

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

На правах рукописи

**ЧИБИЧЯН Елена Христовна**

**РОЛЬ ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ВРОЖДЕННОГО  
ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО  
ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА  
У БЕРЕМЕННЫХ**

14.01.14 – стоматология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель**  
доктор медицинских наук, доцент  
**Проходная Виктория Александровна**

Ростов-на-Дону-2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение</b> .....	4
<b>Глава 1.</b> Особенности воспалительных и остеодеструктивных процессов в пародонте при беременности (обзор литературы).....	13
1.1. Беременность и болезни пародонта. Особенности этиологических аспектов развития воспалительных заболеваний пародонта при беременности .....	13
1.2. Характеристика десневой жидкости при заболеваниях пародонта воспалительного характера .....	20
1.3. Взаимосвязь врожденных и адаптивных иммунных, ферментативных и остеодеструктивных механизмов в биологических средах рта.....	29
<b>Глава 2.</b> Материалы и методы исследования .....	44
2.1. Общий план диссертационного исследования.....	44
2.2. Характеристика больных клинических групп.....	46
2.3. Методы исследования.....	53
2.4. Лечебные мероприятия у пациенток основной группы.....	57
2.5. Статистическая обработка результатов исследования.....	58
<b>Глава 3.</b> Иммунобиохимические и остеотропные маркеры биологических жидкостей полости рта беременных в норме.....	60
3.1. Особенности биохимических и регуляторных остеотропных медиаторов ротовой и десневой жидкости у женщин с физиологически протекающей беременностью .....	61
3.2. Особенности цитокинового профиля ротовой и десневой жидкости у женщин с физиологически протекающей беременностью без стоматологической патологии в динамике гестационного периода.....	85
<b>Глава 4.</b> Иммунобиохимический и цитокиновый профиль, остеотропные маркеры биологических жидкостей полости рта у беременных с хроническим генерализованным пародонтитом.....	99

4.1. Особенности биохимических и регуляторных остеотропных медиаторов ротовой и десневой жидкости у беременных с хроническим генерализованным пародонтитом в динамике гестационного периода .....	99
4.2. Особенности цитокинового профиля ротовой и десневой жидкости с хроническим генерализованным пародонтитом у женщин в динамике гестационного периода .....	111
<b>Глава 5. Заключение</b> .....	120
<b>Выводы</b> .....	138
<b>Практические рекомендации</b> .....	138
<b>Список сокращений</b> .....	141
<b>Список литературы</b> .....	142
<b>Приложения</b> .....	174

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Воспалительные заболевания пародонта во время беременности встречаются в 90% случаев и часто имеют прогрессирующее течение (Камилов Х.П., Лукина Г.И. с соавт., 2009; Ахильгова З.С., 2018; Ren H. et al., 2017). В исследовании Проходной В.А. (2015) установлено, что среди беременных, страдающих хроническим генерализованным пародонтизом (ХГП), доля прогрессивного течения заболевания составила 37%. Усиление остеокластической резорбции, деструкция опорных тканей пародонта, прогрессирующая убыль альвеолярного гребня при ХГП у беременных протекают с высокой выраженностью (Гринин В.М. с соавт., 2018; Acosta de Camargo M.G. et al., 2017).

При беременности в организме женщины, особенно в третьем триместре, изменяется кальциево-фосфорный обмен (Mattheus D. et al., 2017). Данное обстоятельство связано с тем, что 80% кальция на последних сроках гестационного периода направлено на минерализацию костей скелета плода (Stumpf U. et al., 2007, Górniasczyk A. et al., 2017). Адаптация организма будущей матери к изменению гомеостаза кальция начинается еще в 1 триместре, но в 3 триместре приобретает особое значение (Судаков Д.С. с соавт., 2010). В исследовании Ensom M. et al. (2002) показано, что к третьему триместру минеральная плотность костей организма матери снижается на 5%.

В механизмах, регулирующих гомеостаз костной ткани, задействована система цитокинов, в том числе, остеопротегерин (ОПГ), лиганды рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B (RANKL) и сами рецепторы RANKL (Belibasakis G.N. et al., 2012). Остеотропные медиаторы, изменяющие активность остеокластов и остеобластов, регулируются такими факторами как глюкокортикоиды, эстрогены, витамин D, также цитокинами - фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкины 1 $\beta$ , 4, 6, 11 и 17) и различными мезенхимальными транскрипторными факторами (Гринин В.М. с соавт., 2012; Parihar A.S. et al., 2015). Во время беременности цитокиновая

система регуляции метаболизма остеоцитов перестраивается (Колесникова Н.В. с соавт., 2010; Проходная В.А., Гайворонская Т.В., Быков И.М., 2015; Sykes L. et al., 2012), в связи с чем, заболевания, где имеет место остеорезорбтивный компонент, протекают с прогрессивным разрушением кости. Доказано, что экспрессия генов, отвечающих за синтез остеопротегерина в тканях десны, у пациентов с ХГП снижена (Цымбалов О.В., Кузьмин М.И., 2012; Moura E., 2009). Между содержанием ОПГ в смешанной слюне и глубиной пародонтального кармана при ХГП установлена тесная обратная корреляция (Belibasakis G.N. et al., 2012).

Лечение ХГП приводит к повышению остеопротегерина в ротовой жидкости, что имеет защитную остеопротекторную роль (Быков И.М. с соавт., 2017; Dereka X.E. et al., 2010). Следовательно, снижение выраженности воспалительного компонента должно благоприятно влиять на местный секреторный уровень остеопротегерина. Данное обстоятельство позволяет выдвинуть гипотезу, что при ХГП цитокины в ротовой полости регулируют не только интенсивность воспаления, но и активность остеорезорбтивных механизмов. При беременности интеграция между цитокинами, ферментными системами и остеотропными медиаторами в полости рта при ХГП может иметь особенности, что и явилось предметом нашего исследования.

**Степень разработанности темы.** Исследованиями Проходной В.А. (2015) была продемонстрирована прямая связь между прогрессированием воспалительно-деструктивного процесса в тканях пародонта беременных и вероятностью формирования воспалительного пула цитокинов в периферической крови, а также пуповинной и ретроплацентарной крови, что не может не создать угрозу вынашивания плода.

Итогом изучения современных научных исследований явилось заключение о том, что эпидемиологических данных достаточно для того, чтобы сделать вывод о наличии связи между течением патологического процесса в пародонте, и как следствием, осложнениями беременности и родов (Гринин В.М. с соавт., 2012a; Ide M. et al., 2013; Soucy-Giguère L. et al., 2016;

Tellapragada C. et al., 2016; Lohana M.H. et al., 2017; Windt D. et al., 2018). Существует необходимость в патогенетическом исследовании, раскрывающие механизм связи этих состояний.

При ХГП в результате снижения интенсивности апоптоза количество фагоцитов в тканях пародонта увеличивается (Долгих В.Т., 2000). Наблюдается активирование инфильтрированных иммунокомпетентных клеток, которые атакуют ткани пародонта (Проходная В.А. с соавт., 2018; Jiang H. et al., 2016). В ответ на инфекционный патоген активированные нейтрофилы, секретируют ряд цитокинов, обеспечивая развитие клеточного иммунитета (Проходная В.А., Гайворонская Т.В., 2015; Гасанова Л.Р., Лукина Г.И. с соавт., 2016; Deo V. et al., 2010, Cobb S.M. et al., 2016), и в дальнейшем поддерживая его в активном состоянии, что обуславливает неизбежную активацию процесса резорбции альвеолярной части кости (Максюков С.Ю., Гайворонская Т.В., Проходная В.А., 2014). Явное разрушающее воздействие на ткани пародонта, ассоциировано с секрецией интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1 $\beta$  и  $\gamma$ -интерферона (ИФН), повышением уровня ИЛ-6, ИЛ-8 (Mesa F. et al., 2016). Для хронического пародонтита характерен дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами (Цымбалов О.В. с соавт., 2013; Perunovic N.D. et al., 2016). Провоспалительные цитокины занимают центральное место в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. Патогенетическая значимость изменения секреции остеотропных медиаторов в полости рта и их связь с интенсивностью воспаления при ХГП изучена недостаточно, особенно при гормональных сдвигах во время беременности.

В связи с этим, изучение иммунологических аспектов патогенеза воспалительно-деструктивных процессов при ХГП во время беременности особенно важно для формирования мер профилактики осложнений стоматологической патологии у беременных.

**Цель исследования** - клинико-диагностическая и патогенетическая оценка значимости локальных изменений воспалительных и остеотропных

цитокиновых факторов при хроническом генерализованном пародонтите у беременных.

**Задачи исследования:**

1. Оценить динамику воспалительного и деструктивного компонентов поражения пародонта у беременных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести в динамике гестационного периода.

2. Изучить особенности метаболизма клеточных ферментов: лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) в ротовой и десневой жидкости у беременных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести в динамике гестационного периода.

3. Определить клиническую и диагностическую значимость изменений остеотропных медиаторов остеопротегерина и лиганда растворимого активатора фактора нуклеации каппа В (sRANKL) в ротовой жидкости и сыворотке крови у беременных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести в динамике гестационного периода.

4. Охарактеризовать изменения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов ротовой и десневой жидкости у беременных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести в динамике гестационного периода.

5. Изучить изменения маркеров воспалительного и остеодеструктивного компонентов поражения пародонта у беременных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести в зависимости от дефицита витамина D.

6. Определить диагностическую значимость исследования иммунобиохимического профиля ротовой и десневой жидкости при беременности.

**Научная новизна исследования.** В результате проведенного научного исследования впервые:

1. у беременных без стоматологической патологии по сравнению с не-

беременными здоровыми женщинами установлено повышение активности ЛДГ в ротовой и десневой жидкости без динамического изменения, способствующее накоплению молочной кислоты и сдвигу рН в кислую сторону в полости рта. Активность ЩФ в жидких средах полости рта у беременных без стоматологической патологии возрастает и достигает максимума в 3 триместре во время усиленного костеобразования у плода. У беременных пациенток с ХГП легкой и средней степени тяжести изменения метаболизма ферментов ЛДГ и ЩФ многократно усиливаются.

2. у беременных без стоматологической патологии выявлен компенсаторный механизм изменения остеотропных медиаторов в полости рта, предотвращающий активацию остеорезорбтивных процессов: в ротовой жидкости концентрация остеопротегерина повышается, а sRANKL - снижается. При ХГП легкой и средней степени тяжести у беременных пациенток изменение остеотропной цитокиновой системы носит патогенетическую значимость и опосредует усиление деструктивного компонента заболевания.

3. разработано новое научное положение, согласно которому у беременных нарушение баланса между провоспалительными и противовоспалительными медиаторами в сторону превышения активности первых факторов сказывается не только на выраженности воспалительного, но и деструктивного компонента ХГП через его влияние на остеотропные медиаторы.

4. в работе расширены границы представлений о диагностической значимости остеотропных цитокинов ротовой жидкости в оценке риска развития тяжелой степени ХГП и для организации адекватного лечения.

5. выявлены новые факторы, усугубляющие деструктивный компонент ХГП при беременности (дефицит витамина D), фактор компенсации недостаточности адаптивных иммунных реакций в полости рта (секреция антимикробного пептида кателицидина LL 37).

**Теоретическая и практическая значимость работы.** В работе разработано новое положение о том, что ХГП средней тяжести у беременных может привести к высокоинтенсивной воспалительной реакции с запуском не-

обратимого деструктивного компонента за счет патогенетических изменений остеотропной цитокиновой системы.

У беременных при ХГП легкой и средней степени тяжести доказана необходимость проведения иммунологического контроля не только воспалительных, но и остеодеструктивных процессов.

Разработана новая система прогноза ХГП тяжелой степени, основанная на оценке концентрации лабораторных маркеров ротовой и десневой жидкости.

Выявлена диагностическая информативность иммунологических и биохимических показателей ротовой и десневой жидкости беременных с ХГП легкой и средней степенью тяжести и обоснован комплекс информативных сливаторных маркеров, что имеет практическое значение для ранней диагностики и оценки прогноза заболевания.

Разработаны рекомендации по иммунологическому и биохимическому исследованию ротовой и десневой жидкости и выделению групп риска с неблагоприятным течением воспалительных заболеваний пародонта.

**Методология и методы исследования.** Работа выполнена в соответствии с методологическими принципами доказательной медицины и лабораторной информатики для проведения сравнительного анализа диагностических тестов и разработки прогностических моделей, динамической оценки иммунологических показателей по типу «случай-контроль», анализа достоверности относительных величин риска, чувствительности, специфичности лабораторных исследований.

При проведении исследования были использованы методы индексной оценки гигиенического состояния полости рта и пародонтологического статуса. Концентрация интерлейкинов  $-1\beta$ ,  $-6$ , ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  в ротовой и десневой жидкости, остеопротегерина и sRANKL в ротовой жидкости и крови, кателицидина LL37 в смешанной слюне определена иммуноферментным методом. Используются современные статистические способы обработки полученных результатов.

### **Основные научные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Система иммунологического контроля воспалительных и остеодеструктивных процессов у беременных при ХГП по сравнению с беременными без стоматологических заболеваний меняется в сторону накопления саливаторных провоспалительных медиаторов и цитокинов, усиливающих остеорезорбтивные процессы.

2. Диагностическая информативность изменения цитокинов у беременных при ХГП легкой и средней степени тяжести зависит от биологической среды полости рта.

3. У беременных без стоматологической патологии в жидких средах полости рта накопление цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , sRANKL ограничено, повышено содержание ИЛ-6 и ОПГ, тогда как при развитии ХГП легкой и средней степени тяжести происходит альтернативное изменение цитокинового профиля с многократным возрастанием концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , sRANKL и со снижением содержания ОПГ.

**Степень достоверности и апробации работы.** Репрезентативность настоящей работы основывается на проведении клинического исследования на достаточном количестве пациентов в группах (n=94), наличием двух групп сравнения – беременных без стоматологической, соматической и акушерской патологии, здоровых небеременных женщин, использованием современных методов диагностики больных и обработкой полученных результатов современными методами статистического анализа.

Результаты проведенной научной работы доложены и обсуждены на заседании кафедры стоматологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России и научно-координационного Совета «Научно-организационные основы профилактики и лечения хирургических заболеваний» ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 03.12.2018 г.), VIII Всероссийской конференции «История зубоврачевания и стоматологии» (г. Москва, 11 декабря 2014 г.), XXI международном конгрессе реабилитации в медицине и иммуно-реабилитации (Сингапур, 26-29 апреля 2015), на расширенных межкафед-

ральных заседаниях профильных кафедр стоматологического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

**Внедрение в практику результатов исследования.** Полученные результаты внедрены в клинико-диагностическую практику лечебных учреждений: стоматологическая поликлиника ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ГАУ РО «Стоматологическая поликлиника», стоматологическая клиника ООО «Эстетическая стоматология», консультативно-диагностическая поликлиника ФГКУ «1602 Военный Клинический госпиталь» МО РФ, стоматологический центр ООО "ГИО-ДЕНТ", стоматологическая клиника ООО "Харизма". Материалы диссертации внедрены в учебный процесс профильных кафедр стоматологического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

**Публикации результатов исследования.** Всего по материалам диссертационной работы опубликовано 23 работы, в том числе 15 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и издания, приравненные к ним, в том числе 3 патента.

**Личный вклад автора.** Автором проведен аналитический обзор источников отечественной и зарубежной литературы, лично разработаны и апробированы методологические и методические основы данного научного исследования. Автор принимала непосредственное участие в клинических исследованиях больных. Диссертант самостоятельно разработала основные алгоритмы обработки полученных результатов проведенных исследований, проводила их анализ, обобщения и подготовку публикаций - 90%. На основании результатов исследования сделаны обоснованные выводы и предложены практические рекомендации - 91%.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 182 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, двух глав с результатами исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций, библиографии, включающей 107 источников на русском и 174 на иностранных языках, всего 281 источник. Работа содержит 55 рисунков и 33 таблицы.

# ГЛАВА 1

## ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ОСТЕОДЕСТРУКТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В ПАРОДОНТЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

### (обзор литературы)

#### 1.1. Беременность и болезни пародонта. Особенности этиологических аспектов развития воспалительных заболеваний пародонта при беременности

Беременность – это то состояние, которому сопутствуют глубокие гормональные перестройки, а также изменения в иммунной реактивности, что неблагоприятно отражается на многих скрытно протекающих хронических заболеваниях, в основном бактериального генеза. Изменения, возникающие в ротовой полости (в частности, в тканях пародонта) при беременности часто носят прогрессирующий характер (Романовская Л.Д., 1990; Чумакова Ю.Т., 1996).

Существует гипотеза, согласно которой беременность является фактором риска развития хронического генерализованного пародонтита (ХГП) на фоне изначального клинического здоровья в тканях пародонта (Гноевая Л.В. с соавт., 1987). Однако большее число авторов уверены, что в период беременности в тканях пародонта хронический воспалительный процесс обостряется из-за значительных изменений в гомеостазе ротовой полости (Дубровская М.В. с соавт., 2011; Carranza F., 1991).

Эпидемиологические сведения о распространенности гингивитов, ХГП при беременности отличаются вариабельностью в различных исследованиях. Например, несколько десятилетий назад отмечалось, что у беременных частота гингивитов колебалась в диапазоне 38–54 % (Губаревская В.Л., 1975; Loe H., 1965; Jago J. et al., 1984). В 90-е г.г. прошлого столетия гингивиты, ХГП разной степени тяжести были отмечены у 100% обследованных (Баласанян А.Н., 1991; Rosell F. et al., 1999). В настоящее время распространенность ХГП у беременных отмечается в 84–89,2% (Орехова Л.Ю. с

соавт., 2012). Немногим выше отмечается распространенность ХГП у беременных на фоне сахарного диабета – 96,2% (Орехова Л.Ю. с соавт., 2014, 2015; Albrecht M. et al., 1987). В другой работе (Lopez-Perez R. et al., 1996) было отмечено, что у здоровых беременных ХГП диагностировали в 22,5% случаев. Частота и степень активности ХГП у беременных повышалась при резус-конфликтной беременности (Васильева Р.П. с соавт., 1981; Лепилин А.В. с соавт., 2010), при осложнениях гестационного периода - токсикозе либо гестозе (Гноевая Л.В., 1988; Минасян А.М. с соавт., 2012), а также при наличии анемии либо в условиях гиповитаминоза (Gagliardi G. et al., 1982).

Эпидемиологический интерес представляют данные клинического исследования состояния пародонта у беременных и небеременных женщин аналогичного социально-экономического положения, возраста и других факторов. Так, у беременных в отличие от небеременных женщин гингивит встречается чаще, степень его тяжести более значительна, чаще встречается прогрессирующее течение (Рустамова Э.К. с соавт., 2018; Machuda G. et al., 1999; Yalcin F. et al., 2002; Sarlati F. et al., 2004). Кровоточивость десен при беременности отмечается у 50–53 % женщин, воспалительные изменения десен и объем зубных отложений после родов преобладали над этими же показателями в 3 триместре (Masoni S. et al., 1991; Malisa J. et al., 1993). В другом исследовании, напротив, отмечалось, что индексы кровоточивости, глубина пародонтальных карманов при ХГП в период беременности у одних и тех же женщин выше по сравнению с послеродовым этапом наблюдения, хотя число зубных бляшек оставалось схожим (Лукиных Л.М. с соавт., 2004).

В работе Tilakaratne A. et al. (2000) динамичное наблюдение за женщинами при беременности и в первый месяц после родов позволило уточнить, что величины потери зубо-десневого прикрепления не различались, а воспалительные изменения десен имели благоприятную динамику после родов.

У беременных гингивит часто протекает с гиперплазией десны (Tumini V. et al., 1998), гипертрофические разрастания десны чаще всего связывают с изменениями в гормональном фоне (Gungurmuş M. et al., 2002; Rabinerson D. et al., 2002). При наступлении беременности гипертрофированные участки десны по результатам гистологического исследования биоптатов обогащены нейтрофилами, пролиферирующими фибробластами с новообразованной капиллярной системой, гипертрофические изменения межзубных сосочков по своей морфологии можно причислить к сосудистым эпulisам (Ермакова Ф.Б. с соавт., 1980).

У небеременных женщин такие разрастания чаще всего проявляются в виде гипертрофических разрастаний десны с выраженной лимфоплазмочитарной инфильтрацией стромы. Вместе с тем, отчетливое улучшение клинического состояния десен после родов (даже при отсутствии терапии) говорит о нейрогуморальной природе процессов гипертрофии десны, развивающихся только при беременности (Лепилин А.В. с соавт., 2010а; Samant A. et al., 1991).

Изучены особенности развития и клинического течения ХГП при беременности с учетом разных факторов. Прежде всего, определено влияние высоких концентраций половых гормонов на течение ХГП и состояние тканей пародонта. Особая роль принадлежит повышению прогестерона и эстрогенов плацентарного происхождения (Moniaci D. et al., 1990; Muramatsu Y. et al., 1994). При беременности прирост прогестерона и эстрогенов в сыворотке крови после плацентации коррелировал с усилением десневой экссудации и индексами гингивита. Авторы отмечают, что половые гормоны изменяют реактивность тканей пародонта на действие местных раздражителей (в частности к зубной бляшке) (Zachariasen R., 1993).

Радиоиммунный анализ концентрации прогестерона и эстрадиола в смешанной слюне у небеременных женщин во вторую фазу менструального цикла и в разные сроки беременности иллюстрировал, что наиболее тесная связь между уровнем прогестерона и эстрадиола и десневым индексом

установлена в 3-м триместре гестационного периода (Zaki K. et al., 1984). Хотя, другой автор - Т. О'Neil высказал сомнения по поводу наиболее тесной связи между воспалительными изменениями десны и половыми гормонами в 3 триместре. Значимая и выраженная корреляция между прогестероном и эстрадиолом в сыворотке крови и десневым индексом им была отмечена на протяжении более значительного временного отрезка – от 14 до 30 нед. беременности (O'Neil T., 1979a). N. Staffolani с соавторами отмечал, что в тканях десны есть специфические рецепторы, чувствительные к стероидам, что обеспечивает развитие характерных патологических изменений при приросте половых гормонов в крови (Staffolani N. et al., 1989). Гистологические исследования подтвердили, что рецепторы для связывания половых стероидных гормонов находятся в базальном слое эпителия, мелких сосудах, эндотелиальных клетках и фибробластах слизистой десны (Vittek J. et al., 1982; 1982a).

Предположительно, одним из вероятных механизмов, способствующих развитию ХГП при беременности может явиться влияние прогестерона на коллаген и матричные гликозаминогликаны тканей пародонта (Willershausen V. et al., 1991), а также изменения в микроциркуляции тканей пародонта, ведущее к гипоксии (Saleh F. et al., 1983). Развитие гингивита у беременных также объясняется нарушениями баланса в фибринолитической системе, т.к. присутствует значительная обратная корреляция между уровнями прогестерона и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1, -2) (Kinnby B. et al., 1996).

Отмечается влияние половых гормонов и на иммунный статус полости рта у беременных. Доказано, что *in vitro* прогестерон дозозависимо и выражено модулирует синтез интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) десневыми фибробластами и ингибирует продукцию IL-6 (Lapp C. et al., 1995). При этом, двукратное снижение концентрации IL-6 от исходного контроля при повышении концентрации прогестерона снижает устойчивость десны к бактериальному повреждению. Основываясь на биохимических и гистологических

исследованиях, выявлено, что у беременных прогестерон обладает иммуносупрессивной функцией, предотвращает острое воспаление в ответ на зубную бляшку, но способствует хронизации воспаления десны в последующем (Мащенко И.С. 2002, 2004; Ojanotko-Harri A. et al., 1991).

В течение беременности происходят изменения ряда иммунных механизмов полости рта, таких как:

- снижение абсолютного количества периферических CD3, CD4 и CD19 лимфоцитов (Raber-Dulacher J. et al., 1991; Prohodnaya V. A., 2015);
- супрессия бласттрансформации лимфоцитов на антигенные стимуляторы ротовых пародонтопатогенов (Lopatin D. et al., 1980);
- процентное понижение периферических Т-и В-лимфоцитов с обратной их корреляцией с десневым индексом (Aboul-Dahab O. et al., 1994);
- снижение числа макрофагов и гранулоцитов, CD14 лимфоцитов (Raber-Dulacher J. et al., 1993);
- увеличение клеток Лангерганса (CD1) и CD4-клеток (субпопуляции Th-1) в эпителии десны (Ошноков А.К. с соавт., 2014);
- убыль общей Т-клеточной активности, а значит и клеточно-опосредованного иммунного ответа ткани десны (Островская с соавт., 2013).

В гомогенате биоптата десны при гингивите по сравнению с нормальной тканью десны концентрация простагландина E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) была на много раз выше (285 против 16 пмоль/мг). В исследованиях *in vitro* добавление в среду эстрадиола 17-бета вело к выраженной активации синтеза эндогенного PGE<sub>2</sub>, что позволяет предположить аналогичный механизм во время беременности (El Attar T., 1976). Значима для развития гингивита у беременных способность слюнных подчелюстных желез синтезировать ряд факторов роста (фактор роста нервов NGF, фактор роста эпидермиса EGF) (Boyer R. et al., 1991).

С изменением гормонального статуса в период беременности повышается вязкость слюны, а это благоприятствует фиксации зубного налета (Це-

пов А.М. с соавт., 2005). Помимо этого, рост концентрации в жидких средах ротовой полости половых гормонов способствует колонизации определенными штаммами микроорганизмов, например, анаэробными формами патогенов (Cimasoni G., 1983; O'Hehir T., 1991).

Более того, некоторые патогены (*Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*) используют половые гормоны как субстрат для собственного метаболизма. Доказано, что при беременности число пародонтогенных бактерий и концентрация прогестерона в десневой жидкости значительно выше, чем после родов (Tsai C. et al., 1995). Кроме того, установлена тесная связь между степенью тяжести ХГП и содержанием прогестерона в десневой жидкости. Поскольку патогенная микрофлора ротовой полости при беременности начинает метаболизировать половые гормоны, то синтез похожих стероидных веществ начинает синтезироваться самими фибробластами десны (Грудянов А.И. с соавт., 2009; Soory M., 2000).

Повышение концентрации эстрогенов и прогестерона в десневой жидкости имеет следующие последствия:

- снижает потенциал кератинизации с клеточной регенерацией, что ведет к снижению барьерной функции эпителия;
- оказывает влияние на экссудацию и проницаемость сосудов вплоть до остановки микроциркуляции (Георгиади Н.А., 2012);
- приводит к увеличению синтеза простагландина PGE (Абрахам-Инпяйн Л. С соавт., 1996; Vouman A. et al., 2005).

Более выраженные клинические проявления гингивита во время беременности прямо связаны с ростом титра *Prevotella intermedia* (Абрахам-Инпяйн Л. С соавт., 1996).

В связи с вышеперечисленным, в период беременности резко возрастает необходимость в профилактических стоматологических мероприятиях. Поскольку обострение и развитие болезней пародонта тесно взаимосвязано с ростом концентрации половых гормонов в биологических жидкостях ротовой полости, а после родов происходит значительное улучшение в состо-

янии пародонта, то индивидуальной и/или профессиональной гигиене полости рта придается крайне важное значение (Толмачева С.М. с соавт., 2005; Hernandez E. et al., 1983).

Проведение профессиональной гигиены полости рта беременным женщинам ведет к:

- снижению травмы при индивидуальной чистке зубов;
- снижению отека, напряженности сосочков.

Данные обстоятельства предотвращают запуск механизма развития воспалительных заболеваний пародонта у беременных (Raber-Dulacher J. et al., 1994).

Во многих работах можно встретить практические рекомендации о необходимости проведения специфической терапии ХГП у беременных с применением антигиперпластических, противовоспалительных и других средств (Ogunwande S., 1991; Yalcin, F. et al., 2002).

Подводя итог, можно заключить, что некоторые клинические моменты воспалительных заболеваний пародонта во время беременности еще недостаточно изучены:

- не установлена динамика ХГП в процессе беременности по сравнению с дородовым и послеродовым периодом;
- не изучено влияние факторов местного характера на динамику степени тяжести ХГП на разных сроках беременности;
- не установлены причинно-следственные связи между иммунологическими, биохимическими, гормональными, остеотропными факторами и развитием, а также течением ХГП при беременности.

Учитывая негативное воздействие ХГП на течение беременности и рост плода (Bogges K. et al., 2003; Dasanayake A. et al., 2003; Jin L. et al., 2003), представляется весьма актуальной и перспективной оптимизация специфического лечения ХГП у беременных.

Результаты различных исследований, направленных на изучение состояния пародонта в течение беременности, свидетельствуют об определен-

ных его особенностях (таблица 1.1). Так большинство исследователей отмечают негативное влияние беременности на прогрессирование ХГП в течение гестационного периода и связывают данное обстоятельство с изменением содержания половых гормонов не только в крови, но и в тканях и биологических жидкостях полости рта (Проходная В.А. 2015). Усиление кровоточивости десен, углубление пародонтальных карманов, повышение воспалительных индексов в динамике беременности при ХГП накладывает обязательства на стоматологов в плане разработки эффективных диагностических алгоритмов контроля патологии и прогноза ее прогрессивного течения, уточнения патогенетических механизмов, расширения спектра лечебно-профилактических мероприятий. В этой связи, активное изучение параметров смешанной слюны, десневой жидкости у беременных пациенток при ХГП может расширить существующие диагностические алгоритмы.

## **1.2. Характеристика десневой жидкости при заболеваниях пародонта воспалительного характера**

Механизмом образования патологического отделяемого десневого кармана или десневой борозды (жидкость десневой борозды - ЖДБ) является процесс пропотевания плазмы крови из сосудов собственной пластинки десны через эпителий. Известно (Барер Г.М., 2008), что при отсутствии воспаления количество ЖДБ незначительно вырабатывается в небольших количествах (0,5-2,4 мл/сутки), тогда как при патологии ее количество резко возрастает в виду ряда причин (Самойлов К.О. с соавт., 2004):

- повышения проницаемости сосудов в *Lamina propria*;
- изменение осмотического градиента;
- возрастание межклеточного (интерстициального) давления.

**Таблица 1.1** – Результаты исследований состояния пародонта в течение беременности

Авторы исследования, страна, год	Характеристики обследуемых	Кратность визитов	Основные выводы	Комментарии
Cohen et al., 1969(США)	Бер.: 16 чел. (24,6±4,7 лет)	Бер.: 1-й, 2-й, 3-й триместр и чз 3 мес. после родов	Показатель зубных бляшек оставался стабильным на всем протяжении наблюдения, во 2 триместре десневое воспаление и подвижность зубов ↑	Корреляция между числом и размерами зубных бляшек и воспалением десен усиливалась во 2-м триместре
Cohen et al., 1971(США)	Бер.: 16 чел. (24,6±4,7 лет) 1 чел. – выбыл Небер.: 16 чел. (24,2±2,5 лет)	Бер: 1, 2, 3 триместр, чз 3 и 15 мес после родов Небер.: 0, 12 и 24 месяца	Интенсивность воспаления десен ↑ у беременных по сравнению с небеременными. После родов межгрупповые различия отсутствовали	-
Hugoson, 1971 (Швеция)	Бер.: 26 чел. (19-30 лет)	Бер: 12, 18, 24, 30, 34, 38 нед берем и после родов: на 1-3 день, на 8 и 20 нед	Самый низкий индекс зубного налета ( $p<0,05$ ) и высокий десневой индекс ( $p<0.001$ ) был на 38 нед беременности. Десневой индекс, индекс зубного налета и глубина зубо-десневых карманов были выше на молярах и на проксимальной стороне зубов. Секреция жидкости десневой борозды ↑ во время всей беременности	Никакой корреляции между индексом зубного налета и десневым индексом не было. 11 женщинам сделали скейлинг зубов, обучили гигиене полости рта во время беременности и после родов, 15 - не дошли до финала экспертизы
O'Neil, 1979a (England)	Бер.: 30 чел. (18-32 лет) 6 чел. - выбыли	Бер.: 14, 30 нед. беременности и на 8 нед. после родов	Между 14 и 30 нед. беременности уровень зубного налета ↓, воспаление десен ↑, уровень материнских	Большинство берем. и небер. женщин получили скейлинг зубов и инструк-

	Небер.: 30 чел. (18-32 лет) 4 чел. - выбыли	Небер.: 2 визита чз 28 дн. в середине менстр. цикла	Т-лимфоцитов ↓	ции по правильной гигиене ротовой полости между ви- зитами
O'Neil, 1979b (Англия)	Бер.: 30 чел. (18-32 лет) 6 чел. - выбыли Небер.: 30 чел. (18-32 лет) 4 чел. - выбыли	Бер.: 14, 30 нед. берем и на 8 нед. после родов Небер.: 2 визита чз 28 дн. в середине менстр. цикла	Клинические результаты такие же, что и выше. Отмечен рост концен- трации эстрогена и прогестерона в плазме крови на протяжении всей беременности	Корреляции между клини- ческими характеристиками гингивита и уровнем гор- монов обнаружено не было
Kornman and Loesche, 1980 (США)	Бер.: 20 чел. (20-33 лет) Небер.: 11 чел. (22-36 лет)	Бер.: ежемесячно до родов (до 13, на 13-16,17-20, 21-24, 25-28, 29-32, 33- 36, 37-40 нед. бе- ременности) Небер.: 4 визита, один раз в 3 мес	Во 2 триместре кровоточивость де- сен↑ (максимально на 21-24 нед.), десневой индекс также ↑. Значимых изменений в индексе зубного нале- та между бер./небер. в последую- щем не наблюдалось.	В течении 2 триместра (21- 24 нед.) анаэробная и аэробная микрофлора ↑, число КОЕ P. intermedia ↑ по сравне- нию с небер. (p<0,01)
Tilakaratne et al., 2000 (Шри Ланка)	Бер.: 47 чел. (17-36 лет) Небер.: 47 чел. (17-36 лет)	Бер.: 1, 2, 3 три- местры и чз 3 мес. после родов. Небер.: 4 визита, 1 раз в 3 мес.	Значительное увеличение деснево- го индекса во время беременности и после родов с максимумом в 3-й триместре. Индекс зубного налета не изменялся, величина потери зу- бо-десневого прикрепления не из- менялась	-
Yalcin et al., 2002b (Турция)	Бер.: 61 чел. (17-36 лет)	Бер.: 1, 2, 3 три- местры	Значительное увеличение индекса зубного налета, десневого индекса и др. за все время наблюдения бе- ременных, максим. баллы наблю-	У женщин с низким уров- нем образования и без фак- тов оказания пародонтоло- гической помощи в анамне-

			дались в 3-м триместре	зе, были существенно выше индексы зубных бляшек, десневой индекс и глубина пародонтальных карманов
Yalcin et al., 2002a (Турция)	Бер.: 22 чел. (23-36 лет)	Бер.: 1, 2, 3 триместры	Пародонтологическое лечение значительно снизило уровень простагландина E2 в жидкости десневой борозды, а также индекс зубного налета, десневой индекс и глубину карманов от визита к визиту в течение беременности	Беременные получали скейлинг зубов и инструкции по правильной гигиене ротовой полости между визитами
Lieff, 2004 (США)	Бер.: 1067 чел (14-46 лет) 85% (903 чел.) совершили оба визита	Бер: до 26 нед бер. и спустя 48 часов после родов	Существенных изменений в десневом индексе и кровоточивости десен между двумя визитами не отмечалось. Однако, регистрируемые параметры увеличивались в подгруппе женщин, у которых $\geq 4$ сектантов с пародонтальными карманами $\geq 2$ мм	Выявлена связь между развитием ХГП и этнической принадлежностью (афроамериканка), курением и низким социальным статусом
Moss et al., 2005 (США)	Бер.: 891 чел. (14-46 лет)	Бер.: до 26 нед бер. и спустя 48-72 часов после родов	Увеличение глубины пародонтальных карманов и кровоточивости десен в динамике беременности	У 1,7% женщин во время беременности глубина пародонтальных карманов стала $\geq 4$ мм. Среди них 98% до бер. Не страдали ХГП.
Adriaens et al., 2009 (Швеция)	Бер.: 20 чел. (26-42 лет).	Бер.: на 12, 28 и 36 нед. беременности и чз 4-6 нед после родов	Спонтанно между 12 нед. и после родов: кровоточивость десен $\downarrow$ ( $p < 0,01$ )	Доказана связь <i>P. gingivalis</i> и <i>T. forsythia</i> с кровоточивостью десен в 1 триместре.

Buduneli et al., 2010 (Турция)	Бер.: 43 чел. (18-35 лет)	Бер.: во 2 триместре и чз 6-8 нед. после родов	Индекс налета и кровоточивость десен не изменялись. После родов глубина пародонтальных карманов $\geq 4$ мм. Без существенных изменения содержание тканевого активатора плазминогена 1 типа и тканевой активатор плазминогена 2 типа	5 из 43 женщин оказались курящими, а 11 из 43 бывшими курильщицами. Гигиена их ротовой полости была неудовл. Индекс зубного налета и кровоточивости десен были высокими на двух визитах
Carrillo-de-Albornoz et al., 2012 (Испания)	Бер.: 42 чел. (20-35 лет) 16 выбыли Небер.: 20 чел. (22-26 лет)	Бер.: на 12-14, 23-25, 33-36 нед. беремен) и 3 мес. после родов Небер.: 2 визита с 6 мес. интервалом	Индекс зубного налета оставался стабильным, а десневой индекс ощутимо $\uparrow$ во 2-м триместре и оставался на том же уровне до родов. Во время беременности изменений в уровнях поддесневых пародонтальных патогенов и ИЛ-1 $\beta$ с простогландином E2 не было, в то время как ИЛ-6 постепенно $\uparrow$ , а ФНО- $\alpha$ $\downarrow$	Уровень простагландина E2 не уменьшался во время беременности (у 23 из 42) и в послеродовой период (у 14 из 20), а у небер. женщин у 10 из 20.
Vieri et al., 2013 (Швеция)	Бер.: 19 чел. (26-42 лет)	Бер.: на 12 нед. беремен. и чз 4-6 нед после родов	Между 12 нед. и после родов: различия содержания ИЛ-1 $\alpha$ , -1 $\beta$ , -8, ФНО- $\alpha$ и секреторного лейкоцитарного ингибитора протеаз смешанной слюны отсутствовали	Уровни экспрессии цитокинов не были связаны с кровоточивостью десен, но коррелировали друг с другом

Формирование ЖДБ обусловлено особенностями морфологии сосудов собственной пластинки и эпителия зубодесневого прикрепления. Собственная пластинка слизистой оболочки, подстилающая соединительный эпителий, состоит из волокнистой рыхлой соединительной ткани, в которой отсутствует сосочковый слой, по этой причине граница между ней и эпителием ровная. Из-за этого сосуды микроциркуляторного русла, располагаются непосредственно под эпителиальной выстилкой зубодесневой борозды. Присутствие в эндотелиоцитах фибрилл, свидетельствует о значительной по объему функции обмена между перикапиллярной зоной и кровью (Разумова С.Н. с соавт., 2007; Цымбалов Э.Е., 2008). Мелкие и посткапиллярные венулы с высокими эндотелиальными клетками более проницаемы и считаются основным поставщиком иммунокомпетентных клеток (Balli U. et al., 2013).

Эпителий прикрепления образует выстилку дна десневой борозды, и имеет ряд особенностей: он тоньше, чем эпителий десны и не ороговеет. В зоне шейки зуба представлен 1 слоем базальных и 1-2 слоями супрабазальных кубических и веретенообразных уплощенных по форме клеток, располагающихся параллельно плоскости зуба и плотно прикрепленных к эмали (Bosshardt D.D. et al., 2005). Соединительный эпителий - это малодифференцированные клетки с большими межклеточными промежутками, способными к расширению, что наравне с малым числом десмосом благоприятствует беспрепятственному поступлению интерстициальной жидкости, выпота плазмы крови, клеток из кровеносных сосудов собственной пластинки в десневую борозду. Повышенная проницаемость барьера ведет к массивному проникновению антигенов, что ведет к сенсibilизации иммунной системы (Такаяма S. et al., 2002). Некоторые вещества имеют тенденцию к накоплению в десне в больших концентрациях. Эпителиальные клетки соединяются с твердыми тканями зуба при помощи гемидесмосом и связываются с кристаллами апатита через кутикулярный слой, богатый кератином и нейтральными гликозамингликанами. Нарушения в этих связях ведут к началу формирования пародонтального кармана (Heumann R. et al., 2001; Mc Knight H. et al., 2013).

В основе формирования пародонтального кармана лежит тот факт, что в условиях повреждения наблюдается гиперпролиферация эпителиальных клеток, которые прорастают в соединительную ткань, некротизируются в результате воспалительного процесса, и благодаря образовавшимся «пустотам» грануляционная ткань легко прорастает на поверхность (Costa F.O. et al., 2012).

Клетки эпителия зубодесневого кармана обладают поверхностными структурами, обеспечивающими их способность к адгезии (Cell Adhesion Molecules – CAMs). В частности, изменение таких молекул адгезии как эпителиальные кадгеринины (Е-кадгеринины) и интегрины существенно снижает прочность межклеточных контактов, а антиген-связанный рецептор CAM контролирует не только размножение эпителиальных клеток, но и функциональную активность Т-лимфоцитов (Fujioka D. et al., 2003). Кроме того контроль пролиферативных процессов осуществляют молекулы адгезии лимфоцитов (ICAM-1 CD54), функциональный маркер лимфоцитов (LFA-3), которые являясь лигандами для молекул интегринов, контролируют перемещение клеток воспаления (лейкоцитов) в очаг воспаления для обеспечения антимикробного действия (Yang D.P. et al., 2011). При этом дополнительное хемоаттрактантное действие, приводящее к усилению миграционной способности клеток, обеспечивает повышенная локальная секреция ряда провоспалительных цитокинов - IL-1, -8, TNF- $\alpha$  (Yu N. et al., 2012). Между тем взаимодействие нейтрофильных лейкоцитов - основных воспалительных клеток врожденного иммунитета с хемоаттрактантом IL-8 приводит к «сбрасыванию» адгезивной молекулы L-селектина (CAM-L) с поверхностной мембраны клеток, а это, в свою очередь существенно ослабляет межклеточные контакты (Sigusch B. et al., 2001). Данный факт может пролить свет на механизмы повреждения защитного эпителия при инфекционно-воспалительном процессе, который постоянно обновляется за счет высокой регенеративной активности, связанной с высокой пролиферативной активностью эпителиальных клеток и в норме, тогда как при воспалении этот процесс значительно

усиливается за счет к эпидермального фактора роста (EGF), контролирующего пролиферацию и дифференцировку клеток и отвечающего за репаративные процессы при повреждении тканей (Осипова Ю.Л. с соавт., 2013; Schroeder H.E. et al., 2000; Yu S. et al., 2011). Между тем важно подчеркнуть, что эпителий тканей пародонта в условиях инфекционно-воспалительного процесса утрачивает свою регенеративную способность

Вполне объяснимая особенность ЖДБ содержать патогенные микроорганизмы, попадающие в ротовую полость с нутриентами, привела к эволюционно сложившемуся расширению ее функций: она не только обеспечивает механическую защиту, но и микробицидное действие, обеспечиваемое рядом клеточных и гуморальных факторов (Булгакова А.И. 2002, 2004). Так в норме среди клеток ЖДБ присутствует 95 - 97% нейтрофилов, 1 - 2% лимфоцитов, от 2 до 3% моноцитов, а среди доли мононуклеаров - 58% В-лимфоцитов и 24% - Т-лимфоцитов. Однако при инфекционно-воспалительном процессе происходит клеточное перераспределение, связанное с усилением миграции клеток в ЖДБ через эпителий, что приводит к значительному увеличению локального абсолютного содержания указанных популяций и субпопуляций клеток (Васильева Н.А. с соавт., 2011). Поли-нуклеарные нейтрофильные лейкоциты, как главные воспалительные клетки, находятся в интерстициальном пространстве, в то время как моноциты/макрофаги, лимфоциты локализуются под базальной мембраной защитного эпителия. Такое возрастание концентрации клеток врожденного иммунитета в ЖДБ обусловлено их ролью в местном иммунитете слизистой полости рта и обеспечено различными провоспалительными хемоаттрактантами, о чем говорилось ранее. Но для их достаточной функциональной активности крайне необходимо наличие в ЖДБ магния, кальция, калия и натрия и микроэкологический контроль десневой борозды, который во многом зависит от меняющихся значений рН, диапазон которого варьирует в пределах 6,5-8,5 (Кукушкина Е.А., 2004; Проходная В.А. с соавт., 2015; Türkoğlu O., 2009). В то же время активное функционирование нейтрофильных лейкоцитов обес-

печивается энергией, высвобождаемой в процессе гликогенолиза. В процессе воспаления интерстициально мигрирующие нейтрофилы дегранулируют и высвобождают в очаге воспаления огромное количество биологически активных веществ, которые разрушают микробы, но при этом неизбежно приводят к деструкции соединительной ткани и к формированию особых структур – пародонтальных карманов (Боровский Е.В. с соавт., 2001). При этом определенную роль в повреждении тканей пародонта играют и белковые факторы, среди которых следует отметить активированные компоненты комплемента, которые осуществляют лизис не только клеток тканей, но и тучных клеток с высвобождением лизосомальных ферментов, дополнительно привлекающих в очаг воспаления лейкоциты (Игнатов М.Ю. с соавт., 2010, 2010а, 2010б). В частности, известно, что если в норме активность ферментов в ЖДБ незначительна, при условии развития воспалительного процесса в тканях пародонта она значительно изменяется за счет повышения активности протеиназ и коллагеназ, что в целом усиливает разрушение коллагена в тканях десны, а также эластазы и  $\beta$ -глюкуронидазы, высвобождающих при дегрануляции нейтрофильных лейкоцитов и усиливающих процесс воспаления в тканях пародонта (Григорьян А.С. с соавт., 2004).

Однако лимфоциты и моноциты мигрируют в ЖДБ не столь интенсивно, как это делают нейтрофильные гранулоциты и их активность более отмечена в богатых кислородом соединительнотканых элементов нежели в гипоксической среде десневой борозды. Своей активностью моноцитарные клетки больше отличаются в соединительной ткани, где они используют энергию окислительного фосфорилирования и митохондриального дыхания.

ЖДБ очень важный поставщик антител и иммуноглобулинов (Ig) для ротовой полости. Приходящие в очаг воспаления Ig имеют как локальное, так и системное происхождение (Шмагель К.В. с соавт., 2003). При этом, в крови микроциркуляторного русла концентрация IgA, IgG, IgM выше, по сравнению с периферическим кровотоком. В условиях воспаления отмечено

компенсаторное увеличение В-лимфоцитов с признаками активации на возникающий дефицит антиген-презентирующих клеток.

В ЖДБ имеет место наличие фибринолизина и его профермента, поэтому она обладает и фибринолитической активностью, но ее антимикробные механизмы особенно при перегрузке бактериальными факторами вирулентности могут усиливать развитие воспаления (Беликов П.П., 1990).

Таким образом, десневая жидкость как субстрат для исследования содержит гуморальные, клеточные, ферментативные компоненты, изменения которых имеют высокую диагностическую значимость при развитии воспалительных изменений в полости рта.

### **1.3. Взаимосвязь врожденных и адаптивных иммунных, ферментативных и остеодеструктивных механизмов в биологических средах рта**

Иммунные механизмы слизистой оболочки полости рта (СОПР) регулируют эффективность барьера, защищающего от болезнетворного влияния инфекционных агентов. Защитный барьер от проникновения микроорганизмов на уровне СОПР, не сопровождается нарушением целостности тканей, что обусловлено барьерной функцией эпителия слизистой оболочки, презентацией антигенов, инициирующей межклеточные взаимодействия Т- и В-лимфоцитов с последующим образованием иммуноглобулинов, защищающих слизистые оболочки (IgA и sIgA), которые нейтрализуют антигены без помощи белков системы комплемента и формируют иммунные комплексы.

Слизистая оболочка полости рта представлены двумя основными локальными иммунокомпетентными зонами: индуктивной и эффекторной. При этом структурными компонентами индуктивной зоны являются глоточное кольцо Пирогова-Вальдейра, кровь и регионарные лимфоузлы, тогда как эффекторную представляет непосредственно слизистая оболочка. В этой связи в индуктивной зоне происходит распознавание и презентация антигенов, а также созревание антигенспецифических иммунокомпетентных лимфоцитов,

часть из которых по зубодесневому желобку попадает в ротовую полость для формирования первичного иммунного ответа (Захарова Н.Б. с соавт., 2009; Горкунова А.Р. с соавт., 2014; Аكوпова В.А. с соавт., 2015).

В эффекторной зоне мигрировавшие антигенспецифические клетки облегчают работу гуморальным и клеточным механизмам иммунной защиты слизистых поверхностей.

В настоящий момент достаточно хорошо исследован клеточный состав биологических жидкостей ротовой полости (Быков В.Л., 2005; Быков И.М. с соавт., 2018), состоящий из ряда клеток врожденного иммунитета (тучные клетки, макрофаги, фибробласты, нейтрофилы, эпителиоциты, дендритные клетки) и адаптивного звена иммунной системы (лимфоциты).

При этом звеном первичного реагирования в ротовой полости считаются фагоциты, содержание которых в здоровой десневой ткани составляет до 60%. Наряду с поглощением и перевариванием микробных антигенов и иммунных комплексов, такие фагоциты, как макрофаги участвуют и в реакциях адаптивного иммунного ответа благодаря своей способности презентировать антигены Т-хелперам (Зайратьянц О.В. с соавт., 2007; Мартинович Г.Г. с соавт., 2008), а продуцируемые ими цитокины - IL-1, -3, -6, -8, -10, -12, -15 и ФНО- $\alpha$ , усиливают цитотоксическую и микробицидную клеток врожденного иммунитета и служат хемоаттрактантами для других воспалительных клеток и их работы в очаге воспаления. Важно, что макрофаги способны контролировать выраженность воспалительного процесса, поскольку, с одной стороны макрофагальные лейкотриены и простагландины, как метаболиты арахидоновой кислоты, могут ингибировать секрецию провоспалительных цитокинов (фактор роста фибробластов, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1), ограничивая выраженность воспалительной реакции и усиливая процессы репарации (Мартынова Е.А. с соавт., 2008; Zhu L. et al., 2003), а, с другой стороны, синтезируя и секретирова ингибиторы фибринолиза (V, VII, IX, X, ингибиторы плазмина, ингибиторы и активаторы плазминогена), обуславливать распространение воспалительной реакции.

В противоположность существующему ранее мнению о том, что макрофагоциты (нейтрофильные лейкоциты) после их дифференцировки в костном мозге не могут влиять на экспрессию генов, сегодня доказана их возможность перестройки экспрессии генов во время воспалительных реакций (Евглевский А.А., Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., 2016). Нейтрофилы биологических сред полости рта сайт-специфической экспрессии генов, характерной для циркулирующих нейтрофилов, могут противопоставить увеличение Т-клеточных рецепторов (Lakschevitz F.S. et al., 2012). Нейтрофилы постоянно находятся в широких межклеточных пространствах эпителия, сохраняя до 90% своей функциональной активности. Таким образом, нейтрофилы, перемещаясь в десневую борозду из сосудов *L.porigia*, формируют прочный защитный барьер, обладающий локальной способностью к поглощению и перевариванию бактериальных антигенов с высвобождением ряда бактерицидных факторов (Miyasaki K.T., 1999). Для выполнения указанных функций нейтрофилы используют кислород-зависимые (оксидазные) и кислороднезависимые ферментные и белковые системы, внушительный спектр поверхностных функционально значимых рецепторов к Ig G и Ig A, TNF- $\alpha$  и IL-8, к компонентам системы комплемента и др. (Игнатов М.Ю. с соавт., 2010; Normia M. et al., 2001; Nickey N.C. et al., 2005). Сходно с макрофагами нейтрофильные лейкоциты контролируют интенсивность воспаления, демонстрируя как про-, так и противовоспалительные эффекты (Bascones A., 2005).

Среди антигенпредставляющих клеток в ротовой полости известны дендритные клетки, которые находятся в *L.porigia* десны, а также классические клетки Лангерганса среди эпителия. Последние составляют не более 2% клеток от всех эпителиальных клеток и часто образуют клеточные комплексы опосредованные ветвящимися отростками, как связующие звенья между собственной пластинкой десны и эпителием, а также могут образовывать межклеточные контакты с фибробластами, лимфоцитами, тучными

клетками и макрофагами в процессе презентации антигенов (Citrincione S., 2002; Guruli G. et al., 2004).

В то же время такие антигенпрезентирующие клетки, как дендритные, после распознавания антигенов их процессинга и передачи наивным Т-хелперам, вызывают их активацию и дифференцировку в основные регуляторные субпопуляции Т-хелперов (первого и второго порядка), регулируя баланс Th1/Th2 (Григорьян А.С. с соавт., 2007; Abusleme L. et al., 2013). Сегодня известно, что клетки эпителия также снабжены рецепторами врожденного иммунитета, так называемыми, паттерн-распознающими рецепторами (PRR), которые распознают соответствующие молекулярные образы микроорганизмов (PAMP) - липополисахариды грамотрицательных бактерий, липотейхоевую кислоту грамположительных бактерий, зимозан дрожжей и др. При взаимодействии PRR с соответствующими лигандами происходит усиление продукции провоспалительных цитокинов (IL-8), адгезивных молекул, которые усиливают миграцию лимфоцитов и нейтрофилов в очаг воспаления. А такие цитокины/хемокины, как IL-10, моноцитарный хемотаксический фактор MCP-1, макрофагальный белок воспаления MIP-1 $\alpha$  индуцируют высвобождение из активированных Т-клеток хемокина RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted). В результате таких процессов десневой эпителий также становится источником провоспалительных цитокинов семейства IL-1, которые участвуют в общем процессе суммарной продукции провоспалительных хемокинов и цитокинов. Доказательством участия эпителиальных клеток в воспалительном процессе служат данные о наличии на них ряда цитокинов (IL-1, -12, -4, -7, -9, трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1, интерферон- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ), проявляя способность к инициации иммунного ответа на местном уровне (Лебедев К.А. с соавт., 2006; Ouhara K. et al., 2014).

Лимфоциты, как основные клетки адаптивного иммунитета, не формируют клеточные скопления. Общий пул Т-лимфоцитов, превалирующий в количественном отношении над В-лимфоцитами, постепенно нарастает

начиная от зоны прилегающей к десневой борозде по направлению к оральной поверхности десны. При этом почти 40% интраэпителиальных Т-лимфоцитов обладают подвижностью и подвержены апоптозу. Поскольку в большинстве своем Т-лимфоциты способны к развитию такой реакции, как иммунологическая память, отсутствие таковой в интактном эпителии трактуется как защитный механизм, препятствующий их гиперактивации (Цепов Л.М. с соавт., 2005; Jagannathan R. et al., 2013). Что касается В-лимфоцитов, то в зоне активного воспаления их количество достигает В местах наиболее активной воспалительной реакции они преобладают (90%) в виду усиленной миграции из сосудистого русла. Следствием кооперации антигенпрезентирующих клеток, Т- и В-лимфоцитов из последних формируются антигенспецифические плазматические клетки, активно синтезирующие IgA и IgG и в меньшей степени - IgE и IgM. При этом иммуноглобулины, находящиеся как в свободной, так и в связанной форме, элиминируются системой комплемента и фагоцитами. Основная защитная роль слизистых принадлежит секреторному иммуноглобулину А (sIgA), которые первым специфически связывает микроорганизмы с образованием комплекса «антиген-антитело», который отсоединяется от эпителиального пласта, не вызывая его повреждений (Климович В.Б., 2008; Merbl Y. et al., 2007; Liljestrands J.M. et al., 2013). Наряду с этим Климович В.Б. с соавт. (2006б) определена важная роль sIgA в виде его способности усиливать антибактериальную активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета и активировать систему комплемента по классическому пути, что в итоге приводит к уничтожению и элиминации патогенных микроорганизмов. Известна также протективная роль sIgA в защите макроорганизма от иммунной аутоагрессии и гиперстимуляции Т-и и В-лимфоцитов в ходе иммунного ответа, а при его недостаточной продукции снимается ограниченные продукции патогенетически значимого при atopических аллергических реакциях IgE (Орехова Л.Ю., 2004).

Между тем роль IgM также весьма значима, поскольку данный иммуноглобулин участвует в стимуляции иммунного ответа в местной лимфоид-

ной ткани, в активации компонентов комплемента, а также в торможении иммунных реакций. IgG, присутствующий в низких концентрациях в здоровых тканях пародонта, в условиях локального воспалительного процесса заметно количественно возрастает, что, в свою очередь, позволяет ему участвовать в нейтрализации патогена за счет молекул адгезии, комплемент-зависимого лизиса, активации фагоцитарных реакций. Известные сведения о наличии субклассов IgG значительно повышает его диагностическую значимость, так как при нормальной концентрации общего IgG могут иметь место выраженные нарушения содержания его субклассов (Mayer Y. et al., 2012).

Известно, что при гингивите и ХГП концентрации различных субпопуляций внутриэпителиальных лимфоцитов значительно возрастает, что может иметь негативные последствия по отношению к тканям. Так активированные Т-лимфоциты (преимущественно Th1) способны опосредованно вызывать деструкцию альвеолярной кости посредством усиленной секреции растворимого RANKL и IL-1 $\beta$ , ускоряющих не только дифференцировку остеокластов, но и их активность (Nagasawa T. et al., 2002; Krajewski A.C. et al., 2009).

В миграционной способности иммунокомпетентных клеток на локальном уровне активно участвуют фибробласты слизистой оболочки полости рта, которые синтезируют и секретируют стимуляторы миграции - гликопротеины, гиалуронан, протеогликаны, эластин, а также сами способны к выполнению данной функции благодаря экспрессии интегриновых рецепторов, а также хемокинов, привлекающих клетки (IL-8, RANTES, MCP-1), и удерживающих их при помощи адгезионных молекул - VCAM-1 и ICAM-1 (Фрейдлин И.С. с соавт., 2001). Установлено также, что фибробласты способны к синтезу провоспалительных цитокинов, существенно усиливающегося при инфекционно-воспалительном процессе, участвуя в регуляции локальных иммунных процессов в пародонте, в фагоцитозе и переваривании, играя роль антиген-презентирующих клеток при этом конкурируя с профес-

сиональными АПК, угнетая их пролиферацию и ограничивая активацию Т-лимфоцитов иммуносупрессивными факторами. Фибробласты, экспрессируя PRR и взаимодействуя, например с такими PAMP, как бактериальные ЛПС в присутствии провоспалительных цитокинов вырабатывают оксид азота (NO) и активные метаболиты кислорода, что разрушает ткани пародонта, то есть являются как источниками, так и мишенями для простагландинов и цитокинов (Yoshikawa Y. et al. 2003; Flavell S.J., 2008; Bage T., 2010).

Таким образом, фибробласты являются активными и полноправными участниками и регуляторами воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта. В процессе воспаления их количество уменьшается, следовательно снижается выработка компонентов межклеточного вещества, что отрицательно сказывается на регенеративном потенциале тканей пародонта. Известно к тому же, что при активации фибробластов нарушается созревание остеокластов посредством усиленного синтеза остеопротегерина (ОПГ), костного сиалопротеина, остеокальцина, остеопонтинина, щелочной фосфатазы, что приводит к изменению гомеостаз костной ткани и цемента с усилением их регенерации при повреждении (Вилова Т.В. с соавт., 2005; Лукина Г.И. с соавт., 2018; Takayama S. et al., 2002).

Остеопротегерин – остеокластингибирующий фактор или остеокласт-связывающий фактор – это гликопротеин, относящийся к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухолей TNF (Nyuman U. et al., 1961). У человека кодируется геном - TNFSF11B (tumor necrosis factor ligand superfamily member 11 B), локализованным в хромосоме 8q24.2, а молекула его состоит из 7 структурных доменов (Morony S. et al., 2008):

- 1-4 опосредованно ингибируют остеокластогенез;
- 5-6 проявляют проапоптотический потенциал;
- 7 непосредственно формирует гепарин-связывающую активность молекулы.

Остеопротегерин в крови циркулирует в виде мономера или гомодимера или в связке с RANKL - лиганд. По сути он является рецептором – ло-

вешкой для RANKL, тем самым защищая костную ткань от резорбции остеокластов и препятствуя взаимодействию RANKL/RANK (Blair J.M. et al., 2007).

Исследования ОПГ за последние 5 лет помогли охарактеризовать этот гликопротеин, изучить механизмы его образования, функции, способы участия в регуляции костного метаболизма (Anderson D.M. et al., 1997; Aubin J.E. et al., 2000). Открытие ОПГ сильно ускорило обнаружение и двух других белков, участвующих в важнейших сигнальных механизмах, контролирующих резорбцию кости в патологических и физиологических условиях. Один из них - лиганд ОПГ (RANKL) - ключевой фактор активации остеокластов (Hofbauer L.C. et al., 2001; Hegedus D. et al., 2002). Активация RANK (receptor activator of NF- $\kappa$ B), как поверхностного рецептора остеокластов, стимулирует резорбирующую активность данных клеток, между тем ОПГ нейтрализует его лиганды (Simonet W.S. et al., 1997; Kostenuik P.J. et al., 2001; Khosla S. et al., 2002).

RANK находится не только на поверхности преостеокластов, но и экспрессируется эндотелиальными, гладкомышечными и дендритными клетками, предшественниками остеокластов миелоидного происхождения (Belibasakis G. N. et al., 2011).

Интерес представляют данные о том, что взаимодействие RANK-рецепторов с соответствующими лигандами (RANKL) индуцируется выработка особых белков-адапторов TRAF6 (TNF Receptor-Associated Factor 6) и Gab2 (Mogi M. et al., 2004; Nishijima Y. et al., 2006), которые активируют сигнальные пути в клетке, например, фактор транскрипции протеинкиназы JNK, NF- $\kappa$ B и c-Src), запускающие созревание остеокластов и стимуляцию их резорбтивных способностей. Так фактор транскрипции NF- $\kappa$ B, поступая из цитоплазмы в ядро, усиливает экспрессию специфического триггера NFATc1, который инициирует транскрипцию внутриклеточных генов, формирующих остеокластогенез (Menezes R. et al., 2006; Raggatt L.J. et al., 2010; Belibasakis G.N. et al., 2013).

Контакт RANK с RANKL – лигандом ведет к геномным трансформациям в предшественниках остеокластов, преобразая их в преостеокласты, а после - в активные зрелые многоядерные остеокласты, резорбирующие костную ткань. В свою очередь дифференцированные остеокласты могут формировать так называемые резорбтивные пространства в костной ткани (Tay J.Y. et al., 2004).

На клеточной поверхности остеокластов экспрессируются молекулы клеточной адгезии (трансмембранные адгезивные рецепторы), которые способны взаимодействовать с коллагеном I типа, сиалопротеином, остеопонтином и другими белками внеклеточного матрикса (Wadas T.J. et al., 2009), увеличивая концентрацию ионизированного кальция, повышая рН, усиливая фосфорилирование ряда протеинов цитоплазмы (тирозиновая протеинкиназа). Это вносит свой вклад в активацию остеокластов с последующей активацией других молекул (Márton I.J. et al., 2014): транскрипционных факторов клеточного ядра, цитоплазматических протеинкиназ, ГТФ-связывающим белкам (G-протеинам), что способствует изменению экспрессии генов резорбирующей активности остеокластов. При этом плазматическая мембрана остеокластов в фазе резорбции становится гофрированной, что увеличивает площадь резорбирующей поверхности, а сами остеокласты в микросреду резорбции выделяют анионы  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ , протоны  $\text{H}^+$  со снижением величины рН в резорбтивной полости до 4-4,5. Таким образом, данные изменения создают благоприятную среду для растворения кристаллов гидроксиапатита минеральной части кости, и соответствующего разрушения ее органического матрикса кислыми гидролитическими ферментами (Lerner U.H., 2004, 2006; Wilson S.R. et al., 2009).

В динамике беременности у женщин даже при отсутствии стоматологической и соматической патологии активность маркеров остесинтеза и остеодеструкции изменяется (Гильминов Э.М., 2002). В исследовании Styczynska H. et al. (2008) было отмечено, что во время беременности рост костей плода сопровождается усиленной резорбцией костной ткани в орга-

низме матери, что выявляется при динамичном исследовании остеопротегерина. Авторы отмечали, что определение остеопротегерина в начале беременности имеет высокое прогностическое значение для определения последующей критической потери костной ткани, связанной с беременностью.

В другом исследовании Schock H. et al. (2016) также было отмечено, что концентрация sRANKL в сыворотке крови на протяжении всей беременности оставалась стабильной, тогда как эстрадиол, эстрон, прогестерон, тестостерон, пролактин и остеопротегерин увеличивались на протяжении всей беременности. Авторы сделали вывод, что однократное измерение гормонов на ранних сроках беременности позволяет прогностически оценить динамику гормонов в 3 триместре. Авторы подчеркнули свое первенство в представлении информации о корреляции женских половых гормонов и маркеров костного метаболизма как в течение одной беременности, так и между последующими беременностями.

В исследованиях Вавиловой Т.П. с соавт. (2010) в смешанной слюне у больных с ХГП определяли количество растворимого лиганда (sRANKL) и остеопротегерина, а также активность щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы до и после пародонтологического лечения. Показано, что после проведенного лечения в слюне снижалась концентрация sRANKL и активность исследованных ферментов. Данные изменения говорили о стабилизации воспалительных процессов и снижении интенсивности деструктивных процессов в костной ткани пародонта при пародонтологической терапии.

В работе Горбуновой И.Л. с соавт. (2014) выявлена зависимость между концентрацией ОПГ в сыворотке крови и степенью тяжести воспалительного процесса в пародонте. Так, при отсутствии деструктивных процессов в тканях пародонта, концентрация остеопротегерина в сыворотке крови была равна 5,311 пмоль/л, при наличии деструктивных изменений в пародонте уровень OPG в среднем был - 2,848 пмоль/л.

При анализе показателей остеопротегерина в разных возрастных подгруппах людей с воспалительными изменениями в тканях пародонта (гингивит), но без деструктивных изменений в костной ткани, были получены значения в пределах 3,917 пмоль/л - 8,570 пмоль/л. Корреляционной связи между показателем ОПГ в сыворотке крови и уровнем гигиены ротовой полости не было зафиксировано. Однако отмечалась положительная корреляция между концентрацией ОПГ в крови и значениями индекса РМА, равно как и с показателем кровоточивости по Mühlemann.

Помимо этого, выявлена положительная связь между уровнем ОПГ и выраженностью гингивального индекса Loe и Silness, а именно - рост значений указанных индексов сопровождался снижением концентрации ОПГ в крови. Авторы считают возможным использовать концентрацию ОПГ в сыворотке крови как прогностический маркёр экспресс-диагностики ХГП (Горбунова И.Л. с соавт., 2014).

Взаимосвязь между остеобластами и остеокластами в течение периода беременности в биологических средах ротовой полости при ХГП остается до настоящего времени неизученным аспектом.

Известна также патогенетическая роль тучных клеток десневой ткани и их медиаторов. В частности, тучные клетки, располагаясь в L.papillaris десны, вдоль базальной мембраны эпителия, а также интраэпителиально, при активации продуцируют тромбосаны, простагландины, лейкотриенов, а также большой спектр факторов роста и цитокинов: IL-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 13, 16, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор GM-CSF, фактор роста нервов GNF, фактор роста фибробластов  $\beta$ GFF, трансформирующий фактор роста TGF-  $\beta$ , тромбоцитарный фактор роста PDGF, интерферон- $\gamma$ , MIP, MCP-1, RANTES. В этой связи функциональная значимость медиаторов тучных клеток связана с активацией фибробластов (Segundo T.K. et al., 2012; Lima H.G. et al., 2013), с миграцией и активацией воспалительных клеток, с регуляцией тонуса гладких мышц, баланса жидкостей в тканях и их секреции и увеличении проницаемости венул.

Большой вклад в развитие и прогрессирование воспалительно-деструктивного процесса в пародонтальном комплексе вносит щелочная фосфатаза (ЩФ) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ) (Вавилова Т.П., 2008; Василядис Р.А. с соавт., 2014).

В пародонтальном комплексе источником ферментов являются остеокласты, фибробласты, макрофаги и полиморфно-ядерные лейкоциты, равно как и микроорганизмы находящиеся в зубной бляшки. Следствием появления в десневой жидкости активных форм ферментов является запуск процесса деструкции ткани (Перова М.Д., Шубич М.Г., 2006; Кишкун А.А., 2013; Todorovic T., 2006).

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – цитоплазматический, внутриклеточный, гликолитический фермент, катализирует обратимое отщепление водорода от молекулы молочной кислоты. Нахождение данного фермента вне клетки говорит о ее гибели и, как следствие, повреждение тканей в целом, которое наблюдается при разрушении эпителиоцитов десны с выходом фермента в интерстиций, что ведет к росту концентрации ЛДГ в ротовой и десневой жидкостях (Совцова К.Э., 2009; Noriega M.N et al., 2007).

При росте концентрации ЛДГ нарушается функциональная активность части иммунокомпетентных клеток, в том числе нейтрофилов, а также снижение синтеза разных метаболитов в тканях (Ebersole J.L. et al., 2000). При прогрессировании процессов деструкции в пародонте, как и при наличии пародонтальных карманов отмечается доказанное усиление активности ЛДГ, а ее нарастание коррелирует со степенью тяжести ХГП (Franceschi C. et al., 2007).

Определение уровня ЩФ достоверно отражает состояние костного метаболизма, поскольку данный фермент катализирует отщепление фосфорной кислоты от ее органических соединений и участвует в транспорте фосфора (Царев В.Н., 2013; Nomura Y. et al., 2006).

Многие гистохимические исследования доказывают активное участие ЩФ в метаболизме костной ткани: при ее деструкции достоверно повышает-

ся концентрация и уровень активности ЩФ (Ярова С.П. с соавт., 2009). Кроме остеобластов, ЩФ находится в лизосомах нейтрофилов и в клетках десневого эпителия. Между тем, рост активности щелочной фосфатазы в ДЖ может явиться индикатором деструктивных процессов в пародонтите. Между активностью ЩФ и степенью резорбции костной ткани есть прямая корреляционная зависимость (Барер Г.М. с соавт., 1986; Daltaban O. et al., 2006).

Вышеизложенное в целом свидетельствует о ключевой роли цитокинов в местных иммунных реакциях в полости рта при ХГП. Большая часть цитокинов образуется местно эпителиоцитами десны и клетками ротовой жидкости: макрофагами и нейтрофилами, а также поступает в полость рта вместе с секретом слюнных желез и жидкостью десневой борозды (Абаджи-ди М.А. с соавт., 2002; Есаян З.В., 2005; Николенко В.Н. с соавт., 2013; Кочурова Е.В., Козлов С.В., 2014). Цитокины способны инициировать иммунный ответ, регулировать активацию или заторможение процесса воспаления. (Цепов Л.М. с соавт., 2008; Graves D., 2008). Контактс антигенами вызывает прежде всего секрецию клетками врожденного иммунитета таких провоспалительных цитокинов, как TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-6, которые в дальнейшем индуцируют клетками адаптивного иммунитета (Т-хелперами) синтез IL-2, -3, -4, -5, интерферон- $\gamma$  и других, что чрезвычайно важно для взаимодействия данных звеньев иммунитета в в регуляции иммунного ответа (Железнякова Г.Ф., 2009). В то время как провоспалительные цитокины определяют развитие и запуск реакции воспаления, стимулируют репаративные процессы, то противовоспалительные цитокины ограничивают воспалительные реакции. Формирование адекватного иммунного ответа на бактериальную инвазию находится в прямой зависимости от баланса про- и противовоспалительных цитокинов (Сафонова А.В. с соавт., 2011; Berker E. et al., 2012).

В процессе взаимодействия иммунокомпетентных клеток с патогенными микроорганизмами наблюдается образование клетками врожденного иммунитета целого комплекса антибактериальных веществ: дефензинов, лактоферрина, белков комплемента, лизоцима, кателицидина и многих других

(Проходная В.А., 2015). Важно, что в условиях повреждения защитного эпителиального барьера проникающие микробы значительно усиливают направленное на них действие со стороны нейтрофильных  $\alpha$ -дефензинов и  $\beta$ -дефензинов эпителиальных клеток, что можно рассматривать как защитно-приспособительную реакцию организма при нарушении целостности барьерных тканей (Данилова Л.А. с соавт., 2012; Yang D., 2004). Высвобождающиеся во внеклеточное пространство антимикробные факторы клеток врожденного иммунитета индуцируют секрецию хемокина IL-8 из эпителиальных клеток, макрофагов и моноцитов, что вовлекает дополнительно мигрирующие из кровяного русла нейтрофильные лейкоциты в очаг воспаления (Чалый Ю.В. с соавт., 2005). При этом альфа-дефензины нейтрофилов способны усиливать пролиферацию эпителиоцитов, поддерживать целостность эпителиального пласта и увеличивать к нему адгезию бактерий и, которые вызывают гибель эпителиоцитов. Известна также регуляторная способность нейтрофильных альфа-дефензинов в отношении макрофагоцитов (моноцитов), которые под их влиянием усиливают продукцию IL-1 $\beta$  и TNF, но вместе с тем снижают продукцию IL-10 (Арина Л.В. с соавт., 2014; Gursoy K. et al., 2013). Известно, что образование  $\alpha$ -дефензинов связано с количеством экспрессируемых нейтрофилов рецепторов врожденного иммунитета (PRR), в частности, Toll-подобных рецепторов, которые также активируются альфа-дефензинами (Bals R. et al., 2004), что в целом свидетельствует о способности последних активировать врожденный иммунитет посредством образования комплексов с погибшими микроорганизмами, облегчая их поглощение; влияния на созревания антигенпрезентирующих дендритных клеток; накопления в очаге инфекции эффекторных Т-лимфоцитов; угнетения фибринолиза; образования ионных каналов в микробных клетках за счет высокого положительного заряда, приводящих к их лизису (Yount N.Y. et al., 2005).

Подводя итог сказанному, следует отметить, что гомеостаз ротовой полости достигается балансом всех защитных механизмов - обменных, ферментативных и иммунных. Несмотря на то, что многокомпонентность способов

противоинфекционной защиты полости рта велика, микробная агрессия может явиться инициатором процессов воспаления в тканях пародонта. У беременных, страдающих ХГП, когда нарушены барьерные функции, метаболизм костной ткани, иммунные механизмы имеют специфические особенности, участие ферментов десневого происхождения и остеотропных медиаторов семейства фактора некроза опухоли, занимающего центральное место в цитокиновом провоспалительном профиле, не изучено. Имеются лишь сведения о роли остеотропных и провоспалительных медиаторов, протеолитических ферментов в остеодеструктивных процессах при ХГП вне беременности, а также установлено, что регуляция ремоделирования костной ткани за счет изменения концентрации остеотропных медиаторов в периферической крови у беременных, изменяется. Данные сведения позволяют предположить, что при беременности имеются возможные связи между изменением провоспалительного цитокинового профиля, активностью секреции остеопротективных медиаторов, активацией местных ферментативных механизмов с выраженностью остеодеструкции при ХГП. Крайне важно также изучение динамической перестройки указанных связей у женщин при ХГП в течение гестационного периода.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Общий план диссертационного исследования

Общий дизайн диссертационной работы представлял собой рандомизируемое, контролируемое, клиническое, проспективное и сравнительное исследование, для осуществления которого на первом этапе были сформированы следующие клинические группы:

**1 группа (основная):** 63 беременные с ХГП легкой и средней степени тяжести без гестационных, акушерских и соматических осложнений беременности;

**2 группа (контрольная):** 31 беременная с отсутствием стоматологической патологии и физиологическим течением беременности;

**3 группа (здоровые доноры):** 32 небеременные женщины в возрасте от 18 до 40 лет без стоматологической патологии.

*Критериями включения* пациентов в основную группу были:

- беременность;
- начало наблюдения у стоматолога в первый триместр беременности (8-12 недель);
- ХГП легкой и средней степени тяжести;
- возраст пациенток от 18 до 40 лет;
- отсутствие акушерских и гинекологических осложнений беременности;
- стадия ремиссии хронических соматических заболеваний;
- мотивация к выполнению гигиенических стоматологических процедур, лечению воспалительных заболеваний пародонта;
- информированное добровольное согласие на участие в проспективном исследовании: наблюдение и лечение у стоматолога во 2 и 3 триместре беременности.

При формировании контрольной группы использовали все критерии, кроме наличия воспалительных заболеваний пародонта.

*Критериями исключения* были:

- развитие в процессе наблюдения за беременными во 2 и 3 триместрах гестационных и акушерских осложнений;
- обострение хронических соматических заболеваний;
- отказ от проспективного наблюдения, стоматологического лечения;
- соматическое декомпенсированное заболевание с неконтролируемым течением.

Клиническое исследование было одобрено комитетом по этической экспертизе исследований ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, проводилось в соответствии с требованиями соответствующих нормативных документов.

Идентификационными признаками степени тяжести ХГП являлись общепринятые критерии глубины пародонтального кармана (костного кармана): легкая - до 4 мм, средняя - 4-6 мм, тяжелая - > 6 мм, определяемые путем зондирования (Орехова Л.Ю. 2004).

У беременных основной и контрольной групп исходно в 1-м (8-12 недель), а также во 2-м (13-27 недель) и 3-ем (28-40 недель) триместре беременности стоматологический статус характеризовали с помощью:

- расчета гигиенического индекса полости рта по Грин-Вермиллиону (ОHI-S),
- расчета папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА),
- пародонтального индекса Рассела, пародонтального индекса СРITN.

При стоматологическом осмотре у беременных отбирали образцы ротовой и десневой жидкости с последующим центрифугированием и хранением полученных супернатантов при температуре -20 °С и ниже.

Всем пациенткам с ХГП легкой и средней степени тяжести было назначено стандартное лечение в зависимости от степени тяжести патологического процесса: профессиональное устранение зубных бляшек и зубного камня,

оральные ирригации, аппликации, лечебные повязки с антисептическими и противовоспалительными средствами. При этом 47 (74,6%) пациенток основной группы соблюдали лечебные рекомендации, а 16 (25,4%) женщин основной группы не выполняли лечебные назначения, но стоматологические осмотры посещали.

В ротовой и десневой жидкости последовательно в 1, 2 и 3 триместр беременности у пациенток двух изучаемых групп определяли активность ЛДГ, АСТ, АЛТ и ЩФ, концентрацию остеопротегерина, sRANKL, цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ .

На заключительном аналитическом этапе проводили сравнение активности ферментов, содержание остеотропных медиаторов и цитокинов в ротовой и десневой жидкости у беременных с легкой и средней степенью тяжести ХГП, корреляционный анализ величин пародонтальных индексов и параметров, характеризующих иммунобиохимический профиль ротовой и десневой жидкости.

При изучении динамики пародонтологического статуса повышение степени тяжести ХГП от легкой к средней в течение беременности ранжировали неблагоприятное течение заболевания. Учитывая особенности течения ХГП у беременных, а также метаболический, иммунологический и биохимический профиль ротовой и десневой жидкости, разрабатывали модель прогноза прогрессивного течения ХГП с учетом активности воспалительных, метаболических и иммунных факторов биологических жидкостей полости рта.

Стоматологическое обследование проводилось на базе стоматологического кабинета консультативно-диагностической поликлиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ГАУ РО «Стоматологическая поликлиника», стоматологической клиники «Эстетическая стоматология».

## **2.2. Характеристика больных клинических групп**

В основной группе возраст пациенток колебался от 18 до 40 лет, кон-

трольной группе – от 18 до 37 лет, а возрастной диапазон здоровых доноров варьировал от 18 до 35 лет (таблица 2.1). Таким образом, беременные основной и контрольной группы были сопоставимы по возрасту и распределены в пределах возрастных диапазонов 18-25, 26-28 и 29-30 лет.

Средний возраст здоровых доноров соответствовал  $25,9 \pm 2,1$  лет, беременных в контрольной группе -  $26,4 \pm 1,7$  года, а в основной группе -  $28,1 \pm 1,7$  лет. Статистически значимого различия между группами установлено не было ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 2.1** – Возрастные группы больных клинических групп

Возраст (лет)	Контрольная группа (n=31)		Основная группа (n=63)		Здоровые доноры (n=32)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
18-25	9	29,1	18	28,6	11	34,4	$p_{o-з} > 0,05$ $p_{к-з} > 0,05$ $p_{o-к} > 0,05$
26-28	13	41,9	21	33,3	10	32,3	$p_{o-з} > 0,05$ $p_{к-з} > 0,05$ $p_{o-к} > 0,05$
29-30	7	22,6	20	31,7	9	29,0	$p_{o-з} > 0,05$ $p_{к-з} > 0,05$ $p_{o-к} > 0,05$
31-35	1	3,2	3	4,8	2	6,3	$p_{o-з} > 0,05$ $p_{к-з} > 0,05$ $p_{o-к} > 0,05$
36-40	1	3,2	1	1,6	-	-	$p_{o-з} > 0,05$

Паритет текущей беременности у пациенток клинических групп характеризовался практически равномерным распределением первобеременных и повторобеременных (таблица 2.2). Многоплодная беременность (близнецы) имела место в основной группе у 7 (11,1%) и в контрольной группе у 4 (12,9%) женщин (таблица 2.2).

**Таблица 2.2** – Количество беременностей, включая настоящую, у женщин при обследовании

Беременность	Контрольная группа (n=31)		Основная группа (n=63)		p
	абс.	%	абс.	%	
Первая	14	45,2	25	40,0	>0,05
Повторная	17	54,8	38	60,0	>0,05
Многоплодная	4	12,9	7	11,1	>0,05

Паритет текущих родов у беременных клинических групп отличался от кратности текущей беременности небольшим повышением числа первородящих за счет присоединения к первобеременным повторобеременных (таблица 2.3). Многорожавшие женщины составляли единичные наблюдения: в основной группе - 4,8%, а в контрольной группе 6,5% (таблица 2.3).

**Таблица 2.3** – Порядковый номер предстоящих родов у беременных в группах

Роды	Контрольная группа (n=31)		Основная группа (n=63)		p
	абс.	%	абс.	%	
Первые	16	51,6	31	49,2	>0,05
Повторные, из них многорожавшие	15	48,4	32	50,8	>0,05
	2	6,5	3	4,8	>0,05

Данные акушерского анамнеза у пациенток клинических групп свидетельствуют о том, что медицинские аборт в анамнезе имели место в основной группе у 5 (7,9%), а в контрольной группе - у 3 (9,7%) женщин (таблица

2.4). Число самопроизвольных абортов у пациенток в основной группе составили 4,8% случаев, в контрольной группе - 6,5%. Преждевременные роды в основной группе встречались в 12,7% случаев, а в контрольной группе - в 3,2%, хотя снижение числа преждевременных родов не достигало статистической значимости ( $p>0,05$ ).

**Таблица 2.4** – Показатели репродуктивной функции у пациенток клинических групп

Показатель	Контрольная группа (n=31)		Основная группа (n=63)		p
	абс.	%	абс.	%	
Число медицинских абортов в анамнезе	3	9,7	5	7,9	>0,05
Число самопроизвольных абортов в анамнезе	2	6,5	3	4,8	>0,05
Преждевременные роды	1	3,2	8	12,7	>0,05
Роды в срок	26	96,8	57	87,3	>0,05

Среди обследуемых преобладали студентки и учащиеся: в основной группе данный показатель составил 42,9%, в контрольной группе был равен 45,2%, среди здоровых доноров отмечено 53,1%. Социальный статус служащих также был широко представлен: в основной группе - в 36,5%, контрольной группе - в 45,2%, среди здоровых доноров - 53,1%. Доля рабочих и домохозяек в клинических группах была невыраженной (таблица 2.5).

Распределение пациенток клинических групп в зависимости от образования соответствовало социальному статусу (таблица 2.6). Незаконченное высшее образование преобладало в структуре образовательной и профессиональной подготовки: в основной группе - 42,9%, контрольной группе - 45,2%, среди здоровых доноров - 53,1% (таблица 2.6).

**Таблица 2.5** – Распределение пациенток в зависимости от социального статуса

Социальный статус	Контрольная группа (n=31)		Основная группа (n=63)		Здоровые доноры (n=32)		P
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Домохозяйки	3	9,7	5	7,9	2	6,3	$p_{o-3} > 0,05$ $p_{к-3} > 0,05$ $p_{o-к} > 0,05$
Рабочие	5	16,1	8	12,7	4	12,5	$p_{o-3} > 0,05$ $p_{к-3} > 0,05$ $p_{o-к} > 0,05$
Служащие	9	29,0	23	36,5	9	28,1	$p_{o-3} > 0,05$ $p_{к-3} > 0,05$ $p_{o-к} > 0,05$
Учащиеся и студенты	14	45,2	27	42,9	17	53,1	$p_{o-3} > 0,05$ $p_{к-3} > 0,05$ $p_{o-к} > 0,05$

**Таблица 2.6** – Распределение пациенток клинических групп в зависимости от образования

Образование	Контрольная группа (n=31)		Основная группа (n=63)		Здоровые доноры (n=32)		P
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Среднее общеобразовательное	8	25,8	13	20,6	6	18,8	$p_{o-3} > 0,05$ $p_{к-3} > 0,05$ $p_{o-к} > 0,05$
Среднее специальное	3	9,7	8	12,7	2	6,3	$p_{o-3} > 0,05$ $p_{к-3} > 0,05$ $p_{o-к} > 0,05$
Незаконченное высшее	14	45,2	27	42,9	17	53,1	$p_{o-3} > 0,05$ $p_{к-3} > 0,05$ $p_{o-к} > 0,05$

Высшее	6	19,4	15	23,8	7	21,9	$p_{o-3} > 0,05$ $p_{к-3} > 0,05$ $p_{o-к} > 0,05$
--------	---	------	----	------	---	------	--

Большинство женщин в клинических группах были замужем: в основной группе 60,3%, контрольной группе 61,3%, среди здоровых доноров 53,1% (таблица 2.7). Гражданский брак встречался в основной группе в 27% случаев, в контрольной группе - в 25,8%, а среди здоровых доноров - в 31,3%.

**Таблица 2.7** – Распределение женщин в зависимости от семейного положения

Семейное положение	Контрольная группа (n=31)		Основная группа (n=63)		Здоровые доноры (n=32)		P
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Одинокие либо разведены	4	12,9	8	12,7	5	15,6	$p_{o-3} > 0,05$ $p_{к-3} > 0,05$ $p_{o-к} > 0,05$
Гражданский брак	8	25,8	17	27,0	10	31,3	$p_{o-3} > 0,05$ $p_{к-3} > 0,05$ $p_{o-к} > 0,05$
Замужем	19	61,3	38	60,3	17	53,1	$p_{o-3} > 0,05$ $p_{к-3} > 0,05$ $p_{o-к} > 0,05$

Структура сопутствующей как соматической, так и гинекологической патологии у пациенток клинических групп представлена в таблице 2.8.

**Таблица 2.8** – Соматические и гинекологические заболевания у пациенток клинических групп, не связанные со стоматологической патологией

Нозологии	Контрольная группа (n=31)		Основная группа (n=63)		p
	абс.	%	абс.	%	
Патология зрительного и слухового анализатора	9	29,0	16	25,4	>0,05
Патология дыхательной системы	4	12,9	5	7,9	>0,05
Заболевания ЖКТ	3	9,7	7	11,1	>0,05
Болезни почек и органов выделения	5	16,1	6	9,5	>0,05
Ревматологические заболевания	2	6,5	3	4,8	>0,05
Анемия	6	19,4	8	12,7	>0,05
Гормональные и метаболические нарушения	6	19,4	11	17,5	>0,05
Гинекологические заболевания	7	22,6	16	25,4	>0,05

Сопутствующие заболевания не носили острый характер, имели контролируемое течение, все функции были компенсированы благодаря соответствующим терапевтическим вмешательствам. Достоверных различий частоты сопутствующей патологии у беременных основной и контрольной групп не наблюдалось.

Обменно-эндокринные нарушения встречались в основной группе в 17,5%, в контрольной группе в 19,4% случаев, среди обменно-эндокринной патологии отмечена патология гипофункция яичников, которая составила 6,3% и 9,7%, патология щитовидной железы 4,8% и 6,5%, соответственно, у женщин основной и контрольной группы (таблица 2.9).

**Таблица 2.9** – Структура гормональных и метаболических изменений у пациенток клинических групп

Патология	Контрольная группа (n=31)		Основная группа (n=63)		p
	абс.	%	абс.	абс.	
Дисфункции щитовидной железы	2	6,5	3	4,8	>0,05
Патология обмена углеводов	1	3,2	1	1,6	>0,05
Ожирение	-	-	2	3,2	-
Снижение функции яичников	3	9,7	4	6,3	>0,05
Нарушения функции коры надпочечников	-	-	1	1,6	-

### 2.3. Методы исследования

#### *Индексная оценка пародонтологического статуса*

Измерение индекса гингивита (GI) (Loe H., Silness J., 1963) у пациенток позволило оценить тяжесть гингивита. При этом придерживались следующего соответствия между величиной баллов и тяжестью воспаления: GI от 0,1 до 1,0 баллов - легкая степень гингивита, от 1,1 до 2 баллов - средняя степень и от 2,1 до 3,0 баллов - тяжелая степень гингивита.

Определение папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА) с использованием модификации Parma (1960) имело цель оценить состояние десен. При РМА=0 делали вывод о здоровом состоянии десен. Если РМА  $\leq 30\%$ , то формировали заключение о гингивите легкой степени. При значении РМА в диапазоне от 31% до 60% тяжесть гингивита была средней. Величина РМА 61% и выше соответствовала тяжелой степени гингивита.

Для определения глубины пародонтальных карманов использовали пуговчатый градуированный зонд. Измерение производили вдоль вертикальной оси зубов со щечной, язычной и апроксимальных сторон. Кроме глубины пародонтальных карманов определяли величину потери прикрепления. Определение степени рецессии десны проводили по шкале Miller (1985).

Пародонтальный индекс (ПИ) был предложен Russel A. (1956) для оценки степени тяжести воспалительно-деструктивных изменений в пародонте. ПИ от 0,1 до 1,5 баллов – заключение о ХГП легкой степени тяжести; при колебании от 1,6 до 4,0 баллов делают вывод о ХГП средней степени тяжести; 4,1 – 8,0 баллов соответствует ХГП тяжелой степени.

Для определения индекса CRITN зубной ряд условно делился на 6 частей (секстантов), включающих следующие зубы: 17/16, 11, 26/27, 37/36, 31, 46/47. Всего 10 зубов. Исследуют пародонт в области шести групп зубов на нижней и верхней челюстях. Если в названном секстанте нет ни одного индексного зуба, то в этом секстанте осматривали все сохранившиеся зубы. Если в секстанте оставался лишь один зуб, он включался в соседний секстант, а данный секстант исключался из осмотра. При обследовании каждой пары моляров учитывали и записывали только один код, характеризующий наихудшее состояние.

При расчете индекса CRITN используют следующие коды: 0 баллов - отсутствие признаков заболевания, 1 балл - кровоточивость после зондирования, десневой край слегка воспален; 2 балла - над- и поддесневой камень, десневая бороздка - до 3 мм; 3 балла - патологический зубодесневой карман 4-5 мм; 4 балла - патологический зубодесневой карман 6 мм и более. Сумму баллов делят на количество зубов.

Критерии оценки индекса CRITN следующие: 0 баллов – лечение не требуется; 1 балл – обучение индивидуальной гигиене полости рта и контроль за гигиеническим состоянием, 2-3 балла – профессиональная гигиена полости рта и обучение индивидуальной гигиене полости рта, 4 балла – необходимо комплексное лечение заболеваний пародонта.

### ***Сбор ротовой и десневой жидкости***

Сбор ротовой и десневой жидкости проводили натощак в утренние часы с 8 до 9 часов.

Сбор ротовой жидкости проводили путём сплёвывания в стерильную стеклянную пробирку в течение 5 минут без предварительно стимуляции.

Объем ротовой жидкостью составлял около 20 мл. Затем содержимое пробирки центрифугировали в течение 15 минут при 8000 об/мин и отделяли надосадочную жидкость (супернатант). Надосадочную часть ротовой жидкости переливали в пластиковые пробирки и хранили при температуре -30 °С.

Забор десневой жидкости из десневой борозды у беременных контрольной группы и из пародонтального кармана у пациенток основной группы собирали по методу Чукаевой Н.А. (1990). Первоначально обследуемый участок очищали от налета и высушивали ватными тампонами. Для забора десневой жидкости использовали шприц-тюбик, герметично соединенный с иглой, зашлифованной и закругленной на конце. В шприц набирали 0,1 мл раствора Хенкса. Закругленную иглу с осторожностью, вводили в десневую борозду, затем выпускали каплю раствора Хенкса, после чего, иглу прижимали к десневой стенке борозды или пародонтального кармана. Далее, проводя иглой вдоль стенки, аспирировали в шприц-тюбик содержимое. Полученную жидкость вносили в пробирку типа Эппендорф 2,0 мл с предварительно набранным раствором Хенкса в объеме 0,3 мл. Десневую жидкость забирали в области 3-4 зубов (Проходная В.А. с соавт., 2018а).

### ***Биохимические исследования***

Определение уровня лактатдегидрогеназы осуществляли с помощью набора реагентов LDH FS (DGKC) фирмы «DiaSys Diagnostic Systems GmbH & Co» (Германия) методом оптимизированного УФ теста в соответствии с рекомендациями DGKC (Германского Общества Клинической Химии).

Для оценки активности щелочной фосфатазы в работе использовали набор фирмы «Диакон» (Россия), кат. № 10 201, DGKC кинетический. Измерение оптической плотности производили на длине волны 405 нм на фотометре. В качестве контроля использовали мультикалибратор TruCal U, N, P.

Активность трансаминаз АЛТ и АСТ в биологических жидкостях определяли кинетическим методом. Кинетическое спектрофотометрическое определение активности как АЛТ основано на регистрации падения оптической плотности анализируемой пробы при длине волны 340 нм при внесении суб-

страта (L-аланина при определении активности АЛТ и L-аспартата при определении активности АСТ). Скорость снижения оптической плотности пробы при длине волны 340 нм прямо пропорциональна активности АЛТ в ней.

Внутрилабораторный контроль проводили в соответствии с приказом МЗ РФ №220 от 26.05.2003 г.

### ***Определение содержания витамина D в сыворотке крови***

Количество витамина D определяли иммуноферментным методом путем измерения концентрации 25-гидроксиколекальциферола в сыворотке крови, так как он имеет более длительный период полураспада. При этом использовали наборы 25-ОН VitaminDELISA (EUROIMMUNAG, Германия). Анализ проводили с использованием автоматического вошера DELFIA 1296-026. Концентрацию измеряли на микропланшетном ридере Perkin Elmer Victor 2. Концентрацию витамина D до 50,0 нмоль/л расценивали как дефицит, 50,0-75,0 нмоль/л – умеренный дефицит (недостаточность), 75,0-173,0 нмоль/л – норма.

### ***Определение содержания цитокинов***

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

При определении ИЛ-1 $\beta$  в биологических жидкостях использовали диагностический набор «ИЛ-1 $\beta$ -ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). ИЛ-6 оценивали при помощи диагностического набора «ИЛ-6-ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). ИФН- $\gamma$  определяли, используя диагностический набор «ИФН-ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск), а уровень ФНО- $\alpha$  изучали, применяя диагностический набор «ФНО-ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск).

### ***Определение остеотропных медиаторов***

Концентрацию остеотропных медиаторов в биологических жидкостях определяли иммуноферментным методом: концентрацию лиганд растворимого активатора фактора нуклеации каппа В (sRANKL) с помощью диагно-

стикумов Ampli-sRANKL (Biomedica, Vienna, Austria) и остеопротегерина набором Osteoprotegerin (Biomedica, Австрия).

#### ***Определение кателицидина LL-37 в ротовой жидкости***

При измерении концентрации кателицидина LL-37 использовали набор реактивов фирмы «Hycult Biotech human LL-37 ELISA» (Нидерланды).

#### **2.4. Лечебные мероприятия у пациенток основной группы**

При проведении терапии ХГП у беременных руководствовались: однотипной базовой общепринятой схемой лечения, рекомендованной Национальным руководством по пародонтологии (Дмитриева Л.А. с соавт., 2014), планами ведения стоматологических больных, основанными на национальных и международных клинических рекомендациях, и принципах доказательной медицины (Атьков О.Ю., 2015).

Традиционное лечение ХГП включало:

1. создание мотивации к лечению, обучение гигиене полости рта и чистке зубов;
2. проведение профессиональной гигиены полости рта: удаление зубных отложений под ванночкой антисептика (раствор хлоргексидина 0,06%), полирование открытых участков корней резиновыми головками и щеточкой с абразивной пастой;
3. санация полости рта: устранение местных раздражающих факторов, лечение зубов с кариесом и его осложнениями, депульпирование зубов по пародонтологическим показаниям;
4. местная лекарственная терапия, включающую применение антисептика (0,06% раствор хлоргексидина), домашнее использование хлоргексидина в виде ротовых ванночек: 2 – 3 раза в день по 20 минут после еды в течение 10-14 дней, отваров лекарственных трав. Ликвидация гиперестезии шеек зубов путем обработки десенситайзерами.

5. избирательное пришлифовывание с целью гармонизации окклюзионно-артикуляционных взаимоотношений зубных рядов, и устранения травматических супраконтактов.

6. по показаниям временное шинирование подвижных зубов стекловолоконными шинами.

## **2.5. Статистическая обработка результатов исследования**

Соответствие распределения вариационного ряда нормальному закону проверяли с помощью Теста на нормальность, входящего в модуль Частотного анализа программы Statistica 12 (StatSoft, США). При этом использовали критерий Колмогорова-Смирнова. При представлении дискретных количественных показателей использовали следующие статистические величины: средняя выборочная, ошибка средней выборочной, медиана и диапазон между нижним и верхним квартилем. При проверке статистических гипотез о различии средних при сравнении выборочных средних независимых групп применяли критерий Манна-Уитни. В динамике беременности различие средних выборочных оценивали путем использования критерия Вилкоксона. При оценке различия между долями (сумма частот в таблице сопряжения 2x2 более 20) применяли критерий Пирсона  $\chi^2$  с непараметрической поправкой Мантеля-Хэнзеля на правдоподобие (M-L Chi-square), поправкой Йетса (Yates) на непрерывность. В малых выборках (сумма частот в таблице сопряжения 2x2 менее 20) аналогичную статистическую процедуру проводили с применением критерия Фишера (Fisher's exact test). Поскольку группы были независимыми использовали двусторонний критерий.

При проверке статистических гипотез о различии величин табличный критический уровень значимости (p) был равен 0,05.

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

При определении порогового значения, соответствующего высокому риску развития неблагоприятного течения заболевания (диагностического

порогу маркера), использовали метод ROC анализа (Receiver Operator Characteristic). При этом последовательно анализировали значения чувствительности и специфичности при дискретных сроках анализа, осуществляли построение характеристической кривой (ROC-кривая), находили дифференциальную точку разделения или порог отсечения (cut-off). Дифференциальная точка разделения соответствовала максимальной чувствительности и специфичности, максимальному разграничению правильно диагностированных положительных случаев и ложно диагностированных положительных случаев.

Оценку диагностической эффективности метода выполняли путем определения площади под ROC – кривой (AUC или Area Under Curve). Чем больше значение AUC, тем «лучше» способность диагностического теста распознавать наличие и отсутствие болезни.

Многофакторную модель строили путем использования метода логистической регрессии.

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

### ГЛАВА 3

## ИММУНОБИОХИМИЧЕСКИЕ И ОСТЕОТРОПНЫЕ МАРКЕРЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ ПОЛОСТИ РТА БЕРЕМЕННЫХ В НОРМЕ

В связи с тем, что на последних сроках гестационного периода 80% кальция направлено на минерализацию костей скелета плода (Stumpf U. et al., 2007, Górniaszyk A. et al., 2017), кальциево-фосфорный обмен при физиологической беременности, особенно в ее третьем триместре, подвержен существенным изменениям (Mattheus D. et al., 2017). Адаптация организма будущей матери к изменению гомеостаза кальция начинается еще в 1 триместре, но в 3 триместре приобретает особое значение (Судаков Д.С. с соавт., 2010). Процесс ремоделирования костной ткани протекают скоординировано, и включает в себя как процесс синтеза костного матрикса остеобластами, в так и его резорбцию остеокластами. Остеопротегерин (ОПГ), также известный как остеокласт-ингибирующий фактор или остеокласт-связывающий фактор, являясь основным звеном ингибирования активации и дифференциации остеокластов играет большую роль в процессе резорбции костной ткани. ОПГ связывая RANK-лиганд (рецептор активации и дифференцировки остеокластов) тем самым предотвращает активацию остеокластов (Garnero P., 2014). В тканях полости рта ОПГ синтезируют фибробластные клетки волокон периодонта, десны, пульпы зуба, а также клетки эпителия слизистой оболочки (Hasegawa T. et al., 2002; Raisz L.G. et al., 2003; Mogi M. et al., 2004), а также ингибирует связывание рецептора активации остеокластов и его лиганда (sRANKL), угнетая как мобилизацию и пролиферацию, так и активацию остеокластов, имеющую место при воспалении в тканях пародонта (Шварц Г.Я. 2004; Максюков С.Ю., Гайворонская Т.В., Проходная В.А., 2014).

В связи с изложенным, одной из задач исследования явилось проведение сравнительного анализа содержания маркеров костного метаболизма и

цитокинов ротовой и десневой жидкости у женщин с физиологически протекающей беременностью без стоматологической патологии в динамике гестационного периода по сравнению со здоровыми донорами (небеременные пациентки сходного возраста).

### 3.1. Особенности биохимических и регуляторных остеотропных медиаторов ротовой и десневой жидкости у женщин с физиологически протекающей беременностью

Характеристики стоматологического статуса группы здоровых доноров и беременных контрольной группы, включающей женщин с физиологически протекающей беременностью без стоматологической патологии, в динамике гестационного периода, отражены в таблице 3.1.

**Таблица 3.1** – Стоматологический статус у здоровых доноров и беременных контрольной группы в динамике гестационного периода

Показатель	Контрольная группа (n=31)			Здоровые доноры (n=32)
	<i>Триместр беременности</i>			
	1 (8-12 нед.)	2 (13-27 нед.)	3 (28-40 нед.)	
ИГ по ОНI-S	0,3±0,01	0,7±0,05	0,8±0,04	0,5±0,04
РМА индекс	0	0,09±0,003	0,14±0,002	0
ПИ	0	0	0	0
Индекс СРITN	0,4±0,03	0,6±0,01	0,5±0,02	0,2±0,01

Примечание: ИГ – индекс гигиены, РМА – папиллярно-маргинальный индекс, ПИ – пародонтальный индекс, СРITN – индекс нуждаемости в лечении при заболеваниях пародонта, достоверность отличий в динамике и по сравнению со здоровыми донорами отсутствовала.

Индексная оценка гигиенического состояния полости рта, состояния пародонта подтвердила отсутствие воспалительных изменений и стоматологической патологии. Гигиенический индекс и пародонтальные индексы здоровых доноров, а также беременных контрольной группы в динамике беременности имели низкие значения.

Для проведения сравнительного анализа содержания маркеров костного метаболизма и цитокинов в ротовой и десневой жидкости у беременных без стоматологической патологии и осложнений гестационного периода по сравнению со здоровыми донорами (небеременные пациентки сходного возраста) в динамике гестационного периода. В ротовой жидкости была определена активность ферментов ЛДГ, АСТ, АЛТ и ЩФ (таблица 3.2). При этом учитывались известные сведения литературы о том, что накопление некоторых субстратов указанных ферментов, например, молочной кислоты в биологических жидкостях полости рта повышается при воспалительных заболеваниях пародонта, связано с усилением анаэробного гликолиза и зависит от степени тяжести ХГП (Цымбалов О.В. с соавт., 2011; Василядис Р.А. с соавт., 2014).

**Таблица 3.2** – Биохимический профиль ротовой жидкости у здоровых доноров и беременных контрольной группы в динамике гестационного периода

Показатель	Контрольная группа (n=31)			Здоровые доноры (n=32)
	<i>Триместр беременности</i>			
	1 (8-12 нед.)	2 (13-27 нед.)	3 (28-40 нед.)	
ЛДГ, МЕ/л	96,2±1,9	105,3±1,7*	103,8±2,4	94,2±2,1
АСТ, МЕ/л	23,0±1,5	24,2±0,9	25,3±1,1	21,5±0,8
АЛТ, МЕ/л	28,9±1,3	24,3±1,2	29,0±1,0	26,3±1,3
ЩФ, МЕ/л	24,1±1,1	26,5±0,9	36,9±1,8* <sup>o</sup>	23,7±1,2

Примечание: \* -статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p<0,05$ ), <sup>o</sup> - достоверность отличий по сравнению с 1 триместром ( $p<0,05$ ), " - достоверность отличий по сравнению со 2 триместром ( $p<0,05$ ).

Исследованиями показано, что во 2-м триместре физиологической беременности достоверно (на 11,8%) увеличено содержание ЛДГ в ротовой жидкости относительно такового у здоровых небеременных женщин (105,3±1,7 МЕ/л против 94,2±2,1 МЕ/л,  $p<0,05$ ) (рисунок 3.1, 3.2).



**Рисунок 3.1** – Содержание ЛДГ в ротовой жидкости у здоровых доноров и женщин контрольной группы в динамике физиологической беременности. Тр – триместр, \* - достоверность отличий по сравнению со здоровыми донорами при  $p < 0,05$



**Рисунок 3.2** – Проценты различия ЛДГ в ротовой жидкости у пациенток контрольной группы в 1,2,3 триместры (тр) беременности по сравнению со здоровыми донорами. \* - достоверность отличий по сравнению со здоровыми донорами,  $p < 0,05$

У беременных контрольной группы прирост активности ЛДГ во 2-м (на 9,5%) и 3-м (на 7,9%) триместрах по сравнению с 1-м триместром был незначительным и статистически не значимым ( $p > 0,05$ ) (рисунок 3.3).

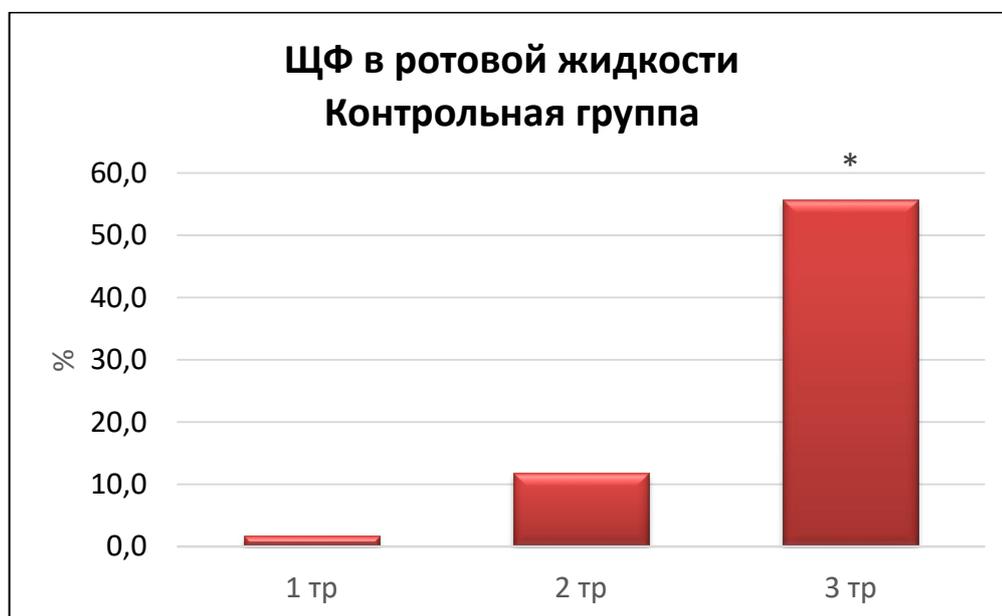


**Рисунок 3.3** – Проценты отличия ЛДГ в ротовой жидкости у беременных контрольной группы во 2 (2 тр/1 тр) и 3 триместрах (3 тр/1 тр) по сравнению с 1 триместром и в 3 триместре по сравнению со 2 триместром (3 тр/2 тр)

Между тем активность ЩФ у беременных контрольной группы возросла в 3 триместре ( $36,9 \pm 1,8$  МЕ/л) по сравнению как с 1-м ( $24,1 \pm 1,1$  МЕ/л), так и со 2-м триместром ( $26,5 \pm 0,9$  МЕ/л) (рисунок 3.4). Уместно отметить недавно установленный факт о том, что при воспалении пародонта в ротовой и десневой жидкости в основном усиливается активность кислой фосфатазы, а при остеодеструктивных процессах – щелочной (Nameedfathima K. et al., 2018). А поскольку щелочная фосфатаза синтезируется остеобластами и накапливается в костной ткани при активном костеобразовании (у детей) (Duda R.J. et al., 2008), повышение ее содержания в биологических жидкостях полости рта в последнем триместре беременности можно считать физиологическим и связанным с усиленным ростом костей.



**Рисунок 3.4** – Содержание ЩФ в ротовой жидкости у здоровых доноров и беременных контрольной группы в динамике беременности. Обозначения: Тр – триместр, \* - достоверность отличий от здоровых доноров ( $p < 0,05$ ), ° - достоверность отличий по сравнению с 1 триместром ( $p < 0,05$ ), " - достоверность отличий по сравнению со 2 триместром ( $p < 0,05$ )



**Рисунок 3.5** – Проценты отличия ЩФ в ротовой жидкости у беременных контрольной группы в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности по сравнению со здоровыми донорами. Обозначения: Тр – триместр, \* - достоверность отличий от здоровых доноров ( $p < 0,05$ )

По сравнению со здоровыми донорами у беременных контрольной группы активность ЩФ в 3 триместре была выше на 55,7% ( $p<0,05$ ) (рисунок 3.5). В 3 триместре по сравнению с 1 триместром активность ЩФ возросла на 53,1% ( $p<0,05$ ), а по сравнению со 2 триместром на 39,2% ( $p<0,05$ ) (рисунок 3.6).



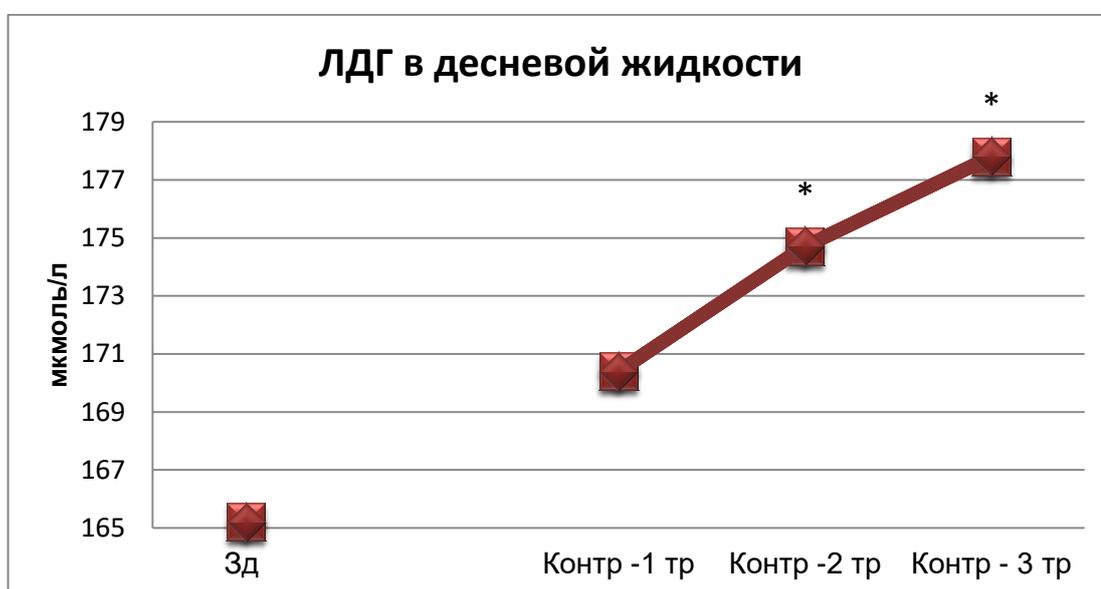
**Рисунок 3.6** – Проценты отличия ЩФ в ротовой жидкости у беременных контрольной группы во 2 (2 тр/1 тр) и 3 триместрах (3 тр/1 тр) по сравнению с 1 триместром и в 3 триместре по сравнению со 2 триместром (3 тр/2 тр).  
Обозначения: Тр – триместр, \* - достоверность отличий между периодами ( $p<0,05$ )

В десневой жидкости изменения активности ЛДГ были более выраженными: процент повышения содержания ЛДГ в десневой жидкости по сравнению со здоровыми донорами был хотя и незначительным (во 2 триместре на 5,8%, а в 3 триместре на 7,6%), но статистически значимым (таблица 3.3; рисунок 3.7-3.9).

**Таблица 3.3** – Биохимический профиль десневой жидкости у здоровых доноров и беременных контрольной группы в динамике беременности

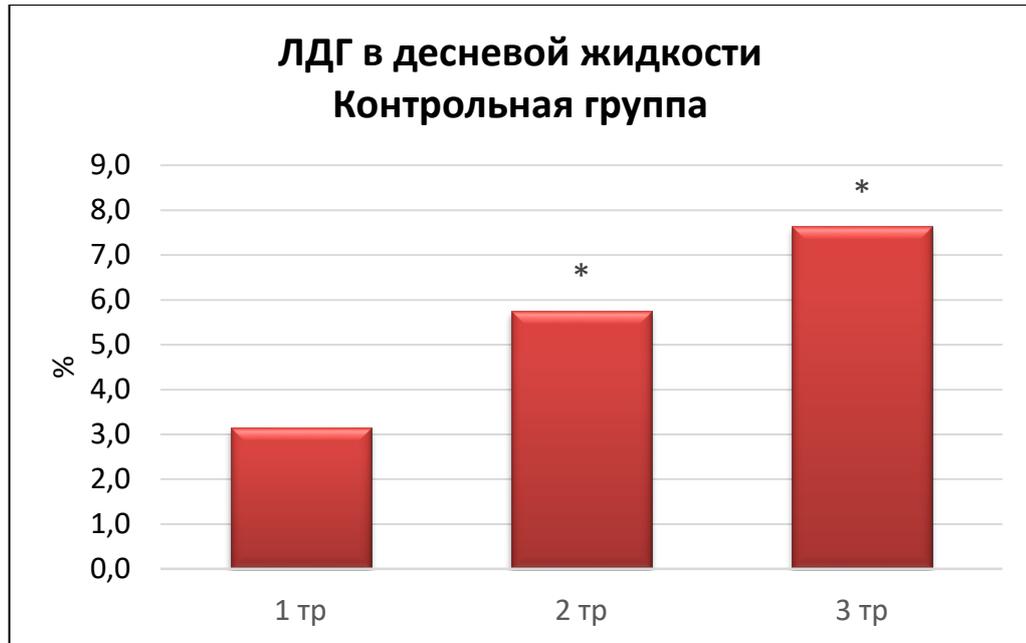
Показатель	Контрольная группа (n=31)			Здоровые доноры (n=32)
	Триместр беременности			
	1 (8-12 нед.)	2 (13-27 нед.)	3 (28-40 нед.)	
ЛДГ, мкмоль/л	170,4±2,3	174,7±2,6*	177,8±1,9*	165,2±1,6
ЩФ, мкмоль/л	4,2±0,3	5,1±0,5	6,4±0,4* <sup>o</sup>	4,3±0,4

Примечание: \* -статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ ), <sup>o</sup> - достоверность отличий по сравнению с 1 триместром ( $p < 0,05$ ), " - достоверность отличий по сравнению со 2 триместром ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 3.7** – Содержание ЛДГ в десневой жидкости у здоровых доноров и беременных контрольной группы в динамике беременности. Обозначения:

Тр – триместр, \* - достоверность отличий от здоровых доноров ( $p < 0,05$ )



**Рисунок 3.8** – Относительная активность ЛДГ в десневой жидкости у беременных контрольной группы в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности по сравнению со здоровыми донорами. Обозначения: Тр – триместр,  
\* -статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ )



**Рисунок 3.9** – Относительная активность ЛДГ в десневой жидкости у беременных контрольной группы во 2 (2 тр/1 тр) и 3 триместрах (3 тр/1 тр) по сравнению с 1 триместром и в 3 триместре по сравнению со 2 триместром (3 тр/2 тр)

Таким образом, по мере повышения сроков гестационного периода у беременных без стоматологической патологии и осложнений гестационного периода активность ЛДГ в биологических жидкостях полости рта повышалась вследствие активации анаэробного гликолиза, что вело к накоплению молочной кислоты и локальной дестабилизации рН со снижением резистентности эмали зубов.

Динамика активности ЩФ в десневой жидкости при беременности повторяла таковую в ротовой жидкости (таблица 3.3; рисунок 3.8). По сравнению со здоровыми донорами у беременных контрольной группы активность ЩФ в 3 триместре была выше на 48,8% ( $p < 0,05$ ) (рисунок 3.9).

В 3 триместре по сравнению с 1 триместром активность ЩФ в десневой жидкости возросла на 52,4% ( $p < 0,05$ ), а по сравнению со 2 триместром на 25,5% ( $p < 0,05$ ) (рисунок 3.10). Поскольку активность ЩФ имела сходную динамику в ротовой и десневой жидкости, то ее прирост в 3 триместре, очевидно, был вызван физиологическими причинами - усилением костеобразования у плода (Pushparani D.S. et al., 2015).

Активность ферментов АСТ и АЛТ, отражающих активность цитолиза, на всех изучаемых этапах не отличалась от аналогичных показателей у здоровых доноров ( $p > 0,05$ ).

По сравнению со здоровыми донорами у беременных контрольной группы активность ЩФ в 3 триместре была выше на 55,7% ( $p < 0,05$ ) (рисунок 3.5). В 3 триместре по сравнению с 1 триместром активность ЩФ возросла на 53,1% ( $p < 0,05$ ), а по сравнению со 2 триместром на 39,2% ( $p < 0,05$ ) (рисунок 3.6).

В десневой жидкости изменения активности ЛДГ были более выраженными (таблица 3.3). Активность ЛДГ в десневой жидкости по сравнению со здоровыми донорами ( $165,2 \pm 1,6$  мкмоль/л) была выше как во 2 ( $174,7 \pm 2,6$  мкмоль/л), так и в 3 триместре ( $177,8 \pm 1,9$  мкмоль/л) (рисунок 3.7). Процент повышения содержания ЛДГ в десневой жидкости по сравнению со здоро-

выми донорами был хотя и незначительным (во 2 триместре на 5,8%, а в 3 триместре на 7,6%), но статистически значимым (рисунок 3.8).

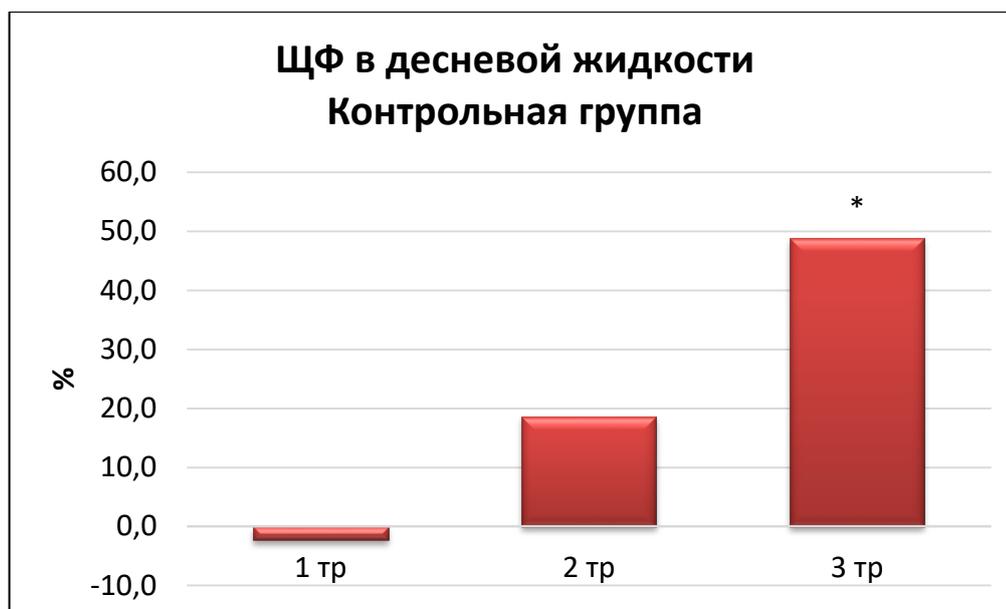
В динамике гестационного периода в десневой жидкости у беременных контрольной группы активность ЛДГ не повышалась (рисунок 3.9).

Таким образом, по мере повышения сроков гестационного периода у беременных без стоматологической патологии и осложнений гестационного периода активность ЛДГ в биологических жидкостях полости рта повышалась вследствие активации анаэробного гликолиза, что вело к накоплению молочной кислоты и дестабилизации рН местных биологических сред, снижению резистентности эмали зубов.

Динамика активности ЩФ в десневой жидкости при беременности повторяла таковую в ротовой жидкости (рисунок 3.10). По сравнению со здоровыми донорами у беременных контрольной группы активность ЩФ в 3 триместре была выше на 48,8% ( $p < 0,05$ ) (рисунок 3.11).



**Рисунок 3.10** – Содержание ЩФ в десневой жидкости у здоровых доноров и женщин контрольной группы в динамике беременности. Обозначения:  
 Тр – триместр, \* - достоверные отличия от здоровых доноров ( $p < 0,05$ ),  
 ° - статистически значимые различия по сравнению с 1 триместром ( $p < 0,05$ ),  
 " - достоверные отличия по сравнению со 2 триместром ( $p < 0,05$ )

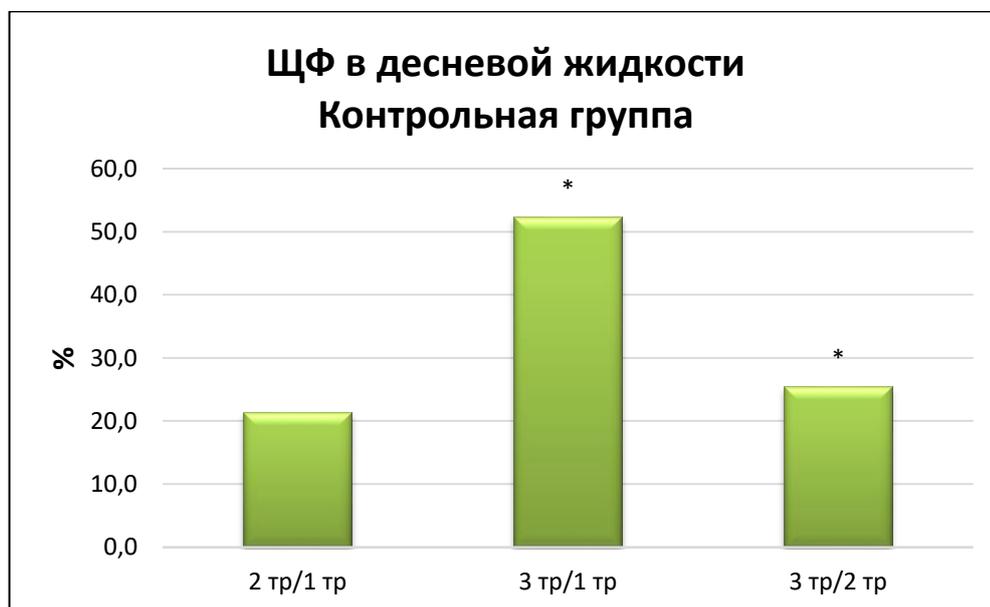


**Рисунок 3.11** – Относительное содержание ЩФ в десневой жидкости у женщин контрольной группы в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности по сравнению со здоровыми донорами. Обозначения: Тр – триместр, \* - достоверные отличия от здоровых доноров ( $p < 0,05$ )

В 3 триместре по сравнению с 1 триместром активность ЩФ в десневой жидкости возросла на 52,4% ( $p < 0,05$ ), а по сравнению со 2 триместром на 25,5% ( $p < 0,05$ ) (рисунок 3.12). Поскольку активность ЩФ имела сходную динамику в ротовой и десневой жидкости, то ее прирост в 3 триместре, очевидно, был вызван физиологическими причинами усиления костеобразования у плода.

От равновесия системы «sRANK/RANKL/ОПГ», чувствительной к колебаниям стероидных гормонов в крови, зависят процессы ремоделирования костей. При этом мРНК, контролирующая синтез ОПГ, экспрессируется в различных тканях (сердце, легкие, почки, кости, печень, мозг), включая плаценту, что обуславливает изменение содержания ОПГ во время беременности. При беременности у женщин изменяется кальциево-фосфорный обмен с частым формированием гипокальциемии. Обусловлено данное обстоятельство тем, что беременность повышает потребность в кальции, по-

сколько плод усваивает около 350 мг кальция в день, в течение гестационного периода снижается альбумин крови (Natsag J. et al., 2016).



**Рисунок 3.12** – Относительное содержание ЩФ в десневой жидкости у женщин контрольной группы во 2 (2 тр/1 тр) и 3 триместрах (3 тр/1 тр) по сравнению с 1 триместром и в 3 триместре по сравнению со 2 триместром (3 тр/2 тр). Обозначения: Тр – триместр, \* - достоверность различия между периодами ( $p < 0,05$ )

Компенсаторными механизмами для ограничения гипокальциемии в организме беременной являются изменение секреции паратгормона, витамина D, задержка кальция почками, усиление всасывания кальция в кишечнике (Boggess K.A. et al., 2011). При недостаточности физиологических компенсаторных механизмов снижение содержания кальция во внеклеточной жидкости может предотвратить усиленная резорбция костей. Остеопротегерин и его взаимодействие с sRANKL направлено на ограничение усиленной остеорезорбции (Hassan S. et al., 2015).

Маркеры костного метаболизма в ротовой жидкости здоровых доноров и беременных контрольной группы в динамике беременности представлены в таблице 3.4.

**Таблица 3.4** – Маркеры костного метаболизма в ротовой жидкости здоровых доноров и женщин контрольной группы в динамике беременности

Показатель	Контрольная группа (n=31)			Здоровые доноры (n=32)
	Триместр беременности			
	1 (8-12 нед.)	2 (13-27 нед.)	3 (28-40 нед.)	
Остеопротегерин, пг/мл	91,3±1,6	101,5±1,8*	115,6±1,4*°	85,4±1,7
sRANKL, пг/мл	2,7±0,2	2,5±0,3	2,3±0,4	2,8±0,3
sRANKL/OPG	0,03±0,001	0,025±0,002	0,02±0,001	0,03±0,001

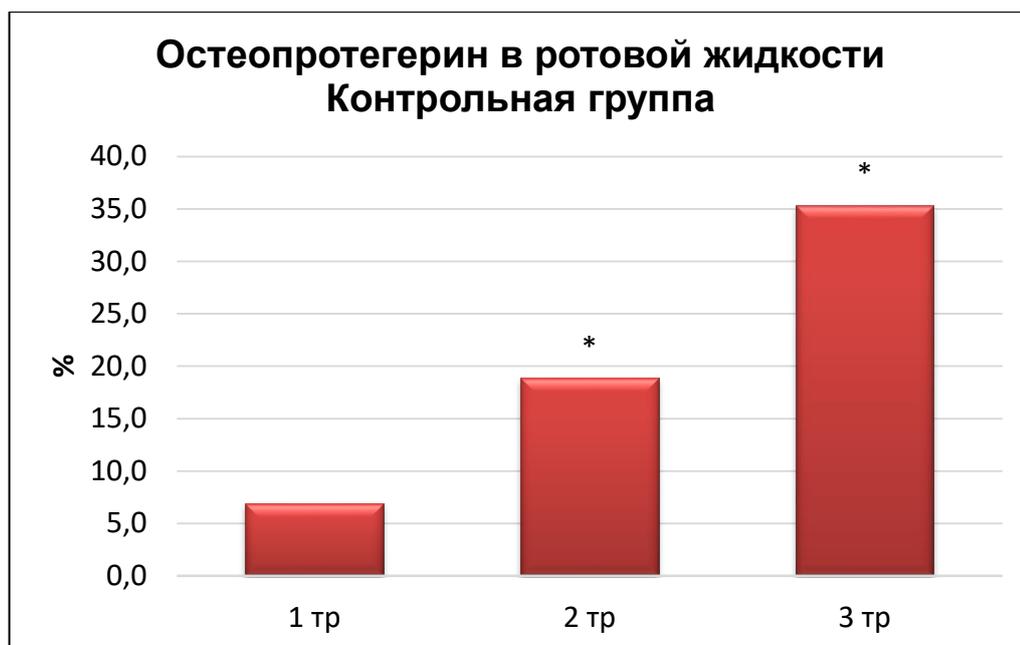
Примечание: \* -статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p<0,05$ ), ° - статистически значимые различия по сравнению с 1 триместром ( $p<0,05$ ).

В течение беременности содержание остеопротегерина в ротовой жидкости было достоверно выше ( $p<0,05$ ) по сравнению со здоровыми донорами (85,4±1,7 пг/мл) во 2 (101,5±1,8 пг/мл) и 3 (115,6±1,4 пг/мл) триместрах (рисунок 3.13), соответственно, на 18,9% и 35,4% (рисунок 3.14).



**Рисунок 3.13** – Содержание остеопротегерина в ротовой жидкости у здоровых доноров и женщин контрольной группы в динамике беременности.

Обозначения: Тр – триместр, \* -статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p<0,05$ ), ° - статистически значимые различия по сравнению с 1 триместром ( $p<0,05$ )



**Рисунок 3.14** – Проценты отличия концентрации остеопротегерина в ротовой жидкости у женщин контрольной группы в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности по сравнению со здоровыми донорами. Обозначения: Тр – триместр, \* -статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ )

В динамике гестационного периода остеопротегерин ротовой жидкости статистически значимо повышался к 3 триместру по сравнению с 1 триместром на 26,6% (рисунок 3.15). Следовательно, при отсутствии соматической и стоматологической патологии усиление секреции остеопротегерина в полости рта можно расценивать как компенсаторный механизм, ограничивающий остерезорбцию альвеолярных отростков и эмали зубов.

Динамика содержания sRANKL в ротовой жидкости в течение беременности характеризовалась отсутствием выраженных отклонений от аналогичного показателя у здоровых доноров (рисунок 3.16, 3.17), изменения маркера костного метаболизма в течение гестационного периода были недостоверными (рисунок 3.18).



**Рисунок 3.15** – Проценты отличия остеопротегерина в ротовой жидкости у женщин контрольной группы во 2 (2 тр/1 тр) и 3 триместрах (3 тр/1 тр) по сравнению с 1 триместром и в 3 триместре по сравнению со 2 триместром (3 тр/2 тр). Обозначения: Тр – триместр, \* -статистически значимые различия между периодами ( $p < 0,05$ )



**Рисунок 3.16** – Содержание sRANKL в ротовой жидкости у здоровых доноров и женщин контрольной группы в динамике беременности



**Рисунок 3.17** – Проценты отклонения содержания sRANKL в ротовой жидкости у женщин контрольной группы в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности по сравнению со здоровыми донорами



**Рисунок 3.18** – Проценты отклонения содержания sRANKL в ротовой жидкости у женщин контрольной группы во 2 (2 тр/1 тр) и 3 триместрах (3 тр/1 тр) по сравнению с 1 триместром и в 3 триместре по сравнению со 2 триместром (3 тр/2 тр)

Лиганд-рецепторная система RANKL/OPG относится к ключевым звеньям гомеостаза костной ткани, непосредственно регулирующим дифференцировку остеокластов и остеолиз. Снижение соотношения RANKL/OPG свидетельствует об ограничении остеодеструктивных процессов и наоборот. У беременных соотношение RANKL/OPG достоверно не отличалось от аналогичного показателя у здоровых доноров (рисунок 3.19, 3.20), статистически значимые изменения в динамике гестационного периода отсутствовали (рисунок 3.21).



**Рисунок 3.19** – Соотношение маркеров костного метаболизма sRANKL/OPG в ротовой жидкости у здоровых доноров и женщин контрольной группы в динамике беременности



**Рисунок 3.20** – Проценты отличия отношения маркеров костного метаболизма sRANKL/OPG в ротовой жидкости у женщин контрольной группы в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности по сравнению со здоровыми донорами



**Рисунок 3.21** – Проценты отличия соотношения sRANKL/OPG в ротовой жидкости у женщин контрольной группы во 2 (2 тр/1 тр) и 3 триместрах (3 тр/1 тр) по сравнению с 1 триместром и в 3 триместре по сравнению со 2 триместром (3 тр/2 тр)

В сыворотке крови у женщин контрольной группы в динамике беременности уровень остеопротегерина повышался, sRANKL и соотношение sRANKL/OPG снижалось (таблица 3.5).

**Таблица 3.5** – Маркеры костного метаболизма в сыворотке крови здоровых доноров и женщин контрольной группы в динамике беременности

Показатель	Контрольная группа (n=31)			Здоровые доноры (n=32)
	<i>Триместр беременности</i>			
	1 (8-12 нед.)	2 (13-27 нед.)	3 (28-40 нед.)	
Остеопротегерин, пг/мл	102,3±2,1	128,4±2,0* <sup>o</sup>	136,9±2,3* <sup>o''</sup>	92,1±1,9
sRANKL, пг/мл	74,2±1,6	70,5±1,2	67,4±1,1*	77,3±1,3
sRANKL/OPG	0,72±0,03	0,55±0,05* <sup>o</sup>	0,49±0,01* <sup>o</sup>	0,84±0,05

Примечание: \* -статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p<0,05$ ), <sup>o</sup> - статистически значимые различия по сравнению с 1 триместром ( $p<0,05$ ), <sup>''</sup> - статистически значимые различия по сравнению со 2 триместром ( $p<0,05$ ).

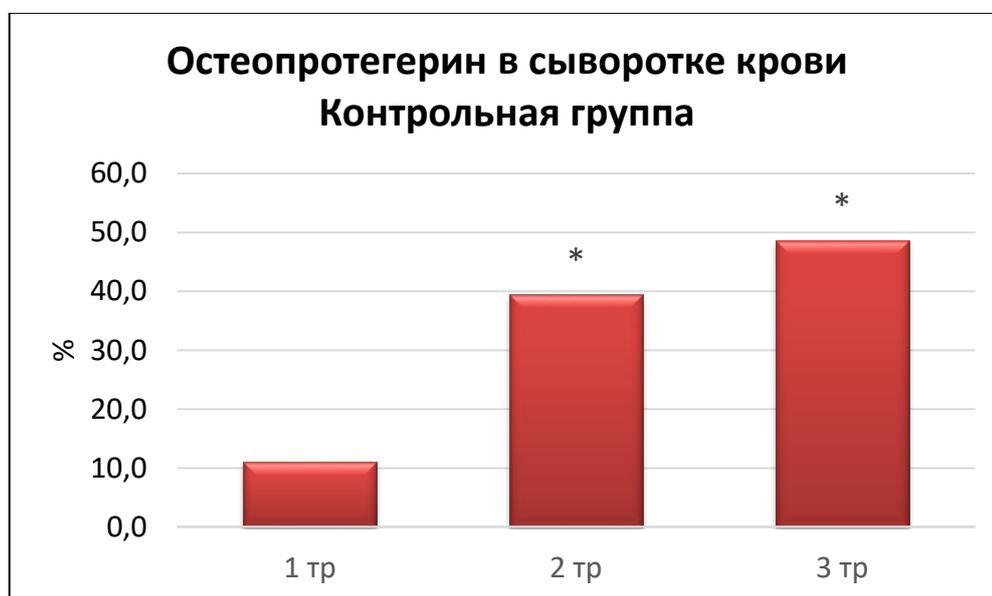
Содержание остеопротегерина в сыворотке крови в динамике беременности у женщин контрольной группы возрастало с высоким градиентом (рисунок 3.22), что сопровождалось статистически значимым повышением уровня маркера во 2 триместре на 39,4% ( $p<0,05$ ), в 3 триместре на 48,6% ( $p<0,05$ ) по сравнению со здоровыми донорами (рисунок 3.23).

Во 2 и 3 триместрах беременности содержание остеопротегерина в сыворотке крови у женщин контрольной группы по сравнению с 1 триместром возрастало, соответственно, на 25,5% ( $p<0,05$ ) и 33,8% ( $p<0,05$ ). Статистически значимым ( $p<0,05$ ) было различие также и между 3 и 2 триместрами гестационного периода (рисунок 3.24).



**Рисунок 3.22** – Содержание остеопротегерина в сыворотке крови у здоровых доноров и женщин контрольной группы в динамике беременности.

Обозначения: Тр – триместр, \* -статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ ), ° - статистически значимые различия по сравнению с 1 триместром ( $p < 0,05$ ), °' - статистически значимые различия по сравнению со 2 триместром ( $p < 0,05$ )



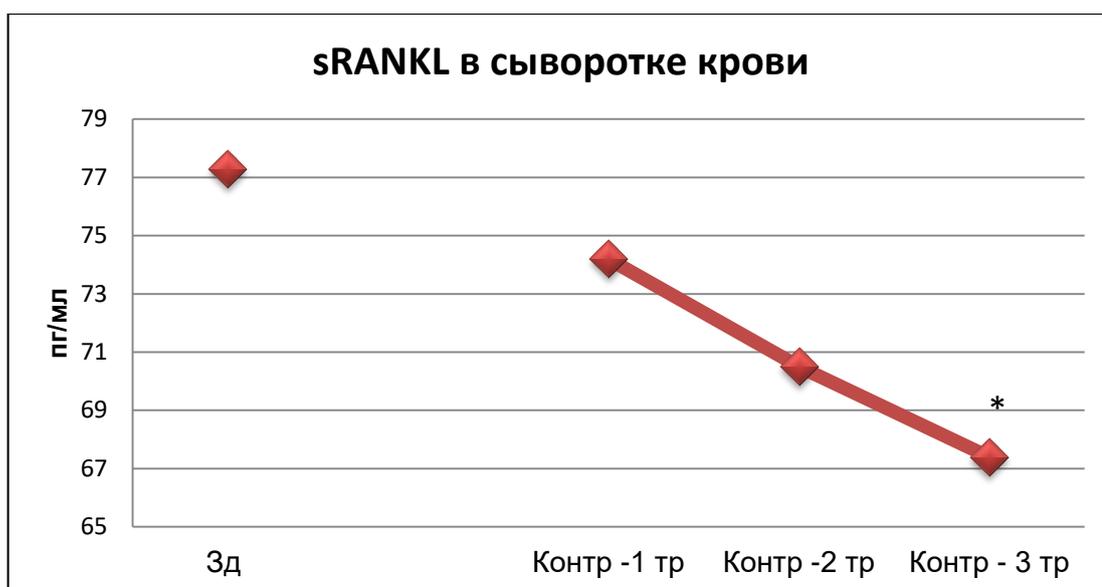
**Рисунок 3.23** – Проценты отклонения содержания остеопротегерина в сыворотке крови у женщин контрольной группы в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности по сравнению со здоровыми донорами. Обозначения: Тр – триместр, \* -статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ )



**Рисунок 3.24** – Проценты отличия содержания остеопротегерина в сыворотке крови у женщин контрольной группы во 2 (2 тр/1 тр) и 3 триместрах (3 тр/1 тр) по сравнению с 1 триместром и в 3 триместре по сравнению со 2 триместром (3 тр/2 тр). Обозначения: Тр – триместр, \* - статистически значимые различия между периодами ( $p < 0,05$ )

Изменение sRANKL в сыворотке крови у женщин контрольной группы в динамике беременности было альтернативным изменению остеопротегерина. К 3 триместру содержание sRANKL в сыворотке крови по сравнению со здоровыми донорами снижалось (рисунок 3.25). Процент снижения sRANKL в сыворотке крови у женщин контрольной группы в 3 триместре по сравнению с аналогичным показателем у здоровых доноров составил 12,8% ( $p < 0,05$ ) (рисунок 3.26). Однако, достоверных различий между уровнем sRANKL в разные trimestры беременности не наблюдалось (рисунок 3.27).

Изменение соотношения sRANKL/OPG у женщин контрольной группы повторяло динамику sRANKL в гестационный период (рисунок 3.28). Однако за счет эффективного повышения остеопротегерина, соотношение sRANKL/OPG достоверно снизилось ( $p < 0,05$ ) по сравнению со здоровыми донорами как во 2 (на 34,5%), так и в 3 триместрах (на 41,7%) (рисунок 3.29).



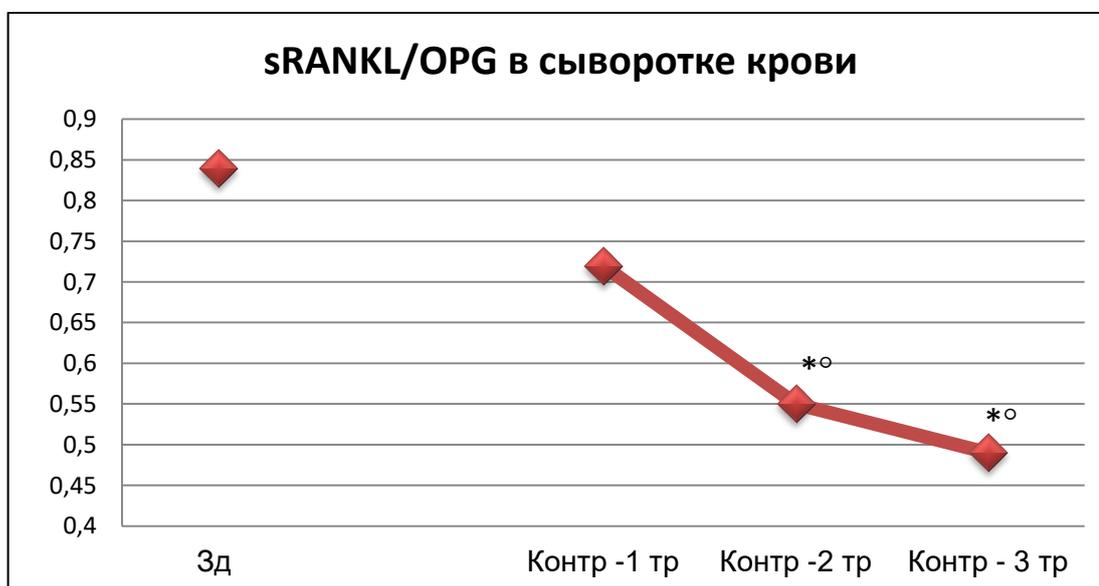
**Рисунок 3.25** – Содержание sRANKL в сыворотке крови у здоровых доноров и женщин контрольной группы в динамике беременности. Обозначения: Тр – триместр, \* -статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ )



**Рисунок 3.26** – Проценты отклонения концентрации sRANKL в сыворотке крови у женщин контрольной группы в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности по сравнению со здоровыми донорами. Обозначения: Тр – триместр, \* - статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ )



**Рисунок 3.27** – Проценты отклонения концентрации sRANKL в сыворотке крови у женщин контрольной группы во 2 (2 тр/1 тр) и 3 триместрах (3 тр/1 тр) по сравнению с 1 триместром и в 3 триместре по сравнению со 2 триместром (3 тр/2 тр)



**Рисунок 3.28** – Соотношение sRANKL/OPG в сыворотке крови у здоровых доноров и женщин контрольной группы в динамике беременности. Обозначения: Тр – триместр, \* -статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ ), <sup>o</sup> - статистически значимые различия по сравнению с 1 триместром ( $p < 0,05$ )



**Рисунок 3.29** – Проценты отклонения соотношения sRANKL/OPG в сыворотке крови у женщин контрольной группы в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности по сравнению со здоровыми донорами. Обозначения: Тр – триместр, \* - статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ )

Достоверные различия ( $p < 0,05$ ) соотношения sRANKL/OPG у женщин контрольной группы сложились между 1 и 3 (снижение на 31,9% к 3 триместру), а также между 1 и 2 триместрами (снижение на 23,6% ко 2 триместру) (рисунок 3.30).

Итак, как в ротовой жидкости, так и в сыворотке крови изменение компонентов лиганд-рецепторной системы RANKL/OPG в динамике беременности при ее физиологическом течении направлено на ограничение остеодеструктивных процессов. Очевидно, изменения маркеров костного метаболизма в биологических жидкостях полости рта следовали за сдвигами концентрации этих же веществ в сыворотке крови. Такие цитокины как: ИЛ1 $\beta$ , 6, 8, 11, 17, ФНО  $\alpha$ , макрофагальный воспалительный протеин 1 $\alpha$ , простагландин E, обладают способностью усиливать продукцию RANKL стромальными клетками костного микроокружения, включая остеобласты. При этом, про-

дукция остеопротегерина, выполняющего функцию «ловушки» для RANKL, может быть понижена путем снижения синтеза данного рецептора или же активации степени его деградации (Belibasakis G.N. et al., 2013). Изменения цитокинового профиля ротовой и десневой жидкости в динамике беременности могут быть факторами, изменяющими активность лиганд-рецепторной системы RANKL/OPG.



**Рисунок 3.30** – Проценты отклонения соотношения sRANKL/OPG в сыворотке крови у женщин контрольной группы во 2 (2 тр/1 тр) и 3 триместрах (3 тр/1 тр) по сравнению с 1 триместром и в 3 триместре по сравнению со 2 триместром (3 тр/2 тр). Обозначения: Тр – триместр, \* - статистически значимые различия между периодами ( $p < 0,05$ )

### 3.2. Особенности цитокинового профиля ротовой и десневой жидкости у женщин с физиологически протекающей беременностью без стоматологической патологии в динамике гестационного периода

Следствием быстрого развития клинической иммунологии стало повышенное внимание исследователей к иммунологическим аспектам патологии пародонта. Так нарушение целостности тканей пародонта в механизмах развития как хронического гингивита, так и пародонтита стали относить к иммуноопосредованным патологическим процессам (Халиуллина Г.Р., 2014).

Однако, по настоящее время не сложилось единого мнения в отношении характера локальных изменений цитокинового профиля при воспалительных заболеваниях пародонта у беременных женщин относительно таковых при физиологическом гестационном процессе и при отсутствии у беременных стоматологических заболеваний. В этой связи прежде всего была изучена динамика ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ ) в ротовой и десневой жидкости (локальный уровень продукции) и в сыворотке крови (системный уровень) в разные периоды физиологического течения беременности и при отсутствии у беременных стоматологической патологии для их сравнительной оценки и относительно таковых показателей у здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста (здоровые доноры).

Исследованиями выявлено, что относительно здоровых доноров у беременных с отсутствием стоматологической патологии в ротовой жидкости (РЖ) имеет место достоверное возрастание концентрации провоспалительного ИЛ-1 $\beta$ , который в полости рта вырабатывается моноцитами, макрофагами, фибробластами и оказывает резорбтивное влияние на костную ткань (Ошников А.К. с соавт., 2014). При этом наибольшее содержание ИЛ-1 $\beta$  (в 1,4 раза выше, чем у небеременных женщин) приходится на 13-27 неделю беременности (2 триместр). Кроме того, к концу физиологической беременности его концентрация снижается до уровня здоровых доноров и оказывается достоверно ниже, чем в 1 и 2 триместрах физиологического гестационного процесса (таблица 3.6, рисунок 3.31).

**Таблица 3.6** – Содержание ИЛ-1 $\beta$  в ротовой жидкости (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у здоровых доноров и женщин контрольной группы в динамике беременности

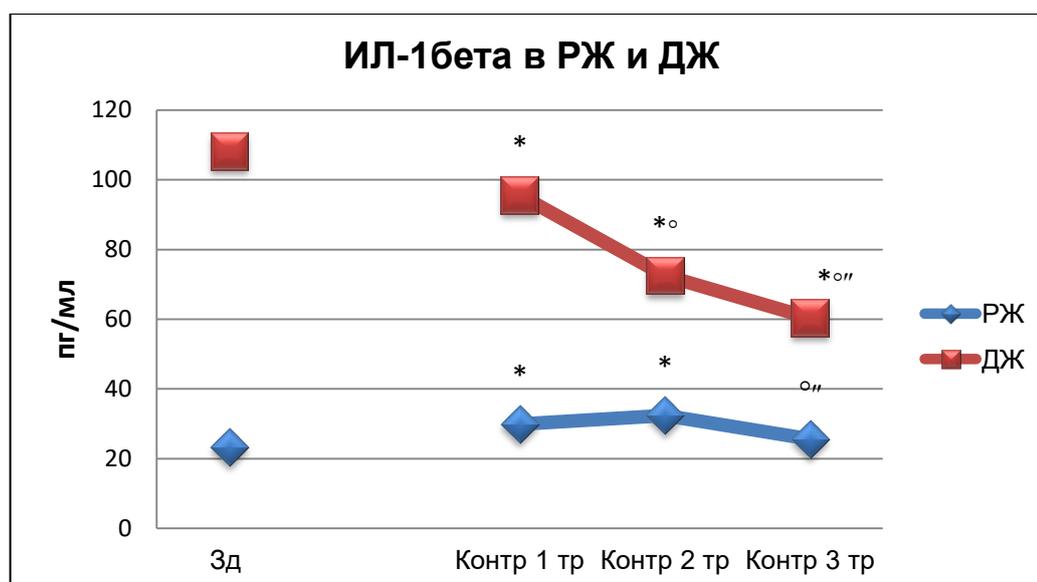
Показатель	Биологическая жидкость	Контрольная группа (n=31)			Здоровые доноры (n=32)
		<i>Триместр беременности</i>			
		1 (8-12 нед.)	2 (13-27 нед.)	3 (28-40 нед.)	
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	РЖ	29,9 $\pm$ 1,0*	32,4 $\pm$ 1,2*	25,6 $\pm$ 0,23 <sup>o''</sup>	23,2 $\pm$ 2,7
	ДЖ	95,6 $\pm$ 1,5*	72,5 $\pm$ 1,3* <sup>o</sup>	60,3 $\pm$ 1,4* <sup>o''</sup>	108,1 $\pm$ 2,5

Примечание: \* -статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ ), <sup>o</sup> - статистически значимые различия по сравнению с 1 триместром ( $p < 0,05$ ), <sup>''</sup> - статистически значимые различия по сравнению со 2 триместром ( $p < 0,05$ ).

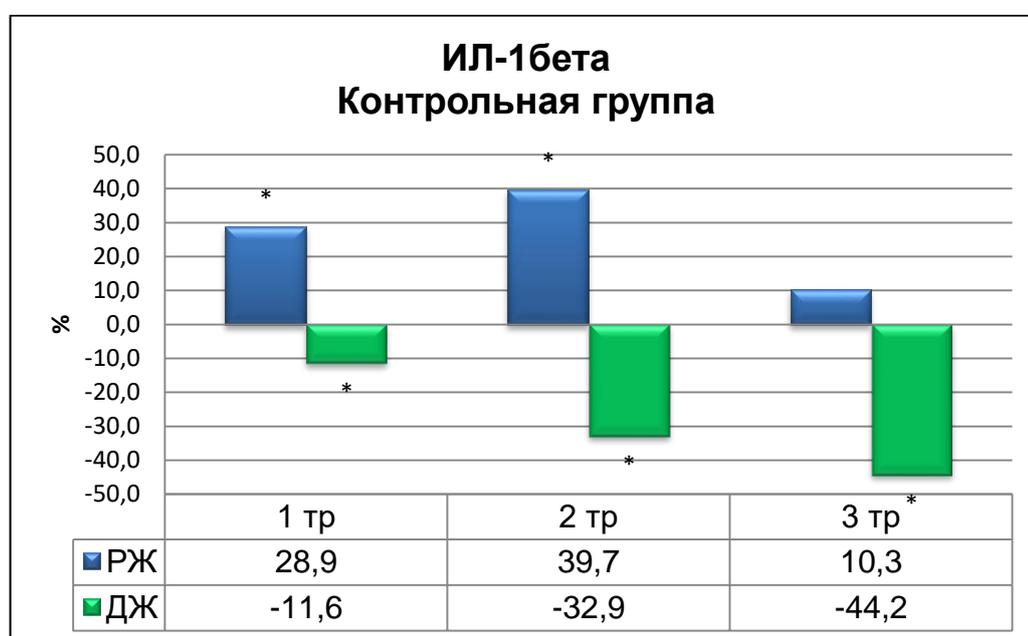
Так в 1 и 2 триместрах у женщин контрольной группы концентрация ИЛ-1 $\beta$  в ротовой жидкости по сравнению со здоровыми донорами была выше на 28,9% ( $p < 0,05$ ) и 39,7% ( $p < 0,05$ ), соответственно, при сглаживании различий в 3 триместре до 10,3% ( $p > 0,05$ ) (рисунок 3.32).

В десневой жидкости у женщин контрольной группы по сравнению со здоровыми донорами содержание ИЛ-1 $\beta$  последовательно снижалось: в 1 триместре на 11,6% ( $p < 0,05$ ), во 2 триместре на 32,9% ( $p < 0,05$ ) и в 3 триместре на 44,2% ( $p < 0,05$ ) (рисунок 3.32)

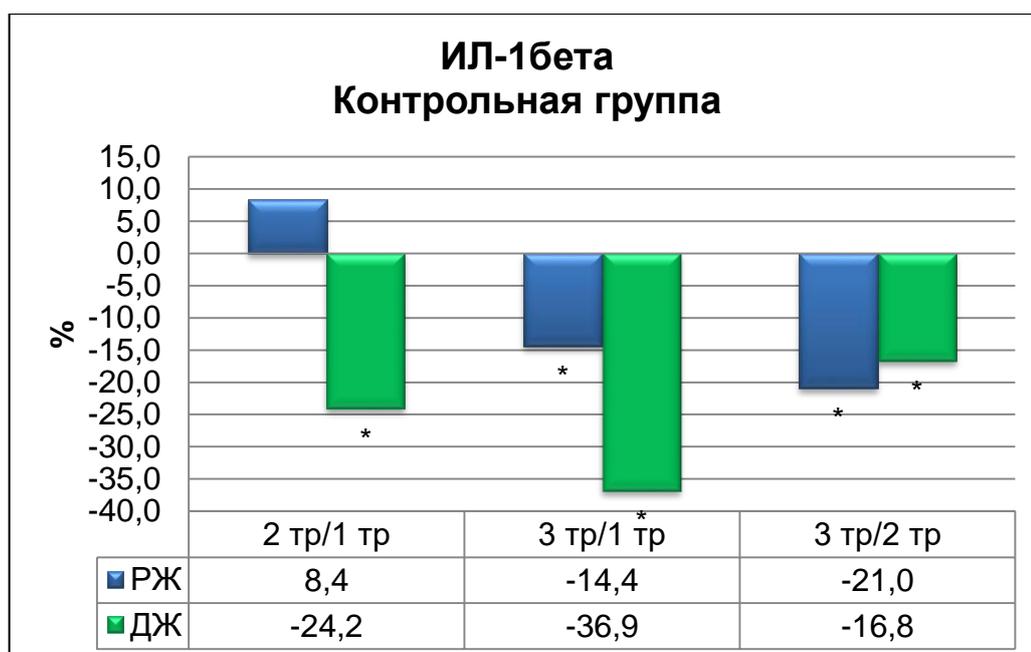
В динамике беременности у женщин контрольной группы в двух изучаемых биологических жидкостях полости рта уровень ИЛ-1 $\beta$  снижался с большей выраженностью в десневой жидкости (рисунок 3.33).



**Рисунок 3.31** – Содержание ИЛ-1 $\beta$  в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у здоровых доноров и женщин контрольной группы в динамике беременности. Обозначения: Тр – триместр, \* -статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ ), ° - статистически значимые различия по сравнению с 1 триместром ( $p < 0,05$ ), " - статистически значимые различия по сравнению со 2 триместром ( $p < 0,05$ )



**Рисунок 3.32** – Проценты отличия ИЛ-1 $\beta$  в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у женщин контрольной группы в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности по сравнению со здоровыми донорами. Обозначения: Тр – триместр, \* - статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ )



**Рисунок 3.33** – Проценты отличия ИЛ-1β в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у женщин контрольной группы во 2 (2 тр/1 тр) и 3 триместрах (3 тр/1 тр) по сравнению с 1 триместром и в 3 триместре по сравнению со 2 триместром (3 тр/2 тр). Обозначения: Тр – триместр, \* -статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ )

Поскольку усиленная продукция ИЛ-1β эпителиоцитами слизистой оболочки полости рта ответственна за привлечение в слизистую оболочку циркулирующих Т-лимфоцитов (Słotwińska S.M. et al., 2012), то ограничение секреции ИЛ-1β в динамике беременности ограничивало и местную активность Т-клеточных иммунологических реакций.

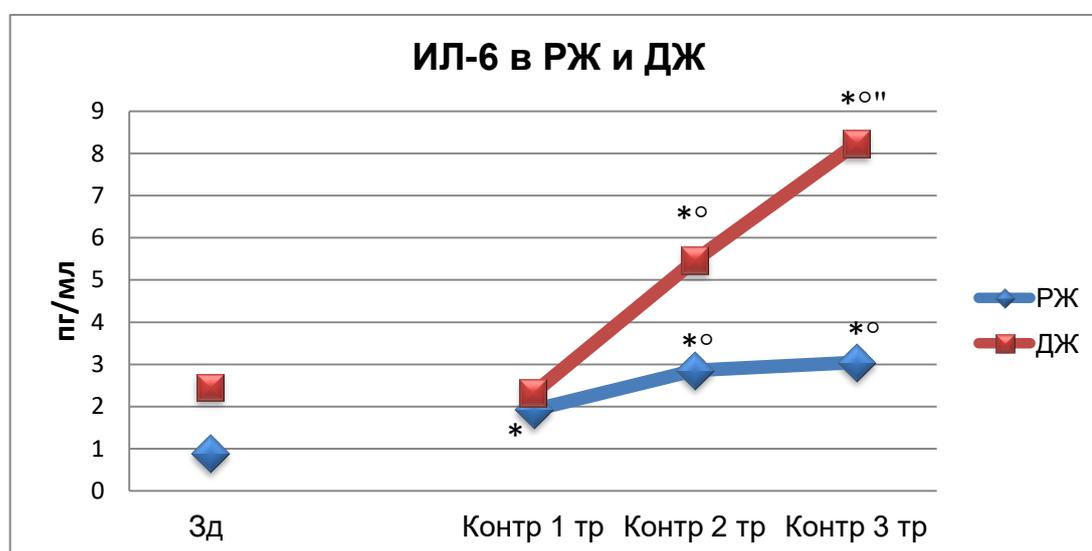
Доказано, что ИЛ-6 ответственен не только за активацию дифференцировки В-лимфоцитов, но также за их трансформацию в плазматические клетки с дальнейшим синтезом иммуноглобулинов, фиксацией комплемента и секрецией хемотоксических веществ (Alessandri R. et al., 2013). Исследованиями показан противоположный характер изменения локального содержания данного провоспалительного цитокина в динамике физиологической беременности относительно ИЛ-1β: концентрация ИЛ-6 в ротовой и десневой жидкости у женщин контрольной группы возрастала по мере увеличения гестационного срока беременности и наиболее высокой была в конце беремен-

ности (таблица 3.7; рисунок 3.34). Так по сравнению со здоровыми донорами у беременных контрольной группы уровень содержания ИЛ-6 в ротовой жидкости повышался уже в 1 триместре на 116% ( $p < 0,05$ ), во 2 триместре на 221% ( $p < 0,05$ ) и в 3 триместре на 243% ( $p < 0,05$ ). В десневой жидкости повышение ( $p < 0,05$ ) ИЛ-6 при беременности имело место только во 2 (на 123%) и 3 (на 236%) триместрах (рисунок 3.35).

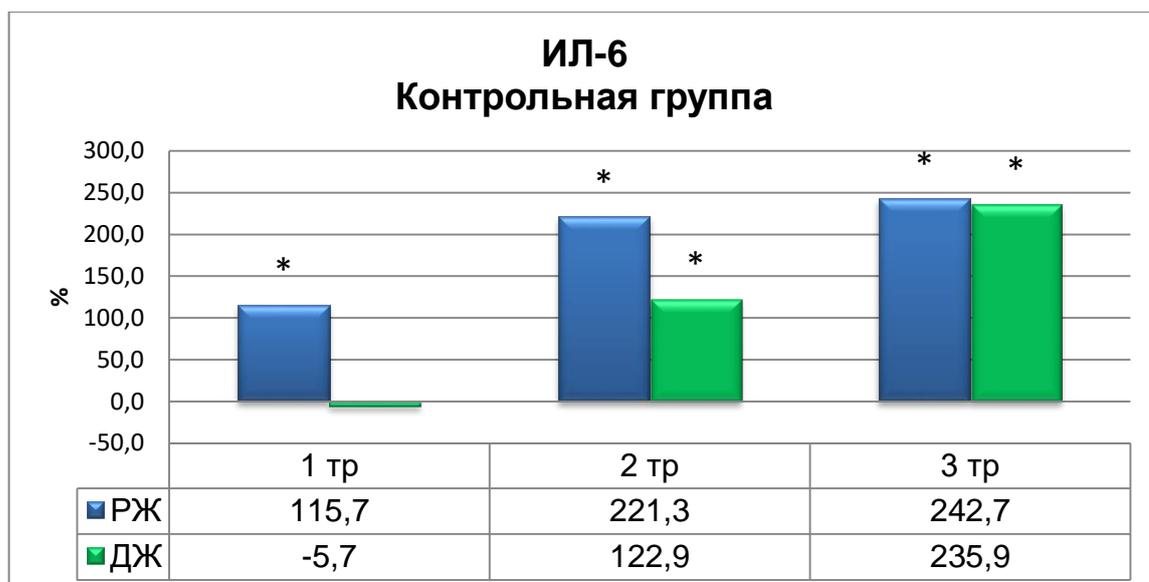
**Таблица 3.7** – Содержание ИЛ-6 в ротовой и десневой жидкости у здоровых доноров и женщин контрольной группы в динамике беременности

Показатель	Биологическая жидкость	Контрольная группа (n=31)			Здоровые доноры (n=32)
		Триместр беременности			
		1 (8-12 нед.)	2 (13-27 нед.)	3 (28-40 нед.)	
ИЛ-6, пг/мл	РЖ	1,92±0,5*	2,86±0,6* <sup>o</sup>	3,05±0,08* <sup>o</sup>	0,89±0,06
	ДЖ	2,31±0,3	5,46±0,4* <sup>o</sup>	8,23±0,7* <sup>o''</sup>	2,45±0,2

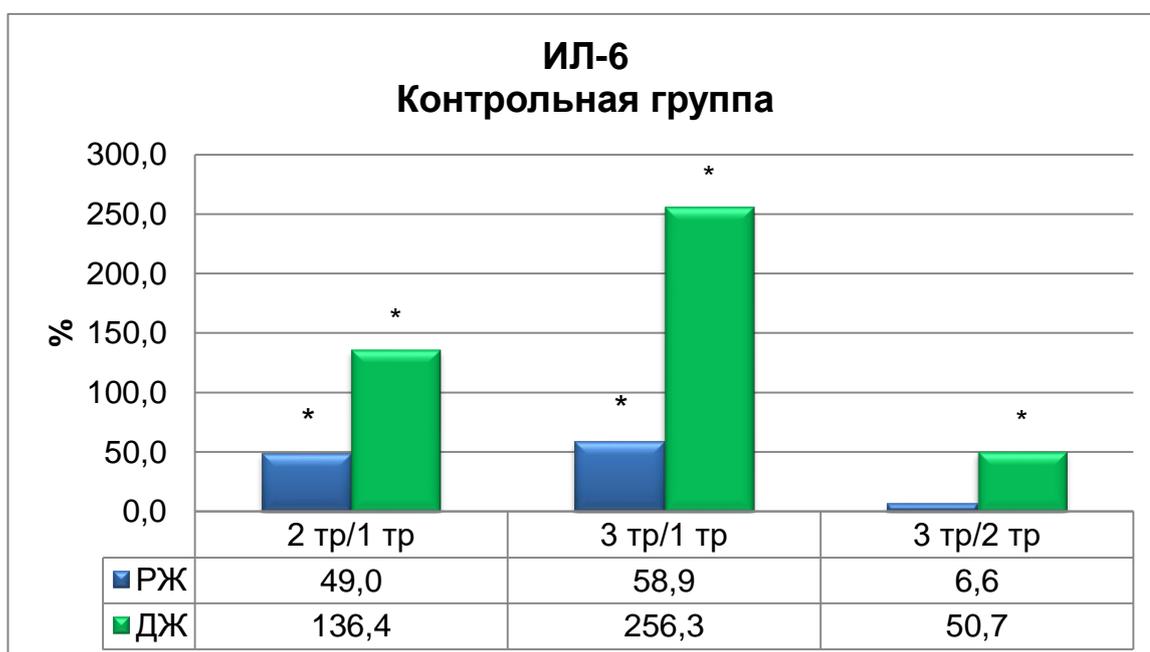
Примечание: \* -статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ ), <sup>o</sup> - статистически значимые различия по сравнению с 1 триместром ( $p < 0,05$ ), <sup>''</sup> - статистически значимые различия по сравнению со 2 триместром ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 3.34** – Содержание ИЛ-6 в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у здоровых доноров и женщин контрольной группы в динамике беременности. Обозначения: Тр – триместр, \* - статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ ), <sup>o</sup> - статистически значимые различия по сравнению с 1 триместром ( $p < 0,05$ ), <sup>''</sup> - статистически значимые различия по сравнению со 2 триместром ( $p < 0,05$ )



**Рисунок 3.35** – Проценты отличия ИЛ-6 в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у женщин контрольной группы в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности по сравнению со здоровыми донорами. Обозначения: Тр – триместр, \* -статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ )



**Рисунок 3.36** – Проценты отличия ИЛ-6 в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у женщин контрольной группы во 2 (2 тр/1 тр) и 3 триместрах (3 тр/1 тр) по сравнению с 1 триместром и в 3 триместре по сравнению со 2 триместром (3 тр/2 тр). Обозначения: Тр – триместр, \* -статистически значимые различия между периодами ( $p < 0,05$ )

Следует отметить, что при общей направленности изменений в десневой жидкости во 2 и 3 триместрах беременности прирост концентрации ИЛ-6 был более выраженным, чем в ротовой жидкости (рисунок 3.36).

Таким образом, ИЛ-6, способствующий развитию гуморальных В-опосредованных иммунных реакций, повышался в течение гестационного процесса даже при отсутствии соматической и стоматологической патологии.

Данные научной литературы свидетельствуют о том, что ФНО $\alpha$ , продуцируемый нейтрофилами, активированными Т-лимфоцитами (Тх-1) (Sharma A. et al., 2007), моноцитами, также как ИЛ-1 $\beta$ , обладает резорбтивным действием на кость (Glantschnig H., Fischer E., Wesolovski G. et al., 2003).

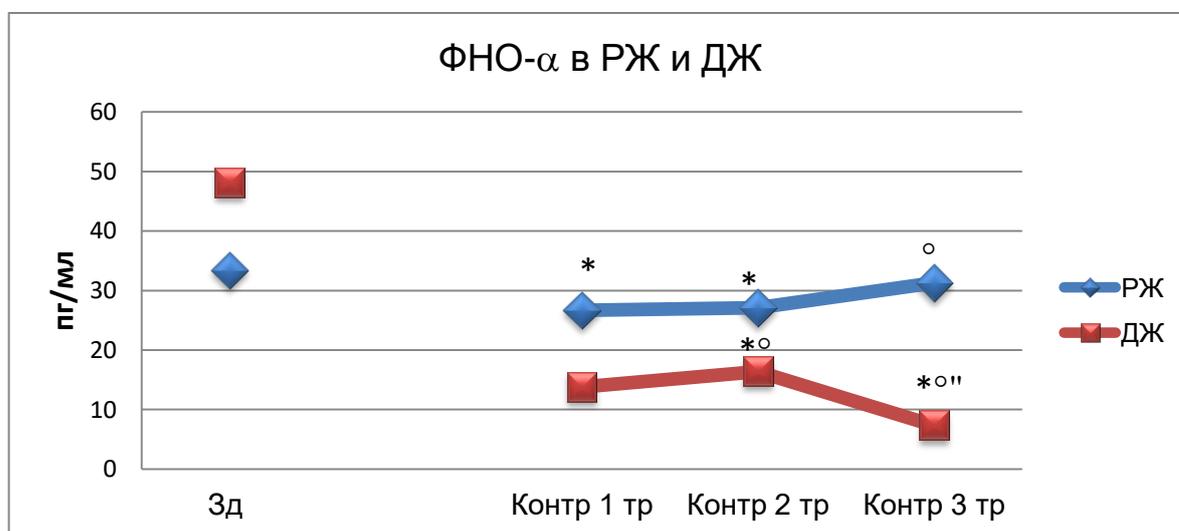
В этой связи интерес представляла оценка его локальной продукции при физиологической беременности в отсутствие стоматологической патологии. Показано, что в 1 триместре физиологической беременности концентрация ФНО- $\alpha$  в ротовой и десневой жидкости была достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже таковой у здоровых небеременных женщин в 1,3 раза и 3,5 раза, соответственно (таблица 3.8). Между тем во 2-м триместре беременности ФНО- $\alpha$  начинает дополнительно секретироваться плацентой, что ведет к повышению его системного уровня в крови (Van Gool F. et al., 2009). Повышение системного уровня ФНО- $\alpha$  обуславливает его более высокий уровень и на местном уровне, что подтверждается полученными нами данными о тенденции к возрастанию концентрации данного цитокина во 2-м триместре физиологической беременности относительно 1-го триместра в ротовой жидкости и о достоверно более высоком уровне его содержания в десневой жидкости (в 1,2 раза) (таблица 3.8; рисунок 3.37).

**Таблица 3.8** – Содержание в ротовой жидкости (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у здоровых доноров и женщин контрольной группы в динамике беременности

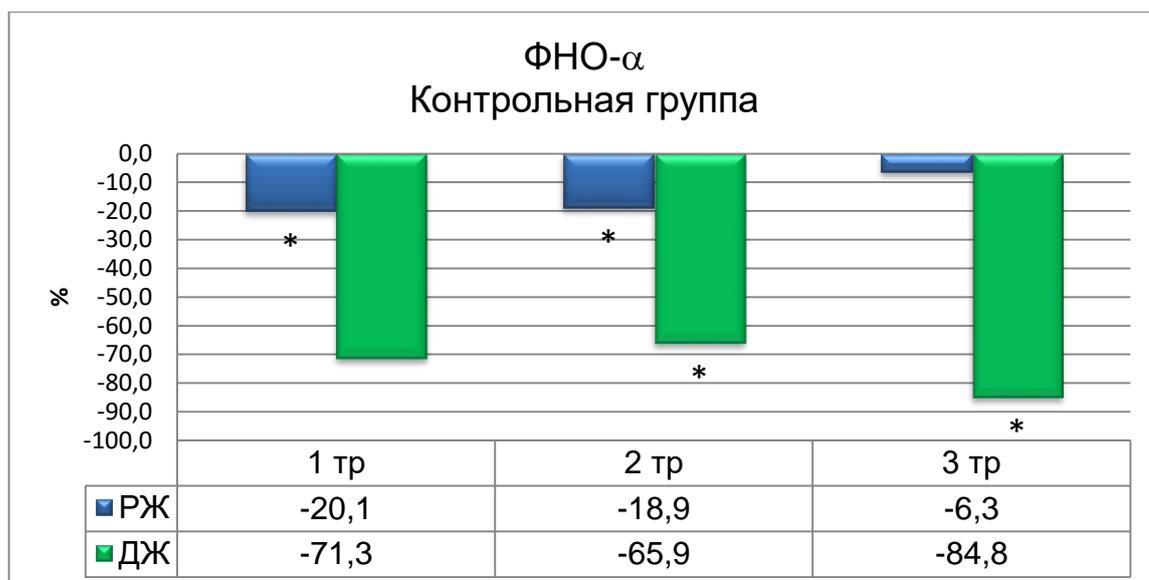
Показатель	БЖ	Контрольная группа (n=31)			Здоровые доноры (n=32)
		Триместр беременности			
		1 (8-12 нед.)	2 (13-27 нед.)	3 (28-40 нед.)	
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	РЖ	26,7 $\pm$ 1,4*	27,1 $\pm$ 1,2*	31,3 $\pm$ 1,7 <sup>o</sup>	33,4 $\pm$ 2,6
	ДЖ	13,8 $\pm$ 0,5*	16,4 $\pm$ 0,9* <sup>o</sup>	7,3 $\pm$ 0,7* <sup>o''</sup>	48,1 $\pm$ 2,3

Примечание: \* -статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ ), <sup>o</sup> - статистически значимые различия по сравнению с 1 триместром ( $p < 0,05$ ), <sup>''</sup> - статистически значимые различия по сравнению со 2 триместром ( $p < 0,05$ ).

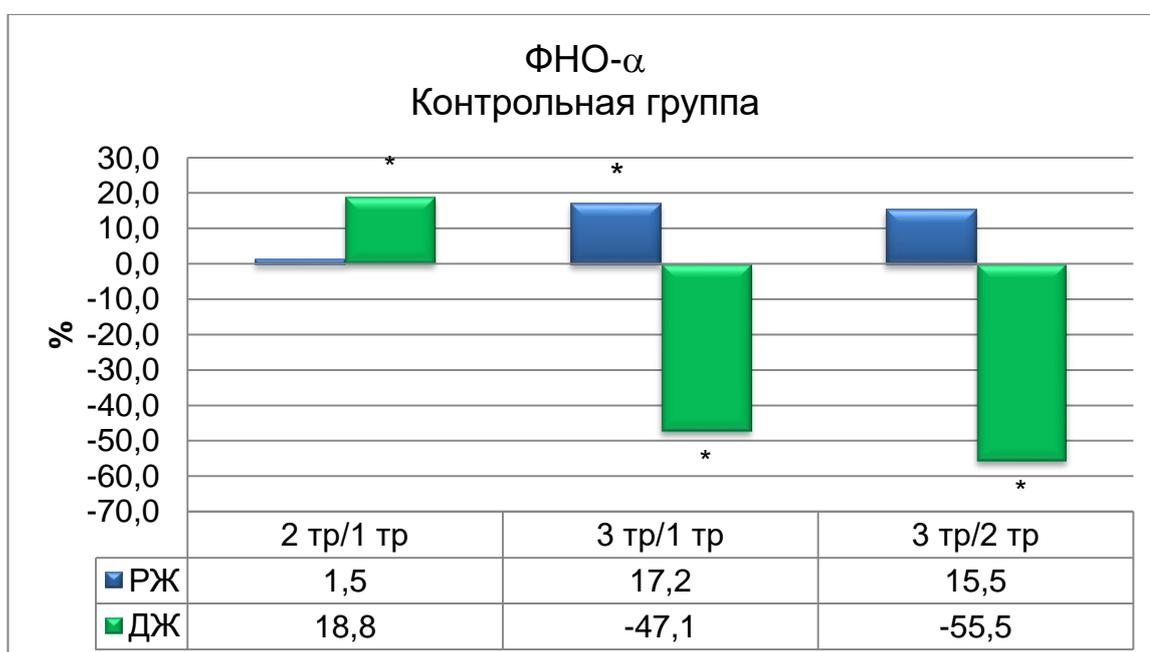
К 3-му триместру беременности в ротовой жидкости здоровых беременных контрольной группы концентрация ФНО- $\alpha$  была достоверно выше таковой в начале беременности на 17% и не отличалась от аналогичного показателя у здоровых доноров (таблица 3.8; рисунок 3.38, 3.39).



**Рисунок 3.37** – Содержание ФНО- $\alpha$  в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у здоровых доноров и женщин контрольной группы в динамике беременности. Обозначения: Тр – триместр, \* - статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ ), <sup>o</sup> - статистически значимые различия по сравнению с 1 триместром ( $p < 0,05$ ), <sup>''</sup> - статистически значимые различия по сравнению со 2 триместром ( $p < 0,05$ )



**Рисунок 3.38** – Проценты отличия ФНО-α в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у женщин контрольной группы в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности по сравнению со здоровыми донорами. Обозначения: Тр – триместр, \* - статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ )



**Рисунок 3.39** – Проценты отличия ФНО-α в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у женщин контрольной группы во 2 (2 тр/1 тр) и 3 триместрах (3 тр/1 тр) по сравнению с 1 триместром и в 3 триместре по сравнению со 2 триместром (3 тр/2 тр). Обозначения: Тр – триместр, \* - статистически значимые различия между периодами ( $p < 0,05$ )

Однако несмотря на более высокий уровень данного цитокина в середине и в конце беременности по сравнению с 1-м триместром, при физиологическом течении гестационного процесса его концентрация не выходит за пределы нормы здоровых доноров.

В десневой жидкости во все сроки наблюдения концентрация ФНО- $\alpha$  была достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателем здоровых доноров: в 1 триместре - на 71,3% ( $p < 0,05$ ), во 2 триместре - на 65,9% ( $p < 0,05$ ) и в 3 триместре - на 84,8% ( $p < 0,05$ ) (рисунок 3.38). В десневой жидкости, напротив, в 3 триместре содержание ФНО- $\alpha$  снижалось на 47,1% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 1 триместром и на 55,5% ( $p < 0,05$ ) по сравнению со 2 триместром (рисунок 3.39).

Таким образом, в биологических средах ротовой полости содержание провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  в динамике беременности снижалось ввиду ограничения его цитотоксического действия.

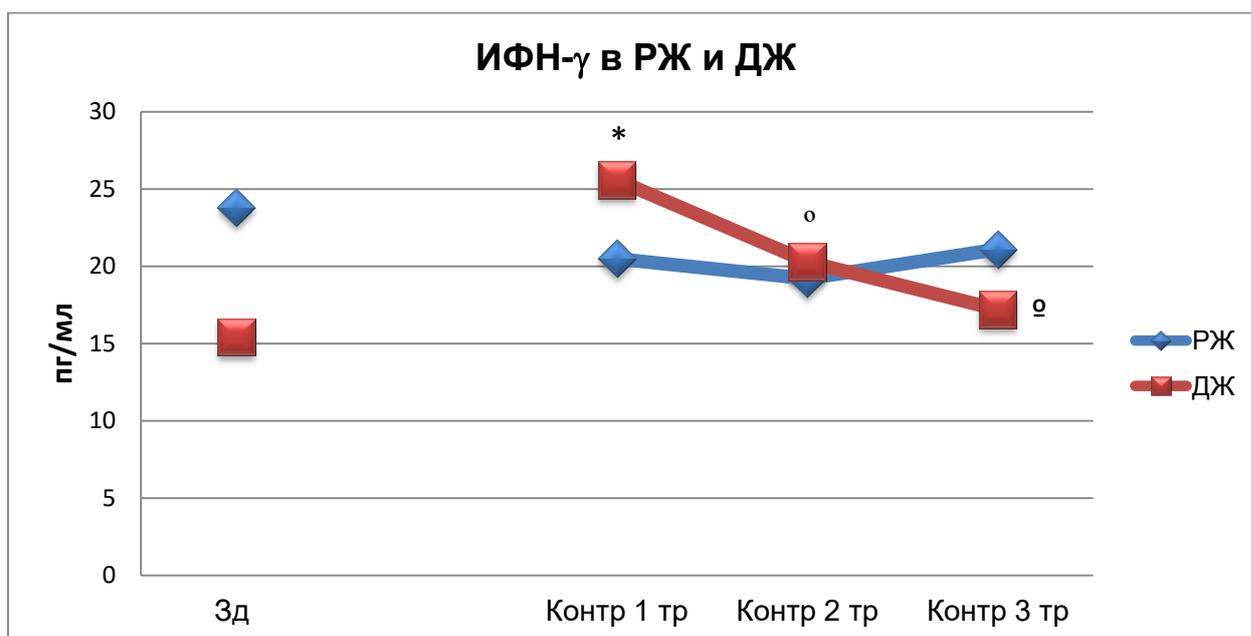
ИФН- $\gamma$ , как провоспалительный цитокин Т-хелперов 1 порядка, регулирует иммунные механизмы, направленные на элиминацию любого инфекционного агента, поврежденных структур, а также на восстановление постоянства внутренней среды. Содержание ИФН- $\gamma$  в ротовой и десневой жидкости у здоровых доноров и беременных контрольной группы представлено в таблице 3.9.

**Таблица 3.9** – Содержание ИФН- $\gamma$  в ротовой жидкости (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у здоровых доноров и беременных контрольной группы в динамике беременности

Показатель	Биологическая жидкость	Контрольная группа (n=31)			Здоровые доноры (n=32)
		<i>Триместр беременности</i>			
		1 (8-12 нед.)	2 (13-27 нед.)	3 (28-40 нед.)	
ИФН- $\gamma$ , пг/мл	РЖ	20,5 $\pm$ 1,7	19,2 $\pm$ 1,2	21,1 $\pm$ 2,3	23,8 $\pm$ 1,5
	ДЖ	25,6 $\pm$ 1,4*	20,3 $\pm$ 1,5 <sup>o</sup>	17,2 $\pm$ 1,0 <sup>o</sup>	15,4 $\pm$ 0,9

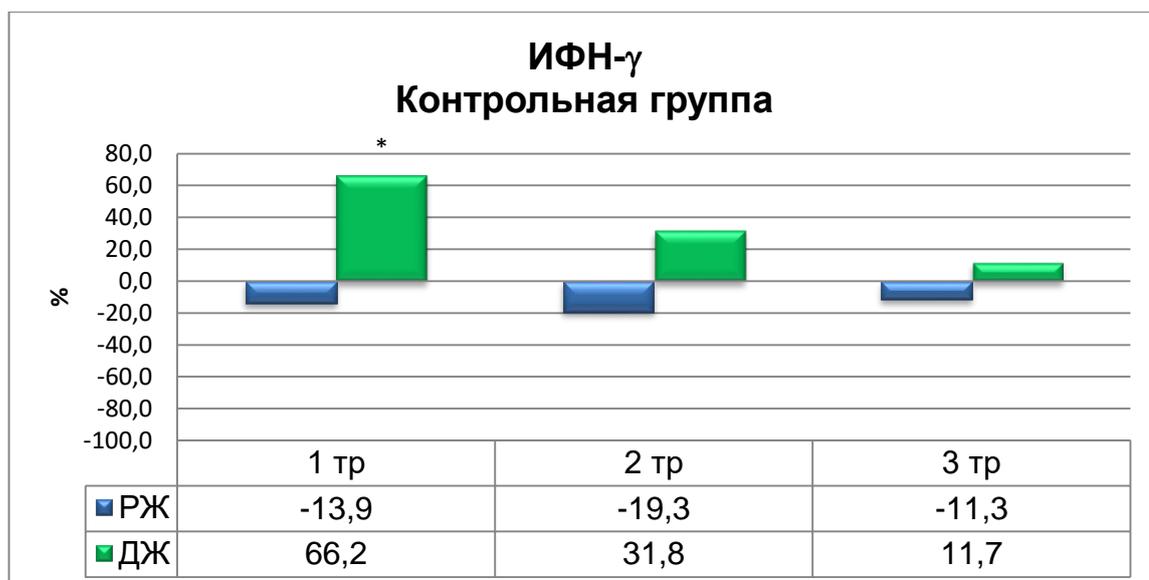
Примечание: \* -статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ ), <sup>o</sup> - статистически значимые различия по сравнению с 1 триместром ( $p < 0,05$ ), <sup>''</sup> - статистически значимые различия по сравнению со 2 триместром ( $p < 0,05$ ).

В ротовой жидкости содержание ИФН- $\gamma$  у беременных контрольной группы во все изучаемые триместры беременности не отличалось от аналогичного показателя у здоровых доноров (рисунок 3.40), тогда как в десневой жидкости только в 1 триместре наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) повышение концентрации ИФН- $\gamma$  на 66,2% у беременных контрольной группы по сравнению со здоровыми донорами (рисунок 3.41).

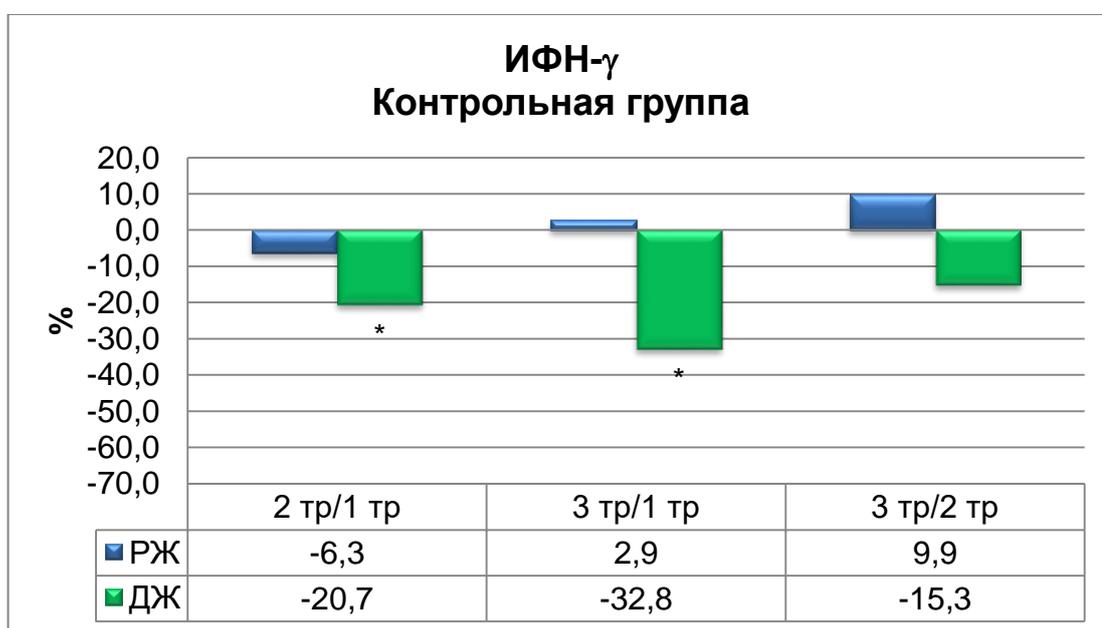


**Рисунок 3.40** – Содержание ИФН- $\gamma$  в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у здоровых доноров и женщин контрольной группы в динамике беременности. Обозначения: Тр – триместр, \* -статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ ), ° - статистически значимые различия по сравнению с 1 триместром ( $p < 0,05$ ), " - статистически значимые различия по сравнению со 2 триместром ( $p < 0,05$ )

В ротовой жидкости беременных без стоматологической и соматической патологии динамического изменения концентрации ИФН- $\gamma$  в динамике гестационного периода у не наблюдалось (рисунок 3.42), тогда как в десневой жидкости содержание ИФН- $\gamma$  последовательно снижалось во 2 и 3 триместрах (рисунок 3.42).



**Рисунок 3.41** – Проценты отличия ИФН-γ в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у женщин контрольной группы в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности по сравнению со здоровыми донорами. Обозначения: Тр – триместр, \* -статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ )



**Рисунок 3.42** – Проценты отличия ИФН-γ в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у женщин контрольной группы во 2 (2 тр/1 тр) и 3 триместрах (3 тр/1 тр) по сравнению с 1 триместром и в 3 триместре по сравнению со 2 триместром (3 тр/2 тр). \* - достоверные отличия между периодами при  $p < 0,05$

Таким образом, у беременных контрольной группы продукция цитокинов Th1–типа (ИФН- $\gamma$  и ФНО  $\alpha$ ) в биологических жидкостях полости рта в течение гестационного периода ограничивалась. В то время как содержание ИЛ-6, способствующего активации В-лимфоцитов, в биологических средах ротовой полости повышалось последовательно от 1 к 3 триместру, продукция цитокинов Th1–типа, отвечающих за активацию Т-лимфоцитарного звена иммунитета, была сниженной.

Несмотря на локальный механизм действия большинства цитокинов и хемокинов, краткость их периода полужизни и быстрого связывания со специфическими рецепторами на органах-мишенях, непродолжительность транскрипции их генов, определение концентрации основных цитокинов — модуляторов ремоделирования костной ткани является перспективным в плане анализа механизмов адаптации метаболизма костной ткани по в течение гестационного периода. Цитокины с резорбтивным действием на кость в биологических жидкостях полости рта в течение гестационного периода условно здоровых беременных без стоматологической патологии снижались от 1 к 3 триместру, что можно рассматривать как адаптивную реакцию, ограничивающую активацию остеокластов. В костной ткани в течение всей жизни, особенно при беременности, происходят взаимосвязанные процессы остеорезорбции и остеосинтеза. Повышение остеопротегерина, снижение лиганда RANKL, ограничение секреции интерлейкинов с резорбтивным действием на кость в биологических средах полости рта в динамик беременности направлено на ограничение активности остеокластов, что можно рассматривать как эффективную компенсаторную реакцию организма в ответ на избыточное расходывание кальция и изменение минерального обмена организма беременной женщины.

**ГЛАВА 4**

**ИММУНОБИОХИМИЧЕСКИЙ И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ,  
ОСТЕОТРОПНЫЕ МАРКЕРЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ  
ПОЛОСТИ РТА У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ  
ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ**

**4.1. Особенности биохимических и регуляторных остеотропных медиаторов ротовой и десневой жидкости у беременных с хроническим генерализованным пародонтитом в динамике гестационного периода**

Изучение динамики гигиенических и пародонтологических индексов беременных основной группы выявило неблагоприятную динамику показателей от 1 к 3 триместру (таблица 4.1), что было обусловлено изменением степени тяжести ХГП.

**Таблица 4.1** – Характеристики стоматологического статуса беременных основной группы в динамике беременности

Показатель	Основная группа (n=63)		
	Триместр беременности		
	1 (8-12 нед.)	2 (13-27 нед.)	3 (28-40 нед.)
ИГ по ОНІ-S	2,0±0,2	3,2±0,4*	3,5±0,5*
РМА индекс	23,5±1,3	42,7±2,4*	54,1±2,7* <sup>o</sup>
ПИ	1,5±0,1	3,0±0,5*	3,6±0,3*
Индекс СРІТN	2,8±0,2	3,6±0,6	3,9±0,4*

В основной группе соотношение между пациентками с легкой и средней степенью тяжести ХГП составило в 1 триместре 71,4% (n=45) и 28,6% (n=18) (p<0,05), во 2 триместре 46% (n=29) и 54% (p>0,05) (n=34), а в 3 триместре 41,3% (n=26) и 58,7% (n=37) (p>0,05). Таким образом, в динамике беременности доля женщин с ХГП средней степени тяжести увеличивалась за счет снижения частоты ХГП легкой степени тяжести.

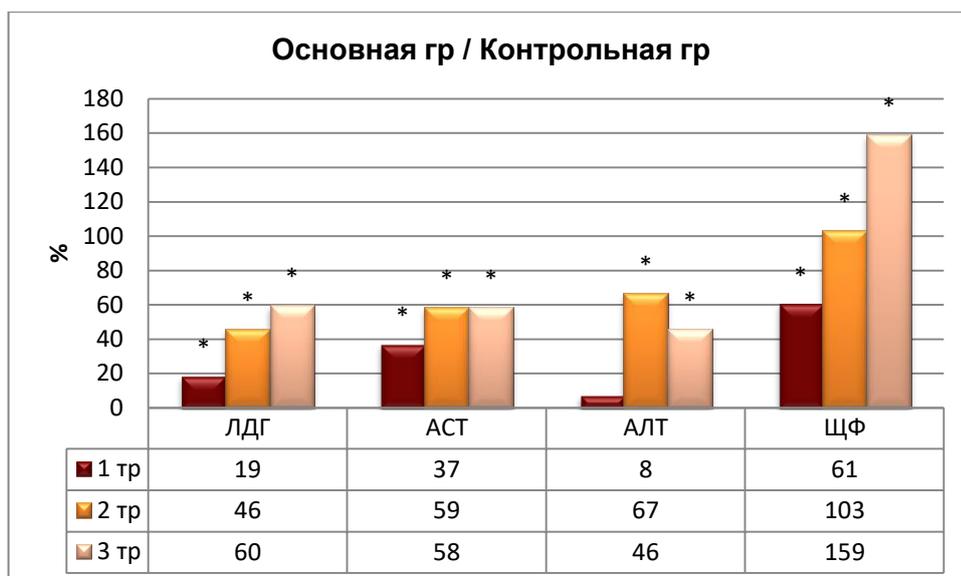
Биохимический профиль ротовой жидкости у пациенток клинических групп в динамике беременности отражен в таблице 4.2.

**Таблица 4.2** – Биохимический профиль ротовой жидкости у пациенток клинических групп в динамике беременности

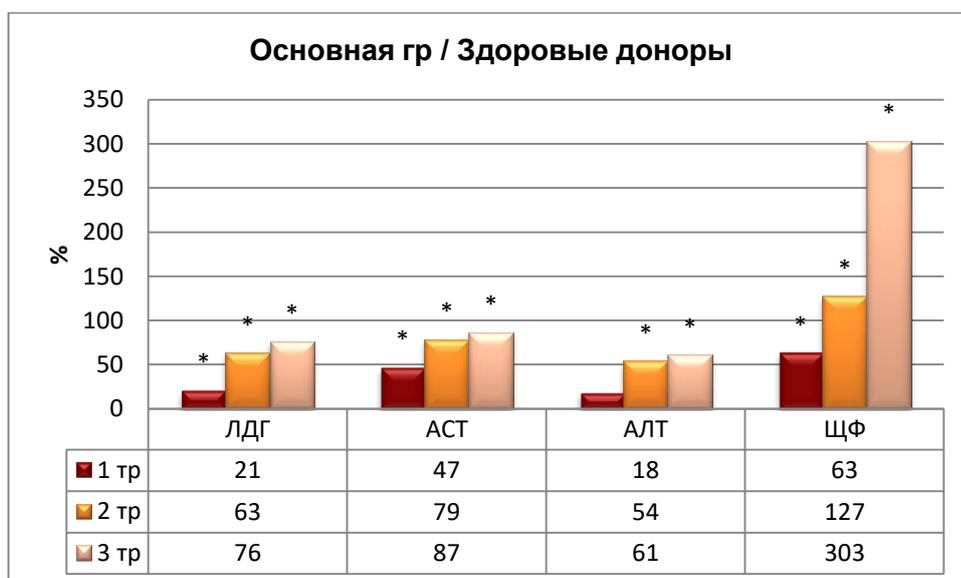
Показатель	Триместр беременности		
	1 (8-12 нед.)	2 (13-27 нед.)	3 (28-40 нед.)
Основная группа (n=63)			
ЛДГ, МЕ/л	114,2±3,7*°	153,6±6,9*°	165,7±7,4*°
АСТ, МЕ/л	31,5±2,6*°	38,4±3,5*°	40,1±4,9*°
АЛТ, МЕ/л	31,1±2,8	40,5±4,2*°	42,3±4,9*°
ЩФ, МЕ/л	38,7±3,1*°	53,9±4,8*°	95,6±5,3*°
Контрольная группа (n=31)			
ЛДГ, МЕ/л	96,2±1,9	105,3±1,7*	103,8±2,4
АСТ, МЕ/л	23,0±1,5	24,2±0,9	25,3±1,1
АЛТ, МЕ/л	28,9±1,3	24,3±1,2	29,0±1,0
ЩФ, МЕ/л	24,1±1,1	26,5±0,9	36,9±1,8*
Группа здоровых доноров (n=32)			
ЛДГ, МЕ/л	94,2±2,1		
АСТ, МЕ/л	21,5±0,8		
АЛТ, МЕ/л	26,3±1,3		
ЩФ, МЕ/л	23,7±1,2		

Примечание: \* -статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ ), ° - статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

У пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой в ротовой жидкости в 1, 2 и 3 триместры беременности имело место статистически значимое повышение активности ЛДГ на 19% ( $p < 0,05$ ), 46% ( $p < 0,05$ ) и 60% ( $p < 0,05$ ) (рисунок 4.1), сопоставимое по выраженности с отличием от аналогичного показателя у здоровых доноров – на 21% ( $p < 0,05$ ), 63% ( $p < 0,05$ ) и 76% ( $p < 0,05$ ) (рисунок 4.2). Данное обстоятельство свидетельствовало о накоплении молочной кислоты как следствие усиления анаэробного гликолиза при ХГП легкой и средней степени тяжести с максимальным отклонением активности ЛДГ к 3 триместру.



**Рисунок 4.1** – Отличие показателей биохимического профиля ротовой жидкости в основной группе по сравнению с контрольной группой в динамике беременности. \* - уровень доверительной вероятности различий  $p < 0,05$



**Рисунок 4.2** – Отличие показателей биохимического профиля ротовой жидкости в основной группе в 1,2 и 3 триместры беременности по сравнению со здоровыми донорами

Активность цитолитических ферментов АСТ и АЛТ в ротовой жидкости у женщин в основной группе было повышено по сравнению с контрольной группой (рисунок 4.1) и здоровыми донорами (рисунок 4.2) с умеренной

выраженностью во втором и третьем триместре, что свидетельствовало о повышении распада клеток и о деструктивных процессах при ХГП.

В основной группе среди изучаемых биохимических показателей наиболее выраженное повышение как по сравнению с контрольной группой, так и со здоровыми донорами наблюдалось для активности ЩФ. У пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой в ротовой жидкости в 1, 2 и 3 триместры беременности повышение активности ЩФ составило на 61% ( $p<0,05$ ), 103% ( $p<0,05$ ) и 159% ( $p<0,05$ ) (рисунок 4.1), а по сравнению со здоровыми донорами – 63% ( $p<0,05$ ), 127% ( $p<0,05$ ) и 303% ( $p<0,05$ ) (рисунок 4.2). Повышение активности ЩФ у беременных при ХГП легкой и средней степени тяжести было следствием активации остеодеструктивных процессов с повышением остеокластического потенциала (таблица 4.3).

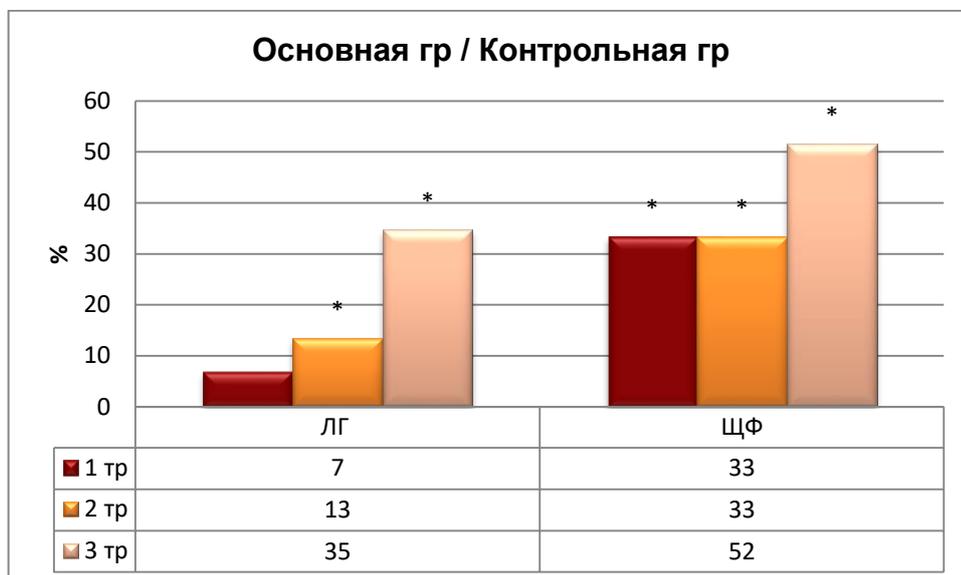
**Таблица 4.3** – Биохимический профиль десневой жидкости у пациенток клинических групп в динамике беременности

Показатель	Триместр беременности		
	1 (8-12 нед.)	2 (13-27 нед.)	3 (28-40 нед.)
Основная группа (n=63)			
ЛДГ, мкмоль/л	182,3±4,7*	198,1±3,9* <sup>o</sup>	239,5±4,2* <sup>o</sup>
ЩФ, мкмоль/л	5,6±0,4 <sup>o</sup>	6,8±0,7* <sup>o</sup>	9,7±0,6* <sup>o</sup>
Контрольная группа (n=31)			
ЛДГ, мкмоль/л	170,4±2,3	174,7±2,6*	177,8±1,9*
ЩФ, мкмоль/л	4,2±0,3	5,1±0,5	6,4±0,4*
Группа здоровых доноров (n=32)			
ЛДГ, мкмоль/л	165,2±1,6		
ЩФ, мкмоль/л	4,3±0,4		

Примечание: \* -статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p<0,05$ ), <sup>o</sup> - статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ( $p<0,05$ ).

В десневой жидкости у пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой и здоровыми донорами повышение ЛДГ и ЩФ было менее выражено, чем в ротовой жидкости (рисунок 4.3, 4.4). В основной группе в 1 триместре активность ЛДГ в десневой жидкости не повышалась

по сравнению с контрольной группой (рисунок 4.3). В десневой жидкости выраженность повышения активности ЩФ в десневой жидкости превосходила повышение активности ЛДГ.



**Рисунок 4.3** – Отличие показателей биохимического профиля десневой жидкости в основной группе по сравнению с контрольной группой в динамике беременности



**Рисунок 4.4** – Отличие показателей биохимического профиля десневой жидкости в основной группе в 1,2 и 3 триместры беременности по сравнению со здоровыми донорами

Таким образом, в основной группе, преимущественно, в ротовой жидкости у беременных, страдающих ХГП легкой и средней степени тяжести, повышалась активность ферментов ЛДГ и ЩФ, отражающих изменение метаболизма при воспалительных процессах в полости рта и активность протекания остеодеструктивных процессов.

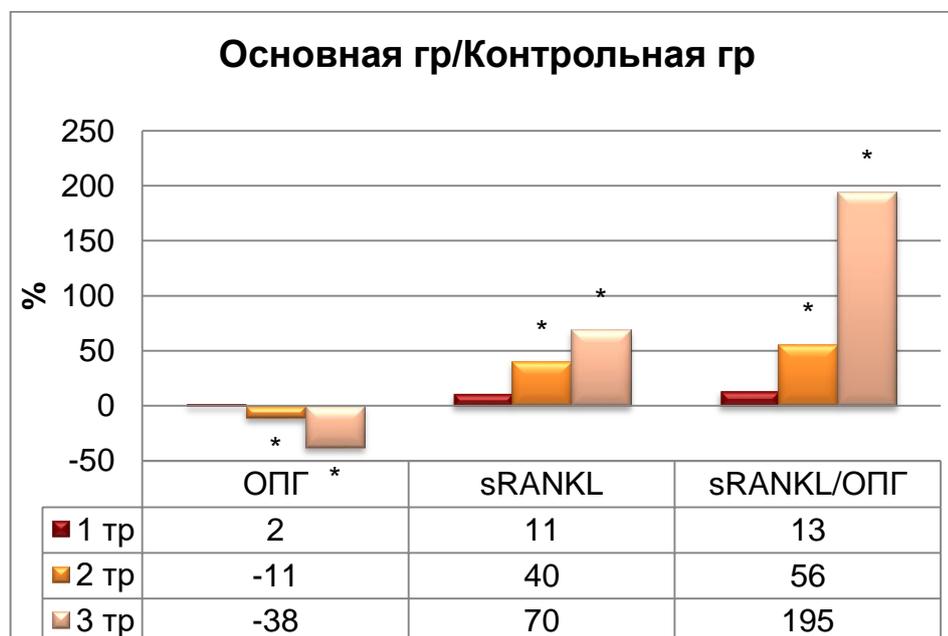
Остеопротегерин, связываясь с растворимыми рецепторами sRANKL на остеокластах, ограничивает остеорезорбтивные процессы. Чем ниже содержание ОПГ, тем менее сдерживаются остеорезорбтивные процессы и выше активность остеокластов в костной ткани. В 1 триместре у пациентов с ХГП легкой и средней степени тяжести по сравнению со здоровыми донорами концентрация ОПГ была выше на 9% ( $p < 0,05$ ) ( $93,5 \pm 1,1$  пг/мл против  $85,4 \pm 1,7$  пг/мл) и не отличалась по сравнению с контрольной группой ( $93,5 \pm 1,1$  пг/мл против  $91,3 \pm 1,6$  пг/мл) (таблица 4.4). Содержания sRANKL в ротовой жидкости и соотношение sRANKL/OPG в первые три месяца беременности между основной и контрольной группами, а также основной группой и здоровыми донорами не различались ( $p > 0,05$ ) (рисунок 4.5, 4.6).

**Таблица 4.4** – Маркеры костного метаболизма в ротовой жидкости у пациенток клинических групп в динамике беременности

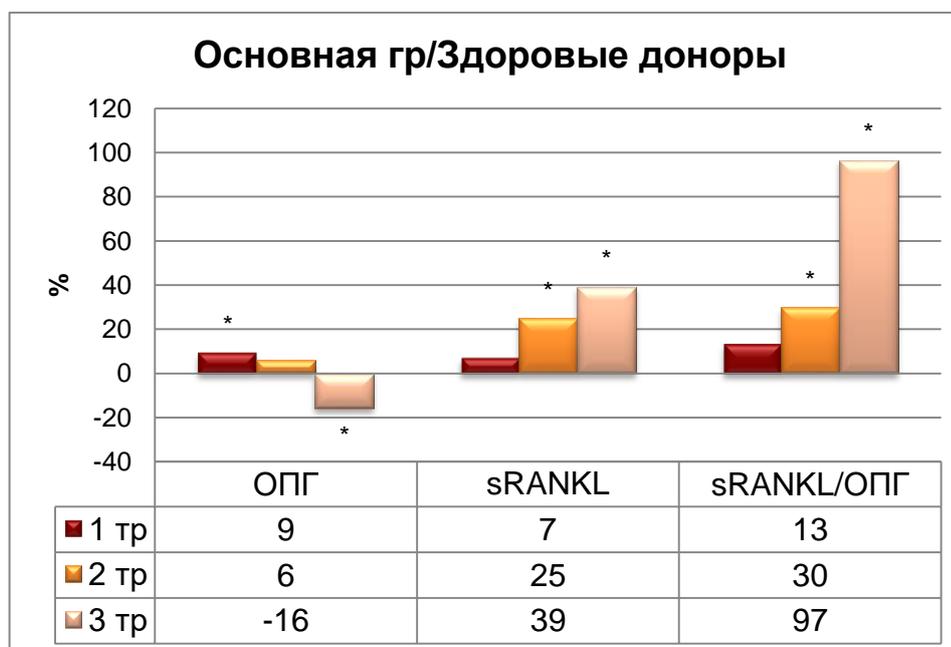
Показатель	Триместр беременности		
	1 (8-12 нед.)	2 (13-27 нед.)	3 (28-40 нед.)
<b>Основная группа (n=63)</b>			
Остеопротегерин, пг/мл	$93,5 \pm 1,1^*$	$90,6 \pm 1,4^{*\circ}$	$72,1 \pm 1,9^{*\circ}$
sRANKL, пг/мл	$3,0 \pm 0,1$	$3,5 \pm 0,2^{*\circ}$	$3,9 \pm 0,4^{*\circ}$
sRANKL/OPG	$0,034 \pm 0,004$	$0,039 \pm 0,001^{*\circ}$	$0,054 \pm 0,002^{*\circ}$
<b>Контрольная группа (n=31)</b>			
Остеопротегерин, пг/мл	$91,3 \pm 1,6$	$101,5 \pm 1,8^*$	$115,6 \pm 1,4^*$
sRANKL, пг/мл	$2,7 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,4$
sRANKL/OPG	$0,03 \pm 0,001$	$0,025 \pm 0,002$	$0,02 \pm 0,001$
<b>Группа здоровых доноров (n=32)</b>			
Остеопротегерин, пг/мл	$85,4 \pm 1,7$		
sRANKL, пг/мл	$2,8 \pm 0,3$		
sRANKL/OPG	$0,03 \pm 0,001$		

Примечание: \* -статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ ),  $^{\circ}$  - статистически значимые различия по сравнению с 1 триместром ( $p < 0,05$ ).

Незначительное повышение ОПГ в ротовой жидкости при развитии ХПГ можно рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на ограничение деструктивных процессов в полости рта.



**Рисунок 4.5** – Отличие маркеров костного метаболизма в ротовой жидкости в основной группе по сравнению с контрольной группой в динамике беременности. \* - уровень доверительной вероятности различий  $p < 0,05$



**Рисунок 4.6** – Отличие маркеров костного метаболизма в ротовой жидкости в основной группе в 1,2 и 3 триместры беременности по сравнению со здоровыми донорами

Во 2 триместре динамика содержания ОПГ в ротовой жидкости в основной и контрольной группах была разнонаправленной. Если в основной группе уровень ОПГ в смешанной слюне ко 2 и 3 триместрам планомерно снижался, то в контрольной группе повышался. Во 2 триместре различие между концентрацией ОПГ в основной и контрольной группах составляло -11% ( $90,6 \pm 1,4$  пг/мл против  $101,5 \pm 1,8$  пг/мл), а в 3 триместре - 38% ( $72,1 \pm 1,9$  пг/мл против  $115,6 \pm 1,4$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). Таким образом, если динамику ОПГ в контрольной группе можно рассматривать как защитную реакцию, направленную на ограничение активности остеокластов в костной ткани, то в основной группе – снижение ОПГ в ротовой жидкости является звеном патогенеза ХГП и его утяжеления. Поскольку в основной группе в динамике беременности планомерно повышалось количество растворимых рецепторов активатора нуклеации каппа В лиганд (sRANKL) (в 1 триместре  $3,0 \pm 0,1$  пг/мл, во 2 триместре  $3,5 \pm 0,2$  пг/мл, в 3 триместре  $3,9 \pm 0,4$  пг/мл), то снижение концентрации ОПГ при этом можно расценивать как следствие активного расходывания медиатора для связывания с лигандом sRANKL. Соотношение RANKL/OPG в лиганд-рецепторной системе гомеостаза костной ткани в динамике беременности повышалось от  $0,034 \pm 0,004$  до  $0,054 \pm 0,002$ , что свидетельствовало о повышении активности остеокластов в костной ткани у беременных при ХГП.

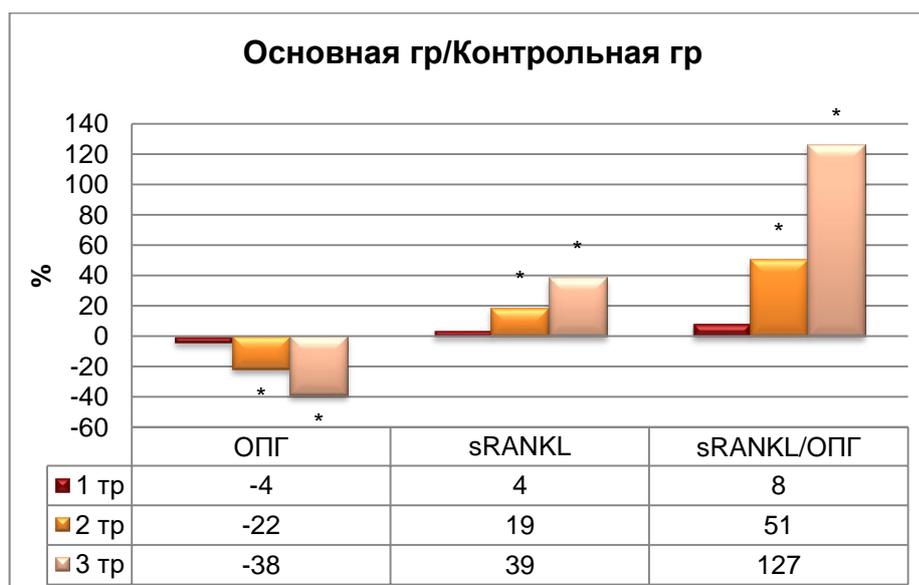
Изменение маркеров костного метаболизма у беременных при ХГП не ограничивалось только ротовой полостью, но наблюдалось и в сыворотке крови (таблица 4.5). Начиная со 2 триместра, в основной группе содержание ОПГ в крови ( $100,6 \pm 2,5$  пг/мл) было ниже по сравнению с контрольной группой ( $128,4 \pm 2,0$  пг/мл) на 22% ( $p < 0,05$ ), а в 3 триместре на 38% ( $84,2 \pm 3,1$  пг/мл против  $136,9 \pm 2,3$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) (рисунок 4.7). В основной и контрольной группах разнонаправленной также была динамика содержания sRANKL и соотношения sRANKL/OPG. В сыворотке крови в основной группе содержание sRANKL в динамике гестационного процесса повышалось, что способствовало усилению транскрипционной активности остеокластов, а в контрольной

группе снижалось, что отражало ограничение потери костной ткани, связанной с беременностью.

**Таблица 4.5** – Маркеры костного метаболизма в сыворотке крови у пациенток клинических групп в динамике беременности

Показатель	Триместр беременности		
	1 (8-12 нед.)	2 (13-27 нед.)	3 (28-40 нед.)
Основная группа (n=63)			
Остеопротегерин, пг/мл	98,3±2,7	100,6±2,5*°	84,2±3,1*°
sRANKL, пг/мл	77,1±2,0	83,8±2,2°	93,5±3,6*°
sRANKL/OPG	0,78±0,02	0,83±0,04°	1,11±0,03*°
Контрольная группа (n=31)			
Остеопротегерин, пг/мл	102,3±2,1	128,4±2,0*	136,9±2,3*
sRANKL, пг/мл	74,2±1,6	70,5±1,2	67,4±1,1*
sRANKL/OPG	0,72±0,03	0,55±0,05*	0,49±0,01*
Группа здоровых доноров (n=32)			
Остеопротегерин, пг/мл	92,1±1,9		
sRANKL, пг/мл	77,3±1,3		
sRANKL/OPG	0,84±0,05		

Примечание: \* -статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p<0,05$ ), ° - статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ( $p<0,05$ ).



**Рисунок 4.7** – Отличие маркеров костного метаболизма в сыворотке крови в основной группе по сравнению с контрольной группой в динамике беременности. \* - уровень доверительной вероятности различий  $p<0,05$

По сравнению со здоровыми донорами в основной группе дисбаланс в лиганд-рецепторной системе RANKL/OPG со снижением ОПГ на 9% и повышением sRANKL на 21% сформировался в 3 триместре беременности. У здоровых молодых женщин при отсутствии беременности система sRANKL (остеокластов и их рецепторов) находится в сбалансированном состоянии с ОПГ, а у беременных это равновесие все время перестраивается. В связи с этим, более информативным является сравнение маркеров костного метаболизма в сыворотке крови у беременных основной и контрольной групп с учетом триместра беременности (рисунок 4.8).



**Рисунок 4.8** – Отличие маркеров костного метаболизма в сыворотке крови в основной группе в 1,2 и 3 триместры беременности по сравнению со здоровыми донорами. \* - уровень доверительной вероятности различий  $p < 0,05$

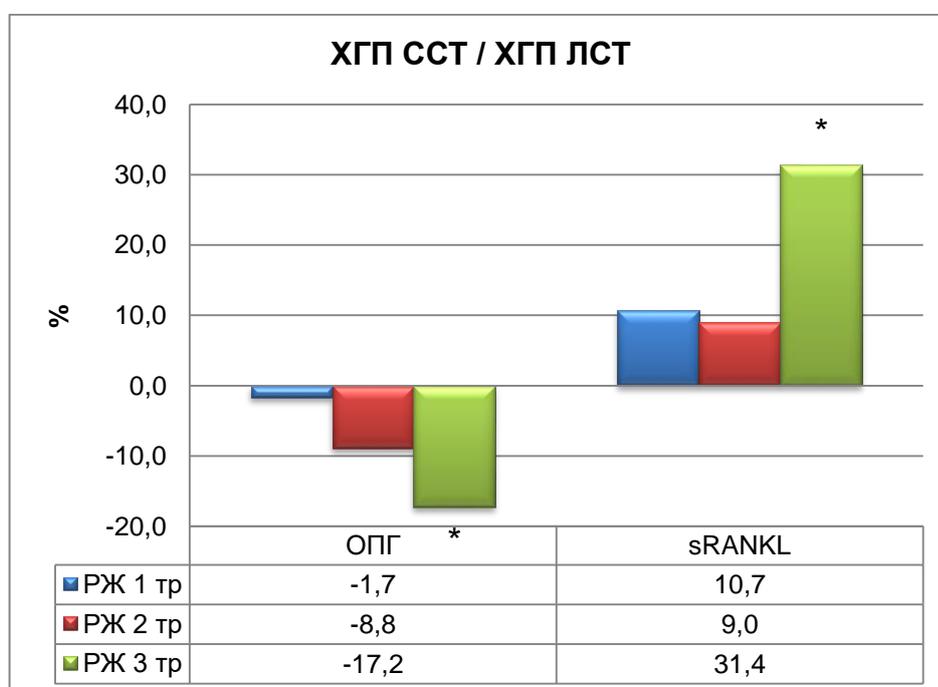
Определение влияния тяжести ХГП на содержание маркеров костного метаболизма в ротовой жидкости и сыворотке крови позволило сравнить информативность ОПГ, sRANKL и соотношения RANKL/OPG как маркеров выраженности деструктивных процессов в тканях пародонта в различных биологических средах (таблица 4.6). В ротовой жидкости статистически значимое различие между пациентками с ХГП легкой и средней степени тяжести складывалось в 3 триместре: содержание ОПГ при средней степени тяже-

сти заболевания снижалось на 17,2% ( $p < 0,05$ ), а количество sRANKL повышалось на 31,4% ( $p < 0,05$ ) (рисунок 4.9).

**Таблица 4.6** – Маркеры костного метаболизма в ротовой жидкости и сыворотке крови у пациенток клинических групп в динамике беременности

Вещество	Ротовая жидкость		Сыворотка крови	
	ХГП ЛСТ (n=29)	ХГП ССТ (n=34)	ХГП ЛСТ (n=29)	ХГП ССТ (n=34)
1 триместр				
Остеопротегерин, пг/мл	94,1±3,2	92,5±2,9	98,9±2,7	97,6±3,0
sRANKL, пг/мл	2,8±0,3	3,1±0,2	76,5±1,8	77,9±1,5
2 триместр				
Остеопротегерин, пг/мл	92,8±2,6	84,6±2,4	102,1±3,7	98,5±4,2
sRANKL, пг/мл	3,4±0,2	3,7±0,4	82,6±2,8	84,7±3,4
3 триместр				
Остеопротегерин, пг/мл	78,9±2,5	65,3±1,8*	87,2±2,4	84,3±3,0
sRANKL, пг/мл	3,5±0,2	4,6±0,3*	92,9±4,2	93,8±3,5

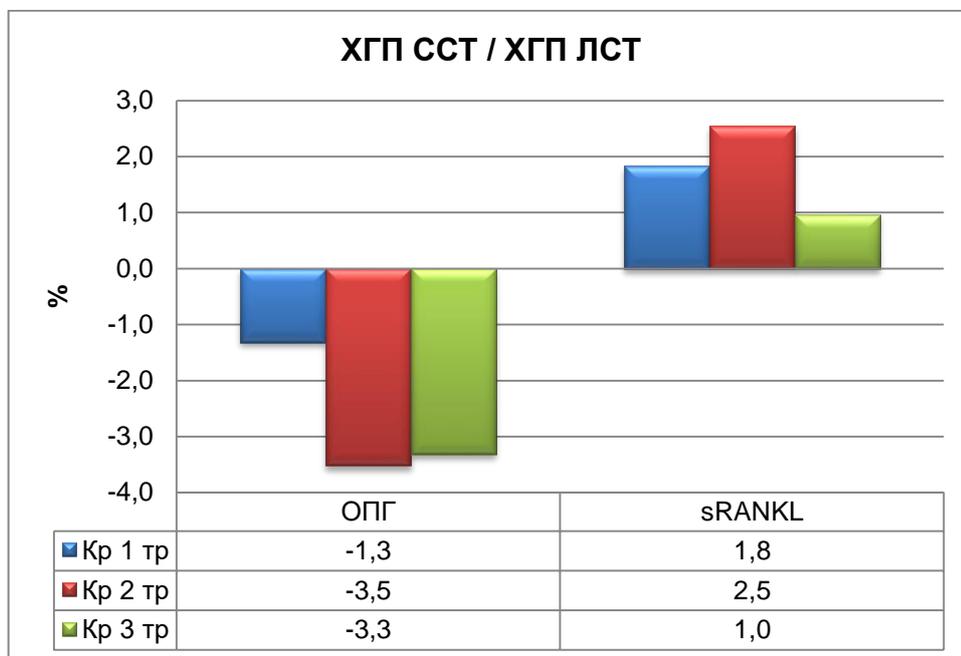
Примечание: \* - достоверные различия между подгруппами при  $p < 0,05$



**Рисунок 4.9** – Отличие маркеров костного метаболизма в ротовой жидкости у пациенток основной группы в зависимости от степени тяжести ХГП.

\* - достоверные различия при  $p < 0,05$

В сыворотке крови различие между маркерами костного метаболизма в зависимости от тяжести ХГП в основной группе отсутствовало (рисунок 4.10).



**Рисунок 4.10** – Отличие маркеров костного метаболизма в сыворотке крови у пациенток основной группы в зависимости от степени тяжести ХГП.

\* - достоверные различия при  $p < 0,05$

Следовательно, для диагностики ХГП измерение содержания ОПГ и sRANKL информативно как в ротовой жидкости, так и в сыворотке крови, начиная со 2 триместра. Для оценки степени тяжести деструктивных процессов при ХГП целесообразно определять ОПГ и sRANKL только в ротовой жидкости.

#### **4.2. Особенности цитокинового профиля ротовой и десневой жидкости с хроническим генерализованным пародонтитом у женщин в динамике гестационного периода**

Исследование цитокинового профиля ротовой и десневой жидкости позволило охарактеризовать механизмы, регулирующие интенсивность вос-

палительных процессов при ХГП в динамике гестационного периода. Содержание ИЛ-1 $\beta$  как в ротовой, так и в десневой жидкости у беременных при ХГП, начиная с 1 триместра, было резко повышенным (таблица 4.7).

**Таблица 4.7** – Содержание ИЛ-1 $\beta$  (пг/мл) в ротовой жидкости (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у пациенток клинических групп в динамике беременности

Биологическая жидкость	Триместр беременности		
	1 (8-12 нед.)	2 (13-27 нед.)	3 (28-40 нед.)
Основная группа (n=63)			
РЖ	94,3 $\pm$ 4,6* <sup>o</sup>	156,7 $\pm$ 5,7* <sup>o</sup>	233,1 $\pm$ 3,1* <sup>o</sup>
ДЖ	137,4 $\pm$ 3,1* <sup>o</sup>	214,7 $\pm$ 2,8* <sup>o</sup>	278,6 $\pm$ 2,9* <sup>o</sup>
Контрольная группа (n=31)			
РЖ	29,9 $\pm$ 1,0*	32,4 $\pm$ 1,2*	25,6 $\pm$ 0,23
ДЖ	95,6 $\pm$ 1,5*	72,5 $\pm$ 1,3*	60,3 $\pm$ 1,4*
Группа здоровых доноров (n=32)			
РЖ	23,2 $\pm$ 2,7		
ДЖ	108,1 $\pm$ 2,5		

Примечание: \* -статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ ), <sup>o</sup> - статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

В ротовой жидкости концентрация ИЛ-1 $\beta$  в основной группе по сравнению с контрольной группой повышалась в 1 триместре в 3,2 раза ( $p < 0,05$ ), во 2 триместре в 4,8 раза ( $p < 0,05$ ), в 3 триместре в 9,1 раз ( $p < 0,05$ ). В десневой жидкости аналогичное различие составило в 1 триместре 43,7% ( $p < 0,05$ ), во 2 триместре кратность повышения была в 2,96 раза ( $p < 0,05$ ), в 3 триместре в 4,6 раз ( $p < 0,05$ ). Высокая продукция ИЛ-1 $\beta$  в полости рта при ХГП, усиливающаяся к 3 триместру, способствовала привлечению в слизистую оболочку циркулирующих Т-лимфоцитов и активации клеточных иммунных реакций. При беременности активация клеточно-опосредованных адаптивных реакций при развитии инфекционного воспаления является нежелательной. В связи с этим, при ХГП легкой и средней степени тяжести более выраженное повышение ИЛ-1 $\beta$  в ротовой жидкости по сравнению с десневой, ве-

роятно, происходило не за счет системных механизмов (лейкоцитов периферической крови), а за счет усиления продукции провоспалительного медиатора клетками эпителия слизистой оболочки полости рта.

Содержание ИЛ-6 в ротовой и десневой жидкости у пациенток клинических групп в динамике беременности отражено в таблице 4.8.

**Таблица 4.8** – Содержание ИЛ-6 (пг/мл) в ротовой жидкости (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у пациенток клинических групп в динамике беременности

Биологическая жидкость	Триместр беременности		
	1 (8-12 нед.)	2 (13-27 нед.)	3 (28-40 нед.)
Основная группа (n=63)			
РЖ	6,7±0,7* <sup>o</sup>	11,4±0,9* <sup>o</sup>	18,7±1,4* <sup>o</sup>
ДЖ	7,5±0,5* <sup>o</sup>	20,7±1,4* <sup>o</sup>	27,8±1,5* <sup>o</sup>
Контрольная группа (n=31)			
РЖ	1,92±0,5*	2,86±0,6*	3,05±0,08*
ДЖ	2,31±0,3	5,46±0,4*	8,23±0,7*
Группа здоровых доноров (n=32)			
РЖ	0,89±0,06		
ДЖ	2,45±0,2		

Примечание: \* -статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ ), <sup>o</sup> - статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

В ротовой жидкости концентрация ИЛ-6 в основной группе по сравнению с контрольной группой повышалась в 1 триместре в 3,5 раза ( $p < 0,05$ ), во 2 триместре в 3,9 раз ( $p < 0,05$ ), в 3 триместре в 6,1 раза ( $p < 0,05$ ). В десневой жидкости кратность повышения ИЛ-6 в 1 триместре составила 3,3 раза ( $p < 0,05$ ), во 2 триместре 3,8 раза ( $p < 0,05$ ), в 3 триместре 3,4 раза ( $p < 0,05$ ). Кратность повышения ИЛ-6 в ротовой и десневой жидкости в 1 и 2 триместрах была сходной. Следовательно, основным поставщиком ИЛ-6 являлись лейкоциты десневой жидкости. В 3 триместре кратность повышения ИЛ-6 в ротовой жидкости превышала изменение концентрации медиатора в десневой жидкости. Таким образом, усиление деструктивных процессов в пародонте

донте в 3 триместре беременности у женщин при ХГП, повышение проницаемости микрососудов для клеток крови, открывало дополнительные возможности для секреции ИЛ-6 и активации гуморального иммунитета.

Поскольку остеопротегерин и RANKL относятся к остеотропным медиаторам семейства ФНО- $\alpha$ , то данный цитокин может выполнять связующую роль обеспечения сопряжения между воспалительными и деструктивными процессами в полости рта. Содержание ФНО- $\alpha$  в ротовой и десневой жидкости у пациенток клинических групп в динамике беременности представлено в таблице 4.9.

**Таблица 4.9** – Содержание ФНО- $\alpha$  (пг/мл) в ротовой жидкости (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у пациенток клинических групп в динамике беременности

Биологическая жидкость	Триместр беременности		
	1 (8-12 нед.)	2 (13-27 нед.)	3 (28-40 нед.)
Основная группа (n=63)			
РЖ	39,6 $\pm$ 5,1	43,2 $\pm$ 6,4 <sup>°</sup>	100,3 $\pm$ 2,1 <sup>*°</sup>
ДЖ	50,2 $\pm$ 3,7 <sup>°</sup>	79,4 $\pm$ 5,0 <sup>*°</sup>	123,8 $\pm$ 4,6 <sup>*°</sup>
Контрольная группа (n=31)			
РЖ	26,7 $\pm$ 1,4 <sup>*</sup>	27,1 $\pm$ 1,2 <sup>*</sup>	31,3 $\pm$ 1,7
ДЖ	13,8 $\pm$ 0,5 <sup>*</sup>	16,4 $\pm$ 0,9 <sup>*</sup>	7,3 $\pm$ 0,7 <sup>*</sup>
Группа здоровых доноров (n=32)			
РЖ	33,4 $\pm$ 2,6		
ДЖ	48,1 $\pm$ 2,3		

Примечание: \* -статистически значимые различия со здоровыми донорами (p<0,05), ° - статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

В ротовой жидкости концентрация ФНО- $\alpha$  в основной группе по сравнению с контрольной группой повышалась в 1 триместре на 48% (p<0,05), во 2 триместре на 59% (p<0,05), в 3 триместре в 3,2 раза (p<0,05). В десневой жидкости кратность повышения ФНО- $\alpha$  в 1 триместре составила 3,6 раза (p<0,05), во 2 триместре 4,8 раза (p<0,05), в 3 триместре 16,9 раза (p<0,05). Таким образом, преимущественно повышение концентрации ФНО- $\alpha$  про-

изошло в десневой жидкости и, вероятно, за счет усиленной продукции нейтрофилами. ФНО- $\alpha$  способствует активации Т-клеточного иммунного ответа, что нежелательно для организма беременных. Таким образом, за активацию клеточно-опосредованных адаптивных реакций в десневой жидкости, прямо контактирующей с содержимым пародонтальных карманов, у беременных при ХГП отвечает возросший по уровню ФНО- $\alpha$ , а в ротовой жидкости, диффузно распределенной по полости рта, – ИЛ-1 $\beta$ .

ИФН- $\gamma$ , как и ФНО- $\alpha$ , относится к цитокинам Th1-типа и обладают противовоспалительной направленностью. Содержание ИФН- $\gamma$  в ротовой жидкости и десневой жидкости у пациенток клинических групп в динамике беременности представлено в таблице 4.10.

**Таблица 4.10** – Содержание ИФН- (пг/мл) в ротовой жидкости (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у пациенток клинических групп в динамике беременности

Биологическая жидкость	Триместр беременности		
	1 (8-12 нед.)	2 (13-27 нед.)	3 (28-40 нед.)
Основная группа (n=63)			
РЖ	18,7 $\pm$ 1,1*	19,4 $\pm$ 1,4*	22,9 $\pm$ 1,3
ДЖ	26,7 $\pm$ 1,2*	15,2 $\pm$ 1,7 <sup>o</sup>	9,6 $\pm$ 0,9* <sup>o</sup>
Контрольная группа (n=31)			
РЖ	20,5 $\pm$ 1,7	19,2 $\pm$ 1,2	21,1 $\pm$ 2,3
ДЖ	25,6 $\pm$ 1,4*	20,3 $\pm$ 1,5	17,2 $\pm$ 1,0
Группа здоровых доноров (n=32)			
РЖ	23,8 $\pm$ 1,5		
ДЖ	15,4 $\pm$ 0,9		

Примечание: \* - достоверные различия по сравнению со здоровыми донорами при  $p < 0,05$ , <sup>o</sup> - достоверные различия в контрольной группе по сравнению с 1 триместром при  $p < 0,05$ , " - достоверные различия в контрольной группе по сравнению со 2 триместром при  $p < 0,05$ .

В ротовой жидкости концентрация ИФН- $\gamma$  в основной группе по сравнению с контрольной группой в течение всей беременности не различалась. В десневой жидкости в основной группе по сравнению с контрольной группой

пой во 2 триместре изучаемый показатель снижался на 25% ( $p < 0,05$ ), в 3 триместре на 44% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, противовоспалительный потенциал ИФН- $\gamma$  у беременных при ХГП в биологических средах полости рта не реализован.

Величины концентрации цитокинов в биологических средах ротовой полости у беременных с ХГП легкой и средней степени тяжести в 1, 2 и 3 триместры в основной группе представлены в таблицах 4.11-4.13.

**Таблица 4.11** – Концентрация цитокинов ( $M \pm m$ ) в биологических средах ротовой полости у беременных с ХГП легкой (ХГП ЛСТ) и средней степени тяжести (ХГП ССТ) в 1 триместр

Вещество	Ротовая жидкость		Десневая жидкость	
	ХГП ЛСТ (n=29)	ХГП ССТ (n=34)	ХГП ЛСТ (n=29)	ХГП ССТ (n=34)
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	85,2 $\pm$ 2,4	99,3 $\pm$ 3,6*	124,1 $\pm$ 2,5	149,3 $\pm$ 3,7*
ИЛ-6, пг/мл	6,2 $\pm$ 0,5	7,4 $\pm$ 0,4	6,7 $\pm$ 0,3	8,2 $\pm$ 0,7*
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	36,5 $\pm$ 1,9	46,8 $\pm$ 2,2*	38,7 $\pm$ 2,5	54,5 $\pm$ 2,7*
ИФН- $\gamma$ , пг/мл	19,4 $\pm$ 1,7	18,6 $\pm$ 1,5	29,8 $\pm$ 1,9	26,3 $\pm$ 1,4

Примечание: РЖ – ротовая жидкость, ДЖ – десневая жидкость. \* - достоверные отличия у пациенток с ХГП ССТ по сравнению с ХП ЛСТ.

**Таблица 4.12** – Концентрация цитокинов ( $M \pm m$ ) в биологических средах ротовой полости у беременных с ХГП легкой (ХГП ЛСТ) и средней степени тяжести (ХГП ССТ) во 2 триместр

Вещество	Ротовая жидкость		Десневая жидкость	
	ХГП ЛСТ (n=29)	ХГП ССТ (n=34)	ХГП ЛСТ (n=29)	ХГП ССТ (n=34)
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	143,6 $\pm$ 3,9	168,9 $\pm$ 2,8*	172,4 $\pm$ 4,2	223,7 $\pm$ 4,5*
ИЛ-6, пг/мл	8,7 $\pm$ 0,4	12,8 $\pm$ 0,5*	15,6 $\pm$ 0,3	23,5 $\pm$ 0,6*
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	39,4 $\pm$ 1,2	57,2 $\pm$ 1,8*	67,3 $\pm$ 3,2	86,7 $\pm$ 2,9*
ИФН- $\gamma$ , пг/мл	20,8 $\pm$ 0,8	16,2 $\pm$ 0,7*	17,6 $\pm$ 0,5	13,2 $\pm$ 0,6*

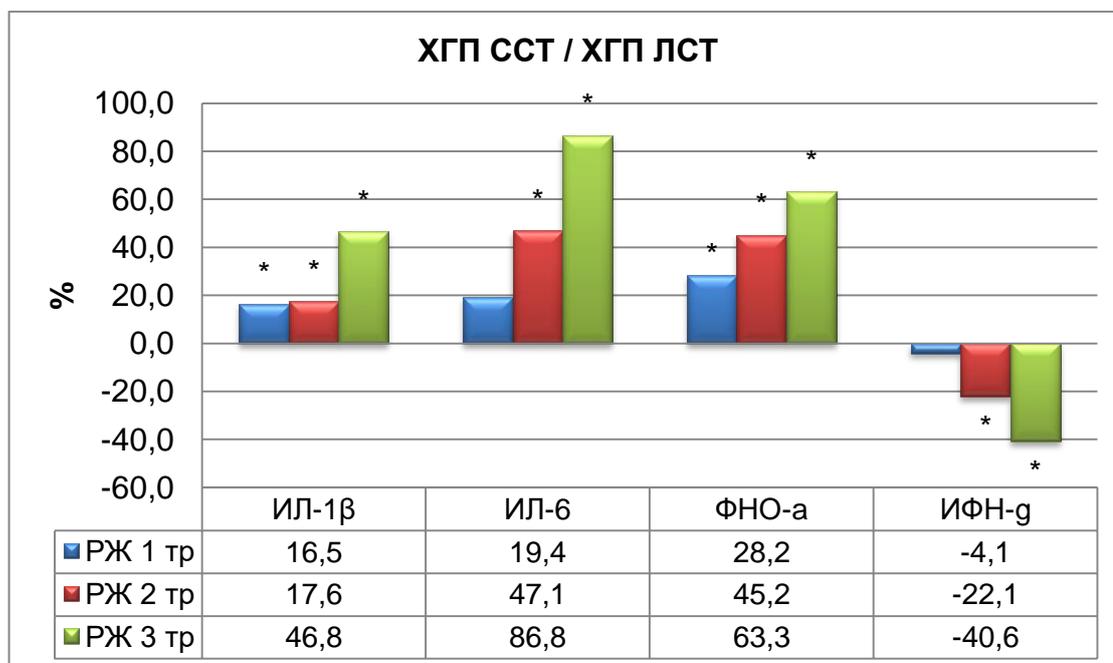
Примечание: РЖ – ротовая жидкость, ДЖ – десневая жидкость. \* - достоверные отличия у пациенток с ХГП ССТ по сравнению с ХП ЛСТ.

**Таблица 4.13** – Концентрация цитокинов ( $M \pm m$ ) в биологических средах ротовой полости у беременных с ХГП легкой (ХГП ЛСТ) и средней степени тяжести (ХГП ССТ) в 3 триместр

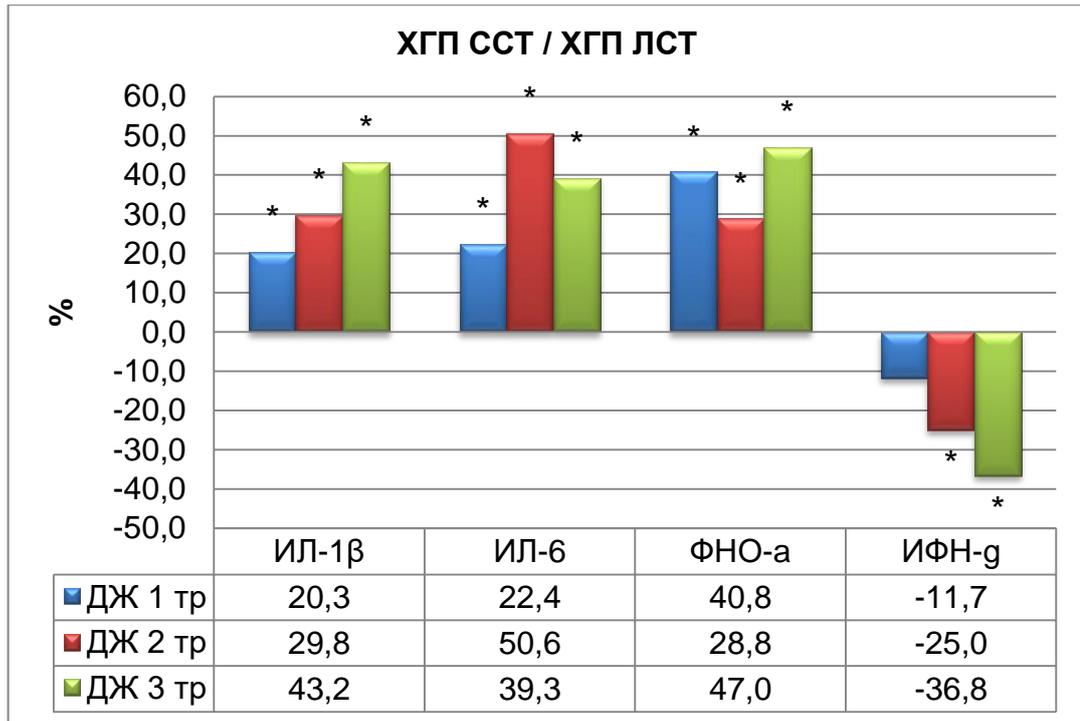
Вещество	Ротовая жидкость		Десневая жидкость	
	ХГП ЛСТ (n=29)	ХГП ССТ (n=34)	ХГП ЛСТ (n=29)	ХГП ССТ (n=34)
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	165,9 $\pm$ 3,3	243,5 $\pm$ 4,6*	202,3 $\pm$ 3,7	289,6 $\pm$ 4,0*
ИЛ-6, пг/мл	13,6 $\pm$ 0,5	25,4 $\pm$ 0,7*	22,4 $\pm$ 0,8	31,2 $\pm$ 1,1*
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	68,4 $\pm$ 2,8	111,7 $\pm$ 2,3*	98,7 $\pm$ 1,8	145,1 $\pm$ 2,7*
ИФН- $\gamma$ , пг/мл	25,6 $\pm$ 0,7	15,2 $\pm$ 0,4*	13,6 $\pm$ 0,6	8,6 $\pm$ 0,4*

Примечание: РЖ – ротовая жидкость, ДЖ – десневая жидкость. \* - достоверные отличия у пациенток с ХГП ССТ по сравнению с ХП ЛСТ.

Сравнительный анализ показателей у пациенток при средней и легкой степени тяжести ХГП выявил сопоставимое повышение изучаемых провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , а также снижение уровня ИФН- $\gamma$  в ротовой (рисунок 4.11) и десневой (рисунок 4.12) жидкостях. При средней степени тяжести ХГП в отличие от легкой степени тяжести изучаемого заболевания провоспалительный цитокиновый потенциал в биологических средах полости рта повышался, а противовоспалительный – снижался.



**Рисунок 4.11** – Отличие цитокинового профиля ротовой жидкости у пациенток основной группы с различной степенью тяжести ХГП. \* - достоверные различия при  $p < 0,05$



**Рисунок 4.12** – Отличие цитокинового профиля ротовой жидкости у пациенток основной группы с различной степенью тяжести ХГП. \* - достоверные различия при  $p < 0,05$

Особенности секреции остеотропных и воспалительных медиаторов у беременных могут быть обусловлены изменением гомеостаза витамина D. Витамин D усиливает экспрессию sRANKL как на остеобластах, так и на остеокластах, одновременно стимулируя две альтернативные составляющие – остеобластогенеза и остеокластогенеза. При действии активной формы витамина D экспрессия остеопротегерина усиливается, ограничивая остеокластогенез. При дефиците витамина D остеопротегерин снижается, sRANKL в должной мере не связывается, активно образуется комплекс RANK- RANKL на остеокластах, активируется процесс резорбции кости. При воспалительных заболеваниях пародонта процесс остеорезорбции тесно связан с воспалением. В работе Adams J.S. с соавт. (2009) было убедительно доказано, что витамин D кроме остеотропного действия выполняет функцию иммуномодулятора, изменяя активность противовоспалительных медиаторов. Для уточнения роли витамина D у беременных при развитии ХГП легкой и средней

степени тяжести во 2 триместре изучали концентрацию антимикробных и остеотропных медиаторов в зависимости от наличия или отсутствия дефицита витамина D (таблица 4.14).

**Таблица 4.14** – Концентрация антимикробного пептида кателицидина LL37 и остеотропных медиаторов ( $M \pm m$ ) в ротовой жидкости у беременных с ХГП легкой и средней степени тяжести во 2 триместре в зависимости от наличия или отсутствия дефицита витамина D

Вещество	Ротовая жидкость		По всей основной группе во 2 триместре
	Дефицит витамина D	Нет дефицита	
Кателицидин LL37, мкг/мл	87,6±2,4*	33,4±1,5	65,3±3,8
Остеопротегерин, пг/мл	79,4±3,5*	101,5±1,8	90,6±1,4
sRANKL, пг/мл	3,9±0,4	2,5±0,3	3,5±0,2
sRANKL/OPG	0,031±0,008	0,025±0,002	0,039±0,001

Примечание: \* - достоверные отличия между подгруппами

У беременных пациенток, с ХГП легкой и средней степени тяжести, на фоне дефицита витамина D содержание остеопротегерина в ротовой жидкости было достоверно ниже (79,4±3,5 пг/мл против 101,5±1,8 пг/мл) на 22% ( $p < 0,001$ ), что можно рассматривать как механизм, обеспечивающий усиление остеорезорбции альвеолярных отростков челюстей (Цымбалов О.В., 2014). Содержание sRANKL в ротовой жидкости у пациенток на фоне дефицита витамина D характеризовалось отсутствием различий от аналогичного показателя при нормальном содержании витамина.

Дефицит витамина D может сказаться на антимикробном потенциале биологических сред ротовой полости. В терапевтической дозе витамин D–1,25(OH)<sub>2</sub> способен стимулировать как тканевые макрофаги, так и моноциты к секреции антимикробных пептидов, таких как дефензины и кателицидин LL37 (Adams J.S. et al., 2009). Для проверки данной гипотезы у беременных было изучено содержание кателицидина LL37 в смешанной слюне в зависимости от содержания витамина D в крови (таблица 4.14). В основной группе

во 2 триместре беременности при нормальном содержании витамина D концентрация кателицидина LL37 составила  $33,4 \pm 1,5$  мкг/мл, а при дефиците витамина D повышалась до  $87,6 \pm 2,4$  мкг/мл. Очевидно, при формировании дефицита витамина D антимикробный потенциал полости рта снижался, что приводило к недостаточности врожденных защитных механизмов против пародонтопатогенных микробов. Дальнейшее состояние дефицита витамина D и развитие воспалительных заболеваний пародонта через прямой механизм стимуляции моноцитов и макрофагов продуктами жизнедеятельности бактерий сопровождалось усиленной секрецией антимикробного пептида кателицидина LL37 с мощным антибиотическим эффектом.

Таким образом, при дефиците витамина D у беременных активируются механизмы, усиливающие остеорезорбцию альвеолярной кости, изменяется активность врожденных антимикробных механизмов в полости рта, что способствовало развитию воспалительных заболеваний пародонта в течение гестационного периода. Доказанное остеопротективное и противовоспалительное действие витамина D может играть защитную роль от пародонтогенных штаммов микроорганизмов в полости рта.

Таким образом, наличие ХГП легкой и средней степени тяжести в течение гестационного периода приводит к изменению секреции остеотропных медиаторов, сдерживающих остеорезорбцию альвеолярных отростков челюстей. Для беременных при ХГП легкой и средней степени тяжести по сравнению со здоровыми донорами и женщинами с физиологически протекающей беременностью и отсутствием стоматологической патологии, характерно резкое повышение содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в ротовой и десневой жидкости при одновременном снижении содержания ИФН- $\gamma$ . Дисбаланс остеорегуляторного и цитокинового профиля ротовой и десневой жидкости с приоритетным изменением остеомедиаторов, активирующих остеорезорбцию, и накоплением провоспалительных цитокинов у беременных при ХГП средней степени тяжести начинает формироваться во 2 триместре беременности и прогрессирует к 3 триместру гестационного периода.

## ГЛАВА 5

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многочисленных отечественных и зарубежных исследований свидетельствуют о том, что у беременных на фоне воспалительных процессов в тканях пародонта значительно повышается риск не только прогрессирующего течения стоматологических заболеваний, но и неблагоприятных системных последствий организма матери и состояния здоровья плода. Наличие ХГП, гингивита в течении беременности сопряжено с повышением риска развития синдрома задержки роста плода, преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела, развития преэклампсии, повышения материнской смертности (Ide M. et al., 2013, Soucy-Giguère L. et al., 2016, Tellapragada C. et al., 2016, Lohana M.H. et al., 2017, Windt D. et al., 2018). Об этом также свидетельствуют крупные рандомизированные исследования, проведенные в странах Америки и Европы (Ide M. et al., 2013), Канаде (Soucy-Giguère L. et al., 2016), Индии (Tellapragada C. et al., 2016), Нидерландах (Windt D. et al., 2018). Несмотря на доказанный факт, что воспалительные заболевания пародонта сказываются на течении беременности и имеют последствия для плода, по результатам опроса беременных у исследователей не сложилось впечатления, что пациентки осознавали важность стоматологических осмотров в гестационный период и соблюдения гигиенических и профилактических мероприятий, предотвращающих воспалительные заболевания полости рта (Lohana M.H. et al., 2017). В этиологических и патогенетических аспектах в стоматологии важным является изучить связь между воспалительными и остеотропными медиаторами, поиск адекватных маркеров остеорезорбтивных процессов в полости рта при ХГП различной степени тяжести (Горбунова И.Л. с соавт., 2014). Беременность как период, отличающийся гормональными перестройками, изменением кальциево-фосфорного обмена, активным костеобразованием плода, может внести коррективы в ин-

тенсивность воспалительного ответа и дифференциальную активацию иммунных путей при ХГП.

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования явилась клинико-диагностическая и патогенетическая оценка значимости изменений воспалительных и остеотропных цитокиновых факторов биологических жидкостей полости рта при развитии и течении ХГП у беременных.

В работе наблюдали 94 беременные: основной группы (n=63) с ХГП легкой и средней степени тяжести, контрольной группы (n=31) с отсутствием стоматологической патологии и физиологическим течением беременности, а также 32 небеременные женщины в возрасте от 18 до 35 лет без стоматологической патологии.

На начальном этапе исследования проводили сравнительный анализ активности ферментов ЛДГ, АСТ, АЛТ и ЩФ в биологических жидкостях полости рта у беременных без стоматологической патологии и осложнений гестационного периода в контрольной группе, у беременных пациенток на фоне ХГП легкой и средней степени тяжести (основная группа) и у здоровых доноров женского пола сходного возраста.

В контрольной группе при физиологическом течении беременности и отсутствии стоматологической патологии по сравнению со здоровыми донорами было выявлено повышение концентрации ЛДГ в ротовой жидкости во 2 триместре (на 11,8%,  $p<0,05$ ), а в десневой жидкости во 2 (на 5,8%,  $p<0,05$ ) и 3 (на 7,6%,  $p<0,05$ ) триместрах гестационного периода. У женщин контрольной группы в ротовой и десневой жидкости в динамике беременности активность ЛДГ изменялась незначительно. В основной группе при ХГП по сравнению с контрольной группой в ротовой жидкости в 1, 2 и 3 триместры беременности имело место статистически значимое повышение активности ЛДГ на 19% ( $p<0,05$ ), 46% ( $p<0,05$ ) и 60% ( $p<0,05$ ). В десневой жидкости у пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой повышение ЛДГ было менее выражено, чем в ротовой жидкости и в 1 триместре отсутствовало. Накопление молочной кислоты в биологических жидкостях по-

лости рта ведет к смещению рН, повышается при воспалительных заболеваниях пародонта и связано с усилением анаэробного гликолиза и зависит от степени тяжести ХГП (Василиадис Р.А. с соавт., 2014). Неблагоприятное смещение рН в кислую сторону ввиду повышения активности ЛДГ и накопления молочной кислоты имело место при беременности без стоматологической патологии и значительно усиливалось у пациенток при ХГП.

Активность ферментов АСТ и АЛТ, отражающих активность цитолиза, в ротовой и десневой жидкости на протяжении всей беременности в контрольной группе не отличалась от аналогичных показателей у здоровых доноров ( $p > 0,05$ ), тренд динамики по мере наблюдения в гестационном периоде отсутствовал. В основной группе активность цитолитических ферментов АСТ и АЛТ в ротовой жидкости у женщин было повышено ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой с умеренной выраженностью во втором и третьем семестре, что свидетельствовало о повышении распада клеток и о деструктивных процессах при ХГП.

У беременных контрольной группы по сравнению со здоровыми донорами активность ЩФ в 3 триместре в ротовой жидкости возрастала на 55,7% ( $p < 0,05$ ), а в десневой жидкости на 48,8% ( $p < 0,05$ ). В динамике беременности наблюдалась устойчивая тенденция к усилению активности ЩФ в биологических средах полости рта. Прирост активности ЩФ в ротовой и десневой жидкости у беременных без стоматологической патологии в 3 триместре, очевидно, был вызван физиологическими причинами ввиду усиления костеобразования у плода.

У пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой в ротовой жидкости в 1, 2 и 3 триместры беременности повышение активности ЩФ составило 61% ( $p < 0,05$ ), 103% ( $p < 0,05$ ) и 159% ( $p < 0,05$ ). При ХГП в ротовой и десневой жидкости активность кислой и щелочной фосфатаз возрастает, причем, при воспалении в основном усиливается активность кислой фосфатазы, а при остеодеструктивных процессах – щелочной фосфатазы. Щелочная фосфатаза накапливается в костной ткани в остеобластах (Быков

И.М. с соавт., 2018; Nameedfathima K. et al., 2018). Повышение активности ЩФ у беременных при ХГП легкой и средней степени тяжести было следствием активации остеодеструктивных процессов с повышением остеокластического потенциала.

Остеопротегерин, связываясь с растворимыми рецепторами sRANKL на остеокластах, ограничивает остеорезорбтивные процессы. Чем ниже содержание ОПГ, тем менее сдерживаются остеорезорбтивные процессы и выше активность остеокластов в костной ткани (Lerner U.H. et al., 2006). В контрольной группе содержание остеопротегерина в сыворотке крови в динамике беременности возрастало с высоким градиентом, что сопровождалось статистически значимым повышением уровня маркера во 2 триместре на 39% ( $p < 0,05$ ), в 3 триместре на 49% ( $p < 0,05$ ) по сравнению со здоровыми донорами. Во 2 и 3 триместрах беременности содержание остеопротегерина в сыворотке крови у беременных контрольной группы по сравнению с 1 триместром повышалось, соответственно, на 25,5% ( $p < 0,05$ ) и 34% ( $p < 0,05$ ). Повышение концентрации ОПГ в сыворотке крови при беременности было установлено и в других продольных (Uemura H. et al., 2002, Naylor K.E. et al., 2003, Essley B. et al., 2011) и поперечных исследованиях (Hong J.S. et al., 2005).

Изменение sRANKL в сыворотке крови у женщин контрольной группы в динамике беременности было альтернативным изменению остеопротегерина. К 3 триместру содержание sRANKL в сыворотке крови по сравнению со здоровыми донорами снижалось. Процент снижения sRANKL в сыворотке крови у женщин контрольной группы в 3 триместре по сравнению с аналогичным показателем у здоровых доноров составил 13% ( $p < 0,05$ ). Однако, достоверных различий между уровнем sRANKL в разные триместры беременности не наблюдалось. Аналогичный факт был установлен и в работе Schock H. et al. (2016).

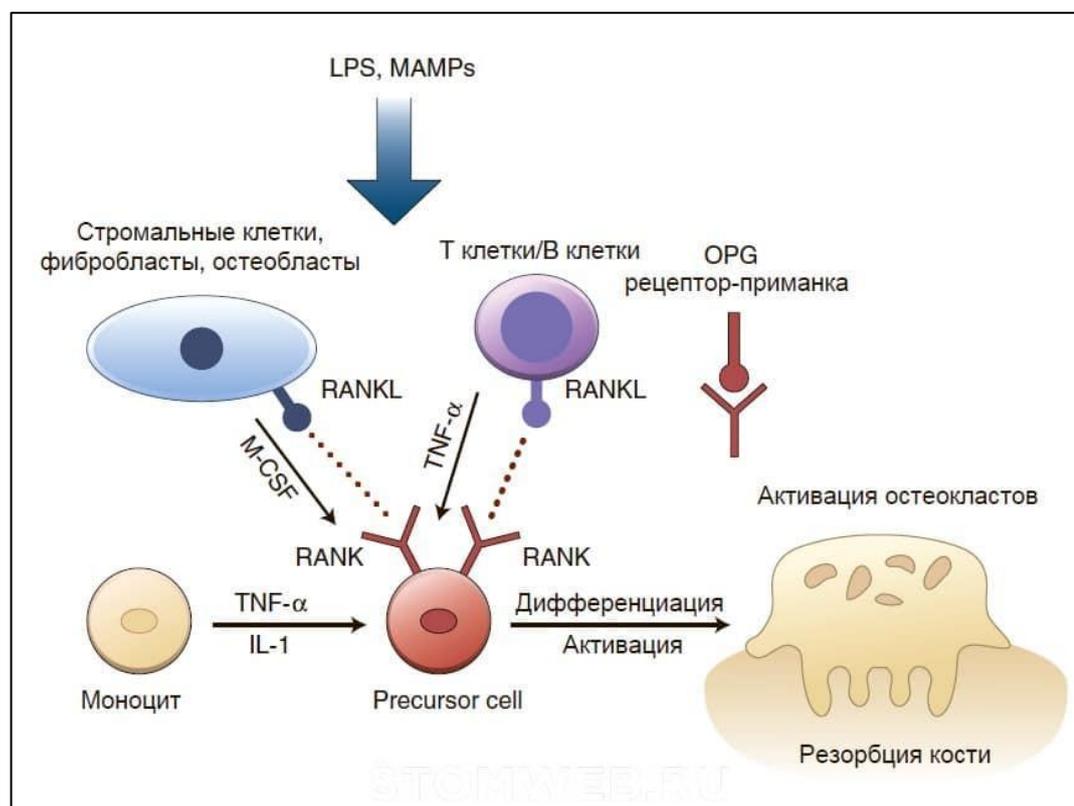
В работе Tenta R. et al. (2013) выявлена прямая корреляция длины ребенка и его веса при рождении с концентрацией sRANKL в крови матери

при беременности, но не с концентрацией ОПГ (Tenta R. et al., 2013). В связи с данным обстоятельством изменение концентрации остеотропных медиаторов в крови у беременных может быть связано с костеобразованием у ребенка.

В основной группе у беременных пациенток при ХГП легкой и средней степени тяжести, начиная со 2 триместра, содержание ОПГ в крови было ниже по сравнению с контрольной группой на 22% ( $p < 0,05$ ), а в 3 триместре на 38% ( $p < 0,05$ ). У пациенток основной группы содержание sRANKL в динамике гестационного процесса повышалось, что способствовало усилению транскрипционной активности остеокластов, а в контрольной группе снижалось, что отражало ограничение потери костной ткани, связанной с беременностью.

В настоящее время патогенез развития пародонтита, включая воспалительный компонент, изменение метаболизма костной ткани, рассматривают с позиций остеоиммунологии (Arron J.R. et al., 2000). В нормальных физиологических условиях целостность костной ткани зависит от равновесия между резорбцией кости остеокластами и образованием кости остеобластами, создания стабильных условий для гомеостаза костной ткани (Teitelbaum L. et al., 2000, Boyle W.J. et al., 2003). Основным регулятивным механизмом активности остеокластов являются остеотропные медиаторы семейства ФНО- $\alpha$  - лиганды рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B (RANKL), сами рецепторы RANKL, которые синтезируются остеокластами и способствует остеорезорбции (Teitelbaum S.L. et al., 2000). Связывание RANK-лиганда с RANK-рецептором сопровождается слиянием нескольких клеток-предшественников в один зрелый многоядерный остеокласт, который начинает разрушать костную ткань (Lerner U.H. et al., 2006) (рисунок 5.1). Остеопротегерин получил название «защитника кости», поскольку защищает костную ткань от чрезмерной резорбции (Hassan S. et al., 2015). ОПГ продуцируют остеобласты, эндотелиальные клетки, фибробласты, сосудистые и гладкомышечные клетки (Kobayashi-Sakamoto M. et al., 2004). Когда концен-

трация ОПГ высокая, он связывается с RANKL, ингибируя взаимодействие RANKL-RANK, тем самым подавляя терминальную стадию остеокластической дифференциации и активации, блокируя остеокластогенез. ОПГ индуцирует также апоптоз зрелых остеокластов (Kearns A.E. et al., 2008).



**Рисунок 5.1** – Интеграция провоспалительных и остеотропных медиаторов при резорбции кости (по Lerner U.H. et al., 2006)

Остеопротегерин получил название «защитника кости», поскольку защищает костную ткань от чрезмерной резорбции (Hassan S. et al., 2015). ОПГ продуцируют остеобласты, эндотелиальные клетки, фибробласты, сосудистые и гладкомышечные клетки (Kobayashi-Sakamoto M. et al., 2004). Когда концентрация ОПГ высокая, он связывается с RANKL, ингибируя взаимодействие RANKL-RANK, тем самым подавляя терминальную стадию остеокластической дифференциации и активации, блокируя остеокластогенез. ОПГ индуцирует также апоптоз зрелых остеокластов (Kearns A.E. et al., 2008). Напротив, во время воспалительного ответа воспалительные медиато-

ры усиливают экспрессию RANKL на поверхности надкостничных остеобластов. RANKL становится доступным для связывания с рецептором RANK на предшественниках остеокластов, сдвигая баланс в сторону активации остеокластов и резорбции кости (Hassan S. et al., 2015).

В научной литературе имеется множество фактов, свидетельствующих о том, что разрушение альвеолярной кости связано с дисбалансом системы RANKL и ОПГ (Bartold P.M. et al., 2010). Исследования показали, что при заболеваниях пародонта экспрессия ОПГ усиливается, а экспрессия RANKL увеличивается (Ozсaka O. et al., 2010). В исследовании Bostanci et al. (2007) доказано, что экспрессия генов RANKL и OPG дифференциально регулируется в десневой ткани в зависимости от периодонтального заболевания, а увеличение коэффициента экспрессии RANKL/OPG может сопровождать развитие пародонтита. В другой серии исследований ОПГ определяли в десневой и ротовой жидкости (Bostanci et al., 2007a). Buduneli N. et al. (2009) дали оценку влияния пародонтологического лечения на уровень растворимого RANKL и ОПГ у пациентов с ХГП. Авторы сообщили, что концентрация ОПГ в десневой жидкости снижалась при терапии ХГП, а динамика содержания RANKL была невыраженной.

Таким образом, компенсаторное изменение остеотропных медиаторов в крови у беременных, направленное на предотвращение остеорезорбтивных процессов в организме матери, при ХГП легкой и средней степени тяжести сопровождалось неблагоприятными изменениями в динамике гестационного периода. Снижение ОПГ в крови и повышение концентрации RANKL у пациенток основное группы свидетельствовало об активации процессов остеорезорбции.

В ротовой жидкости в основной группе в 1 триместре наблюдалось незначительное повышение ОПГ при развитии ХГП легкой и средней степени тяжести, которое можно рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на ограничение деструктивных процессов в полости рта. Во 2 триместре динамика содержания ОПГ в ротовой жидкости в основной и кон-

трольной группах была разнонаправленной. Если в основной группе уровень ОПГ в смешанной слюне ко 2 и 3 триместрам планомерно снижался, то в контрольной группе повышался. Во 2 триместре различие концентрации ОПГ в основной группе по сравнению с контрольной составляло -11% ( $p < 0,05$ ), а в 3 триместре -38% ( $72,1 \pm 1,9$  пг/мл против  $115,6 \pm 1,4$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). Таким образом, если динамику ОПГ в контрольной группе можно рассматривать как защитную реакцию, направленную на ограничение активности остеокластов в костной ткани, то в основной группе – снижение ОПГ в ротовой жидкости являлось звеном патогенеза ХГП и его утяжеления. Поскольку в основной группе в динамике беременности планомерно повышалось количество растворимых рецепторов активатора нуклеации каппа В лиганд (sRANKL) (в 1 триместре  $3,0 \pm 0,1$  пг/мл, во 2 триместре  $3,5 \pm 0,2$  пг/мл, в 3 триместре  $3,9 \pm 0,4$  пг/мл), то снижение концентрации ОПГ при этом можно расценивать как следствие активного расходывания медиатора для связывания с лигандом sRANKL. Соотношение RANKL/OPG в лиганд-рецепторной системе гомеостаза костной ткани в динамике беременности повышалось от  $0,034 \pm 0,004$  до  $0,054 \pm 0,002$ , что свидетельствовало о повышении активности остеокластов в костной ткани у беременных при ХГП.

У женщин контрольной группы по сравнению со здоровыми донорами в ротовой жидкости в 1 и 2 триместрах беременности содержание ИЛ-1 $\beta$  было повышено с отсутствием различий в 3 триместре, а в десневой жидкости во все три триместра было ниже. В основной группе по сравнению с контрольной группой в ротовой жидкости концентрация ИЛ-1 $\beta$  в повышалась в 1 триместре в 3,2 раза ( $p < 0,05$ ), во 2 триместре в 4,8 раза ( $p < 0,05$ ), в 3 триместре в 9,1 раз ( $p < 0,05$ ). В десневой жидкости повышение концентрации изучаемого медиатора составило в 1 триместре 43,7% ( $p < 0,05$ ), во 2 триместре кратность повышения была 2,96 раза ( $p < 0,05$ ), в 3 триместре 4,6 раз ( $p < 0,05$ ). Высокая продукция ИЛ-1 $\beta$  в полости рта при ХГП, усиливающаяся к 3 триместру, способствовала привлечению в слизистую оболочку циркулирующих Т-лимфоцитов и активации клеточных иммунных реакций (Slot-

wińska S.M. et al., 2012). При беременности активация клеточно-опосредованных адаптивных реакций при развитии инфекционного воспаления является нежелательной. В связи с этим, при ХГП легкой и средней степени тяжести более выраженное повышение ИЛ-1 $\beta$  в ротовой жидкости по сравнению с десневой, вероятно, происходило не за счет системных механизмов (лейкоцитов периферической крови), а за счет усиления продукции провоспалительного медиатора клетками эпителия слизистой оболочки полости рта.

ИЛ-6 отвечает за активацию гуморального иммунитета (Гайворонская Т.В. с соавт., 2014; Alessandri R. et al., 2013). Концентрация ИЛ-6 в ротовой и десневой жидкости у женщин контрольной группы последовательно возрастала в течение гестационного периода. В десневой жидкости у женщин контрольной группы прирост ИЛ-6 во 2 и 3 триместрах по сравнению с предыдущими периодами наблюдения был более выраженным. В основной группе кратность повышения ИЛ-6 в ротовой и десневой жидкости в 1 и 2 триместрах была сходной. Следовательно, основным поставщиком ИЛ-6 являлись лейкоциты десневой жидкости. При ХГП легкой и средней степени тяжести в 3 триместре кратность повышения ИЛ-6 в ротовой жидкости превышала изменение концентрации медиатора в десневой жидкости. Таким образом, усиление деструктивных процессов в пародонте в 3 триместре беременности у женщин при ХГП, повышение проницаемости микрососудов для клеток крови, открывало дополнительные возможности для секреции ИЛ-6 и активации гуморального иммунитета.

ФНО- $\alpha$  пептид относится к цитокинам Th1–типа и способствует развитию Т-клеточного иммунного ответа (Колесникова Н.В., 2010а; Sharma A. et al., 2007). В связи с этим, его концентрация в крови при беременности ограничивается за счет многих механизмов. В контрольной группе уже в 1 триместре по сравнению со здоровыми донорами концентрация ФНО- $\alpha$  в ротовой и десневой жидкости была достоверно ниже ( $p < 0,05$ ). Во 2 триместре беременности ФНО- $\alpha$  начинает секретироваться плацентой (Van Gool F. et

al., 2009), что ведет к повышению его системного уровня в крови, а следовательно и в биологических средах ротовой полости. В десневой жидкости во все сроки наблюдения концентрация ФНО- $\alpha$  была достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателем здоровых доноров. В десневой жидкости, напротив, в 3 триместре содержание ФНО- $\alpha$  снижалось на 47,1% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 1 триместром и на 55,5% ( $p < 0,05$ ) по сравнению со 2 триместром. Таким образом, в биологических средах ротовой полости содержание провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  в динамике беременности снижалось с целью ограничения его цитотоксического действия.

В основной группе в ротовой жидкости концентрация ФНО- $\alpha$  по сравнению с контрольной группой повышалась в 1 триместре на 48% ( $p < 0,05$ ), во 2 триместре на 59% ( $p < 0,05$ ), в 3 триместре в 3,2 раза ( $p < 0,05$ ). В десневой жидкости кратность повышения ФНО- $\alpha$  в 1 триместре составила 3,6 раза ( $p < 0,05$ ), во 2 триместре 4,8 раза ( $p < 0,05$ ), в 3 триместре 16,9 раза ( $p < 0,05$ ). Таким образом, преимущественно повышение концентрации ФНО- $\alpha$  произошло в десневой жидкости и, вероятно, за счет усиленной продукции нейтрофилами. ФНО- $\alpha$  способствует активации Т-клеточного иммунного ответа, что нежелательно для организма беременных.

ИФН- $\gamma$  продуцируется Т-лимфоцитами с противовоспалительной направленностью. У женщин контрольной группы в ротовой жидкости содержание ИФН- $\gamma$  во все изучаемые триместры беременности не отличалось от аналогичного показателя у здоровых доноров. В десневой жидкости только в 1 триместре наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) повышение концентрации ИФН- $\gamma$  у женщин контрольной группы по сравнению со здоровыми донорами. Во 2 и 3 триместры различий между группами не наблюдалось. В основной группе в ротовой жидкости концентрация ИФН- $\gamma$  по сравнению с контрольной группой в течение всей беременности не различалась. В десневой жидкости в основной группе по сравнению с контрольной группой во 2 триместре изучаемый показатель снижался на 25% ( $p < 0,05$ ), в 3

триместре на 44% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, противовоспалительный потенциал ИФН- $\gamma$  у беременных при ХГП в биологических средах полости рта не реализован.

Сравнительный анализ показателей у пациенток при средней и легкой степени тяжести ХГП выявил сопоставимое повышение изучаемых провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , а также снижение уровня ИФН- $\gamma$  в ротовой и десневой жидкостях. При средней степени тяжести ХГП в отличие от легкой степени тяжести изучаемого заболевания провоспалительный цитокиновый потенциал в биологических средах полости рта повышался, а противовоспалительный – снижался.

Таким образом, у беременных контрольной группы продукция цитокинов Th1–типа (ИФН- $\gamma$  и ФНО  $\alpha$ ) в биологических жидкостях полости в течение гестационного периода ограничивалась. В то время как цитокины, способствующие активации В-лимфоцитов (ИЛ-6), по содержанию повышались в биологических средах ротовой полости последовательно от 1 к 3 триместру. Активация Т-лимфоцитарной активности за счет продукции ИЛ 1 $\beta$  также ограничивалась. За активацию клеточно-опосредованных адаптивных реакций в десневой жидкости, прямо контактирующей с содержимым пародонтальных карманов, у беременных при ХГП отвечал возросший по уровню ФНО- $\alpha$ , а в ротовой жидкости, диффузно распределенной по полости рта, – ИЛ-1 $\beta$ .

Особенности секреции остеотропных и воспалительных медиаторов у беременных могут быть обусловлены изменением гомеостаза витамина D.

У беременных пациенток, страдающих ХГП легкой и средней степени тяжести, на фоне дефицита витамина D содержание остеопротегерина в ротовой жидкости было достоверно ниже ( $79,4 \pm 3,5$  пг/мл против  $101,5 \pm 1,8$  пг/мл) на 22% ( $p < 0,001$ ), что можно рассматривать как механизм, обеспечивающий усиление остеорезорбции альвеолярных отростков челюстей. Содержание sRANKL в ротовой жидкости у пациенток на фоне дефицита вита-

мина D характеризовалось отсутствием различий от аналогичного показателя при нормальном содержании витамина.

Дефицит витамина D может сказаться на антимикробном потенциале биологических сред ротовой полости. Для проверки данной гипотезы у беременных было изучено содержание кателицидина LL37 в смешанной слюне в зависимости от содержания витамина D в крови. В основной группе во 2 триместре беременности при нормальном содержании витамина D концентрация кателицидина LL37 составила  $33,4 \pm 1,5$  мкг/мл, а при дефиците витамина D повышалась до  $87,6 \pm 2,4$  мкг/мл. Очевидно, при формировании дефицита витамина D антимикробный потенциал полости рта снижался, что приводило к недостаточности врожденных защитных механизмов против пародонтопатогенных микробов. Дальнейшее состояние дефицита витамина D и развитие воспалительных заболеваний пародонта через прямой механизм стимуляции моноцитов и макрофагов продуктами жизнедеятельности бактерий сопровождалось усиленной секрецией антимикробного пептида кателицидина LL37 с мощным антибиотическим эффектом.

Для повышения клинико-диагностической значимости полученных результатов нами был разработан «Способ диагностики степени тяжести хронического генерализованного пародонтита у беременных женщин» (Патент на изобретение № 2677655 Ru). Лечение пародонтита зависит от степени выраженности процесса и индивидуальных особенностей его течения. Дополнительное определение в ротовой жидкости остеопротегерина и кателицидина LL37, анализ содержания медиаторов в биологической среде позволил уточнить с помощью простого, доступного и неинвазивного лабораторного теста прогноз неблагоприятного течения ХГП и риск развития тяжелой степени поражения пародонта у беременных женщин. При реализации разработанного способа у беременной женщины во втором триместре беременности исследуют биологические жидкости: ротовую и десневую. В ротовой жидкости определяют содержание гликопротеина остеопротегерина (ОПГ) в пг/мл. В десневой жидкости определяют концентрацию иммунозащитного

пептида кателицидина LL37 (К) в пг/мл. При одновременном выполнении условий  $99,7 \geq \text{ОПГ} > 93,3$  и  $16,0 \leq \text{К} < 19,1$  диагностируют ХГП легкой степени тяжести. При одновременном выполнении условий  $93,3 \geq \text{ОПГ} > 82,1$  и  $19,1 \leq \text{К} < 23,3$  диагностируют ХГП средней степени тяжести. При одновременном выполнении условий  $\text{ОПГ} \leq 82,1$  и  $\text{К} \geq 23,3$  – диагностируют ХГП тяжелой степени. Диагностические точки разделения были определены с помощью ROC анализа.

При разработке способа диагностики степени тяжести ХГП у беременных женщин были исследованы четыре группы пациенток: три основные, в которые вошли 33 беременных женщин с ХГП легкой степени тяжести, 30 беременных женщин с ХГП средней степени тяжести, 13 беременных женщин с ХГП тяжелой степени и контрольная группа – 32 беременные женщины без ХГП. Исследование биологических жидкостей полости рта обеспечило высокую диагностическую значимость полученных результатов.

Эффективность предложенного способа иллюстрируется примерами из клинической практики.

Пример 1. Пациентка З., 30 лет, участковым гинекологом была направлена в 17 недель беременности на осмотр в стоматологическую клинику Ростовского государственного медицинского университета (РостГМУ) для профилактического осмотра и лечения. Результаты обследования состояния полости рта пациентки З.: на поверхности зубов 16-23 и 34-44, были выявлены над- и поддесневые назубные отложения, в большей степени - на оральной поверхности, слизистая оболочка десны в области 16-23 и 34-44 зубов гиперемирована, отечна и болезненна при пальпации, отмечается кровоточивость, пародонтальные карманы от 3 до 4 мм, отмечается подвижность I степени зубов: 12, 11, 21, 22, 31, 32, 41, 42. Для постановки диагноза пациентке З. было проведено обследование согласно заявляемому способу.

Пациентке З. во втором триместре беременности на приеме у стоматолога зубы исследуемой области очистили от налета и изолировали от слюны с помощью ватных валиков. Ротовую и десневую жидкость собирали нато-

щак. В ротовой жидкости содержание остеопротегерина (ОПГ) составило 95,6 пг/мл. В десневой жидкости концентрация иммунозащитного пептида кателицидина LL37 (К) была 17,3 пг/мл.

Поскольку было выполнено условие  $99,7 \geq \text{ОПГ} = 95,6 > 93,3$  и  $16,0 \leq \text{К} = 17,3 < 19,1$  пациентке З. диагностировали ХГП легкой степени тяжести.

Больной З. было назначено адекватное лечение, результаты которого подтвердили достоверность заявляемого способа.

Пример 2. Пациентка А., 29 лет, участковым гинекологом была направлена в 18 недель беременности на осмотр в стоматологическую клинику Ростовского государственного медицинского университета (РостГМУ) для профилактического осмотра и лечения. Результаты обследования состояния полости рта пациентки А.: на поверхности зубов 14-25 и 34-45, были выявлены над- и поддесневые назубные отложения, в большей степени - на оральной поверхности, слизистая оболочка десны в области 14-25 и 34-45 зубов гиперемирована, отечна и болезненна при пальпации, отмечается кровоточивость, пародонтальные карманы от 4 до 5 мм, отмечается подвижность I-II степени зубов: 13, 12, 11, 21, 22, 31, 32, 33, 41, 42, 43.

Для постановки диагноза пациентке А. было проведено обследование согласно заявляемому способу. В ротовой жидкости содержание остеопротегерина (ОПГ) составило 91,1 пг/мл. а в десневой жидкости концентрация иммунозащитного пептида кателицидина LL37 (К) была 21,2 пг/мл. Поскольку было выполнено условие  $93,3 \geq \text{ОПГ} = 91,1 > 82,1$  и  $19,1 \leq \text{К} = 21,2 < 23,3$  пациентке А. диагностировали ХГП средней степени тяжести.

Больной А. было назначено адекватное лечение, результаты которого подтвердили достоверность заявляемого способа.

Пример 3. Пациентка О., 35 лет, участковым гинекологом была направлена в 19 недель беременности на осмотр в стоматологическую клинику Ростовского государственного медицинского университета (РостГМУ) для профилактического осмотра и лечения. Результаты обследования состоя-

ния полости рта пациентки О.: на поверхности зубов 16-25 и 35-46, были выявлены над- и поддесневые на зубные отложения, в большей степени - на оральной поверхности, слизистая оболочка десны в области 16-25 и 35-46 зубов гиперемирована, отечна и болезненна при пальпации, отмечается кровоточивость, пародонтальные карманы от 5 до 6 мм, отмечается подвижность II-III степени зубов: 16, 15, 14, 13, 12, 11, 21, 22, 23, 24, 25, 35, 34, 33, 32, 31, 41, 42, 43, 44, 45, 46.

Для постановки диагноза пациентке О. было проведено обследование согласно заявляемому способу. В ротовой жидкости содержание остеопротегерина (ОПГ) составила 75,3 пг/мл, а в десневой жидкости концентрация кателицидина LL37 (К) была 26,6 пг/мл. Поскольку было выполнено условие  $ОПГ=75,3 \leq 82,1$  и  $К=26,6 \geq 23,3$  пациентке О. диагностировали ХГП тяжелой степени.

Больная О. была направлена к стоматологу-хирургу для проведения санации полости рта. Больной О. было назначено адекватное лечение, результаты которого подтвердили достоверность диагноза, поставленного согласно заявляемому способу.

С помощью предлагаемого способа в стоматологической клинике РостГМУ было проведено обследование 72 беременных женщин в возрасте от 19 до 36 лет. По результатам проведенного обследования 22 беременным женщинам был поставлен диагноз «ХГП легкой степени тяжести». 19 беременным женщинам был поставлен диагноз «ХГП средней степени тяжести». 12 беременным женщинам был поставлен диагноз «ХГП тяжелой степени» - они были направлены к стоматологу-хирургу для проведения санации полости рта. У 19 беременных пациенток ХГП выявлено не было. Стоматологическое обследование позволило подтвердить правильность постановки диагноза ХГП и его степени тяжести у 48 пациенток из 53. Диагностическая чувствительность метода составила 90,3%. У 2 из 19 пациенток диагноз ХГП легкой степени тяжести был поставлен ошибочно, пациентки были здоровы. Следовательно, диагностическая специфичность составила 89,5%.

Таким образом, предлагаемый способ неинвазивен и позволяет с высокой достоверностью диагностировать степень тяжести ХГП у беременных женщин.

Второй разработанный «Способ диагностики хронического генерализованного пародонтита у беременных женщин» (Патент на изобретение № 2680520 Ru) позволял диагностировать ХГП во 2 триместре беременности только на основании определения в десневой жидкости кателицидина LL37 (К) в пг/мл. У беременной женщины во втором триместре беременности исследовали десневую жидкость, в которой определяли концентрацию иммунозащитного пептида. При выполнении условия  $K \geq 16,0$  пг/мл у пациентки с чувствительностью 79% и специфичностью 84% диагностировали ХГП. Для разработки способа диагностики ХГП были сформированы две группы: в основную группу вошли 31 беременная женщина без ХГП, а в контрольную группу 33 беременных женщины с подтвержденным диагнозом ХГП.

С помощью второго разработанного способа в стоматологической клинике РостГМУ было проведено обследование 74 беременных женщин в возрасте от 26 до 35 лет. У 22 беременных значение кателицидина LL37 было от 16,0 пг/мл и выше. Данным пациенткам был поставлен диагноз ХГП. Стоматологическое обследование подтвердило наличие ХГП у 17 женщин. У 5 пациенток результаты были ложноположительными. Следовательно. Диагностическая чувствительность разработанного метода составила 77%, а диагностическая специфичность 91%.

Поскольку диагностические критерии первого способа диагностики были выше, а клинические возможности, позволяющие оценить степень тяжести заболевания, расширены, то первый способ, основанный на оценке в биологических жидкостях уровня одновременно остеопротегерина и кателицидина LL 37, имел преимущества.

Третий разработанный «Способ оценки эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита у беременных женщин» (Патент на изобретение № 2678445 Ru) позволял дать оценку эффективности

лечения ХГП во 2 триместре беременности на основании исследования у беременной женщины с ХГП легкой или средней степени тяжести ротовой и десневой жидкости до начала лечения, затем через 30 дней после начала лечения. В ротовой жидкости определяют содержание остеопротегерина ОПГ, пг/мл, до начала лечения –  $ОПГ_0$ , через 30 дней после начала лечения –  $ОПГ_{30}$ . В десневой жидкости определяют концентрацию Кателицидина LL37 (К), пг/мл, до начала лечения –  $K_0$ , через 30 дней после начала лечения –  $K_{30}$ . Вычисляют показатели  $П_1$  и  $П_2$  по формулам:  $П_1 = ОПГ_{30} - ОПГ_0$ ,  $П_2 = K_0 - K_{30}$ . При одновременном выполнении условий  $П_1 \geq 3,2$  и  $П_2 \geq 1,6$  лечение оценивают как эффективное.

При разработке способа оценки эффективности лечения ХГП были исследованы две группы пациенток: первая группа – 33 беременных с подтвержденным диагнозом ХГП легкой степени тяжести. Вторая группа – 30 беременных с подтвержденным диагнозом ХГП средней степени тяжести.

Согласно заявляемому способу в стоматологической клинике РостГМУ была проведена оценка эффективности лечения ХГП у 73 беременных женщин: 42 беременных с ХГП легкой степени тяжести и 31 беременная с ХГП средней степени тяжести, в возрасте от 19 до 36 лет, направленных женскими консультациями г. Ростов-на-Дону для проведения стоматологического обследования, диагностики и назначения адекватного лечения. У этих 73 женщин во II триместре беременности в ротовой жидкости определяли содержание остеопротегерина ОПГ, пг/мл, до начала лечения –  $ОПГ_0$  и через 30 дней после начала лечения –  $ОПГ_{30}$ , а в десневой жидкости определяли концентрацию Кателицидина LL37 (К), пг/мл, до начала лечения –  $K_0$ , через 30 дней после начала лечения –  $K_{30}$ . Вычисляли показатели  $П_1$  и  $П_2$  по формулам:  $П_1 = ОПГ_{30} - ОПГ_0$  и  $П_2 = K_0 - K_{30}$ .

У 42 женщин с ХГП легкой степени тяжести и у 28 женщин с ХГП средней степени тяжести значение  $П_1$  варьировалось от 3,2 и более, а значение  $П_2$  - от 1,6 и более – их лечение было оценено как эффективное. Достоверность оценки эффективности лечения ХГП легкой и средней степени тя-

жести у 70 беременных женщин была подтверждена положительной динамикой стоматологического статуса.

Предлагаемый способ позволяет с высокой степенью достоверности оценивать эффективность лечения ХГП легкой и средней степени тяжести у беременных женщин.

Таким образом, у беременных пациенток на фоне ХГП оценка содержания воспалительных интерлейкинов в биологических жидкостях полости рта недостаточна без одновременного анализа остеотропных цитокинов и маркеров активности остеодеструкции. Такие цитокины как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , накапливаясь в ротовой и десневой жидкостях при ХГП, оказывают влияние не только на течение воспалительного процесса, но и на активность остеорезорбтивных процессов. Увеличение содержания ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в жидких средах полости рта при ХГП у беременных женщин относится к неблагоприятным факторам, поскольку способствует активации Т-клеточных иммунных реакций. Стимуляция гуморального иммунитета за счет накопления ИЛ-6 в ротовой и десневой жидкости у беременных пациенток на фоне ХГП физиологически значима, учитывая, что противовоспалительный потенциал ИФН- $\gamma$  у беременных женщин при ХГП в биологических средах полости рта не реализован. Среди остеотропных маркеров для беременных пациенток на фоне ХГП наибольшей диагностической ценностью обладали остеопротегерин, щелочная фосфатаза, ЛДГ в ротовой и десневой жидкостях, изменяющиеся по концентрации в зависимости от развития и тяжести ХГП. Одновременное изучение содержания цитокинов в жидких средах полости рта у беременных пациенток на фоне и при отсутствии ХГП позволило разделить компенсаторное и патогенетическое значение изменения цитокинового профиля полости рта.

## ВЫВОДЫ

1. В динамике гестационного периода степень тяжести ХГП достоверно увеличивается: в 1 триместре соотношение беременных с легкой и средней степенью тяжестью заболевания составила - 71,4% и 28,6% ( $p < 0,05$ ), во 2 триместре 46% и 54% ( $p > 0,05$ ), в 3 триместре 41,3% и 58,7% ( $p > 0,05$ ) соответственно.

2. У беременных пациенток при ХГП легкой и средней степени тяжести по сравнению с беременными без стоматологической патологии усугубляется повышение активности ЛДГ и ЩФ в ротовой и десневой жидкости, что сопряжено с активацией остеодеструктивных процессов.

3. У беременных пациенток при ХГП легкой и средней степени тяжести по сравнению с беременными без стоматологической патологии, начиная со 2 триместра, содержание ОПГ в ротовой жидкости и крови ниже на 11% ( $p < 0,05$ ) и 22% ( $p < 0,05$ ), а в 3 триместре на 38% ( $p < 0,05$ ) и 38% ( $p < 0,05$ ), соответственно. У пациенток основной группы содержание sRANKL в ротовой жидкости по сравнению с контрольной группой выше по 2 триместре на 40% ( $p < 0,05$ ), а в 3 триместре на 70% ( $p < 0,05$ ), в сыворотке крови – на 19% ( $p < 0,05$ ) и 39% ( $p < 0,05$ ), соответственно. У беременных пациенток при ХГП легкой и средней степени тяжести изменение цитокиновой системы остеотропных медиаторов способствует активации остеодеструктивных процессов, в отличие от изменений цитокиновой системы у беременных пациенток без стоматологической патологии.

4. У беременных пациенток при ХГП легкой и средней степени тяжести по сравнению с беременными без стоматологической патологии в динамике гестационного периода происходит накопление цитокинов, способствующих развитию Т-клеточных иммунных реакций: ИЛ-1 $\beta$  преимущественно в ротовой жидкости, ФНО- $\alpha$  в десневой жидкости, а также повышение концентрации ИЛ-6, стимулирующего иммунитет, одновременно в ротовой и десневой жидкости без выраженных изменений концентрации ИФН- $\gamma$ .

5. У беременных пациенток, страдающих ХГП легкой и средней степени тяжести, на фоне дефицита витамина D содержание остеопротегерина в ротовой жидкости снижалось на 22% ( $p < 0,001$ ), что можно рассматривать как механизм, обеспечивающий усиление остеорезорбции альвеолярных отростков челюстей на фоне активации антимикробного потенциала ввиду повышения концентрации кателицидина LL37 в 2,6 раз ( $p < 0,001$ ).

6. Концентрация ОПГ в десневой жидкости и кателицидина LL37 в ротовой жидкости во 2 триместре гестационного периода является предиктором развития тяжелой степени поражения пародонта при ХГП.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Беременные с ХГП с целью определения прогноза заболеваниями нуждаются в определении в ротовой жидкости содержания остеопротегерина в пг/мл, а в десневой жидкости иммунозащитного пептида кателицидина LL37 в пг/мл.

2. Решение о высоком риске тяжелой степени поражения пародонта при ХГП у беременных пациенток рекомендуется принимать с учетом уровня концентрации остеопротегерина (ОПГ в пг/мл) в ротовой жидкости и кателицидина LL37 (К в пг/мл) в десневой жидкости: при  $99,7 \geq \text{ОПГ} > 93,3$  и  $16,0 \leq \text{К} < 19,1$  диагностируют ХГП легкой степени тяжести; при  $93,3 \geq \text{ОПГ} > 82,1$  и  $19,1 \leq \text{К} < 23,3$  - ХГП средней степени тяжести; при  $\text{ОПГ} \leq 82,1$  и  $\text{К} \geq 23,3$  диагностируют ХГП тяжелой степени.

3. При беременности у пациенток с ХГП легкой и средней степени тяжести риск прогрессирования остеодеструктивных процессов следует снижать за счет противовоспалительных мероприятий.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

ДАПК - дендритные антигенпредставляющие клетки

ДЖ – десневая жидкость

ЖДБ – жидкость десневой борозды

ИГ – индекс гигиены

ИЛ - интерлейкины

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФН - интерферон

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

ЛПС - липополисахариды

ОПГ - остеопротегерин

ОРР - образраспознающие рецепторы

ПИ – пародонтальный индекс

РМА – папиллярно-маргинальный индекс

ФНО- $\alpha$  - фактор некроза опухоли- $\alpha$

ХГП – хронический генерализованный пародонтит

ЩФ – щелочная фосфатаза

Ig - иммуноглобулины

PGE<sub>2</sub> - простагландин E<sub>2</sub>

RANKL - лиганды рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B

sRANKL – растворимый лиганд активатора фактора нуклеации каппа B

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаджиди, М.А. Уровень цитокинов в секрете ротовой полости у детей с бронхиальной астмой / М.А. Абаджиди, Е.Ф. Лукушкина, И.В. Маянская // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1. – № 3. – С. 9 – 14.
2. Акопова, В.А. Влияние состояния локальной системы неспецифической защиты ротовой жидкости на клинические показатели состояния пародонта / В.А. Акопова, И.М. Быков, Н.В. Лапина, Л.А.Скорикова, Н.И. Быкова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 1 (150). – С. 12–16.
3. Абрахам–Инпьян, Л. Значение эндокринных факторов и микроорганизмов в развитии гингивита беременных / Л. Абрахам–Инпьян, О. Полчасова, Ю. Рабер–Дурлахер // Стоматология. – 1996. – № 3. – С. 15 – 18.
4. Аринина, Л.В. Иммуномодулирующая терапия в комплексном лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом / Л.В. Аринина, Н.В. Булкина, Е.Ю. Мартынова, Л.В. Башкова, О.С. Терещук // Фарматека. – 2014. – № 15–3. – С. 27 – 28.
5. Ахильгова, З.С. Заболевания пародонта и преждевременные роды (обзор литературы) / З.С. Ахильгова // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – № 1. – С. 159 – 166.
6. Баласанян, А.Н. Эпидемиология основных стоматологических заболеваний и пути их профилактики у детей и беременных женщин Севанского бассейна Республики Армения Автореф. дисс. канд. мед. наук. / А.Н. Баласанян. – 1991. – С. 19.
7. Барер, Г.М. Десневая жидкость: состав и свойства / Г.М. Барер, В.В. Кочержинский, Э.С. Халитова // Стоматология. – 1986. – № 4. – С. 86 – 90.
8. Барер, Г.М. Терапевтическая стоматология: учебник: в 3 ч. / под ред. Г.М. Барера // М.: ГЭОТАР–Медиа. Ч. 2.: Болезни пародонта. – 2008. – 224 с.

9. Беликов, П.П. Нарушение гемокоагуляции и фибринолиза и их коррекция при заболеваниях пародонта: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / П.П. Беликов. – М. – 1990. – 36 с.
10. Боровский, Е.В. Биология полости рта / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев // Н. Новгород: Изд-во НГМА. – 2001. – 304 с.
11. Булгакова, А.И. Изменения показателей местного иммунитета десны и ротовой полости больных при лечении хронического пародонтита / А.И. Булгакова // Пародонтология. – 2002. – № 1–2. – С. 55 – 59.
12. Булгакова, А.И. Обоснование местного применения иммуномодулирующих препаратов при комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.И. Булгакова // М. – 2004. – 24 с.
13. Быков, И.М. Использование ротовой жидкости в лабораторном мониторинге эффективности лечения стоматологических заболеваний / И.М. Быков, И.А. Севостьянов, О.В. Швец, А.А. Овсянникова // Аллергология и иммунология. – 2017. – Т. 18. – № 4. – С. 233-247.
14. Быков, И.М. Биохимия ротовой жидкости / И.М. Быков, Е.Е. Брещенко, Н.И. Быкова // Краснодар: Качество. – 2018. – 136 с.
15. Быков, В.Л. Система иммунокомпетентных клеток десны человека в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта / В.Л. Быков // Архив патологии. – 2005. – № 2. – С. 51 – 55.
16. Вавилова, Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта: учебное пособие / Т.П. Вавилова // М.: ГЭОТАР–Медиа. – 2008. – 208 с.
17. Вавилова, Т.П. Исследование растворимого остеокластактивирующего фактора и остеопротегерина в смешанной слюне пациентов с пародонтитом / Т.П. Вавилова, Г.С. Пашкова, В.М. Гринин // Российский стоматологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 11 – 14.
18. Василядис, Р.А. Клинико–диагностическая оценка ферментов ротовой жидкости у больных с пародонтитами различной степени тяжести /

Р.А. Василядис, Н.А. Бельская, Г.Б. Вайнер, С.Г. Денисова, В.Б. Бородулин // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 106. – С. 1056 – 1061.

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

20. Васильева, Р.П. Показатели клинико–лабораторного обследования беременных с заболеваниями пародонта, иммунизированных реэус–фактором / Р.П. Васильева, И.С. Мащенко // *Стоматология*. – 1981. – № 5. – С. 33 – 35.

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

22. Гасанова, Л.Р. Характеристика состояния тканей пародонта у больных хронической обструктивной болезнью легких / Л.Р. Гасанова, Г.И. Лукина, Э.А. Базибян, А.А. Чунихин, О.А. Базибян // *Российская стоматология*. – 2016. – Т. 9. – № 2. – С. 26 – 32.

23. Гайворонская, Т.В. Состояние врожденного иммунитета ротовой полости у беременных женщин с кариесом зубов / Т.В. Гайворонская, В.А. Проходная, С.О. Сурменова // *Практическая медицина*. – 2014. – № 7 (83). – С. 91-94.

24. Георгиади, Н.А. Оценка микроциркуляции в тканях пародонта под влиянием лечения / Н.А. Георгиади, Л.А. Скорикова, Т.В. Гайворонская // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2012. – № 4 (133). – С. 121–125.

25. Гильминов, Э.М. Стоматологический и соматический статус организма в показателях метаболизма ротовой полости: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Э.М. Гильминов // Самара. – 2002. – 45 с.

26. Гноевая, Л.В. Клинико–иммунологические особенности заболеваний пародонта у беременных женщин. Автореф. дисс. канд. мед. наук / Л.В. Гноевая // М. – 1988. – 22 с.

27. Гноевая, Л.В. Состояние тканей пародонта у женщин в период беременности (обзор литературы) / Л.В. Гноевая, А.И. Грудянов // МРЖ. Раздел XII. Стоматология. – 1987. – № 2. – С. 6 – 9.

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

29. Горкунова, А.Р. Изменение иммунологической реактивности и функционирование тиоловой системы антиоксидантной защиты на локальном и системном уровне при хроническом пародонтите и коморбидной патологии / А.Р. Горкунова, И.М. Быков, А.А. Басов, Н.В. Лапина // Аллергология и иммунология. – 2014. – Т. 15. – № 3. – С.186– 190.

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

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

32. Гринин, В.М. Колебания гормонального фона и влияние их на течение заболевания пародонта у женщин / В. М. Гринин, А.В. Винниченко, Ш.З. Атаева // Стоматология. – 2012. – № 1. - С. 76-78.

33. Гринин, В.М. Обеспечение программ профилактики и лечения стоматологических заболеваний у беременных и рожениц / В.М. Гринин, Ш.З. Атаева, А.В. Винниченко // Проблемы управления здравоохранением. – 2012а. – №2. – С. 33-36.

34. Гринин, В.М. Распространенность и факторы риска развития основных стоматологических заболеваний у беременных / В.М. Гринин, И.М. Еркян, С.Ю. Иванов // Стоматология. – 2018. – № 4. – 19 – 22.

35. Грудянов, А.И. Частота выявления различных представителей пародонтопатогенной микрофлоры при пародонтите разной степени тяжести / А.И. Грудянов, В.В. Овчинникова // *Стоматология*. – 2009. – № 3. – 34 – 37.
36. Губаревская, В.Л. О состоянии тканей десны у беременных / В.Л. Губаревская // *Стоматология*. – 1975. – № 1. – С. 19 – 22.
37. Данилова, Л.А. Биохимия полости рта: учебное пособие / Л.А. Данилова, Н.А. Чайка // СПб.: СпецЛит. – 2012. – 62 с.
38. Долгих В.Т. Основы иммунопатологии.// – Москва. – 2000. – С.200.
39. Дубровская, М.В. Ранняя диагностика и профилактика воспалительных заболеваний пародонта у беременных / М.В. Дубровская, Ю.Ю. Иващенко // *Dental Forum*. – 2011. – № 5. – С. 31 – 32.
40. Евглевский А.А., Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В. Хроматин ядер нейтрофильных гранулоцитов здоровых людей: фракции, спонтанная и индуцированная реструктуризация, ассоциированность с экспрессией генов цитокинов // *Аллергология и иммунология*, 2016. – т.17, №2. – С.100-102
41. Ермакова, Ф.Б. Гипертрофический гингивит у беременных женщин / Ф.Б. Ермакова, В.Л. Губаревская // *Стоматология*. – 1980. – № 6. – С. 28 – 30.
42. Есаян, З.В. Факторы неспецифической и специфической защиты в патогенезе ранних форм поражения пародонта / З.В. Есаян // *Стоматология*. – 2005. – № 1. – С. 58 – 64.
43. Железнякова, Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций / Г.Ф. Железникова // *Цитокины и воспаление*. –2009. – № 1. – С. 10 – 17.
44. Зайратьянц, О.В. Роль иммунокомпетентных клеток десны, Toll-like рецепторов и других молекулярных механизмов в патогенезе воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта / О.В. Зайратьянц, С.П. Бойкова, В.А. Смольяникова // *Пародонтология*. – 2007. – № 3(44). – С. 12 – 20.

45. Захарова, Н.Б. Профиль цитокинов в зубодесневой жидкости при заболеваниях пародонта. Стандартизация преаналитического этапа исследований / Н.Б. Захарова, И.А. Иванова // Новости «Вектор–Бест»: информационный бюллетень. – 2009. – № 4(54). – С. 13 – 15.

46. Игнатов, М.Ю. Активность нейтрофилов, инкубируемых с ротовой и десневой жидкостями при воспалительных заболеваниях челюстно–лицевой области / М.Ю. Игнатов, Е.Т. Доманова, Е.Ю. Масло, Н.Н. Цыбиков // Забайкальский медицинский вестник. – 2010. – № 1. – С. 14 – 16.

47. Игнатов, М.Ю. Содержание некоторых цитокинов и аутоантител к ним в сыворотке крови, ротовой и зубодесневой жидкости при одонтогенных абсцессах челюстно–лицевой области / М.Ю. Игнатов, Н.Н. Цыбиков, Е.Т. Доманова, Н.В. Исакова, Е.В. Пруткина // Стоматология. – 2010. – Т. 89. – № 5. – С. 15 – 16.

48. Игнатов, М.Ю. Уровень цитокинов, эндотелина–1 и аутоантител к ним в сыворотке крови, ротовой и десневой жидкостях у здоровых людей (военнослужащих) / М.Ю. Игнатов, Е.Т. Доманова, Е.Ю. Масло // Забайкальский медицинский вестник. – 2010б. – № 2. – С. 12 – 13.

49. Игнатов, М.Ю. Цитокины и аутоантитела к ним при одонтогенных абсцессах челюстно–лицевой области / М.Ю. Игнатов, Н.Н. Цыбиков, Е.Т. Доманова, Н.В. Исакова, Е.В. Пруткина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010а. – № 1(115) – С. 39 – 41.

50. Камиллов, Х.П. Клинико-микробиологические взаимосвязи хронического рецидивирующего афтозного стоматита и дисбиотических нарушений ротовой полости и кишечника у беременных женщин / Х.П. Камиллов, Г.И. Лукина, У.А. Шукурова // Dental Forum. – 2009. – № 2 – С. 67 – 70.

51. Кишкун, А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А.А. Кишкун // М.: ГЭОТАР–Медиа. 2–е изд., перераб. и доп. – 2013. – 760 с.

52. Климович, В.Б. Защитные и гомеостатические функции секреторных иммуноглобулинов / В.Б. Климович // Российский иммунологический журнал. – 2008. – Т. 2(11). – № 2 – 3. – С. 141 – 142.

53. Климович, В.Б. Иммуноглобулин А (slgA) и его рецепторы / В.Б. Климович, М.П. Самойлович // Медицинская иммунология. – 2006. – № 4. – С. 483 – 500.

54. Колесникова, Н.В. Цитокиновый баланс у женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия / Н.В. Колесникова, И.И. Куценко, Ю.С. Сафронова, А.Е. Хорольская, С.В. Сторожук // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2010. – №2\1. – С.149-150.

55. Колесникова, Н.В. Цитокиновый статус беременных с хронической фетоплацентарной недостаточностью / Н.В. Колесникова// Российский иммунологический журнал. – 2010а. – Т. 4(13). – № 4. –С. 343-351.

56. Кочурова, Е.В. Диагностические возможности слюны// Е.В. Кочурова, С.В. Козлов// Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т. 59. – № 1. –С. 13–15.

57. Кукушкина, Е.А. Влияние иммуномодулирующей терапии на показатели иммунитета и неспецифической резистентности больных пародонтитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Кукушкина Е.А. // Чита. – 2004. – 21 с.

58. Лебедев, К.А. Иммунофизиология эпителиальных клеток и образующие рецепторы / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина // Физиология человека. – 2006. – Т. 32. – № 2. – С. 114 – 126.

59. Лепилин, А.В. Иммунологические нарушения в формировании заболеваний пародонта у беременных / А.В. Лепилин, М.В. Дубровская // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2010. – Т. 6. – № 2. – С. 392 – 396.

60. Лепилин, А.В. Факторы риска и критерии диагностики воспалительных заболеваний пародонта у беременных / А.В. Лепилин, М.В. Дубров-

ская // Медицинская наука и образование Урала. – 2010а. – Т. 11. – № 2. – С. 20 – 23.

61. Лукина, Г.И. Возможности использования нанокристаллического  $\text{CeO}_2$  при дефектах костной ткани / Г.И. Лукина, А. В. Лукин, А. Е. Баранчиков, А. В. Волков, А. А. Прокопов, А. С. Алиханян, В. К. Иванов, О. В. Цымбалов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – № 4. – С. 641 – 645.

62. Лукиных, Л.М. Состояние пародонта в период беременности / Л.М. Лукиных, С.М. Толмачева, Е.Д. Пятова // Нижегородский медицинский журнал. – 2004. – № 3. – С. 135 – 138.

63. Максюков, С.Ю. Иммунологические механизмы развития и прогрессирования остеорезорбции при периодонтальных поражениях / С.Ю. Максюков, Т.В. Гайворонская, В.А. Проходная // Институт стоматологии. – 2014. – № 1(62). – С. 100 – 102.

64. Мартинович, Г.Г. Редокс – гомеостаз клеток / Г.Г. Мартинович, С.Н. Черенкевич // Успехи физиологических наук. – 2008. – Т. 89. – № 3. – С. 29 – 44.

65. Мартынова, Е.А. Полость рта как локальная экологическая система / Е.А. Мартынова, И.М. Макеева, Е.В. Рожнова // Стоматология. – 2008. – № 3. – С. 68 – 74.

66. Мащенко, И.С. Интерлейкины при генерализованном пародонтите / И.С. Мащенко // Вісн. стоматології. – 2002. – № 1. – С. 15 – 18.

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

68. Минасян, А.М. Беременность и гестоз (обзор литературы) / А.М. Минасян, М.В. Дубровская // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 13. – С. 107 – 114.

69. Николенко, В.Н. Диагностическая значимость исследования ротовой жидкости в онкологии/ В.Н. Николенко, С.В.Козлов, Е.В. Кочурова// Опухоли головы и шеи. – 2013. – № 1. – С. 39-42.
70. Орехова, Л.Ю. Заболевания пародонта / Л.Ю. Орехова // М: ПолиМедиа Пресс. – 2004. – 432 с.
71. Орехова, Л.Ю. Особенности стоматологического статуса у пациентов с сахарным диабетом и беременных женщин. Меры профилактики стоматологических заболеваний у данных групп пациентов / Л.Ю. Орехова, А.А. Александрова, Р.С. Мусаева, Э.В. Посохова // Пародонтология. – 2014. – № 4. – С. 18 – 25.
72. Орехова, Л.Ю. Пародонтологический статус и эффективность комплекса индивидуальной гигиены полости рта в профилактике воспалительных заболеваний пародонта у беременных женщин с сахарным диабетом / Л.Ю. Орехова, А.А. Александрова, Э.С. Силина и др. // Пародонтология. – 2015. – Т. 20. – № 4(77). – С. 33 – 39.
73. Орехова, Л.Ю. Состояние твердых тканей зубов и пародонта у беременных, проживающих в мегаполисе / Л.Ю. Орехова, А.А. Узденова, С.А. Лукавенко // Пародонтология. – 2012. – № 2. – С. 76 – 80.
74. Осипова, Ю.Л. Роль нарушений клеточной пролиферации и апоптоза в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта на фоне гастроэзофагальной рефлюксной болезни / Ю.Л. Осипова, Н.В. Булкина, М.А. Осадчук, И.М. Кветной // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2013. – Т. 9. – № 3. – С. 449 – 453.
75. Островская, Л.Ю. Современные иммуноморфологические аспекты диагностики заболеваний пародонта / Л.Ю. Островская, Г.Д. Бейсбулатов, А.И. Ханина и др. // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2013. – № 9(3). – С. 453 – 456.
76. Ошноков, А.К. Роль провоспалительных цитокинов в развитии хронического пародонтита / А.К. Ошноков, Е.А. Брагин, Л.Ю. Барычева, З.Ф.

Хараева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9. – № 4 – С. 380 – 381.

77. Перова, М.Д. Молекулярные аспекты патогенеза воспалительно–деструктивных заболеваний пародонта / М.Д. Перова, М.Г. Шубич // Архив патологии. – 2006. – Т. 68. – № 5. – С. 59 – 63.

78. Проходная, В.А. Персонализация диагностики, мониторинга и профилактики стоматологических заболеваний у беременных женщин: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.14: защищена 09.09.15: утв. 27.10.15 / Проходная Виктория Александровна. – Краснодар, 2015. – 260 с.

79. Проходная, В.А. Влияние хронического пародонтита при беременности на цитокиновый профиль пуповинной и материнской крови/ В.А. Проходная, Т.В. Гайворонская, И.М. Быков// Стоматолог (Минск). –2015. – № 2. –С.26-30.

80. 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.

81. Проходная, В.А. Прогнозирование рецидивного течения кариеса зубов у беременных женщин лабораторным методом оценки активности антимикробного иммунитета ротовой жидкости. / В.А. Проходная, Т.В. Гайворонская, А.С. Ломова // Кубанский научный медицинский вестник. –2015. – № 2 (151). –С. 131–136.

82. Проходная, В.А. Патогенетическое значение антимикробны пептидов ротовой полости для рецидивирования кариеса зубов у беременных женщин / В.А. Проходная// Стоматология для всех. –2015. – № 2. – С.56-63.

83. Проходная, В.А. Влияние стоматологических заболеваний при беременности на течение гестационного периода и родов / В.А. Проходная// Институт стоматологии. –2015а. – № 1.(66). – С.80-81.

84. Проходная, В.А. Изменение врожденных защитных иммунных механизмов полости рта у беременных женщин в динамике гестационного

периода / В.А. Проходная, И.М. Быков, Т.В. Гайворонская, Н.В. Лапина, С.О. Сурменева, Е.Х. Чибичян // Медицинский вестник Северного Кавказа. –2018. –Т. 13. – №1.1. – С. 70-73.

85. Проходная, В.А. Методические подходы к сбору и исследованию биологических жидкостей ротовой полости в рамках преподавания пропедевтики стоматологических болезней / В.А. Проходная, Е.Х. Чибичян, А.С. Ломова, А.Ю. Косых// Главный врач Юга России. –2018а. –№ 1 (59). –С. 43-46.

86. Разумова, С.Н. Морфологическая картина ротовой жидкости у пациентов с патологией полости рта / С.Н. Разумова, С.Н. Шатохина, В.В. Шабалин // Естественные и технические науки. – 2007. – № 2. – С. 157 – 160.

87. Романовская, Л.Д. Состояние тканей пародонта у беременных с поздним токсикозом. Автореф. дис. канд. мед. наук / Л.Д. Романовская // М. – 1990. – 21 с.

88. Рустамова, Э.К. Влияние состояния стоматологического здоровья на уровень тревожности, степень психоэмоционального напряжения и качество жизни пациента/ Э.К.Рустамова, Н.В.Лапина, А.В.Митина, В.А. Проходная // Стоматология для всех. –2018. – №2. – С.36-39.

89. Самойлов, К.О. Ультраструктура эндотелиальных клеток кровеносных капилляров десен больных с хроническим катаральным гингивитом на фоне дисплазии соединительной ткани / К.О. Самойлов, В.А. Шкурупий, Г.Н. Верещагина // Стоматология. – 2004. – № 4. – С. 9 – 12.

90. Сафонова, А.В. Ассоциация аллелей генов цитокинов со степенью тяжести воспалительных заболеваний пародонта у человека / А.В. Сафонова, А.Н. Петрин, С.Д. Арутюнов, В.Н. Царёв // Acta Naturae. – 2011. – Т. 3. – № 1. – С. 123 – 129.

91. Совцова, К.Э. Биохимическое исследование воздействия физико-химических факторов на ферменты и метаболиты ротовой жидкости больных пародонтитом: Автореф. дис. ...канд. мед. наук / К.Э. Совцова // Саратов. – 2009. – 21 с.

92. Судаков, Д.С. Особенности костного обмена при беременности и лактации / Д.С. Судаков, И.Е. Зазерская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – № 1. – С. 57 – 66.
93. Толмачева, С.М. Стоматологические заболевания в период беременности и их профилактика / С.М. Толмачева, Л.М. Лукиных // М: Мед. книга. – 2005. – 152 с.
94. Фрейдлин, И.С. Клетки иммунной системы / И.С. Фрейдлин, А.А. Тотолян // СПб.: Наука. – 2001. – 390 с.
95. Царев, В.Н. Микробиология, вирусология и иммунология полости рта. / В.Н. Царев // М.: ГЭОТАР–Медиа. – 2013. – 576 с.
96. Цепов, А.М. Некоторые аспекты этиологии и патогенеза хронических воспалительных генерализованных заболеваний пародонта (обзор литературы). Ч. 1. / А.М. Цепов, Л.Ю. Орехова, А.И. Николаев и др. // Пародонтология. – 2005. – № 2(35). – С. 3 – 6.
97. Цепов, Л.М. Факторы местной резистентности и иммунологической реактивности полости рта. Способы их клинико–лабораторной оценки (обзор литературы) / Л.М. Цепов, Л.Ю. Орехова, А.И. Николаев, Е.А. Михеева // Пародонтология. – 2005. – № 3 (36). – С. 3 – 9.
98. Цепов, Л.М. Факторы, определяющие сопротивляемость пародонта патогенным воздействиям / Л.М. Цепов, Н.А. Голева, А.И. Николаев // Пародонтология. – 2008. – № 2. – С. 3 – 9.
99. Цымбалов О.В. Хирургическое лечение воспалительно-деструктивных форм пародонтита / О.В. Цымбалов, В.Л. Попков, Л.В. Попкова // Учебно-метод. пособие. –2011. – 270 с.
100. Цымбалов О.В. Оптимизация хирургического лечения хронического генерализованного пародонтита (методические рекомендации) / О.В. Цымбалов, М.И. Кузьмин // –2012. – 44с.
101. Цымбалов О.В. Прогностическое значение цитокиновой продукции при воспалительных заболеваниях пародонта/ О.В. Цымбалов, М.И. Кузьмин, С.А. Ерешко //Актуальные вопросы в теории и практике стоматоло-

логии (юбилейный сборник научных трудов - М – Краснодар). – 2013. – С. 325-328.

102. Цымбалов О.В. Дентальная имплантация при заболеваниях пародонта / О.В. Цымбалов // – 2014. – 192с.

103. Цымбалов, Э.Е. Структурная организация микрососудистого русла слизистой оболочки полости рта человека (экспериментально–морфологическое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Э.Е. Цымбалов // Саранск: Морд. гос. ун–т. – 2008. – 26 с.

104. Чалый, Ю.В. Изучение закономерностей индукции синтеза интерлейкина–8 под действием нейтрофильных дефензинов *in vitro* / Ю.В. Чалый, К.В. Котлинский, А.М. Шолух // Медицинская Иммунология. – 2005. – Т. 7. – № 5–6. – С. 579 – 582.

105. Чумакова, Ю.Т. Обоснование принципов профилактики кариеса зубов и заболеваний пародонта у женщин в разные сроки беременности. Автореф. дис. канд. мед. наук. / Ю.Т. Чумакова // Киев. – 1996. 11 – 14 с.

106. Шмагель, К.В. Современные взгляды на иммунологию пародонта / К.В. Шмагель, О.В. Беляева, В.А. Черешнев // Стоматология. – 2003. – № 1. – С. 61 – 64.

107. Ярова, С.П. Активность ферментов в ротовой жидкости больных хроническим пародонтитом / Ярова, А.А. Воропаева, А.А. Бессмертный // Современная стоматология. – 2009. – № 2. – С. 34 – 36.

108. Aboul–Dahab, O. Identification of lymphocyte subsets in pregnancy gingivitis / O. Aboul–Dahab, M. el Sherbiny, R. Abdel–Rahman, M. Shoeb // J. Dent. – 1994. – Vol. 40(1). – P. 653 – 656.

109. Abusleme, L. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation / L. Abusleme, A.K. Dupuy, N. Dutzan, N. Silva, J.A. Burleson et al. // J. ISME. – 2013. – Vol. 7. – P. 1016 – 1025.

110. Acosta de Camargo, M.G. Periodontal disease and pregnancy outcome. Are we still in the same place? / M.G. Acosta de Camargo, M.I. Acosta // *J. Dent. health oral. disord. ther.* – 2017. – Vol. 8(2). – P. 280.
111. Adriaens, L.M. Does pregnancy have an impact on the subgingival microbiota? / L.M. Adriaens, R. Alessandri, S. Spörri, N.P. Lang, G.R. Persson // *J. Periodontol.* – 2009. – Vol. 80. – P. 72 – 81.
112. Albrecht, M. Studies of dental and oral changes of pregnant diabetic women / M. Albrecht, J. Banoczy, E. Baranyi, G. Tamas, J. Szalay, J. Egyed, G. Simon, G. Ember // *Acta. Diabetol.* – 1987. – Vol. 24(1). – P. 1 – 7.
113. Alessandri, R. Gingival fluid cytokine expression and subgingival bacterial counts during pregnancy and postpartum: a case series / R. Alessandri, L. Adriaens, S. Spörri, N. Lang, G. Persson // *Clinical oral. investigations.* – 2013. – Vol. 17(1). – P. 19 – 28.
114. Anderson, D.M. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T2cell growth and dendritic cell function / D.M. Anderson, E. Maraskovsky, W.L. Billingsley et al. // *Nature.* – 1997. – Vol. 390. – P. 175 – 179.
115. Arron, J.R. Bone versus immune system / J.R. Arron, Y. Choi // *Nature.* – 2000. – Vol. 408(6812). – P. 535 – 536.
116. Aubin, J.E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoblastogenesis and bone resorption / J.E. Aubin, E. Bonnellye // *J. Medscape women's health.* – 2000. – Vol. 5. – P. 2 – 5.
117. Bage, T. Signal pathways JNK and NF kappaB, identified by global gene ex–pression profiling, are involved in regulation of TNF alpha–induced mPGES–1 and COX–2 expression in gingival fibroblasts / T. Bage // *BMC Genomics.* – 2010. – Vol. 11. – P. 241– 200.
118. Balli, U. Assessment of vascular endothelial growth factor and matrix metallopro–teinase–9 in the periodontium of rats treated with atorvastatin / U. Balli, G.C. Keles, B.O. Cetinkaya, U. Mercan, B. Ayas et al. // *J. Periodontology.* – 2013. – P. 178 – 187.

119. Bals, R. Innate immunity in the lung: how epithelial cells fight against respiratory pathogens? / R. Bals, P.S. Hiemstra // *J. Eur. Respir.* – 2004. – Vol. 23. – P. 327.
120. Bartold, P.M. Mechanisms and control of pathologic bone loss in periodontitis / P.M. Bartold, M.D. Cantley, D.R. Haynes // *Periodontology.* – 2010. – Vol. 53(1). – P. 55 – 69.
121. Bascones, A. Tissue destruction in periodontitis: bacteria or cytokines fault? / A. Bascones // *Quintessence International.* – 2005. – Vol. 36. – P. 299 – 306.
122. Belibasakis, G.N. Oral biofilm challenge regulates the RANKL–OPG system in periodontal ligament and dental pulp cells / G.N. Belibasakis, A. Meier, B. Guggenheim, N. Bostanci // *Microbial and pathogenesis.* – 2011. – Vol. 50. – P. 6 – 11.
123. Belibasakis, G.N. The RANKL–OPG system in clinical periodontology / G.N. Belibasakis, N. Bostanci // *Journal of clinical periodontology.* – 2012. – Vol. 39(3). – P. 239 – 248.
124. Belibasakis, G.N. The receptor activator of NF– $\kappa$ B ligand – osteoprotegerin system in pulpal and periapical disease / G.N. Belibasakis, D.K. Rechenberg, M. Zehnder // *International endodontic journal.* – 2013. – Vol. 46. – P. 99 – 111.
125. Berker, E. Blocking proinflammatory cytokine release modulates peripheral blood mononuclear cell response to *Porphyromonas gingivalis* / E. Berker, A. Kantarci, H. Hasturk, T.E. Van Dyke // *J. Periodontology.* – 2012. – Vol. 23. – P. 1337 – 1345.
126. Bieri, R.A. Gingival fluid cytokine expression and subgingival bacterial counts during pregnancy and postpartum: a case series / R.A. Bieri, L. Adriaens, S. Spörri, N.P. Lang, G.R. Persson // *Clin. oral investig.* – 2013. – Vol. 17(1). – P. 19 – 28.
127. Blair, J.M. RANK ligand / J.M. Blair, Y. Zheng, C.R. Dunstan // *Int. J. Biochem. cell. biol.* – 2007. – Vol. 39. – P. 1077 – 1081.

128. Boggess, K.A. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia / K. Boggess, S. Lieff, A. Murtha, K. Moss, J. Beck, S. Offenbacher // *Obstet. gynecol.* – 2003. – Vol. 101(2). – P. 227 – 231.
129. Boggess, K.A. Vitamin D status and periodontal disease among pregnant women / K.A. Boggess, J.A. Espinola, K. Moss et al. // *J. Periodontal. Res.* – 2011. – Vol. 1(46). – P. 97 – 104.
130. Bosshardt, D.D. The junctional epithelium: from health to disease / D.D. Bosshardt, N.P. Lang // *J. Dental research.* – 2005. – Vol. 84. – P. 9 – 20.
131. Bostanci, N. Differential expression of receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand and osteoprotegerin mRNA in periodontal diseases / N. Bostanci, T. Ilgenli, G. Emingil et al. // *Journal of periodontal research.* – 2007. – Vol. 42(4). – P. 287 – 293.
132. Bostanci, N. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio / N. Bostanci, T. Ilgenli, G. Emingil et al. // *Journal of clinical periodontology.* – 2007a. – Vol. 34(5). – P. 370 – 376.
133. Bouman, A. Sex hormones and the immune response in humans / A. Bouman, M.J. Heineman, M.M. Faas // *Hum. reprod. update.* – 2005. – Vol. 11. – P. 411 – 423.
134. Boyer, R. Non-exocrine function of the submaxillary gland / R. Boyer, F. Jame, S. Arancibia // *Ann. endocrinol.* – 1991. – Vol. 52(5). – P. 307 – 322.
135. Boyle, W.J. Osteoclast differentiation and activation / W.J. Boyle, W.S. Simonet, D.L. Lacey // *Nature.* – 2003. – Vol. 423(6937). – P. 337 – 342.
136. Buduneli, N. Gingival status, crevicular fluid tissue-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-2 levels in pregnancy versus post-partum / N. Buduneli, S. Becerik, E. Buduneli, H. Baylas, B. Kinnby // *J. Aust. dent.* – 2010. – Vol. 55. – P. 292 – 297.
137. Buduneli, N. Interleukin-17, RANKL, and osteoprotegerin levels in gingival crevicular fluid from smoking and non-smoking patients with chronic

periodontitis during initial periodontal treatment / N. Buduneli, E. Buduneli, N. Kütükçüler // *Journal of periodontology*. – 2009. – Vol. 80(8). – P. 1274 – 1280.

138. Carranza, F. *Clinical periodontology* / F. Carranza // Philadelphia. – 1991. – 1087 p.

139. Carrillo–de–Albornoz, A. Gingival changes during pregnancy: III. Impact of clinical, microbiological, immunological and sociodemographic factors on gingival inflammation / A. Carrillo–de–Albornoz, E. Figuero, D. Herrera, P. Cuesta, A. Bascones–Martínez // *J. Clin. periodontol.* – 2012. – Vol. 39. – P. 272 – 283.

140. Cimasoni, G. *Crevicular fluid updated. Monogr.* / G. Cimasoni // *Oral sci.* – 1983. – Vol. 12(3–7). – P. 1–152.

141. Cirrincione, C. Lamina propria dendritic cells express activation markers and contact lymphocytes in chronic periodontitis / C. Cirrincione // *J. Periodontol.* – 2002. – Vol. 73(1). – P. 45 – 52.

142. Cobb, C.M. The oral microbiome and adverse pregnancy outcomes / C.M. Cobb, P.J. Kelly, K.B. Williams, S. Babbar, M. Angolkar // *International journal of women's health*. – 2016. – Vol. 9. – P. 551 – 559.

143. Cohen, D.W. A longitudinal investigation of the periodontal changes during pregnancy / D.W. Cohen, L. Friedman, J. Shapiro, G.C. Kyle // *J. Periodontol.* – 1969. – Vol. 40. – P. 563 – 570.

144. Cohen, D.W. A longitudinal investigation of the periodontal changes during pregnancy and fifteen months post–partum II / D.W. Cohen, L. Friedman, J. Shapiro, G.C. Kyle // *J. Periodontol.* – 1971. – Vol. 42. – P. 653 – 657.

145. Costa, F.O. Progression of periodontitis and tooth loss associated with glycemic control in individuals undergoing periodontal maintenance therapy: a 5–year follow–up study / F.O. Costa, L.O.M. Cota, E. Pereira // *J. Periodontology*. – 2012. – P. 595 – 605.

146. Daltaban, O. Gingival crevicular fluid alkaline phosphatase levels in postmenopausal women: effects of phase I periodontal treatment / O. Daltaban, I.

Saygun, B. Bal, K. Baloş, M. Serdar // *J. Periodontol.* – 2006. – Vol. 77(1). – P. 67 – 72.

147. Dasanayake, A. Preterm low birth weight and periodontal disease among African Americans / A. Dasanayake, S. Russell, D. Boyd, P. Madianos, T. Forster, E. Hill // *Dent. clin. north. am.* – 2003. – Vol. 47(1). – P. 115 – 125.

148. Deo, V. Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response / V. Deo, M.L. Bhongade // *Dent. Today.* – 2010. – Vol. 29(9). – P. 60 – 69.

149. Dereka, X.E. RANKL and OPG mRNA level after non-surgical periodontal treatment / X.E. Dereka, C.E. Markopoulou, G. Fanourakis et al. // *Inflammation.* – 2010. – Vol. 33(3). – P. 200 – 206.

150. Ebersole, J.L. Periodontal disease immunology: 'Double indemnity' in protecting the host / J.L. Ebersole, D.R. Dawson, L.A. Morford, R. Peyyala et al. // *Periodontology.* – 2000. – Vol. 62(1). – C. 163 – 202.

151. El Attar, T. Prostaglandin E2 in human gingiva in health and disease and its stimulation by female sex steroids / T. el Attar // *Prostaglandins.* – 1976. – Vol. 11(2). – P. 331 – 341.

152. Ensom, M. Effect of pregnancy on bone mineral density in healthy women / M. Ensom, P. Liu, M. Stephenson // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 57(12). – P. 99 – 111.

153. Essley, B. Osteoprotegerin in pregnant adolescents differs by race and is related to infant birth weight z-score / B. Essley, T. Mc Nanley, B. Cooper et al. // *J. Dev. Orig. Health Dis.* – 2011. – Vol. 2(5). – P. 272 – 279.

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

155. Franceschi, C. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans / C. Franceschi, M. Capri, D. Monti et al. // *Mec. ageing dev.* – 2007. – Vol. 128. – P. 92 – 105.

156. Fujioka, D. Expression of endothelins and their receptors in cells from human periodontal tissues / D. Fujioka, S. Nakamura, H. Yoshino // *J. Periodontal research volume*. – 2003. – Vol. 38(3). – P. 269 – 275.
157. Gagliardi, G. Gingival diseases during pregnancy. Clinical aspects and bibliographic review / G. Gagliardi, E. Bucci, S. Matarasso // *Minerva stomatol.* – 1982. – Vol. 31. – P. 355 – 358.
158. Górniaczyk, A. Maternal health–related behaviours during pregnancy: a critical public health issue / A. Górniaczyk, B. Czech–Szczapa, M. Sobkowski, K. Chmaj–Wierzchowska // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* – 2017. – Vol. 22(4). – P. 321 – 325.
159. Graves, D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction / D. Graves // *J. Periodontology.* – 2008. – Vol. 79. – P. 1585 – 1591.
160. Gungurmuş, M. Generalized gingival hyperplasia occurring during pregnancy / M. Gungurmuş, H. Akgul, A. Yilmaz, S. Dağistanli, K. Erciyas // *J. Int. med. res.* – 2002. – Vol. 30. – P. 353 – 355.
161. Gursoy, K. Human neutrophil defensins and their effect on epithelial cells ulvi / K. Gursoy, E. Könönen, N. Luukkonen, V.J. Uitto // *J. Periodontology.* – 2013. – Vol. 84(1). – P. 126 – 133.
162. Guruli, G. Function and survival of dendritic cells depend on endothelin–1 and endothelin receptor autocrine loops / G. Guruli, B.R. Pflug, S. Pecher, V. Makarenkova // *J. Blood.* – 2004. – Vol. 104(7). – P. 2107 – 2115.
163. Hameedfathima, K. Enzymatic profile of alkaline and acid phosphatase in gcf of patients with chronic periodontitis / K. Hameedfathima, V.S. Harish // *Journal of dental and medical sciences.* – 2018. – Vol. 17(3). – P. 21 – 26.
164. Hassan, S.H. Effect of periodontal surgery on osteoprotegerin levels in gingival crevicular fluid, saliva, and gingival tissues of chronic periodontitis patients / S.H. Hassan, M.I. El–Refai, N.A. Ghallab et al. // *Disease Markers.* – 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/341259>. – P. 9.

165. Hegedus, D. Decrease a bone density, elevated serum osteoprotegerin, and b2cross2laps in Wilson disease / D. Hegedus, V. Ferencz, P.L. Lakatos et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 2002. – Vol. 17. – P. 1961 – 1967.
166. Hernandez, E. Periodontal disease in relation to oral hygiene and estrogen status in a group of women of various ages / E. Hernandez, E.P. Triana, J.M. Diaz // *Rev. cubana estomatol.* – 1983. – Vol. 20(2). – P. 152 – 160.
167. Heymann, R. The characteristic cellular organization and CEACAM1 expression in the junctional epithelium of rats and mice are genetically programmed and not influenced by the bacterial microflora / R. Heymann, J. Wroblewski, C. Terling, T. Midtvedt, B. Obrink // *J. Periodontol.* – 2001. – Vol. 72. – P. 454 – 460.
168. Hickey, N.C. Intermittent claudication incites systemic neutrophil activation and increased vascular permeability / N.C. Hickey, O. Hudlicka, P. Gosling, C.P. Shearman, M.H. Simms // *J. British Surgery.* – 2005. – Vol. 80. – P. 181 – 184.
169. Hofbauer, L.C. Role of receptor activator of nuclear factor2kB ligand and osteoprotegerin in bone cell biology / L.C. Hofbauer, A.E. Heufelder // *J. Mol. Med.* – 2001. – Vol. 79. – P. 243 – 253.
170. Hong, J.S. Maternal plasma osteoprotegerin concentration in normal pregnancy / J.S. Hong, J. Santolaya–Forgas, R. Romero et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 193(3 Pt 2). – P. 1011 – 1015.
171. Hormia, M. The dento–epithelial junction: cell adhesion by type I hemidesmosomes in the absence of a true basal lamina / M. Hormia, K. Owaribe, I. Virtanen // *J. Periodontol.* – 2001. – Vol. 72. – P. 788 – 797.
172. Hugoson, A. Gingivitis in pregnant women. A longitudinal clinical study / A. Hugoson // *Odontol. rev.* – 1971. – Vol. 22. – P. 65 – 84.
173. Ide, M. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes – systematic review / M. Ide, P.N. Papanou // *J. Clin. Periodontol.* – 2013. – Vol. 40(14). – P. 181 – 194.

174. Jagannathan, R. Comparison of the proportion of non-classic (CD14+CD16+) monocytes/macrophages in peripheral blood and gingiva of healthy individuals and patients with chronic periodontitis / R. Jagannathan, V. Lavu, S.R. Rao // *J. Periodontology*. – 2013. – P. 852 – 858.

175. Jago, J. Dental status of pregnant women attending a Brisbane maternity hospital / J. Jago, P. Chapman, J. Aitken, T. Mc Eniery // *Community dent. Oral epidemiol.* – 1984. – Vol. 12(6). – P. 398 – 401.

176. Jiang, H. Salivary and serum inflammatory mediators among preconception women with periodontal disease / H. Jiang, Y. Zhang, X. Xiong, E.W. Harville // *BMC Oral Health*. – 2016. – Vol. 16. – P. 131.

177. Jin, L. Are periodontal diseases risk factors for certain systemic disorders—what matters to medical practitioners? / L. Jin, G. Chiu, E. Corbet // *Hong Kong Med.* – 2003. – Vol. 9(1). – P. 31 – 37.

178. Kearns, E. Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease / E. Kearns, S. Khosla, P.J. Kostenuik // *Endocrine reviews*. – 2008. – Vol. 29(2). – P. 155 – 192.

179. Khosla, S. Correlates of osteoprotegerin levels in women and men / S. Khosla, H.M. Arrighi, L.J. Melton et al. // *Osteoporosis int.* – 2002. – Vol. 3. – P. 394 – 399.

180. Kinnby, B. Aggravation of gingival inflammatory symptoms during pregnancy associated with the concentration of plasminogen inhibitor type 2 (PAI-2) in gingival fluid / B. Kinnby, L. Matsson, B. Astedt // *J. Periodont. res.* – 1996. – Vol. 31(4). – P. 271 – 277.

181. Kobayashi-Sakamoto, M. NF- $\kappa$ B – dependent induction of osteoprotegerin by *Porphyromonas gingivalis* in endothelial cells / M. Kobayashi-Sakamoto, K. Hirose, E. Isogai, I. Chiba // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2004. – Vol. 315(1). – P. 107 – 112.

182. Kornman, K.S. The subgingival microbial flora during pregnancy / K.S. Kornman, W.J. Loesche // *J. Periodontal res.* – 1980. – Vol. 15. – P. 111 – 122.

183. Kostenuik, P.J. Osteoprotegerin: a physiological and pharmacological inhibitor of bone resorption / P.J. Kostenuik, V. Shalhoub // *Curr. pharm. design.* – 2001. – Vol. 7. – P. 613 – 635.
184. Krajewski, A.C. Influence of lipopolysaccharide and interleukin-6 on RANKL and OPG expression and release in human periodontal ligament cells / A.C. Krajewski, J. Biessei, M. Kunze, S. Maersch // *APMIS.* – 2009. – Vol. 117(10). – P. 746 – 754.
185. Lakschevitz, F.S. Oral neutrophils display a site-specific phenotype characterized by expression of T-cell receptors / F.S. Lakschevitz, G.M. Aboodi, M. Glogauer // *J. Periodontology.* – 2012. – Vol. 3. – P. 1493 – 1503.
186. Lapp, C. Modulation by progesterone of interleukin-6 production by gingival fibroblasts / C. Lapp, M. Thomas, J. Lewis // *J. Periodontol.* – 1995. – Vol. 66(4). – P. 279 – 284.
187. Lerner, U.H. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis / U.H. Lerner // *Journal of dental research.* – 2006. – Vol. 85. – P. 596 – 607.
188. Lerner, U.H. New molecules in the tumor necrosis factor ligand and receptor superfamilies with importance for physiological and pathological bone resorption / U.H. Lerner // *Critical reviews in oral biology and medicine.* – 2004. – Vol. 15. – P. 163 – 176.
189. Lieff, S. The oral conditions and pregnancy study: periodontal status of a cohort of pregnant women / S. Lieff, K.A. Boggess, A.P. Murtha, H. Jared et al. // *J. Periodontol.* – 2004. – Vol. 75. – P. 116 – 126.
190. Liljestrand, J.M. Combining salivary pathogen and serum antibody levels improves their diagnostic ability in detection of periodontitis / J.M. Liljestrand, U.K. Gursoy, K. Hyvarinen, T. Sorsa et al. // *J. Periodontology.* – 2013. – P. 123 – 131.
191. Lima, H.G. Mast cells act as phagocytes against the periodontopathogen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* / H.G. Lima, K.H. Pinke, T.P. Gardizani, D.A. Souza-Junior et al. // *J. Periodontol.* – 2013. – Vol. 84. – P. 265 – 272.

192. Loe, H. Periodontal changes in pregnancy / H. Loe // *J. Periodontol.* – 1965. – Vol. 36. – P. 209.
193. Lohana, M.H. A prospective cohort study to assess and correlate the maternal periodontal status with their pregnancy outcome / M.H. Lohana, R.P. Pantange, G. Suragimath, S. Zope // *The journal of obstetrics and gynecology of India.* – 2017. – Vol. 67(1). – P. 27 – 32.
194. Lopatin, D. Modulation of immunoreactivity to periodontal disease-associated microorganisms during pregnancy / D. Lopatin, K. Kornman, W. Loesche // *Infect. Immun.* – 1980. – Vol. 28(3). – P. 713 – 718.
195. Lopez-Perez, R. Prevalence of dental caries, gingivitis and periodontal disease in pregnant diabetic women / R. Lopez-Perez, R. Diaz-Romero, A. Barranco-Jaubert, A. Borges-Yanez, H. Avila-Rosas // *Salud. publica mex.* – 1996. – Vol. 38(2). – P. 101 – 109.
196. Machuda, G. The influence of general health and socio-cultural variables on the periodontal condition of pregnant women / G. Machuda, O. Khoshfeiz, J. Lacalle, C. Machuca, P. Bullon // *J. Periodontol.* – 1999. – Vol. 70(7). – P. 779 – 785.
197. Malisa, J. Periodontal status of pregnant and postpartum mothers aged 18–45 years attending MCH clinics in Tanga Municipality, Tanzania, East Afr / J. Malisa, H. Mosha, J. Masalu // *J. Med.* – 1993. – Vol. 70(12). – P. 799 – 802.
198. Masoni, S. Stomatological problems related to pregnancy. A statistical study / S. Masoni, E. Panattoni, P. Rolla, M. Rossi, M. Giuca, M. Gabriele // *Minerva. Stomatol.* – 1991. – Vol. 40(12). – P. 791 – 796.
199. Mattheus, D. The association between socio-demographic factors, dental problems, and preterm labor for pregnant women residing in Hawaii / D. Mattheus, M. Shannon, E. Lim, K. Gandhi // *Hawaii J. Med. Public Health.* – 2016. – Vol. 75(8). – P. 219 – 227.
200. Mayer, Y. Periodontal condition of patients with autoimmune diseases and the effect of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy / Y. Mayer, R. Elimelech, A.

Balbir–Gurman, Y. Braun–Moscovici, E.E. Machtei // *J. Periodontology*. – 2012. – Vol. 84(2). – P. 136 – 142.

201. Mc Knight, H. Proteomic analyses of human gingival and periodontal ligament fibroblasts / H. Mc Knight, W.P. Kelsey, D.A. Hooper, T.C. Hart, A. Mariotti et al. // *J. Periodontology*. – 2013. – P. 810 – 818.

202. Menezes, R. Receptor activator NFKappaB–ligand and osteoprotegerin protein expression. In human periapical cysts and granulomas / R. Menezes, C.M. Bramante, K.B. da Silva Paiva, A. Letra et al. // *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontology*. – 2006. – Vol. 102. – P. 404 – 409.

203. Merbl, Y. Newborn humans manifest autoantibodies to defined self molecules detected by antigen microarray informatics / Y. Merbl, M. Zucker–Toledano, J. Francisco // *J. Clin Invest*. – 2007. – Vol. 117(3). – P. 712 – 718.

204. Mesa, F. Relationship between periodontal parameters and plasma cytokine profiles in pregnant woman with preterm birth or low birth weight / F. Mesa, E. Pozo, F. O’Valle, A. Puertas // *Clin. Oral Investig*. – 2016. – Vol. 20(4). – P. 669 – 674.

205. Miyasaki, K.T. *Periodontal Immunology* / K.T. Miyasaki // – 1999. [Electronic resource].

206. Mogi, M. Differential expression of RANKL and osteoprotegerin in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis / M. Mogi, J. Ootogoto, N. Ota, A. Togari // *Journal of dental research*. – 2004. – Vol. 83. – P. 166 – 169.

207. Moniaci, D. Gingivitis in pregnancy. The clinical manifestations, pathogenesis and treatment / D. Moniaci, G. Vercellino, A. Lojcono, V. Crupi, M. Garavelli // *Minerva Stomatol*. – 1990. – Vol. 39(10). – P. 785 – 788.

208. Morony, S. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis / S. Morony, Y. Tintut, Z. Zhang et al. // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – P. 411 – 420.

209. Moss, K.L. Clinical risk factors associated with incidence and progression of periodontal conditions in pregnant women / K.L. Moss, J.D. Beck, S. Offenbacher // *J. Clin. periodontol.* – 2005. – Vol. 32. – P. 492 – 498.
210. Moura, E. Inflammatory cytokine gene polymorphisms and spontaneous preterm birth / E. Moura, R. Mattar, E. de Souza, M.R. Torloni // *J. Reprod. Immunol.* – 2009. – Vol. 80(1–2). – P. 115 – 121.
211. Muramatsu, Y. Oral health status related to subgingival bacterial flora and sex hormones in saliva during pregnancy / Y. Muramatsu, Y. Takaesu // *Bull Tokyo dent. coll.* – 1994. – Vol. 35. – P. 139 – 151.
212. Marton, I.J. Overlapping protective and destructive regulatory pathways in apical periodontitis / I.J. Marton, C. Kiss // *Journal of endodontics.* – 2014. – Vol. 40. – P. 155 – 163.
213. Nagasawa, T. LPS-stimulated human gingival fibroblasts inhibit the differentiation of monocytes into osteoclasts through the production of osteoprotegerin / T. Nagasawa, H. Kobayashi, M. Kiji, M. Aramaki, R. Mahanonda et al. // *Clin. exp. immunol.* – 2002. – Vol. 130(2). – P. 338 – 344.
214. Natsag, J. Vitamin D, Osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (OPG/RANKL) and inflammation with alendronate treatment in HIV-infected patients with reduced bone mineral density / J. Natsag, M.A. Kendall, D.E. Sellmeyer, G.A. Mc Comsey, T.T. Brown // *HIV Medicine.* – 2016. – Vol. 17(3). – P. 196 – 205.
215. Naylor, K.E. Serum osteoprotegerin as a determinant of bone metabolism in a longitudinal study of human pregnancy and lactation / K.E. Naylor, A. Rogers, R.B. Fraser et al. // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* – 2003. – Vol. 88(11). – P. 5361 – 5365.
216. Nishijima, Y. Levels of RANKL and OPG in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement and effect of compression force on releases from periodontal ligament cells in vitro / Y. Nishijima, M. Yamaguchi, T. Kojima, N. Aihara, R. Nakajima, K. Kasai // *Orthodontics and craniofacial research.* – 2006. – Vol. 9. – P. 63 – 70.

217. Nomura, Y. Screening of periodontitis with salivary enzyme tests / Y. Nomura, Y. Tamaki, T. Tanaka, H. Arakawa et al. // *J. Oral. sci.* – 2006. – Vol. 48(4). – P. 177 – 183.
218. Noriega, M.N. LDH activity in gingival crevicular fluid (GCF) and saliva of smoker and non-smoker patients with chronic periodontitis / M.N. Noriega et al. // *Journal of dental research/ divisional abstracts: mexican division.* – 2007. – P. 20.
219. Nyuman, U. Mineral exchange of bone / U. Nyuman, M. Nyuman // – 1961. – 388 p.
220. O’Hehir, T. Bacteria feast on hormones of pregnancy / T. O’Hehir // *RDH.* – 1991. – Vol. 11(12). – P. 16.
221. O’Neil, T.C. Maternal T-lymphocyte response and gingivitis in pregnancy / T.C. O’Neil // *J. Periodontol.* – 1979. – Vol. 50(4). – P. 178 – 184.
222. O’Neil, T.C. Plasma female sex hormone levels and gingivitis in pregnancy / T.C. O’Neil // *J. Periodontol.* – 1979a. – Vol. 50. – P. 279 – 282.
223. Ogunwande, S. Study of malarial chemoprophylaxis and pregnancy gingivitis in Nigerian women / S. Ogunwande // *Clin. prev. dent.* – 1991. – Vol. 13(5). – P. 25 – 30.
224. Ojanotko-Harri, A. Altered tissue metabolism of progesterone in pregnancy gingivitis and granuloma / A. Ojanotko-Harri, M. Harri, H. Hurttia, L. Sewon // *J. Clin. periodontol.* – 1991. – Vol. 18(4). – P. 262 – 266.
225. Ouhara, K. MiR-584 expressed in human gingival epithelial cells is induced by porphyromonas gingivalis stimulation and regulates interleukin-8 production via lactoferrin receptor / K. Ouhara, I.J. Savitri, T. Fujita et al. // *J. Periodontology.* – 2014. – Vol. 85(6). – P. e198 – e204.
226. Ozcaka, O. Plasma osteoprotegerin levels are decreased in smoker chronic periodontitis patients / O. Ozcaka, A. Nalbantsoy, T. Kööse, N. Buduneli // *Australian dental journal.* – 2010. – Vol. 55(4). – P. 405 – 410.

227. Parihar, A.S. Periodontal disease: a possible risk-factor for adverse pregnancy outcome / A.S. Parihar, V. Katoch, S.A. Rajguru et al. // *J. Int. Oral Health*. – 2015. – Vol. 7(7). – P. 137 – 142.

228. Perunovic, N.D. The association between periodontal inflammation and labor triggers (elevated cytokine levels) in preterm birth: a cross-sectional study / N.D. Perunovic, M.M. Rakic, L.I. Nikolic, L.M. Jankovic // *J. Periodontol.* – 2016. – Vol. 87. – P. 248 – 256.

229. Prohodnaya V. A. Specific features of peripheral blood lymphocytes immunophenotype in pregnant women with chronic periodontitis / V. A. Prohodnaya // *Medical news of north Caucasus* – 2015. – Vol. 10(2). – P. 147 – 150.

230. Pushparani, D.S. High acid phosphatase level in the gingival tissues of periodontitis subjects / D.S. Pushparani // *J. Basic Clin. Pharm.* – 2015. – Vol. 6(2). – P. 59 – 63.

231. Raber-Dulacher, J. CD4 to CD8 ratio and in vitro lymphoproliferative responses during experimental gingivitis in pregnancy and post-partum / J. Raber-Dulacher, W. Zeijlemaker, A. Meinesz, L. Abraham-Inpijn // *J. Periodontol.* – 1991. – Vol. 62(11). – P. 663 – 667.

232. Raber-Dulacher, J. Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum: immunohistochemical aspects / J. Raber-Dulacher, W. Leene, C. Palmer-Bouva, J. Raber, L. Abraham-Inpijn // *J. Periodontol.* – 1993. – Vol. 64(3). – P. 211 – 218.

233. Raber-Dulacher, J. Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum: clinical, endocrinological and microbiological aspects / J. Raber-Dulacher, W. Leene, C. Palmer-Bouva, J. Raber, L. Abraham-Inpijn // *J. Clin. periodontol.* – 1994. – Vol. 21(8). – P. 549 – 558.

234. Rabinerson, D. Epulis during pregnancy / D. Rabinerson, B. Kaplan, D. Dicker, A. Dekel // *Harefuah*. – 2002. – Vol. 141(9). – P. 824–826, 857, 856.

235. Raggatt, L.J. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling / L.J. Raggatt, N.C. Partridge // *J. Biol. chem.* – 2010. – Vol. 33(285). – P. 25103 – 25108.

236. Ren, H. Role of maternal periodontitis in preterm birth / H. Ren, M. Du // *Front Immunol.* – 2017. – Vol. 8(2). – P. 139.
237. Rosell, F. Simplified periodontal record for pregnant women / F. Rosell, A. Montandon–Pompeu, A. Valsecki–Junior // *Rev. saude. publica.* – 1999. – Vol. 33(2). – P. 157 – 162.
238. Saleh, F. Pregnancy gingivitis and estimation of oxygen consumption in gingival tissue / F. Saleh, A. Abdel–Gawad, A. Ragheb, Z. Nour, I. el Negoumi, A. el Bassyouni // *J. Asia Oceania obstetr. gynaecol.* – 1983. – Vol. 9(4). – P. 399 – 403.
239. Samant, A. Salivary flow obstruction by an overextended mandibular denture: a clinical report / A. Samant, P.S. De Sciscio // *J. Prosthet. dent.* – 1991. – Vol. 65(5). – P. 606.
240. Sarlati, F. Effect of general health and sociocultural variables on periodontal status of pregnant women / F. Sarlati, N. Akhondi, N. Jahanbakhsh // *J. Int. acad. periodontol.* – 2004. – Vol. 21. – P. 695 – 700.
241. Schock, H. Hormone concentrations throughout uncomplicated pregnancies: a longitudinal study / H. Schock, E. Lundin, K. Grankvist, H. Lakso et al. // *BMC pregnancy and childbirth.* – 2016. – Vol. 16. – P. 146 – 151.
242. Schroeder, H.E. The gingival tissues: the architecture of periodontal protection / H.E. Schroeder, M.A. Listgarten // *J. Periodontol.* – 2000. – Vol. 13. – P. 91 – 120.
243. Segundo, T.K. Mast cells in periodontal disease of individuals with and without HIV undergoing highly active antiretroviral therapy / T.K. Segundo, G.R. Souto, F.O. Costa, R.A. Mesquita // *J. Periodontology.* – 2012. – P. 995 – 1001.
244. Sharma A. Leptin, IL-10 and inflammatory markers (TNF-alpha, IL-6 and IL-8) in pre-eclamptic, normotensive pregnant and healthy non-pregnant women / A. Sharma, A. Satyam, J. Sharma // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2007. – Vol. 58, №1. – P. 21-30.

245. Sigusch, B. Alferid chemotactic behavior of crevicular PMNs in different forms of periodontitis / B. Sigusch S. Eick, W. Pfister et al. // *J. Clin. periodontol.* – 2001. – Vol. 28(2). – P. 162 – 167.
246. Simonet, W.S. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density / W.S. Simonet, D.L. Lacey, C.R. Dunstan et al. // *Cell.* – 1997. – Vol. 89. – P. 309 – 319.
247. Słotwińska, S.M. Cytokines and periodontitis. Part I: interleukin–1 and interleukin–1 receptor antagonist / S.M. Słotwińska // *Centr. Eur. J. Immunol.* – 2012. – Vol. 37(2). – P. 173 – 177.
248. Soory, M. Hormonal factors in periodontal disease / M. Soory // *Dent. update.* – 2000. – Vol. 27(8). – P. 380 – 383.
249. Soucy–Giguère, L. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a prospective study in a low–risk population / L. Soucy–Giguère, A. Tétu, S. Gauthier et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2016. – Vol. 38(4). – P. 346 – 350.
250. Staffolani, N. Hormonal receptors in gingival inflammation / N. Staffolani, M. Guerra, M. Pugliese, G. Cardinale, A. Gulino // *Minerva Stomatol.* – 1989. – Vol. 38(8). – P. 823 – 826.
251. Stumpf, U. Pregnancy–associated osteoporosis: an underestimated and underdiagnosed severe disease. A review of two cases in short– and long–term follow–up / U. Stumpf, A. Kurth, J. Windolf // *Advances in medical sciences.* – 2007. – Vol. 52. – P. 94 – 97.
252. Styczynska, H. Bone turnover markers and osteoprotegerin in uncomplicated pregnancy / H. Styczynska, K. Lis, I. Sobanska, A. Pater et al. // *eJIFCC.* – 2008. – Vol 19(4). – P. 34 – 39.
253. Sykes, L. The Th1:Th2 dichotomy of pregnancy and preterm labour / L. Sykes, D.A. Mac Intyre, X.J. Yap et al. // *Mediators of inflammation.* – 2012. – Vol. 967(629). – P. 1 – 12.
254. Takayama, S. Effects of basic fibroblast growth factor on human gingival epithelial cells / S. Takayama, J. Yoshida, H. Hirano, H. Okada, S. Murakami // *J. Periodontology.* – 2002. – Vol. 73(12). – P. 1467 – 1473.

255. Tay, J.Y. Identification of RANKL in osteolytic lesions of the facial skeleton / J.Y. Tay, B.H. Bay, J.F. Yeo, M. Harris, S. Meghji, S.T. Dheen // *Journal of dental research*. – 2004. – Vol. 83. – P. 349 – 353.
256. Teitelbaum, S.L. Bone resorption by osteoclasts / S.L. Teitelbaum // *Science*. – 2000. – Vol. 289(5484). – P. 1504 – 1508.
257. Tellapragada, C. Risk factors for preterm birth and low birth weight among pregnant Indian women: a hospital-based prospective study / C. Tellapragada, V.K. Eshwara, P. Bhat, S. Acharya, C. Mukhopadhyay // *Journal of preventive medicine and public health*. – 2016. – Vol. 49(3). – P. 165 – 175.
258. Tenta, R. Bone metabolism compensates for the delayed growth in small for gestational age neonates / R. Tenta, I. Bourgiezi, E. Aliferis et al. // *Organogenesis*. – 2013. – Vol. 9(1). – P. 55 – 59.
259. Tilakaratne, A. Periodontal disease status during pregnancy and 3 months postpartum, in a rural population of Sri-Lankan women / A. Tilakaratne, M. Soory, A.W. Ranasinghe, S.M. Corea et al. // *J. Clin. periodontol.* – 2000. – Vol. 27(10). – P. 787 – 792.
260. Todorovic, T. Salivary enzymes and periodontal disease / T. Todorovic, I. Dozic, M. Vicente-Barrero, B. Ljuskovic et al. // *Med. oral. patol. oral cir. bucal.* – 2006. – Vol. 1(11). – P. 115 – 119.
261. Tsai, C. A study on sex hormones in gingival crevicular fluid and black pigmented bacteria in subgingival plaque of pregnant women / C. Tsai, K. Chen // *Gaoxiang*. – 1995. – Vol. 11(5). – P. 265 – 273.
262. Tumini, V. Hyperplastic gingival lesion in pregnancy. Epidemiology, pathology and clinical aspects / V. Tumini, G. di Placido, D. Archivio, A. del Giglio-Matarazzo // *Minerva Stomatol.* – 1998. – Vol. 47(4). – P. 159 – 167.
263. Türkoğlu, O. Evaluation of gingival crevicular fluid adrenomedullin and human neutrophil peptide 1–3 levels of patients with different periodontal diseases / O. Türkoğlu // *J. Periodontology*. – 2009. – Vol. 4. – P. 284 – 291.
264. Uemura, H. Serum osteoprotegerin/osteoclastogenesis – inhibitory factor during pregnancy and lactation and the relationship with calcium-regulating

hormones and bone turnover markers / H. Uemura, T. Yasui, M. Kiyokawa et al. // *J. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 174(2). – P. 353 – 359.

265. Vittek, J. Specific estrogen receptors in human gingiva / J. Vittek, M. Hernandez, E. Wenk, S. Rappaport, A. Southren // *J. Clin. endocrinol. metab.* – 1982a. – Vol. 54(3). – P. 608 – 612.

266. Vittek, J. Specific progesterone receptors in rabbit gingiva / J. Vittek, G. Gordon, S. Rappaport, P. Munnangi, A. Southren // *J. Periodontal. res.* – 1982. – Vol. 6. – P. 657 – 661.

267. Wadas, T.J. Targeting the avb3 integrin for small–animal PET/CT of osteolytic bone metastases / T.J. Wadas, H. Deng, J.E. Sprague et al. // *J. Nucl. med.* – 2009. – Vol. 150. – P. 1873 – 1880.

268. Willershausen, B. Modulation of glycosaminoglycan and collagen synthesis of human gingival fibroblasts by progesterone / B. Willershausen, C. Lemmen, G. Hamm // *Dtsch. Zaharzt. Z.* – 1991. – Vol. 46(10). – P. 668 – 671.

269. Wilson, S.R. Cathepsin K activity–dependent regulation of osteoclast actin ring formation and bone resorption / S.R. Wilson, C. Petersilso, P. Saftig, D. Brömme // *J. Biol. chem.* – 2009. – Vol. 4(284). – P. 2584 – 2592.

270. Windt, D. Septicaemia with *Fusobacterium necrophorum* from periodontal disease in pregnancy resulting in immature birth: case report and review of literature / D. Windt, R. Kornegoor, R. Walhof et al. // *Obstet. Gynecol. Cases Rev.* – 2018. – Vol. 5. – P. 116.

271. Yalcin, F. The effect of sociocultural status on periodontal conditions in pregnancy / F. Yalcin, E. Eskinazi, M. Soydinc, C. Basegmez et al. // *J. Periodontol.* – 2002. – Vol. 73. – P. 178 – 182.

272. Yalcin, F. The effects of periodontal therapy on intracrevicular prostaglandin E2 concentrations and clinical parameters in pregnancy / F. Yalcin, C. Basegmez, G. Isik, L. Berber et al. // *J. Periodontol.* – 2002a. – Vol. 73. – P. 173 – 177.

273. Yang, D. Multiple roles of antimicrobial defensins, cathelicidins and eosinophil derived in host defense / D. Yang // *Annual review immunology*. – 2004. – Vol. 22. – P. 181–215.
274. Yang, D.P. Stromal cell–derived factor–1 significantly induces proliferation, migration, and collagen type i expression in a human periodontal ligament stem cell subpopulation lingqian / D.P. Yang, S. Ge // *J. Periodontology*. – 2011. – P. 379 – 388.
275. Yoshikawa, Y. Effect of hepatocyte growth factor on synthesis of extracellular matrix in human gingival fibroblasts // Y. Yoshikawa et al. // *J. Osaka dent. univ.* – 2003. – Vol. 37. – P. 119 – 122.
276. Yount, N.Y. Immunoconsilium. Perspectives in antimicrobial. Peptide mechanisms of action and resistance / N.Y. Yount, M.R. Yeaman // *Protein peptide lett.* – 2005. – Vol. 12. – P. 49 – 67.
277. Yu, N. Regulation of periodontal ligament cell behavior by cyclic mechanical loading and substrate nanotexture / N. Yu, L. Prodanov, J. Riet, F. Yang et al. // *J. Periodontology*. – 2012. – P. 1504 – 1513.
278. Yu, S. Matrix metalloproteinase–1 of gingival fibroblasts influenced by advanced glycation end products (AGEs) and their association with receptor for AGEs and nuclear factor– $\kappa$ b in gingival connective tissue / S. Yu, H. Li, Y. Ma, Y. Fu // *J. Periodontology*. – 2011. – P. 119 – 126.
279. Zachariasen, R. The effect of elevated ovarian hormones on periodontal health: oral contraceptives and pregnancy / R. Zachariasen // *Women health*. – 1993. – Vol. 20(2). – P. 21 – 30.
280. Zaki, K. Salivary female sex hormone levels and gingivitis in pregnancy / K. Zaki, R. el Hak, W. Amer, F. Saleh, A. el Faras, L. Ragab, H. Nour // *Biomed. biochim. acta*. – 1984. – Vol. 43(6). – P. 749 – 754.
281. Zhu, L. Application of a molecularly imprinted polymer for the effective recognition of different anti–epidermal growth factor receptor inhibitors / L. Zhu, L. Chen, X. Xu // *J. Anal. chem.* – 2003. – Vol. 75. – P. 6381 – 6387.

## **ПРИЛОЖЕНИЯ**

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ  
№ 2677655

**СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ  
ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО  
ПАРОДОНТИТА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский Государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России) (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2018122557

Приоритет изобретения 19 июня 2018 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 18 января 2019 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 19 июня 2038 г.

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

*Г.П. Ивлиев* Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2678445

**СПОСОБ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ  
ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО  
ПАРОДОНТИТА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский Государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России) (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2018128424

Приоритет изобретения 02 августа 2018 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 29 января 2019 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 02 августа 2038 г.

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

*Г.П. Ивлиев*



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2680520

**СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО  
ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У  
БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
"Ростовский Государственный медицинский университет"  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России) (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2018114628

Приоритет изобретения 19 апреля 2018 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 22 февраля 2019 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 19 апреля 2038 г.

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

*Г.П. Иелиев* Г.П. Иелиев



УТВЕРЖДАЮ  
 Главный врач  
 ООО "Харизма"

О.И. Шахбазов



20\_\_

АКТ

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения: Способ оценки эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита у беременных женщин.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация «Роль гуморальных факторов врожденного иммунитета в патогенезе хронического генерализованного пародонтита у беременных».
3. Исполнитель: ассистент кафедры стоматологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России Е.Х. Чибичян
4. Дата использования предложения: с июня 2019 года
5. Эффективность внедрения:

Предложенный диссертантом способ может быть использован для оценки эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита у беременных женщин по содержанию остеопротегерина в ротовой жидкости и концентрации Кателицидина LL37 в десневой жидкости, исследованных до начала и в процессе лечения. Результаты показали, что содержание остеопротегерина в ротовой жидкости и концентрация Кателицидина LL37 в десневой жидкости с высокой диагностической информативностью отражают стоматологический статус беременной, и анализ данных показателей, до начала и во время лечения, может быть использована для оценки эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита у беременных женщин.

Врач стоматолог терапевт

Автор предложения



Р.Р. Рашупкина

Е.Х. Чибичян



АКТ

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения: Способ диагностики степени тяжести хронического генерализованного пародонтита у беременных женщин.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация «Роль гуморальных факторов врожденного иммунитета в патогенезе хронического генерализованного пародонтита у беременных».
3. Исполнитель: ассистент кафедры стоматологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России Е.Х. Чибичян
4. Дата использования предложения: с апреля 2019 года
5. Эффективность внедрения:  
Предложенный диссертантом способ может быть использован для выявления степени тяжести хронического генерализованного пародонтита у беременных женщин, путем определения содержания гликопротеина остеопротегерина в ротовой жидкости, определения концентрации пептида Кателицидина LL37 в десневой жидкости, сравнения одновременных условий этих показателей. Данный способ является высокодостоверным и информативным, и может быть использован для своевременной диагностики степени тяжести, профилактики и адекватного лечения хронического генерализованного пародонтита среди беременных.

Врач стоматолог терапевт

А. А. Ковалева

Автор предложения

Е.Х. Чибичян

УТВЕРЖДАЮ  
 Главный врач  
 ООО "ГИО-ДЕНТ"



Г.Г. Чибичян

» \_\_\_\_\_ 20\_\_

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения: Способ диагностики степени тяжести хронического генерализованного пародонтита у беременных женщин.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация «Роль гуморальных факторов врожденного иммунитета в патогенезе хронического генерализованного пародонтита у беременных».
3. Исполнитель: ассистент кафедры стоматологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России Е.Х. Чибичян
4. Дата использования предложения: с марта 2019 года
5. Эффективность внедрения:

Предложенный диссертантом способ может быть использован для диагностики степени тяжести хронического генерализованного пародонтита у беременных, при одновременном выполнении условий содержания остеопротегерина в ротовой жидкости и концентрации Кателицидина LL37 в десневой жидкости. Результаты исследований свидетельствуют, что полученные данные с высокой диагностической информативностью отражают выраженность хронического генерализованного пародонтита, что может быть использовано для оценки степени тяжести хронического генерализованного пародонтита у беременных

Врач стоматолог терапевт

Автор предложения

В.А. Армашевский

Е.Х. Чибичян

УТВЕРЖДАЮ  
 Заведующий консультативно-  
 диагностической поликлиникой  
 ФГКУ «1602 Военный  
 Клинический госпиталь» МО РФ  
 С. М. Богаченко

20\_\_

АКТ

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения: Способ диагностики хронического генерализованного пародонтита у беременных женщин.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация «Роль гуморальных факторов врожденного иммунитета в патогенезе хронического генерализованного пародонтита у беременных».
3. Исполнитель: ассистент кафедры стоматологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России Е.Х. Чибичян
4. Дата использования предложения: с мая 2019 года
5. Эффективность внедрения:  
Предложенный диссертантом способ может быть использован как неинвазивный лабораторный метод диагностики хронического генерализованного пародонтита у беременных, с использованием определения концентрации Кателицидина LL37 в десневой жидкости, для совершенствования стоматологического мониторинга в сложных клинических ситуациях.

Зав. стоматологическим отделением



А.Е. Добринский

Автор предложения



Е.Х. Чибичян

