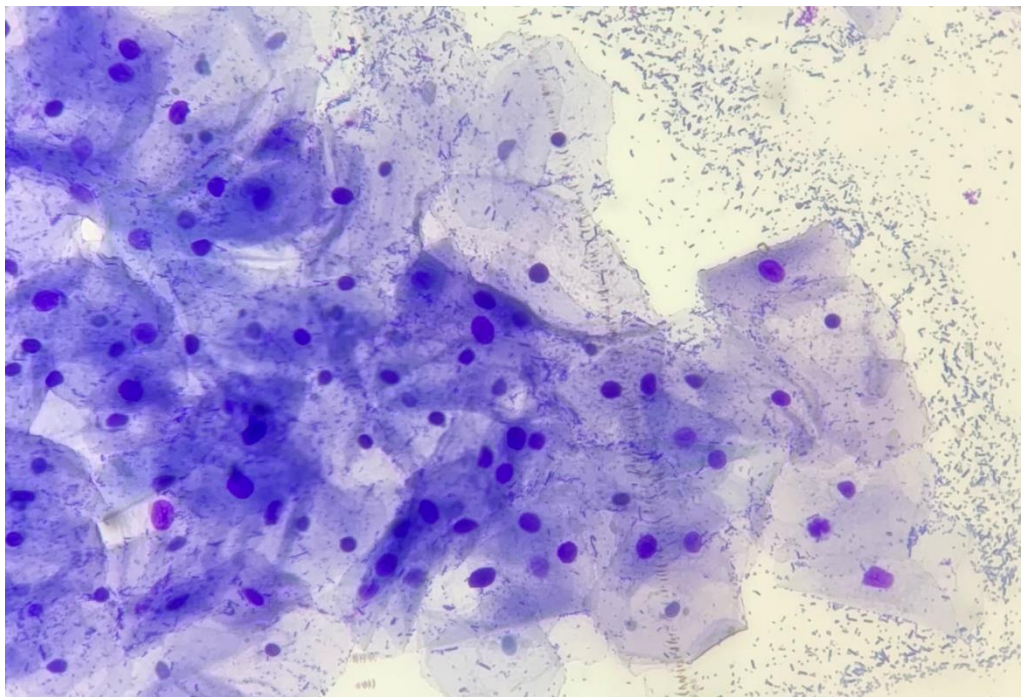


Рисунок 10 – Поверхностные клетки слизистой оболочки полости рта (ув.х400)

Лишь в небольшом количестве в отдельных полях зрения у клинически здоровых лиц обнаруживались сегментоядерные лейкоциты.

Напротив, у обследованных с пародонтитом мы увидели, что эпителий пародонтального кармана имеет признаки воспалительно-деструктивных изменений в тканях пародонта, а именно, явления дистрофии клеток, проявляющиеся в виде

десквамации пластов эпителия на фоне выраженных воспалительных изменений. Кроме того, важным компонентом цитогрaмм при пародонтите оказались сегментоядерные нейтрофилы (рисунок 11).

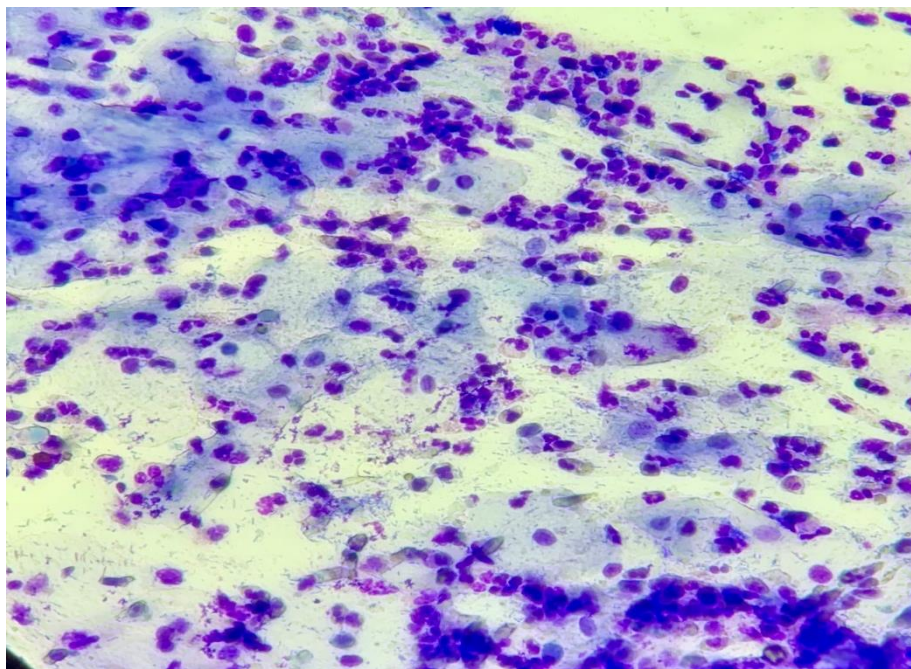


Рисунок 11 – Сегментоядерные нейтрофилы в мазке-отпечатке десны при хроническом генерализованном пародонтите (ув.х400)

Количество лейкоцитов возрастало параллельно нарастанию степени тяжести клинических проявлений патологического процесса, составляя в среднем $25 \pm 3,0$ клеток в поле зрения препарата. Кроме того, в цитогрaммах появлялись клетки, лишённые цитоплазмы – так называемые голоядерные клетки. Если количество их в динамике увеличивалось, это было свидетельством усиления в тканях пародонта молекулярно-деструктивных изменений.

Таким образом, характер изменения дифференцировки клеток, свойственный в норме слизистой оболочке полости рта, появление элементов воспаления указывали не только на локальные, но и системные расстройства, являясь следствием метаболических сдвигов, происходящих при хроническом генерализованном пародонтите.

Наряду с оценкой клеточного состава, в цитологических препаратах мы проанализировали также присутствие микроорганизмов и их качественный состав. Даже в ходе физиологической дифференцировки эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта любые экзогенные, а тем более эндогенные воздействия могут приводить к появлению на наружных слоях эпителия ротовой полости клеток, которые обладают высокоадгезивными свойствами при контакте с патогенной микрофлорой, что напрямую может повлиять на функционирование эпителия в качестве эффективного барьера.

Действительно, в цитограммах пациентов с пародонтитом на фоне большого количества клеток поверхностного слоя эпителия появились многочисленные микроорганизмы. Чаще всего они имели форму мелких базофильных гранул, реже палочек. Микробные комплексы располагались вне клеток, зачастую сливаясь и образуя бесформенные массы чёрного цвета, свидетельствующие о появлении у пациентов отложений зубного налёта.

При прогрессировании патологического процесса в цитопрепаратах встречались более строгие анаэробы – лептотрикссы (рисунок 12).

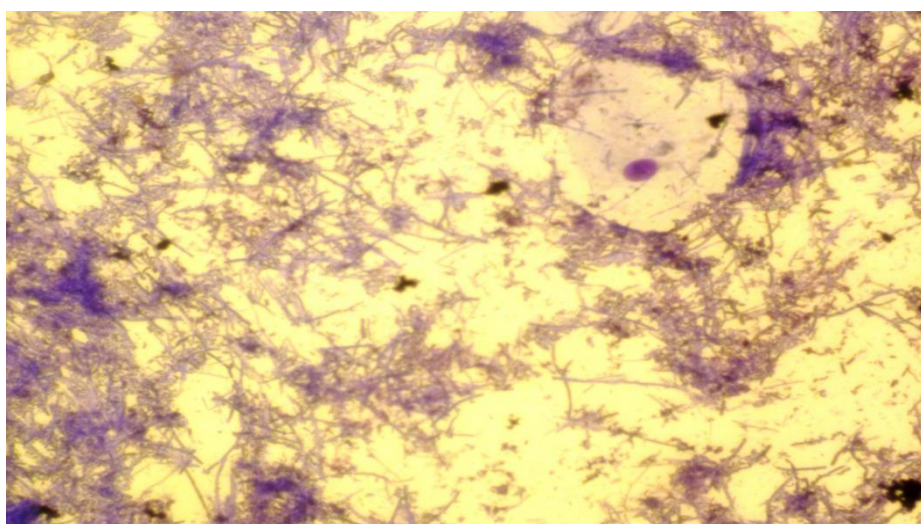


Рисунок 12 - Лептотрикссы в мазке-отпечатке десны при хроническом генерализованном пародонтите (ув.х400)

Микроорганизмы имели вид длинных нитей разной толщины с заостренными концами, расположенных в густых сплетениях. Это бактерии, которые могут ветвиться, как грибы, однако, в отличие от последних, спор не образуют. Лептотриксы содержат гликолитические ферменты, расщепляющие глюкозу с образованием молочной кислоты, способствующей сдвигу рН среды в кислую сторону и деминерализации эмали, усугубляющей клиническое течение молекулярно-деструктивного процесса.

При пародонтите цитологическая характеристика мазков-отпечатков с десны у некоторых пациентов сопровождалась появлением эпителиальных клеток с признаками цитопатологии, в частности, вакуолизацией цитоплазмы эпителиальных клеток и появлением многочисленных ороговевших чешуек плоского эпителия слизистой оболочки полости рта (рисунок 13).

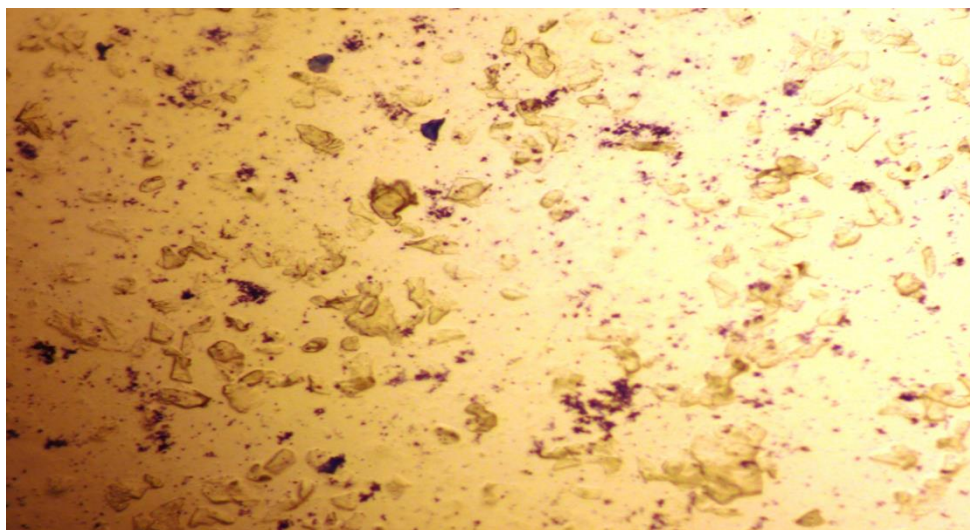


Рисунок 13 – Явление ороговения эпителия слизистой оболочки полости рта
(ув.х400)

Таким образом, нами было показано, что цитоморфологическое исследование слизистой оболочки ротовой полости может применяться в качестве метода объективной оценки хронического генерализованного пародонтита и являться способом повышения эффективности применяемых методов лечения патологического процесса.

ГЛАВА IV

ХАРАКТЕРИСТИКА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПОЛОСТИ РТА ПРИ ЛЕЙКОЗАХ

При острых и хронических лейкозах, находящихся на 4-5-м месте по летальности от заболеваний злокачественной природы, нарушения в слизистой оболочке полости рта часто возникают намного раньше появления симптомов основного патологического процесса [Гажва С. И., 2002; Wang Y. et al., 2014; Lim H. et al., 2014]. Единство эмбрионального источника происхождения кроветворной системы и соединительной ткани приводит к частому поражению полости рта у пациентов с гемобластозами в виде возникновения геморрагических, язвенно-некротических поражений и лейкоэмической инфильтрации, обуславливающих клиническую картину стоматитов, особенно при острых лейкозах [Токмакова С.И. с соавт., 2008].

Немаловажен тот факт, что слизистая оболочка полости рта чрезвычайно чувствительна к разрушающему действию токсичных для неё цитостатических препаратов [Люлякина Е.Г., 2014], широкое применение которых значительно повлияло на продолжительность и качество жизни пациентов с острыми лейкозами [Лаптева Е.С., 2000].

Кроме того, известно, что при лейкозах возникают нарушения гомеостаза [Irwin M. et al., 2013]. Функционирование тканевого гомеостаза, регулирование процессов пролиферации клеток и их апоптоза управляется многоуровневой энзиматической системой, в которой трансглутаминаза выступает основным критерием апоптоза [Engbergs-Vuijtenhuijs P., Buttafoco L., Poot A. A. et al., 2005]. Известно, что клеточный апоптоз коррелирует с повышенной экспрессией данного фермента [Borge L., Demignot S., Adolphe M., 1996].

Поскольку мукозальные клетки в связи с выполнением специфических функций интенсивно обновляются, трансглутаминаза может выступать основным показателем клеточного обновления слизистой оболочки ротовой полости. В связи с

этим мы провели исследование в ротовой жидкости биоиндикаторов, метаболически связанных с данным ферментом, таких, как антитела к трансклутаминазе и глиадину, предположив, что их оценка сможет предоставить дополнительную информацию о степени повреждения ротовой полости у пациентов с лейкозами.

4.1. Особенности стоматологического статуса пациентов с лейкозами

Особенности клинических проявлений стоматитов у пациентов с острыми и хроническими лейкозами позволили нам рассчитать процентное соотношение обследованных лиц, имеющих ту или иную степень альтеративных изменений полости рта в зависимости от направленности лейкоза (таблица 12):

Таблица 12 – Стоматиты I-III степени тяжести у пациентов с лейкозами

Стоматиты	ОМЛ	ОЛЛ	ХМЛ	ХЛЛ
I степень	70%	62%	68%	62%
II степень	11%	22%	12%	27%
III степень	12%	12%	10%	5%

Оказалось, что преобладающее число лиц как при острых, так и при хронических лейкозах имели I степень тяжести стоматита, далее по убыванию располагались пациенты с II и III их степенью, за исключением острого миелобластного лейкоза, при котором процент тяжелых воспалительных процессов был больше, чем среднетяжелых.

Что касается данных стоматологического статуса, у 54% обследованных была диагностирована кровоточивость дёсен, у 50% имела место болезненность в полости рта. Кроме того, были зарегистрированы достоверные изменения стоматологических индексов, свидетельствующие о низком уровне гигиены полости рта и развитии кариеса у пациентов, более выраженных при острых лейкозах, и

являющихся причиной возникновения хронических воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта:

- КПУ – в контрольной группе $6,77 \pm 1,01$; при остром лимфобластном лейкозе $16,62 \pm 1,72$ ($p < 0,05$), при остром миелобластном лейкозе – $12,54 \pm 1,68$ ($p < 0,05$); при хроническом лимфолейкозе – $17,65 \pm 2,54$ ($p < 0,05$), при хроническом миелолейкозе – $10,12 \pm 1,23$ ($p < 0,05$);
- гигиенический индекс Green-Vermillion: в контрольной группе – $1,51 \pm 0,05$; при остром лимфобластном лейкозе $2,62 \pm 0,18$ ($p < 0,05$); при остром миелобластном лейкозе $3,17 \pm 0,24$ ($p < 0,05$); при хроническом лимфолейкозе – $1,77 \pm 0,23$ ($p < 0,05$), при хроническом миелолейкозе $2,44 \pm 0,75$ ($p < 0,05$);
- индекс РВІ: в контрольной группе – $0,08 \pm 0,006$: при остром лимфобластном лейкозе $1,73 \pm 0,17$ ($p < 0,05$); при остром миелобластном лейкозе $2,43 \pm 0,26$ ($p < 0,05$); при хроническом лимфолейкозе $2,35 \pm 0,15$ ($p < 0,05$); при хроническом миелолейкозе $3,54 \pm 0,18$ ($p < 0,05$).

Однако в ходе клинического обследования оказалось, что около 10% лиц среди всех обследованных пациентов не предъявляли каких-либо жалоб со стороны ротовой полости, и при осмотре у них не было выявлено каких-либо клинических симптомов стоматита. При этом именно в этой подгруппе визуально были обнаружены такие признаки, как бледность и отёчность слизистой оболочки, сглаженность и атрофия языка, которые мы отнесли к стартовым критериям клинических симптомов поражения ротовой полости при лейкозах, и эти пациенты были выделены в отдельную группу – без проявлений стоматита.

4.2. Клинико-молекулярные особенности стоматитов у пациентов с лейкозами до проведения химиотерапии

Проведённые исследования ротовой жидкости пациентов с острыми лейкозами показали в слюваобразцах наличие антител класса иммуноглобулинов А к трансглутаминазе в количестве от 0 до $6,16$ Ед/мл (таблица 13).

Таблица 13 – IgA-антитела к транглутаминазе (Ед/мл) в ротовой жидкости при острых лейкозах

Степень стоматита	M±m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
Без стоматита	1,04±0,66	0	0	6,16	0 - 2,57	0 - 1,13
I степень	1,32±0,57	0,42	0	5,51	0 - 2,61	0 - 1,14
II степень	1,92±0,89	0	0	5,42	0 - 3,23	0 - 6,02
III степень	1,86±0,62	1,41	0,6	4,32	0,37- 3,30	1,17-1,71
Суммарный показатель	1,53±0,70	0,46	0,6	5,51	0,08 - 2,93	0,28 - 2,50

При этом наименьший уровень IgA-антител к транглутаминазе был зарегистрирован у обследованных без классических проявлений стоматита: 1,04±0,66 Ед/мл, а преобладающее их количество сопутствовало пациентам со стоматитом средней степени тяжести: 1,92±0,89 Ед/мл.

Пациенты с хроническими лейкозами демонстрировали иные процессы: с нарастанием выраженности клинических данных росло содержание IgA-антител к транглутаминазе в ротовой жидкости вплоть до максимальных цифр в 1,76±0,53 Ед/мл (медиана 2,5 Ед/мл) при тяжёлой степени стоматита (таблица 14).

Антитела к транглутаминазе IgG-класса при острых лейкозах в достоверно наименьшем количестве сопутствовали стоматиту III степени тяжести: 1,28±0,31 (1,16; p<0,05) Ед/мл, а в наибольшем – лёгкой степени тяжести: 9,99±1,51 Ед/мл.

Примечательно, что у обследованных без признаков стоматита также был обнаружен достаточно высокий уровень антител – 8,74±0,91 Ед/мл (рисунок 14). Кроме того, максимальные уровни IgG-антител к транглутаминазе в этих группах значительно превышали среднюю величину, увеличиваясь в 4 раза до 38,81 Ед/мл и в 2 раза до 23,01 Ед/мл соответственно (таблица 15).

Таблица 14 – IgA- антитела к транглутаминазе класса (Ед/мл) в ротовой жидкости при хронических лейкозах

Степень стоматита	M±m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
Без стоматита	1,32±0,59	0,20	0,10	4,00	0 - 2,70	0,15- 2,35
I степень	1,31±0,62	0,20	0	3,80	0 - 2,83	0 - 2,60
II степень	1,36±0,39	2,30	0	2,50	0,45 - 2,27	0,20 - 2,30
III степень	1,76±0,53	2,50	0	5,10	0,54 - 3,08	0,05 - 2,85
Суммарный показатель	1,43±0,53	1,32	0,77	3,85	0,24 - 2,72	0,10 - 2,52

Таблица 15 – IgG-антитела к транглутаминазе (Ед/мл) в ротовой жидкости при острых лейкозах

Степень стоматита	M±m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
Без стоматита	8,74±0,91	0,71	0,41	38,81	0 - 21,01	0,49 - 1,16
I степень	9,99±1,51	2,01	0,39	23,01	1,81- 18,01	1,12 - 21,59
II степень	2,95±0,64	3,02	0,57	6,21	1,43 - 4,46	1,15 - 3,48
III степень	1,28±0,31*	1,16	0,67	2,50	0,50 - 2,00	0,80 - 1,26
Суммарный показатель	5,74±0,43	1,72	0,51	17,7	0,92 - 11,41	0,89 - 6,88

*– $p < 0,05$

Подобный рост иммуноглобулинов G к транглутаминазе служит показателем выраженных альтеративных патологических процессов в полости рта.

Действительно, клинически при остром миелобластном лейкозе у пациентов наблюдались многочисленные участки язвенно-некротических поражений и крупные геморрагические элементы до $1,90 \pm 0,21$ см в диаметре.

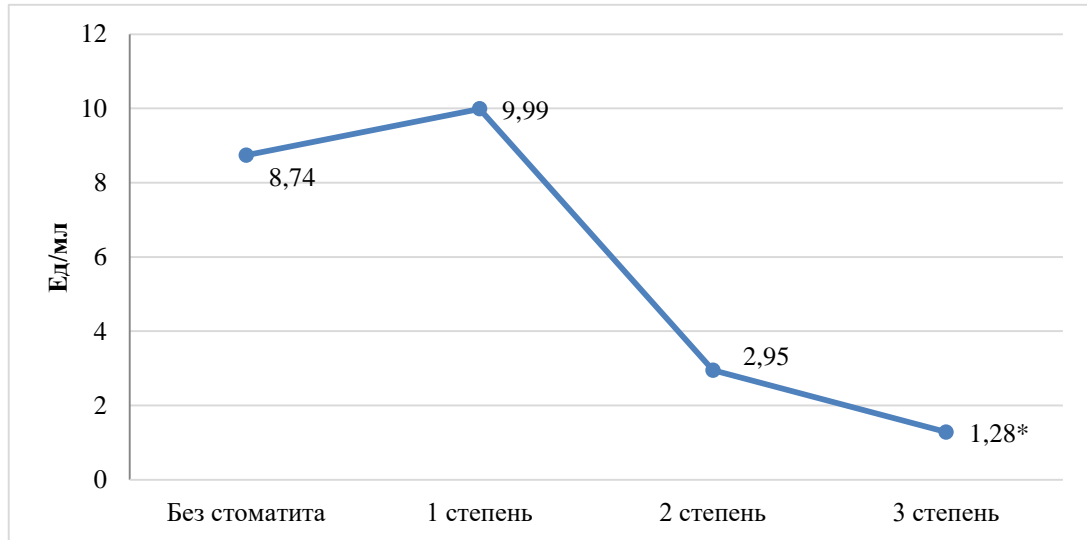


Рисунок 14 – Динамика изменений средних величин IgG к трансклутаминазе (Ед/мл) при острых лейкозах, * – $p < 0,05$

Хроническим видам лейкозов чаще сопутствовал гиперпластический синдром. Так, у 2/3 пациентов с хроническим лимфолейкозом было выявлена гиперплазия регионарных лимфатических узлов. Саливаобразцы пациентов с хроническими лейкозами при этом выделялись наименьшим уровнем IgG-антител к трансклутаминазе при тяжёлом стоматите – $0,36 \pm 0,02$ Ед/мл, и, наоборот, наибольшим при стоматите I степени тяжести, составляющим $2,45 \pm 0,43$ Ед/мл (таблица 16, рисунок 15).

Таблица 16 – IgG-антитела к трансклутаминазе (Ед/мл) в ротовой жидкости при хронических лейкозах

Степень стоматита	M±m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
Без стоматита	0,49±0,02	1,01	1,01	1,72	0 - 1,27	0 - 0,87
I степень	2,45±0,43	1,01	1,01	1,12	0 - 8,44	0 - 0,22
II степень	0,58±0,04	1,01	1,01	3,02	0 - 1,32	0 - 0,32
III степень	0,36±0,02	1,01	1,01	2,32	0 - 0,82	0 - 0,37
Суммарный показатель	0,96±0,04	1,01	1,01	2,47	0 - 2,96	0 - 0,44

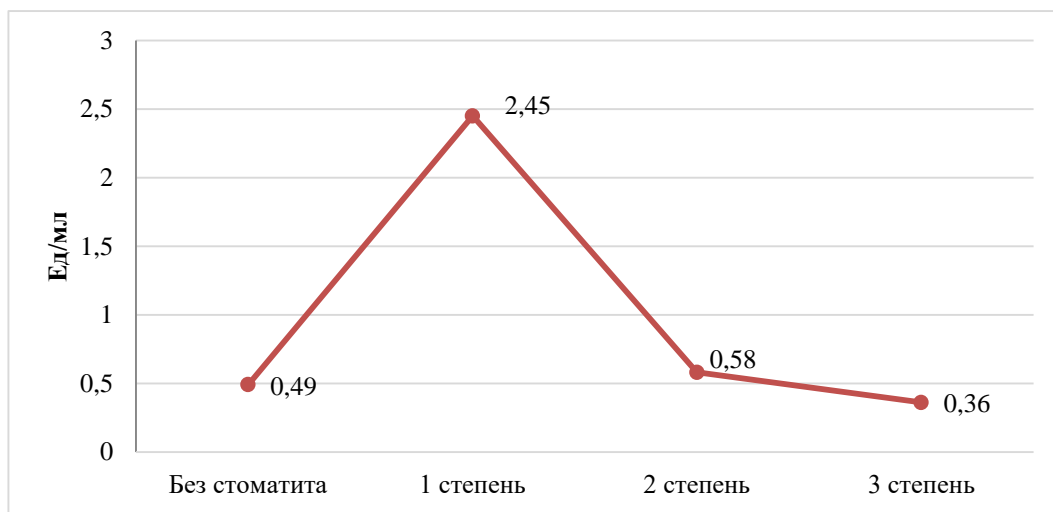


Рисунок 15 – Динамика изменений средних величин IgG к трансклутаминазе (Ед/мл) при хронических лейкозах

Относительно антиглиадиновых А-иммуноглобулинов было установлено, что количество их в ротовой жидкости при острых лейкозах находится в пределах 0,83 – 4,17 Ед/мл (таблица 17).

Таблица 17 – IgA-антитела к глиадину класса (Ед/мл) в ротовой жидкости при острых лейкозах

Степень стоматита	M±m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
Без стоматита	1,72±0,25	1,42	0,51	3,31	1,13 - 2,31	1,27 - 2,13
I степень	1,45±0,18**	1,43	0,35	2,61	0,98 - 1,88	1,17 - 1,68
II степень	2,36±0,36	2,25	0,81	5,11	1,48 - 3,21	1,71 - 2,31
III степень	3,26±0,85	2,81	1,71	5,71	1,31 - 5,18	2,36 - 3,68
Суммарный показатель	2,19±0,41	1,98	0,84	4,18	1,54 - 5,31	2,45 - 2,81

*– $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

Наибольшее количество антиглиадиновых антител класса А, составляющее $3,26 \pm 0,85$ Ед/мл (медиана 2,81 Ед/мл), было выявлено при стоматите III степени тяжести, развившегося на фоне острого лейкоза, а результат $1,45 \pm 0,18$ Ед/мл оказался достоверно наименьшим при лёгкой степени сопутствующего стоматита ($p < 0,01$).

Динамика содержания Ig А-антител к глиадину у пациентов с хроническими лейкозами (таблица 18) показала, что наименьшее их количество в ротовой жидкости имеет место в случае возникновения у пациентов стоматитов лёгкой степени – $0,16 \pm 0,03$ Ед/мл (медиана 0,51 Ед/мл).

Таблица 18 – IgA-антитела к глиадину класса (Ед/мл) в ротовой жидкости при хронических лейкозах

Степень стоматита	M±m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
Без стоматита	1,24±0,14	0,21	0	0	1,12 - 2,31	1,24 - 1,66
I степень	0,16±0,03	0,51	0	1,21	1,61 - 2,46	0 - 1,21
II степень	2,49±0,33	0,71	1,41	3,01	1,41 - 3,51	1,35 - 2,51
III степень	0,18±0,02	0,81	0	0	1,41 - 2,61	1,36 - 2,41
Суммарный показатель	1,01±0,09	0,56	0,66	0,76	1,68 - 2,43	1,39 - 1,54

При клинических данных стоматита II степени тяжести наблюдался рост их содержания до $2,49 \pm 0,33$ Ед/мл (медиана 0,71 Ед/мл), а затем резкое падение данных гликопротеинов до $0,18 \pm 0,02$ Ед/мл (медиана 0,80 Ед/мл) при тяжёлой степени повреждения слизистой оболочки полости рта. Это может способствовать снижению ответной реакции организма в условиях неэффективного взаимодействия Fab-фрагмента иммуноглобулинов IgA-класса с антигеном.

По данным наличия антиглиадиновых иммуноглобулинов класса G было отмечено, что они присутствуют в более низких количествах в отличие от IgA-антител к глиадину (таблица 19).

Таблица 19 – IgG-антитела к глиадину класса (Ед/мл) в ротовой жидкости при острых лейкозах

Степень стоматита	M±m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
Без стоматита	1,88±0,17	1,78	1,02	3,51	1,25 - 2,50	1,06 - 2,44
I степень	1,56±0,11	1,57	0,91	2,11	1,32 - 1,79	1,35 - 1,79
II степень	1,97±0,26*	1,94	0,91	3,97	1,35 - 2,59	1,37 - 2,22
III степень	1,92±0,32	1,96	1,08	2,71	1,16 - 2,69	1,62 - 2,26
Суммарный показатель	1,83±0,23	1,81	0,97	3,07	1,27 - 2,39	1,35 - 2,17

*– $p < 0,05$

У обследованных со среднетяжёлым стоматитом выявлено достоверно наибольшее содержание данных антител: $1,97 \pm 0,26$ Ед/мл (медиана 1,94 Ед/мл; $p < 0,05$), а наименьшее количество обнаружено у лиц со стоматитом I степени: $1,56 \pm 0,11$ (1,57) Ед/мл.

Отмечено, что цитотропные характеристики гликопротеинов G-класса позволяют выступать им в качестве медиаторов воспаления. В связи с этим, диапазоны колебаний содержания данных иммуноглобулинов в ротовой жидкости могут отражать любые иммунологические сдвиги, происходящие в организме.

При сочетании хронических форм лейкозов и стоматитов умеренной степени тяжести (таблица 20) содержание гликопротеинов класса IgG к глиадину было наиболее высоким: $3,41 \pm 0,21$ Ед/мл), как и в случае с острыми лейкозами, и наименьшим при тяжёлом стоматите ($1,11 \pm 0,09$ Ед/мл).

Таблица 20 – IgG-антитела к глиадину класса (Ед/мл) в ротовой жидкости при хронических лейкозах

Степень стоматита	M±m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
Без стоматита	1,13±0,15	1,02	1,02	4,01	1,13 - 4,51	0 - 2,55
I степень	2,31±0,31	1,02	1,02	2,01	2,11 - 3,41	1,11 - 2,11
II степень	3,41±0,21	1,02	1,02	1,02	1,31 - 2,21	0,31 - 2,01
III степень	1,11±0,09	1,02	1,02	2,01	1,41 - 2,11	0,21 - 3,01
Суммарный показатель	1,99±0,97	1,02	1,02	2,26	1,49 - 3,06	0,66 - 2,17

Таким образом, результаты полученных данных показали, что от степени тяжести воспалительно-деструктивного поражения слизистой оболочки полости рта и направленности лейкоза зависит содержание антител к трансклутаминазе и глиадину классов А и G, присутствующих в сливаобразцах пациентов с лейкозами.

Динамика общего уровня антител к трансклутаминазе у всех обследованных свидетельствует, что количество IgA-антител к трансклутаминазе в ротовой жидкости мало при отсутствии классических признаков стоматитов, затем увеличивается при воспалительных процессах умеренной степени, и далее падает при тяжёлых стоматитах.

Относительно IgG-антител к трансклутаминазе показано, что самый высокий их уровень наблюдается среди пациентов как без классических проявлений стоматита, так и лёгких формах стоматита. Вместе с тем, при нарастании клинических проявлений мукозита зафиксировано резкое падение данных иммуноглобулинов, особенно при стоматите тяжёлой степени.

Количество иммуноглобулинов А к белку глиадину значительно выше при диагностировании у пациентов поражений умеренной и тяжёлой степени в отличие от лиц, имеющих лёгкую степень повреждения слизистой полости рта.

Динамика IgG-антител к глиадину иная: низкий уровень их содержания в ротовой жидкости при лёгкой степени поражения на фоне более высокого и практически одинакового количества иммуноглобулинов у всех остальных обследованных.

Такие разнообразные данные, полученные при острых и хронических лейкозах, послужили поводом для дальнейших исследований маркеров воспалительно-деструктивных поражений после проведения пациентам химиотерапевтического лечения.

4.3. Особенности клинических проявлений и молекулярного состава ротовой жидкости при постхимиотерапевтических стоматитах

Анализ клинических особенностей после проведения полихимиотерапии выявил у пациентов подгруппы без классических проявлений стоматита значительные изменения клинических проявлений. Так, индекс КПУ составил $12,62 \pm 1,72$, индекс кровоточивости $2,43 \pm 0,26$, показатель гигиенического индекса $2,07 \pm 0,34$ ($p < 0,001$). Кроме того, у таких лиц появились отсутствовавшие ранее геморрагический и язвенно-некротический синдромы. Таким образом, у больных лейкозами, не имевших признаков стоматита до химиотерапии, в результате химиотерапевтического лечения возникал стоматит умеренной степени тяжести, минуя лёгкую.

В ротовой жидкости данных пациентов вследствие происходящих молекулярных нарушений произошло значительное увеличение IgA-антител к трансаминазе: в 4 раза при острых лейкозах (таблица 21) до $4,04 \pm 0,76$ Ед/мл ($p < 0,05$) и практически трёхкратное при хронических лейкозах (таблица 22) до $3,25 \pm 0,48$ Ед/мл ($p < 0,05$).

Таблица 21 – IgA-антитела к трансклутаминазе (Ед/мл) после химиотерапии острых лейкозов

Степень стоматита	M±m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
Без стоматита	4,04±0,76*	1,01	0	2,18	0 - 2,57	0 - 1,24
I степень	1,32±0,07*	0,42	0	5,52	0 - 2,61	0 - 1,14
II степень	2,36±0,36*	2,25	1,01	2,01	1,01 - 2,21	1,01 - 2,24
III степень	2,71±0,24	1,21	0,61	2,31	0,71 - 2,81	1,31 - 2,21
Суммарный показатель	2,58±0,48	1,21	0,41	2,91	0,43 - 2,35	0,58 - 1,69

* – p < 0,05

Таблица 22 – IgA-антитела к трансклутаминазе (Ед/мл) после химиотерапии хронических лейкозов

Степень стоматита	M±m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
Без стоматита	3,25±0,48*	0,31	0,21	1,01	0 - 1,01	0,21 - 1,01
I степень	2,21±0,51	0,21	0,51	0,71	0 - 2,32	0 - 2,22
II степень	2,37±0,42	2,12	1,01	2,31	1,01 - 2,31	1,11 - 2,31
III степень	1,91±0,51*	2,31	1,01	3,22	1,01 - 2,31	1,01 - 2,31
Суммарный показатель	2,44±0,47	1,23	0,68	1,81	0,28 - 1,98	0,58 - 1,96

* – p < 0,05

Кроме того, при хронических лейкозах наблюдалось достоверное падение IgA-антител к трансклутаминазе при тяжёлом стоматите после проведения химио-

терапии до наименьшего уровня в $1,91 \pm 0,51$ Ед/мл ($p < 0,05$), что отражает выраженное снижение интенсивности ответной реакции организма.

Относительно содержания гликопротеинов к трансклутаминазе G-класса при острых лейкозах (таблица 23), достоверно наибольший показатель зарегистрирован при наличии у обследованных признаков стоматита I степени тяжести: $9,99 \pm 0,21$ (2,01) Ед/мл; $p < 0,05$).

Таблица 23 – IgG-антитела к трансклутаминазе (Ед/мл) после химиотерапии острых лейкозов

Степень стоматита	M±m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
Без стоматита	$9,74 \pm 0,21$	0,92	0,51	4,81	0,91 - 7,22	0,91 - 2,56
I степень	$9,99 \pm 0,21$ *	2,01	0,51	5,21	2,01 - 5,21	2,01 - 8,71
II степень	$4,71 \pm 0,54$	2,01	0,58	4,01	2,43 - 3,51	2,15 - 3,31
III степень	$2,28 \pm 0,29$ *	1,21	0,71	2,31	0,71 - 2,11	0,71 - 2,31
Суммарный показатель	$6,68 \pm 0,69$	1,53	0,57	4,08	1,51 - 4,51	1,44 - 4,22

* – $p < 0,05$

При хронических формах лейкозов (таблица 24) достоверно наибольший уровень антиIgG к трансклутаминазе также был зафиксирован при лёгкой степени стоматита: $2,58 \pm 0,02$ (1,11) Ед/мл ($p < 0,05$).

Таблица 24 – IgG-антитела к трансклутаминазе (Ед/мл) после химиотерапии хронических лейкозов

Степень стоматита	M±m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
Без стоматита	0,57±0,04	1,01	0,71	1,11	0,71 - 1,21	0,71 - 1,11
I степень	2,58±0,02*	1,11	1,01	1,31	1,01 - 1,31	0,81 - 1,21
II степень	0,89±0,07*	1,01	1,21	2,01	1,01 - 1,11	0,71 - 0,91
III степень	0,56±0,04*	1,01	1,31	2,21	1,01 - 1,31	0,71 - 1,21
Суммарный показатель	1,15± 0,06	0,78	1,06	1,66	0,93 - 1,23	0,73 - 1,11

* – $p < 0,05$;

Примечательно, что у пациентов сохранялась та же тенденция, что и до проведения химиотерапевтического лечения, и напротив, было выявлено падение достаточно высокого содержания IgG-антител к трансклутаминазе до наименьшего их уровня при стоматите III степени тяжести.

Что касается антиглиадиновых гликопротеинов, то после проведения химиотерапии острых лейкозов оказалось, что наиболее высокое количество IgA-антител имеется в ротовой жидкости пациентов без классических проявлений стоматита: $7,72 \pm 0,25$ Ед/мл (таблица 25).

При лечении хронических форм лейкозов ротовая жидкость обогащалась иммуноглобулинами А к глиадину у пациентов со II степенью тяжести стоматита: $3,57 \pm 0,42$ Ед/мл ($p < 0,05$).

Примечательно, что аналогичная тенденция была обнаружена при анализе антиглиадиновых антител G-класса, где их достоверно наибольший уровень был свойственен также стоматиту средней степени, достигая при острых лейкозах (таблица 26) уровня $5,51 \pm 0,22$ Ед/мл ($p < 0,05$), и при хронических лейкозах (таблица 27) содержания $4,81 \pm 0,51$ Ед/мл ($p < 0,05$).

Таблица 25 – Антиглиадиновые антитела А-класса при острых лейкозах (Ед/мл)

Степень стоматита	M±m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
Без стоматита	7,72±0,25	2,71	5,51	3,31	2,11 - 3,31	3,25 - 2,11
I степень	3,35±0,16 *	1,54	2,61	3,61	2,31 - 2,44	3,15 - 3,66
II степень	5,36±0,34	1,24	3,74	5,11	3,51 - 3,21	3,71 - 2,31
III степень	4,34±0,86 *	3,81	2,61	3,71	2,31 - 3,24	3,33 - 4,66
Суммарный показатель	5,02±0,65	2,31	3,61	3,91	2,51 - 3,05	3,35 - 3,18

* – p < 0,05

Таблица 26 – Антиглиадиновые антитела G-класса при острых лейкозах (Ед/мл)

Степень стоматита	M±m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
Без стоматита	3,77±0,34*	1,54	1,01	2,51	2,25 - 3,24	2,06 - 3,44
I степень	2,35±0,21*	1,46	1,11	1,31	1,25 - 2,33	1,35 - 1,24
II степень	5,51±0,22*	2,84	1,01	4,51	3,24 - 2,35	1,24 - 2,35
III степень	3,92±0,12	2,96	1,07	3,71	2,16 - 2,71	2,62 - 2,46
Суммарный показатель	3,88±0,37	2,18	0,78	3,01	2,22 - 2,65	1,81 - 2,35

* – p < 0,05

Таблица 27 – Антиглиадиновые антитела G-класса при хронических лейкозах (Ед/мл)

Степень стоматита	M±m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
Без стоматита	4,13±0,12	1,01	1,11	3,01	3,23 - 5,51	1,01 - 3,33
I степень	3,41±0,71	1,21	1,31	1,51	3,41 - 3,81	3,31 - 3,71
II степень	4,81±0,51 *	1,31	1,01	2,01	3,31 - 3,41	4,31 - 4,71
III степень	3,11±0,11	1,01	1,01	1,11	2,51 - 2,71	3,01 - 3,31
Суммарный показатель	3,84±0,11	1,13	1,11	1,91	3,11 - 3,84	2,91 - 3,74

* – p<0,05

В целом, в результате действия химиопрепаратов в ротовой жидкости наименьшее количество антиглиадиновых антител при стоматите I степени резко увеличивалось при стоматите II степени и возникла разнонаправленная тенденция при стоматите III степени: наибольшее содержание IgA-антител и наименьшее – IgG-антител. Клинически на месте геморрагий у пациентов нередко появлялись язвенно-некротические элементы, особенно при остром лимфобластном лейкозе, а также росли проявления гиперпластического синдрома, наиболее выраженные при хроническом лимфолейкозе.

Изучение корреляционных взаимосвязей между полученными в ходе исследования показателями антител показало 4-кратное преобладание их числа при острых лейкозах в отличие от хронических (таблица 28).

Таблица 28 – Коэффициенты взаимозависимостей между антителами к глиадину (Гл) и трансглутаминазе (ТГ) при лейкозах до химиотерапии

Показатели	IgA к глиадину	IgG к глиадину	IgA к транс- глутаминазе	IgG к транс- глутаминазе
IgG к глиадину	0,44*(острые лейкозы)			0,36* (острые лейкозы)
IgA к трансглута- миназе	0,87* (острые лейкозы)	0,43*(хрон ические лейкозы)		0,82* (острые лейкозы)

*– $p < 0,05$

Положительные корреляционные взаимосвязи у пациентов с острыми лейкозами были следующими: между антителами к трансглутаминазе класса IgA и антителами к глиадину класса IgA и ($R=0,87$; $p<0,05$); между IgG-антителами к трансглутаминазе класса и одноимёнными антителами к глиадину ($r=0,36$; $p<0,05$), между антиглиадиновыми антителами ($r=0,43$; $p<0,05$). Среди обследованных пациентов с хроническими лейкозами обнаружена корреляционная взаимосвязь иммуноглобулинов класса IgA с антиглиадиновыми антителами IgG-класса ($r=0,44$; $p<0,05$); между иммуноглобулинами к трансглутаминазе класса IgA и класса IgG ($R=0,82$; $p<0,05$).

После применения химиотерапии острых лейкозов нами было отмечены следующие изменения: во-первых, исчезновение сильной корреляционной взаимосвязи между антителами А и G к трансглутаминазе (таблица 29).

Во-вторых, переход остальных взаимозависимостей из слабых в средней силы: между содержанием гликопротеинов А к глиадину и одноимённых антител к трансглутаминазе класса ($r=0,58$; $p<0,05$), между содержанием IgG-антител к глиадину и IgG-иммуноглобулинов к трансглутаминазе ($r=0,57$; $p<0,05$), между

содержанием в ротовой жидкости антител к глиадину класса IgA и класса IgG ($r=0,69$, $p<0,05$).

Таблица 29 – Коэффициенты взаимозависимостей между антителами к глиадину (Гл) и трансглутаминазе (ТГ) при лейкозах после химиотерапии

Показатели	IgA к глиадину	IgG к глиадину	IgA к транс- глутаминазе	IgG к транс- глутаминазе
IgG к глиадину	0,69*(острые лейкозы),			0,57*(острые лейкозы)
	0,89* (хро- нические лейкозы)			
IgA к трансглу- таминазе	0,58* (острые лейкозы)			

*– $p < 0,05$;

Подобные изменения отражают дезорганизацию между составными компонентами локальной защиты, и, как следствие, снижение потенциала иммунологической защиты организма в целом в результате химиотерапевтического лечения.

При хронических формах лейкозов после применения химиотерапии исчезла слабая корреляционная взаимосвязь между антителами класса А к трансглутаминазе и G к глиадину ($r=0,43$; $p<0,05$) и образовалась сильная корреляционная взаимозависимость между антителами А и G к глиадину ($R=0,89$; $p<0,05$).

Таким образом, клинически выраженные патологические изменения в органах полости рта при лейкозах, возникшие под влиянием химиотерапии, сопровождаются резким снижением локального мукозального иммунологического потенциала, способствуя глубоким нарушениям физиологического процесса новообразования эпителия слизистой оболочки полости рта.

4.4. Цитологическая характеристика эпителия полости рта при лейкозах

Познание цитоморфологических характеристик эпителия полости рта при стоматитах, сопутствующих лейкозам, необходимо для понимания как общего состояния больного, так и процессов, происходящих в динамике лечения подобных пациентов.

Среди обследованных пациентов с острым лейкозом выявлено, что в цитogramмах мазков-отпечатков слизистой оболочки полости рта количество эпителиальных клеток достигало 15-20 в поле зрения, а в препаратах при тяжелой степени стоматита, язвенно-некротических поражениях – до 50 в поле зрения. Это свидетельствует об усилении процесса десквамации эпителия слизистой оболочки полости рта, преобладании катаболических процессов, способствующих разрыхлению эпителиального пласта и распаду тканей.

В цитопрепаратах полости рта при язвенно-воспалительных процессах у пациентов с лейкозами обнаруживалось большое количество базальных и парабазальных клеток.

Кроме того, присутствовали микроорганизмы кокковидной или палочковидной формы, находящиеся не только внутри клеток эпителия, но и нередко в виде скоплений бактерий вне клеток (рисунок 16).

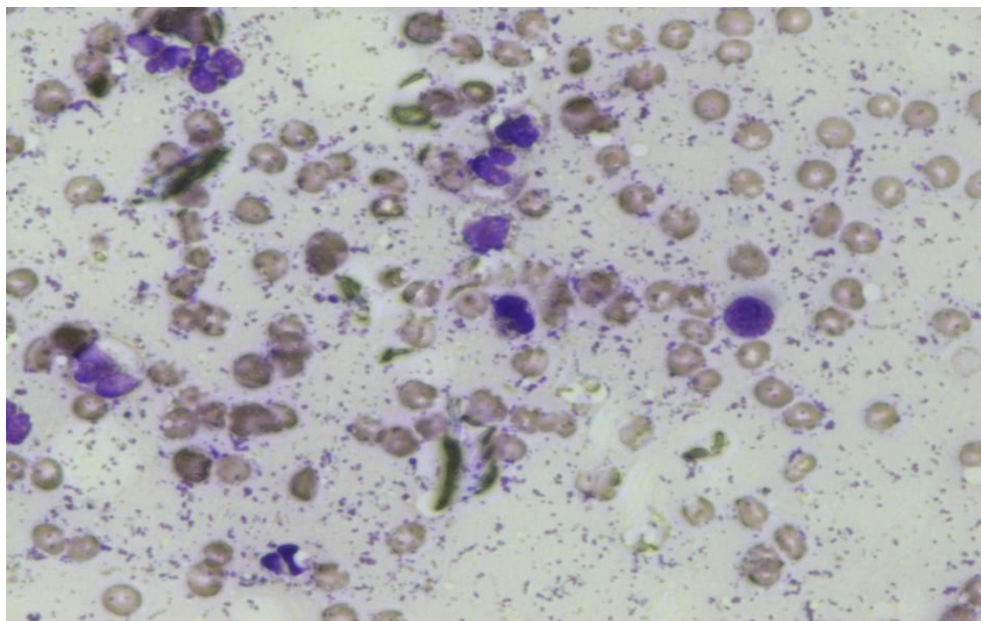


Рисунок 16 – Бактериальная флора в мазке-отпечатке пациента с III степенью стоматита (ув.х400)

Кроме того, в связи с накоплением в гиалоплазме сложных белков-рибонуклеопротеидов, в цитограммах увеличилось содержание эпителиальных клеток с отчётливой, базофильно окрашенной цитоплазмой.

При тяжёлой степени стоматита в препаратах обнаруживались эпителиальные клетки с признаками дистрофических изменений, в частности, с вакуолизацией цитоплазмы, реже – с деформированным, гиперхромным ядром. Иногда в цитограммах появлялись плоскоэпителиальные клетки с признаками далеко зашедшего некробиоза – вспененностью цитоплазмы, частичным либо полным лизисом ядра.

Кроме того, важнейшими компонентами цитограмм являлись сегментоядерные лейкоциты, появляющиеся в основном в мазках-отпечатках пациентов с III степенью тяжести стоматита (рисунок 17).

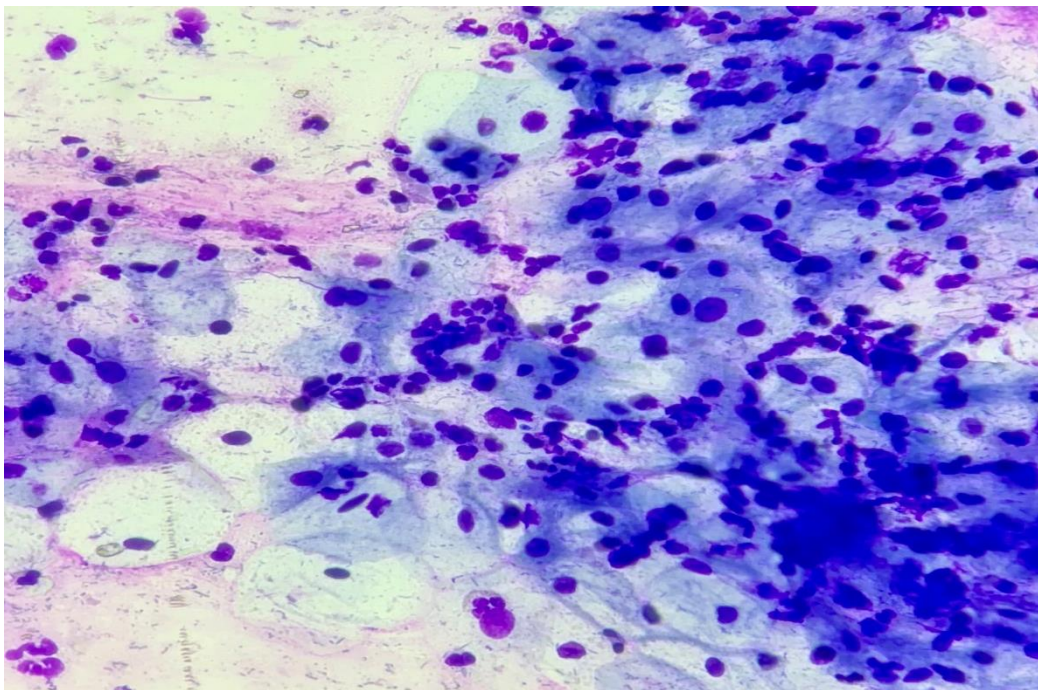


Рисунок 17 - Сегментоядерные лейкоциты в мазке-отпечатке пациента с III степенью стоматита (ув.х400)

Миграция лейкоцитов в ротовую полость стимулируется различными хемотаксическими веществами, из которых наиболее активными являются антигены микроорганизмов зубного и десневого налетов.

В мазках-отпечатках полости рта пациентов с II-III степенями стоматита были обнаружены актиномицеты, представляющие собой ветвящиеся бактерии палочковидной формы. По мере их роста они преобразуются в прямые или слегка изогнутые тонкие филаменты, приобретают кубовидные окончания. При этом бактерии остаются вместе и ветвятся, превращаясь в удлиненные цепи, иногда с разветвлениями, а цепи могут быстро разрушаться и фрагментироваться, вновь образуя палочки (рисунок 18).

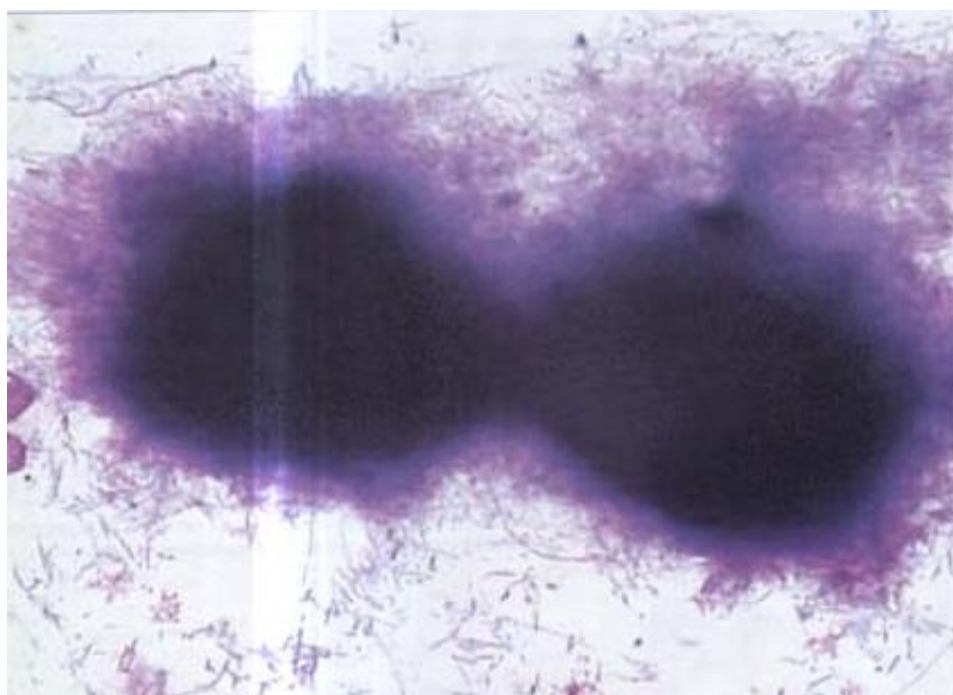


Рисунок 18 – Актиномицеты в мазке-отпечатке пациента со II степенью стоматита (ув.х400)

Характерная особенность актиномицетов – способность к формированию хорошо развитого мицелия. Кроме того, они являются строгими анаэробами, ферментируют углеводы с образованием кислых продуктов, обладают протеолитической активностью, подавляют активность сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов, оказывают токсическое действие на лимфоциты.

У пациентов с повреждениями полости рта умеренной и тяжёлой степени под воздействием активной химиотерапии наблюдалось вытеснение нормальной мик-

рофлоры условно-патогенными бактериями и быстрое размножение грибов рода *Candida* (рисунок 19).

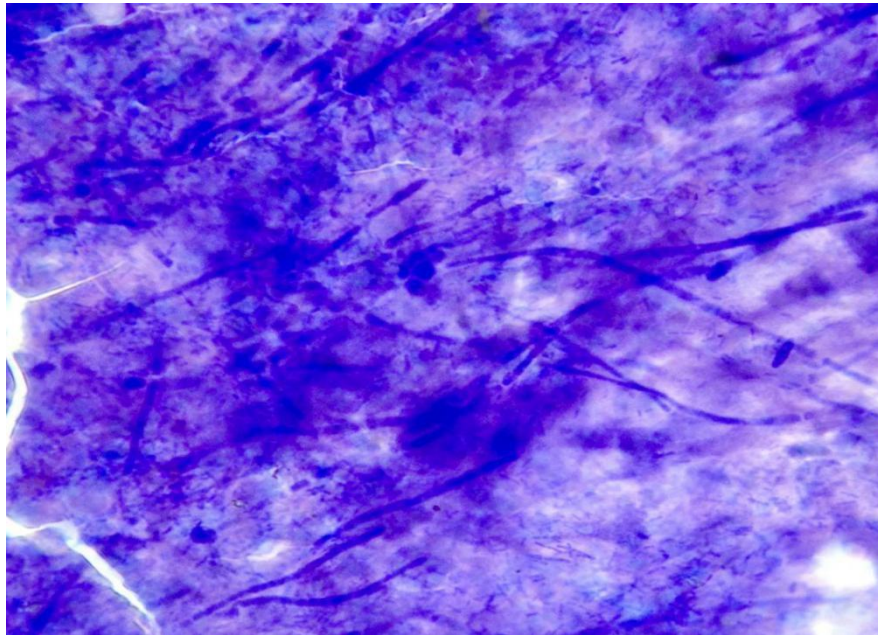


Рисунок 19 – Грибы рода *Candida* в цитогамме отпечатков слизистой оболочки полости рта пациента с III степенью стоматита (ув.х400)

Этот процесс соответствует IV степени выраженности дисбиотических процессов в полости рта по Хазановой В.В. (1996), облегчающих переход нормальной микрофлоры полости рта в вирулентное состояние, требующее адекватной терапии.

Таким образом, цитологическое исследование ротовой полости у больных с гематологическими заболеваниями позволяет оценить регенераторные возможности эпителиального пласта слизистой оболочки полости рта.

Поскольку центральными местными защитными системами организма выступают как слюна, так и эпителий ротовой полости [Marsh P.D. et al., 2016], определение в совокупности специфических метаболических параметров в ротовой жидкости у пациентов с лейкозами параллельно с цитологическим исследованием поможет определить и уточнить диагноз заболевания, позволит дополнить клиническую картину ранними маркерами целенаправленной диагностики, а также ценными морфологическими данными о состоянии эпителиального пласта и микробного пейзажа ротовой полости.

ГЛАВА V

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ИНДИКАТОРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ДЕСТРУКТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОДОНТОГЕННОЙ ФЛЕГМОНОЙ

Проблема острой одонтогенной инфекции является в настоящее время продолжает оставаться чрезвычайно актуальной в связи со склонностью заболевания к генерализованному распространению и неблагоприятному течению в отношении развития тяжёлых осложнений [Куонг В.В., Аветиков Д. С., Кравченко С. Б., 2014]. Кроме того, наблюдается рост гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей лица и шеи, который объясняется несколькими факторами: несвоевременной профилактикой и некачественным лечением осложнённой формы кариеса, изменением особенностей микрофлоры полости рта в сторону изменения её видового состава с увеличением количества вирулентных, устойчивых к антибиотикам, штаммов раневой микрофлоры [Бернадский Ю.И., 2000; Тимофеев А.А., 2002; Шаргородский А.Г., 2002; Царев В.Н., Ушаков Р.В., 2010]. Данные обстоятельства побуждают проводить в первую очередь те научные изыскания, которые будут способствовать не только составлению адекватного плана терапевтических, а также, в случае необходимости, хирургических мероприятий [Дурново Е.А. с соавт., 2012], но и алгоритмов диагностики на раннем этапе с помощью средств и методов, отражающих общее состояние пациентов, динамику репаративных процессов в ране, а также функциональные и косметические результаты лечения, определяющие качество жизни в условиях развёрнутой симптоматики молекулярно-деструктивного процесса.

В настоящее время доказана иммунокомплексная природа одонтогенных флегмон [Тер-Асатуров Г.П., 2005]. Одним из факторов генерализации воспалительного процесса при этом считается цитокиновый дисбаланс в крови, способствующий возникновению гнойно-воспалительных осложнений.

Известно, что различные компоненты крови попадают в слюну с использованием внутриклеточных механизмов пассивной диффузии, активного транспорта или путем ультрафильтрации между клеточными соединениями. При этом важно идентифицировать в ротовой жидкости те биомаркеры крови, концентрация которых будет коррелировать с уровнем их в ротовой жидкости [Nishimoto N., 2010; Jinno T, Kawano S, Maruse Y, et al., 2015]. Оказалось, что к числу таких индикаторов при воспалительном состоянии принадлежат цитокины.

В этом отношении велика роль таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкины 6 и 8, способствующие миграции в возникший очаг воспаления нейтрофилов, а также образующихся из моноцитов макрофагов, индуцируя в них фагоцитоз, бактерицидные процессы, формирующие впоследствии иммунный ответ организма на внедрение и активацию антигена. Однако, несмотря на локальную деятельность естественных киллеров, в любой момент может произойти генерализация дисфункционального состояния органов вследствие избыточной продукции цитокинов [Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008; Малышев М.Е., Лобейко В.В., Иорданишвили А.К., 2015].

В связи с этим любые изменения содержания интерлейкинов слюны при различных заболеваниях полости рта могут считаться важными диагностическими показателями, отражающими развитие воспалительного процесса в организме в целом. Однако, в литературе нет данных о прогностической ценности определения цитокинового профиля ротовой жидкости как у пациентов с одонтогенными флегмонами, так и у клинически здоровых лиц при различных группах крови по системе АВ0, оценивающих генетическую предрасположенность к развитию воспалительных процессов в оральных средах.

5.1. Цитокиновый профиль ротовой жидкости клинически здоровых лиц

Мы определили в слюваобразцах клинически здоровых лиц содержание провоспалительных цитокинов, предварительно изучив секреторный статус обследуемых [Селезнева И.А., Гильмиярова Ф.Н., Кузьмичёва В.И. с соавт., 2019].

Секреторство или выделительство определяется присутствием во всех биологических жидкостях агглютиногенов системы АВ0 их титром, определяя групповую принадлежность и являясь наследуемым по аутосомно-доминантному типу признаком [Лесовой В.Н., Аркатов А.В., Книгавко А.В., 2007].

Примечательно, что 85% людей в популяции являются секреторами, поскольку все их биологические жидкости выделяют А- и В-антигены. В противоположном случае обследуемые называются невыделителями [Лесовой В.Н., Аркатов А.В., Книгавко А.В., 2007]. При этом они имеют неактивные формы фермента фукозилтрансферазы, меньшее количество фукозилированных производных и более высокое содержание сиалированных молекул, что и обуславливает отличия состава гликанов секреторов и несекреторов [Thomsson K.A. et al., 2005; Albertolle M.E. et al., 2015].

В ходе проведённого нами исследования секреторного статуса здоровых респондентов установлено, что 42,5% имеют 0(I) группу крови, 31,5% – А(II), 16,5% – В (III) и 9,5% – АВ(IV) группу крови. Количество лиц, не секретирующих антигены А и В, составило 55,9%, а секретирующих 44,1% обследованных.

Из числа несекреторов 42,5% лиц имело 0(I) группу крови; а отсутствие антигенов А и В у лиц с «ненулевой» группой крови отмечалось у 13,4% обследуемых, причем 9% из них имели В(III) группу крови [Селезнева И.А., Гильмиярова Ф.Н., Кузьмичёва В.И. с соавт., 2019].

У 27% обнаружено наличие антигена А в ротовой жидкости, у 7,6% – антигена В, а у 9,5% лиц обнаружена секреция обоих антигенов (рисунок 20).

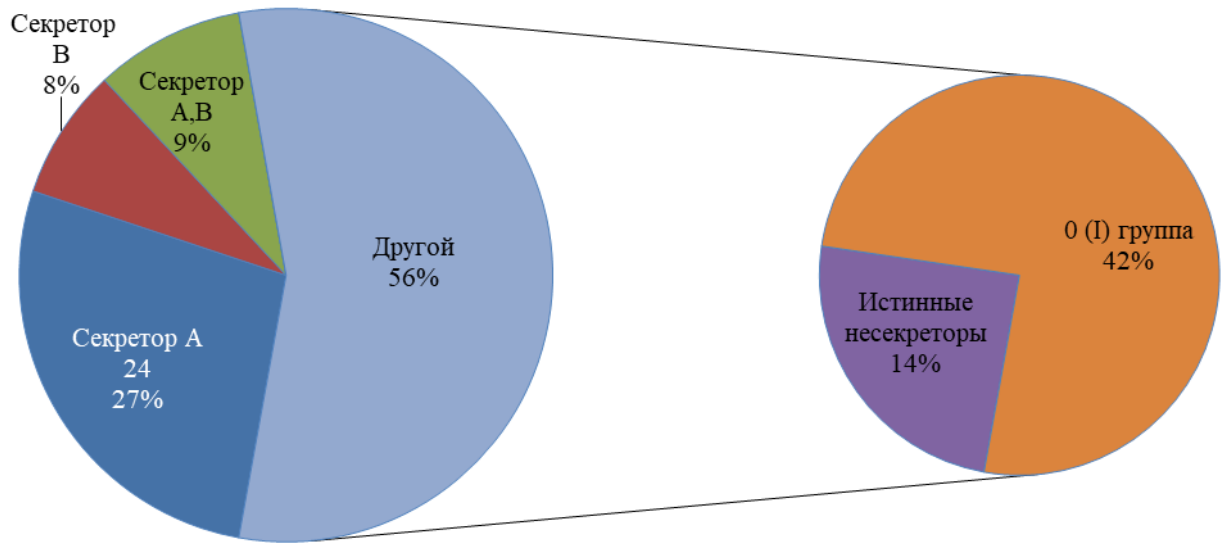


Рисунок 20 – Статус секреторов и несекреторов клинически здоровых лиц по антигенному составу ротовой жидкости

Известно, что от гликопротеинового состава ротовой жидкости зависит уровень секреторного IgA и активность системы комплемента, а значит и стабильность организма по отношению к инфекциям бактериальной или вирусной природы [D'Adamo P., Kelly G.S., 2001; Gunput S.T. et al., 2016]. Поэтому определение гликома ротовой жидкости пациента как индивидуального параметра конкретного индивида поможет создать качественно новый персонализированный подход в доклинической диагностике и разработать профилактические мероприятия в отношении воспалительно-деструктивных заболеваний [Селезнева И.А., Гильмиярова Ф.Н., Кузьмичёва В.И. с соавт., 2019].

Далее, используя градацию по секреторному статусу, мы проанализировали у клинически здоровых лиц предрасположенность к альтеративным процессам в оральных средах, исследовав содержание интерлейкина-6 – провоспалительного цитокина, потенциально полезного маркера для понимания патогенеза, прогнозирования и диагностики инфекционного, травматического, аутоиммунного повреждения тканей, а также для оценки эффективности соответствующей терапии

[Шаленкова М.А. с соавт., 2014; Negert K. N., 2015; Mozaffari H., Sharifi R., Sadeghi, M., 2018].

Иммунные клетки, эндотелиоциты, эпителиоциты, фибробласты являются потенциальными производителями интерлейкина-6. Локализованные альтеративные процессы могут сопровождаться повышением уровня этого цитокина как в крови, так и в биологических субстратах зоны поражения, в том числе в полости рта. Так, имеются данные о росте содержания интерлейкина-6 в слюне при хроническом генерализованном периодонтите, красном плоском лишае слизистой оболочки полости рта, и, напротив, отсутствие его при гингивите и афтозном стоматите.

В целом немногочисленные литературные данные в отношении ассоциации концентрации интерлейкина-6 в крови, слюне и десневой жидкости при патологии периодонта и слизистой оболочки полости рта достаточно разноречивы [Перова Н. Ю., Виниченко Е. Л., Бондаренко Н. А., 2015; Boras V. V. et al., 2006; Boronat-Catalá M. et al., 2014].

Уровень интерлейкина-6 в ротовой жидкости здоровых респондентов (таблица 30) колеблется от 0 до 6,53 пг/мл, в среднем составляя 0,41 (1,14±0,24) пг/мл.

Таблица 30 – Содержание интерлейкина-6 в ротовой жидкости клинически здоровых лиц, пг/мл

Группы крови	M±m	Me	Min	Max	95% CI
O(I)	1,19±0,49	0,21	0	6,53	0 - 0,65
A(II)	0,99±0,37	0,46	0	4,67	0,23-1,77
B(III)	1,51±0,5	0,64	0,08	5,14	0,19-2,63
AB(IV)	0,43±0,19	0,49	0	0,76	0,18-1,04
Генеральная совокупность	1,14±0,24	0,41	0	6,53	0,19-0,70

У здоровых респондентов с В(III) было выявлено наибольшее количество данного цитокина: 0,64 (1,51±0,5) пг/мл. Известно, что интерлейкин-6 является цитокином с широким спектром функций, производство которого стимулируется инородными телами, включая бактерии, эндотоксин и частицы пыли. Во время воспалительных реакций, которые вызваны травмой, стрессом и инфекцией, а также при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит и болезнь Крона обычно наблюдается повышение его экспрессии как часть иммунного ответа организма [Kim W., An H., Kim J., Gwon M., Gu H., Lee S. et al., 2017].

Интерлейкин-6 играет важную роль в возникновении и развитии клеточной дифференцировки. Кроме того, он побуждает организм вырабатывать С-реактивный белок и фибриноген во время развития воспалительных процессов и может способствовать тромбозу в связи с этим. Обнаружено, что интерлейкин-6 оказывает эффект хемотаксиса на многие клетки во время воспалительных реакций, включая нейтральные лимфоциты и мононуклеарные макрофаги [Luo Q., Ma X., Wahl S., Bieker J., Crossley M., Montaner L., 2004].

По-видимому, лица с В(III) группой крови в силу генетических особенностей предрасположены к более выраженному воспалительному процессу как в слизистой оболочке ротовой полости, так и организме в целом.

В отличие от них, лица с О(I) группой крови имеют наименьшее значение интерлейкина-6: 0,21 (1,19±0,49) пг/мл, что, возможно, предрасполагает к минимально выраженным воспалительным реакциям и адекватному ответу на проводимую противовоспалительную терапию [Селезнева И.А., Гильмиярова Ф.Н., Бородина И.А. с соавт., 2020].

При определении интерлейкина-8 в ротовой жидкости клинически здоровых лиц было выявлено, что размах его содержания более значительный: от 7,04 до 424,32 пг/мл, составляя в среднем 127,57 (158,12±20,4) пг/мл.

И вновь у носителей антигена В было обнаружено достоверно наибольшее его содержание: 218,51 пг/мл ($p < 0,05$) (таблица 31).

Таблица 31 – Содержание интерлейкина-8 в ротовой жидкости клинически здоровых лиц, пг/мл

Группы крови	M±m	Me	Min	Max	95% CI
0(I)	119,09±29,87	78,56	7,04	420,09	28,05-155,91
A(II)	127,86±31,14	66,05	9,04	395,47	33,07-233,60
B(III)	257,86±45,07*	218,51	15,17	417,83	132,12-408,44
AB(IV)	172,92±85,64	110,64	46,08	424,32	99,64-445,48
Генеральная совокупность	158,12±20,4	127,57	7,04	424,32	63,32-169,73

* - $p < 0,05$

Интерлейкин-8 является мощным медиатором воспаления и создания градиента движения для хемотаксиса фагоцитирующих клеток [Фурманова Е.А., Нагаева Т.А., Балашева И.И., Пономарева Д.А., Басарева Н.И., 2014]. В связи с этим, можно предположить, что у лиц с принадлежностью к В (III) группе крови по сравнению с представителями других групп крови имеются генетические предпосылки, позволяющие иммунным клеткам, в частности, нейтрофилам, эффективнее осуществлять хемотаксис и далее фагоцитирование микроорганизмов, повышая при этом продукцию активных форм кислорода и протеолитических ферментов [Noh M. et al., 2013].

У лиц с 0(I) группой крови, как и в случае с интерлейкином-6, установлена та же тенденция в отношении интерлейкина-8, содержание которого оказалось у них наименьшим: 78,56 (119,09±29,87) пг/мл. Вероятно, это может свидетельствовать о других механизмах иммунного ответа в плане разрешения воспалительных реакций в условиях сниженного рекрутирования нейтрофилов.

Таким образом, неинвазивными индикаторами риска развития воспалительных процессов в организме могут выступать провоспалительные цитокины, при этом выявлена ассоциативная связь между их уровнем в ротовой жидкости клинически здоровых лиц и эндогенным генетическим маркером – принадлежностью

к определённой группе крови по системе АВ0. У лиц с В(III) группой крови увеличение на 32,5% содержания интерлейкина-6 и на 63,1% содержания интерлейкина-8 по сравнению с аналогичными данными лиц с 0(I), А(II), АВ(IV) групп крови может быть предпосылкой к наибольшей выраженности воспалительного процесса.

5.2. Молекулярные маркеры воспалительно-деструктивных процессов в ротовой жидкости пациентов с одонтогенными флегмонами

Что касается пациентов с одонтогенной флегмоной, мы также распределили их в связи с группами крови по системе АВ0. При этом было выявлено следующее соотношение: лиц с 0(I) – 25%, с А(II) – 50%, с В(III) – 15,5%, с АВ(IV) – 9,5%, что свидетельствует о преобладании пациентов с носительством антигена А (рисунок 21).

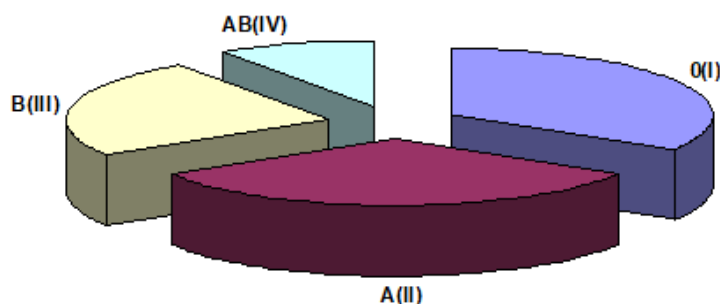


Рисунок 21 – Соотношение пациентов с разными группами крови системы АВ0 при одонтогенной флегмоне (%)

Далее мы оценили цитокиновый профиль ротовой жидкости при одонтогенной флегмоне в зависимости от антигенов АВ0-системы, проведя сравнительный анализ с аналогичными данными клинически здоровых лиц.

Исследование содержания интерлейкина-6 в ротовой жидкости больных с одонтогенными флегмонами показало, что уровень данного цитокина составляет в среднем $6,99 \pm 1,71$ (3,79) пг/мл, значительно превышая данные клинически здоро-

вых лиц ($1,14 \pm 0,24$ (0,41) пг/мл). Напротив, содержание интерлейкина-8 – было в 5 раз ниже у пациентов с одонтогенной флегмоной по сравнению с данными клинически здоровых лиц: $34,07 \pm 5,97$ (34,05) и $158,12 \pm 20,4$ (127,57) пг/мл соответственно. Вместе с тем, у пациентов с В(III) группой крови, как и у клинически здоровых лиц, установлен наиболее высокий уровень данного цитокина, что подтверждает предположение о наиболее выраженной ответной реакции пациентов с принадлежностью к В(III) группе крови в ответ на активизацию вирулентной микрофлоры при молекулярно-деструктивном поражении с возможным развитием системного воспалительного процесса в организме.

Интересно, что наименьшие значения обоих провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости наблюдались у пациентов со А(II) группой крови: содержание интерлейкина-6 – 7,89 пг/мл, интерлейкина-8 – 36,86 пг/мл ($p < 0,05$). Это может отражать снижение иммунологической активности провоспалительных цитокинов, в частности, интерлейкина-6, включающего дифференцировку В-клеток и стимуляцию секреции иммуноглобулина G, дифференцировку и рост Т-клеток, дифференцировку цитотоксических Т-клеток [Hibi M., Nakajima K., Hirano T., 1996], и, в связи с этим, свидетельствует о недостаточно выраженной иммунной защите организма.

Для более детального рассмотрения спектра воспалительных процессов, происходящих в полости рта, мы изучили саливадиагностический цитокиновый профиль пациентов с одонтогенными флегмонами в динамике, на 1-е, 3-и, 5-е сутки медикаментозной терапии [Селезнева И.А., Гильмиярова Ф.Н., Бородина И.А., 2020].

Динамическое исследование содержания интерлейкина-6 (таблица 32) показало достоверное повышение на 3-и сутки от начала лечения до $8,93 \pm 2,57$ (8,81) пг/мл ($p < 0,05$), что может способствовать повреждению тканей ротовой полости вследствие развития аутоиммунной реакции.

Таблица 32 – Содержание интерлейкина-6 (пг/мл) в ротовой жидкости больных с одонтогенными флегмонами в динамике стандартной терапии

Периоды те- рапии	M±m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
1-е сутки	7,17±2,61	1,72	0,06	18,53	1,25-17,71	1,25-15,46
3-и сутки	8,93±2,57	8,81*	1,13	18,26	1,65-17,19	3,79-12,77
5-е сутки	0,39±0,11	0,39	0,28	0,51	1,05-1,83	0,28-0,51
Генеральная совокупность	6,99±1,71	3,79	0,06	18,53	1,24-12,74	1,22-13,21

*– $p < 0,05$

Затем, на 5-е сутки лечения, происходило резкое падение уровня данного цитокина до $0,39 \pm 0,11$ (0,39) пг/мл, свидетельствуя практически об отсутствии ответной реакции организма.

Анализ содержания интерлейкина-8 в динамике показал практически 3-х-кратное снижение на 3-и сутки терапии до $12,28 \pm 3,17$ (13,98) пг/мл по сравнению с уровнем $44,58 \pm 6,95$ (37,31) пг/мл, отмеченным в 1-е сутки (таблица 33).

Таблица 33 – Содержание интерлейкина-8 (пг/мл) в ротовой жидкости больных с одонтогенными флегмонами в динамике стандартной терапии

Периоды те- рапии	M±m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
1-е сутки	44,58±6,95	37,31	23,23	90,00	33,07-64,12	34,72-46,99
3-и сутки	12,28±3,17	13,98	6,14	16,73	1,37-25,94	8,09-16,04
5-е сутки	19,48±7,04	19,47	12,43	26,52	70,01-108,96	12,43-26,52
Генеральная совокупность	34,07±5,97	34,05	6,14	90,00	16,44-38,67	16,73-38,18

Такое падение интерлейкина-8 в этот период может способствовать росту бактериальных осложнений из-за угнетения хемотаксиса нейтрофилов в очаг воспаления в ротовой полости [Лобейко В.В., Иорданишвили А.К., Малышев М.Е., 2015; Kagami H. et al, 2000].

Однако далее, на 5-е сутки, вновь происходил подъем уровня интерлейкина-8 на 50%, составляя в среднем 19,47 пг/мл. Основная функция интерлейкина-8 – стимуляция миграции таких клеток, как нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты, эозинофилы. Кроме того, этот цитокин повышает экспрессию молекул адгезии на поверхности мигрирующих клеток, а также препятствует альтерации эндотелиальных клеток вследствие угнетения адгезии к ним нейтрофилов, стимулированной другими участниками воспалительного процесса [Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008].

Кроме того, в литературе есть данные, что экспрессия интерлейкина-8 в слюне указывает на прогрессирование заболеваний пародонта [Ertugrul A., Sahin H., Dikilitas A., Alpaslan N., Vozoglan A., 2013]. Так называемые потенциальные пародонтальные биомаркеры, входящие в состав слюны, хорошо исследованы, однако, пародонтальный диагностический инструмент выявления начала и прогрессирования поражения соединительной ткани при одонтогенных флегмонах, мониторинга ответа на терапию или измерения степени восприимчивости к будущему прогрессированию процесса пока ещё не изучен.

В связи с этим нами было проанализировано содержание антител к трансглутаминазе обоих классов в динамике проведения медикаментозной терапии одонтогенных флегмон (таблицы 34,35).

Таблица 34 – IgA-антитела к транглутаминазе (Ед/мл) при одонтогенных флегмонах

Периоды терапии	M±m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
1-е сутки	1,85±0,26	1,74	0,60	3,32	1,11-2,91	1,32-2,89
3-и сутки	2,13±0,44	1,52	0,58	4,28	0,93-3,51	0,98-3,26
5-е сутки	1,29±0,62	1,59	0,09	2,16	1,37-3,94	0,47-2,02
Генеральная совокупность	2,13±0,44	1,52	0,58	4,28	0,94-3,51	0,98-2,89

Таблица 35 – IgG-антитела к транглутаминазе (Ед/мл) при одонтогенных флегмонах

Периоды терапии	M±m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
1-е сутки	4,41±0,55	4,86	1,40	7,78	1,4-7,78	2,19-5,54
3-и сутки	8,59±2,58	5,39	2,65	23,77	2,86-18,26	3,77-11,32
5-е сутки	3,96±1,42	4,21	1,39	6,29	2,14-10,6	2,09-5,77
Генеральная совокупность	5,86±1,04	4,86	1,39	23,77	3,93-5,76	2,66-5,96

Было выявлено, что подъем содержания антител к транглутаминазе, принадлежащих как к классу IgA, так и IgG, приходится на 3-и сутки от начала медикаментозной терапии, достигая максимального значения в случае антиIgG-антител 23,77 Ед/мл, превышающего референтный уровень в 2 раза, что является показателем выраженных молекулярных расстройств, происходящих в соединительной ткани организма в этот период.

Для поиска дополнительных индикаторов повреждения соединительной ткани у больных с одонтогенными флегмонами мы исследовали в ротовой жидкости со-

держание IgA и IgG к трансклутаминазе в зависимости от эндогенного маркера – групповой принадлежности крови (таблица 36).

Таблица 36 – IgA-, IgG-антитела к трансклутаминазе (Ед/мл) при одонтогенной флегмоне в ротовой жидкости в зависимости от группы крови системы АВ0

Группа крови	Класс антител	M±m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1-Q3
0(I)	IgA	0,61±0,004	0,62	0,61	0,62	0,56-0,66	0,61-0,62
	IgG	4,01±1,8	4,01	2,21	5,82	18,9-26,93	2,21-5,82
A(II)	IgA	2,17±0,63	2,38	0,6	3,33	0,18-4,16	1,17-3,17
	IgG	5,41±0,52	4,98	4,74	6,95	3,76-6,95	4,79-6,02
B(III)	IgA	3,05±0,09*	3,05	2,95	3,15	1,79-4,31	2,95-3,15
	IgG	6,97±1,52	6,97	5,45	8,49	12,34-26,28	5,45-8,49
AB(IV)	IgA	2,17±0,71	2,17	1,46	2,88	6,86-11,19	1,46-2,88
	IgG	4,25±0,35	4,25	3,9	4,6	0,19-8,69	3,9-4,6
Генеральная совокупность	IgA	2,13±0,44	1,52	0,58	4,28	0,94-3,51	0,98-2,89
	IgG	5,86±1,04	4,86	1,39	23,77	3,93-5,76	2,66-5,96

*– $p < 0,05$

Обнаружено, что наиболее высокое содержание антител к трансклутаминазе наблюдается у пациентов с носительством антигена В в ротовой жидкости, причём, как класса иммуноглобулинов А: $3,05 \pm 0,09$ Ед/мл ($p < 0,05$), так и класса иммуноглобулинов G: $6,97 \pm 1,52$ Ед/мл соответственно. Это демонстрирует выраженность повреждения тканей пародонтального комплекса у таких пациентов, а также тенденцию к хроническому течению патологического процесса.

Таким образом, для выявления динамики развития молекулярно-деструктивных процессов в организме в качестве неинвазивных маркеров диагностики может применяться определение интерлейкина-6 и интерлейкина-8 в ротовой жидкости.

5.3. Цитоморфологическая характеристика ран у пациентов с одонтогенными флегмонами

Слюна и эпителий полости рта действуют синергично в качестве активных защитных механизмов, содержащих несколько типов антимикробных пептидов, включая гистатины, дефензины и hCAP18/LL-37 [De Smet and Contreras, 2005]. Кроме того, плоский эпителий слизистой оболочки препятствует распространению бактериальной инфекции во рту, действуя как механический барьер наряду со слюной, обеспечивающей механическое промывочное действие [Gorr, 2012].

В качестве объективного метода оценки процессов, происходящих в эпителии слизистой оболочки ротовой полости у пациентов с одонтогенными флегмонами на клеточном уровне, нами было проведено цитологическое исследование препаратов [Монаков В.А, Савельев А.Л., Селезнева И.А., 2015], полученных с помощью отпечатков раневой поверхности при одонтогенных флегмонах в динамике, на 1-е, 3-и и 5-е сутки медикаментозной терапии (таблица 37).

Таблица 37 – Клеточный состав раневой поверхности при одонтогенной флегмоне в динамике терапии ($M \pm m$, %)

Динамика терапии	Лейкоциты палочко-ядерные	Лейкоциты сегменто-ядерные	Моноциты	Лимфоциты
1-е сутки	0,6±0,03	96,0±0,2	1,4±0,3	2,0±0,4
3-и сутки	2,2±0,4	85,5±0,6	4,5±0,3	7,8±0,9
5-е сутки	0,6±0,04	85,8±0,7	4,1±0,2	9,5±0,9

При микроскопии цитопрепаратов было обнаружено, что практически во всех случаях на 1-е сутки медикаментозной терапии имеет место I тип цитограммы по Камаеву М.Ф. (1970): сильно выраженная лейкоцитарная реакция, представляющая собой раннюю стадию воспалительного процесса (рисунок 22).

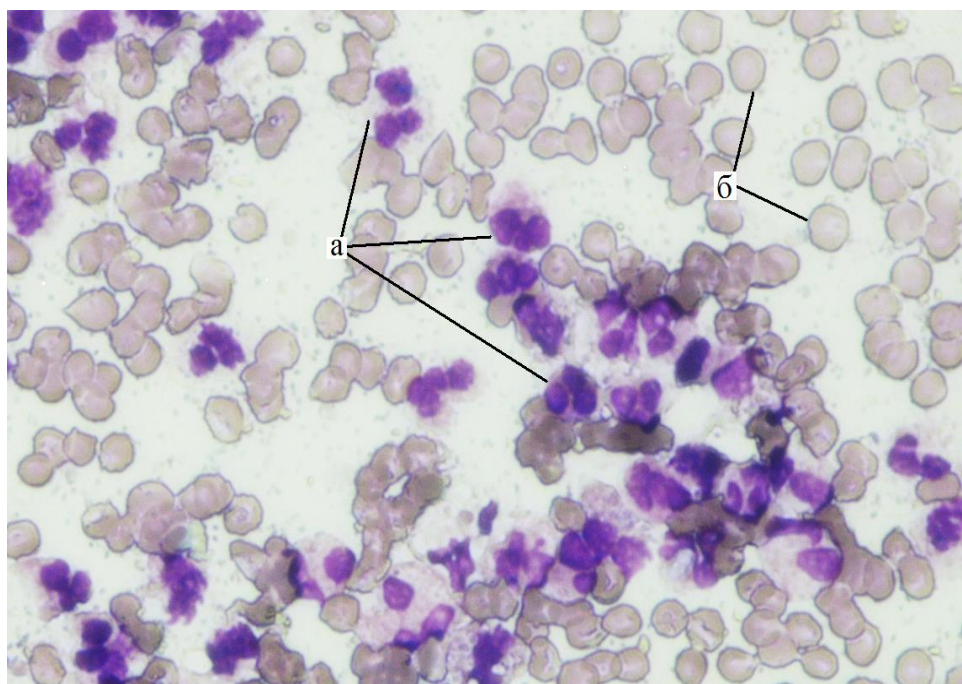


Рисунок 22 - Цитограмма мазка-отпечатка при одонтогенной флегмоне (ув.х400): а - нейтрофилы, б - эритроциты

При этом нами отмечено, что клеточный состав, независимо от периода взятия мазков-отпечатков с раны, был представлен в основном большим количеством лейкоцитов нейтрофильного ряда. На 1-е сутки резко преобладали сегментоядерные нейтрофилы ($96\pm 0,2\%$) над палочкоядерными лейкоцитами ($0,6\pm 0,03\%$) [Монаков В.А, Савельев А.Л., Селезнева И.А., 2015].

Главная роль нейтрофильных лейкоцитов, выходящих из кровеносного русла в ткани, это активное участие в процессах фагоцитоза микроорганизмов, попавших в рану. Вследствие присутствия в цитограммах обильной микрофлоры, находящейся внутри лейкоцитов, мы сделали заключение о выраженных фагоцитарных реакциях, что, несомненно, отражало активность нейтрофилов и всего ор-

ганизма в борьбе с инфекцией [Монаков В.А, Савельев А.Л., Селезнева И.А., 2015]. Кроме того, в препаратах отмечалось также скопление внеклеточно расположенной микрофлоры, в основном кокковой и в меньшей степени палочковой, окруженной массами детрита.

Подобная цитологическая картина соответствовала выраженным фагоцитарным реакциям, сохраняясь и в последующие периоды взятия мазков-отпечатков. Именно фагоцитоз является основной функцией зрелых нейтрофилов, интенсивно поглощающих микробные клетки, обсемененность которыми была значительной во всех полях зрения при просмотре цитологических препаратов. Кроме того, на 3-и сутки терапии были отмечены качественные изменения нейтрофилов виде появления в цитопрепаратах дегенеративно изменённых форм нейтрофилов (рисунок 23).

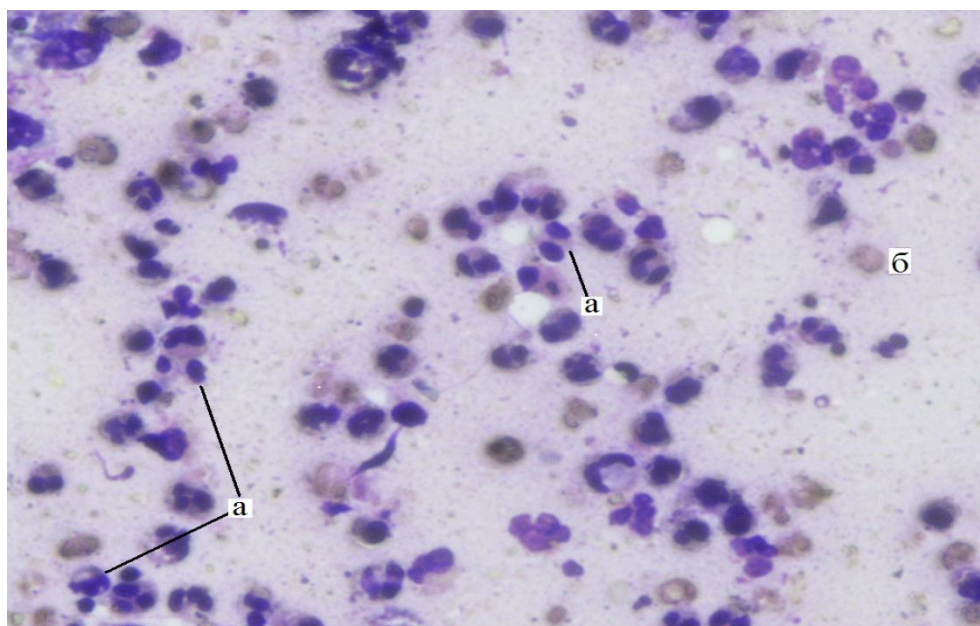


Рисунок 23 – Цитограмма мазка-отпечатка при одонтогенной флегмоне (ув.х400):

а - дегенеративно-изменённые нейтрофилы, б - эритроциты

В таких клетках были выражены явления кариопикноза, кариорексиса, кариолизиса, вакуолизации ядра и цитоплазмы, набухания клеток, нечёткости их контуров, а также наблюдались отсутствие зернистости в цитоплазме вследствие

дегрануляции зерен, полихромазия и фрагментация этих клеток. Фагоцитоз при этом был слабо выражен, повсюду встречались нити фибрина и эритроциты.

Такая цитологическая картина указывала на активизацию вирулентной микрофлоры и важную роль нейтрофилов и продуктов их распада в процессе очищения и заживления раны. Она соответствовала II типу цитограммы по Камаеву М.Ф. (1970), а именно дегенеративно-некротической стадии воспалительного процесса.

Наряду с нейтрофилами в этих процессах активно участвовали макрофаги (рисунок 24).

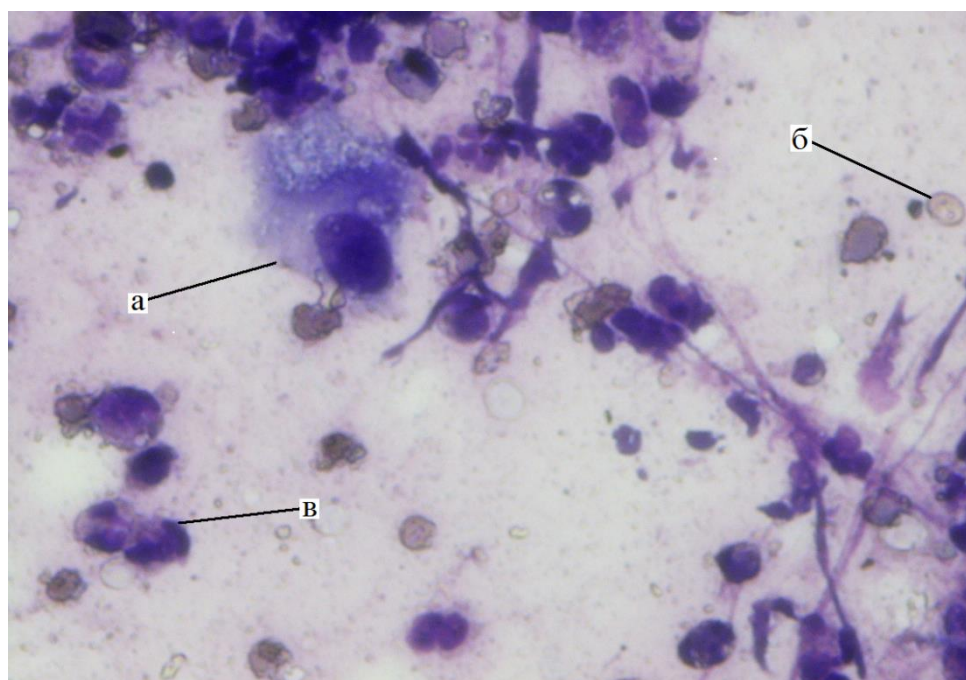


Рисунок 24 – Цитограмма при одонтогенной флегмоне (ув.х400):
а-макрофаг, б-эритроцит, в-дегенеративно-изменённый нейтрофил

Эти клетки имеют высокую активность процессов фагоцитоза, причём не только в отношении микроорганизмов, но и лейкоцитов и эритроцитов. Было выявлено, что число их предшественников – моноцитов – в 1-е сутки в среднем составляло $1,4 \pm 0,3\%$, а к 3-му дню увеличилось в 3 раза до $4,5 \pm 0,3\%$, оставаясь в таком же количестве в последующие дни.

Обнаруженные в цитопрепаратах макрофаги были с чёткими контурами, округлой или овальной формы, хорошо окрашенной цитоплазмой, с признаками активного фагоцитоза.

Мы отметили, что превращение моноцитов в функционально-активные макрофаги начиналось на 3-и сутки медикаментозной терапии и увеличивалось к 5-м суткам проведения стандартной терапии. Число макрофагов в мазках-отпечатках из раны является показателем их фагоцитарной активности, поскольку в активных макрофагах синтезируются как провоспалительные (IL-1 β , TNF α , IL-6), так и противовоспалительные цитокины (IL-10, RAIF, TGF β), участвующие в защитных реакциях организма. В случае массового появления макрофагов это оценивается как благоприятный прогностический признак, особенно при обследовании пациентов с тяжёлым течением гнойно-воспалительного процесса. Исчезают эти клетки по мере очищения раны, в процессе её регенерации.

Обнаружение в ране макрофагов свидетельствовало о III периоде течения раневой инфекции. В это же время во многих препаратах были выявлены частицы детрита, которые не имели чётких контуров и определённой структуры, а также нити фибрина. Количество дегенеративно-изменённых нейтрофилов с кариопикнозом, гиперхроматозом и кариорексисом ядра в этот период по-прежнему оставалось значительным.

В процессе активной работы нейтрофилов и макрофагов было отмечено снижение числа микроорганизмов, причём микробы стали располагаться группами, как внеклеточно, так и в цитоплазме по-прежнему дегенеративно-изменённых нейтрофилов с нечёткими контурами и изменёнными ядрами.

Число лимфоцитов нарастало, от $2,0 \pm 0,4\%$ в 1-е сутки до $7,8 \pm 0,9\%$ на 3-и сутки стандартной медикаментозной терапии. Далее их количество выросло до $9,5 \pm 0,9\%$ на 5-е сутки, свидетельствуя о начале формирования специфического иммунного ответа в ходе репаративных процессов в ране (рисунок 25).

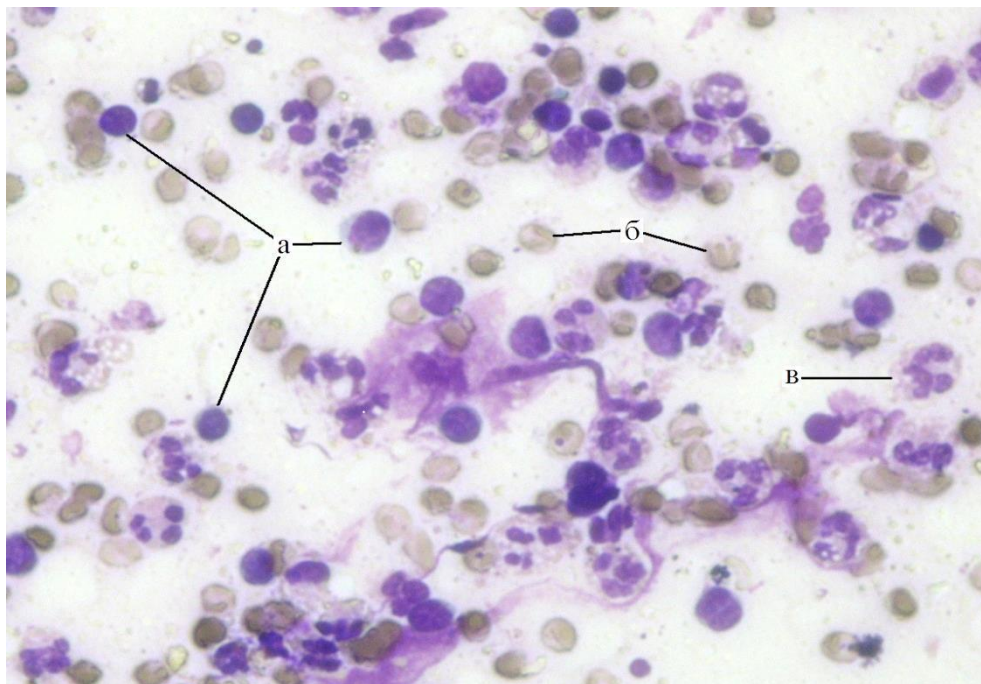


Рисунок 25 – Цитограмма мазка-отпечатка при одонтогенной флегмоне (ув.х400):
а-лимфоциты, б-эритроцит, в-дегенеративно-изменённый нейтрофил

Кроме того, на 5-е сутки терапии, произошло изменение морфологических особенностей нейтрофилов, заключающихся в нарастании клеток с явлениями фагоцитоза. При этом микроорганизмы уничтожались в фагосомах, поэтому при микроскопии цитопрепаратов были обнаружены палочковидные и кокковидные формы бактерий в единичных экземплярах. При этом они находились в макрофагах с набухшей и вакуолизированной цитоплазмой.

В это же время в цитограммах появились фибробласты, свидетельствующие о начале формирования грануляционной ткани. Фибробласты располагались скоплениями по 4-8 клеток в поле зрения, среди нежнотоволокнистых структур межтучного вещества (рисунок 26).

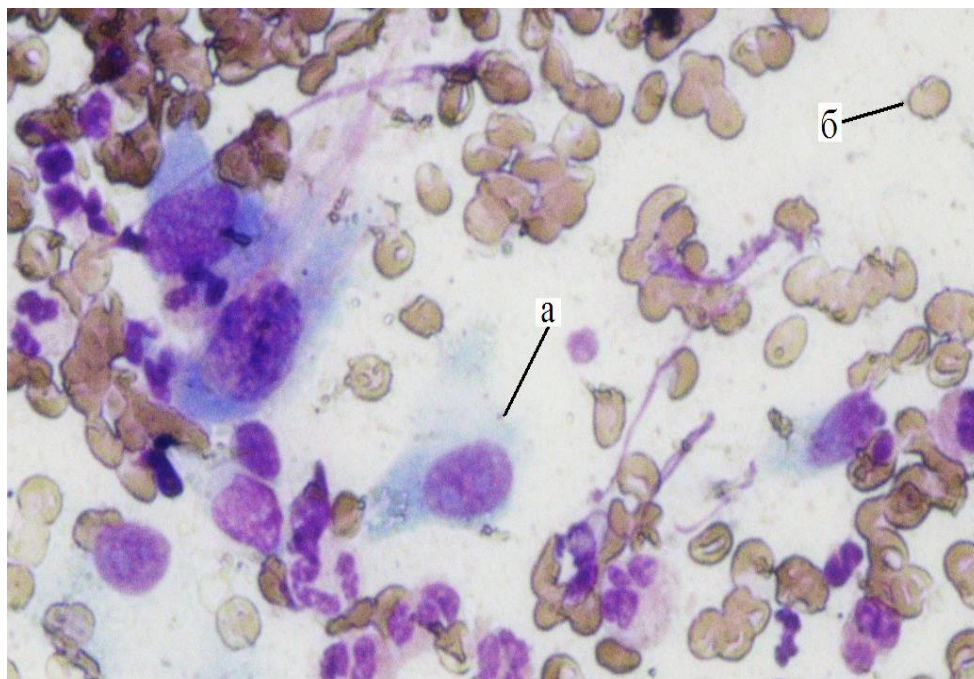


Рисунок 26 – Цитограмма мазка-отпечатка при одонтогенной флегмоне (ув.х400):
а-фибробласт, б-эритроцит

Молодые фибробласты морфологически отличались веретенообразной формой, достаточно крупными ядрами с мелкозернистым хроматином, хорошо заметными ядрышками округлой формы. Данная морфологическая картина отражала цитограмму IV-го, регенеративного, типа (по Камаеву М.Ф., 1970), которая наблюдается во время первой фазы воспалительного процесса.

Деление молодых фибробластов сопровождалось уменьшением их размеров, вытягиванием клеток в одном направлении, что приводило к образованию более зрелых фибробластов, формирующих тканевую структуру. Такие клетки приобрели уже способность к синтезу коллагеновых волокон в процессе тканевой репарации.

Кроме того, в некоторых полях зрения в небольшом количестве стали обнаруживаться гистиоциты (рисунок 27).

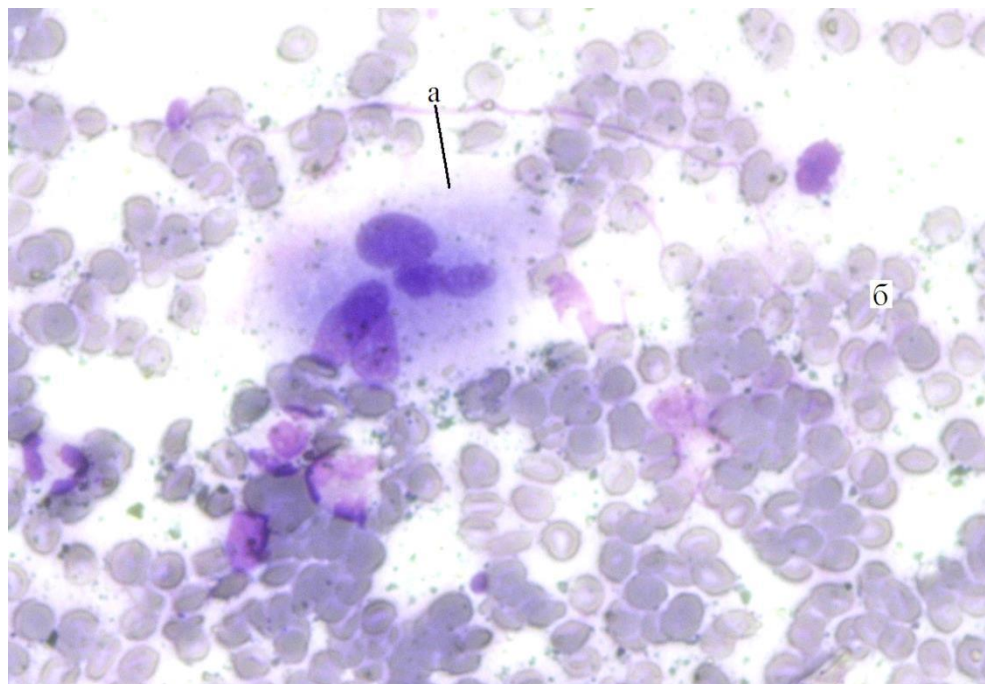


Рисунок 27 – Цитограмма мазка-отпечатка при одонтогенной флегмоне (ув.х400):
а-гистиоцит, б-эритроцит

В некоторых препаратах появились молодые эпителиальные клетки с базофильной цитоплазмой, исходящие из базального слоя эпидермиса, свидетельствующие о начальном процессе эпителизации раны. Данные изменения соответствовали уже о цитограмме V типа (по Камаеву М.Ф., 1970) и наступлении второй фазы воспалительного процесса, сопровождающейся в дальнейшем проявлением функциональной активности эпителия.

Цитологическое исследование мазков-отпечатков при одонтогенных флегмонах в динамике подтвердило отчётливо выраженный фазовый характер течения раневой инфекции.

Преимуществом такого метода является возможность исследования клеточных элементов не только непосредственно раневого содержимого, но и появляющегося слоя новообразованных клеток, что обеспечивает получение объективных морфологических данных о динамике регенераторного процесса.

В целом анализ полученных результатов исследования состояния полости рта у пациентов с одонтогенной флегмоной указывает на начало формирования в ране специфического иммунного ответа уже на 3-и сутки от начала лечебных ме-

роприятий, подтверждаясь повышением уровня интерлейкина-6, синтезирующегося активированными макрофагами и Т-клетками, присутствующими в цитопрепаратах в этот период.

Однако, происходящее параллельно снижение содержания другого провоспалительного цитокина – интерлейкина-8, – по-видимому, способствует снижению нейтрофильного хемотаксиса, необходимого для процессов фагоцитоза и разрушения микроорганизмов. Появление дегенеративных изменений в нейтрофилах указывает на активизацию вирулентной микрофлоры и необходимость назначения адекватной антибактериальной терапии.

При этом эффективность проводимых в это время лечебных мероприятий можно подтверждать морфологически в виде наблюдения прогрессирующей макрофагальной реакции на 5-е сутки проводимой терапии, и появления единичных фибробластов, свидетельствующих о начале развивающихся регенераторных процессов в эпителии слизистой оболочки ротовой полости в этот период.

Динамическое исследование цитокинового профиля ротовой жидкости наряду с цитоморфологическими данными при одонтогенных флегмонах делает их важными неинвазивными диагностическими инструментами с точки зрения динамического наблюдения за пациентами, мониторинга проводимой терапии, служить своевременными предикторами возникновения возможных рецидивов.

Кроме того, при одонтогенной флегмоне в качестве молекулярного фундамента поражений пародонтального комплекса и деструктивного повреждения соединительной ткани обозначены специфичные к транслугтаминазе антитела, уровень которых в сливаобразцах регламентируется генетическим фактором – носительством антигенов А и В по системе АВ0.

По комплексу иммунологических изменений наиболее значимые отклонения выявлены у клинически здоровых и пациентов с одонтогенными флегмонами с В(III) группой крови, поэтому для них особенно важно сочетанное применение диагностических методов исследования ротовой полости в целях регулярного наблюдения за её состоянием для адекватного и своевременного проведения корректирующих мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярно-деструктивные поражения принадлежат к числу патологических состояний, при которых важным является современный биомаркерный диагностический подход к выяснению нарушений на молекулярном и клеточном уровнях, способных фундаментально отражать суть патогенетических процессов, обуславливающих степень выраженности клинических признаков и переход заболевания в стадию обострения.

Первыми симптомами развития подобных общесоматических процессов, как хронический генерализованный пародонтит, постхимиотерапевтические стоматиты при острых и хронических лейкозах, одонтогенная флегмона являются локальные модификации слизистой оболочки полости рта. Она крайне чувствительна к воздействию любых патологических экзогенных и эндогенных факторов, и нередко трансформации в полости рта отражают причины возникновения соматической патологии.

В этом случае залогом успеха своевременной диагностики может стать изучение ранних симптомов-маркеров сочетанных поражений полости рта и внутренних органов [Банченко Г. В., 1979; Балобанова И.Г., Чуршина Т.В., Балобанов В.Ю., 1995; Кирсанов А.И., 1999; Окороков А.Н., 1999; Лепилин А.В., 2004; Булкина Н.В., 2005; Горбачева И.А., Кирсанов А.И., 2000; Трухан Д.И., 2012; Вавилова Т.П., Духовская Н. Е., Островская И. Г., 2017].

Воспалительно-деструктивные процессы, происходящие в полости рта, являются причиной снижения как стоматологического здоровья пациентов, так и качества их жизни в целом.

В связи с этим принципиально важным диагностическим решением является поиск специфических параметров, которые позволяют индивидуализировать человека и адекватно отражают в динамике общий статус организма [Malamd D., 2011].

В этом отношении огромное значение имеет определение искомым метаболических критериев в ротовой жидкости – неинвазивно получаемой биологической среде человека, демонстрирующей широкую палитру аналитических возможностей как с фундаментальных позиций, так и с клинической точки зрения [Вавилова Т.П., Митронин А.В., Перевощикова О.А., 2012; Терёхина Н.А., Реук С.Э., Соловьева Л.И., 2012; Камилов Ф.Х. с соавт., 2014; Быков И.М. с соавт., 2016; Гильмиярова Ф.Н. с соавт., 2018; Камилов Ф.Х. с соавт., 2018; Coles E. et al., 2017; Candeo L. et al., 2017].

Однако, рецидивирующий характер патологических процессов в полости рта, несомненно, диктует необходимость углубленного изучения процессов, происходящих в организме в целом. В этом отношении велика роль состояния соединительной ткани, обеспечивающей поддержание целостности многих тканей и органов.

Известно, что стабильность молекулярного состава соединительной ткани во многом зависит от входящего в её структуру фермента трансглутаминазы, одной из функций которого является образование ковалентной связи между остатком глутамина, лизина и двух молекул фибронектина с коллагеном и другими белками внеклеточного матрикса на ранних стадиях синтеза соединительной ткани [Nurminskaya M., Kaartinen M. T., 2006].

Поскольку изоферменты трансглутаминазы широко представлены в организме [Haroon Z.A., Amin K., Lichtlen P. et al., 2004], представляет интерес определение индикаторов, присутствующих как в ротовой жидкости, так и в крови, связанных с данным ферментом, в частности, специфичных к данному энзиму антител классов IgA и IgG.

Кроме того, под действием трансглутаминазы осуществляется процесс дезаминирования аминокислоты глутамина, входящей в значительном количестве (60%) в состав белка глиадина. Комплекс трансглутаминазы с глиадином активизирует пролиферацию и дифференцировку плазматических клеток, которые син-

тезируют специфические антиглиадиновые антитела [Lindh E., Ljunghall S., Larsson K., et al., 1992].

В связи с этим, мы проанализировали количественные уровни иммуноглобулинов А- и G-классов, специфичных в отношении глиадина и транsgлутаминазы, в качестве патогенетически значимых молекулярно-деструктивных показателей ротовой жидкости и крови у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, острыми и хроническими лейкозами, одонтогенной флегмоной в целях диагностики и мониторинга терапии данных поражений организма.

Выявлено, что при хроническом генерализованном пародонтите нарастает содержание в крови антител к транsgлутаминазе: класса IgA на 19% – $6,88 \pm 2,78$ Ед/мл и класса IgG на 37% ($p=0,05$) – $2,49 \pm 0,28$ Ед/мл по сравнению с данными здоровых респондентов: $5,77 \pm 1,57$ Ед/мл и $1,80 \pm 0,13$ Ед/мл соответственно.

Поскольку транsgлутаминаза играет важную роль в обеспечении прочности и непрерывности молекул соединительной ткани, подобное увеличение содержания антител к полифункциональному ферменту может выступать фактором, дестабилизирующим соединительную ткань.

В отношении антител к глиадину, напротив, выявлена обратная тенденция: падение в крови содержания иммуноглобулинов класса IgA на 57% ($p<0,05$) – $4,02 \pm 0,62$ Ед/мл и еще более выраженное падение иммуноглобулинов класса IgG в 5 раз ($p<0,01$) – $1,61 \pm 0,31$ Ед/мл при хроническом генерализованном пародонтите в отличие от содержания соответствующих антител у клинически здоровых обследованных: IgA к глиадину – $7,20 \pm 1,19$ Ед/мл, IgG – $8,23 \pm 1,06$ Ед/мл.

Это, в свою очередь, отражает падение защитных функций IgG и участия их в неспецифических защитных реакциях, позволяющих служить медиаторами воспаления, по-видимому, за счёт способности антител данного класса фиксироваться с антигенами в тканях пародонта и оказывать цитотоксическое воздействие на клетки-мишени.

Происходящие структурные изменения фермента транsgлутаминазы способствуют прогрессированию патологических изменений тканей полости рта, итогом

которых являются данные клинического обследования пациентов, дающие основание диагностировать хронический генерализованный пародонтит.

Однако, несмотря на полученные общие клинико-метаболические данные каждый организм индивидуален. В пользу этого неоспоримого факта получены убедительные результаты особенностей биохимических процессов, функционирования системы гемостаза, вариабельности клеточного состава крови, ассоциированные с принадлежностью крови к O(I)-AB(IV) группам по системе АВ0 [Гильмиярова Ф.Н. с соавт., 2007, 2008, 2009; Гусякова О.А. с соавт., 2009; Гильмиярова Ф.Н., Радомская В.М., Зубова И.А., 2011; Косякова Ю.А. с соавт., 2015; Selezneva I.A. et al., 2017].

В связи с этим мы провели оценку стоматологического статуса обследуемых в зависимости от принадлежности их крови по системе АВ0. При этом было выявлено, такие клинически выраженные признаки, как 3 степень индекса РВІ (Muhleman, 1971); 2 степень патологической подвижности зубов (Fleszar T.J. et al., 1980); результат индекса ОНІ-S по Green-Vermilion $4,55 \pm 0,05$; значение PI RusseI $3,66 \pm 0,08$; пародонтальные карманы глубиной $5,65 \pm 0,09$ мм наблюдались у пациентов с А(II) группой крови, число которых преобладало среди всех обследованных пациентов с пародонтитом, составляя 42%.

Далее для получения более детальных молекулярных характеристик хронического генерализованного пародонтита нами были проанализированы показатели количественного содержания иммуноглобулинов к трансаминазе и глиадину в крови пациентов также в зависимости от принадлежности к O(I)-AB(IV) группам крови в сравнении с данными клинически здоровых лиц (таблица 38).

Таблица 38 – IgA- и IgG-антитела к глиадину, трансглутаминазе в крови обследованных, ($M \pm m$), Ед/мл

Группы крови	Обследованные	IgA к глиадину	IgG к глиадину	IgA к трансглутаминазе	IgG к трансглутаминазе
0(I)	Здоровые	7,74±2,44	7,28±1,26	7,44±3,26	1,65±0,19
	Больные	3,93±0,99	1,74±0,32	2,77±0,81	2,00±0,47
A(II)	Здоровые	5,33±0,90	7,12±1,51	4,58±2,53	1,61±0,19
	Больные	3,38±0,47	1,98±0,64	10,08±6,13	2,14±0,38
B(III)	Здоровые	9,32±3,61	11,72±3,67	7,10±3,65	2,00±0,42
	Больные	6,59±2,18	1,19±0,36	4,63±2,25	3,15±0,61*
AB(IV)	Здоровые	6,48±1,69	7,11±1,92	2,02±0,50	2,20±0,37
	Больные	0,87±0,09*	0,33±0,28*	3,17±1,16	3,97±1,99
Генеральная совокупность	Здоровые	7,19±1,20	8,22±1,07	5,76±1,56	1,79±0,14
	Больные	4,02±0,62	1,61±0,31	6,46±2,78	2,48±0,29

*– $p < 0,05$

Наиболее высокий уровень антител к глиадину обоих классов был обнаружен в гемообразцах здоровых респондентов с носительством антигена В: IgA – 9,32±3,61 и IgG – 11,72±3,67 Ед/мл. Интересно, что при пародонтите в случае присутствия антигена В у пациентов также было наиболее высокое содержание

IgA-антител к глиадину – $6,59 \pm 2,18$ Ед/мл, а у носителей антигена А – IgG-антител к глиадину: $1,98 \pm 0,64$ Ед/мл.

Относительно иммуноглобулинов к трансглутаминазе были получены данные, что в крови практически здоровых лиц наблюдается наибольшее их количество класса IgA у лиц с O(I) группой крови – $7,44 \pm 3,26$ Ед/мл, а IgG-класса – с АВ(IV) группой крови: $2,20 \pm 0,37$ Ед/мл.

При пародонтите наибольшее содержание IgA к трансглутаминазе обнаружено у пациентов со А(II) группой крови: $10,08 \pm 6,13$ Ед/мл (таблица 39), а IgG-антител (таблица 40) – у пациентов с принадлежностью к АВ(IV), как и у клинически здоровых: $3,97 \pm 1,99$ (Ме 3,30) Ед/мл.

Таблица 39 – IgA-антитела к трансглутаминазе (Ед/мл) в крови при хроническом генерализованном пародонтите

Группа крови	$M \pm m$	Ме	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
O(I)	$2,77 \pm 0,81$	2,00	0	8,30	0,89 – 4,63	1,50 – 3,50
A(II)	$10,08 \pm 6,13$	2,20	0	100,00	2,99 – 23,15	1,10 – 6,95
B(III)	$4,62 \pm 2,25$	2,10	0	19,00	0,68 – 9,93	0,50 – 6,40
AB(IV)	$3,17 \pm 1,16$	3,30	1,10	5,10	1,81 – 8,14	1,10 – 5,10
Суммарный показатель	$6,46 \pm 2,78$	2,20	0	100,00	0,81 – 12,11	1,05 – 5,85

Таблица 40 – IgG-антитела к транглутаминазе (Ед/мл) в крови при хроническом генерализованном пародонтите

Группа крови	M±m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
O(I)	2,00±0,47	1,30	0,70	4,20	0,91 – 3,08	0,90 – 3,20
A(II)	2,14±0,38	1,65	0,50	5,80	1,32 – 2,95	0,80 – 3,20
B(III)	3,15±0,61	2,55	1,40	5,80	1,71 – 4,59	1,90 – 4,55
AB(IV)	3,97±1,99	3,30	0,90	7,70	4,60 – 12,53	0,90 – 7,70
Суммарный показатель	2,48±0,29	1,85	0,50	7,70	1,88 – 3,08	0,95 – 3,35

Далее в слюваобразцах пациентов с пародонтитом, градируемых также согласно АВ0-принадлежности, было определено наличие специфичных к транглутаминазе и глиадину антител в качестве индикаторов воспалительно-деструктивных поражений полости рта.

Так, в ротовой жидкости пациентов с А(II) группой крови количество иммуноглобулинов класса IgG к транглутаминазе значительно превалировало по сравнению с содержанием антител обоих классов в слюваобразцах всех обследованных с пародонтитом: 3,85±0,41 Ед/мл (таблица 41).

Таблица 41 – IgA- и IgG-антитела к трансглутаминазе в ротовой жидкости при хроническом генерализованном пародонтите ($M \pm m$, Ед/мл)

Группы крови	IgA к трансглутаминазе	IgG к трансглутаминазе
0(I)	2,15±1,66	0,35±0,01
A(II)	1,19±0,08	3,85±0,41
B(III)	0,48±0,03	0,32±0,08
AB(IV)	0,58±0,07	0,14±0,08
Генеральная совокупность	1,23±0,02	1,89±1,08

Подобные данные демонстрируют максимальное повреждение соединительной ткани пародонтального комплекса у лиц с принадлежностью к A(II) в связи с изменениями полифункционального фермента тканевой трансглутаминазы.

Количество антител к глиадину в ротовой жидкости при пародонтите значительно превосходило данные клинически здоровых лиц (таблица 42), причём наибольшее содержание антиглиадиновых антител класса IgA зарегистрировано у пациентов с A(II) группой крови ($7,10 \pm 1,03$ Ед/мл) по сравнению с другими обследованными.

Таблица 42 – IgA- и IgG-антитела к глиадину в ротовой жидкости, $M \pm m$, Ед/мл

Группы крови	Обследованные	IgA к глиадину	IgG к глиадину
0(I)	Больные	2,14±0,75	4,58±0,24
	Здоровые	0,31±0,03	0
A(II)	Больные	7,10±1,03	4,87±0,58
	Здоровые	0,46±0,04	0
B(III)	Больные	2,41±0,97	3,55±2,03
	Здоровые	0,31±0,03	0
AB(IV)	Больные	2,38±0,14	1,34±0,09
	Здоровые	0,22±0,02	0
Генеральная совокупность	Больные	4,41±0,83	4,21±0,89
	Здоровые	0,31±0,03	0

Кроме того, было обнаружено, что у пациентов с A(II) группой крови имеется также наиболее высокий уровень иммуноглобулинов G к глиадину: $4,87 \pm 0,58$ Ед/мл. Поскольку антитела данного класса небольшие по молекулярной массе, они легко проникают в полость рта через гематосаливарный барьер, создавая локальную иммунологическую протекцию, и наряду с наибольшим содержанием антител к трансаминазе у пациентов с A(II) группой крови свидетельствуют о выраженном повреждении тканей гематосаливарного барьера.

Показано, что состояние гематосаливарного барьера оказывает влияние на состав ротовой жидкости [Чуйкин С.В., Акмалова Г.М., 2015]. Известно, что слюнные железы регулируют избирательную проницаемость метаболитов в ротовую жидкость, в связи с чем часть из них поступает из крови в значительных количествах, либо, наоборот, в минимальных [Петрович Ю.А., Подорожная Р.П., 1977]. Для рассмотрения функционирования гематосаливарного барьера, его про-

нищаемости, мы провели анализ на наличие антител к *Helicobacter pylori* в гемо- и слюваобразцах здоровых респондентов и лиц с хроническим генерализованным пародонтитом.

Оказалось, что гемообразцы здоровых лиц показали положительный результат наличия антихеликобактерных антител в 45% случаев, если их кровь принадлежала к O(I), в 25% у лиц с A(II) группой крови, в 22% – с B(III) и у 8% лиц с AB(IV) группами крови. При хроническом генерализованном пародонтите был установлен максимальный результат положительных ИФА-тестов в крови пациентов с носительством антигена А – 48%, при этом также положительный результат был зарегистрирован у 32% лиц с принадлежностью к O(I), у 11% с B(III) и у 9% с AB(IV) группой крови [Гильмиярова Ф.Н., Радомская В.М., Зубова И.А. с соавт., 2011].

Результаты тестирования ротовой жидкости здоровых респондентов показали негативную реакцию в 100% случаев. Что касается слюваобразцов пациентов с пародонтитом, лишь 8% из них показали положительную ИФА-реакцию, и все они, как оказалось, принадлежали лицам с носительством антигена A(II). Вероятно, гемато-саливарный барьер становится высокопроницаемым для антител к *Helicobacter pylori* у этих пациентов в условиях выраженных молекулярно-деструктивных процессов, сопутствующих пародонтиту, способствуя переходу их из крови в ротовую жидкость.

Чтобы подтвердить предположение о структурных нарушениях, происходящих в тканях пародонта с разных сторон, мы провели спектрометрический анализ ротовой жидкости при пародонтите, как до начала противовоспалительной терапии, так и в динамике её проведения.

Результаты спектрометрии показали (рисунок 28), что у пациентов с O(I) и B(III) группами крови после 10-дневной терапии происходило падение на 30% пиков абсорбции в области длины волны в 245 нм и на 40% ($p < 0,05$) в диапазоне длин волн 288-290 нм, клинически сопровождаясь значительным улучшением состояния тканей пародонта в виде снижения индексов кровоточивости и гигиены.

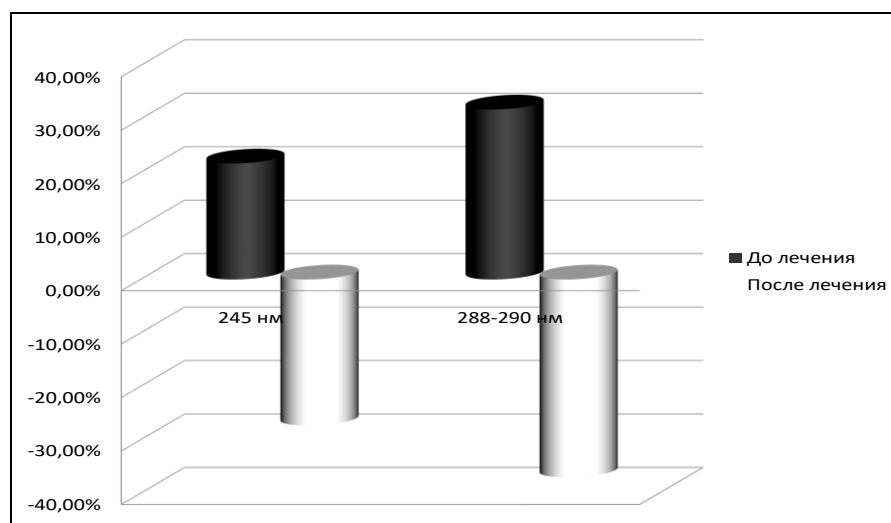


Рисунок 28 – Спектрограмма ротовой жидкости у пациентов с пародонтитом с O(I) группой крови

У пациентов с A(II) группой крови (рисунок 29) на 12-й день лечебных мероприятий пики абсорбции выросли практически на 18% в диапазоне 230-245 нм и на 42% при 288-290 нм ($p < 0,05$), отражая выраженный молекулярно-деструктивный процесс в пародонтальном комплексе. Индексы кровоточивости и гигиены при этом не изменились, свидетельствуя, что назначенное комплексное лечение не привело к положительным сдвигам.

Данные пациентов с принадлежностью к АВ(IV) группе, как спектрометрического анализа, так и клинического исследования, занимали промежуточное положение между результатами лиц с носительством антигенов А и В. Полученные данные позволили индивидуализировать подход к терапии клинικο-метаболических нарушений с учётом группоспецифических особенностей организма (Патент № 84402702 от 26.01.2009 «Способ оценки эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита»).

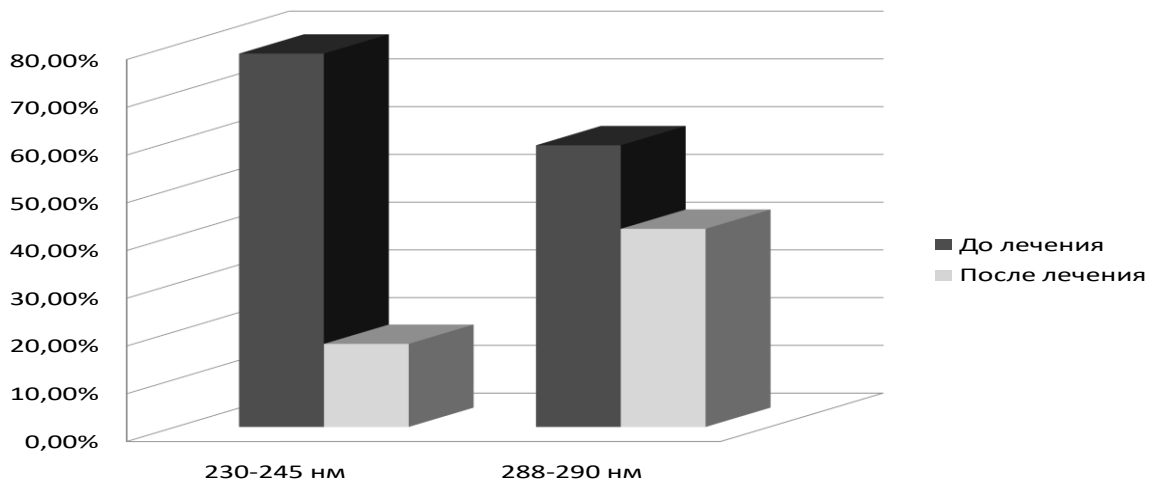


Рисунок 29 – Спектрограмма ротовой жидкости у пациентов с пародонтитом с А(II) группой крови

Подтверждением патохимических изменений в ротовой жидкости послужили также данные её метаболического профиля при хроническом генерализованном пародонтите, статистически значимыми из которых оказались следующие: резкое нарастание активности амилазы (+703%, $p < 0,01$), падение активности аланинаминотрансферазы (-31%; $p < 0,05$) и аспартатаминотрансферазы (-74%; $p < 0,01$), что приводит к гипоэнергическому состоянию в тканях ротовой полости, препятствующим развитию регенерации в условиях структурных нарушений пародонта. Это в свою очередь, способствует нарастанию резорбтивных процессов, прогрессирующих на фоне падения содержания кальция (-20%; $p < 0,05$) и фосфора (-48%; $p < 0,05$) в ротовой жидкости (таблица 43).

Таблица 43 – Метаболический профиль (медиана) ротовой жидкости при хроническом генерализованном пародонтите

Параметры	Клинически здоровые лица	Хронический генерализованный пародонтит	Δ,%
Амилаза, Ед/мл	2712,22	19070,68**	+703
АЛАТ, Ед/мл	10,38	7,12*	-31
АСАТ, Ед/мл	44,22	11,48**	-74
Кальций, ммоль/л	1,39	1,12*	-20
Фосфор, ммоль/л	4,08	2,12*	-48

*– $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

В целом полученные данные свидетельствуют о наличии ассоциативной связи между генетически детерминированным маркером каждого индивидуума – групповой принадлежностью крови по системе АВ0 и особенностями распределения гликопротеинов класса А и G к трансглутаминазе и глиадину в крови и ротовой жидкости. Они доказывают индивидуальный характер ответной реакции на системный молекулярно-деструктивный процесс при хроническом генерализованном пародонтите.

Кроме того, анализ содержания антител к трансглутаминазе, глиадину и *Helicobacter pylori* подчёркивает интегрированность ротовой жидкости в общеметаболические процессы целостного организма [Гильмиярова Ф.Н., Радомская В.М., Зубова И.А. с соавт., 2011].

Чтобы продемонстрировать данный постулат, мы провели исследование ротовой жидкости при стоматитах, сопутствующих острым и хроническим лейкозам. Слизистая оболочка дёсен, нёба, щёк, языка, ротоглотки очень часто вовлекается в молекулярно-деструктивный процесс при заболеваниях крови вследствие единства эмбрионального источника происхождения кроветворной ткани и тканей по-

лости рта [Лаптева Е.С., 2000; Токмакова С.И. с соавт., 2008; Люлякина Е.Г., 2014].

Совокупность клинических данных у обследованных с лейкозами позволила нам выделить следующие подгруппы: пациенты с классическими проявлениями стоматитов I, II, III степеней тяжести и лица с отсутствием каких-либо жалоб на изменение состояния полости рта.

При этом в последней подгруппе, составившей около 10% всех обследованных с лейкозами, были обнаружены такие клинические признаки, как отёчность языка, сглаженность и атрофия его нитевидных сосочков, фестончатость боковой поверхности и кончика языка при остром миелобластном (в 71% случаев) и остром лимфобластном лейкозах (в 79% случаев), хроническом миелолейкозе (у 45% пациентов), хроническом лимфолейкозе (у 56% пациентов); бледно-розовый цвет слизистой оболочки полости рта при остром лимфобластном (в 67% случаев) и остром миелобластном лейкозе (у 51% пациентов), хроническом лимфолейкозе (у 82% пациентов), особенно при наличии ангулярного хейлита.

Обнаруженные изменения позволили нам отнести их к так называемым первоначальным признакам стоматологических нарушений при лейкозах, выделив подгруппу пациентов без проявлений стоматита.

Закономерным при наличии подобных данных оказался вопрос раннего выявления молекулярных нарушений в слизистой оболочке ротовой полости с помощью индикаторов, которые отражали бы степень выраженности воспалительно-деструктивного процесса и показывали переход в стадию обострения болезни.

Проведённый в связи с этим саливадиагностический количественный анализ специфичных к транслугтаминазе и глиадину антител классов А и G выявил наиболее низкое содержание иммуноглобулинов А к транслугтаминазе в сливаобразцах пациентов с острыми лейкозами подгруппы без проявлений стоматита: $1,04 \pm 0,66$ Ед/мл; при этом Ig G-антитела к транслугтаминазе, напротив, имели у них высокий показатель — $8,74 \pm 0,91$ Ед/мл.

Кроме того, максимальный уровень данных антител значительно превышал среднюю: 38,81 Ед/мл, практически в 4 раза. Подобный прирост иммуноглобулинов G к транsgлутаминaзе можно расценить в качестве показателя повреждения соединительной ткани на молекулярном уровне и активной реакции иммунной системы в связи с этим, способствующих прогрессированию патологических изменений слизистой оболочки полости рта и возникновению в результате стоматитов различной степени тяжести.

Так, у пациентов с острыми лейкозами, имеющих стоматит I степени тяжести, среднее значение IgG-антител к транsgлутаминaзе составило $9,99 \pm 1,51$ Ед/мл, а максимальное превысило её в 2 раза, достигнув 23, 01 Ед/мл.

Особенностями пациентов с хроническими лейкозами был наибольший уровень антител к глиадину обоих классов при II степени тяжести стоматита (Ig A – $2,49 \pm 0,33$ Ед/мл; Ig G – $3,41 \pm 0,21$ Ед/мл) наряду с разнонаправленным содержанием антител к транsgлутаминaзе: Ig G — при лёгкой степени стоматита ($2,45 \pm 0,43$ Ед/мл) и Ig A — напротив, при выраженных проявлениях поражения слизистой рта — стоматите III степени тяжести ($1,76 \pm 0,53$ Ед/мл).

Полученные данные подтвердили предположение, что от формы лейкоза зависит направленность изменений показателей ротовой жидкости, и позволили разработать способ прогнозирования проявлений стоматита у пациентов с острыми лейкозами по изменению содержания антител к транsgлутаминaзе классов иммуноглобулинов A и G в ротовой жидкости (Патент РФ № 2572696 от 20.01.2016).

Количественный анализ наличия всех иммуноглобулинов, специфичных к транsgлутаминaзе и глиадину показал, что стоматит I степени тяжести характеризуется наибольшим содержанием иммуноглобулинов G к глиадину и транsgлутаминaзе, и низким – IgA к глиадину и транsgлутаминaзе. При стоматите II степени тяжести обнаружено наибольшее количество IgA к глиадину и транsgлутаминaзе, а также IgG к глиадину. Кроме того, стоматит выраженной степени сопровождается низким уровнем общего количества антител к транsgлутаминaзе и высоким уровнем антител обоих классов к глиадину.

Далее мы проанализировали результаты исследования ротовой жидкости обследованных лиц после сеансов химиотерапии острых и хронических форм лейкозов.

Было отмечено, что многообразие клиничко-молекулярных расстройств со стороны тканей полости рта усиливается, причём особенно ярко у пациентов, изначально имевших первоначальные признаки стоматологических нарушений.

Во-первых, у таких пациентов появились отсутствовавшие ранее жалобы на болезненность и кровоточивость дёсен, затруднявших приём пищи, был выявлен прирост уровней стоматологических индексов по сравнению с данными до начала химиотерапевтического лечения (таблица 44).

Таблица 44 – Индексная оценка состояния полости рта до и после химиотерапии

Стоматологический статус	Индекс ОНИ-S по Green-Vermilion, усл.ед.	КПУ, усл.ед.	Индекс РВІ (Muhleman), усл.ед.
До химиотерапии	1,61±0,24	10,54±1,68	1,43±0,23
После химиотерапии	2,07±0,34* (+28%)	12,62±1,72 (+19,7%)	2,43±0,26* (+58%)

* – $p < 0,05$

Во-вторых, отражением молекулярных изменений явилось падение в саливаобразцах данных лиц уровня гликопротеинов класса IgA к глиадину на фоне значительного подъёма одноименных антител к трансглутаминазе: в 4 раза у пациентов с острыми лейкозами ($4,03 \pm 0,77$ Ед/мл; $p < 0,05$; рисунок 30) и практически в 2,5 раза – с хроническими ($3,24 \pm 0,47$ Ед/мл; $p < 0,05$; рисунок 31).

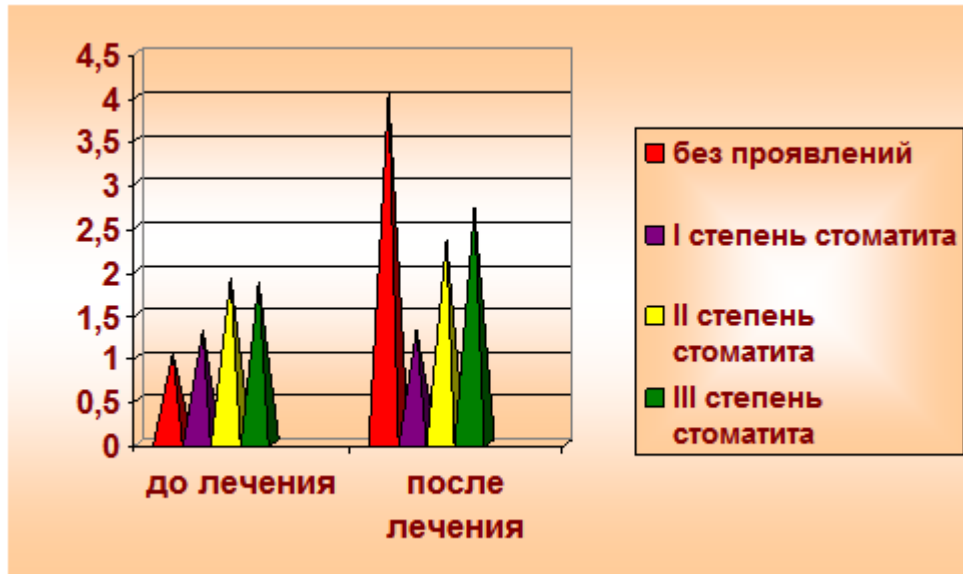


Рисунок 30 –IgA-антитела к трансклутаминазе (Ед/мл) в ротовой жидкости при острых лейкозах до и после химиотерапии

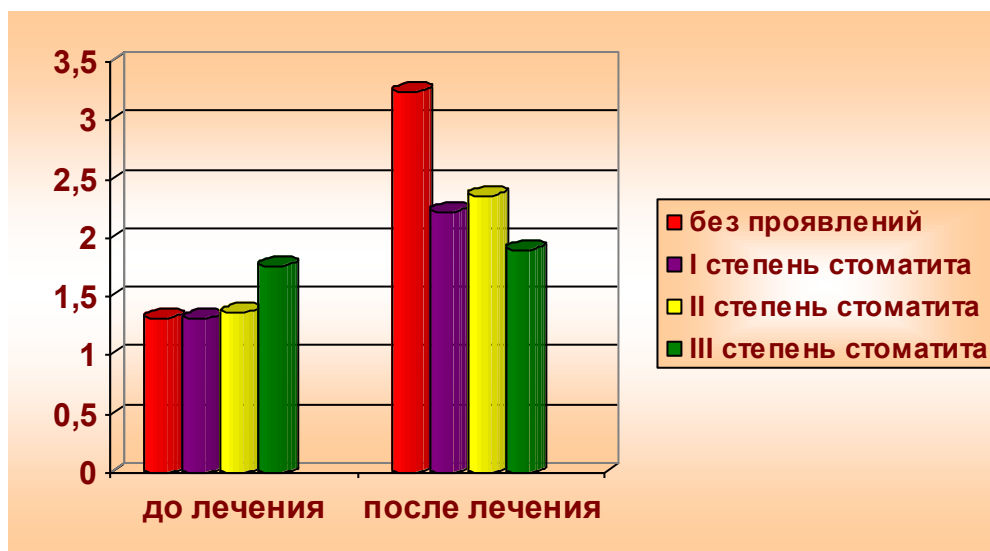


Рисунок 31 – IgA-антитела к трансклутаминазе (Ед/мл) в ротовой жидкости при хронических лейкозах до и после химиотерапии

Подобное увеличение содержания антител к трансклутаминазе в результате агрессивной химиотерапии может наглядно свидетельствовать о структурных изменениях фермента трансклутаминазы, приводящих к дезорганизации соединительной ткани и нарастанию аутоенсибилизации. В результате у пациентов, изначально имевших минимально выраженные признаки поражения слизистой обо-

лочки полости рта, клинически сразу развивался стоматит II, средней степени тяжести, минуя первую.

Кроме этого, клинико-молекулярные изменения были отмечены также и у пациентов с классическими признаками стоматитов, диагностированных до начала химиотерапии. В целом их слюваобразцы пополнялись иммуноглобулинами класса А и G к трансклутаминазе и глиадину по сравнению с данными этих же больных до начала лечения.

Отмечено, что особенно ярко данная тенденция прослеживалась в случае диагностирования стоматита II степени тяжести, при котором наибольший уровень IgA- и IgG-антител к глиадину обнаружен в ротовой жидкости пациентов как с острыми, так и с хроническими лейкозами (таблица 45).

Таблица 45 – IgA- и IgG-антитела к глиадину класса(Ед/мл) при стоматите II степени тяжести после химиотерапии

Иммуноглобулины	M±m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
IgA-антитела к глиадину при острых лейкозах	5,36±0,34	1,24	3,71	5,11	3,51 - 3,21	3,71 - 2,31
Ig G-антитела к глиадину при острых лейкозах	5,51±0,22 *	2,84	1,01	4,51	3,24- 2,35	1,24 - 2,35
IgA-антитела к глиадину при хронических лейкозах	3,57±0,42 *	0,61	2,11	4,01	1,31 - 4,51	1,33 - 2,31
Ig G-антитела к глиадину при хронических лейкозах	4,82±0,51 *	1,31	1,01	2,01	3,31 - 3,41	4,31 - 4,71

* – p < 0,05

Подобный процесс можно расценить как положительный момент, способствующий повышению резистентности организма, поскольку иммуноглобулин А осуществляет взаимодействие как с гуморальными факторами неспецифической защиты (комплементом, лактоферрином, лизоцимом), так и с клетками иммунной системы.

В отношении гликопротеинов, специфичных к структурному энзиму, было отмечено, что при наличии у пациентов с лейкозами стоматита I степени тяжести наблюдались достоверно наибольшие показатели IgG-антител к трансклутаминазе, причём, как в случае острых ($9,99 \pm 0,21$ (2,01) Ед/мл; $p < 0,05$), так и хронических лейкозов: $2,58 \pm 0,02$ (1,11) Ед/мл; $p < 0,05$ (таблица 46).

Таблица 46 – IgG-антитела к трансклутаминазе (Ед/мл) после химиотерапии хронических лейкозов

Группы пациентов	M±m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
Без стоматита	$0,57 \pm 0,06$	1,02	0,71	1,12	0,71 - 1,21	0,71 - 1,12
Стоматит I степени	$2,58 \pm 0,02^*$	1,11	1,01	1,32	1,01 - 1,32	0,81 - 1,21
Стоматит II степени	$0,89 \pm 0,05^*$	1,01	1,21	2,01	1,01 - 1,11	0,71 - 0,91
Стоматит III степени	$0,56 \pm 0,04^*$	1,01	1,31	2,21	1,01 - 1,31	0,71 - 1,21
Суммарный показатель	$1,15 \pm 0,06$	0,78	1,06	1,66	0,93 - 1,21	0,71 - 1,12

* – $p < 0,05$;

Примечательно, что до проведения химиотерапевтического лечения у таких пациентов была диагностирована та же тенденция. Вместе с тем, при хронических

формах лейкозов был выявлен переход наибольшего содержания антител к трансглутаминазе классов IgA до терапии в наименьший их уровень ($1,91 \pm 0,51$ Ед/мл; $p < 0,05$) у пациентов с тяжёлым стоматитом, что может свидетельствовать о снижении локального иммунного потенциала после проведённого химиотерапевтического лечения и способствовать развитию инфекционных осложнений у пациентов с лейкозами.

Полученные молекулярные изменения подтверждали субъективное и объективное ухудшение состояния полости рта у пациентов после химиотерапевтического вмешательства: увеличение гигиенического индекса ($p < 0,05$), составившего при остром миелобластном лейкозе $5,07 \pm 0,43$ (+65,1% по сравнению с данными до лечения), при остром лимфобластном лейкозе $3,53 \pm 0,34$ (+40,07% по сравнению с данными до лечения); рост индекса кровоточивости: при остром миелобластном лейкозе на 83% ($p < 0,05$) и при остром лимфобластном лейкозе на 58% по сравнению с данными до начала лечения.

Необходимость проведения химиотерапевтических сеансов способствует нарушению физиологических репаративных процессов в эпителии ротовой полости, что служит благоприятной почвой для присоединения локальных источников инфекции, оказывающих на околозубные ткани выраженное травмирующее воздействие, и далее способствующих генерализации воспалительного процесса.

Колонизации организма патогенными микроорганизмами противостоят различные механизмы защиты полости рта, включающие аутофлору слизистых оболочек, генерацию активных форм кислорода и других свободных радикалов, ферментативный гидролиз полисахаридных компонентов клеточных стенок микроорганизмов лизоцимом. Особо важная роль в этом процессе принадлежит иммуноглобулинам. Однако продукты деятельности микробных сообществ усиливают деструкцию тканей, а также разрушают свободные, неструктурированные белки организма, в том числе иммуноглобулины [Quirynen M. et. al., 1999; Kennedy H. et. al., 2003]. Закономерным при этом является вопрос о функционировании иммунной системы организма с возможным развитием аутоиммунных процессов, спо-

собствующих нарастанию изменений тканей полости рта [Максимовский Ю. М., Чиркова Т. Д., Дашкова О. П., Ермакова Е. А., 2000].

В качестве демонстрационной модели молекулярных расстройств при генерализованном инфекционно-воспалительном поражении организма нами была выбрана одонтогенная флегмона.

Предварительно были проанализированы генетически обусловленные предпосылки к развитию альтеративных процессов в оральных средах клинически здоровых лиц в процессе изучения их секреторного статуса и маркеров воспалительно-деструктивных процессов в ротовой жидкости.

При изучении фенотипов групп крови системы АВ0 было установлено, что 42,5% обследованных лиц принадлежат к 0(I), 31,5% – к А(II), 16,5% – к В(III) и 9,5% – к АВ(IV). Секреторами при этом оказались 44,1% обследованных лиц, среди которых у 27% было выявлено наличие антигена А в ротовой жидкости, у 7,6% – антигена В, а у 9,5% лиц обнаружена секреция обоих антигенов [Селезнева И.А., Гильмиярова Ф.Н., Кузьмичёва В.И. с соавт., 2019].

Оказалось, что наибольшее содержание таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-6 ($(1,51 \pm 0,5)$ пг/мл), оказывающего эффект хемотаксиса на мигрирующие клетки во время воспалительных реакций, интерлейкин-8 (218,51 пг/мл; $p < 0,05$), вызывающего фагоцитоз и разрушение микроорганизмов, обнаружено у здоровых респондентов с носительством антигена В. По-видимому, в силу генетических особенностей эти лица по сравнению с представителями других групп крови предрасположены к более выраженному воспалительному процессу в слизистой оболочке ротовой полости с склонностью его к генерализации.

Подтверждением выдвинутого предположения о возможном развитии системного воспалительного процесса явился наиболее высокий уровень интерлейкина-8, являющегося мощным медиатором воспаления и создающего градиент движения для хемотаксиса фагоцитирующих клеток, у пациентов с одонтогенной флегмоной, имеющих В(III) группу крови.

Интересно, что при этом было отмечено общее снижение содержания интерлейкина-8 по сравнению с данными клинически здоровых лиц в 5 раз: $34,07 \pm 5,97$ (34,05) и $158,12 \pm 20,4$ (127,57) пг/мл соответственно.

Такие разноречивые количественные данные по содержанию цитокинов в ротовой жидкости послужили поводом к динамическому их исследованию в разные периоды терапевтического вмешательства: на 1-е, 3-и, 5-е сутки медикаментозной терапии. Примечательно, что наиболее выраженные изменения содержания провоспалительных цитокинов наблюдались на 3-и сутки начатого лечения в виде достоверного повышения интерлейкина-6 на 24% до $8,93 \pm 2,57$ (8,81; $p < 0,05$) пг/мл и практически 3-х-кратного снижения интерлейкина-8 до $12,28 \pm 3,17$ (13,98) пг/мл по сравнению с уровнями, отмеченными в 1-е сутки, что может свидетельствовать о преобладании апоптоза над восстановительными процессами в эпителии.

Поскольку фермент тканевая трансглутаминаза является маркером апоптоза, определение её в ротовой жидкости пациентов с одонтогенными флегмонами в динамике позволило сделать заключение о прогрессировании заболевания и выборе условий для стабилизации процесса. Оказалось, что именно на 3-и сутки от начала медикаментозной терапии в сливаобразцах пациентов с одонтогенной флегмоной происходит подъём содержания антител к трансглутаминазе, принадлежащих к классу IgA на 15%, и к классу IgG практически в 2 раза, максимально достигая в случае антиIgG-антител значения 23,77 Ед/мл.

Возможно, это отражает наибольшую выраженность повреждения соединительной ткани организма в этот период в условиях нарушенных процессов ремоделирования пародонта, подавления репаративных и трофических процессов. Примечательно, что наибольшее количество иммуноглобулинов к трансглутаминазе выявлено при одонтогенной флегмоне у пациентов, имеющих антиген В: уровень IgA-антител составил при этом $3,05 \pm 0,09$ Ед/мл ($p < 0,05$), IgG-антител – $6,97 \pm 1,52$ Ед/мл.

Объективным методом происходящих тканевых расстройств при одонтогенной флегмоне послужило цитоморфологическое исследование раневой поверхности, проведённое также в динамике параллельно с определением содержания цитокинов и антител к трансглутаминазе.

Отражением активности защитной реакции организма в борьбе с инфекцией и начала формирования в ране специфического иммунного ответа уже на 3-и сутки от начала лечебных мероприятий явилось повышение содержания лимфоцитов в 3 раза до $8,1 \pm 0,9\%$ и увеличение содержания моноцитов – предшественников макрофагов – в 2 раза до $4,4 \pm 0,2\%$ по сравнению с данными на 1-е сутки терапии, подтверждённое повышением в ротовой жидкости уровня интерлейкина-6. Кроме того, наличие в цитограммах дегенеративно изменённых нейтрофилов в этот период свидетельствовало об активизации вирулентной микрофлоры, подчёркивая то, что нейтрофилы и продукты их распада играют важную роль в процессе очищения и заживления ран в различные фазы репаративного процесса. Демонстрацией происходящих явлений явилось также снижение содержания в этот период интерлейкина-8 в ротовой жидкости, отражая процессы замедления нейтрофильного хемотаксиса в тканях организма и указывая на необходимость назначения адекватной антибактериальной терапии.

Использование цитологического метода в процессе проводимого исследования помогло разработать устройство для взятия браш-биопсии (Патент на полезную модель RU 84690 от 20.07.2009).

Таким образом, показано, что в качестве молекулярного фундамента пародонтальных поражений при одонтогенной флегмоне вновь выступают маркеры деструктивного повреждения соединительной ткани – антитела к трансглутаминазе. Сочетанное применение динамического исследования цитокинового профиля ротовой жидкости и маркеров состояния соединительной ткани наряду с цитоморфологической оценкой состояния ран при одонтогенных флегмонах позволяет стать надёжными диагностическими инструментами, позволяющими проводить мониторинг терапевтических манипуляций и своевременно осуществлять профи-

лактические мероприятия в отношении возможного развития осложнений на фоне молекулярно-деструктивных поражений.

Подводя итог вышеизложенным данным, можно заключить, что получена системная характеристика молекулярно-деструктивных поражений организма, таких, как хронический генерализованный пародонтит, стоматиты у пациентов с острыми и хроническими лейкозами, одонтогенная флегмона. Показано, что молекулярным фундаментом данных поражений является структурные повреждения белков базальных мембран и фибриллярных структур соединительной ткани организма, в том числе ротовой полости, приводящие к метаболическим сдвигам ротовой жидкости в виде повышения содержания антител к трансклутаминазе и глиадину, впервые рассматривающихся в качестве ведущего фактора повреждения соединительной ткани.

Кроме того, комплекс проведённых исследований при молекулярно-деструктивных поражениях организма подтверждает фундаментальные изменения в полости рта и организме в целом, которые проявляются нарушениями транспорта через гематосаливарный барьер, глубокими нарушениями нормально-го пролиферативного процесса в эпителии ротовой полости, и, как следствие, выраженными клиническими симптомами патологических процессов.

Общим саливадиагностическим признаком при рассмотренных молекулярно-деструктивных поражениях является пополнение ротовой жидкости антителами к трансклутаминазе, особенно при постхимиотерапевтических стоматитах, сопутствующих острым лейкозам – в 6 раз, и одонтогенной флегмоне – практически в 20 раз, отражая при этом структурную неполноценность фермента трансклутаминазы, выступающую в качестве молекулярного фундамента патологических проявлений (таблица 47).

Таблица 47 – Иммуноглобулины А и G к транслугтаминазе (ТГ, Ед/мл) при хроническом генерализованном пародонтите (ХГП), острых (ОЛ) и хронических (ХЛ) лейкозах, одонтогенной флегмоне (ОФ)

Показатель антител к ТГ		Молекулярно-деструктивные поражения				Клинически здоровые лица
		ХГП	ОЛ	ХЛ	ОФ	
Ig A	M±m	1,22±0,52	2,59±0,49	2,43±0,49	2,13±0,44	0,42±0,08
	Me	0,10	1,21	1,22	1,52	0,25
Ig G	M±m	1,88±1,09	6,67±0,70	1,14±0,07	5,86±1,04	0,57±0,07
	Me	0,40	1,52	0,77	4,86	0,25

Кроме того, выявлены специфические саливадиагностические признаки в виде группоспецифических особенностей, характерных для хронического генерализованного пародонтита; молекулярных критериев ротовой жидкости для диагностики первоначальных признаков стоматологических нарушений и развёрнутой клинической картины стоматитов, сопутствующих лейкозам; изменений показателей цитокинового профиля и клеточного состава раневого содержимого при одонтогенной флегмоне в динамике заживления раневого процесса.

Полученные данные подтверждают, что ротовая жидкость, как средство диагностики как заболеваний полости рта, так и системных заболеваний организма, имеет множество преимуществ по сравнению с другими средами организма. На основе находящихся в ней биомаркеров эта уникальная биологическая жидкость может дать точный диагноз, обладая высоким потенциалом стать будущим в ранней диагностике многих патологических процессов и привлекательным решением в отношении других, инвазивных методов диагностики.

Применение высокоинформативных показателей ротовой жидкости, отражающих состояние организма в целом, позволит эффективно применять алгоритмы диагностики, профилактики и терапии молекулярно-деструктивных поражений, создав платформу для индивидуализированного подхода к их неинвазивной диагностике.

ВЫВОДЫ

1. Получен комплекс патохимических изменений при хроническом генерализованном пародонтите, характеризующийся приростом в крови содержания антител класса иммуноглобулинов А на 19% и класса иммуноглобулинов G на 37% ($p=0,05$) к тканевому ферменту трансклутаминазе, одной из функций которого является формирование ковалентной связи между остатком глутамина, лизина и двух молекул фибронектина с коллагеном и другими белками внеклеточного матрикса на ранних стадиях синтеза соединительной ткани.

2. Обнаружено снижение в крови уровня антиглиадиновых антител класса иммуноглобулинов А в 1,7 раза ($p<0,05$) и класса иммуноглобулинов G в 5 раз ($p<0,01$) при хроническом генерализованном пародонтите, отражая снижение антибактериальной, антитоксической, противовирусной защиты организма, формирующих клинические признаки молекулярно-деструктивного процесса.

3. При хроническом генерализованном пародонтите выявлены особенности ротовой жидкости в виде увеличения содержания иммуноглобулинов А и G к трансклутаминазе и глиадину, сопровождающиеся отклонениями метаболического статуса, отражающими нарушения минерального обмена: снижение содержания кальция на 20% ($p<0,05$) и фосфора на 48% ($p<0,05$); аланин- (-31%; $p<0,05$) и аспаргатаминотрансферазной (-74%; $p<0,01$) активности; увеличение амилазной активности (+703%, $p<0,01$), патогенетически связанные с происходящими воспалительно-деструктивными процессами в тканях пародонта.

4. Установлены группоспецифические особенности клинико-молекулярных процессов при хроническом генерализованном пародонтите: среди пациентов преобладают лица с А(II) группой крови (42%) с выраженными клиническими проявлениями по сравнению с другими обследованными, сопровождающимися наиболее высоким уровнем антител к трансклутаминазе класса IgA в крови (10,08 Ед/мл) и одноименных антител класса IgG в ротовой жидкости, содержание которых увеличилось на 55,7% ($p<0,05$) по сравнению с показателями в крови, что от-

ражает хронический характер течения заболевания и нарушения процессов ремоделирования пародонта.

5. В условиях молекулярно-деструктивных расстройств при хроническом генерализованном пародонтите отмечено повышение проницаемости гемато-саливарного барьера, сопровождающееся появлением антител к *Helicobacter pylori* в ротовой жидкости пациентов с носительством антигена А, имеющих одноименные антитела в крови в 48% случаев среди положительных ИФА-образцов всех обследованных.

6. Показано, что в качестве индикаторов первоначальных признаков стоматологических изменений у пациентов с острыми лейкозами выступают высокие уровни иммуноглобулинов G к транскламиназе в ротовой жидкости: $8,74 \pm 0,91$ Ед/мл, максимум которых достигает $38,81$ Ед/мл, являясь показателем нарушений структуры соединительной ткани и активной реакции иммунной системы в связи с этим.

7. У пациентов с первоначальными клиническими признаками стоматологических нарушений на фоне проведенной химиотерапии установлен прирост в ротовой жидкости антител к транскламиназе класса IgA в 4 раза в случае острого лейкоза – до $4,03 \pm 0,77$ Ед/мл ($p < 0,05$) и практически в 2,5 раза при хроническом лейкозе – до $3,24 \pm 0,47$ Ед/мл ($p < 0,05$), что является отражением молекулярных сдвигов, приводящих к формированию стоматита II степени тяжести, минуя I степень, с развитием клинической картины геморрагического и язвенно-некротического синдромов.

8. Выяснено, что метаболической основой отрицательной динамики состояния полости рта после химиотерапии у пациентов, имевших стоматит I степени тяжести до лечения, является достоверно высокий показатель IgG-антител к транскламиназе в ротовой жидкости как при острых – $9,99 \pm 0,21$ Ед/мл ($p < 0,05$), так и при хронических лейкозах – $2,58 \pm 0,02$ Ед/мл ($p < 0,05$).

9. Выявлено достоверное снижение содержания антител к транскламиназе класса IgA при стоматитах III степени тяжести, сопровождающих хронические

формы лейкозов перед началом химиотерапии, до наименьшего их уровня после проведенного химиотерапевтического лечения – $1,91 \pm 0,51$ Ед/мл ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о снижении иммунного потенциала организма и способствовать развитию инфекционных осложнений у пациентов с лейкозами.

10. Проанализирован цитокиновый профиль ротовой жидкости клинически здоровых лиц при различной групповой принадлежности крови по системе АВ0, раскрывающий группоспецифические особенности содержания провоспалительных цитокинов. Предрасполагающим фактором развития системного воспалительного процесса у лиц с носительством антигена В является увеличение содержания в ротовой жидкости интерлейкина-6 на 32,5% и интерлейкина-8 на 63,1% ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичными данными лиц с 0(I), А(II), АВ(IV) группами крови.

11. Охарактеризован в динамике комплекс молекулярных нарушений при одонтогенной флегмоне, отражающий максимум развития воспалительного процесса в ротовой полости на 3-и сутки медикаментозного лечения в виде повышения уровня интерлейкина-6 до 8,81 пг/мл ($p < 0,05$) и 3-х-кратного снижения интерлейкина-8 до 13,98 пг/мл в ротовой жидкости пациентов по сравнению с данными других периодов терапии.

12. Получены данные динамики изменений морфологической картины раневого процесса при одонтогенной флегмоне, свидетельствующие о начале формирования специфического иммунного ответа организма на 3-и сутки от начала медикаментозного лечения, что подтверждается увеличением количества лимфоцитов в 3 раза до $7,8 \pm 0,9\%$ и моноцитов – предшественников макрофагов – в 2 раза до $4,5 \pm 0,3\%$ по сравнению с данными на 1-е сутки терапии. Показано, что обнаружение в цитопрепаратах нейтрофилов с массовыми дегенеративными изменениями клеток со сниженным хемотаксисом в очаг воспаления может свидетельствовать о развитии бактериальных осложнений в тканях полости рта и аутоиммунной реакции в последующем, требующих проведения соответствующих лечебных мероприятий.

13. Определена динамика содержания пародонтальных биомаркеров в ротовой жидкости у пациентов с одонтогенной флегмоной в виде прироста уровней иммуноглобулинов к трансклутаминазе на 3-и сутки от начала медикаментозной терапии, максимально достигающих 23,77 Ед/мл в случае IgG-антител, что является показателем выраженных молекулярных расстройств, происходящих в соединительной ткани организма в этот период. Наибольшее содержание антител к трансклутаминазе класса IgA – $3,05 \pm 0,09$ Ед/мл ($p < 0,05$) и класса IgG – $6,97 \pm 1,52$ ($p < 0,05$) Ед/мл выявлено у лиц с принадлежностью крови к В(III) группе, что отражает максимальную выраженность повреждения тканей пародонтального комплекса.

14. Метаболическим фундаментом развития системного поражения организма при хроническом генерализованном пародонтите, стоматитах, сопутствующих острым и хроническим лейкозам, одонтогенной флегмоне является структурная неполноценность фермента трансклутаминазы, что подтверждено путем изучения механизмов местной резистентности, белок-белковых взаимодействий в ротовой жидкости – биологической среде, создающей платформу для индивидуализированного подхода к неинвазивной диагностике молекулярно-деструктивных поражений организма.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При хроническом генерализованном пародонтите у лиц, имеющих A(II) группу крови, рекомендуется определять наличие в крови антител к *Helicobacter pylori* и проводить эрадикационную терапию в случае их обнаружения.

2. Для динамического наблюдения за осложнениями химиотерапевтического лечения рекомендуется определять содержание антител к трансклутаминазе и глиадину в ротовой жидкости у пациентов с острыми и хроническими лейкозами.

3. У пациентов с лейкозами, не имеющих клинически выраженных признаков стоматита, рекомендуется осуществлять профилактические лечебные мероприятия по защитному экранированию слизистой оболочки полости рта в связи с возможным развитием стоматита после проведения полихимиотерапии.

4. У пациентов с одонтогенными флегмонами в процессе медикаментозного лечения рекомендуется контролировать проводимые противовоспалительные мероприятия с помощью исследования цитокинового профиля в ротовой жидкости, и морфологически при цитологическом исследовании биоптатов раневой поверхности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акустический показатель слюны при стрессе / М. А. Шаленкова, З. Д. Михайлова, В. А. Клемин [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 3. – С. 40–41.
2. Алексанян, К. В. Особенности эритроцитарных антигенов системы АВО у новорожденных / К. В. Алексанян, И. В. Андриюшина, Т. В. Белоусова // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 3. – С. 60.
3. Алексеева, О. П. Выбор тактики лечения острого инфаркта миокарда в зависимости от раннего прогнозирования болезни / О. П. Алексеева, И. А. Новичихина, Л. В. Коркотошвили // Нижегородский медицинский журнал. – 2003. – № 3–4. – С. 18–19.
4. Анализ уровня иммуноглобулинов и цитокинов в биологических жидкостях пациентов с одонтогенными инфекционно-воспалительными заболеваниями с преимущественным поражением костной ткани / А. И. Яременко, О. В. Галкина, Ф. А. Р. Мошир [и др.] // Пародонтология. – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 3–6.
5. Аналитические подходы к изучению показателей метаболизма в ротовой жидкости / Ф. Н. Гильмиярова, В. М. Радомская, Е. А. Рыскина [и др.]. – Москва: Книга, 2006. – 312 с.
6. Андрусишина, И. Н. Определение форм кальция и магния в сыворотке крови и слюне методом ААС и их диагностическое значение в клинике / И. Н. Андрусишина // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2009. – № 2 (16). – С. 107–113.
7. Андриюшина, И. В. Особенности и клиническое значение изосерологического обследования в перинатологии: специальность 14.00.09 «Педиатрия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Андриюшина Ирина Владимировна. – Новосибирск, 2002. – 18 с.

8. Аникеев, О. Е. Разработка способа выделения ДНК модифицированными наночастицами для генетической идентификации предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям / О. Е. Аникеев, О. А. Кравцова // 3 Международная научно-практическая конференция «Новые концепции механизмов воспаления, аутоиммунного ответа и развития опухоли». – Казань, 2012. – С. 7–8.
9. Анисимов, В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения / В. Н. Анисимов. – Санкт–Петербург: Наука, 2008. – 481 с.
10. Архипова, Л. Т. Фенотип группы крови системы АВО при симпатической офтальмии / Л. Т. Архипова // Российский офтальмологический журнал. – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 15–17.
11. Атьков, О. Ю. Гипокинезия - невесомость. Клинические и физиологические аспекты / О. Ю. Атьков, В. С. Бедненко. – Москва : Наука, 1989. – 303 с.
12. Балобанова, И. Г. О взаимосвязи пародонтита с гастродуоденальной и гепатобилиарной патологией у лиц молодого возраста / И. Г. Балобанова, Т. В. Чуршина, В. Ю. Балобанов // Современные тенденции развития гастроэнтерологии: (Тез. докл. науч.–практич. конф., 20–21 апр. 1995 г.). – Ижевск, 1995. – С. 1–12.
13. Банченко, Г. В. Сочетанные заболевания слизистой оболочки полости рта и внутренних органов / Г. В. Банченко. – Москва: Медицина, 1979. – 190 с.
14. Баранов, А. А. Лизоцим: теория и практика / А. А. Баранов, В. Г. Дорофейчук. – Москва ; Нижний Новгород, 1999. – 126 с.
15. Барер, Г. М. Болезни пародонта. Клиника, диагностика и лечение / Г. М. Барер, Т. И. Лемецкая. – Москва, 1996. – 85 с.
16. Баркаган, З. С. Метаболически-воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных / З. С. Баркаган, Г. И. Костюченко // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – № 2(120). – С. 132–138.
17. Бернадский, Ю. И. Основы челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии / Ю. И. Бернадский. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : Медицинская литература, 2000. – 406 с.

18. Биологические свойства бактериоидов, выделенных из биотопов людей со второй группой крови / И. П. Погорельский, И. Ю. Чичерин, И. А. Лундовских [и др.] // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 45–51.
19. Бобров, А. П. Изменения слизистой оболочки полости рта у онкологических больных на фоне проводимой химиотерапии (обзор литературы) / А. П. Бобров, Т. Б. Ткаченко // Стоматология. – 2006. – № 6. – С. 70–73.
20. Борисов, Л. Б. Микробиология и иммунология в стоматологии : учебное пособие / Л. Б. Борисов, И. С. Фрейдлин. – Ленинград, 1987. – 81 с.
21. Боровский, Е. В. Биология полости рта / Е. В. Боровский, В. К. Леонтьев. – 2-е изд. – Москва: Медицинская книга, 2001. – 304 с.
22. Бочков, Н. П. Клиническая генетика / Н. П. Бочков. – Москва : ГЕОТАР-Медиа, 2002. – 271 с.
23. Булгакова, А. И. Совершенствование местной терапии хронического генерализованного пародонтита: специальность 14.00.21 «Стоматология»: автореферат диссертации на искание ученой степени кандидата медицинских наук / Булгакова Альбина Ирековна. – Москва, 1999. – 22 с.
24. Булкина, Н. В. Хронический пародонтит при заболеваниях органов пищеварения: клинико-инструментальные, морфологические и иммуногистохимические критерии возникновения и прогнозирования течения: специальность 14.00.21 «Стоматология»; 14.00.05 «Внутренние болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Булкина Наталия Вячеславовна; Волгогр. гос. мед. ун–т. – Волгоград, 2005. – 39 с.
25. Быков, В. Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека / В. Л. Быков. – Санкт–Петербург, 1996. – 247 с.
26. Быков, В. Л. Цитология и общая гистология. Функциональная морфология клеток и тканей человека / В. Л. Быков. – Санкт–Петербург : СОТИС, 2002. – 254 с.

27. Вавилова, А. С. Взаимосвязь показателей иммунного статуса, групп крови и резус-фактора у больных с сочетанной инфекцией, передающейся половым путем / А. С. Вавилова // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. XIV, № 2. – С. 52–53.
28. Вавилова, Т. П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта: учебное пособие / Т. П. Вавилова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 208 с.
29. Вавилова, Т. П. Исследование короткоцепочечных органических кислот в смешанной слюне пациентов с пародонтитом на фоне патологии желудочно-кишечного тракта / Т. П. Вавилова, А. В. Митронин, О. А. Перевощикова // Пародонтология. – 2012. – № 4(65). – С. 3–7.
30. Вавилова, Т. П. Оценка гомеостаза полости рта на фоне соматической патологии / Т. П. Вавилова, Н. Е. Духовская, И. Г. Островская // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2017. – № 3. – С. 42–44.
31. Валиева, Р. М. Содержание АТФаз в нейтрофилах и лимфоцитах крови у больных с хроническим пародонтитом / Р. М. Валиева, Т. Г. Мысляева, Г. Д. Джаныспаева // Стоматология. – 1992. – № 2. – С. 32–33.
32. Васильева, А. О. Гигиеническая оценка двигательной активности школьников по величине минерализующего потенциала слюны и ее микрокристаллизации / А. О. Васильева, Г. В. Павлова, Т. Ф. Караваева // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2014. – № 1. – С. 57.
33. Визуаметрия и спектрометрия в кристаллосаливадиагностике / А. К. Мартусевич, А. В. Воробьев, Ю. В. Зимин [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2009. – Т 4. – С. 30–32.
34. Витковский, Ю. А. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии / Ю. А. Витковский, Б. И. Кузник, А. В. Солпов // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 5–6. – С. 745–753.

35. Витковский, Ю. А. Функции тромбоцитов и генетический полиморфизм GPIA (C807-T) И GPIIA (LEU33PRO) у здоровых лиц обладателей разных групп крови ABO / Ю. А. Витковский, Е. Е. Гергесова, Н. Н. Страмбовская // Забайкальский медицинский вестник. – 2011. – № 1. – С. 33–37.
36. Влияние криоаппликации на фрактальную организацию ультраструктуры мягких тканей пародонта в зоне деструкции и пенумбра / В. С. Марченко, Л. Н. Марченко, Н. Ю. Ермакова [и др.] // Проблемы криобиологии. — 2009. – Т. 19, № 3. – С. 301–311.
37. Возможности выявления предрасположенности к гастроэнтерологической патологии на базе иммунологической оценки чувствительности к глютену с учетом группы крови / Ф. Н. Гильмиярова, О. А. Гусякова, И. Ф. Сидорова [и др.] // Труды научно-практической конференции «Лабораторная медицина в свете программы социально-экономического развития России до 2020 г.». – Москва, 2009. – С. 67–68.
38. Возможности современной диагностики герпесвирусных инфекций у детей / А. Г. Боковой, И. В. Ковалев, Л. Ф. Маккавеева [и др.] // Детские инфекции. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 8–11.
39. Возможность прогнозирования течения госпитального периода острого коронарного синдрома с помощью маркеров иммунного воспаления / М. А. Шаленкова, Э. Т. Манюкова, З. Д. Михайлова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – № 4. – С. 41–46.
40. Гаврилюк, В. П. Иммунные и оксидантные нарушения у детей с аппендикулярным перитонитом в зависимости от группы крови и резус-фактора / В. П. Гаврилюк, А. И. Конопля // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 692–696.

41. Гаврилюк, В. П. Связь клинко-иммунологической эффективности лечения аппендикулярного перитонита у детей со структурно-функциональными свойствами и генетической детерминированностью эритроцитов по системе АВ0 и RH / В. П. Гаврилюк // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 11. – С. 277–280.
42. Гажва, С. И. Проявления заболеваний пародонта у больных острыми лейкозами / С. И. Гажва // *Нижегородский медицинский журнал*. – 2002. – № 3. – С. 51–55.
43. Гажва, С. И. Хирургические методы лечения заболеваний пародонта / С. И. Гажва. – Нижний Новгород, 2003. – 105 с.
44. Галеева, Р. Р. Стоматологическая заболеваемость и биохимические показатели ротовой жидкости у детей, страдающих церебральным параличом / Р. Р. Галеева, С. В. Чуйкин // *Современные проблемы науки и образования*. – 2012. – № 4. – С. 35.
45. Галимова, А. З. Некоторые биохимические показатели ротовой жидкости у детей с хронической почечной недостаточностью до и после гемодиализа / А. З. Галимова, С. В. Чуйкин, Ф. Х. Камилов // *Практическая медицина*. – 2012. – № 3(58). – С. 104–105.
46. Галимова, А. З. Применение жевательного фитосубстрата в профилактике и лечении стоматологических заболеваний у детей с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / А. З. Галимова, С. В. Чуйкин, Н. В. Кудашкина // *Современные проблемы науки и образования*. – 2012. – № 3. – С. 71.
47. Генетические маркеры и структурно-функциональные свойства эритроцитов при доброкачественной гиперплазии предстательной железы и хроническом простатите / М. Н. Шатохин, А. И. Конопля, С. А. Долгарева [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 11. – С. 391–394.

48. Гергесова, Е. Е. Генетический полиморфизм GPIIb (Leu33-Pro), GPIa (C807-T) и функции тромбоцитов у лиц с разными группами крови АВ0 в норме и при гриппе А(Н1N1)2009: специальность 03.03.01 «Физиология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гергесова Екатерина Евгеньевна; [Место защиты: ГОУВПО «Читинская государственная медицинская академия»]. – Чита, 2011. – 137 с.: ил.
49. Гергесова, Е. Е. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия, тромбоцитарно-лейкоцитарные, тромбоцитарно-лимфоцитарные отношения и агрегация тромбоцитов у мужчин и женщин в зависимости от групповой принадлежности крови / Е. Е. Гергесова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 7(112). – С. 38–41.
50. Гилева, М. А. Методы лечения химиотерапевтических поражений слизистой оболочки полости рта у детей с острыми лейкозами / М. А. Гилева // Российский стоматологический журнал. – 2003. – № 1. – С. 30–32.
51. Голубков, В. В. Зависимость риска развития ишемического инсульта от группы крови системы АВ0 / В. В. Голубков, И. Ж. Семинский // Врач-аспирант. – 2013. – Т. 59, № 4.1. – С. 226–230.
52. Голубков, В. В. Особенности электрофоретической подвижности эритроцитов системы группы крови АВ0 / В. В. Голубков, И. Ж. Семинский // Врач-аспирант. – 2014. – № 1.1. – С. 155–161.
53. Голубков, В. В. Оценка различий в электрических свойствах мембран эритроцитов разных групп крови системы АВ0 / В. В. Голубков // Журнал научных публикаций аспирантов и докторантов. – 2011. – № 9. – С. 92–96.
54. Горбачева, И. А. Единство системных патогенетических механизмов при заболеваниях внутренних органов, ассоциированных с генерализованным пародонтитом / И. А. Горбачева, А. И. Кирсанов, Л. Ю. Орехова // Стоматология. – 2004. – № 3. – С. 6–10.

55. Горбачева, И. А. Общесоматические аспекты патогенеза и лечения генерализованного пародонтита / И. А. Горбачева, А. И. Кирсанов, Л. Ю. Орехова // Стоматология. – 2001. – № 1. – С. 26–34.
56. Горбачева, И. А. Подходы к лечению генерализованного пародонтита как симптоматического проявления патологии внутренних органов / И. А. Горбачева, А. И. Кирсанов // Учёные записки СПбГМУ им. Павлова. – 2000. – Т. VII, № 2. – С. 18–27.
57. Горячева, О. Г. Взаимосвязь показателей антиоксидантной защиты и клинико-гемодинамического статуса при инфаркте миокарда : специальность 14.01.05 «Кардиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Горячева Ольга Георгиевна ; [Место защиты: Перм. гос. мед. акад. им. акад. Е. А. Вагнера]. – Пермь, 2011. – 23 с.
58. Гостеева, Н. С. Изучение ассоциаций рака матки с группами крови у женщин Тульской области / Н. С. Гостеева, В. А. Желтиков // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. XIII, № 3. – С. 139–141.
59. Грачева, Н. В. Стаж курения и биохимические показатели смешанной слюны / Н. В. Грачева, В. В. Базарный, Д. В. Мачульская // Российская стоматология. – 2011. – Т. 4, № 3. – С. 4–6.
60. Григорьян, А. С. Ключевые звенья патогенеза заболеваний пародонта в свете данных цитоморфометрического метода исследования / А. С. Григорьян, А. И. Грудянов // Стоматология. – 2001. – № 1. – С. 5–8.
61. Грудянов, А. И. Методы профилактики заболеваний пародонта и их обоснование / А. И. Грудянов // Стоматология. – 1995. – № 3. – С. 21–24.
62. Группо-специфические особенности гемопозитического потенциала в норме и у больных гемофилией / Ю. А. Косякова, И. Л. Давыдкин, Ф. Н. Гильмиярова [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 18–21.
63. Группы крови: биологическая вариабельность в норме и патологии / Ф. Н. Гильмиярова, О. А. Гусякова, И. В. Зубова [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2007. – № 4. – С. 90.

64. Группы крови: биологическая вариабельность клеточного состава и метаболизма в норме и патологии / Ф. Н. Гильмиярова, В. М. Радомская, Н. И. Гергель [и др.]. – Москва: Известия, 2007. – 490 с.
65. Данилов, И. П. Значение групп крови в патогенезе тромбофилий / И. П. Данилов // Здоровоохранение. – 2010. – № 1. – С. 46–47.
66. Данковцев, О. А. Содержание кортизола в слюне у здоровых школьников / О. А. Данковцев, А. В. Гулин, В. Б. Максименко // Вестник Тамбовского университета. – 2013. – Т. 18, № 4, ч. 1. – С. 1357–1358.
67. Денисов, А. Б. Слюнные железы. Слюна / А. Б. Денисов. – Москва : РАМН, 2003. – 136 с.
68. Диагностическое значение концентрации электролитов в ротовой жидкости при оценке степени тяжести зубочелюстных аномалий / Д. А. Доменюк, Э. Г. Ведешина, А. С. Кочконян [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3-4. – С. 595–600.
69. Динамика биоаминов слюны как показатель психоэмоционального стресса у студентов во время сдачи итогового занятия / С. Ю. Виноградов, В. В. Криштоп, С. В. Диндяев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 6. – С. 112–113.
70. Дмитриева, В. С. Клиника и особенности лечения поражений слизистой оболочки полости рта у больных лейкозами / В. С. Дмитриева, А. В. Бурый, А. М. Аванесов. – Москва : Изд. Рос. ун-та дружбы народов, 1994. – 36 с.
71. Долбин, И. В. Кардиальный синдром Х: особенности патогенеза и лечения : специальность 14.01.05 «Кардиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Долбин Игорь Валентинович ; [Место защиты: Нижегород. гос. мед. акад.]. – Нижний Новгород, 2011. – 40 с.
72. Донсков, С. И. Группы крови системы Rhesus. Теория и практика / С. И. Донсков. – Москва: ВИНТИ РАН, 2005. – 392 с.

73. Донсков, С. И. Группы крови человека: руководство по иммуносерологии / С. И. Донсков, В. А. Мороков. – Москва: ИП Скороходов В. А., 2011. – 1014 с.: ил.
74. Дочкина, Н. Л. Влияние групповой принадлежности крови на развитие факторов риска сердечно-сосудистой патологии: специальность 03.00.13 «Физиология»; 14.00.16 «Патологическая физиология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Дочкина Наталья Леонидовна; [Место защиты: ГОУВПО «Сибирский государственный медицинский университет»]. – Томск, 2006. – 18 с.
75. Дранник, Г. Н. Генетические системы крови человека и болезни / Г. Н. Дранник, Г. М. Дизик. – Киев : Здоровье, 1990. – 200 с.
76. Дунаева, С. В. Клинико-лабораторная оценка патологии слизистой оболочки полости рта у больных с заболеваниями крови : специальность 14.00.21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Дунаева Светлана Владимировна ; Воронеж. гос. мед. акад. им. Н. Н. Бурденко. – Воронеж, 1997. – 24 с.
77. Жамлиханова, В. О. Состояние полости рта у больных лейкозами / В. О. Жамлиханова // Научная конф. молодых ученых России, посвящ. 50-ю Академии медицинских наук : тез. докл. – Москва, 1994. – С. 257.
78. Жибурт, Е. Б. Правила и аудит переливания крови: руководство для врачей / Е. Б. Жибурт, Е. А. Шестаков. – Москва: РАЕН, 2010. – 347 с.
79. Занегина, Ю. В. Изменение активности пищеварительных ферментов в слюне у детей различного возраста / Ю. В. Занегина, Е. В. Колодкина // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2012. – С. 673–674.
80. Зорян, Е. В. Имудон в лечении гнойно-воспалительных процессов полости рта / Е. В. Зорян // Детский доктор. – 2000. – № 2. – С. 42–45.
81. Иванов, В. С. Заболевания пародонта / В. С. Иванов. – Москва: Медицинское информационное агентство, 1998. – 296 с.

82. Изменение активности орнитиндекарбоксилазы в слюне здоровых детей и детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта / С. А. Колесов, Л. В. Коркоташвили, А. В. Спиридонова [и др.] // Медицинский альманах. – 2010. – № 1. – С. 101–103.
83. Изучение влияния этанола на антигены А, В, Н при установлении групповой принадлежности крови по изосерологической системе АВО как одного из этапов идентификации личности / Н. Н. Ажицкая, Н. Б. Голубинская, С. В. Тищенко [и др.] // Травматический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 4(64). – С. 6–10.
84. Иммунологические аспекты эффективности бактериальных препаратов при заболеваниях слизистой полости рта / В. Д. Прокопенко, Г. В. Скрипкина, В. П. Мудров [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 3. – С. 129–133.
85. Иммунологические показатели ротовой жидкости у больных ревматоидным артритом / Н. Н. Колотова, Г. И. Ронь, Г. Б. Колотова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 8. – С. 9–12.
86. Исследование альфа1-антитрипсина, орозомукоида и церулоплазмينا в крови и ротовой жидкости при инфаркте миокарда и пародонтите. Подтверждение роли пародонтита как фактора риска инфаркта миокарда / Н. А. Терехина, О. Г. Горячева, Ю. А. Петрович [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. – № 2. – С. 18–21.
87. Исследование содержания α -дефензинов и лактоферрина в смешанной слюне полости рта при перикороните / Л. Н. Штрунова, Т. П. Вавилова, С. В. Тарасенко [и др.] // Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI Веке». – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 248–249.

88. Исследование содержания фактора некроза опухоли А и интерлейкина 6 в слюнном секрете околоушной слюнной железы больных хроническим протоковым сиаладенитом / А. С. Алейников, И. В. Гайдук, Е. С. Герштейн [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2013. – № 4. – С. 50–55.
89. Каландаров, Р. С. Распределение групповых антигенов эритроцитов на земном шаре (обзор литературы) / Р. С. Каландаров, Л. Е. Давыдова, С. И. Донсков // Вестник службы крови России. – 2012. – № 4. – С. 58–62.
90. Карасев, Е. А. Оценка роли некоторых экзогенных и эндогенных факторов в формировании моногенных дерматозов в условиях индустриального мегаполиса: специальность 14.00.11 «Кожные и венерические болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Карасев Евгений Александрович; [Место защиты: ГОУВПО «Российский государственный медицинский университет»]. – Москва, 2006. – 21 с.
91. Катаболизм гликоконъюгатов слюны при острой интоксикации этанолом / Н. Вазкевич, С. Д. Шайда, А. Янковская [и др.] // Медицинский научный монитор. – 2009. – Т. 15, № 8. – С. CR413-CR417.
92. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2008. – 552 с.
93. Кирсанов, А. И. Механизмы взаимосвязи патологии внутренних органов и пародонта / А. И. Кирсанов, И. Ф. Горбачева // Пародонтология. – 1999. – № 11. – С. 35–36.
94. Климова, Л. Н. Прогнозирование течения нефропатий у детей в зависимости от группы крови и параметров газоразрядной визуализации: специальность 14.00.09 «Педиатрия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Климова Лариса Николаевна. – Воронеж, 2002. – 23 с.: ил.

95. Клинико-диагностическая оценка ферментов ротовой жидкости у больных с пародонтитами различной степени тяжести / Р. А. Василиадис, Н. А. Бельская, Г. Б. Вайнер [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 10, ч. 6. – С. 1056–1061.
96. Клинико-лабораторные особенности герпес-вирусной инфекции 6 типа у иммунокомпromетированных детей, наблюдающихся в детской поликлинике / И. И. Львова, А. В. Дерюшева, Н. С. Леготина [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2013. – № 4. – С. 35–39.
97. Клинико-эпидемиологические и этиопатогенетические взаимосвязи различных состояний репродуктивной системы инфекционной и неинфекционной природы с группами крови / Е. А. Шевченко, А. А. Артифексова, С. Б. Артифексов [и др.] // *Медицинский альманах*. – 2010. – № 11. – С. 156–158.
98. Клинико-молекулярные особенности стоматитов у пациентов с острыми и хроническими лейкозами / И. А. Селезнева, Ф. Н. Гильмиярова, Д. А. Доменюк [и др.] // *Медицинский альманах*. – 2018. – № 5. – С. 230–234.
99. Клинико-молекулярные индикаторы воспалительно-деструктивных поражений полости рта при пародонтите у лиц с различной групповой принадлежностью крови / И. А. Селезнева, Ф. Н. Гильмиярова, И. А. Бородина [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2020. – Т. 65, № 2. – С. 100–105.
100. Клиническая гистохимия барьерной функции слизистой оболочки десны при пародонтите / Ю. А. Ипполитов, А. А. Кунин, Л. И. Лепехина [и др.] // *Стоматология*. – 2001. – № 1. – С. 13–16.
101. Ключевые показатели углеводного обмена у клинически здоровых людей с различной групповой принадлежностью крови по системе АВ0 / Ф. Н. Гильмиярова, Н. А. Колотьева, О. А. Гусякова [и др.] // *Казанский медицинский журнал*. – 2013. – Т. 94, № 5. – С. 672–674.
102. Колесов, С. А. Протеом слюны и его диагностические возможности / С. А. Колесов, Л. В. Коркоташвили // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2015. – Т. 60, № 5. – С. 54–58.

103. Комарова, Л. Г. Саливалоги́я / Л. Г. Комарова, О. П. Алексеева. – Нижний Новгород: Изд-во НижГМА, 2006. – 180 с.
104. Комплексное изучение механизмов развития хронического воспаления при пародонтите / Л. В. Ковальчук, Е. В. Буданова, Г. П. Тер–Асатуров [и др.] // Стоматология. – 2000. – № 4. – С. 13–16.
105. Кондратов, А. И. Медико-социальная эффективность образовательной программы в комплексной профилактике стоматологических заболеваний: специальность 14.00.21 «Стоматология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Кондратов Аркадий Иванович. – Екатеринбург, 2000. – 31 с.
106. Конопля, А. И. Взаимосвязь структуры и функции эритроцитов с иммунным гомеостазом / А. И. Конопля. – Курск : КГМУ, 2008. – 40 с.
107. Концентрация эпидермального фактора роста в биосубстратах и количество макрофагов при заживлении дефекта у детей и подростков с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / С. А. Колесов, Л. В. Коркоташвили, Е. Ю. Широкова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 11. – С. 11–13.
108. Копытов, А. А. Сильфон, расчет перемещения границы потоков / А. А. Копытов, А. М. Мейрманов, О. В. Гальцев // Научные ведомости БелГУ. – 2011. – № 14. – С. 218–222.
109. Коротько, Г. Ф. Рециркуляция ферментов пищеварительных желез / Г. Ф. Коротько. – Краснодар: Издательство «ЭДВИ», 2011. – 144 с.
110. Коротько, Г. Ф. Секреция слюнных желез и элементы саливадиагностики / Г. Ф. Коротько. – Москва: Академия естествознания, 2006. – 192 с.
111. Коротько, Г. Ф. Соотношение психометрических параметров качества жизни и тревожности с показателями саливации здорового человека / Г. Ф. Коротько, Н. А. Чен // Южно-российский медицинский журнал. – 2003. – № 5–6. – С. 24–27.

112. Костылева, М. Н. Место препаратов, содержащих кальций в профилактике гипокальциемии у детей (обзор литературы) / М. Н. Костылева // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 25. – С. 1699–1703.
113. Кочиева, И. В. Изменения в ротовой жидкости при ревматоидном артрите / И. В. Кочиева, С. Н. Мкртчян, Т. И. Джанаев // Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке. – 2015. – Т. 17, № 2. – Р. 25–26.
114. Кочурова, Е. В. Диагностические возможности слюны / Е. В. Кочурова, С. В. Козлов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 1. – С. 13–15.
115. Краснова, Е. Е. Характеристика гематосаливарного барьера у детей с гастродуоденальными заболеваниями / Е. Е. Краснова, В. В. Чемоданов, Е. Ю. Егорова // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 3. – С. 13–16.
116. Кузник, Б. И. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма / Б. И. Кузник, Н. Н. Цыбиков, Ю. А. Витковский // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2005. – № 2. – С. 3–16.
117. Куонг, В. В. Современный взгляд на этиологию и патогенез одонтогенных абсцессов и флегмон челюстно-лицевой области / В. В. Куонг, Д. С. Аветиков, С. Б. Кравченко // Вестник проблем биологии и медицины. – 2014. – Вып. 2, Т. 1(107). – С. 79–83.
118. Куприянов, В. В. Длительная гипокинезия и ее влияние на ткани и сосуды конечностей в эксперименте / В. В. Куприянов, В. Г. Петрухин, Н. И. Новиков // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1975. – № 11. – С. 39–46.
119. Курякина, Н. В. Заболевания пародонта: учеб. пособие для студентов стоматол. фак. мед. вузов / Н. В. Курякина, Т. Ф. Кутепова. – Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2003. – 248 с.
120. Лаптева, О. Г. Колонизационная резистентность полости рта при острых лейкозах: специальность 14.00.21 «Стоматология»; 03.00.07 «Микробиология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Лаптева Ольга Германовна. – Волгоград, 2000. – 27 с.

121. Левин, М. Я. Значение аутоиммунных процессов в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / М. Я. Левин, Л. Ю. Орехова // Пародонтология. – 1996. – № 1. – С. 19–26.
122. Липунова, Е. А. Физиология крови: монографическое исследование / Е. А. Липунова, М. Ю. Скоркина. – Белгород : Изд-во БелГУ, 2007. – 324 с.
123. Лобейко, В. В. Возрастная характеристика иммунологических показателей слюны у взрослых людей / В. В. Лобейко, А. К. Иорданишвили, М. Е. Малышев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 1(150). – С. 74–79.
124. Логинова, Н. К. Патофизиология пародонта (теория и практика) : учебное–методическое пособие / Н. К. Логинова, А. И. Воложин. – 2-е изд. – Москва, 1994. – 108 с.
125. Ломова, А. С. Состояние антимикробной активности слюны и кариеса у беременных женщин в течение гестационного периода / А. С. Ломова, П. В. Мороз, В. А. Проходная // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7, ч. 1. – С. 115–118.
126. Лузина, А. А. Изменение слизистой оболочки полости рта при химиотерапии новообразований / А. А. Лузина // Организация в стоматологии: материалы конференции стоматологов. – Екатеринбург, 1993. – С. 156–157.
127. Лузина, А. А. Купирование болевого синдрома в полости рта при различных формах химиомукозита / А. А. Лузина // Проблемы паллиативной помощи в онкологии: антология научных публикаций. – Москва, 2002. – Т. I-II. – С. 112–113.
128. Луцкая, И. К. Заболевания слизистой оболочки полости рта / И. К. Луцкая. – Москва: Мед. лит., 2007. – 288 с.
129. Люлякина, Е. Г. Проявления в полости рта при метотрексат-терапии / Е. Г. Люлякина, Ю. В. Чижов, Е. В. Бауэр // Институт стоматологии. – 2014. – № 1. – С. 90–91.

130. Ляликова, Г. А. Содержание отдельных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови и слюне у больных с различными стадиями хронического лимфолейкоза / Г. А. Ляликова, Ю. Э. Виноградова // Терапевтический архив. – 1986. – № 9. – С. 77–80.
131. Маковская, Е. А. Диагностика, клиника и лечение стоматитов у больных лейкозами: специальность 14.00.21 «Стоматология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Маковская Елена Анатольевна; Казан. гос. мед. ун–т. – Казань, 2000. – 19 с.
132. Максимовский, Ю. М. Клинические аспекты применения иммуномодулятора «Имудон» в комплексном лечении заболеваний пародонта / Ю. М. Максимовский // Стоматология для всех. – 2000. – № 2. – С. 38.
133. Малолеткова, А. А. Биоритмологическая организация диагностически-информативных параметров ротовой жидкости человека / А. А. Малолеткова, В. И. Шемонаев, Т. В. Моторкина // Вестник РУДН. – 2009. – № 4. – С. 128–134.
134. Мамедова, Л. М. Распределение групп крови системы АВО среди женщин репродуктивного возраста и беременных с сифилисом / Л. М. Мамедова // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2010. – № 2. – С. 106–108.
135. Манюкова, Э. Т. Возможности прогноза течения острого коронарного синдрома без подъёма сегмента ST с использованием маркеров системного воспаления: специальность 14.01.05 «Кардиологии»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Манюкова Эльвира Тахировна; [Место защиты: Нижегород. гос. мед. акад.]. – Нижний Новгород, 2014. – 25 с.

136. Маркарова, Е. В. Изучение взаимосвязи полиморфизма систем групп крови и N-ацетилирования с риском развития рака прямой кишки и с целью индивидуализации терапии: специальность 14.00.25 «Фармакология, Клиническая фармакология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Маркарова Екатерина Васильевна; [Место защиты: Центр. Теорет. Проблем физ.-хим. Фармакологии РАН]. – Москва, 2007. – 22 с.
137. Мащенко, И. С. Заболевания пародонта и иммунная система / И. С. Мащенко // Материалы симпозиума. – Казань, 1990. – С. 11–12.
138. Медведева, М. В. Характеристика цитокинового статуса крови, слезной жидкости и слюны здоровых лиц, проживающих в регионах с различным уровнем напряженности геомагнитного поля / М. В. Медведева, П. В. Калущкий // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2013. – № 4. – С. 21–25.
139. Медикаментозная терапия у больных пародонтитом с использованием препарата «Холисал» / Л. Е. Леонова, Г. А. Павлова, Е. Н. Таболина [и др.] // Пародонтология. – 2006. – № 2(39). – С. 70–76.
140. Метаболический профиль 0(I)–AB(IV) групп крови / Ф. Н. Гильмиярова, В. М. Радомская, Е. А. Шахнович [и др.] // Медицинский альманах. – 2012. – № 1. – С. 174–178.
141. Микро- и макроэлементный состав слюны у часто болеющих детей, проживающих в различных экологически неблагоприятных условиях / Т. А. Федотова, С. М. Кушнир, Л. К. Антонова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, № 6. – С. 74–77.
142. Минеева, Н. В. Группы крови человека (основы иммуногематологии) / Н. В. Минеева. – Санкт–Петербург, 2004. – 185 с.
143. Минеева, Н. В. Группы крови человека / Н. В. Минеева. – Санкт-Петербург, 2004. – 188 с.

144. Мирсаева, Ф. З. Динамика иммунологических показателей при комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом с применением нового производного пиримидина / Ф. З. Мирсаева // Новое в стоматологии. – 1997. – № 9. – С. 50–53.
145. Молекулярные признаки АВО-принадлежности в обеспечении специфики ответной реакции на биологически активные вещества / О. А. Гусякова, И. А. Зубова, И. Ф. Сидорова [и др.] // Вестник РУДН. – 2009. – № 3. – С. 28–33.
146. Молекулярные маркеры повреждений слизистой оболочки полости рта у пациентов с лейкозами / И. А. Селезнева, М. В. Свечникова, Э. М. Гильмияров [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63, № 6. – С. 349–352.
147. Монаков, В. А. Цитологическая динамика гнойных ран челюстно-лицевой области при вакуумно-промывном дренировании / В. А. Монаков, А. Л. Савельев, И. А. Селезнева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 11-1. – С. 41–46.
148. Неинвазивная диагностика состояния обменных процессов в организме: маркёры ротовой жидкости / Мякишева Ю.В., Колсанов А.В., Власов М.Ю., [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С.14.
149. Некоторые механизмы возникновения и прогрессирования воспалительных заболеваний пародонта на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А. В. Лепилин, Н. В. Булкина, А. В. Лепилин [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2004. – Т. 37, № 5. – С. 34–37.
150. Новичихина, И. А. Прогнозирование течения острого инфаркта миокарда с использованием показателей гемодинамики и биохимических параметров крови и слюны: специальность 14.00.06 «Кардиология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Новичихина Ирина Анатольевна. – Москва, 2002. – 21 с.: ил.

151. Новый способ определения степени тяжести целиакии у детей / Л. В. Коркоташвили, С. А. Колесов, И. Д. Успенская [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 6. – С. 41–43.
152. Носков, В. Б. Слюна в клинической лабораторной диагностике / В. Б. Носков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 6. – С. 14–17.
153. Огороков, А. Н. Диагностика болезней внутренних органов / А. Н. Огороков. – Москва: Мед лит, 1999. – 560 с.
154. Оловникова, Н. И. Антигены эритроцитов человека / Н. И. Оловникова, Т. Л. Николаева // Гематология и трансфузиология. – 2001. – № 5. – С. 37–45.
155. Орехова, Л. Ю. Динамика иммунологических показателей ротовой полости при лечении воспалительных заболеваний пародонта у больных инсулинзависимым сахарным диабетом / Л. Ю. Орехова, М. Я. Левин, Э. С. Оганян // Стоматология. – 2001. – № 1. – С. 42–46.
156. Особенности иммуноцитокинного статуса слюны при патологии адено tonsиллярной системы у часто болеющих детей / Е. А. Фурманова, Т. А. Нагаева, И. И. Балашева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7 (часть 4). – С. 798–802.
157. Особенности клинко-иммунологической диагностики распространенных воспалительных заболеваний мягких тканей челюстно-лицевой области и их осложнений / Е. А. Дурново, Ю. В. Высельцева, Н. В. Мишина [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2012. – № 3. – С. 22–26.
158. Особенности метаболического и клеточного состава крови, ассоциированные с групповой принадлежностью в системе АВО, в норме и патологии / Ф. Н. Гильмиярова, Ю. В. Мякишева, А. А. Мингачева [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2008. – Т. 3, № 3. – С. 76–79.
159. Особенности суточной динамики микроэлементов слюны у больных миомой матки / В. Д. Брюнин, И. В. Радыш, С. М. Семятов [и др.] // Технологии живых систем. – 2012. – Т. 9, № 7. – С. 8–21.

160. Оценка мукозального иммунитета у пациентов с дисбактериозом слизистой оболочки рта до и после применения комплексного лечения / О. Ф. Рабинович, И. М. Рабинович, А. Д. Островский [и др.] // Иммунология. – 2013. – № 8. – С. 91–94.
161. Оценка состояния пародонта по химическому составу сред полости рта / А. И. Воложин, Ю. А. Петрович, В. К. Ильин [и др.] // Стоматология. – 2000. – № 1. – С. 13–16.
162. Панченко, Е. П. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH) / Е. П. Панченко, Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 2008. – № 2. – С. 17–24.
163. Парфенов, А. И. Современная концепция, дефиниция и классификация целиакии / А. И. Парфенов, Л. М. Крумс, Е. А. Сабельникова // Материалы V съезда научного общества гастроэнтерологов России. – Анахарсис, 2005. – С. 473–475.
164. Перова, Н. Ю. Изучение иммуностропного эффекта препарата ликопад в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Н. Ю. Перова, Е. Л. Виниченко, Н. А. Бондаренко // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3. – С. 639–642.
165. Перспективы изучения ротовой жидкости в лабораторной диагностике нарушений окислительного метаболизма / И. М. Быков, Е. А. Алексеенко, К. А. Попов и [и др.] // Кубанский медицинский вестник. – 2016. – № 4 (159). – С. 16-20.
166. Петрович, Ю. А. Гематосаливарный барьер / Ю. А. Петрович, Р. П. Подорожная, С. М. Киченко // Российский стоматологический журнал. – 2004. – № 4. – С. 39–45.

167. Петрович, Ю. А. Проницаемость гисто-гематических барьеров пищеварительной системы / Ю. А. Петрович, Р. П. Подорожная // Слюнные железы. Физиология гисто-гематических барьеров. – Москва: Наука, 1977. – С. 353–368.
168. Попруженко, Т. В. Клиника, диагностика и лечение стоматитов у детей, больных острым лимфобластным лейкозом: специальность 14.00.21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Попруженко Татьяна Вадимовна; Минский гос. мед. ин-т. – Минск, 1993. – 18 с.
169. Постникова, Л. Б. Иммуно-биохимические механизмы системного воспаления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких: специальность 14.00.05 «Внутренние болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Постникова Лариса Борисовна; [Место защиты: ГОУВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»]. – Нижний Новгород, 2005. – 232 с.
170. Применение нанодисперсной формы глюконата кальция при дентальной имплантации у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / Л. П. Герасимова, Ф. Х. Камилов, Т. С. Чемикосова [и др.] // Пародонтология. – 2018. – № 3. – С. 48–52.
171. Проходная, В. А. Цитокиновый профиль ротовой жидкости у беременных женщин с воспалительными заболеваниями пародонта / В. А. Проходная, Т. В. Гайворонская // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3-4. – С. 655–660.
172. Рагимов, А. А. Трансфузионная иммунология / А. А. Рагимов, Н. Г. Дашкова. – Москва: МИА, 2004. – 280 с.
173. Радыш, И. В. Суточные изменения иммунологического статуса слюны здоровых женщин / И. В. Радыш, В. Д. Брюнин, С. М. Семятов // Технологии живых систем. – 2012. – Т. 9, № 7. – С. 7–10.

174. Распределение групп крови системы аво у больных с новообразованиями головного мозга / Е. А. Столбова, Б. Н. Бейн, С. А. Татаренко [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2009. – № 2-4. – С. 39–45.
175. Ребров, В. Г. Витамины и микроэлементы / В. Г. Ребров, О. А. Громова. – Москва: АЛЕВ–В, 2003. – 670 с.
176. Роль алиментарных и генетических факторов в развитии заболеваний пищеварительной системы / В. М. Радомская, Н. И. Гергель, Ф. Н. Гильмиярова [и др.] // Вопросы питания. – 2009. – Т. 78, № 3. – С. 62–66.
177. Роль изменений в системе иммунитета при заболеваниях тканей пародонта / Л. Ю. Орехова, Л. Н. Бубнова, Т. В. Глазанова [и др.] // Пародонтология. – 1998. – № 12. – С. 27–29.
178. Романова, А. Ф. Острый лейкоз у лиц пожилого и старческого возраста / А. Ф. Романова, Л. А. Песоцкая, А. И. Коваль // Гематология и трансфузиология. – 1991. – № 10. – С. 7–9.
179. Росин, Я. А. Учение Л. С. Штерн о гистогематических барьерах / Я. А. Росин // Гистогематические барьеры и нейрогуморальная регуляция / под ред. О. Г. Газенко. – Москва: Наука, 1981. – С. 22–23.
180. Ротовая жидкость как биологический индикатор реакции организма человека на повреждающее воздействие электромагнитного излучения от персонального компьютера / Л. М. Ломиашвили, В. В. Седельников, М. Б. Елендо [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 8. – С. 58–60.
181. Ротовая жидкость: показатели метаболизма при различной групповой принадлежности крови / Ф. Н. Гильмиярова, Н. В. Спиридонова, Ю. В. Мякишева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 9. – С. 60–61.
182. Ротовая жидкость как объект функционального состояния человека / М.В. Постнова, Ю.А. Мулик, В.В. Новочадов [и др.] // Вестник Волгоградского гос. университета. – Сер. 3., Экон. Экол. – 2011. – №1 (18). – С. 246-252.

183. Рувинская, Г. Р. Гематосаливарный барьер: морфофункциональные особенности в норме и патологии / Г. Р. Рувинская, Л. Р. Мухамеджанова // Практическая медицина. – 2013. – № 4. – С. 21–25.
184. Рувинская, Г. Р. Показатели функции слюнных желез и микроэлементный портрет слюны у пациентов с болезнью Паркинсона: диагностическое значение / Г. Р. Рувинская // Российский стоматологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 35–39.
185. Рыжов, И. М. Блок-синтез олигосахаридов – антигенов системы крови АВН: специальность 02.00.10 «Биоорганическая химия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук / Рыжов Иван Михайлович; [Место защиты: Ин-т биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН]. – Москва, 2013. – 24 с.
186. Сазонова, О. В. Оценка пищевых предпочтений и показателей метаболизма у лиц с различной АВ0-групповой принадлежностью крови / О. В. Сазонова // Медицинский альманах. – 2010. – № 4(13). – С. 306–308.
187. Сахапова, Г. Ф. Хемилюминесценция ротовой жидкости в диагностике язвенно-некротических поражений слизистой оболочки полости рта у пациентов с множественной миеломой / Г. Ф. Сахапова // Клиническая стоматология. – 2011. – № 2. – С. 84–86.
188. Свойства десневой жидкости при остром гингивите и хроническом пародонтите / Н. Н. Цыбиков, Е. Т. Доманова, В. В. Зобнин [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 40–42.
189. Секреторный статус ротовой жидкости по антигенам А и В здоровых добровольцев / И. А. Селезнева, Ф. Н. Гильмиярова, В. И. Кузьмичева [и др.] // Наука молодых. – 2019. – Т. 7, № 4. – С. 548–556.
190. Сергиенко, Л. П. Проблемы генетической диагностики: серологические маркеры в прогнозе развития скоростных способностей человека / Л. П. Сергиенко, В. М. Лишевская // Психология. – 2011. – № 10. – С. 72–76.

191. Сердюк, Г. Н. Достижения и возможности иммуногенетики / Г. Н. Сердюк // Международный Научный Институт «Educatio». Биологические науки. – 2015. – № VI(13). – С. 24–29.
192. Система гемостаза, лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимоотношения, белки острой фазы воспаления и цитокины у больных с различными формами ишемической болезни сердца / Ю. А. Витковский, Б. И. Кузник, А. В. Говорин [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2009. – № 1. – С. 49–63.
193. Система иммунитета человека в условиях годовой АНОГ и при длительных космических полетах / И. В. Константинова, А. Т. Лесняк, Е. Н. Антропова [и др.] // Космическая биология и авиакосмическая медицина. – Москва; Калуга, 1990. – С. 101–103.
194. Система про- и противовоспалительных цитокинов при хронических гастродуоденитах у детей / Э. В. Дубникова, М. А. Шестопалова, О. В. Трофименко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1. – С. 55.
195. Скальный, А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А. В. Скальный. – Москва: Мир, 2004. – 216 с.
196. Слюнная гексозаминидаза у курящих алкоголиков с плохими состояниями пародонта и зубов / Н. Вазкевич, С. Хойновска, А. Залевская [и др.] // Наркотическая и алкогольная зависимость. – 2013. – Т. 129, № 1-2. – С. 33–40.
197. Слюнные железы: биохимия, физиология, клинические аспекты / Л. М. Тарасенко, Г. А. Суханова, В. П. Мищенко [и др.]. – Томск: НТЛ, 2002. – 124 с.
198. Слюнные экзогликозидазы как маркеры алкогольной зависимости / Н. Вазкевич, С. Хойновска, А. Залевская [и др.] // Алкоголь и Алкоголизм. – 2014. – Т. 49, № 4. – С. 409–416.
199. Современные аспекты клинической пародонтологии / под ред. Л. А. Дмитриевой. – Москва: МЕДпресс, 2001. – 128 с.

200. Содержание кортизола в слюне у здоровых детей / В. Г. Пинелис, Е. Н. Арсеньева, Я. Е. Сенилова [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – Т. 1, № 1. – С. 49–52.
201. Соматический статус организма в показателях ротовой жидкости / Ф. Н. Гильмиярова, В. М. Радомская, Н. И. Гергель [и др.] // Материалы III Съезда биохимического общества. – Санкт–Петербург, 2002. – С. 148.
202. Состояние иммунных и цитокиновых механизмов при аллергических заболеваниях у детей / Е. В. Просекова, В. В. Деркач, В. А. Сабыныч [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 57–60.
203. Спицына, В. И. Иммунные нарушения и патогенетическое обоснование их коррекции у больных хроническими заболеваниями слизистой оболочки полости рта: специальность 14.00.21 «Стоматология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Спицына Валентина Ивановна; [Место защиты: Государственное предприятие Государственный научный центр «Институт повышения квалификации Федерального управления медико–биологических и экстремальных проблем»]. – Москва, 2004. – 41 с.
204. Сравнительная характеристика кристаллографической картины ротовой жидкости и жидкости десневой борозды или пародонтальных карманов при диагностике воспалительных заболеваний пародонта / Н. В. Булкина, Г. Е. Бриль, Д. Э. Постнов [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2012. – № 4. – С. 12–16.
205. Сравнительная характеристика факторов неспецифической защиты биологических жидкостей организма и действие на их активность лекарственных средств при вирусных инфекциях в офтальмологии / П. Г. Сторожук, Е. В. Быкова, Л. А. Сторожук [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2012. – № 1. – С. 8–11.

206. Струкова, С. М. Роль тромбоцитов и сериновых протеиназ в сопряжении свертывания крови и воспаления / С. М. Струкова // Биохимия. – 2004. – Т. 69, вып. 10. – С. 1314–1331.
207. Субботина, Т. Н. Генетические полиморфизмы склонности к тромбофилии у людей с различными группами крови АВ0 / Т. Н. Субботина, А. В. Петухова, А. В. Ковалев // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т. 57, № 3. – С. 138–139.
208. Суворов, А. Н. Поражение слизистой оболочки полости рта у больных лейкозом / А. Н. Суворов, Е. Н. Никитин, С. Д. Волкова // Диспансеризация, профилактика и лечение основных стоматологических заболеваний. Тез. докл. науч.-практич. семинара. – Ижевск, 1987. – С. 81–82.
209. Сунцов, В. Г. Применение лечебно-профилактических гелей в стоматологической практике: руководство для студентов и врачей / В. Г. Сунцов. – Омск : ОмГМА, 2004. – 162 с.
210. Сушиева, Э. Т. Роль слюны в гомеостазе минеральных компонентов полости рта / Э. Т. Сушиева // Проблемы стоматологии. – 2002. – № 3(17). – С. 19–22.
211. Суслина, З. А. Атеросклероз и ишемические нарушения мозгового кровообращения / З. А. Суслина, М. М. Танашян, О. В. Лагода // Атеротромбоз. – 2009. – № 2(3). – С. 60–67.
212. Сулова, Е. Ю. Генетические характеристики повышенного риска развития хронического обструктивного бронхита у больных с ишемической болезнью сердца / Е. Ю. Сулова, Л. В. Васильева, В. А. Валуев // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. XX, № 2. – С. 162–164.
213. Сулова, Е. Ю. Новый подход диагностики, профилактики атеросклероза и его осложнений / Е. Ю. Сулова, Л. В. Васильева // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 2. – С. 269–271.
214. Тарасенко, Л. М. Биохимия полости рта / Л. М. Тарасенко, К. С. Непорада. – Полтава : Полтава, 2008. – 70 с.

215. Тер-Асатуров, Г. П. Некоторые вопросы патогенеза одонтогенных флегмон / Г. П. Тер-Асатуров // Стоматология. – 2005. – № 1. – С. 20–27.
216. Терёхина, Н. А. Влияние герпетической инфекции на минеральный состав биологических жидкостей / Н. А. Терёхина, С. Э. Реук, Л. И. Соловьева // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. – 2012. – № 3. – С. 18–20.
217. Тимофеев, А. А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии / А. А. Тимофеев. – Киев, 2002. – 1024 с.
218. Тихонов, А. И. Биофармация / А. И. Тихонов. – Харьков: Золотые страницы, 2003. – 241 с.
219. Токмакова, С. И. Язвенно - некротический стоматит на фоне острых лейкозов / С. И. Токмакова, О. В. Сысоева, Ю. В. Луницына // Российский стоматологический журнал. – 2008. – № 6. – С. 46–47.
220. Транспорт карбоната, цитрата и селената между эмалью и ротовой жидкостью / Ю. А. Петрович, В. К. Леонтьев, Р. П. Подорожная [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2013. – № 3. – С. 10–17.
221. Трухан, Д. И. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов / Д. И. Трухан, И. А. Викторова, Л. Ю. Трухан. – Москва: Практическая медицина, 2012. – 204 с.
222. Убайдуллаева, Н. Н. Влияние табакокурения на уровень иммуноглобулина Е у больных с хронической обструктивной болезнью легких - 22 Национальный конгресс по болезням органов дыхания / Н. Н. Убайдуллаева. – Москва, 2012. – 372 с.
223. Уваров, Р. М. Органы полости рта при болезнях крови / Р. М. Уваров, М. К. Русак, В. И. Калинин. – Ленинград, 1985. – 543 с.
224. Уздинова, О. И. Частота встречаемости фенотипов групп крови (ABO) как возможный прогностически значимый критерий оценки успешности спортивной деятельности (результаты популяционного исследования) / О. И. Уздинова // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 5. – С. 7–10.

225. Уилтон, Дж. М. А. Иммунологические и бактериологические аспекты болезни пародонта / Дж. М. А. Уилтон, Т. Ленер // Последние достижения в клинической иммунологии. – Москва, 1983. – С. 201–252.
226. Уровень цитокинов в секрете ротовой полости у детей с бронхиальной астмой / М. А. Абаджиди, Е. Ф. Лукушкина, И. В. Маянская [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 3. – С. 9–14.
227. Физиология гистогематических барьеров: руководство по физиологии. – Москва: Наука, 1977. – 575 с.
228. Фрейдлин, И. О. Цитокины в клинике / И. О. Фрейдлин // Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии (Диагностические системы будущего, аллерговакцины, вакцины нового поколения, иммуномодуляторы и клинические разработки в аллергологии и иммунологии). – Москва : Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических иммунологов, 1998. – С. 104–119.
229. Фундаментальные исследования молекулярных признаков АВО-принадлежности, реализованных в показателях метаболизма и клеточного состава в норме и патологии / Ф. Н. Гильмиярова, В. М. Радомская, А. А. Мингачева [и др.] // Актуальные проблемы теоретической и прикладной биохимии. Материалы Российской конференции, посвященной 80-летию со дня рождения Р.И. Лифшица (Челябинск, 5-8 окт. 2009 г.). – Челябинск, 2009. – С. 27–29.
230. Халатов, В. А. Иммунологические показатели слюны у жителей липецкой области / В. А. Халатов, А. В. Гулин, Е. В. Невзорова // Вестник ТГУ. – 2015. – Т. 20, вып. 2. – С. 354–356.
231. Характеристика Т- В-систем иммунитета больных с воспалительными заболеваниями пародонта, страдающих сахарным диабетом / Л. Ю. Орехова, Э. С. Оганян, М. Я. Левин [и др.] // Пародонтология. – 1999. – № 13. – С. 24–26.

232. Хронофизиология, хронофармакология и хронотерапия / Н. А. Агаджанян, В. И. Петров, И. В. Радыш [и др.]. – Волгоград : Изд-во ВолГМУ, 2005. – 336 с.
233. Цапок, П. И. Влияние сахарозаменителей на биохимический состав ротовой жидкости / П. И. Цапок, К. В. Имбряков, М. Р. Чучкова // Стоматология. – 2012. – № 2. – С. 23–25.
234. Цапок, П. И. Изучение влияния курения табака на показатели оксидантно-антиоксидантного баланса ротовой жидкости / П. И. Цапок, В. А. Разумный, М. Р. Чуйкова // Стоматология. – 2012. – № 2. – С. 14–15.
235. Царев, В. Н. Применение антимикробных препаратов в стоматологической и челюстно-лицевой хирургии / В. Н. Царев, Р. В. Ушаков // Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия. Национальное руководство / под ред. А. А. Кулакова, Т. Г. Робустовой, А. И. Неробеева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 224 с.
236. Циркадианная организация физико-химических свойств ротовой жидкости практически здоровых людей / В. И. Шемонаев, А. А. Малолеткова, Д. М. Фролов [и др.] // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2012. – № 24(123), вып. 17. – С. 243–249.
237. Чуйкин, С. В. Гематосаливарный барьер при стрессиндуцированных изменениях в пародонте под влиянием ритмических гипотермических воздействий / С. В. Чуйкин, Г. В. Малышева, А. И. Воложин // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 10. – С. 30–33.
238. Чуйкин, С. В. Изучение биохимических и физико-химических показателей ротовой жидкости у детей с ДЦП после применения жевательного комплекса / С. В. Чуйкин, Н. В. Кудашкина, Р. Р. Галеева // Международный журнал экспериментального образования. – 2014. – № 11–2. – С. 53–54.

239. Чуйкин, С. В. Изучение физико-химических показателей ротовой жидкости у детей с детским церебральным параличом / С. В. Чуйкин, Ф. Х. Камилов, Р. Р. Галеева // *Стоматология детского возраста и профилактика*. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 12–14.
240. Чуйкин, С. В. Концепция гистогематических барьеров в стоматологии / С. В. Чуйкин, Г. М. Акмалова // *Исторические вехи развития стоматологической службы Республики Башкортостан. Сб. научных трудов, посвященный 100-летию юбилею со дня образования Республики Башкортостан*. – Уфа: Башкирский государственный медицинский университет, 2019. – С. 274–278.
241. Чуйкин, С. В. Особенности микроэлементного состава слюны и крови у детей с хронической почечной недостаточностью / С. В. Чуйкин, Е. В. Капустина // *Уральский медицинский журнал*. – 2007. – № 3. – С. 58–60.
242. Чуйкин, С. В. Оценка эффективности применения жевательного фитосубстрата в комплексной профилактике и лечении стоматологических заболеваний у пациентов пожилого возраста / С. В. Чуйкин, М. И. Штанько // *Пародонтология*. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 48–51.
243. Чуйкин, С. В. Разработка и обоснование применения фитокомплекса с полиэкстрактом шалфея лекарственного на основе пчелиного воска в комплексной профилактике и лечении стоматологических заболеваний у детей с детским церебральным параличом / С. В. Чуйкин, Н. В. Кудашкина, Р. Р. Галеева // *Стоматология детского возраста и профилактика*. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 12–15.
244. Чуйкин, С. В. Роль проницаемости гематосаливарного барьера в клиническом течении красного плоского лишая слизистой оболочки рта / С. В. Чуйкин, Г. М. Акмалова // *Modern trends of the development of science and technics in the context of globalization. Collection of conference papers of international scientific-practical conference = Современные тенденции развития науки и техники в условиях глобализации. Сборник научных трудов международной научно-практической конференции*. – 2015. – С. 35–37.

245. Чуйкин, С. В. Состояние селективной проницаемости гематосаливарного барьера у лиц различных возрастных групп / С. В. Чуйкин, Г. М. Акмалова, М. И. Штанько // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 5(119). – С. 82–84.
246. Чуйкин, С. В. Стоматологический статус у детей с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / С. В. Чуйкин, А. З. Галимова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 4. – С. 26.
247. Шаленкова, М. А. Новые подходы к диагностике и прогнозированию ишемической болезни сердца: специальность 14.00.06 «Кардиология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Шаленкова Мария Алексеевна; [Место защиты: Гл. воен. клин. госпиталь им. Н. Н. Бурденко]. – Москва, 2006. – 44 с.
248. Шаргородский, А. Г. Клиника, диагностика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний лица и шеи / А. Г. Шаргородский. – Москва, 2002. – 516 с.
249. Шатохина, С. Н. Морфологическая картина ротовой жидкости - диагностические возможности / С. Н. Шатохина, С. Н. Разумова, В. Н. Шабалин // Стоматология. – 2006. – № 4. – С. 14–17.
250. Шевелёв, А. С. «Забарьерные» органы и проблема иммунного надзора / А. С. Шевелёв // Иммунология. – 1984. – № 3. – С. 5–10.
251. Шемонаев, В. И. Индивидуально-типологические и хронофизиологические аспекты стоматологического ортопедического лечения и диагностики: специальность 14.01.14 «Стоматология»; 03.03.01 «Физиология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Шемонаев Виктор Иванович; [Место защиты: Волгогр. гос. мед. ун–т]. – Волгоград, 2012. – 47 с.
252. Экспресс-методы определения показателей метаболизма в ротовой жидкости (обзор литературы) / А.В. Колсанов, С.С. Чаплыгин, А.В. Соколов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – № 8. – С.489-495.

253. Явгильдина, Д. А. Оценка содержания статерина в ротовой жидкости при кариесе зубов / Д. А. Явгильдина, Р. А. Салеев // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 5. – С. 654–657.
254. Янченко, М. В. Группа крови как фактор прогноза при раке молочной железы / М. В. Янченко // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – Прил. № 1. – С. 132.
255. A dynamic model of saliva secretion / L. Palk, J. Sneyd, T. Shuttleworth [et al.] // J. Theor. Biol. – 2010. – Vol. 266, N 4. – P. 625–640.
256. A hybrid coating of biomimetic apatite and osteocalcin / A. Krout, H. B. Wen, E. Hippensteel [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2005. – Vol. 73, N 4. – P. 377–387.
257. A novel organotypic dento-epithelial culture model: effect of *Fusobacterium nucleatum* biofilm on B-defensin-2, -3, and LL-37 expression / Ulvi K. Gursoy, Marja Pöllänen, Eija Könönen [et al.] // J. Periodontol. – 2012. – Feb., Vol. 83(2). – P. 242–247.
258. A quantitative study on the relationship of salivary blood group substances to periodontal disease / R. Thaler, S. Froum, J. V. Chuba [et al.] // J. Periodontal Res. – 1976. – Vol. 11. – P. 116–120.
259. AB0-blood groups system and morbidity / I. A. Selezneva, F. N. Gylmyarova, O. A. Gusykova [et al.] // European journal of natural history. – 2017. – N 1. – P. 14–21.
260. Aberrant proteins in the saliva of patients with oral squamous cell carcinoma / K. Jessie, J. J. Jayapalan, K. C. Ong [et al.] // Electrophoresis. – 2013. – Vol. 34, N 17. – P. 2495–2502.
261. Abiko, Y. Salivary defensins and their importance in oral health and disease / Y. Abiko, M. Saitoh // Curr. Pharm. Des. – 2007. – Vol. 13(30). – P. 3065–3072.
262. ABO blood group and nasopharyngeal carcinoma risk in a population of southeast China / Sheng Liming, Sun Xiaojiang, Zhang Lizhen [et al.] // Int. J. Cancer. – 2013. – Vol. 133, N 4. – P. 893–897.

263. Activation and repression of interleukin-12 p40 transcription by erythroid Kruppel-like factor in macrophages / Q. Luo, X. Ma, S. Wahl [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2004. – Vol. 279(18). – P. 18451–18456.
264. Accuracy of single molecular biomarkers in saliva for the diagnosis of periodontitis: A systematic review and meta-analysis / N. Arias-Bujanda, A. Regueira-Iglesias, C. Balsa-Castro [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2020. – Vol. 47, N 1. – P. 2–18.
265. Age-dependent modifications of the human salivary secretory protein complex / T. Cabras, E. Pisano, R. Boi [et al.] // *J. Proteome Res.* – 2009. – Vol. 8(8). – P. 4126–434.
266. Agre, P. Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases / P. Agre, D. Kozono // *Febs Lett.* – 2003. – Vol. 27, N 555. – P. 72–78.
267. Ai, J. Y. Bioinformatics advances in saliva diagnostics / J. Y. Ai, B. Smith, D. T. Wong // *Int. J. Oral. Sci.* – 2012. – Vol. 4(2). – P. 85–87.
268. Aki, K. The evaluation of histo-blood group ABO typing by flow cytometric and PCR -amplification of specific alleles analyses and their application in clinical laboratories / K. Aki, A. Izumi, E. Hosoi // *J. Med. Invest.* – 2012. – Vol. 59(1-2). – P. 143–151.
269. Al Kawas, S. Potential uses of human salivary protein and peptide analysis in the diagnosis of disease / S. Al Kawas, Z. H. Rahim, D. B. Ferguson // *Arch. Oral. Biol.* – 2012. – Vol. 57(1). – P. 1–9.
270. Alcohol abuse and glycoconjugate metabolism / N. Waszkiewicz, S. D. Szajda, A. Zalewska [et al.] // *Folia Histochemica et Cytobiologica*. – 2012. – Apr. 24, Vol. 50(1). – P. 1–11.
271. An adhesin-like protein, Lam29, from *Lactobacillus mucosae* ME-340 binds to histone H3 and blood group antigens in human colonic mucus / Masamichi Watanabe, Hideki Kinoshita, I-Nung Huang [et al.] // *Biosci. Biotechnol. and Biochem.* – 2012. – Vol. 76, N 9. – P. 1655–1660.

272. An analysis of the physiologic parameters of intraoral wear: A review / N. C. Lawson, S. Janyavula, D. Cakir [et al.] // *J. Phys. D.* – 2013. – Vol. 46, N 40. – P. 404007.
273. An integrated, self-contained microfluidic cassette for isolation, amplification, and detection of nucleic acids / D. Chen, M. Mauk, X. Qiu [et al.] // *Biomed. Microdevices.* – 2010. – Vol. 12(4). – P. 705–719.
274. Analysis of volatile organic compounds in human saliva by a static sorptive extraction method and gas chromatography-mass spectrometry / Soini Helena A., Koouckova Iveta, Wiesler Doanld [et al.] // *J. Chem. Ecol.* – 2010. – Vol. 36, N 9. – P. 1035–1042.
275. Andrews, E. Oropharyngeal carcinoma in non-smokers and non-drinkers: a role for HPV / E. Andrews, W. T. Seaman, J. Webster-Cyriaque // *Oral Oncol.* – 2009. – Vol. 45(6). – P. 486–491.
276. Antibacterial activity of synthetic human B defensin-2 against periodontal bacteria / F. Mineshiba, S. Takashiba, J. Mineshiba [et al.] // *J. Int. Acad. Periodontol.* – 2003. – Vol. 5. – P. 35–40.
277. Antibodies to citrullinated peptides in serum and saliva in patients with rheumatoid arthritis and their association to periodontitis / A. Svärd, S. Renvert, J. Berglund [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology.* – 2020. – Vol. 38, N 4. – P. 699–704.
278. Antimicrobial peptides human beta-defensins stimulate epidermal keratinocyte migration, proliferation and production of proinflammatory cytokines and chemokines / F. Niyonsaba, H. Ushio, N. Nakano [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2007. – Vol. 127. – P. 594–604.
279. Apamin inhibits TNF- α - and IFN- γ -induced inflammatory cytokines and chemokines via suppressions of NF- κ B signaling pathway and STAT in human keratinocytes / W. Kim, H. An, J. Kim [et al.] // *Pharmacological Reports.* – 2017. – Vol. 69(5). – P. 1030–1035.

280. Application of proteomics in lab diagnosis / S. Ghafourian, Z. Sekawi, M. Raftari [et al.] // Clin. Lab. – 2013. – N 59(5–6). – P. 465–474.
281. Aps, J.K.M. Review: The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva / J. K. M. Aps, L. C. Martens // Forensic Sci Int. – 2005. – Vol. 150. – P. 119–131.
282. Assessment of IL-6, IL-8 and TNF- α levels in the gingival tissue of patients with periodontitis / M. Noh, M. Jung, S. Kim [et al.] // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2013. – Vol. 6(3). – P. 847–851.
283. Association of articular cartilage degradation and loss of boundary-lubricating ability of synovial fluid following injury and inflammatory arthritis / K. A. Elsaid, G. D. Jay, M. L. Warman [et al.] // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52, N 6. – P. 1746–1755.
284. Baran, H. Kynurenine Aminotransferases I, II and III Are Present in Saliva / H. Baran, C. Kronsteiner, B. Kepplinger // Neurosignals. – 2020. – Mar. 11, Vol. 28(1). – P. 1–13.
285. Baroreceptor-mediated activation of sympathetic nerve activity to salivary glands / R. Sabino-Silva, A. Ceroni, T. Koganezawa [et al.] // Physiol. Behav. – 2012. – Vol. 107. – P. 390–396.
286. Bartold, P. M. Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues / P. M. Bartold, A. S. Narayanan // Periodontology 2000. – 2006. – Vol. 40. – P. 29–39.
287. Beckloff, N. Computational analysis suggests beta-defensins are processed to mature peptides by signal peptidase / N. Beckloff, G. Diamond // Protein Pept. Lett. – 2008. – Vol. 15(5). – P. 536–540.
288. Beta-Defensins chemoattract macrophages and mast cells but not lymphocytes and dendritic cells: CCR6 is not involved / A. Soruri, J. Grigat, U. Forssmann [et al.] // Eur. J. Immunol. – 2007. – Vol. 37. – P. 2474–2486.
289. Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale / J. L. M. Welch, B. J. Rossetti, C. W. Rieken [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2016. – Vol. 113(6). – P. E791–E800.

290. Biotechnological implications of the salivary proteome / M. Castagnola, T. Cabras, A. Vitali // *Trends Biotechnol.* – 2011. – Vol. 29(8). – P. 409–418.
291. Bone mineral content and bone metabolism in young adults with severe periodontitis / N. Von Wowern, J. Westergaard, G. Kollerup [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2001. – Vol. 28, N 6. – P. 583–588.
292. Bone remodeling-associated salivary biomarker MIP-1 α distinguishes periodontal disease from health / M. Al-Sabbagh, A. Alladah, Y. Lin [et al.] // *J. Periodontal Res.* – 2012. – Vol. 47. – P. 389–395.
293. Borge, L. Type II transglutaminase expression in rabbit articular chondrocytes in culture: relation with cell differentiation, cell growth, cell adhesion and cell apoptosis / L. Borge, S. Demignot, M. Adolphe // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 1996. – Vol. 1312. – P. 117–124.
294. Boven, D. J. An influence of ABO blood group on the rate of proteolysis of von Willebrand factor by ADAMTS13 / D. J. Boven // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2003. – № 1. – P. 33–40.
295. Bowdish, D. M. Immunomodulatory properties of defensins and cathelicidins / D. M. Bowdish, D. J. Davidson, R. E. Hancock // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2006. – Vol. 306. – P. 276.
296. Brandtzaeg, P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know / P. Brandtzaeg // *Int. j. pediatr. otorhinolaryngol.* – 2003. – Vol. 67, Suppl. 1. – P. 69–76.
297. Brogden, K. A. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? / K. A. Brogden // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2005. – Vol. 3. – P. 238–250.
298. Butyric acid, a metabolic end product of anaerobic bacteria, inhibits B-lymfocyte function / G. Effimiadi, S. Valente, S. Mangiante [et al.] // *Minerva stomatology.* – 1995. – Vol. 44, N 10. – P. 445–447.
299. Candi, E. The cornified envelope: a model of cell death in the skin / E. Candi, R. Schmidt, G. Melino // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 328–340.

300. Çelebioğlu, H. Y. Interactions of salivary mucins and saliva with food proteins: a review / H. Y. Çelebioğlu, S. Lee, I. S. Chronakis // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2020. – Vol. 60(1). – P. 64–83.
301. Cell-surface-associated tissue transglutaminase is a target of MMP-2 proteolysis / A. M. Belkin, E. A. Zemskov, J. Hang [et al.] // *Biochemistry.* – 2004. – Vol. 43(37). – P. 11760–11769.
302. Characterization of progressive periodontal lesions in chronic periodontitis patients: levels of chemokines, cytokines, matrix metalloproteinase-13, periodontal pathogens and inflammatory cells / N. Silva, N. Dutzan, M. Hernandez [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2008. – Vol. 35. – P. 206–214.
303. Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals / M. A. Ghannoum, R. J. Jurevic, P. K. Mukherjee [et al.]. – Text : electronic // *PLoS Pathog.* – 2010. – Jan. 8, Vol. 6(1). – e1000713. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20072605/> (date of access: 09.03.2020).
304. Chen, J. S. Tissue transglutaminase: an enzyme with a split personality / J. S. Chen, K. Mehta // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 1999. – Aug., Vol. 31(8). – P. 817–836.
305. Choi, M. Saliva diagnostics integrate dentistry into general and preventive health care / M. Choi // *Int. J. Prosthodont.* – 2010. – Vol. 23(3). – P. 189.
306. Chuykin, S. V. Features of hematosalivary barrier in lichen planus of the oral mucosa / S. V. Chuykin, G. M. Akmalova // *The Second European Conference on Biology and Medical Sciences Proceedings of the Conference* / ed. V. Mazilescu. – 2014. – P. 48–50.
307. Clinical validity of saliva and novel technology for cancer detection / K. Kaczor-Urbanowicz, F. Wei, S. Rao [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer.* – 2019. – Vol. 1872, N 1. – P. 49–59.

308. Collagen content and growth factor immunoexpression in uterine lower segment of type IA osteogenesis imperfecta: Relationship with recurrent uterine rupture in pregnancy / A. Di Lieto, F. Pollio, M. De Falco [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2003. – Vol. 189, N 2. – P. 594–600.
309. 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.] // *Journal of Periodontal Research*. – 2013. – Vol. 48(1). – P. 44–51.
310. Concurrent human papillomavirus-associated tonsillar carcinoma in 2 couples / E. Andrews, C. Shores, D. N. Hayes [et al.] // *J. Infect Dis*. – 2009. – Vol. 200(6). – P. 882–887.
311. Cross, B. W. Glycan recognition at the saliva - oral microbiome interface / B. W. Cross, S. Ruhl // *Cell Immunol*. – 2018. – Nov., Vol. 333. – P. 19–33.
312. Cuevas-Córdoba, B. Saliva: a fluid of study for OMICS / B. Cuevas-Córdoba, J. Santiago-García // *OMICS*. – 2014. – Vol. 18. – P. 87–97.
313. Current developments in salivary diagnostics / C. S. Miller, J. D. Foley, A. L. Bailey [et al.] // *Biomark. Med*. – 2010. – Vol. 4. – P. 171–189.
314. Cytokine profiles in parotid saliva from HIV-1-infected individuals: changes associated with opportunistic infections in the oral cavity / K. P. Black, K. W. Merrill, S. Jackson [et al.] // *Oral. microbiol. immunol*. – 2000. – Vol. 15, N 2. – P. 74–81.
315. D'Adamo, P. Metabolic and immunologic consequences of ABH secretor and Lewis subtype status / P. D'Adamo, G. S. Kelly // *Altern Med. Rev*. – 2001. – Vol. 6(4). – P. 390.
316. Dale, B. A. Defensin antimicrobial peptides in the oral cavity / B. A. Dale, S. Krisanaprakornkit // *J. Oral Pathol. Med*. – 2001. – Vol. 30. – P. 321–327.
317. Darveau, R. P. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis / P. R. Darveau // *Nat. Rev. Microbiol*. – 2010. – Vol. 8. – P. 481–490.
318. Davi, G. Platelet Activation and Atherothrombosis / G. Davi, C. Patrono // *The New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 357. – P. 2482–2494.

319. De Smet, K. Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins / K. De Smet, R. Contreras // *Biotechnol. Lett.* – 2005. – Vol. 27. – P. 1337–1347.
320. Decrease in salivary lactoferrin output in chronically intoxicated alcohol-dependent patients / N. Waszkiewicz, B. Zalewska-Szajda, A. Zalewska [et al.] // *Folia Histochemica et Cytobiologica.* – 2012. – Jul. 4, Vol. 50(2). – P. 248–254.
321. Defensin-1, an antimicrobial peptide present in the saliva of patients with oral diseases / N. Mizukawa, K. Sugiyama, T. Ueno [et al.] // *Oral Dis.* – 1999. – Vol. 5. – P. 139–142.
322. Defining salivary biomarkers using mass spectrometry-based proteomics: a systematic review / S. K. Al-Tarawneh, M. B. Border, C. F. Dibble [et al.] // *OMICS.* – 2011. – Vol. 15(6). – P. 353–361.
323. Dessauer, A. Neue diagnostica für das disease management von knochenerkrankungen, z.b. Osteoporose, am beispiel elecsys crosslaps serum – ein marker für den knochenbau / A. Dessauer, N. Hoyle // *Journal of Laboratory Medicine.* – 1999. – Vol. 23, N 6. – P. 376–378.
324. Detection of Epstein-Barr virus and human cytomegalovirus in blood and oral samples: comparison of three sampling methods / A. V. Imbronito, S. R. Grande, N. M. Freitas [et al.] // *J. Oral Sci.* – 2008. – Vol. 50(1). – P. 25–31.
325. Detection of Epstein-Barr virus in saliva by real-time PCR / M. Idesawa, N. Sugano, K. Ikeda [et al.] // *Oral Microbiol. Immunol.* – 2004. – Vol. 19(4). – P. 230–232.
326. Detection of pneumococcal capsular antigen in saliva of children with pneumonia / R. L. Foo, S. M. Graham, U. Suthisarnsuntorn [et al.] // *Annals of Tropical Paediatrics.* – 2000. – Vol. 20, N 2. – P. 161–163.
327. Determination of defensin HNP-1, HNP-2, and HNP-3 in human saliva by using LC/MS / C. Goebel, L. G. Mackay, E. R. Vickers [et al.] // *Peptides.* – 2000. – Jun., Vol. 21. – P. 757–765.

328. Development of a microfluidic device for detection of pathogens in oral samples using upconverting phosphor technology (UPT) / W. R. Abrams, C. A. Barber, K. McCann [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 1098. – P. 375–388.
329. Diagnostic potential of saliva proteome analysis: a review and guide to clinical practice / C. V. Esteves, W. G. Campos, M. M. Souza [et al.] // *Braz. Oral Res.* – 2019. – N 33. – P. 043.
330. Diamond, G. Host defense peptides in the oral cavity and the lung: similarities and differences / G. Diamond, N. Beckloff, L. K. Ryan // *J. Dent. Res.* – 2008. – Vol. 87. – P. 915–927.
331. Different Forms of TFF3 in the Human Saliva: Heterodimerization with IgG Fc Binding Protein (FCGBP) / T. Houben, S. Harder, H. Schter [et al.]. – Text: electronic // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Oct. 10, Vol. 20(20). – pii: E5000. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6834163/> (date of access: 09.03.2020).
332. Differential attachment of oral treponemes to monolayers of epithelial cells / N. Carranza, G. R. Riviere, K. S. Smith [et al.] // *Journal of Periodontology.* – 1997. – Vol. 68. – P. 1010–1018.
333. Differential gene expression of human beta-defensins (hBD-1, -2, -3) in inflammatory gingival diseases / H. Dommisch, Y. Acil, A. Dunsche [et al.] // *Oral Microbiol. Immunol.* – 2005. – Vol. 20. – P. 186–190.
334. Direct genotyping of cytomegalovirus envelope glycoproteins from toddler's saliva samples / J. Grosjean, S. Hantz, S. Cotin [et al.] // *J. Clin. Virol.* – 2009. – Vol. 46(4). – P. 43–48.
335. Dommisch, H. Diverse functions of defensins and other antimicrobial peptides in periodontal tissues / H. Dommisch, S. Jepsen // *Periodontology 2000.* – 2015. – Vol. 69(1). – P. 96–110.
336. Donlon, W. C. Immunology in dentistry / W. C. Donlon // *Journal of the American Dental Association* – 1980. – Vol. 100, N 2. – P. 220–231.

337. Douglas Bratthall. Cariogram – a multifactorial risk assessment model for a multifactorial disease / Douglas Bratthall, Gunnel Hänsel Petersson // *Community Dent. Oral Epidemiol.* – 2005. – Aug., Vol. 33(4). – P. 256–264.
338. Early and late life events and salivary cortisol in older persons / L. Gerritsen, M. I. Geerlings, A. T. Beekman [et al.] // *Psychol. Med.* – 2010. – Sep., Vol. 40(9). – P. 1569–1578.
339. Effect of locally delivered minocycline microspheres on markers of bone resorption / R. J. Oringer, K. F. Al-Shammari, W. A. Aldredge [et al.] // *Journal of Periodontology.* – 2002. – Vol. 73, N 8. – P. 835–842.
340. Effects of fixation and decalcification on the immunohistochemical localization of bone matrix proteins in fresh-frozen bone sections / A. Hosoya, K. Hoshi, N. Sahara [et al.] // *Histochem. Cell. Biol.* – 2005. – Vol. 89. – P. 567–569.
341. Electrospinning of collagen and elastin for tissue engineering applications / L. Buttafoco, N. G. Kolkman, P. Engbergs-Buijtenhuijs [et al.] // *Tissue Engineering.* – 2005. – Vol. 11, N 1112. – P. 1631–1639.
342. Emmelin, N. Nerve interactions in salivary glands / N. Emmelin // *J. Dent. Res.* – 1987. – N 66. – P. 509–517.
343. Expression of beta-defensin genes by human salivary glands / W. A. Bonass, A. S. High, P. J. Owen [et al.] // *Oral Microbiol. Immunol.* – 1999. – Vol. 14(6). – P. 371–374.
344. Expression of cathelicidin in human salivary glands / J. S. Woo, J. Y. Jeong, Y. J. Hwang [et al.] // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2003. – Vol. 129. – P. 211–214.
345. Expression of human beta-defensin-3 in gingival epithelia / Q. Luo, L. P. Samaranayake, R. P. Darveau [et al.] // *J. Periodont. Res.* – 2005. – Vol. 40. – P. 474–481.
346. Expression profile of human defensins and antimicrobial proteins in oral tissues / A. A. Dunsche, Y. Acil, R. Siebert [et al.] // *J. Oral Pathol. Med.* – 2001. – Vol. 30(3). – P. 154–158.

347. Generation of biologically active endostatin fragments from human collagen XVIII by distinct matrix metalloproteases / R. Heljasvaara, P. Nyberg, J. Luostarinen [et al.] // *Exp. Cell. Res.* – 2005. – Vol. 307, N 2. – P. 292–304.
348. Gliadin-Specific T-Cells Mobilized in the Peripheral Blood of Coeliac Patients by Short Oral Gluten Challenge: Clinical Applications / S. Picascia, R. Mandile, R. Auricchio [et al.] // *Nutrients.* – 2015. – Vol. 2. – P. 10020–10031.
349. Globerson, A. Ageing of lymphocytes and lymphocytes in the age / A. Globerson, R. B. Effros // *Review immunology today.* – 2000. – Vol. 21, N 10. – P. 515–521.
350. Goodson, J. M. Diagnosis of periodontitis by physical measurement: interpretation from episodic disease hypothesis / J. M. Goodson // *J. Periodontol.* – 1992. – Vol. 63. – P. 373–382.
351. Gorr, S. U. Antimicrobial peptides and periodontal disease / S. U. Gorr, M. Abdolhosseini // *J. Clin. Periodontol.* – 2011. – Vol. 38(Suppl. 11). – P. 126–141.
352. Gorr, S. U. Antimicrobial peptides in periodontal innate defense / S. U. Gorr // *Front. Oral Biol.* – 2012. – Vol. 15. – P. 84–88.
353. Gorr, S. U. Antimicrobial peptides of the oral cavity / S. U. Gorr // *Periodontol.* 2000. – 2009. – Vol. 51. – P. 152–180.
354. Haffajee, A. D. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases / A. D. Haffajee, S. S. Socransky // *Periodontology 2000.* – 1994. – Vol. 5, N 78. – P. 111.
355. Hart, G. W. Glycomics hits the big time / G. W. Hart, R. J. Copeland // *Cell.* – 2010. – Vol. 143(5). – P. 672–676.
356. Hibi, M. The IL-6 cytokine Family and signal transduction: a model of the cytokine system / M. Hibi, K. Nakajima, T. Hirano // *J. Mol. Med.* – 1996. – Vol. 74. – P. 1–12.
357. High-throughput screening of saliva for early detection of oral cancer. A pilot study / I. Szanto, L. Mark, A. Bona [et al.] // *Technol. Cancer Res. and Treat.* – 2012. – Vol. 11, N 2. – P. 181–188.

358. Histo-blood group gene polymorphisms as potential genetic modifiers of the development of coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease / K. Yamamura, K. Ihara, K. Ikeda [et al.] // *Int. J. Immunogenet.* – 2012. – Vol. 39, N 2. – P. 119–125.
359. Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man / W. A. Payne, R. C. Page, A. L. Ogilvie [et al.] // *Journal of Periodontal Research.* – 1975. – Vol. 10. – P. 51–64.
360. Hochberg, M. Preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis / M. Hochberg // *Drugs & Aging.* – 2000. – Vol. 17. – P. 317–330.
361. Holmes, L. Effects of smoking and/or vitamin C on crevicular fluid flow clinically healthy gingival / L. Holmes // *Quintessence International.* – 1990. – Vol. 21, N 3. – P. 191–195.
362. Host-response: understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions – consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology / D. F. Kinane, P. M. Preshaw, B. G. Loos [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2011. – Mar., Vol. 38(Suppl. 11). – P. 44–48.
363. How are macronutrient intake, BMI, ethnicity, age, and gender related to the composition of unstimulated saliva? A case study / A. C. Mosca, M. Stieger, E. Neyraud [et al.] // *J. Texture Stud.* – 2019. – Vol. 50(1). – P. 53–61.
364. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? / P. M. Preshaw, J. J. Taylor, // *J. Clin. Periodontol.* – 2011. – Vol. 38(Suppl. 11). – P. 60–64.
365. Hplcsims analysis of oral human fluids reveals that gingival crevicular fluid is the main source of oral thymosins beta(4) and beta(10) / R. Inzitari, T. Cabras, E. Pisano [et al.] // *J. Sep. Sci.* – 2009. – Vol. 32(1). – P. 57–63.
366. HPV detection rate in saliva may depend on the immune system efficiency / M. Adamopoulou, E. Vairaktaris, V. Panis [et al.] // *In. Vivo.* – 2008. – Vol. 22(5). – P. 599–602.

367. Hu, S. Human saliva proteome analysis and disease biomarker discovery / S. Hu, J. A. Loo, D. T. Wong // *Expert Rev. Proteomics*. – 2007. – Vol. 4(4). – P. 531–538.
368. Human beta defensin-1 and-2 expression in the gingiva of patients with specific periodontal diseases / S. Vardar-Sengul, T. Demirci, B. H. Sen [et al.] // *J. Periodont. Res.* – 2007. – Vol. 42. – P. 429–437.
369. Human beta-defensin-1 and-2 and matrix metalloproteinase-25 and -26 expression in chronic and aggressive periodontitis and in peri-implantitis / Heidi Kuula, Tuula Salo, Emma Pirilä [et al.] // *Arch. Oral Biol.* – 2008. – Feb., Vol. 53. – P. 175–186.
370. Human neutrophil defensins and their effect on epithelial cells / U. K. Gursoy, E. Könönen, N. Luukkonen [et al.] // *J. Periodontol.* – 2013. – Vol. 84. – P. 126–133.
371. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study / X. Fan, A. V. Alekseyenko, J. Wu [et al.] // *Gut*. – 2018. – Vol. 67(1). – P. 120–127.
372. Human saliva as a diagnostic material / S. Chojnowska, T. Baran, I. Wilinska [et al.] // *Adv. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 63(1). – P. 185–191.
373. Humphrey, S. P. A review of saliva: norm; 11composition, flow, and function / S. P. Humphrey, R. T. Williamson // *J. Prosthet. Dent.* – 2001. – Vol. 85, N 2. – P. 162–169.
374. Huynh, G. Modeling the dynamics of virus shedding into the saliva of Epstein-Barr virus positive individuals / G. Huynh, L. Rong // *J. Theor. Biol.* – 2012. – Vol. 310. – P. 105–114.
375. Identification of oral candidosis, hairy leukoplakia and recurrent oral ulcers as distinct cases of immune reconstitution inflammatory syndrome / V. A. Ramirez-Amador, E. Espinosa, I. Gonzalez-Ramirez [et al.] // *Int. J. STD AID S.* – 2009. – Vol. 20(4). – P. 259–261.

376. Identification of parotid salivary biomarkers in sjogren's syndrome by surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry and two-dimensional difference gel electrophoresis / O. H. Ryu, J. C. Atkinson, G. T. Hoehn [et al.] // *Rheumatology (oxford)*. – 2006. – Vol. 45(9). – P. 1077–1086.
377. Identification of periodontitis associated changes in the proteome of whole human saliva by mass spectrometric analysis / M. G. Salazar, N. Jehmlich, A. Murr [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2013. – Vol. 40. – P. 825–832.
378. Immunohistochemical studies comparing the localization of type XV collagen in normal human skin and skin tumors with that of type IV collagen / T. Fukushige, T. Kanekura, E. Ohuchi [et al.] // *J. Dermatol.* – 2005. – Vol. 32, N 2. – P. 74–83.
379. Immunological and Immunogenetic markers of successful and unsuccessful ageing / G. Candore, G. Colonna-Romano, D. Lio [et al.] // *Advances in cell aging and gerontology*. – 2003. – N 13. – P. 29–45.
380. Increased expression of interleukin-6 predicts a poor response to chemoradiotherapy and an unfavorable prognosis for squamous cell oral cancer / T. Jinno, S. Kawano, Y. Maruse [et al.] // *Oncol. Rep.* – 2015. – Vol. 33. – P. 2161–2168.
381. Inducible expression of human beta-defensin 2 by *Fusobacterium nucleatum* in oral epithelial cells: multiple signaling pathways and role of commensal bacteria in innate immunity and the epithelial barrier / S. Krisanaprakornkit, J. R. Kimball, A. Weinberg [et al.] // *Infect. Immun.* – 2000. – Vol. 68. – P. 2907–2915.
382. Influence of alginate on type II collagen fibrillogenesis / S. M. Kuo, Y. J. Wang, C. L. Weng [et al.] // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2005. – Vol. 16, N 6. – P. 525–531.
383. Influence of periodontal status and periodontopathogens on levels of oral human beta-defensin-2 in saliva / A. L. Pereira, G. C. Franco, S. C. Cortelli [et al.] // *J. Periodontol.* – 2013. – Vol. 84. – P. 1445–1453.

384. Inhibition of Transglutaminase Activity Reduces Extracellular Matrix Accumulation Induced by High Glucose Levels in Proximal Tubular Epithelial Cells / N. J. Skill, T. S. Johnson, I. G. C. Coutts [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2004. – Vol. 279, N 46. – P. 47754–47762.
385. Innate immune peptide LL-37 displays distinct expression pattern from beta-defensins in inflamed gingival tissue / I. Hosokawa, Y. Hosokawa, H. Komatsuzawa [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2006. – Vol. 146. – P. 218–225.
386. Integrated metagenomic data analysis demonstrates that a loss of diversity in oral microbiota is associated with periodontitis / A. Dongmei, R. Huang, J. Wen [et al.] // *BMC Genomics*. – 2017. – Vol. 18(Suppl 1). – P. 1041.
387. Is saliva as reliable as urine for detection of cytomegalovirus DNA for neonatal screening of congenital CMV infection? / A. Y. Yamamoto, M. M. Mussi-Pinhata, L. J. Marin [et al.] // *J. Clin. Virol.* – 2006. – Vol. 36(3). – P. 228–230.
388. Jenkins, P. V. ABO blood group determines plasma von Willebrand factor levels: a biologic function after all / P. V. Jenkins, J. S. O'Donnell // *Transfusion*. – 2006. – Vol. 46. – P. 1836–1844.
389. Ji, J. Compartment differences of inflammatory activity in chronic obstructive pulmonary disease / J. Ji, I. von Schéele, J. Bergström // *Respir. Res.* – 2014. – Vol. 15. – P. 104.
390. Ji, S. Bacterial invasion and persistence: critical events in the pathogenesis of periodontitis? / S. Ji, Y. S. Choi, Y. Choi // *J. Periodontal Res.* – 2015. – Oct., Vol. 50(5). – P. 570–585.
391. Ji, S. Point-of-care diagnosis of periodontitis using saliva: technically feasible but still a challenge / S. Ji, Y. Choi // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2015. – Vol. 5. – P. 65.
392. Kai-Larsen, Y. The role of the multifunctional peptide LL-37 in host defense / Y. Kai-Larsen, B. Agerberth // *Front. Biosci.* – 2008. – Vol. 13. – P. 3760–3767.

393. Kariyawasam, A. P. A circannual rhythm in unstimulated salivary flow rate when the ambient temperature varies by only about 2 degrees / A. P. Kariyawasam, C. Dawes // *Arch. Oral. Biol.* – 2005. – Vol. 50, N 10. – P. 919–922.
394. Kashket, S. Gingival inflammation induced by food and short-chain carboxylic acids / S. Kashket, J. Zang, R. Niederman // *Journal of Dental Research.* – 1998. – Vol. 2. – P. 412–417.
395. Kaufman, E. Analysis of saliva for periodontal diagnosis—a review / E. Kaufman, I. B. Lamster // *J. Clin. periodontol.* – 2000. – Vol. 27. – P. 453–465.
396. Kaufman, E. The diagnostic applications of saliva – a review / E. Kaufman, I. B. Lamster // *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* – 2002. – Vol. 13(2). – P. 197–212.
397. Kennedy, H. F. Gingivitis and toothbrushes: potential roles in viridans streptococcal bacteraemia / H. F. Kennedy, D. Morrison, D. Tomlinson // *Journal of Infection.* – 2003. – Vol. 46, N 1. – P. 67–70.
398. Khash, H. Salivary Biomarkers: A Periodontal. Overview / H. Khash, C. S. Baiju, S. RohatgiBansal // *J. Oral. Health Comm. Dent.* – 2012. – Vol. 6, N 1. – P. 28–33.
399. Kim, N. Helicobacter pylori in dental plaque and saliva / N. Kim, S. H. Lim, K. H. Lee // *Korean Journal of Internal Medicine.* – 2000. – Vol. 15, N 3. – P. 187–194.
400. Klein Harvey, G. Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine / G. Klein Harvey, David J. Anstee. – 11th edition. – Wiley-Blackwell, 2008. – 912 p.
401. Klichowska-Palonka, M. Possible use of saliva in the diagnostics and treatment – review of the literature / M. Klichowska-Palonka, T. Bachanek // *Przeglad Lekarski.* – 2011. – Vol. 68(2). – P. 114–117.
402. Klokkevold, P. R. Risk Factors / P. R. Klokkevold // *Journal of California Dental Association.* – 1999. – Vol. 27. – P. 135–142.
403. Kohnemann, S. Application of mtDNA SNP analysis in forensic casework / S. Kohnemann, H. Pfeiffer // *Forens. Sci. Int. Genet.* – 2011. – Vol. 5(3). – P. 216–221.

404. Kuiper, J. I. Serum markers of collagen metabolism: construction workers compared to sedentary workers / J. I. Kuiper, J. H. Verbeek, V. Everts // *Occupational and Environmental Medicine*. – 2005. – Vol. 62, N 6. – P. 363–357.
405. Kurita-Ochiwi, T. Volatile fatty acid, metabolic of periodopathic bacteria, inhibit lymphocyte and cytokine production / T. Kurita-Ochiwi, K. Fukushima, K. Ochiai // *Journal of Dental Research*. – 1995. – Vol. 74. – P. 1367–1373.
406. Lab-on-a-chip methods for point-of-care measurements of salivary biomarkers of periodontitis / N. Christodoulides, P. N. Floriano, C. S. Miller [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 1098. – P. 411–428.
407. Lee, Y. H. Saliva: an emerging biofluid for early detection of diseases / Y. H. Lee, D. T. Wong // *Am. j. dent.* – 2009. – Vol. 22. – P. 241–248.
408. Lehrer, R. I. Immunology: peptide gets in shape for self-defence / R. I. Lehrer // *Nature*. – 2011. – Vol. 469. – P. 309–310.
409. Lijnen, I. DNA research in forensic dentistry / I. Lijnen, G. Willems // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 23(9). – P. 511–517.
410. Lindhe, J. Neutrophil chemotactic activity elaborated by human dental plaque / J. Lindhe, L. Hellden // *Periodontal Research*. – 1972. – Vol. 7. – P. 297–303.
411. Lorand, L. Transglutaminases: crosslinking enzymes with pleiotropic functions / L. Lorand, R. M. Graham // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2003. – Vol. 4. – P. 140–156.
412. Loss of metal transcription factor-1 suppresses tumor growth through enhanced matrix deposition / Z. A. Haroon, K. Amin, P. Lichtlen [et al.] // *The FASEB Journal*. – 2004. – Vol. 18, N 11. – P. 1176–1184.
413. Magnetic bead-based salivary peptidome profiling analysis during orthodontic treatment durations / Jieni Zhang, Shaonan Zhou, Ruixuan Li [et al.] // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* – 2012. – Vol. 421, N 4. – P. 844–849.
414. Malamud, D. Oral-based diagnostics / D. Malamud, R. S. Niedbala. – Boston: New York Academy of Sciences; Published by Blackwell Pub. on behalf of the New York Academy of Sciences, 2007.

415. Malamud, D. Saliva as a diagnostic fluid / D. Malamud // *Dental Clin. North Am.* – 2011. – Vol. 55(1). – P. 159–178.
416. Marsh, P. D. Dental plaque biofilms: communities, conflict and control / P. D. Marsh, A. Moter, D. A. Devine // *Periodontology 2000.* – 2011. – Feb., Vol. 55(1). – P. 16–35.
417. Mary, G. G. The effects of host specific factors, plaque and autologous microorganism upon the chemotactic response of human PMN cells / G. G. Mary, G. Haggan, L. E. Folke // *Journal of Periodontal Research.* – 1972. – Vol. 10. – P. 23–24.
418. Mass spectrometry-based analyses showing the effects of secretor and blood group status on salivary N-glycosylation / M. E. Albertolle, M. E. Hassis, C. N. Jen [et al.] // *Clin. Proteom.* – 2015. – Vol. 12. – P. 29.
419. Matrix changes induced by transglutaminase 2 lead to inhibition of angiogenesis and tumor growth / R. A. Jones, P. Kotsakis, T. S. Johnson [et al.] // *Cell Death & Differentiation.* – 2006. – Vol. 13, N 9. – P. 1442–1453.
420. Mc Allister, B. S. Histologic and radiographic evidence of vertical ridge augmentation utilizing distraction osteogenesis: 10 consecutively placed distractors / B. S. Mc Allister // *Journal of Periodontology.* – 2001. – Vol. 72, N 12. – P. 1767–1769.
421. Measurement of salivary resistin, visfatin and adiponectin levels / I. Mamali, N. Roupas, A. Armeni [et al.] // *Peptides.* – 2012. – Vol. 33, N 1. – P. 120–124.
422. Mechanisms of immunosenescence / C. Caruso, S. Buffa, G. Candore [et al.] // *Immunity&Ageing.* – 2009. – N. 6. – P. 10–18.
423. Mehta, K. Transglutaminase 2: a multi-tasking protein in the complex circuitry of inflammation and cancer / K. Mehta, A. Kumar, H. Kim // *Biochem. Pharmacol.* – 2010. – Dec 15, Vol. 80(12). – P. 1921–1929.
424. Microbiological goals of periodontal therapy / R. P. Teles, A. D. Haffajee, S. S. Socransky // *Periodontology 2000.* – 2006. – Vol. 42. – P. 180–188.
425. Micromechanics/structure relationships in the human mandible / T. Nomura, E. Gold, M. P. Powers [et al.] // *Dental Materials.* – 2003. – Vol. 19, N 3. – P. 167–173.

426. Models to evaluate the role of stress in periodontal disease / R. J. Genco, A. W. Ho, J. Kopman [et al.] // *Annals of Periodontology*. – 1998. – N 3. – P. 288–302.
427. Mozaffari, H. Interleukin-6 levels in the serum and saliva of patients with oral lichen planus compared with healthy controls: a meta-analysis study / H. Mozaffari, R. Sharifi, M. Sadeghi // *Central-European journal of immunology*. – 2018. – Vol. 43(1). – P. 103–108.
428. Mtdianos, P. N. Porphyromonas gingivalis infection of oral epithelium inhibits neutrophil transepithelial migration / P. N. Mtdianos, P. N. Fapapanou, J. Sandros // *Infections and Immunology*. – 1997. – Vol. 65, N 10. – P. 3983–3990.
429. MUC5B glycosylation in human saliva reflects blood group and secretor status / K. A. Thomsson, B. L. Schulz, N. H. Packer [et al.] // *Glycobiology*. – 2005. – Vol. 15(8). – P. 791–804.
430. New finding to understand gravitational effect to human lymphocytes in culture / A. Cogoli [et al.] // XII Annual meeting commission on gravitational physiology. – Leningrad, 1990. – P. 12–13.
431. Nishimoto, N. Interleukin-6 as a therapeutic target for inflammatory disease candidates / N. Nishimoto // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 87. – P. 483–487.
432. Nunes, L. A. S. Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review / L. A. S. Nunes, S. Mussavira, O. S. Bindhu // *Biochem. Med. (Zagreb)*. – 2015. – Jun. 5, Vol. 25(2). – P. 177–192.
433. Nurminskaya, M. Transglutaminases in mineralized tissues / M. Nurminskaya, M. T. Kaartinen // *Frontiers in Bioscience*. – 2006. – Vol. 11. – P. 1591–1606.
434. Offer of rapid testing and alternative biological samples as practical tools to implement HIV screening programs / M. R. Parisi, L. Soldini, G. Di Perri [et al.] // *New Microbiol.* – 2009. – Vol. 32(4). – P. 391–396.
435. Ohnishi, T. Hepatocyte growth factor/scatter factor in development, inflammation and carcinogenesis: its expression and role in oral tissues / T. Ohnishi, Y. Daikuha-
ra // *Arch. Oral Biol.* – 2003. – Vol. 48. – P. 797–804.

436. Oral fluid based biomarkers in periodontal disease: part 1. Saliva / H. S. AlMoharib, A. AlMubarak, R. AlRowis [et al.] // *J. Int. Oral Health*. – 2014. – Jul., Vol. 6(4). – P. 95–103.
437. Oral mucosal fungal infections / L. P. Samaranayake, W. Keung Leung, L. Jin // *Periodontology 2000*. – 2009. – Vol. 49. – P. 39–59.
438. Orosensory stimulation effects on human saliva proteome / K. Lorenz, M. Bader, A. Klaus [et al.] // *J. Agr. and Food Chem.* – 2011. – Vol. 59, N 18. – P. 10219–10231.
439. Osteopontin expression in osteoblasts and osteocytes during bone formation under mechanical stress in the calvarial suture in vivo / M. Morinobo, M. Ishijima, S. R. Rittling [et al.] // *Journal of Bone Mineralisation Research*. – 2003. – Vol. 18, N 9. – P. 1706–1715.
440. Overexpressions of hBD-2, hBD-3, and hCAP18/LL-37 in gingiva of diabetics with periodontitis / Dogukan Yilmaz, Guliz N. Güncü, Eija Könönen [et al.] // *Immunobiology*. – 2015. – Nov., Vol. 220(11). – P. 1219–1226.
441. P1–439 Effect of regular exercise on the nitric oxide levels in saliva / D. H. Han, H. S. Shin, M. S. Kim [et al.] // *J. Epidemiol. and Community Health*. – 2011. – Vol. 65. – P. A189.
442. Pappa, E. Saliva in the "Omics" era: A promising tool in paediatrics / E. Pappa, E. Kousvelari, H. Vastardis // *Oral Diseases*. – 2019. – Jan; 25(1). – P. 16–25.
443. Patterns of salivary analytes provide diagnostic capacity for distinguishing chronic adult periodontitis from health / J. L. Ebersole, J. L. Schuster, J. Stevens [et al.] // *J. Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 33. – P. 271–279.
444. Pedro de Sousa Gomes. Defensins in the oral cavity: distribution and biological role / Pedro de Sousa Gomes, Maria Helena Fernandes // *J. Oral Pathol. Med.* – 2010. – Jan., Vol. 39(1). – P. 1–9.
445. Pelled, G. Imaging using osteocalcin-luciferase / G. Pelled, D. Gazit // *J. Musculoskelet Neuronal Interact.* – 2004. – Vol. 4, N 4. – P. 362–363.

446. Peptides of human gingival crevicular fluid determined by hplc-esi-ms / E. Pisano, T. Cabras, C. Montaldo [et al.] // *Eur. J. Oral. Sci.* – 2005. – Vol. 113(6). – P. 462–468.
447. Periodontal therapy reduces arginase activity in saliva of patients with chronic periodontitis / L. W. Gheren, J. R. Cortelli, E. Rodrigues [et al.] // *Clin. Oral Investig.* – 2008. – Vol. 12. – P. 67–72.
448. Physical properties of type I collagen extracted from fish scales of *Pagrus major* and *Oreochromis niloticus* / T. Ikoma, H. Kobayashi, J. Tanaka [et al.] // *International Journal of Biological Macromolecules.* – 2003. – Vol. 32, N 3-5. – P. 199–204.
449. Platelets enhance CD4+ lymphocyte adhesion to extracellular matrix under flow conditions: role of platelet aggregation, integrins and non-integrin receptors / A. Solpov, B. Shenkman, Yu. Vitkovsky [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis.* – 2006. – Vol. 95, N 5. – P. 815–821.
450. *Porphyromonas gingivalis* Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease / S. K. Singhrao, A. Harding, S. Poole [et al.]. – Text: electronic // *Mediators of Inflammation.* – 2015. – Vol. 2015. – 137357. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26063967/> (date of access: 09.03.2020).
451. Prader, M. Molecular genetic blood group typing by the use of PCR-SSP technique / M. Prader // *Transfusion.* – 2007. – Vol. 47. – P. 54S–59S.
452. Prediction of mechanical properties of the cancellous bone of the mandibular condyle / L. J. Van Ruijven, E. B. W. Giesen, M. Farella [et al.] // *Journal of Dental Research.* – 2003. – Vol. 82, N 10. – P. 819–823.
453. Production of beta-defensin antimicrobial peptides by the oral mucosa and salivary glands / M. Mathews, H. P. Jia, J. M. Guthmiller [et al.] // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67. – P. 2740–2745.
454. Proteome analysis of whole saliva: a new tool for rheumatic diseases—the example of sjögren's syndrome / L. Giusti, C. Baldini, L. Bazzichi [et al.] // *Proteomics.* – 2007. – Vol. 7(10). – P. 1634–1643.

455. Proteomic identification of salivary biomarkers of type-2 diabetes / P. V. Rao, A. P. Reddy, X. Lu [et al.] // *J. Proteome Res.* – 2009. – Vol. 8(1). – P. 239–245.
456. Quantity and quality assessment of DNA extracted from saliva and blood / M. Looi, H. Zakaria, J. Osman [et al.] // *Clin. Lab.* – 2012. – Vol. 58, N 3-4. – P. 307–312.
457. Quirynen, M. In vitro volatile sulfur compound production of oral bacteria in different culture media / M. Quirynen, J. Van Eldere, M. Pauwels // *Quintessence intern.* – 1999. – Vol. 30. – P. 351–356.
458. Reduced human beta defensin 3 in individuals with periodontal disease / F. L. Brancatisano, G. Maisetta, F. Barsotti [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2011. – Vol. 90. – P. 2445.
459. Regulation of intestinal alpha-defensin activation by the metalloproteinase matrixin in innate host defense / C. L. Wilson, A. J. Ouellette, D. P. Satchell [et al.] // *Science.* – 1999. – Vol. 286. – P. 113–117.
460. Regulatory T Lymphocytes in Periodontitis: A Translational View / C. Alvarez, C. Rojas, L. Rojas [et al.]. – Text: electronic // *Mediators of inflammation.* – 2018. – Apr. 2, Vol. 2018. – 7806912. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29805313/> (date of access: 09.03.2020).
461. Reproducibility and sensitivity of oral malodor measurements with a portative sulfide monitor / M. Rosenberg, G. V. Kulkarni, A. Bosy [et al.] // *Journal of Dental Research.* – 1991. – Vol. 70(11). – P. 1436–1450.
462. Richardson, R. Diagnosis and treatment of oral candidosis / R. Richardson, V. J. Antilla // *Duodecim.* – 2010. – Vol. 126(2). – P. 174–180.
463. Roblegg, E. Saliva: An all-rounder of our body / E. Roblegg, A. Coughran, D. Sirjani // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2019. – Sep., Vol. 142. – P. 133–141.
464. Ruhl, S. The scientific exploration of saliva in the post-proteomic era: from database back to basic function / S. Ruhl // *Expert. Rev. Proteomics.* – 2012. – Vol. 9(1). – P. 85–96.

465. Sacransky, S. Microbiology of periodontal disease / S. Sacransky, A. Haffajee. – Copenhagen, 1977. – 188 p.
466. Saliva and Serum Immune Responses in Apical Periodontitis / M. Pietiäinen, J. M. Liljestrand, R. Akhi [et al.]. – Text: electronic // J. Clin. Med. – 2019. – Jun 21, Vol. 8(6). – pii: E889. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31234349/> (date of access: 09.03.2020).
467. Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions / W. V. Giannobile, T. Beikler, J. S. Kinney [et al.] // Periodontology 2000. – 2009. – Vol. 50. – P. 52–64.
468. Saliva as an ideal milieu for emerging diagnostic approaches in primary sjögren's syndrome / C. Baldini, A. Gallo, P. Perez [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2012. – Vol. 30(5). – P. 785–790.
469. Saliva DHEAS changes in patients suffering from psychopathological disorders arising from bullying at work / Gerard Lac, Frederic Dutheil, Georges Brousse [et al.] // Brain Cogn. – 2012. – Vol. 80(2). – P. 277–281.
470. Saliva Diagnosis as a Disease Predictor / P. L. McGeer, M. Lee, K. Kennedy [et al.]. – Text: electronic // J. Clin. Med. – 2020. – Jan. 30., Vol. 9(2). – pii: E377. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7074189/> (date of access: 09.03.2020).
471. Saliva diagnostics - current views and directions / K. E. Kaczor-Urbanowicz, C. M. Carreras-Presas, K. Aro [et al.] // Experimental Biology and Medicine. – 2017. – Vol. 242. – P. 459–472.
472. Saliva in the diagnosis of diseases / C. Z. Zhang, X. Q. Cheng, J. Y. Li [et al.] // Oral Science. – 2016. – Vol. 3, N 8. – P. 133–137.
473. Saliva specimen: a new laboratory tool for diagnostic and basic investigation / S. Chiappin, G. Antonelli, R. Gatti [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2007. – Vol. 383. – P. 30–40.

474. Saliva versus serum cortisol to identify subclinical hypercortisolism in adrenal incidentalomas: simplicity versus accuracy / M. Vieira-Correa, R. B. Giorgi, K. C. Oliveira [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2019. – Vol. 42, N 12. – P. 1435–1442.
475. Salivary agglutinin is the major component in human saliva that modulates the lectin pathway of the complement system / S. T. Gunput, D. Wouters, K. Nazmi [et al.] // *Innate Immun.* – 2016. – Vol. 22(4). – P. 257–265.
476. Salivary and crevicular fluid interleukins in gingivitis / M. Boronat-Catalá, M. Catala-Pizarro, J. V. Bagan Sebastian [et al.] // *J. Clin. Exp. Dent.* – 2014 – Vol. 6, N 2. – P. 175–179.
477. Salivary Antimicrobial Peptides in Early Detection of Periodontitis / G. N. Güncü, D. Yilmaz, E. Könönen [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2015. – Dec. 24, Vol. 5. – P. 99.
478. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study / C. S. Miller, C. P. Jr. King, M. C. Langub [et al.] // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2006. – Vol. 137. – P. 322–329.
479. Salivary biomarkers of oral health: a cross-sectional study / N. Rathnayake, S. Akerman, B. Klinge [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2013. – Vol. 40. – P. 140–147.
480. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities / J. M. Yoshizawa, C. A. Schafer, J. J. Schafer [et al.] // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2013. – Vol. 26(4). – P. 781–791.
481. Salivary extracellular vesicles versus whole saliva: new perspectives for the identification of proteomic biomarkers in Sjgren's syndrome / A. Cecchetti, F. Finamore, I. Puxeddu [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2019. – № 118(3). – P. 240–248.
482. Salivary growth factors in health and disease / H. Kagami, Y. Hiramatsu, S. Hishida [et al.] // *Adv. dent. res.* – 2000. – Vol. 14, N 5. – P. 99–102.

483. Salivary immune proteins monitoring can help detection of binge and chronic alcohol drinkers: Preliminary finding / N. Waszkiewicz, B. Galinska-Skok, A. Zalewska [et al.] // *Drug Alcohol Depend.* – 2018. – Vol. 183. – P. 13–18.
484. Salivary interleukin-1beta concentration and the presence of multiple pathogens in periodontitis / U. K. Gursoy, E. Könönen, V. J. Uitto [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2009. – Vol. 36. – P. 922–927.
485. Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in patients with recurrent aphthous ulceration / V. V. Boras, J. Lukac, V. Brailo [et al.] // *J. Oral Pathol. Med.* – 2006. – Vol. 35, N 4. – P. 241–243.
486. Salivary MMP-8, TIMP-1, and ICTP as markers of advanced periodontitis / U. K. Gursoy, E. Könönen, P. Pradhan-Palikhe [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2010. – Vol. 37. – P. 487–493.
487. Salivary mucin as related to oral *Streptococcus mutans* in elderly people / L. W. Baughan, F. J. Robertello, D. C. Sarrett [et al.] // *Oral Microbiology Immunology.* – 2000. – Vol. 15. – P. 10–14.
488. Salivary *mutans streptococci* and *lactobacilli* in 9- and 13-year-old Italian school-children and the relation to oral health / E. Brambilla, S. Twetman, A. Felloni [et al.] // *Clinical Oral Investigations.* – 1999. – Vol. 3, N 1. – P. 7–10.
489. Salivary osmolality and hydration status in children with cerebral palsy / M. T. Santos, R. Batista [et al.] // *J. Oral. Pathol. Med.* – 2011. – Vol. 40(7). – P. 582–586.
490. Salivary peptidomics / F. Amado, M. J. Lobo, P. Domingues [et al.] // *Expert. Rev. Proteomics.* – 2010. – Vol. 7(5). – P. 709–721.
491. Salivary proteome and its genetic polymorphisms / F. G. Oppenheim, E. Salih, W. L. Siqueira [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2007. – Mar., Vol. 1098. – P. 22–50.
492. Salivary proteomics in biomedical research / A. Zhang, H. Sun, P. Wang [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2013. – Vol. 415. – P. 261–265.

493. Salivary transcriptome diagnostics for oral cancer detection / Y. Li, M. A. St. John, X. Zhou [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10. – P. 8442–8450.
494. Salvi, G. E. Examination of patients with periodontal diseases / G. E. Salvi, J. Lindhe, N. P. Lang // *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* / eds N. P. Lang, J. Lindhe. – (Oxford: Munksgaard), 2008. – P. 573–586.
495. Sarkar, A. Human saliva and model saliva at bulk to adsorbed phases - similarities and differences / A. Sarkar, F. Xu, S. Lee. – Text: electronic // *Adv. Colloid Interface Sci.* – 2019. – Nov., Vol. 273. – 102034. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31518820/> (date of access: 09.03.2020).
496. Sato, K. Osteoclast-activating factors (OAF) / K. Sato // *Nippon Rinsho.* – 2004. – Suppl 12. – P. 228–231.
497. Schein, W. *Helicobacter pylori* and the mouth cavity – overview and perspectives / W. Schein, S. Meryn // *Wien. Klin. Wochenschr.* – 1994. – Vol. 106(17). – P. 547–549.
498. Schulte, F. Mapping Relative Differences in Human Salivary Gland Secretions by Dried Saliva Spot Sampling and nanoLC-MS/MS / F. Schulte, H. Hasturk, M. Hardt. – Text: electronic // *Proteomics.* – 2019. – Oct., Vol. 19(20). – e1900023. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/335583611> (date of access: 09.03.2020).
499. Schulz, B. L. Saliva proteome research: current status and future outlook / B. L. Schulz, J. Cooper-White, C. K. Punyadeera // *Crit. Rev. Biotechnol.* – 2013. – Vol. 33(3). – P. 246–259.
500. Screening for antibodies against gliadin in patients with osteoporosis / E. Lindh, S. Ljunghall, K. Larsson [et al.] // *J. Intern. Med.* – 1992. – Vol. 231. – P. 403–406.
501. Screenivasan, P. Antiplatelet biocides and bacterial resistance: a review / P. Sreenivasan, A. Gaffar // *Journal of Clinical Periodontology.* – 2002. – Vol. 29, N 11. – P. 965–974.

502. Selective single-molecule analytical detection of C-reactive protein in saliva with an organic transistor / E. Macchia, K. Manoli, B. Holzer [et al.] // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2019. – Vol. 411(19). – P. 4899–4908.
503. Sensitization to and Challenge with Gliadin Induce Pancreatitis and Extrapancreatic Inflammation in HLA-DQ8 Mice: An Animal Model of Type 1 Autoimmune Pancreatitis / S. H. Moon, J. Kim, Mi-Young Kim [et al.] // *Gut liver.* – 2016. – Vol. 10. – P. 842–850.
504. Serum and saliva antibodies do not inhibit *Candida albicans* Sap2 proteinase activity using a BSA hydrolysis assay / J. R. Naglik, J. Scott, D. Rahman [et al.] // *Med. Mycol.* – 2005. – Vol. 43(1). – P. 73–77.
505. Serum markers of collagen metabolism: construction workers compared to sedentary workers / J. I. Kuiper, J. H. Verbeek, V. Everts [et al.] // *Occup. Environ. Med.* – 2005. – Vol. 62, N 6. – P. 363–357.
506. Shedding of polyomavirus in the saliva of immunocompetent individuals / T. F. Robaina, G. S. Mendes, F. J. Benati [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2013. – Vol. 85, N 1. – P. 144–148.
507. Siegel, I. Mommy, kiss it and make in well: Saliva reconsidered - some reflections on alloantisepsis / I. Siegel // *Perspect. Biol. and Med.* – 2012. – Vol. 55, N 2. – P. 183–185.
508. Siqueira, W. L. The salivary proteome: challenges and perspectives / W. L. Siqueira, C. Dawes // *Proteomics Clin. Appl.* – 2011. – Vol. 5(11–12). – P. 575–579.
509. Slots, J. Black-pigmented *Bacteroides* species, *Capnocytophaga* species, and *Actinomyces comitans* in human periodontal disease: virulence factors in colonization, survival, and tissue destruction / J. Slots, R. J. Genco // *Journal of Dental Research.* – 1984. – Vol. 63. – P. – 412–421.
510. Sorsa, T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases / T. Sorsa, L. Tjäderhane, T. Salo // *Oral Dis.* – 2004. – Vol. 10. – P. 311–318.

511. Sorsa, T. The role of gingival crevicular fluid and salivary interstitial collagenases in human periodontal diseases / T. Sorsa, K. Suomalainen, V. J. Uitto // *Arch. Oral Biol.* – 1990. – Vol. 35(Suppl). – P. 193S–196S.
512. Spielmann, N. Saliva: diagnostics and therapeutic perspectives / N. Spielmann, D. T. Wong // *Oral Dis.* – 2011. – Vol. 17(4). – P. 345–354.
513. Stage specific inhibition of osteoblast lineage differentiation by FGF2 and noggin / I. Kalajzic, Z. Kalajzic, M. M. Hurley [et al.] // *Journal of Cellular Biochemistry.* – 2003. – Vol. 88, N 6. – P. 1168–1176.
514. Status of platelet-lymphocyte aggregation in circulating blood of patients type 1 diabetes with and without diabetic nephropathy / Y. Vitkovsky, B. Kuznik, A. Solpov [et al.] // *IMAJ.* – 2008. – Vol. 10. – P. 691–694.
515. Steele, C. Cytokine and chemokine production by human oral and vaginal epithelial cells in response to *Candida albicans* / C. Steele, P. L. Fidel // *Infect. Immun.* – 2002. – Vol. 70, N 2. – P. 577–583.
516. Streckfus, C. The use of soluble, salivary c-erbB-2 for the detection and post-operative follow-up of breast cancer in women: the results of a five-year translational research study / C. Streckfus, I. Bigler // *Adv. dent. res.* – 2005. – Vol. 18(1). – P. 17–24.
517. Strietzel, F. P. Risks and complications of membrane-guided bone regeneration. Retrospective analysis / F. P. Strietzel // *Munb. Kiefer. Gesichtschir.* – 2001. – Jan, Vol. 5(1). – P. 28–32.
518. Synergism between non-O blood group and oral estrogen in the risk of venous thromboembolism among postmenopausal women / M. Canonico, V. Olie, L. Carcaillon [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis.* – 2008. – Vol. 99(1). – P. 246–248.
519. Taichman, N. S. Mediation of inflammation by the polymorphonuclear leukocyte as a sequela of immune reactions / N. S. Taichman // *Journal of Periodontology.* – 1970. – Vol. 41. – P. 228–231.

520. Taylor, J. J. Protein biomarkers of periodontitis in saliva / J. J. Taylor. – Text : electronic // *ISRN Inflamm.* – 2014. – Apr. 22, Vol. 2014. – 593151. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24944840/> (date of access: 09.03.2020).
521. The ABO blood group is a trans-species polymorphism in primates / L. Šegurel, E. Thompson, T. Flutre [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2012. – Vol. 109, N 45. – P. 18493–18498.
522. The clinical value of salivary biomarkers for periodontal disease / L. Zhang, B. S. Henson, P. M. Camargo [et al.] // *Periodontology 2000.* – 2009. – Vol. 51. – P. 25–27.
523. The gliadin peptide 31-43 exacerbates kainate neurotoxicity in epilepsy models / E. Gerace, F. Resta, E. Landucci [et al.]. – Text : electronic // *Scientific Reports.* – 2017. – Vol. 7(1). – 15146. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29123180/> (date of access: 09.03.2020).
524. The human salivary proteome: a critical overview of the results obtained by different proteomic platforms / M. Castagnola, T. Cabras, F. Iavarone [et al.] // *Expert Rev. Proteomics.* – 2012. – Vol. 9(1). – P. 33–46.
525. The investigation of *Helicobacter pylori* in the dental biofilm and saliva samples of children with dyspeptic complaints / D. A. Bicak, S. Akyuz, B. Kiratli [et al.]. – Text: electronic // *BMC Oral Health.* – 2017. – Vol. 67(2017). – URL: <https://bmcoralhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12903-017-0361-x>. (date of access: 09.03.2020).
526. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction / R. C. Page, K. S. Kornman // *Periodontology 2000.* – 1997. – Jun., Vol. 14. – P. 9–11.
527. The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases / J. L. Dzink, S. S. Socransky, A. D. Haffajee [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology.* – 1988. – Vol. 15, N 5. – P. 316–323.
528. The proteomes of human parotid and submandibular/sublingual gland salivas collected as the ductal secretions / P. Denny, F. K. Hagen, M. Hardt [et al.] // *Journal of Proteome Research.* – 2008. – May, Vol. 7(5). – P. 1994–2006.

529. The relationship between oral mucositis and levels of pro-inflammatory cytokines in serum and in gingival crevicular fluid in allogeneic stem cell recipients / Karin Garming Legert, Georgios Tsilingaridis, Mats Remberger [et al.] // *Support. Care Cancer*. – 2015. – Vol. 23, N 6. – P. 1749–1757.
530. The role of inflammation in age-related disease / T. K. Howcroft, Y. Campisi, G. B. Louis [et al.] // *Aging*. – 2013. – Vol. 5, N 1. – P. 84–93.
531. The subgingival periodontal microbiota of the aging mouth / M. Feres, F. Teles, R. Teles [et al.] // *Periodontology 2000*. – 2016. – Oct., Vol. 72(1). – P. 30–53.
532. The surprising composition of the salivary proteome of preterm human newborn / M. Castagnola, R. Inzitari, C. Fanali [et al.]. – Text: electronic // *Mol. Cell. Proteomics*. – 2011. – Vol. 10(1). – m110.003467. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/47414518> (date of access: 09.03.2020).
533. The Urban Dental Index: a Method for Measuring and Mapping Dental Health Disparities across Urban Areas / E. Coles, E. Kruger, A. A. Anjrini [et al.] // *Journal of urban health : bulletin of the New York Academy of Medicine*. – 2017. – Vol. 94, N 2. – P. 211–219.
534. Thomas E. Van Dyke. Control of inflammation and periodontitis / Thomas E. Van Dyke // *Periodontology 2000*. – 2007. – Vol. 45. – P. 158–166.
535. Tissue transglutaminase expression promotes cell attachment, invasion and survival in breast cancer cells / L. S. Mangala, J. Y. Fok, I. R. Zorrilla-Calancha [et al.] // *Oncogene*. – 2007. – Apr. 12, Vol. 26(17). – P. 2459–2470.
536. Trafficking and postsecretory events responsible for the formation of secreted human salivary peptides: a proteomics approach / I. Messina, T. Cabras, E. Pisano [et al.] // *Mol. Cell. Proteomics*. – 2008. – Vol. 7(5). – P. 911–926.
537. Transglutaminase activity regulates osteoblast differentiation and matrix mineralisation in MC3T3-E1 osteoblast cultures / Hadil F. Al-Jallad, Y. Nakano, Jeff L.Y. Chen [et al.] // *Matrix Biology*. – 2006. – Vol. 25(3). – P. 135–148.

538. Uitto, V. J. Salivary collagenase. Origin, characteristics and relationship to periodontal health / V. J. Uitto, K. Suomalainen, T. Sorsa // *J. Periodontal. Res.* – 1990. – Vol. 25. – P. 135–142.
539. Uncovering the molecular networks in periodontitis / F. Trindade, F. G. Oppenheim, E. J. Helmerhorst [et al.] // *Proteomics Clinical applications.* – 2014. – Vol. 8(9-10). – P. 748–761.
540. Upgrading the twin variables algorithm for large structures / K. Bethanis, P. Tzamalīs, A. Hountas [et al.] // *Acta Crystallogr. Section A Foundations of Crystallography.* – 2000. – Mar., Vol. 56, Pt 2. – P. 105–111.
541. Usefulness of a commercial enzyme-linked immunosorbent assay kit for *Candida* mannan antigen for detecting *Candida* in oral rinse solutions / H. Kurita, T. Kamata, C. Zhao [et al.] // *Oral. Surg.* – 2009. – Vol. 107(4). – P. 531–534.
542. Validating the salivary testosterone and cortisol concentration measures in response to short high-intensity exercise / B. T. Crewther, T. E. Lowe, J. Ingram [et al.] // *J. Sports Med. and Phys. Fitness.* – 2010. – Vol. 50, N 1. – P. 85–92.
543. Virkler, K. Analysis of body fluids for forensic purposes: from laboratory testing to non-destructive rapid confirmatory identification at a crime scene / K. Virkler, I. K. Lednev // *Forensic. Sci. Int.* – 2009. – Vol. 188(1–3). – P. 1–17.
544. Wagner, D. D. New Links Between Inflammation and Thrombosis / D. D. Wagner // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2005. – Vol. 25. – P. 1321–1324.
545. Western blotting is useful in the salivary diagnosis of *Helicobacter pylori* infection / L. D. Ballam, M. A. Mendall, M. Asante [et al.] // *Journal of Clinical Pathology.* – 2000. – Vol. 53(4). – P. 314–317.
546. White, D. A. A comparison of patient acceptance of fingerstick whole blood and oral fluid rapid HIV screening in an emergency department / D. A. White, A. N. Scribner, J. V. Huang // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2009. – Vol. 52(1). – P. 75–78.

547. Wu, Z. Z. Diagnostic model of saliva protein finger print analysis of patients with gastric cancer / Z. Z. Wu, J. G. Wang, X. L. Zhang // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15(7). – P. 865–870.
548. Young, A. Metabolism of cysteine and methionine in human saliva / A. Young, G. Jonski, G. Rolla. – Chentilly, 2000. – 22 p.
549. Zhang, L. Salivary biomarkers for clinical applications / L. Zhang, H. Xiao, D. T. Wong // *Mol. Diagn. Ther.* – 2009. – Vol. 13(4). – P. 245–259.

Приложения

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА СЛУЧАЯ

Ф.И.О _____

Возраст _____

Место работы _____

Дата и время поступления в стационар _____

Дата и время выписки из стационара _____

Основной диагноз _____

Сопутствующие заболевания _____

Аллергический статус _____

Стоматологический статус СОПР до лечения:

изменение кожи приротовой области _____

язык _____

оценка болевой чувствительности _____

Изменение СОПР _____

Зубная формула:

18 17 16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27 28

48 47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37 38

Индексы:

Дата	ОНИ	КПУ	РВИ

Исследования крови и костного мозга:

Дата	Общий анализ крови	Биохимический анализ крови	Анализ костного мозга

Исследования ротовой жидкости:

Группы пациентов	Содержание Ig A к глиадину	Содержание Ig G к глиадину	Содержание Ig A к транглутаминазе	Содержание Ig G к транглутаминазе
Без проявлений стоматит				

та				
Стоматит I степени				
Стоматит II степени				
Стоматит III степени				

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА СЛУЧАЯ

Ф.И.О _____

Возраст _____

Место работы _____

Дата и время поступления в стационар _____

Дата и время выписки из стационара _____

Основной диагноз _____

Сопутствующие заболевания _____

Аллергический статус _____

Данные стоматологического статуса:

Показатели	Клинические характеристики
Индекс кровоточивости по Мюллеману	
Подвижность по шкале Флезар	
Рецессия десны (69%)	
Глубина пародонтальных карманов	
Упрощенный индекс гигиены полости рта Грин-Вермильон	
Пародонтальный индекс Расселла	

Содержание интерлейкинов (пг/мл), антител к глиадину и трансглутаминазе в ротовой жидкости (Ед/мл)

ИЛ-6	ИЛ-8	IgA к ГЛ	IgG к ГЛ	IgA к ТГЛ	IgG к ТГЛ

Групповая и резус-принадлежность крови

№	Показатель	Результат
1	Группа крови	
2	Резус-фактор	

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА СЛУЧАЯ

Ф.И.О _____

Возраст _____

Место работы _____

Дата и время поступления в стационар _____

Дата и время выписки из стационара _____

Основной диагноз _____

Сопутствующие заболевания _____

Аллергический статус _____

Данные стоматологического статуса: _____

Групповая и резус-принадлежность крови

№	Показатель	Результат
1	Группа крови	
2	Резус-фактор	

Содержание интерлейкинов (пг/мл), антител к глиадину и трансглутаминазе в ротовой жидкости (Ед/мл)

ИЛ-6	ИЛ-8	IgA к ГЛ	IgG к ГЛ	IgA к ТГЛ	IgG к ТГЛ

Цитологическая картина в мазках-отпечатках с раневой поверхности при одонтогенной флегмоне

Клеточный состав	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	7-9-е сутки
п/я лейкоциты, %				
с/я лейкоциты, %				
эозинофилы, %				
моноциты, %				
лимфоциты, %				



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

№ 84690

**УСТРОЙСТВО ДЛЯ ВЗЯТИЯ БРАШ-БИОПСИИ СО
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГОРТАНИ**

Патентообладатель(ли): *Лунев Андрей Владимирович (RU)*

Автор(ы): *Юрченко Ирина Николаевна (RU), Зубова Инна
Александровна (RU), Лунев Андрей Владимирович (RU),
Лулева Евгения Сергеевна (RU)*

Заявка № 2009110436

Приоритет полезной модели 23 марта 2009 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре полезных
моделей Российской Федерации 20 июля 2009 г.

Срок действия патента истекает 23 марта 2019 г.



Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной
собственности, патентам и товарным знакам

Б.П. Симонов

© ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГ
ЛУНЕВ
АНДРЕЙ
ВЛАДИМИРОВИЧ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО
о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2010611397

Программа для импорта данных, полученных с биохимического анализатора COBAS INTEGRA 400 Plus

Правообладатель(ли): **Мурский Сергей Иванович (RU)**

Автор(ы): **Мурский Сергей Иванович, Гусякова Оксана Анатольевна, Зубова Инна Александровна, Воронкова Екатерина Евгеньевна, Липатова Елена Сергеевна, Рыськина Елена Анатольевна, Евсеева Татьяна Юрьевна, Габрильчак Анастасия Ивановна, Бортникова Наталья Александровна, Мелешкина Ольга Игоревна, Филиппова Мария Дмитриевна, Гамзова Елена Александровна (RU)**

Заявка № **2009617367**
Дата поступления **21 декабря 2009 г.**
Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ
17 февраля 2010 г.



Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам


Б.П. Симонов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2572696

**СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОЯВЛЕНИЙ
СТОМАТИТА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ
ПО ИЗМЕНЕНИЮ СОДЕРЖАНИЯ АНТИТЕЛ К
ТРАНСГЛУТАМИНАЗЕ КЛАССОВ
ИММУНОГЛОБУЛИНОВ А И G В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ**

Патентообладатель(ли): *Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2014125620

Приоритет изобретения **24 июня 2014 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **14 декабря 2015 г.**

Срок действия патента истекает **24 июня 2034 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2672471

**СПОСОБ ОЦЕНКИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
МЕГАКАРИОЦИТАРНОГО РОСТКА КОСТНОГО МОЗГА**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Габрильчак Анастасия Ивановна (RU), Халиулин Алмаз Вадимович (RU), Селезнева Инна Александровна (RU), Гусякова Оксана Анатольевна (RU), Радомская Виктория Марковна (RU), Васильева Татьяна Владимировна (RU)*

Заявка № 2018109674

Приоритет изобретения 19 марта 2018 г.

Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 15 ноября 2018 г.

Срок действия исключительного права на изобретение истекает 19 марта 2038 г.

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев



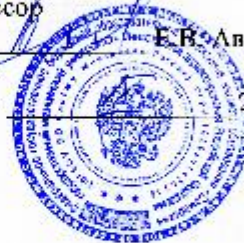
«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по учебной работе
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ
доктор фармацевтических наук,
профессор

Е.В. Андеева

« 2 »

2020 г.



АКТ

об использовании предложения

Автор внедрения (авторы): Селезнева Инна Александровна.

Источник предложения: фрагмент докторской диссертации Селезневой Инны Александровны «Саливадиагностика при молекулярно-деструктивных поражениях организма».

Объект внедрения (методика, способ и др.): данные о повышении в крови антител классов иммуноглобулинов А и С к трансаминазам, отражающие происходящие изменения полифункционального фермента: трансаминазы, сопровождающиеся метаболическим дисбалансом ротовой жидкости, патогенетически значимые в формировании клинических признаков воспалительно-деструктивного процесса при молекулярно-деструктивных поражениях организма.

Использовано: в лекционных курсах и на практических занятиях кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой

с « 2 » _____ 2020 г.

Заключение: расширяет знания о структуре ферментов и роли ротовой жидкости в диагностике молекулярно-деструктивных поражений организма.

Зав. кафедрой фундаментальной
и клинической биохимии
с лабораторной диагностикой
ФГБОУ ВО СамГМУ

Минздрава РФ
доктор медицинских наук



О.А.Гуськова



«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач Клиник СамГМУ
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ
кандидат медицинских наук, доцент
Н.С. Изматов

« 28 » _____ 2020 г.



**АКТ
об использовании предложения**

Автор внедрения (авторы): Селезнева Инна Александровна

Источник предложения: фрагмент докторской диссертации Селезневой Инны Александровны «Саливадиагностика при молекулярно-деструктивных поражениях организма».

Объект внедрения (методика, способ и др.): способ прогнозирования проявлений стоматита у пациентов с острыми лейкозами по изменению содержания антител к транслугтаминазе классов иммуноглобулинов А и G в ротовой жидкости.

Использовано: в работе клинико-диагностической лаборатории

с « 28 » _____ 2020 г.

Заключение: аргументирована необходимость учёта содержания антител к транслугтаминазе классов иммуноглобулинов А и G в ротовой жидкости пациентов с гемобластозами с целью профилактики и ранней диагностики постхимиотерапевтических осложнений в виде развития стоматитов I-III степени тяжести.

Зав. клинико-диагностической лаборатории
Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ
Минздрава РФ,
доктор медицинских наук, доцент

О.А. Гусякова

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач
ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина
доктор медицинских наук, профессор
кафедры хирургических болезней № 2
Селезнева И.А.

С.Ю. Пушкин

« 7 » 17 2020 г.

АКТ

об использовании предложения

Автор внедрения (авторы): Селезнева Инна Александровна.

Источник предложения: фрагмент докторской диссертации Селезневой Инны Александровны «Саливадиагностика при молекулярно-деструктивных поражениях организма».

Объект внедрения (методика, способ и др.): группоспецифические особенности содержания в ротовой жидкости интерлейкинов-6, -8, антител к трансаминазе классов иммуноглобулинов А и G при хроническом генерализованном пародонтите и одонтогенной флегмоне.

Использовано: в работе клинико-диагностической лаборатории

с « 8 » 17 2020 г.

Заключение: аргументирована необходимость учёта влияния групповой принадлежности крови по системе АВО, раскрывающая группоспецифические особенности содержания провоспалительных цитокинов, маркёров повреждения тканей пародонтального комплекса в ротовой жидкости при диагностике молекулярно-деструктивных поражений организма.

Заведующая отделением
лабораторной диагностики
ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина

Е.В. Потякина

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач ГБУЗ СГКБ №1
кандидат медицинских наук, доцент
А.В. Вавилов



« 20 » 2020 г.

АКТ
об использовании предложения

Автор внедрения (авторы): Селезнева Ирина Александровна

Источник предложения: фрагмент докторской диссертации Селезневой Ирины Александровны «Саливадиагностика при молекулярно-деструктивных поражениях организма».

Объект внедрения (методика, способ и др.): специфика морфологических изменений и метаболического статуса папицитов при молекулярно-деструктивных поражениях организма

Использовано: в работе клинико-диагностической лаборатории

с « 21 » 2020 г.

Заключение: аргументирована необходимость цитологического исследования мазков-отпечатков слизистой оболочки полости рта в динамике терапии хронического генерализованного пародонтита, стоматитов до и после химиотерапевтического лечения лейкозов, одонтогенной флегмоны; биохимического исследования, отражающего нарушения минерального (снижение содержания кальция и фосфора), белкового (снижение аланин- и аспаргатаминотрансферазной активности), углеводного (увеличение амилазной активности) обменов, патогенетически связанные с происходящими воспалительно-деструктивными процессами в тканях пародонта.

Заместитель главного врача по КЭР,
заведующая отделением
клинической лабораторной диагностики
ГБУЗ СГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова

С.Н. Подоба

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ООО «Диагностика и лечение»
С.С. Тарасов
« 16 » _____ 2020 г.



АКТ

об использовании предложения

Автор внедрения (авторы): Селезнева Инна Александровна

Источник предложения: фрагмент докторской диссертации Селезневой Инны Александровны «Саливадиагностика при молекулярно-деструктивных поражениях организма».


Объект внедрения (методика, способ и др.): цитологическое исследование при одонтогенной флегмоне в динамике заживления рапевого процесса.

Использовано: в работе ООО «Диагностика и лечение»

с « 16 » _____ 2020 г.

Заключение: аргументирована необходимость цитологического исследования мазков-отпечатков рапевой поверхности при одонтогенной флегмоне на 1-е, 3-и, 5-е сутки медикаментозной терапии, свидетельствующего о начале формирования специфического иммунного ответа организма на 3-и сутки, подтвержденного увеличением количества лимфоцитов и моноцитов.

Главный специалист по
клинической цитологии
Самарской области


О.С. Золотоицкая