

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

На правах рукописи

**Сурmeneва Светлана Олеговна**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ 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>	<b>5</b>
<b>Глава 1. Антимикробный потенциал и цитокиновый профиль ротовой и десневой жидкостей в организации защитных механизмов полости рта при хроническом генерализованном пародонтите у беременных (литературный обзор) .....</b>	<b>14</b>
1.1. Хронический генерализованный пародонтит и беременность: современное состояние проблемы.....	14
1.2. Роль антимикробных пептидов полости рта в патогенезе хронического генерализованного пародонтита.....	22
1.3. Патогенетическая значимость цитокинов в биологических средах полости рта при хроническом генерализованном пародонтите.....	31
1.4. Изменения цитокинового и антимикробного статуса в ротовой полости при стоматологических заболеваниях у беременных.....	38
<b>Глава 2. Материалы и методы исследования.....</b>	<b>43</b>
2.1. Общий план диссертационного исследования.....	43
2.2. Характеристика больных клинических групп.....	45
2.3. Методы исследования.....	51
2.4. Лечебные мероприятия у пациенток основной группы.....	55
2.5. Статистическая обработка результатов исследования.....	56
<b>Глава 3. Антимикробный и цитокиновый профиль ротовой и десневой жидкости у беременных без стоматологической патологии и осложнений гестационного периода.....</b>	<b>58</b>

3.1. Бактерицидные свойства ротовой и десневой жидкости у женщин с физиологически протекающей беременностью без стоматологической патологии в динамике гестационного периода.....	59
3.2 Содержание цитокинов в ротовой и десневой жидкости у здоровых женщин в динамике физиологически протекающей беременности.....	71
<b>Глава 4. Антимикробный и цитокиновый профиль ротовой и десневой жидкости у беременных с хроническим генерализованным пародонтитом.....</b>	<b>90</b>
4.1. Динамика пародонтологического статуса у беременных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести в течение гестационного периода.....	90
4.2. Особенности антимикробного профиля ротовой и десневой жидкости у пациенток с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести в динамике гестационного периода.....	94
4.3. Особенности динамики цитокинового профиля ротовой и десневой жидкости у беременных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести.....	107
<b>Глава 5. Зависимость антимикробного и цитокинового профиля ротовой и десневой жидкости у беременных от тяжести хронического генерализованного пародонтита и прогнозирование неблагоприятного течения заболевания.....</b>	<b>124</b>

5.1. Сравнительный анализ антимикробного и цитокинового профиля ротовой и десневой жидкости у беременных с легкой и средней степенью тяжести хронического генерализованного пародонтита.....	124
5.2. Прогностические маркеры неблагоприятного течения хронического генерализованного пародонтита у беременных в динамике гестационного периода.....	136
<b>Заключение.....</b>	<b>145</b>
<b>Выводы.....</b>	<b>156</b>
<b>Практические рекомендации.....</b>	<b>158</b>
<b>Список сокращений.....</b>	<b>159</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>161</b>
<b>Приложения.....</b>	<b>190</b>

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** В период беременности функциональные сдвиги в деятельности органов и систем, обусловленные изменением гормонального фона, активно проявляются и в полости рта (Bouman A. et al., 2005; Xie Y. et al., 2013). Количество смешанной слюны и состав биологических жидкостей полости рта изменяется, повышается кислотность ротовой жидкости, изменяется местный микроценоз, снижается микроциркуляторное обеспечение слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта (Лукиных Л.М. с соавт., 2004; Цымбалов О.В. с соавт., 2012; Цымбалов О.В., 2014; Крихели Н.И., Карамышева Е.И., Лукина Г.И. с соавт. 2017; Проходная, В.А. с соавт., 2018; Jafarzadeh H. et al., 2006; Yokoyma M. et al., 2008), в совокупности создаются условия, способствующие развитию и прогрессированию гингивитов, хронического генерализованного пародонтита (ХГП). Даже при физиологически протекающей беременности патология со стороны тканей пародонта наблюдается до 90%. (Скорикова Л.А., Лапина Н.В., 2011; Орехова Л.Ю. с соавт., 2012, 2015; Мамедова Л.А., Ефимович О.И., 2016). Воспалительные заболевания пародонта (ВЗП) при беременности являются факторами риска рождения ребенка с низким весом, фетоплацентарной недостаточности, преждевременных родов, преэклампсии (Савченко Т.Н. с соавт., 2008; Лепилин А.В. с соавт., 2010; Проходная В.А., Гайворонская Т.В., Быков И.М., 2015; Тимохина Т.А. с соавторами, 2016; Barak S. et al., 2003), что требует от стоматологов активных мер по своевременной диагностике и эффективному лечению ХГП у женщин при вынашивании ребенка (Лапина Н.В., Скорикова Л.А., 2011).

Основными гуморальными факторами, осуществляющими взаимодействие организма матери и плода уже с первых недель беременности являются цитокины (Мишутина А.В., 2014). Имплантация, деление клеток, развитие эмбриона происходит под контролем цитокинов, которые вырабатываются трофобластом и децидуальными клетками

(Колесникова Н.В. с соавт., 2010). В результате создается уникальный биологический феномен – толерантность между организмом матери и плода. При этом баланс между про- и противовоспалительными интерлейкинами (ИЛ) смещается в сторону большей секреции и активности иммуносупрессорных цитокинов (например, интерлейкина-4, интерлейкина-10, трансформирующего ростового фактора-?), ограничивающих активность клеточного иммунитета (Михальченко В.Ф. с соавт., 2015; Мамедова Л.А., Ефимович О.И., 2016а; Tenorio J., 2002). Гуморальный иммунитет при нормальном течении беременности отличается высокой активностью и направлен на выработку блокирующих антител (Чистякова Г.Н. с соавт., 2007; Мишутина А.В., 2014; Базикян Э.А., Лукина Г.И., Стрюк Р.И. с соавт., 2016; Gomez-Lopez N et al., 2013). Кроме того, после плацентации, значительный объем секреции цитокинов происходит именно в плаценте (Gomez-Lopez N. et al., 2013).

Дисбаланс между клеточными и гуморальными защитными факторами организма беременной может сказаться на активности врожденных антимикробных реакций, например, на синтезе и активности антимикробных пептидов биологических жидкостей (Михальченко В.Ф. с соавт., 2013; Гайворонская Т.В. с соавт., 2014). Однако, данный аспект взаимодействия различных иммунных защитных реакций, не изучен.

Поскольку воспалительные заболевания пародонта при беременности встречаются с высокой частотой, а их течение зачастую прогрессирующее, то дефицит физиологической перестройки местных защитных механизмов полости рта, может иметь решающее патогенетическое значение в развитии стоматологической патологии гестационного периода. Однако, фундаментальные исследования взаимосвязанных между собой врожденных антимикробных и цитокиновых механизмов в биологических жидкостях полости рта в динамике гестационного периода, начиная с 1 триместра, при ХГП различной степени тяжести, малочисленны. Данное обстоятельство затрудняет понимание патогенеза ХГП при беременности, не позволяет на

ранних сроках гестации своевременно подобрать комплекс индивидуальных гигиенических и лечебных вмешательств, препятствующих прогрессированию стоматологической патологии и обуславливает интерес к исследованиям в данном направлении.

**Степень разработанности темы.** В литературе имеются сведения о высокой частоте ВЗП при беременности. Данный эпидемиологический аспект был изучен в трудах Косенко И.Б. (2011), Ореховой Л.Ю. с соавт. (2012, 2015), Vogt M. et al. (2012).

В современной научной литературе имеются сведения об иммунологических аспектах местного иммунитета ротовой полости при беременности, отягощенной ХГП легкой и средней степени тяжести (Белокриницкая Т.Е., 1999; Савченко Т.Н. с соавт., 2008; Лепилин А.В. с соавт., 2010; Цымбалов О.В. с соавт., 2011; Проходная В.А., 2015; Тимохина Т.А. с соавторами, 2016; Быков И.М. с соавт., 2017; Silk H. et al., 2008). Авторы характеризовали дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами в периферической крови и ротовой жидкости, в основном, изучая такие цитокины как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ . Однако, специфика антимикробных врожденных механизмов при ХГП у беременных изучена не была. Тем более, за пределами ясности остается вопрос о сопряжении врожденных и адаптивных иммунных реакций при развитии ВЗП у беременных пациенток. Исследования по изучению содержания лактоферрина,  $\alpha$ -дефензинов 1-3 и кателицидина LL37 в течение беременности были обобщены в докторской работе Проходной В.А. (2015), но они касались клинико-диагностической значимости данных антимикробных гуморальных факторов при кариесе зубов.

Следует отметить, что в настоящее время связь между уровнем противомикробной активностью ротовой полости и состоянием системы цитокинов на различных этапах беременности, отягощенной ХГП легкой и средней степени тяжести, исследована недостаточно, в связи с чем учет

фундаментальной и практической значимости этих вопросов обосновал необходимость и целесообразность проведения таковых исследований.

**Цель исследования** – клинико-диагностическая и патогенетическая оценка значимости изменений антимикробных белковых и цитокиновых факторов биологических жидкостей полости рта при хроническом генерализованном пародонтите у беременных.

**Задачи исследования:**

1. Определить направленность изменений концентрации антимикробных пептидов  $\alpha$ -дефензинов 1-3 и кателицидина LL37, интерлейкинов 4, 8, 10, 18 и ФНО- $\alpha$  в ротовой и десневой жидкости у женщин с физиологически протекающей беременностью при отсутствии стоматологических заболеваний в динамике гестационного периода по сравнению со здоровыми донорами.

2. Оценить состояние тканей пародонта и уровень гигиены полости рта у женщин с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести в динамике гестационного периода.

3. Дать характеристику состояния антимикробной защиты и цитокинового статуса полости рта у пациенток с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести в 1,2 и 3 триместры беременности.

4. Определить клиническую значимость измерения концентрации антимикробных пептидов  $\alpha$ -дефензинов 1-3 и кателицидина LL37, интерлейкинов 4, 8, 10, 18 и ФНО- $\alpha$  в ротовой и десневой жидкости у беременных при ХГП в зависимости от степени тяжести заболевания.

5. Выявить лабораторно-диагностическую значимость измерения концентрации антимикробных пептидов  $\alpha$ -дефензинов 1-3 и кателицидина LL37, интерлейкинов 4, 8, 10, 18 и ФНО- $\alpha$  в ротовой и десневой жидкости у беременных с хроническим генерализованным пародонтитом и разработать

алгоритм прогнозирования неблагоприятного течения хронического генерализованного пародонтита при беременности.

**Научная новизна исследования.** Вследствие проведенного научного исследования впервые:

1. Получены данные о локальном содержании (в ротовой и десневой жидкости)  $\alpha$ -дефензинов (1-3) и кателицидина LL37 в различные семестры беременности, отягощенной ХГП легкой и средней степени тяжести. При этом выявлено преобладание содержания  $\alpha$ -дефензинов и, особенно, кателицидина LL37, в десневой жидкости по сравнению с ротовой жидкостью.

2. Выявлено накопление в ротовой жидкости не только цитокинов, активирующих гуморальный иммунитет (ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10), но и провоспалительных цитокинов, отвечающих за клеточно-опосредованные иммунные реакции (ИЛ-18, ФНО- $\alpha$ ), неблагоприятные для сохранения и развития плода.

3. Выявлено, что у беременных при ХГП легкой и средней степени тяжести ИЛ-4 максимально накапливался в ротовой жидкости, а ИЛ-8 – в десневой жидкости.

4. Определены величины концентрации кателицидина LL37 и ИЛ-8 в десневой жидкости у беременных, страдающих ХГП легкой и средней степени тяжести, при превышении которых повышается риск прогрессивного течения ВЗП.

5. Установлены новые маркеры активности ХГП легкой и средней степени тяжести при беременности: концентрация кателицидина LL37 и ИЛ-8 в десневой жидкости.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Разработаны критерии оценки риска неблагоприятного течения ХГП у беременных в динамике гестационного периода путем определения и анализа концентрации ИЛ-8 и кателицидина LL37 в десневой жидкости во 2 триместре гестационного периода. С помощью специального статистического анализа

определены величины показателей, имеющие диагностическое значение для оценки риска неблагоприятного течения ХГП при беременности.

Разработан «Способ определения стоматологического статуса беременных женщин» (Патент на изобретение №2552293 Ru), «Способ диагностики хронического генерализованного пародонтита у беременных женщин» (Патент на изобретение №2680520 Ru) использование которых позволит снизить вероятность развития прогрессирующего течения стоматологических заболеваний у беременных, что имеет не только высокую диагностическую значимость для прогноза течения патологии, но и клиническое значение, поскольку предотвращает неблагоприятное влияние на плод посредством своевременного проведения гигиенических и лечебных мероприятий у матери.

**Методология и методы исследования.** Исследования проведены с учетом методологических принципов доказательной медицины и лабораторной информатики, путем проведения сравнительного анализа результатов диагностических тестов, разработки прогностических моделей, динамической оценки иммунологических показателей по типу «случай-контроль», с анализом достоверности относительных величин риска, чувствительности и специфичности лабораторных исследований.

При проведении исследования были использованы методы индексной оценки гигиенического состояния полости рта и пародонтологического статуса. Концентрация  $\alpha$ -дефензинов 1-3, кателицидина LL37, интерлейкинов 4, 8, 10, 18 и ФНО- $\alpha$  в ротовой и десневой жидкости определена иммуноферментным методом. Используются современные статистические способы обработки полученных результатов.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. У беременных, имеющих диагноз ХГП легкой и средней степени тяжести в десневой жидкости резко увеличено содержание кателицидина LL37 и  $\alpha$ -дефензинов (1-3) прямо пропорциональное степени клинической тяжести и увеличению срока гестационного периода, что отражает

компенсацию физиологической недостаточности реакций клеточного иммунитета.

2. В отличие от физиологической беременности без патологии пародонта при беременности, отягощенной ХГП легкой и средней степени тяжести, наряду с повышением концентрации цитокинов в ротовой и десневой жидкости, стимулирующих гуморальный иммунный ответ (Th-2 цитокины), активированы интерлейкиновые механизмы, контролирующие клеточно-опосредованные иммунные реакции (Th-1 цитокины).

3. Неинвазивными критериями оценки активности ХГП легкой и средней степени тяжести у беременных, и факторами прогноза риска прогрессивного течения стоматологических заболеваний, следует считать кателицидин LL37 и ИЛ-8 в десневой жидкости.

**Степень достоверности и апробации работы.** Достоверность сведений, представленных в работе, основывается на проведении клинического исследования на необходимом и достаточном числе обследуемых (n=94), продуманном рациональном контроле из здоровых пациентов (n=31). В исследовании использованы стандартные методы протокола диагностики больных, полученные результаты обработаны способами современного статистического анализа.

Результаты проведенной научной работы обсуждены на заседании кафедры стоматологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России и на расширенных межкафедральных заседаниях профильных кафедр стоматологического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, а также доложены на ряде форумов: на III научно-практической конференции организаторов здравоохранения Ростовской области (г. Ростов-на-Дону, 9-10 октября 2014), на Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы стоматологии», посвященной 55-летию основания стоматологического факультета ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (г. Санкт-Петербург, 11-13 декабря 2014г.), на XVI Ежегодном научном форуме «Стоматология 2014», «Новое в стоматологии» (г. Москва, 9

декабря 2014 г.), на VIII Всероссийской конференции «История зубоочувствования и стоматологии» (г. Москва, 11 декабря 2014 г.), в рамках VIII научно-практической конференции Юга России «Инновационные технологии восстановительной медицины в реабилитации аутоиммунной, аллерго- и иммунопатологии» (г. Пятигорск, 10 октября 2014 г.), на XXI международном конгрессе реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Сингапур, 26-29 апреля 2015).

**Публикации.** По материалам диссертационной работы опубликовано 20 научных работ, из которых 12 – 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 получено 2 патента на изобретение.

**Реализация результатов исследования.** Полученные результаты внедрены в клиничко-диагностическую практику лечебных учреждений: стоматологическая поликлиника федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Стоматологическая поликлиника №4 города Ростова-на-Дону», Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Стоматологическая поликлиника города Ростова-на-Дону», консультативно-диагностическая поликлиника ФГКУ «1602 Военный Клинический госпиталь» МО РФ, стоматологический центр ООО "ГИО-ДЕНТ". Материалы диссертации внедрены в учебный процесс профильных кафедр стоматологического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

**Личный вклад соискателя.** Автором проведен аналитический обзор источников отечественной и зарубежной литературы, лично разработаны и

апробированы методологические и методические основы данного научного исследования. Автор принимала непосредственное участие в клинических и лабораторных исследованиях больных. Диссертант самостоятельно разработала дизайн и алгоритм обработки полученных результатов проведенных исследований, проводила их анализ, обобщения и подготовку публикаций (90%). На основании результатов исследования сделаны обоснованные выводы и предложены практические рекомендации (80%).

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 196 страницах текста и имеет традиционную структуру: состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, трех глав с результатами проведенных исследований, главы обсуждения их результатов, а также выводов и научно-практических рекомендаций, списка использованной литературы, представленного 78 источниками отечественных и 173 источниками зарубежных авторов (всего 251 источник). Работа содержит 70 рисунков и 40 таблиц.

Работа над диссертацией осуществлялась на кафедре стоматологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России в соответствии с планом научных исследований университета.

## Глава 1.

# АНТИМИКРОБНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ РОТОВОЙ И ДЕСНЕВОЙ ЖИДКОСТЕЙ В ОРГАНИЗАЦИИ ЗАЩИТНЫХ МЕХАНИЗМОВ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ПАРОДОНТИТЕ У БЕРЕМЕННЫХ (литературный обзор)

### 1.1. Хронический генерализованный пародонтит и беременность: современное состояние проблемы

Частота встречаемости воспалительных процессов в пародонте в течении гестационного периода по данным литературных источников имеет 60-93% (Толмачева С.М. с соавт., 2005; Данилина Т.Ф. с соавт., 2007; Moss K.L. et al., 2005). Наличие гингивита и ХГП существенно влияет течение беременности, является фактором риска преждевременных родов, внутриутробного инфицирования плода (Barak S. et al., 2003).

В настоящее время периодонтальные изменения, ассоциированные с периодом беременности, такие как гингивит или гипертрофия десны, подвергаются пристальному изучению (Armitage G.C., 1999). Беременность сама по себе, казалось бы, не может являться причиной гингивита, равно как и здоровые десны без воздействия на них бактериальной флоры обычно остаются интактными (Hugoson A., 1971; Arafat A.H., 1974).

По литературным данным, распространенность гингивита у беременных широко вариабельна и по результатам изучения разных авторов составляет: от 35% (Hasson E., 1960; Chaikin B.S., 1977) и до 100% (Loe H. et al., 1963). В то же время верхушечный гранулематозный пародонтит (апикальная корневая киста K04.8 по МКБ) развивается лишь у 5% беременных (Tiilila I., 1962). Независимые исследования разных групп населения, по данным двум заболеваниям, осложняющим течение периода беременности, велись неоднократно многими коллективами авторов (Дубровская М.В. с соавт., 2013; Malisa J.E. et al., 1993; Figuero E. et al., 2010).

Выяснилась закономерность - афроамериканские женщины (Lieff S. et al., 2004), а также женщины с плохим социально-экономическим положением значительно более склонны к развитию гингивита и пародонтальных осложнений во время беременности, нежели женщины из других социальных групп (Machuca G. et al., 1999; Yalcin F. et al., 2002b; Sarlati F. et al., 2004).

Для того, чтобы объяснить этиологию гингивита у беременных, изучались несколько потенциальных механизмов, лежащих в основе начала и развития данного патологического процесса. В результате была доказана связь с:

- влиянием измененного в процессе беременности гормонального фона,
- воздействием бактериальной микрофлоры полости рта,
- особенностями связанных с микробным воздействием поддесневых иммуно-воспалительных реакций в ткани пародонта (Дубровская М.В. с соавт., 2011; Лепилин, А.В. с соавт., 2010).

Однако, лежащие в основе развития гингивита при беременности механизмы, до сих пор полностью выяснены не были. Хотя за последние 10 лет значительно увеличилось число случаев контролируемого течения заболевания при беременности и их итоги были опубликованы (Дубровская М.В. с соавт., 2011; Лепилин, А.В. с соавт., 2010). Однако большая часть доказательств, касающихся гингивита беременных, получена при проведении лабораторного исследования биологических жидкостей *in vitro* без осуществления параллелей с клиническим стоматологическим статусом. Данное обстоятельство затрудняет выявление тонких граней между изменениями пародонта и беременностью. Кроме того, сравнение результатов исследования различных авторов осложняется существенными различиями в стратификации объекта и методах исследования.

На первом этапе выделим клинические характеристики воспалительных заболеваний пародонта у беременных. Клинические проявления изменений состояния десен у беременных представляют собой

типичные признаки воспаления (Silness J. et al., 1964; O'Neil T.C., 1979) , такие как:

- покраснение,
- локальная отечность тканей,
- повышенную склонность к кровоточивости (Samant A. et al., 1976),
- образование десневых карманов (Buduneli N. et al., 2010),
- повышенная подвижность зубов (Cohen D.W. et al., 1971).

Воспалительные изменения часто возникают в межзубных промежутках и, как правило, их значительно меньше около первых моляров. Примечательно, что женщины с частично или полностью непрорезавшимися третьими молярами оказываются в зоне потенциально повышенного риска развития более тяжелых форм воспаления пародонта во время беременности по сравнению с пациентками с удалёнными третьими молярами (Moss K.L. et al., 2007).

Ассоциированное с беременностью воспаление десен достигает своего наивысшего пика во втором или в третьем триместре (Yalcin F. et al., 2002a). Впоследствии гингивит спонтанно может проходить и после родов состояние десен аналогично таковому у небеременных женщин. Но хронический генерализованный пародонтит, диагностированный при беременности сохраняется без какого-либо видимого прогресса к улучшению от трех (Cohen D.W. et al., 1969) и до 15 месяцев в послеродовом периоде (Cohen et al., 1971).

Изменение уровня зубодесневого прикрепления (CAL, clinical attachment level), в течение беременности оценивалось лишь в нескольких исследованиях, результаты которых значительно различались. В экспериментальной модели гингивита на животных Raber-Durlacher J.E. с соавт. в 2004 г. и в одномоментном клиническом исследовании Taani D.Q. с соавт. в 2003 г., никаких различий в уровне CAL у женщин в период беременности по сравнению с этапом до беременности, обнаружено не было

(Raber-Durlacher J.E. et al., 2004; Taani D.Q. et al., 2003). Напротив, в работе Tilakaratne A. с соавт. (2000), когда наблюдения женщин до беременности были более продолжительными, различия величин CAL беременности были установлены (Tilakaratne A. et al., 2000). При этом, отмечалось наибольшее снижение зубодесневого прикрепления у женщин на поздних сроках беременности (Орехова Л.Ю. с соавт., 2012).

Такие факторы как диабет (Орехова Л.Ю. с соавт., 2014; Guthmiller J.M. et al., 2001; Ruiz D.R. et al., 2011), раса или низкий социально-экономический статус (Liefte et al., 2004) лишь усугубляли увеличение показателя CAL при беременности и скорость формирования пародонтальных карманов. Исходя из вышеописанных противоречивых результатов, видится необходимость дальнейшего изучения гингивитов и ХГП во время беременности.

Другой тип тканевой реакции десен, отмеченный у беременных, являлся результатом непрерывного бактериального воздействия, вызывающего иммунный ответ с характерными местными воспалительными реакциями и субфебрильной температурой (как правило, этиологически связанными с наличием поддесневого зубного камня как основы для персистенции бактериальной флоры) (Лукиных Л.М. с соавт., 2004; Jafarzadeh H. et al., 2006). Высоко васкуляризованная часть десен на межзубных сосочках обильно кровоточила, образовывались язвы и эрозии у основания зубов. Цвет десен варьировал от темно-красного до пурпурно-красного или даже синего цвета, а поверхность часто покрыта мелкими пятнами фибрина (Ojanotko-Harri et al., 1991).

Стабильный уровень зубного налета, одновременно с высокой кровоточивостью десен во время беременности привели к предположению, что повышенный уровень женских половых гормонов, может влиять на состав и вирулентность поддесневой биопленки (Xie Y. et al., 2013). Действительно, с повышением уровня эстрогенов и прогестерона в сыворотке крови во время беременности, качественные изменения

микрофлоры наблюдались в поддесневых карманах в отношении аэробных факультативных грамположительных видов, а также в отношении анаэробных грамотрицательных видов (Kornman K.S. et al., 1980; Jensen J. et al., 1981). Особенно это было выражено во время второго триместра беременности, когда десневые кровотечения достигали своего высочайшего пика, а доля *P. intermedia* (ранее *Bacteroides intermedius*) в поддесневом зубном камне значительно увеличивалась (Muramatsu Y. et al., 1994).

Позже, Kornman K.S. с соавт. объяснили это явление, показав в эксперименте как численность *Prevotella species*, *Prevotella melaninogenica* и *P. intermedia* повышалась под влиянием эстрогенов и прогестерона. Вне беременности рост этих пародонтогенных бактерий в основном регулирует витамин К (Kornman K.S. с соавт., 1982). Десять лет спустя для развития ХГП при беременности была установлена значимость двух фенотипически связанных видов *P. intermedia* и *P. nigrescens* (Shah H.N. et al., 1992). Позже на основе использования метода полимеразной цепной реакции (PCR) (Paster V.J. et al., 1994; Haraldsson G. et al., 1999) было объективизировано влияние ассоциации *P. intermedia* и *P. nigrescens* на развитие гингивита у беременных.

Целью дальнейших клинических исследований явилась оценка сдвигов в микробиологическом статусе во время всего периода беременности и по каждому триместру в частности. Исследователи старались доказать причастность конкретных патогенов к гингивиту у беременных, и оценить корреляцию между оральной микробиотой и повышенным уровнем гормонов во время беременности. Так, Yokoуama M. и соавторы в 2005 г. в своих лабораторных исследованиях показали, что эстрадиол способен увеличить рост колонии *S. rectus*, которая является одним из потенциальных патогенов в пародонтальных карманах. В кросс-секционном исследовании, была установлена положительная взаимосвязь между концентрацией эстрадиола в слюне и уровнем *S. rectus*, *P. gingivalis* и *F. nucleatum* у беременных (Yokoуama M. et al., 2008). Кроме того, уровень *S. rectus* в слюне

положительно коррелировал с глубиной парадонтальных карманов (более 4 мм) и величиной зубодесневого прикрепления.

По данным следующего пилотного исследования, во время беременности и при наличии у женщин третьих моляров в ротовой полости, количество пародонтогенных бактерий оказалось значительно большим и уменьшалось по мере продвижения к первым молярам. Особенно уменьшалось количество *T. forsythia* и *P. nigrescens*. Таким образом, третьи моляры во время беременности являются резервуаром для пародонтогенных бактерий, выступая в качестве подходящей ниши для их роста (Moss K.L. et al., 2008).

Однако, в современной литературе есть и расхождения о взаимосвязи между повышением уровня гормонов и поддесневой микрофлорой во время беременности. В работе Jonsson R. с соавторами существенных изменений между беременными и не беременными в числе колоний поддесневых *P. intermedia* обнаружено не было (Jonsson R. et al., 2008). Кроме того, не выявлена корреляция между микробиологическими и клиническими параметрами с гормональным статусом.

Напротив, в недавнем исследовании Carrillo-de-Albornoz A. et al. (2010) у беременных без патологии пародонта, но с наличием *P. gingivalis* или *P. intermedia* в поддесневой биопленке, были установлены воспалительные изменения десен. Авторы сделали вывод о том, что факт присутствия *P. intermedia*, равно как и *P. gingivalis*, положительно коррелирует с концентрацией женских половых гормонов в слюне.

Интересные выводы содержатся и в недавнем исследовании женщин на 28-32 неделе беременности. У них обнаружили присутствие двух видов герпес-вирусов в поддесневом пространстве: Эпштейн-Барр и цитомегаловируса (Eres G. et al., 2011). Внутригрупповой анализ показал, что количественное соотношение цитомегаловируса у беременных с гингивитом существенно не отличалось от его уровня у беременных без гингивита.

Однако, присутствие вируса Эпштейна–Барр было более чем в три раза больше ( $p < 0,05$ ) у беременных по сравнению с небеременными.

Основываясь на этих результатах, можно считать, что влияние женских половых гормонов на микробиоту поддесневых пространств вероятно, но окончательно не доказано, что подчеркивает актуальность исследований в этом направлении.

Для обеспечения выживаемости плода на протяжении всей беременности уровень прогестерона остается повышенным, что подавляет собственный иммунный статус матери (Hansen P.J., 1998). Другими словами, иммуносупрессия во время беременности приносит пользу плоду. Однако, изменение активности иммунной системы матери негативно влияет на защиту беременной от бактериальной флоры (Szekeres-Bartho J. et al., 2001; Chen S.J. et al., 2012). Повышенная склонность к воспалению десен во время беременности может, отчасти, объясняться гормон-связанной иммуносупрессией.

Так, продемонстрировано, что высокие уровни прогестерона оказывали влияние на местное воспаление путем снижения выработки ИЛ-6 десневыми фибробластами (Григорьян А.С. с соавт., 2001; Lapp C.A. et al., 1995). Примечательно, что эти результаты были позже оспорены Yokoуama M. с соавторами в 2005 году, когда авторы наблюдали увеличение секреции ИЛ-6 и ИЛ-8 эстрадиол-стимулированными десневыми фибробластами.

ИЛ-6 играет важную роль в патогенезе заболеваний пародонта, так как данный цитокин стимулирует В- и Т-лимфоциты, а также их дифференцировку, активацию макрофагов, регулирует остеокластогенез (Vouman A. et al., 2005). Влияние ИЛ-6 на изменение течения воспалительных реакций в пародонте при беременности эстроген-зависимое.

Деградация коллагена матриксными металлопротеиназами (ММР), продуцируемыми фибробластами, была изучена *in vitro*. Протеолиз коллагена с помощью ИЛ-1 $\beta$ -стимулированных ММР-1, -3, -8, и -9 при инкубации с прогестероном усиливался. Коллаген является основным органическим

компонентом соединительной ткани и от его содержания зависит качество зубодесневого прикрепления. ММР могут значительно снижать уровень коллагена в соединительной ткани. Однако, влияние женских половых гормонов на активность ММР, особенно нейтрофильных ферментов, содержание коллагена в тканях пародонта во время беременности требует дальнейшего изучения (Lapp C.A. et al., 2003).

В ответ на деструктивное воздействие патогенных пародонтальных бактерий ткани десны реагируют воспалительными изменениями при помощи эндотелиальных адгезивных молекул, увеличивают секрецию хемотаксических агентов и усугубляют хемотаксис лейкоцитов (Орехова Л.Ю. с соавт., 2015; Scott D.A. et al., 2012). Эстроген путем ингибирования секреции молекул адгезии и хемокинов, а именно макрофагального хемоаттрактантного пептида-1 и ИЛ-8, соответственно, ограничивают воспалительные изменения в десне (Rodriguez E. et al., 2002; Shu L. et al., 2008). Было высказано предположение, что изменения концентраций эстрадиола и прогестерона в плазме не только влияют на хемотаксис и фагоцитоз полиморфно-ядерных нейтрофилов (PMN) (Bjorksten B. et al., 1978; Persellin R.H. et al., 1979; Krause P.J. et al., 2007), но также и на их миграцию, подвижность и деформируемость (Ito I. et al., 1995). Выявлено, что в условиях *in vitro* хемотаксическая способность и миграция PMN были усилены прогестероном и ослаблены эстрадиолом, тогда как влияния на моноциты не наблюдалось (Miyagi M. et al., 2002).

Кроме того, половые гормоны могут модулировать воспаление десен, нарушая функции моноцитов. В ответ на инкубацию с эстрадиолом было показано увеличение или уменьшение продуцирования простагландина E2 (PGE2) из моноцитов, по крайней мере в условиях *in vitro*. Модуляция была дозозависимой, то есть высокая концентрация эстрадиола - увеличивала синтез, тогда как низкая концентрация - его уменьшала (Miyagi M. et al., 2003).

Кроме того, моноциты способствовали прямому иммунному ответу путем продуцирования провоспалительных цитокинов - ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-12 и ИЛ-18. В клиническом контрольном исследовании, где образцы десневой жидкости анализировались и сравнивались в период беременности и в послеродовой период, не было обнаружено изменений уровней ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  (Bieri R.A. et al., 2012). Напротив, согласно Luppi P. с соавт. (2002), моноциты у беременных производят больше ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-12 и меньше ФНО- $\alpha$  по сравнению с небеременными женщинами. Снижение регуляции ФНО- $\alpha$  также наблюдалось вместе с повышением концентрации ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10. Подавление клеточного иммунного ответа объяснялось сдвигом 1 типа лимфоцитов (Th1-опосредованному) к 2 типу (Th2-опосредованному) (Piccinni M.P. et al., 1995; Luppi P., 2003). Примечательно, что функция и образование антител В-лимфоцитами не влияли на течение беременности (Brabin V.J., 2005). Вышеописанные данные о системном ответе не коррелируют с экспериментальной моделью гингивита во время беременности в следующей работе. В этой модели количество В-клеток во время беременности снизилось, а число Th1-клеток увеличилось (Raber-Durlacher J.E. et al., 2003).

В целом, роль Т- и В-клеток и их сопряженных изменений в патогенезе ХГП, ассоциированным с беременностью, не изучена и требует активного исследования ввиду важной значимости для организма матери и плода.

## **1.2. Роль антимикробных пептидов полости рта в патогенезе хронического генерализованного пародонтита**

Микрофлора ротовой полости человека чрезвычайно разнородна и в норме представлена несколькими сотнями видов микроорганизмов (Галактионов В.Г., 1998; Paster V.J. et al., 2006). Важно осознавать, что ротовая полость считается главными входными воротами для проникновения инфекции внутрь организма человека. Но справедливости ради стоит

отметить, что подавляющее большинство патогенов весьма быстро и успешно нейтрализуются уже в момент проникновения, а защита от них несет в себе многокомпонентный и многофакторный характер (Bevins C.L., 2003).

В среде защитных факторов полости рта особое значение придается антимикробным пептидам (АМП). Эти небольшие молекулы, содержащие 12-50 аминокислотных остатков, могут разрушать клетки микроорганизмов. В настоящее время большинство известных АМП имеют широкий спектр антимикробной активности, одинаково эффективно противодействуя грамотрицательным и грамположительным бактериям, некоторым вирусам и определенным видам дрожжевидных грибов (Hans M. et al., 2014). Антимикробные пептиды в ротовой полости принимают участие и в поддержании нормальной микрофлоры (Проходная В.А., 2015б; Lai Y. et al., 2009). Помимо этого, есть ряд объективных доказательств относительно того, что часть АМП обладает иммуномодулирующей активностью (Reddy K.V. et al., 2004).

Несмотря на различия в первичной структуре, все антимикробные пептиды обладают рядом схожих параметров. Большинство АМП это амфифильные молекулы: они содержат положительно заряженные аминокислотные остатки гистидина, лизина или аргинина, и, вместе с тем, больше 50% неполярных аминокислот. Это помогает АМП вступать во взаимодействие с липидным бислоем плазматической мембраны патогенов, нарушая таким образом целостность его структуры.

В слизистой оболочке ротовой полости, слюнных железах и нейтрофилах человека выявлены следующие значимые виды антимикробных пептидов:

- $\alpha$ - и  $\beta$ -дефензины,
- кателицидин LL-37,
- гистатины,

– адrenomедуллин (Dale V.A. et al., 2005).

Дефензины – семейство катионных пептидов общей длиной от 18 и до 45 аминокислотных остатков. Наличествующие у них дисульфидные связи повышают стойкость дефензинов к микробным и лейкоцитарным протеазам в воспалительном очаге (Будихина А.С. с соавт., 2008; Diamond G. et al., 2009).

Антимикробные эффекты дефензинов направлены против грамотрицательных и грамположительных бактерий, грибов, и очень многих вирусов и базируются на механизме их адсорбции на клеточной стенке микроба с последующим погружением в нее с формированием клеточных пор, соответствующим нарушением барьерной функции мембраны, что приводит к гибели микроорганизма в свою очередь, ведет к гибели микроорганизма (Rahnamaeian M., 2011). Помимо своих антимикробных функций, дефензины активируют факторы хемотаксиса, а также они хорошие иммуномодуляторы (Ямщикова Е.В. с соавт., 2012). Синтез одной части дефензинов происходит конститутивно, образование же другой общности молекул повышается в ответ на присоединение инфекционного агента или на активный синтез провоспалительных цитокинов (Wimley W.C., 2010).

Среди дефензинов можно выделить два структурно отличающихся семейства – преимущественно нейтрофильные  $\alpha$ -дефензины и  $\beta$ -дефензины, образующиеся эпителиальными клетками. У человека  $\alpha$ -дефензины были выделены впервые из нейтрофилов, оттого их иногда называют «пептиды нейтрофилов человека» (human neutrophil peptides или HNP) (Ganz T. et al., 1985). В частности, на данный момент описано шесть групп  $\alpha$ -дефензинов, четыре из которых – Human Defensin 1-4 (HNP 1-4) синтезируются в нейтрофилах и выделяются из их гранул еще до созревания и дифференцировки клеток, а еще две - выделены из клеток Пеннета и обозначаются как Human Defensin 5 и Human Defensin 6 (HD5 и HD6) (Кокряков В.Н. с соавт., 2010).

Несмотря на схожую аминокислотную последовательность, каждый из  $\alpha$ -дефензинов имеет присущий только ему диапазон антимикробной активности. HNP-3, например, высоко эффективен против *Porphyromonas gingivalis*, приводящих к поражению тканей пародонта (Ericksen B. et al., 2005). Помимо этого,  $\alpha$ -дефензины обладают выраженной противовирусной активностью и предположительно взаимодействуют непосредственно как с вирусными частицами, так и опосредованно с вирусинфицированными клетками (Furci L. et al., 2007).

Так как HNP формируют в мембране каналы, через которые они проникают внутрь клетки, то им присущи разнообразные внутриклеточные эффекты: ингибция синтез белка А и нуклеиновых кислот; связывание с плазминогеном и блокада распространения инфекции за пределы очага воспаления; активация фагоцитоза. Кроме того на фоне недостаточности продукции интерлейкина-10 (ИЛ-10) моноцитами HNP (1-3) усиливают продукцию ИЛ-1 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), что немаловажно в развитии локальной воспалительной реакции (Higazi A.A. et al., 1996).

При хронических воспалительных процессах в пародонте синтез HNP 1-3 увеличивается, что можно объяснить двойственностью роли  $\alpha$ -дефензинов в развитии иммунного ответа и нарушением иммунного баланса (Otto M., 2009). В исследованиях M. Puklo и соавторов было обнаружено, что при ХГП в десневой жидкости уровень HNP 1-3 повышается в 60 раз, а при остром пародонтите - лишь в 15 раз (Puklo M. et al., 2008).

Важно еще и то, что  $\alpha$ -дефензины принимают участие в стабилизации целостности эпителиальных тканей ротовой полости. Необходимо отметить, что HNP в наименьших концентрациях увеличивают пролиферацию и дифференцировку клеток эпителия, а конкретно HNP 1-3 являются еще и индукторами синтеза муцинов (Aarbiou J. et al., 2004).

У человека существуют механизмы, которые способны ингибировать цитотоксическое действие дефензинов через связывание их с альбумином,

?1-антитрипсином,  $\alpha$ 2-антихимотрипсином и  $\alpha$ 2-макроглобулином (Putsep K. Et al., 2002).

Другая группа дефензимов –  $\beta$ -дефензины синтезируются эпителием слизистых оболочек полости рта (десен, языка), а также слюнных желез.

Строение  $\beta$ - и  $\alpha$ -дефензинов очень похоже на  $\alpha$ -дефензины, с той лишь разницей, что полипептидная цепь  $\beta$ -дефензины больше, чем у  $\alpha$ -дефензины (на 36-44 аминокислотных остатка). Кроме того, они, как и  $\alpha$ -дефензины, являются катионными пептидами (Giuliani A. et al., 2010).

Известно четыре изоформы  $\beta$ -дефензинов человека (hBD), они детально охарактеризованы и предсказуемо названы hBD-1, hBD-2, hBD-3 и hBD-4 (Abiko Y. et al., 2007; Premratanachai P. et al., 2004). Двое из них, hBD-1 и hBD-2, в полости рта синтезируются постоянно. Предположительно hBD-2 производится в ответ на микрофлору, постоянно присутствующую в ротовой полости в норме, что и поддерживает иммунную систему в «боевой готовности» и регулирует состав вместе с численностью микрофлоры (Wiesner J. et al., 2010).

Известно, что при ХГП и гингивите наблюдается значительный рост синтеза  $\beta$ -дефензинов hBD-2 и hBD-3, на образование которых влияет ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-17 (Lu Q. et al., 2004). Кроме того, если hBD-1 контролирует численность микрофлоры, присутствующей в норме, и предотвращает возникновение оппортунистических инфекций, то hBD-2 и hBD-3 в большей степени сосредоточены на защите от чужеродных патогенных агентов (Diamond G. et al., 2009).

Работы по анализу антимикробной активности  $\beta$ -дефензинов в условиях *in vitro* показали их результативность против широкого круга микроорганизмов, включая грамотрицательные и грамположительные бактерии, вирусы, имеющие внешнюю липидную оболочку, и грибы (Feng Z. et al., 2005, 2006). Стоит указать, что они высоко эффективны против бактерий *F.nucleatum* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, вызывающих воспаление пародонта (Ji S. et al., 2010).

При анализе восприимчивости возбудителей кариеса и пародонтита к АМП выяснилось, что грамотрицательные бактерии (кроме *F. nucleatum*) меньше чувствительны к  $\beta$ -дефензинам, нежели грамположительные. Кроме того, выяснилось появление устойчивости к  $\beta$ -дефензинам у таких возбудителей пародонтита как *Treponema denticola* и *P. gingivalis*, причем у первого обозначились специальные механизмы, ингибирующие синтез  $\beta$ -дефензинов (Shin J.E. et al., 2010).

Дополнительно  $\beta$ -дефензины являются тем связующим звеном между приобретенным и врожденным иммунитетом, поскольку могут являться факторами хемотаксиса для многочисленных иммунных клеток. Данная функция  $\beta$ -дефензинов проявляется при более низкой концентрации, чем необходимо для антимикробного воздействия (Кокряков В.Н., 2006).

Принимая участие в регулировании иммунного ответа,  $\beta$ -дефензины влияют и на синтез хемокинов, что приводит к усилению иммунного реагирования на чужеродный агент. Непосредственно под их воздействием в кератиноцитах синтезируются:

- белок 3 $\alpha$  воспаления макрофагов,
- интерферон- $\gamma$ -индуцируемый белок-10,
- белок хемотаксиса моноцитов-1 (Kohlgraf K.G. et al., 2010). С другой стороны,  $\beta$ -дефензины ингибируют выброс ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , снижая тем самым иммунный ответ и воспалительную реакцию (Tosi M.F., 2005).

Кателицидины — это семейство АМП, которые имеются у разных живых организмов. Единственный кателицидин, который есть у человека называется – LL-37, по причине того, что он состоит из 37 аминокислотных остатков. При нейтральном рН пептид LL-37 несет положительный заряд, но больше половины его аминокислотных остатков остаются неполярными. В водном растворе LL-37 находится в виде беспорядочного клубка, но при встраивании в двойной слой липидов биологических мембран быстро преобразуется в  $\alpha$ -спираль (Zanetti M. et al., 2000). Способность к преобразованию в  $\alpha$ -спираль, вероятно, и определяет его антимикробную

активность (Gorr S.U. et al., 2012). Предположительно LL-37 покрывает мембрану наподобие ковра и разрушает ее с образованием множества мицелл.

В слюну человеческий кателицидин выделяется в большей степени нейтрофилами и в меньшей степени - клетками эпителия. При воспалении LL-37 синтезируется и в клетках эпителия языка, десны, а также слизистой оболочки щек (Nizet V. et al., 2003). Опытным путем установлено, что максимально высокой концентрация LL-37 становится на дне десневой борозды (Hosokawa I. et al., 2006).

Синтез кателицидина в разных клетках регулируется факторами роста и дифференцировки и находится в зависимости от факта присутствия микроорганизмов (Voman H.G., 2003). В следующей работе было проиллюстрирован факт, что при ХГП уровень кателицидина был значительно повышен, однако при гингивите такого не отмечалось (Turkoglu O. et al., 2009).

LL-37 активен против грамотрицательных и грамположительных бактерий, в том числе и против возбудителей пародонтита - *A. actinomycetemcomitans* и *P. gingivalis*, который сохраняется в слюне даже в присутствии протеиназы *P. gingivalis* (Bachrach G. et al., 2006; Inomata M. et al., 2010).

Кателицидин LL-37 – это еще и хемоаттрактант для иммунных клеток. Он вызывает миграцию Т-клеток, моноцитов, нейтрофилов в зону воспаления. Можно даже назвать его «сигналом тревоги», а его основной функцией является активация антиген-презентирующих клеток (Yang D. et al., 2004; Ramanathan B. et al., 2002; Gennaro R. et al., 2000).

Гистатины (Hsts) – это катионные пептиды в слюне, главная функция которых это защита от патогенных грибов. Секретируются Hsts поднижнечелюстными и околоушными железами. Их семейство включает в себя 12 пептидов длиной от 7 до 38 аминокислот (Bernard J.J. et al., 2011). К ним относятся Hst-1 и Hst-3 - это полноразмерные отдельные пептиды

(Nguyen L.T. et al., 2011). Самая высокая концентрация в слюне у Hst-5 (Campese M. et al., 2009).

Гистатины в первую очередь направлены против патогенных нитчатых и, конечно, дрожжевых грибов, в том числе резистентных к полиеновым антимикотикам и азолам. Антибактериальные же свойства Hsts значительно слабее, нежели противогрибковые. Самый изученный гистатин - Hst-5 высоко активен против дрожжевого гриба *C. albicans* (Kavanagh K. et al., 2004; Matsuzaki K., 2009).

С возрастом снижение синтеза Hsts находится в прямой связи с повышением частоты грибковых инфекций ротовой полости (Wimley W.C. et al., 2011). Главная роль в предотвращении кандидоза ротовой полости у гистатинов была не так давно изучена S. Khan с соавторами (Khan S.A. et al., 2013).

Гистатины сдерживают рост *C.albicans* как и другой грибковой микрофлоры на физиологическом заданном уровне. Общеизвестно, что Hst-5 проникает в клетку *C. albicans* тремя разными способами:

- простой или облегченной диффузией,
- эндоцитозом,
- при помощи мембранного транспортера (Puri S. et al., 2014).

Тот или иной способ транспорта зависит, очевидно, от концентрации Hst-5 (Oudhoff M.J. et al., 2008).

На настоящий момент уже накопились доказательства о том, что дополнительным механизмом противодействия гистатинов с патогенами является конкурентное с ними за ионы цинка, меди, железа и других металлов, а ведь изменение в количестве ионов металлов негативно влияет на жизнедеятельность *C.albicans* (Li X.S. et al., 2003, 2006).

Гистатины, помимо этого, принимают участие и в формировании защитной пелликулы на поверхности зубов, а это предотвращает появление зубного налета и предотвращает деминерализацию эмали (Oudhoff M.J. et al., 2010).

Адреномедуллин – это по сути регуляторный пептид широкого спектра действия, состоящий из 52 аминокислотных остатков (Kitamura K. et al., 1993). Он синтезируется клетками различных органов и в том числе клетками ротовой полости. Нарушения в его синтезе были обнаружены при гестозе второй половины беременности (преэклампсия) (Минасян А.М. с соавт., 2012). В клетках ротовой полости адреномедуллин синтезируется постоянно, а под влиянием бактериальных липополисахаридов, ТФР- $\alpha$  и ИЛ-1, его производство многократно возрастает (Groschl M. et al., 2009).

Адреномедуллин в ротовой полости подавляет грамотрицательные и грамположительные бактерии, но антивирусной и антигрибковой активностью совсем не обладает (Allaker R.P. et al., 2003, 2006). Зато он высоко активен по отношению к возбудителю пародонтита - *P. gingivalis* (Karas S. et al., 2001). Механизм антимикробного действия у адреномедулина доподлинно не ясен, но, вероятно, он нарушает барьерную функцию биологических мембран.

Поскольку АМП ротовой полости многочисленны и разнообразны, а также воздействуют на микроорганизмы очень быстро, то вероятность развития к ним резистентности весьма мала. Это вселяет надежду, что АМП смогут применяться и для получения антимикробных препаратов, устойчивых по отношению к микробам. Использование АМП для лечения и профилактики ХГП и гингивита очень перспективно, а применение АМП возможно остановит прогрессирование данных заболеваний. Предполагается использование АМП в составе различных полосканий, гелей или аппликаций местного применения (Dale B.A. et al., 2002; Ganz T. et al., 1985).

На настоящий момент на базе кателицидина свиньи разработан препарат Изеганан (Iseganan), успешно применяющийся при лечении мукозитов слизистой оболочки ротовой полости, возникающих у онкологических больных на фоне химиотерапии (Elad S. et al., 2012; Saunders D.P. et al., 2013).

Гистатин Hst-5 идеален как компонент в противогрибковых препаратах, ведь он обладает активностью, схожей с полиеновыми антимикотиками и синтетическими азолами, да к тому же является натуральным компонентом слюны человека, а это, в свою очередь, понижает риск нежелательных явлений при его применении. Применять Hst-5 как противогрибковое средство в составе лечебных паст и гелей, искусственной слюны и съемных зубных протезов весьма целесообразно (Ganz T., 2003; Oppenheim F.G. et al., 1988).

Антимикробные пептиды могут применяться и как биомаркеры для диагностики и прогноза заболеваний ротовой полости. Поскольку индивидуальные различия в составе десневой жидкости и слюны очень значительны, то для диагностики предлагается применять панели, помогающие проанализировать целый спектр факторов воспаления (Барер Г.М. с соавт., 1989; Вавилова Т.П. с соавт., 2010). При воспалительных заболеваниях пародонта изменяется синтез  $\alpha$  - и  $\beta$ -дефензинов 1, 2, 3, 4А, кателицидина LL-37, HNP 1-3, а также адреномедуллина (Gardner M.S. et al., 2009; Тао R. et al., 2005). Комплексная диагностика данных АМП наряду с другими факторами воспаления, вероятно, поможет сформировать более полное представление о состоянии пародонта.

### **1.3. Патогенетическая значимость цитокинов в биологических средах полости рта при хроническом генерализованном пародонтите**

За последнее время широко распространилась цитокиновая концепция развития хронического воспаления при ХГП (Gupta G. et al., 2013; Noh K. et al., 2013). У пациентов с ХГП установлено увеличение содержания интерлейкинов: ИЛ-1 $\beta$ ; ИЛ-2; ИЛ-6; ИЛ-18; ФНО- $\alpha$ , в таких биологических средах как десневая жидкость (ДЖ) и сыворотка крови, определена их ведущая роль в течении процессов воспаления, кроме того определена их

роль в процессе резорбции костной ткани и её ремоделировании (Островская Л.Ю. с соавт., 2013; De Campos V.O. et al., 2012; Yaghobe S. et al., 2013).

В зоне зубодесневого соединения активированные микроорганизмами макрофаги и моноциты активизировали продукцию провоспалительных цитокинов, увеличивая дисбаланс между их про- и противовоспалительным пулами (Иванюшко Т.П. с соавт., 2000). Данному факту отводится ведущая роль среди многочисленных причин повреждения пародонтально ткани (Островская Л.Ю., 2008).

При ХГП одним из основных факторов остеодеструкции является увеличение в ДЖ содержания основных провоспалительных цитокинов. (Brogden K.A., 2005; Gorr S.U., 2009). Существующий дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами при развитии ХГП, определяется как следствие локального неадекватного иммунного ответа на присутствующую микробиоту полости рта.

У пациентов с патологией пародонта воспалительного характера, наличие увеличенного содержания межклеточных медиаторов воспаления в ДЖ приводит не только к изменению свойств и состава самой ротовой жидкости, но и к дистрофии костной ткани альвеолярных отростков, и как следствие, возникновению зубодесневых карманов (Барер Г.М. с соавт., 1986; Мащенко И.С., 2004).

Роль цитокинов состоит в контроле иммунных механизмов, направленность которых заключается в устранении инфекционных агентов (Ерокина Н.Л. с соавт., 2011). Некоторые цитокины регулируют процессы остеодеструкции, например в альвеолярной кости.

По эффекту воздействия на костную ткань значимыми цитокинами являются:

- ИФН- $\gamma$  (его продукция осуществляется Т-лимфоцитами);
- ФНО- $\alpha$  (вырабатывается как моноцитами, так и активированными лимфоцитами и нейтрофилами);

– ИЛ-1 $\beta$  (его продукция осуществляется как фибробластами, так и макрофагами и моноцитами);

ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  присуще и резорбтивное действие (Храмцова С.Н. с соавт., 2005; Lerner U.H., 2006).

Цитокинам с противовоспалительной направленностью так же отводиться не маловажная роль, такие как:

- рецепторы к ИЛ-1 и ИЛ-4 (их выработка осуществляется как базофилами, тмакрофагами, та и Th1 лимфоцитами) (Григорьян А.С. с соавт., 2001; Почкайло А.С. соавт., 2009).

ИЛ-8 и МСР-1 относятся к хемокинам, продукция которых осуществляется клетками эндотелия, лейкоцитами, моноцитами и оказывающим деструктивное действие на костную ткань (Шмагель К.В. с соавт., 2003).

При ХГП неминуемо возникает повреждение эпителиального барьера, что при микробной агрессии ведет к секреторной активации клеток эпителия (Быков В.А., 2003). Эпителиоциты заимствуя свойства иммунокомпетентных клеток, продуцируют цитокины такие как: ИНФ-у, ИЛ-1, ИЛ-6 и хемокины, которые привлекают в слизистую оболочку полости рта свободно циркулирующие Т-лимфоциты (Петрова Т.Г. с соавт., 2007).

Одним из важнейших фактор в развитии десневого воспаления является нарушение в целостности эпителия, что является итогом как деполимеризации гликозаминогликанов межклеточного вещества тканей пародонта, так и а результатам воздействия провоспалительных цитокинов (Цепов А.М. с соавт., 2005). Общеизвестно, что увеличение концентрации как ИЛ-8, так и МСР-1 ускоряет хемотаксис лейкоцитов с активацией эффекторных клеток, приводящих к повреждению ткани пародонта (Ерокина Н.Л. с соавт., 2011). Исходя из данных литературы, ИЛ-8 можно определить как прогностический маркёр перехода катарального хронического гингивита в ХГП (Прилуцкий А.С. с соавт., 2006).

Увеличение содержания МСР-1 более чем в 14 раз, при ХГП средней степени тяжести в ДЖ подтверждено морфологическими исследованиями биоптатов десны. В процессе микроскопического анализа препаратов в зоне поражения, отмечено множественное скопление: моноцитов, макрофагов, лимфоцитов, поскольку именно они являются основными поставщиками данного цитокина. Активная продукция иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов приводит к дискоординации иммунного ответа на уровне зубодесневого соединения, следовательно ведет к деструкции тканей пародонта (Buduneli N. et al., 2011). Показатели корреляционного анализа позволяют определить концентрацию МСР-1 в ДЖ как параметр, объективно оценивающий степени тяжести ХГП.

Обследование пациентов с ХГП разной степени тяжести показало, что в тканях пародонта определяются изменения:

- патогенная микрофлора полости рта, в частности зубного налета, не только выступает в роли своеобразного триггера механизма активации макрофагов в тканях пародонта, но и индуцирует каскад провоспалительных цитокинов, ведет к изменениям структурно-функциональных свойств зубодесневого соединения;

- реорганизации морфологической структуры тканей пародонта, происходит за счет постепенного скопления провоспалительных цитокинов

- деструктивные изменения в костной ткани межальвеолярных перегородок происходят за счет продолжающегося нейтрофильного рекрутирования (Nasturk H. et al., 2012).

Полученные данные по изучению содержания ИЛ-8 и МСР-1 в ДЖ, могут быть рассмотрены как лабораторные маркеры определения прогноза развития тяжести воспалительных процессов в тканях пародонта (Мащенко И.С., 2002).

Продолжающиеся работы по определению концентраций ИЛ- $\beta$  в ДЖ выявили повышение его уровня у пациентов:

- при ХГП легкой степени тяжести; ( $26,4 \pm 4,50$  пг/мл,  $p < 0,05$ );
- при ХГП средней степени тяжести ( $40,7 \pm 4,45$  пг/мл,  $p < 0,05$ );
- при ХГП тяжелой степени ( $62,0 \pm 13,0$  пг/мл,  $p < 0,05$ );
- в контрольной группе концентрация составила  $13,1 \pm 3,64$  пг/мл (Gu Y. et al., 2007).

Исходя из данных литературы концентрация ИЛ-1 $\beta$  в ДЖ коррелирует с убылью альвеолярной кости и считается определяющим маркером оценки степени остеодеструкции при ХГП. Увеличение степени тяжести пародонтита сопряжено с повышением концентрации ИЛ-1 $\beta$  в ДЖ, об успешности оказываемой пародонтологической терапии, при ХГП, говорит снижение содержания ИЛ-1 $\beta$  (Hunter C.A. et al., 2007).

Содержание другого интерлейкина - ИЛ-6 в ДЖ при ХГП увеличивалось при всех степенях тяжести патологического процесса по сравнению со здоровыми пациентами ( $p < 0,05$ ). Максимальные показатели определялись у пациентов с тяжелой степенью тяжести ХГП ( $3,0 \pm 0,15$  пг/мл), при легкой степени тяжести ХГП концентрация составляла -  $1,7 \pm 0,45$  пг/мл, при средней степени тяжести -  $2,3 \pm 0,51$  пг/мл. Концентрация ИЛ-6 у здоровых людей составила  $1,4 \pm 0,37$  пг/мл. Доказана положительная корреляционная связь между глубиной пародонтальных карманов и уровнем ИЛ-6 ( $r = 0,49$ ,  $p = 0,0007$ ). В процессе проведения современных иммуногистохимических исследований, не только отмечено присутствие высоких концентраций ИЛ-6 в тканях десны в результате развития воспалительного процесса, но и выявлена определяющая роль ИЛ-6 в резорбции костной ткани (Мащенко И.С., 2002).

По результатам исследования Прилуцкого А.С. с соавт. (2006) выявлено, что уровень ФНО- $\alpha$  в ДЖ повышался у больных ХГП соответственно с утяжелением течения заболевания:

- при ХГП легкой степени тяжести ( $28,4 \pm 6,85$  пг/мл,  $p < 0,05$ );
- при ХГП средней степени тяжести ( $40,5 \pm 5,83$  пг/мл,  $p < 0,05$ );

- при ХГП тяжелой степени ( $67,4 \pm 6,07$  пг/мл,  $p < 0,05$ );
- по сравнению с контрольной группой ( $13,8 \pm 2,53$  пг/мл).

ФНО- $\alpha$  являясь интерлейкином, индуцирующим выработку ММП, способствует, деструкции коллагена и, как следствие развитию резорбции костной ткани (Прилуцкий А.С. с соавт., 2006).

При определении уровня ИЛ-18 в ДЖ обнаружено его повышение при всех степенях тяжести развития ХГП. Концентрация ИЛ-18 составила:

- у здоровых лиц –  $10,5 \pm 1,83$  пг/мл;
- при ХГП легкой степени тяжести с  $16,5 \pm 2,15$  пг/мл;
- при ХГП средней степени тяжести –  $20,5 \pm 3,17$  пг/мл;
- при ХГП тяжелой степени –  $24,5 \pm 1,90$  пг/мл (Kashiwamura S. et al., 2002).

Концентрация ИЛ-18 в ДЖ коррелировала с глубиной пародонтальных карманов ( $r=0,67$ ,  $p=0,0001$ ), кроме того отмечена не маловажная роль в участии ИЛ-18 в остеодеструкции и прогрессировании степени тяжести ХГП (Lauwerys B.R. et al., 1999).

Интерлейкин-18 – один из главнейших цитокинов, регулирующих иммунный статус и индуцирующий синтез ИФН- $\gamma$ , что объясняет его важное значение как фактора противоопухолевой и противомикробной защиты. Также он принимает участие и в формировании гуморального и клеточного, приобретенного и врожденного иммунного ответов (Dinarello C.A., 1999). ИЛ-18, являясь плеiotропным провоспалительным цитокином, оказывает влияние на секрецию разных по своей функциональной направленности медиаторов и стимулирует продукцию:

- ИЛ-1 $\beta$  (Puren A.J. et al., 1998);
- ИЛ-2 (Micallef M.J. et al., 1996);
- противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-13 (Nakanishi K. et al., 2001);
- ИЛ-5 и ИЛ-6 (Ogura T. et al., 2001),
- ИЛ-8 (Puren A.J. et al., 1998);

- ФНО- $\alpha$  (Yakushenko E.V. et al., 2004; Fehniger T.A. et al., 1999);
- ИФН- $\gamma$  и GM-CSF (Udagawa N. et al., 1997);
- простагландин E2 (Kashiwamura S. et al., 2002);
- повышает литическую активность НК-клеток;
- увеличивает пролиферативную активность Т-лимфоцитов;
- факторов апоптоза и молекул адгезии (Naik S.M. et al., 1999).

Многие ученые свидетельствуют о синергичном действии ИЛ-18, ИЛ-12 и некоторых других цитокинов (ИЛ-15, ИЛ-2). Так, рИЛ-18 не оказывает влияния на пролиферацию НК- и Т-клеток без дополнительной стимуляции ИЛ-2. ИЛ-2 и ИЛ-18 оказывают стимулирующее синергичное действие в отношении цитотоксичности, пролиферации и продукции ИФН? мононуклеарными клетками периферической крови человека (Kalina U. et al., 2000; Son Y.I. et al., 2001).

ИЛ-18 стимулирует синтез ИЛ-8, MIP-1 $\alpha$  (macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ ), MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) мононуклеарными клетками периферической крови человека. Данный эффект опосредуется через стимуляцию продукции ФНО- $\alpha$ , который в свою очередь и инициирует каскад выше обозначенных провоспалительных цитокинов (Puren A.J. et al., 1998). ИЛ-18 сдвигает баланс цитокинов в сторону клеточного иммунитета, стимулирует синтез молекул адгезии, участвующих в механизмах клеточной миграции, что значимо и при формировании иммунного ответа, и в патогенезе ряда заболеваний (Якушенко Е.В. с соавт., 2005).

Подводя итог сравнения показателей провоспалительных цитокинов в зависимости от степени тяжести ХГП максимальные уровни ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-18 в биологических жидкостях полости рта отмечены у пациентов с тяжелой степенью патологического процесса.

Прогрессирование течения ХГП приводило к повышению содержания провоспалительных интерлейкинов в биологических средах полости рта, что доказывает их высокую патогенетическую роль не только в развитии

воспалительного процесса в тканях пародонта, но и в процессах ремоделирования костной ткани.

Определение концентрации ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-18 может явиться неинвазивным, информативным методом, позволяющим с высокой достоверностью проводить мониторинг активности воспалительного процесса в тканях пародонта, а также проводить оценку прогноза течения степени тяжести ХГП (Ошноков А.К. с соавт., 2014).

#### **1.4. Изменения цитокинового и антимикробного статуса в ротовой полости при стоматологических заболеваниях у беременных**

Исследования цитокинового и антимикробного статуса в ротовой полости при стоматологических заболеваниях у беременных крайне малочисленны.

В работе Тимохиной Т.А. с соавторами (2016) изменение баланса про- и противовоспалительных цитокинов в слюне беременных с ХГП в динамике стандартной терапии изучалось у 78 пациенток 18-35 лет (средний возраст  $27,6 \pm 1,4$  лет), из них:

- 42 женщины были с ХГП легкой степени тяжести;
- 36 пациенток наблюдались с ХГП легкой степени тяжести, но в стадии обострения;
- в группу сравнения вошли 30 женщин с физиологическим течением беременности, вне стоматологической патологии и рандомизированных по возрасту;
- в контрольной группе были 35 здоровых небеременных женщин без стоматологической патологии, рандомизированных по возрасту.

В итоге было установлено, что у беременных с ХГП достоверно и существенно повышалась концентрация в смешанной слюне провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ) при снижении

содержания противовоспалительного ИЛ-4, дисбаланс которых подтверждался отрицательной корреляцией между уровнем ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-4:  $r = -0,56$ ;  $r = -0,61$ ;  $r = -0,73$  соответственно.

Данный факт авторы интерпретировали как запуск основных иммунных механизмов системной воспалительной реакции, которые при физиологическом протекании беременности обеспечивали иммунную толерантность и, соответственно, нормальное развитие плода. Дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов у беременных ХГП коррелировал со степенью тяжести заболевания и был больше выражен в фазу обострения болезни. Терапия ХГП приводила к уменьшению локальных воспалительных проявлений, нормализации цитокинового статуса и понижению риска осложнений в течение периода беременности (Тимохина Т.А. с соавт., 2016).

В другой работе при изучении содержания цитокинов при воспалительных заболеваниях пародонта (ВЗП) у беременных было выявлено, что в соответствии со степенью тяжести ХГП в ротовой жидкости повышалась концентрация как провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ), так и противовоспалительных медиаторов (ИЛ-4, TGF- $\beta$ 1). Особенность течения ВЗП у беременных определялась преимущественно за счет повышения значений ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, TGF- $\beta$ 1, при этом изменения уровня ИЛ-8 было умеренным (Silk H. et al., 2008). Автором сделаны выводы касательно того, что в течение беременности у женщины с ВЗП имеет место разбалансировка противовоспалительного ответа, что отражается на длительности течения воспалительного процесса в пародонтальных тканях (Лепилин А.В. с соавт., 2010).

Следующий коллектив авторов анализировали баланс про- и противовоспалительных цитокинов в смешанной слюне в динамике терапии у 125 беременных с наличием железодефицитной анемии (ЖДА) и ХГП легкой и средней степени тяжести. Установлено, что у женщин в период беременности при ЖДА в слюне уровень провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ ) достаточно высок, а уровень

противовоспалительного ИЛ-4 - снижен. Данный дисбаланс только усугубляется при сочетании ЖДА и ХГП. Комплексное стандартное лечение беременных с ЖДА и ХГП нормализовало цитокиновый баланс и снижало активность локальных воспалительных реакций, а также снижало риск развития осложнений в течение беременности (Борисенко А.В. с соавт., 2011).

В еще одной работе произведен комплексный анализ взаимосвязи локального иммунитета и микроценоза ротовой полости у 20 здоровых беременных и 101 женщины с невынашиванием беременности в I триместре. Оказалось, что при невынашивании в периоде беременности в сравнении со здоровой контрольной группой отмечались более выраженные сдвиги в микроценозе полости рта, а именно - снижение количества резидентной флоры и более обширным спектром транзитной флоры во всех биотопах, подвергшихся исследованию. У женщин с невынашиванием беременности достоверно увеличивалась концентрация всех классов иммуноглобулинов (Ig) во влагалище со снижением показателей секреторных Ig в слюне, что говорит о нарушениях на локальных уровнях в противоинфекционной защите в данных биотопах. По данным бактериологического, микроскопического и иммунологического исследований в процессе полного анализа микроценоза выявлена взаимная связь изменений в биотопах ротовой полости, влагалища и кишечника. Обнаруженная столь тесная корреляционная зависимость между степенью дисбиотических нарушений во всех биотопах и показателями разных классов Ig обосновывает необходимость своевременного стоматологического обследования и коррекции микрофлоры полости рта, влагалища и кишечника (Савченко Т.Н. с соавт., 2008).

Определена тесная взаимосвязь между частотой и тяжестью ХГП и характером течения гестационного периода. Так частота ВЗП при физиологическом течении беременности составила 38%. При патологическом

течении гестационного периода, частота ВЗП составила уже в 62% (Лепилин А.В. с соавт., 2010).

Развитие ВЗП в течении гестационного периода были ассоциированы с нарушениями в клеточном звене иммунного ответа:

- лимфопенией;
- дисбалансом субпопуляций Т-клеток с уменьшением относительных и абсолютных значений CD 4-, CD 16-, CD22-лимфоцитов;
- возрастанием относительного числа CD8 лимфоцитов (Tenovuo J., 2002).

Отмечено, что у беременных при кандидозе ротовой полости имеет место превалирование механизмов гуморального иммунного ответа над клеточным. *Candida albicans* стимулировала синтез специфических иммуноглобулинов. Вектор направленности иммунного ответа задавался цитокинами. Макрофаги являлись источником провоспалительного ИЛ-1 $\beta$ , мишенью для него служили В-лимфоциты. Одновременно наблюдалась усиление секреции Т-хелперами 2 типа ИЛ-4, стимулирующего В-клетки и тормозящего активацию Т-хелперов 1 типа, тем самым определяя направленность иммунного ответа. В связи с чем понятна целесообразность усиления синтеза ИЛ-4, высокое содержание которого было отмечено в ротовой жидкости. Значение ИЛ-4 отмеченные в смешанной слюне отражали активность реакций гуморального иммунитета при кандидозе полости рта (Tenovuo J., 2002).

Общеизвестно, что при течении беременности в крови уровень провоспалительных цитокинов несколько повышен. Следующие авторы исследовали концентрацию провоспалительного ИЛ-1 $\beta$  и противовоспалительного ИЛ-4 в ротовой жидкости. В смешанной слюне здоровых беременных они обнаружили что содержание указанных медиаторов иммунного ответа не отличалось от показателей лиц вне этого физиологического состояния. Однако в ротовой жидкости у беременных с оральным кандидозом концентрация ИЛ-1 $\beta$  повышалась весьма значительно (Белокриницкая Т.Е., 1999; Белокриницкая Т.Е. с соавт., 1999).

Нарушения иммунного гомеостаза при течении беременности, осложненной гестозом, являлись предпосылкой к развитию ХГП и гингивита. ХГП у беременных с гестозом появлялись с большей частотой на фоне повышения концентрации в ротовой жидкости таких цитокинов как ИЛ-4, ФНО- $\alpha$ , трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1, в меньшей степени – ИЛ-8. Дисбаланс цитокинов в ротовой жидкости расценивался авторами как дополнительный прогностический и диагностический маркер тяжести протекания ХГП (Лепилин А.В. с соавт., 2010, 2010а).

В исследовании Проходной В.А. (2015) антимикробный потенциал ротовой жидкости был изучен у беременных при кариесе зубов. В работе были получены фундаментальные сведения о динамике лактоферрина,  $\alpha$ -дефензинов 1-3 и кателицидина LL37 в течение беременности у 207 женщин, страдающих кариесом зубов. Установлено, что у пациенток с высокой интенсивностью кариеса при рецидивном течении имело место повышение лактоферрина в ротовой жидкости и снижение кателицидина LL37. У 165 беременных с наличием ХГП легкой и средней степени тяжести по сравнению с беременными в не стоматологической патологии в 3 триместре отмечалось увеличение концентрации ИЛ-6 в 21 раз ( $p < 0,001$ ), ИЛ-1 $\beta$  в 8,4 раза ( $p < 0,001$ ) и ФНО- $\alpha$  в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ) наряду со снижением концентрации  $\gamma$ -ИФН. Поскольку цитокиновый дисбаланс и АМП в ротовой полости активно участвуют в патогенезе стоматологических заболеваний, то их роль в развитии патологии при беременности, когда иммунная система матери перестраивается, может иметь отличия.

Изучение антимикробного и цитокинового профиля биологических жидкостей ротовой полости в динамике беременности при развитии и течении воспалительных заболеваний пародонта поможет выделить диагностически значимые аспекты для формирования алгоритма обследования пациенток на начальном этапе гестационного периода с целью оценки риска прогрессивного течения стоматологической патологии.

## Глава 2.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Общий план диссертационного исследования

Общий дизайн диссертационной работы представлял собой рандомизируемое контролируемое клиническое проспективное сравнительное исследование.

На первом этапе исследования были сформированы клинические группы:

- основная группа: 63 беременных с ХГП легкой и средней степени тяжести без гестационных, акушерских и соматических осложнений беременности;
- контрольная группа: 31 беременная с отсутствием стоматологической патологии и физиологическим течением беременности;
- группа здоровых доноров: 32 небеременных женщин в возрасте от 18 до 35 лет без стоматологической патологии.

*Критериями включения пациентов 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.

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).

Клиническое исследование было одобрено комитетом по этической экспертизе исследований ФГБОУ ВО «Ростовского государственного медицинского университета», проводились в соответствии с требованиями следующих нормативных документов.

У пациенток основной и контрольной групп исходно в 1 триместр (8-12 недель), а также во 2 (13-27 недель) и 3 (28-40 недель) триместры беременности стоматологический статус характеризовали с помощью индекса гигиены полости рта по Грин-Вермиллиону (ОHI-S), папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА), пародонтального индекса Рассела, пародонтального индекса СРITN. При стоматологическом осмотре у пациенток отбирали образцы ротовой и десневой жидкости с последующим центрифугированием и хранением полученных супернатантов. Всем пациенткам с ХГП легкой и средней степени тяжести было назначено стандартное лечение в зависимости от тяжести заболевания: профессиональная гигиена ротовой полости с устранением зубных бляшек и зубного камня, ротовые ванночки, оральные ирригации, аппликации,

лечебные повязки с антисептическими и противовоспалительными средствами. 47 (74,6%) пациенток основной группы соблюдали лечебные рекомендации. 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 триместры беременности у пациенток двух изучаемых групп определяли концентрацию антимикробных пептидов  $\alpha$ -дефензинов 1-3 и кателицидина LL37, а также цитокинов ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО- $\alpha$ .

На заключительном аналитическом этапе проводили сравнение антимикробного и цитокинового профиля ротовой и десневой жидкости у беременных с легкой и средней степенью тяжести ХГП, корреляционный анализ связи пародонтальных индексов и АМП, пародонтальных индексов и цитокинов ротовой и десневой жидкости. При изучении динамики пародонтологического статуса повышение степени тяжести ХГП от легкой к средней в течение беременности рассматривали как неблагоприятное течение заболевания. Учитывая особенности течения ХГП у беременных, а также антимикробный и цитокиновый профиль ротовой и десневой жидкости, разрабатывали модель прогноза прогрессивного течения ХГП с учетом защитных иммунных механизмов 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 составлял диапазон от 18 до 39 лет, в контрольной группе – от 18 до 37 лет и среди здоровых доноров он варьировал от 18 до 35 лет. Беременные основной и контрольной групп были практически равномерно распределены в пределах возрастных диапазонов

18-25, 26-28 и 29-30 лет. Возраст женщин старше 30 лет встречался редко (таблица. 2.1).

**Таблица 2.1** – Абсолютные и относительные возрастные характеристики больных клинических групп

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

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 ( $p > 0,05$ ).

Паритет текущей беременности у пациенток клинических групп характеризовался практически равномерным распределением первобеременных и повторобеременных (рисунок 2.1). Многоплодная беременность (близнецы) имела место в основной группе у 7 (11%) и в контрольной группе у 4 (13%) женщин (таблица 2.2).

Паритет текущих родов у пациенток клинических групп отличался от кратности текущей беременности небольшим повышением числа первородящих за счет присоединения к первобеременным повторобеременных. Многорожавшие женщины среди повторнородящих составляли единичные наблюдения: в основной группе 5%, контрольной группе 6,5% (рисунок 2.2).



**Рисунок 2.1** – Число беременностей, включая настоящую, у пациенток клинических групп

Сведения о детородной функции у пациенток клинических групп представлены в таблице 2.2.

**Таблица 2.2** – Сведения о детородной функции у пациенток клинических групп

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



**Рисунок 2.2** – Число беременностей, включая настоящую, у пациенток клинических групп

Медицинские аборт в анамнезе имели место в основной группе у 5 (7,9%), в контрольной группе у 3 (9,7%) женщин. Число самопроизвольных абортов в анамнезе было редким: в основной группе в 4,8%, в контрольной группе в 6,5%. Преждевременные роды в основной группе встречались в 12,7%, а в контрольной группе в 3,2%, хотя снижение числа преждевременных родов не достигало статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

Характеристика социального положения в обществе пациенток клинических групп представлена в таблице 2.3.

**Таблица 2.3** – Социальное положение в обществе групп обследуемых

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

В структуре социальной занятости преобладала доля студенток и учащихся: в основной группе 42,9%, контрольной группе 45,2%, среди здоровых доноров 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.

Распределение пациенток клинических групп, группы сравнения и контрольной группы по социальному статусу, представленное в таблице 2.4, свидетельствует о преобладании среди обследуемого контингента незаконченного высшего образования, которое составило в основной группе 43%, контрольной группе – 45%, а среди здоровых доноров 53%.

**Таблица 2.4** – Распределение пациенток клинических групп в зависимости от уровня образования

Уровень образования	Основная группа (n=63)		Контрольная группа (n=31)		Здоровые доноры (n=32)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Средний общий образовательный	13	21	8	26	6	19	$P_{0-3}, P_{K-3}$ $P_{0-K} > 0,05$
Средний профессиональный	8	13	3	10	2	6	$P_{0-3}, P_{K-3}$ $P_{0-K} > 0,05$
Незаконченный высший профессиональный	27	43	14	45	17	53	$P_{0-3}, P_{K-3}$ $P_{0-K} > 0,05$
Высший профессиональный	15	23	6	19	7	22	$P_{0-3}, P_{K-3}$ $P_{0-K} > 0,05$

Большинство женщин в клинических группах были замужем: в основной группе 60%, контрольной группе 61%, среди здоровых доноров 53% (табл. 2.6). Гражданский брак встречался в основной группе в 27%, контрольной группе в 26%, среди здоровых доноров в 31% (таблица 2.5).

**Таблица 2.5** – Семейный статус пациенток в обследуемых группах

Семейное положение	Основная группа (n=63)		Контрольная группа (n=31)		Здоровые доноры (n=32)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Разведенные либо одинокие	8	13	4	13	5	16	$P_{0-3}, P_{K-3}$ $p_{0-K} > 0,05$
Гражданский брак	17	27	8	26	10	31	$P_{0-3}, P_{K-3}$ $p_{0-K} > 0,05$
Замужем	38	60	19	61	17	53	$P_{0-3}, P_{K-3}$ $p_{0-K} > 0,05$

Структура висцеральной и гинекологической патологии в группах обследуемых отражена в таблице 2.6.

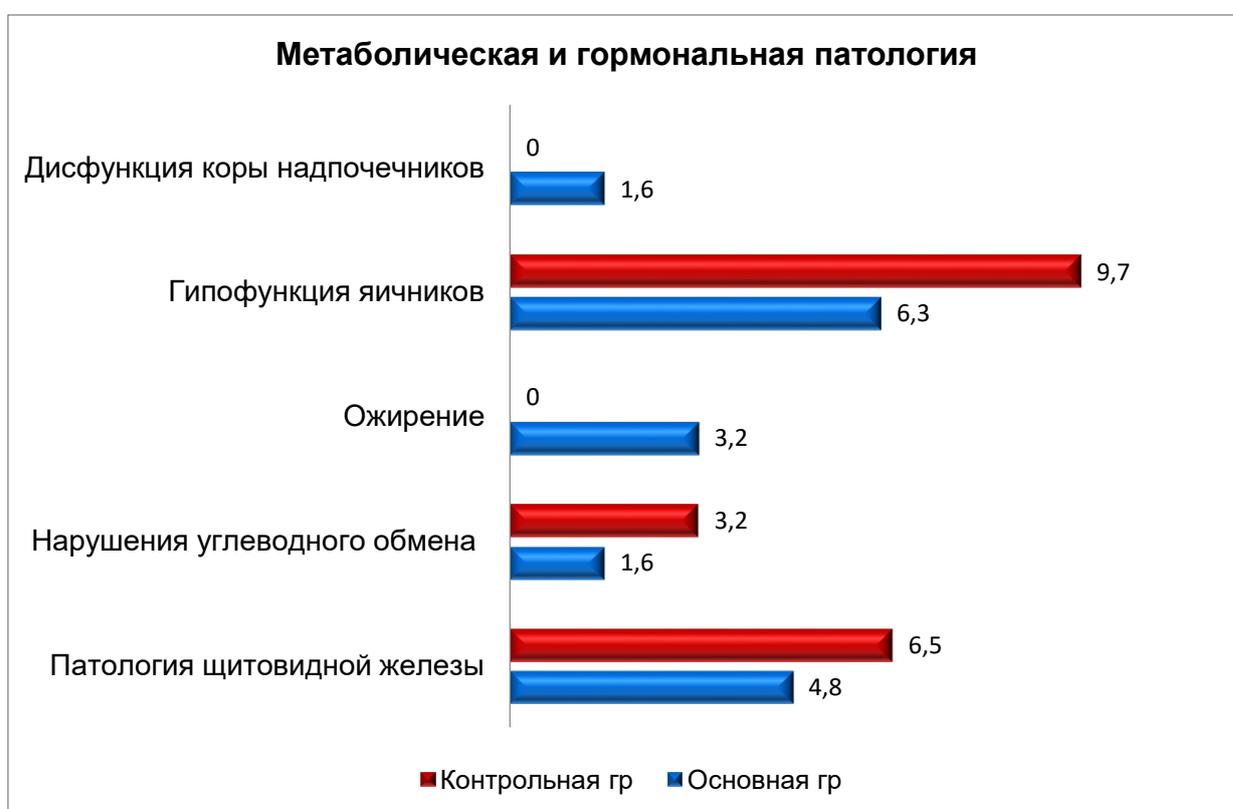
**Таблица 2.6** – Структура висцеральной и гинекологической патологии в группах обследуемых

Заболевания	Основная группа (n=63)		Контрольная группа (n=31)		p
	абс.	%	абс.	%	
Патология зрительного и слухового анализатора	16	25	9	29	$p_{0-K} > 0,05$
Патология дыхательной системы	5	8	4	13	$p_{0-K} > 0,05$
Патология пищеварительной системы	7	11	3	10	$p_{0-K} > 0,05$
Патология почек и мочевого пузыря	6	9,5	5	16	$p_{0-K} > 0,05$
Патология костей и суставов	3	5	2	6,5	$p_{0-K} > 0,05$
Анемия беременных	8	13	6	19	$p_{0-K} > 0,05$
Метаболические и гормональные заболевания	11	17,5	6	19	$p_{0-K} > 0,05$
Гинекологическая патология	11	17,5	7	23	$p_{0-K} > 0,05$

Наблюдаемая висцеральная и гинекологическая патология не носила острый характер, заболевания имели контролируемое течение, все функции были компенсированы благодаря соответствующим терапевтическим

вмешательствам. Достоверных различий частоты сопутствующей патологии у пациенток основной и контрольной групп не наблюдалось.

Обменно-эндокринные нарушения имело место у пациенток основной группы в 17,5%, а в контрольной группе в 19%. В основной группе структура обменно-эндокринной патологии в основном была представлена гипофункцией яичников (6,3%) и патологией щитовидной железы (4,8%). В контрольной группе гипофункция яичников наблюдалась в 9,7%, а заболевания щитовидной железы в 6,5%) (рисунок 2.3).



**Рисунок 2.3** – Структура метаболической и гормональной патологии в группах обследуемых

### 2.3. Методы исследования

#### *Индексная оценка пародонтологического статуса*

Для оценки степени тяжести гингивита применяли индекс гингивита (ИГ) (Loe H., Silness J., 1963). Величина индекса гингивита соответствовала:

- легкая степень тяжести гингивита – диапазон от 0,1 до 1,0 баллов,

- средняя степень тяжести гингивита – диапазон от 1,1 до 2 баллов,
- тяжелая степень гингивита – диапазон от 2,1 до 3,0 баллов.

Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА) в модификации Parma (1960) применяли для оценки состояния десен.

Индекс РМА = 0 – соответствует статусу здоровых десен.

При РМА  $\leq$  30% – легкая степень тяжести гингивита.

При РМА  $\leq$  диапазон от 31% до 60% – средняя степень тяжести гингивита.

При РМА  $\leq$  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. Интерпретация результатов индекса:

- от 0,1 до 1,5 баллов – делают заключение о ХГП легкой степени тяжести;
- от 1,6 до 4,0 баллов – делают заключение о ХГП средней степени тяжести;
- от 4,1 до 8,0 баллов – делают заключение о ХГП тяжелой степени.

Для определения индекса CPITN зубной ряд условно разделяют на 6 секстантов, включающих следующие зубы: 17/16, 11, 26/27, 37/36, 31, 46/47. Всего 10 зубов. Проводят исследование пародонта в области шести групп зубов на нижней и верхней челюсти. Если в названном секстанте нет ни одного индексного зуба, то в этом секстанте осматривались 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 CPITN используют следующие коды:

- 0 баллов – отсутствие признаков патологического процесса;
- 1 балл – кровоточивость после зондирования, при этом десневой край слегка воспален;
- 2 балла – наличие над- и поддесневой камня, десневая бороздка – до 3 мм;
- 3 балла – наличие патологического зубодесневого кармана 4-5 мм;
- 4 балла – наличие патологического зубодесневого кармана 6 мм и более.

Сумму баллов делят на количество зубов.

Критерии оценки индекса CPITN 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*

Забор ротовой и десневой жидкости проводили натошак с 8 до 9 часов. Сбор ротовой жидкости осуществляли сплёвыванием в стеклянную, стерильную пробирку в течение 5 минут, без предварительной её стимуляции. Объем ротовой жидкости составлял в среднем 20 мл. После чего отделяли надсадочную жидкость путем центрифугирования содержимого пробирки в течение 15 минут при 8000 об/мин. Затем надсадочную часть ротовой жидкости переливали в пластиковую пробирку и хранили при температуре  $-30^{\circ}\text{C}$ .

Десневую жидкость из десневой борозды у пациенток контрольной группы и из пародонтального кармана у больных основной группы собирали по методу Чукаевой Н.А. (1990). Первоначально обследуемый участок очищали от налета и высушивали ватным тампоном. Для забора десневой жидкости использовали шприц-тюбик, герметично соединенный с иглой, зашлифованной и закругленной на конце. В шприц набирали 0,1 мл раствора Хенкса. Закругленную иглу с осторожностью, чтобы не повредить десну и не допустить кровотечения, вводили в десневую борозду, выпускали каплю раствора Хенкса, после чего иглу прижимали к десневой стенке борозды или пародонтального кармана. Затем, 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.

#### *Определение содержания антимикробных пептидов*

Содержание кателицидина LL-37 в ротовой и десневой жидкости исследовали методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов фирмы «Hycult Biotech human LL-37 ELISA» (Нидерланды).

Содержание  $\alpha$ -дефенинов 1-3 в ротовой жидкости определяли с помощью иммуноферментного анализа. При этом использовали набор реагентов для определения альфа-дефенина 1-3 (НВТ, Нидерланды). Контролем служил HNP-1 (human neutropil peptide-1).

Обработку результатов проводили на автоматическом ридере «EL 808» фирмы «BIO-TEK INSTRUMENTS» (США).

#### *Определение содержания интерлейкинов*

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

При определении ИЛ-4 в биологических жидкостях использовали диагностический набор «ИЛ-4-ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). ИЛ-8 оценивали при помощи диагностического набора «ИЛ-8-ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). ИЛ-10 определяли, используя диагностический набор «ИЛ-10-ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск), а уровень ФНО- $\alpha$  изучали, применяя диагностический набор «ФНО-ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Локальную концентрацию интерлейкинов в ротовой и десневой жидкости определяли с помощью метода иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе ASCENT (Финляндия) и использованием панели соответствующих моноклональных антител (ЗАО ВЕКТОР–БЕСТ, г. Ростов–на–Дону).

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

При терапии ХГП у беременных проводилась однотипная базовая общепринятая схема лечения, рекомендованная Национальным руководством по пародонтологии (Дмитриева Л.А. с соавт., 2014), планами ведения стоматологических больных, основанными на национальных и международных клинических рекомендациях, а также 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**

Статистический анализ результатов осуществляли с применением программы Statistica 12,0 (StatSoft, США). В ходе описательной статистики с помощью модуля Частотный анализ и критерия Шапиро-Уилка осуществляли проверку статистических гипотез на соответствие выборок нормальному распределению. Вариационный ряд результатов исследования представляли следующими статистическими величинами: средняя величина с указанием ее ошибки, медиана, нижний и верхний квартиль. Статистическую проверку гипотез на различие средних величин в двух независимых выборках осуществляли при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни, трех выборках посредством дисперсионного анализа и критерия Краскела-Уоллиса. Динамическое изменение средних величин оценивали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона.

При сравнении долей использовали критерий Пирсона (??), критерий Фишера (при численности выборок менее 20). При этом использовали непараметрическую поправку критерия Пирсона Мантеля-Хэнзеля (M-L).

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

При определении порогового значения (cut-off), соответствующего высокому риску развития неблагоприятного течения заболевания (диагностического порогу маркера), применяли ROC анализ.

Аппроксимацию зависимости между риском развития неблагоприятного течения заболевания и рядом предикторов проводили методом логистической регрессии.

### Глава 3.

## АНТИМИКРОБНЫЙ И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ РОТОВОЙ И ДЕСНЕВОЙ ЖИДКОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ БЕЗ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ И ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕСТАЦИОННОГО ПЕРИОДА

Исследования концентрации антимикробных пептидов и цитокинов проведены в ротовой и десневой жидкости. Ротовая жидкость является продуктом секреции как слюнных, так и слизистых желез оболочки ротовой полости в которой содержатся клетки слущенного эпителия, лейкоциты, микроорганизмы, пищевые остатки, а также десневая жидкость.

Десневая жидкость – это жидкое содержимое десневой бороздки, включающее в себя лейкоциты, слущенные эпителиальные клетки, микроорганизмы, электролиты, белковые компоненты, ферменты (Bieri R.A. et al., 2012). Источниками лейкоцитов в ротовой жидкости являются: десневая жидкость (Buduneli N. et al., 2010), ротоглоточное лимфоидное кольцо (Tonetti M.S. et al., 1998). Попадая в ротовую жидкость, лейкоциты частично разрушаются с выделением из лизосомальных гранул ферментов – лизоцима, миелопероксидазы и др.), а также синтезируют и секретируют антимикробные пептиды, способствующие обезвреживанию патогенной и условно-патогенной флоры (Faurischou M. et al., 2003), создавая мощный защитный барьер на пути развития инфекционного процесса (Ji S. et al., 2007). Сравнительные исследования антимикробного и цитокинового профиля двух сред - ротовой и десневой жидкости - у беременных на фоне и при отсутствии стоматологической патологии сравнению со здоровыми донорами в литературе отсутствуют. Ранее проведены фундаментальные исследования антимикробного и цитокинового профиля ротовой жидкости в динамике беременности (Проходная В.А., 2015). Использование двух сред ротовой полости поможет продвинуться вперед для понимания особенностей

механизмов мукозального иммунитета в динамике гестационного периода при физиологическом протекании беременности.

### 3.1. Бактерицидные свойства ротовой и десневой жидкости у женщин с физиологически протекающей беременностью без стоматологической патологии в динамике гестационного периода

Оценка показателей стоматологического статуса группы здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста и женщин в различные периоды физиологически протекающей беременности (без стоматологической патологии) представлены в таблице 3.1.

**Таблица 3.1** – Характеристики стоматологического статуса группы здоровых доноров и пациенток контрольной группы в динамике беременности

Показатель	Группа здоровых доноров (n=32)	Контрольная группа (n=31)		
		8-12 нед. (1 триместр)	13-27 нед. (2 триместр)	28-40 нед. (3 триместр)
ИГ по ОНІ-S	0,5±0,04	0,3±0,01	0,7±0,05	0,8±0,04
РМА индекс	0	0	0,09±0,003	0,14±0,002
ПИ	0	0	0	0
Индекс СРІТN	0,2±0,01	0,4±0,03	0,6±0,01	0,5±0,02

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

Содержание  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в ротовой жидкости у пациенток исследуемого контингента представлено в таблице 3.2.

**Таблица 3.2** – Характеристики содержания  $\alpha$ -дефенинов 1-3 в ротовой жидкости у здоровых доноров и пациенток контрольной группы в динамике беременности

Показатель	Группа и период наблюдения	Me	[25-75]	M $\pm$ m
$\alpha$ -дефенины 1-3, нг/мл	Здоровые доноры (n=32)	423	[337-485]	448,1 $\pm$ 35
	Контрольная группа (n=31):			
	8-12 нед. (1 триместр)	375	[324-405]	389,5 $\pm$ 43
	13-27 нед. (2 триместр)	446	[425-489]	450,2 $\pm$ 29
	28-40 нед. (3 триместр)	472	[436-518]	467,3 $\pm$ 42

Примечание: M $\pm$ m – средняя выборочная и ошибка средней величины,  
Me – медиана, [25-75] – межквартильный диапазон.

У здоровых доноров в ротовой жидкости  $\alpha$ -дефенины 1-3 в среднем составили 448,1 $\pm$ 35 нг/мл. Медиана ряда несколько отличалась от среднего значения (423 нг/мл), в 50% наблюдений концентрация  $\alpha$ -дефенинов 1-3 колебалась в пределах от 337 нг/мл до 485 нг/мл. Распределение изучаемого антимикробного пептида в ротовой жидкости у здоровых доноров подчинялось нормальному распределению.

В контрольной группе содержание  $\alpha$ -дефенинов (1-3) в ротовой жидкости во всех триместрах беременности соответствовало таковому у здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста ( $p > 0,05$ ). Наиболее близкие значения концентрации  $\alpha$ -дефенинов 1-3 в ротовой жидкости к здоровым донорам у беременных были во 2 и 3 триместрах (рисунок 3.1).

В динамике гестационного периода концентрация  $\alpha$ -дефенинов 1-3 в ротовой жидкости плавно возрастала (рисунок 3.2).



**Рисунок 3.1** – Проценты отличия  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в ротовой жидкости у пациенток контрольной группы в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности по сравнению со здоровыми донорами



**Рисунок 3.2** – Проценты отличия  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в ротовой жидкости у пациенток 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)

Однако, повышение содержания  $\alpha$ -дефензинов (1-3) в ротовой жидкости здоровых беременных во 2 и 3 триместре по сравнению с первым триместром (на 15,6% и 20%, соответственно), было статистически

недостовверным ( $p>0,05$ ) и носило характер лишь тенденции, но не закономерности.

Более выраженные изменения  $\alpha$ -дефензинов 1-3 при беременности по сравнению со здоровыми волонтерами проявлялись в десневой жидкости (таблица 3.3).

**Таблица 3.3** – Характеристики содержания  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в ротовой жидкости у здоровых доноров и пациенток контрольной группы в динамике беременности

Показатель	Группа и период наблюдения	Me	[25-75]	M $\pm$ m
$\alpha$ -дефензины 1-3, пг/мл	Здоровые доноры (n=32)	441	[412-496]	456,2 $\pm$ 35
	Контрольная группа (n=31):			
	8-12 нед. (1 триместр)	952	[836-1127]	967,6 $\pm$ 41*
	13-27 нед. (2 триместр)	1028	[862-1345]	1023,3 $\pm$ 53*
	28-40 нед. (3 триместр)	1584	[1215-1763]	1576,4 $\pm$ 44* <sup>o</sup>

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  $p<0,05$ .

У здоровых доноров в десневой жидкости  $\alpha$ -дефензины 1-3 в среднем составили 456,2 $\pm$ 35 пг/мл, медиана имела значение 441 пг/мл. Межквартильный диапазон концентрации  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в десневой жидкости соответствовал 412-496 пг/мл. По сравнению с ротовой жидкостью концентрация  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в десневой жидкости была на три порядка меньше, что сказалось на единицах измерения (нг/мл и пг/мл), но диагностическая значимость изменений антимикробных пептидов в десневой жидкости была более высокой.

У пациенток контрольной группы на всех этапах исследования концентрация  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в десневой жидкости была достоверно выше по сравнению со здоровыми донорами (рисунок 3.3).



**Рисунок 3.3** – Проценты отличия α-дефензинов 1-3 в десневой жидкости у пациенток контрольной группы в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности по сравнению со здоровыми донорами. \* - достоверные отличия по сравнению со здоровыми донорами при  $p < 0,05$

Относительные показатели повышения α-дефензинов 1-3 в десневой жидкости у пациенток контрольной группы по сравнению со здоровыми донорами в 1 триместре составил 112% ( $p < 0,05$ ), во 2 триместре – 124% ( $p < 0,05$ ) и в 3 триместре беременности – 246% ( $p < 0,05$ ). Во 2 триместре по сравнению с первым триместром концентрация α-дефензинов 1-3 в десневой жидкости практически не изменялась ( $1023,3 \pm 53$  пг/мл против  $967,6 \pm 41$  пг/мл), а в 3 триместре значительно повышалась ( $1576,4 \pm 44$  пг/мл). Процент повышения α-дефензинов 1-3 в десневой жидкости у пациенток контрольной группы в 3 триместре по сравнению с 1 триместром составил 62,9% ( $p < 0,05$ ), а по сравнению со 2 триместром – 54,1% ( $p < 0,05$ ) (рисунок 3.4).



**Рисунок 3.4** – Проценты отличия α-дефензинов 1-3 в десневой жидкости у пациенток 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  $p < 0,05$

На рисунке 3.5 отражено отчетливо иллюстрируется выраженное повышение α-дефензинов 1-3 в десневой жидкости у пациенток контрольной группы в 3 триместре.



**Рисунок 3.5** – Содержание α-дефензинов 1-3 в ротовой (А) и десневой жидкости (Б) у здоровых доноров и пациенток контрольной группы в динамике беременности. Тр – триместр, \* – достоверные отличия по сравнению со здоровыми донорами при  $p < 0,05$ , ° – достоверные различия в контрольной группе по сравнению с 1 триместром  $p < 0,05$

Таким образом, у женщин при физиологической беременности без стоматологической патологии концентрация  $\alpha$ -дефензинов 1-3 повышается только в десневой жидкости. Повышение концентрации  $\alpha$ -дефензинов усиливает продукцию хемокина ИЛ-8, который рекрутирует в очаг воспаления нейтрофилы с последующим их высвобождением бактерицидных факторов, разрушающих не только патогенные микроорганизмы, но и повреждающих эпителий слизистой ротовой полости (Zheng Y. et al., 2007). В связи с этим, у женщин контрольной группы при беременности рост  $\alpha$ -дефензинов в ротовой жидкости отсутствовал, а в десневой жидкости повышался только к 3 триместру. Следовательно,  $\alpha$ -дефензины 1-3 в ротовой жидкости у пациенток контрольной группы не играли значимой роли в мукозальном иммунитете. Их защитная активность повышалась лишь в конце беременности и только в десневой жидкости.

Другому антимикробному полипептиду кателицидину LL-37 отводится значимая роль в мукозальном иммунитете. Продукция LL-37 усиливается под влиянием инфекционных агентов (Woo J.S. et al., 2003). Патофизиологические эффекты кателицидина LL-37 сводятся к повышению лейкоцитами, тучными клетками продукции хемокинов, хемотаксису в очаг воспаления иммунных клеток, усилению пролиферации эндотелия сосудов и ангиогенеза (за счет увеличения секреции фактора роста эндотелия сосудов). В результате нарушается архитектура межклеточного матрикса, активируется неоангиогенез (Bals R. et al., 2003). Кателицидин синтезируется в эпителиальных клетках, выстилающих полость рта, хотя его основным источником в ротовой полости являются нейтрофилы и в меньшей степени эпителиальные клетки (Woo J.S. et al., 2003). Кателицидин идентифицирован как в ротовой, так и десневой жидкости (Hosokawa I. et al., 2006). Отмечено, что концентрация LL-37 в десневой жидкости возрастает с увеличением глубины десневой бороздки (Tonetti M.S. et al., 1998). Кроме того, было предложено, чтобы LL-37, обнаруженный в десневом эпителии, может быть

продуктом не секреции эпителиальных клеток, а миграции нейтрофилов через десневой эпителий (Gomez-Lopez N. et al., 2013).

Характеристики содержания кателицидина LL37 в ротовой жидкости у здоровых доноров и пациенток контрольной группы в динамике беременности представлены в таблице 3.4.

**Таблица 3.4** – Характеристики содержания кателицидина LL37 в ротовой жидкости у здоровых доноров и пациенток контрольной группы в динамике беременности

Показатель	Группа и период наблюдения	Me	[25-75]	M±m
Кателицидин LL37, мкг/мл	Здоровые доноры (n=32)	24,3	[21,3-27,6]	25,1±1,6
	Контрольная группа (n=31):			
	8-12 нед. (1 триместр)	21,2	[18,3-23,1]	20,4±1,2*
	13-27 нед. (2 триместр)	25,4	[20,4-29,3]	23,4±1,5
	28-40 нед. (3 триместр)	28,1	[23,0-30,5]	27,4±1,9°

Примечание: \* – достоверные различия по сравнению со здоровыми донорами при  $p < 0,05$ ,

° – достоверные различия в контрольной группе по сравнению с 1 триместром  $p < 0,05$ .

У здоровых доноров концентрация кателицидина LL37 в ротовой жидкости составила  $25,1 \pm 1,6$  мкг/мл. В контрольной группе в 1 триместре беременности содержание кателицидина LL37 в ротовой жидкости соответствовало в среднем  $20,4 \pm 1,2$  мкг/мл и было статистически значимо ниже на 18,7% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с аналогичным показателем здоровых волонтеров. Во 2 и 3 триместре содержание кателицидина LL37 в ротовой жидкости у пациенток контрольной группы было близким к показателю здоровых волонтеров (рисунок 3.6).

Установленное повышение содержания кателицидина LL37 в ротовой жидкости по мере развития беременности приобрело характер достоверных отличий относительно контрольных значений лишь к 3 триместру, превысив таковой в 1 триместре беременности на 34,3% ( $p < 0,05$ ) (рисунок 3.7).



**Рисунок 3.6** – Проценты отличия кателицидина LL37 в ротовой жидкости у пациенток контрольной группы в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности по сравнению со здоровыми донорами



**Рисунок 3.7** – Проценты отличия кателицидина LL37 в ротовой жидкости у пациенток 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 десневой жидкости концентрация кателицидина LL37 у здоровых доноров составила  $7,1 \pm 0,22$  пг/мл. В контрольной группе в 1 триместре беременности уровень изучаемого пептида в десневой жидкости ( $6,7 \pm 0,45$  пг/мл) не отличался от аналогичного показателя у здоровых доноров (таблица 3.5). Однако, в динамике прирост показателя во 2 и 3 триместрах

был существенным и составил, соответственно, 34% ( $p<0,05$ ) и 106% ( $p<0,05$ ) (рисунок 3.8.).

**Таблица 3.5** – Характеристики содержания кателицидина LL37 в десневой жидкости у здоровых доноров и пациенток контрольной группы в динамике беременности

Показатель	Группа и период наблюдения	Me	[25-75]	M±m
Кателицидин LL37, пг/мл	Здоровые доноры (n=32)	7,0	[6,2-7,7]	7,1±0,22
	Контрольная группа (n=31):			
	8-12 нед. (1 триместр)	6,5	[5,8-7,9]	6,7±0,45
	13-27 нед. (2 триместр)	9,2	[8,2-10,8]	9,5±0,73*°
	28-40 нед. (3 триместр)	14,3	[13,6-15,9]	14,6±0,68*°"

Примечание: \* – достоверные различия по сравнению со здоровыми донорами при  $p<0,05$ ,

° – 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  $p<0,05$ .

Концентрация кателицидина LL37 в десневой жидкости у пациенток контрольной группы во 2 триместре беременности по сравнению с 1 триместром возросла на 41,8% ( $p<0,05$ ), в 3 триместре по сравнению с 1 триместром на 118% ( $p<0,05$ ) и по сравнению с предыдущим триместром на 53,7% ( $p<0,05$ ) (рисунок 3.9). Следовательно, в десневой жидкости градиент прироста кателицидина LL37 в динамике беременности был более выраженным, чем в ротовой жидкости, что иллюстрировано на рисунке 3.10.



**Рисунок 3.8** – Проценты отличия кателицидина LL37 в десневой жидкости у пациенток контрольной группы в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности по сравнению со здоровыми донорами. \* - достоверные отличия по сравнению со здоровыми донорами при  $p < 0,05$

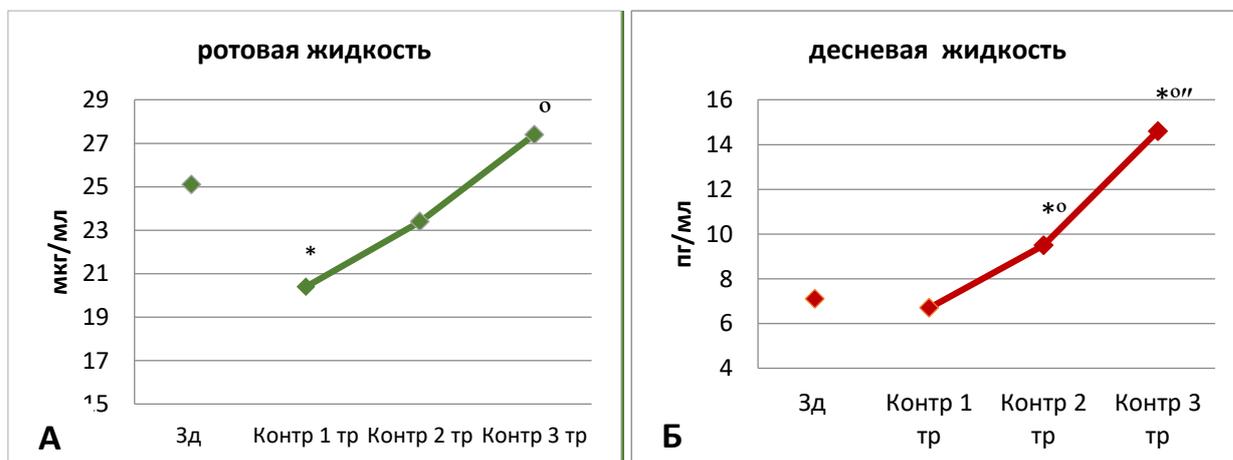


**Рисунок 3.9** – Проценты отличия кателицидина LL37 в десневой жидкости у пациенток контрольной группы во 2 (2 тр/1 тр) и 3 триместрах (3 тр/1 тр) по сравнению с 1 триместром и в 3 триместре по сравнению со 2 триместром (3 тр/2 тр). \* – достоверные отличия между периодами при  $p < 0,05$

Учитывая, что в десневой жидкости антимикробные пептиды в большей мере имеют лейкоцитарное происхождение, а в ротовой жидкости в основном секретируются эпителиальными клетками, то при беременности,

по-видимому, антимикробные пептиды обеспечивают активацию мукозального иммунитета, особенно в 3 триместре, за счет дегрануляции полиморфно-ядерных лейкоцитов.

### Контрольная группа (Кателицидин LL37)



**Рисунок 3.10** – Содержание кателицидина LL37 в ротовой (А) и десневой жидкости (Б) у здоровых доноров и пациенток контрольной группы в динамике беременности.

Тр – триместр, \* – достоверные отличия по сравнению со здоровыми донорами при  $p < 0,05$ ,  
<sup>o</sup> – достоверные различия в контрольной группе по сравнению с 1 триместром  $p < 0,05$

В частности, известно, что физиологическое течение беременности на поздних сроках гестации (32-34 недели) характеризуется преимущественной активацией врожденного иммунитета с увеличением содержания нейтрофильных гранулоцитов и активацией их функций, включая секреторную и бактерицидную (Колесникова Е.В., Ханферьян Р.А., Куценко И.И., 2013, Колесникова Н.В. и соавт., 2012). При этом кателицидин отвечает за хемотаксис полиморфноядерных нейтрофилов, которые уничтожают микроорганизмы, подключая окислительный и неокислительный механизмы (Zheng Y. et al., 2007). Среди неокислительных механизмов кроме секреции антибактериального вещества лизоцима, катепсина G, эластазы, сериновых протеиназ, выделяют еще и воздействие  $\alpha$ -дефензинов 1-3 (Chertov O. et al., 2006). По-видимому, неокислительные механизмы кателицидина LL37 при беременности являются более предпочтительными, чем окислительный

механизм уничтожения микроорганизмов  $\alpha$ -дефензинов 1-3 вследствие более щадящего действия на эпителий слизистой оболочки полости рта.

### **3.2. Содержание цитокинов в ротовой и десневой жидкости у здоровых женщин в динамике физиологически протекающей беременности**

Общеизвестно, что концентрация цитокинов периферической крови отражает иммунный гомеостаз [А.С. Симбирцев, 2004]. При этом во всех этапах гестационного процесса участвуют многие про- и противовоспалительные цитокины [Н.Ю. Сотникова, 2005; E. Dimitriadis e.a., 2005; Brian W. e.a., 2008].

Для успешного гестационного процесса и сохранения плода необходимо подавление клеточного иммунного ответа и, в частности, цитотоксической активности клеток-киллеров как врожденного, так и адаптивного иммунитета, механизмы которого сформировались эволюционно (Fichorova R. N., et al., 2008; Чистякова Г.Н., 2007). В частности цитотоксическая функция клеток-киллеров врожденного иммунитета (NK-клеток) на самых ранних этапах развития беременности подавляется факторами, секретлируемыми трофобластом что приводит к переключению баланса T<sub>H1</sub>\T<sub>H2</sub> к преобладанию продукции T<sub>H2</sub>-цитокинов (ИЛ-4, 6, 10, 13 и др.), угнетающих клеточно-опосредованный иммунный ответ (Marni R. et al., 2001). Важно отметить, что ограничение клеточной цитотоксичности не снижает иммунитет беременной, направленный против патогенных бактерий, поскольку при беременности активизируется гуморальный иммунитет с соответствующим синтезом антимикробных антител, а также компенсаторно усиливается активность фагоцитов (Tutdibi E. et al., 2012; Колесникова Н.В. и соавт., 2013; Колесникова Е.В. и соавт., 2012). В одну из задач работы входило установить, как цитокиновый профиль биологических сред ротовой полости изменяется в динамике беременности ввиду вышеуказанных особенностей иммунной защиты, чтобы

в дальнейшем определить ее особенности при воспалительных заболеваниях пародонта. При этом, было определено содержание в ротовой и десневой жидкости цитокинов, связанных с активностью факторов врожденной иммунной защиты ротовой полости (интерлейкины 4,8,10,18 и фактор некроза опухолей- $\alpha$ ).

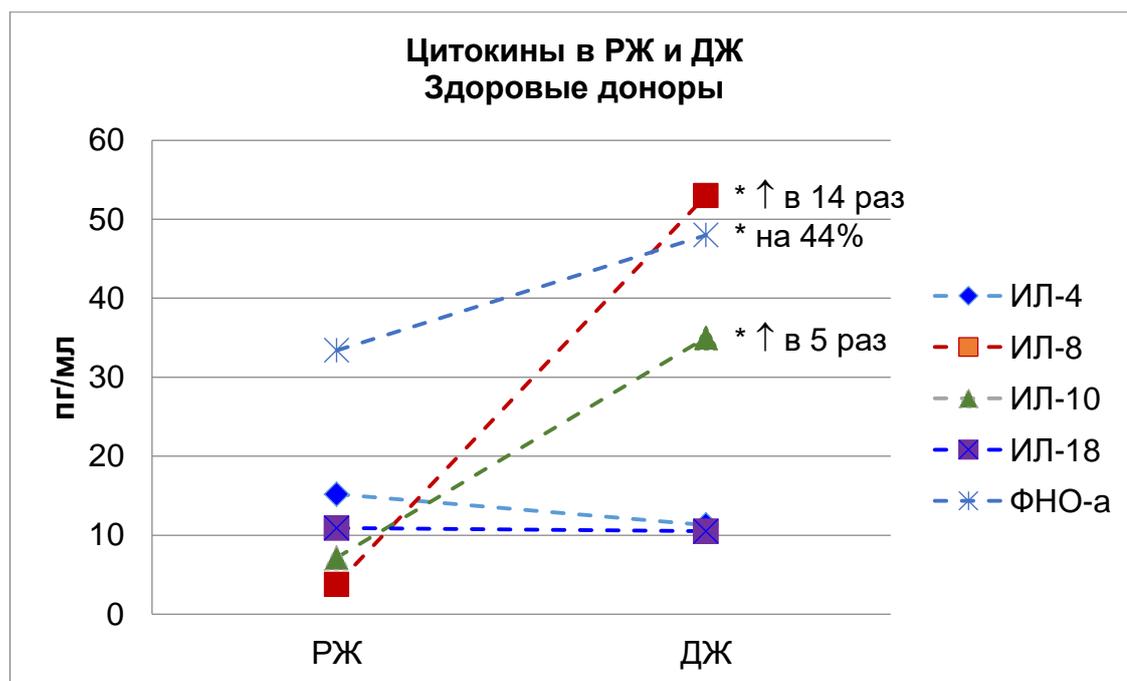
У здоровых доноров цитокиновый профиль ротовой и десневой жидкости различался (таблица 3.6).

**Таблица 3.6** – Цитокиновый профиль ротовой и десневой жидкости у здоровых доноров (n=32) (M $\pm$ m)

Цитокины	Ротовая жидкость	Десневая жидкость	p
ИЛ-4, пг/мл	15,2 $\pm$ 1,5	11,3 $\pm$ 1,9	0,07
ИЛ-8, пг/мл	3,8 $\pm$ 0,4	53,2 $\pm$ 4,3	<0,001
ИЛ-10, пг/мл	7,1 $\pm$ 0,9	35,4 $\pm$ 2,8	<0,001
ИЛ-18, пг/мл	10,9 $\pm$ 0,5	10,5 $\pm$ 0,7	0,99
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	33,4 $\pm$ 2,6	48,1 $\pm$ 2,3	<0,001

В десневой жидкости по сравнению с ротовой жидкостью в большей мере возрастала концентрация ИЛ-8 (в 14 раз, 53,2 $\pm$ 4,3 пг/мл против 3,8 $\pm$ 0,4 пг/мл, p<0,001), ИЛ-10 (в 5 раз, 35,4 $\pm$ 2,8 пг/мл против 7,1 $\pm$ 0,9 пг/мл, p<0,001). Повышение концентрации ФНО- $\alpha$  в десневой жидкости по сравнению с ротовой жидкостью было умеренным (на 44%, p<0,001) (рисунок 3.11), тогда как концентрация ИЛ-4, ИЛ-18 в данных биологических жидкостях была сопоставимой.

Данные о содержании ИЛ-4 в ротовой и десневой жидкости у здоровых женщин репродуктивного возраста и в динамике физиологической беременности представлены в таблице 3.7.



**Рисунок 3.11** – Сравнение содержания цитокинов в ротовой и десневой жидкости у здоровых доноров

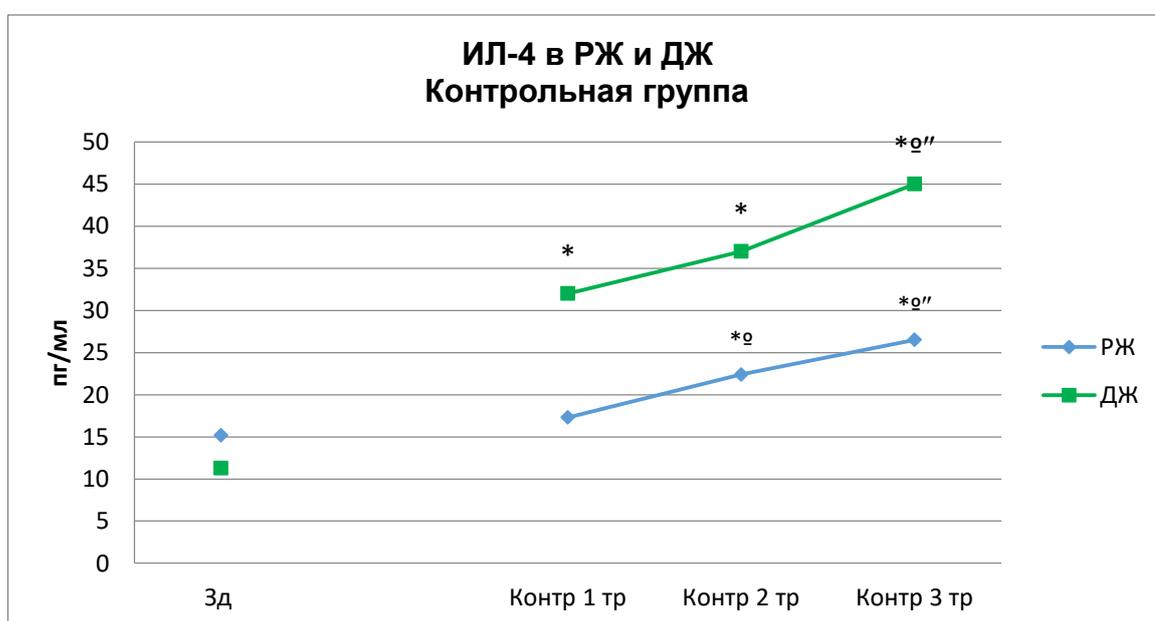
**Таблица 3.7** – Содержание ИЛ-4 в ротовой и десневой жидкости у здоровых доноров и в динамике физиологической беременности

Показатель	Группа и период наблюдения	Ротовая жидкость	Десневая жидкость	p
ИЛ-4, пг/мл	Здоровые доноры (n=32)	15,2±1,5	11,3±1,9	0,07
	Контрольная группа (n=31):			
	8-12 нед. (1 триместр)	17,3±1,4	32,3±2,7*	<0,001
	13-27 нед. (2 триместр)	22,4±1,8* <sup>o</sup>	37,1±3,5*	<0,001
	28-40 нед. (3 триместр)	26,5±1,5* <sup>oo</sup>	45,4±3,2* <sup>oo</sup>	<0,001

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  $p < 0,05$ ,  
<sup>oo</sup> – достоверные различия в контрольной группе по сравнению со 2 триместром при  $p < 0,05$ .

Изменения ИЛ-4 в динамике беременности в ротовой и десневой жидкости у пациенток контрольной группы по направленности были

сходными: от 1 к 3 триместру содержание ИЛ-4 возрастало. Однако, если у здоровых доноров различий ИЛ-4 в двух биологических средах не было, то в контрольной группе во все три триместра в десневой жидкости концентрация ИЛ-4 по сравнению с ротовой жидкостью была многократно выше (рисунок 3.12). У пациенток контрольной группы концентрация ИЛ-4 в ротовой жидкости по сравнению с аналогичным показателем здоровых волонтеров повышалась ( $p < 0,05$ ) только во 2 (47,4%) и 3 (74,3%) триместрах беременности (рисунок.3.13).



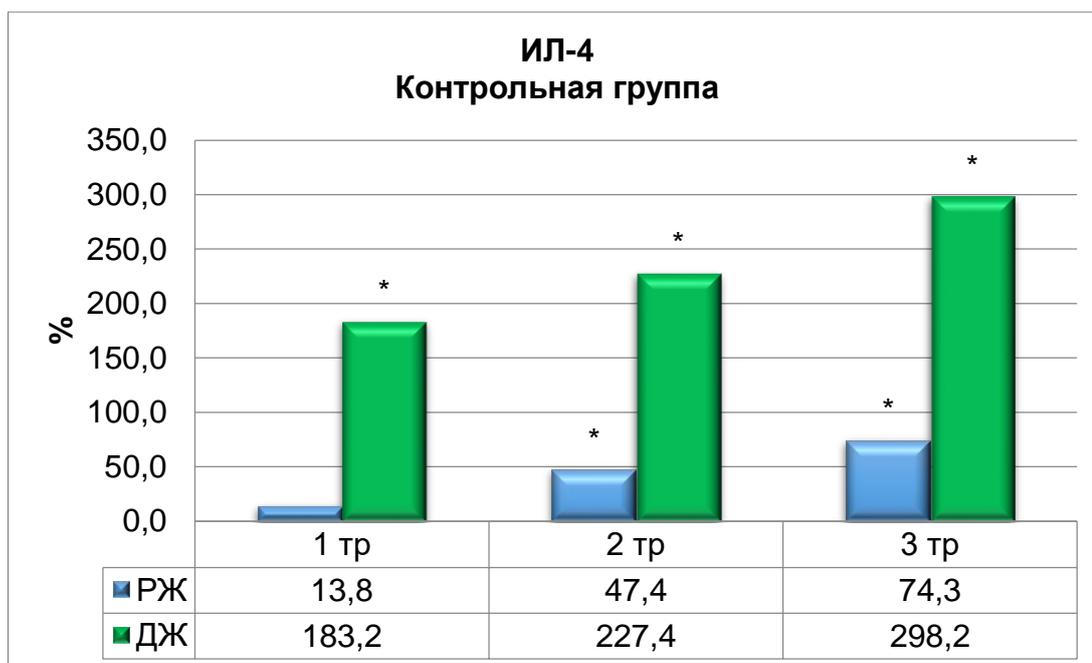
**Рисунок 3.12** – Содержание ИЛ-4 в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у здоровых доноров и пациенток контрольной группы в динамике беременности. Тр – триместр,

\* – достоверные отличия по сравнению со здоровыми донорами при  $p < 0,05$ ,

° – 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  $p < 0,05$



**Рисунок 3.13** – Проценты отличия ИЛ-4 в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у пациенток контрольной группы в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности по сравнению со здоровыми донорами.

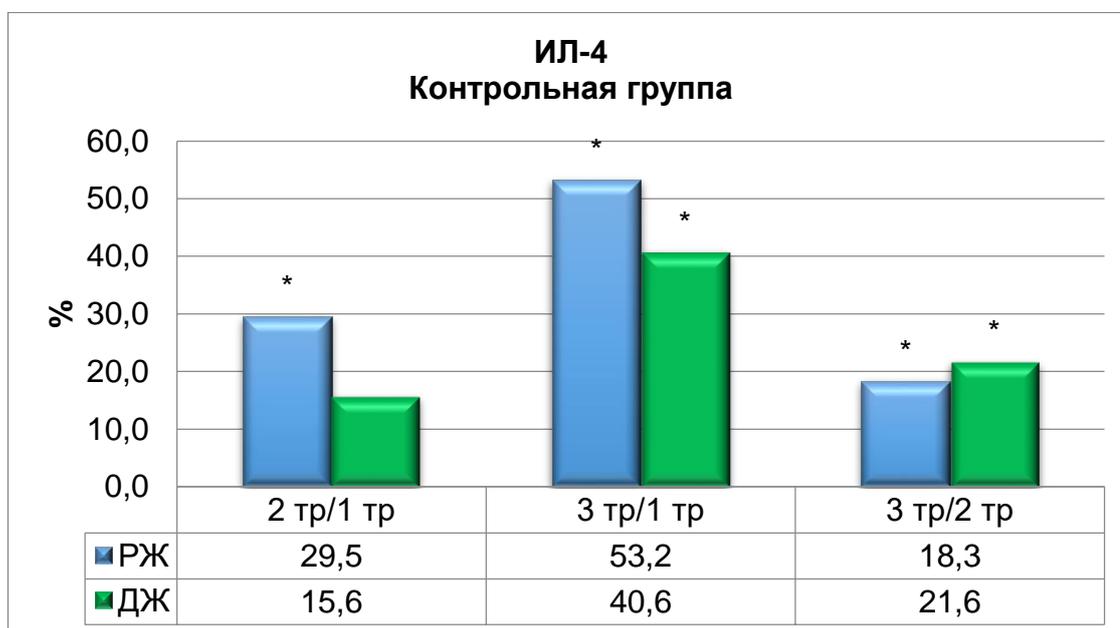
\* – достоверные отличия по сравнению со здоровыми донорами при  $p < 0,05$

В десневой жидкости достоверное повышение концентрации ИЛ-4 относительно показателя у здоровых доноров имело место во все три триместра: в 1, 2 и 3 триместрах, соответственно, на 183% ( $p < 0,05$ ), 227% ( $p < 0,05$ ) и 298% ( $p < 0,05$ ).

Однако, прирост содержания ИЛ-4 в ротовой жидкости во 2 и 3 триместры относительно величины в 1 триместре был выражен в большей мере (рисунок 3.14).

Известно, что противовоспалительный ИЛ-4 подавляет реакции Тх-опосредованного клеточного иммунитета и тем самым создает благоприятные условия для гестационного процесса (Усова А.В., 2010). Повышение ИЛ-4 в ротовой и десневой жидкости, очевидно, является следствием повышения его концентрации в крови. ИЛ-4 также усиленно продуцируется плацентой (Сотникова Н.Ю., 2006), а также может быть связано с увеличением содержания в крови у женщин во 2 и 3 семестре количества лимфоцитов, которые синтезируют и секретируют данный

цитокин при контакте с антигенами отцы, унаследованные развивающимся плодом (Авруцкая В.В., 2010).



**Рисунок 3.14** – Проценты отличия ИЛ-4 в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у пациенток 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, повышение концентрации ИЛ-4 в биологических средах полости рта в динамике гестационного периода физиологично.

Следует отметить особую роль при гестационном процессе хемокина, провоспалительного цитокина, отвечающего за миграционную способность нейтрофильных лейкоцитов и за ангиогенез и защиту плацентарных оболочек - ИЛ-8 (Chertov O. et al., 2006). В ответ на бактериальные и вирусные продукты, а также стимулирующее действие других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 или ФНО- $\alpha$ ) синтезировать и секретировать ИЛ-8 способны и другие клетки - фибробласты, эндотелиоциты, эпителиальные клетки, в том числе, находящиеся в ротовой полости (Carrillo-de-Albornoz A. et al., 2010; Carrillo-de-Albornoz A. et al., 2012). Компенсаторная активация врожденного иммунитета при

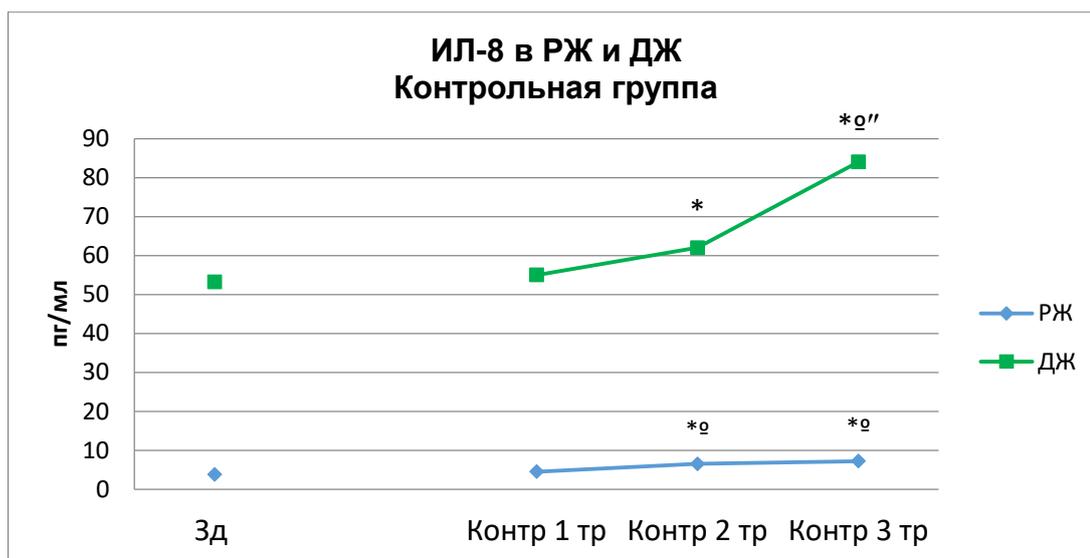
физиологическом течении беременности создает условия для постоянной продукции ИЛ-8 во время гнестационного процесса продуцируется на всем ее протяжении, в частности, таким стимулирующим фактором являются а-дефензины (Shu L. et al., 2008). ИЛ-8 может не только способствовать развитию беременности, участвуя в овуляторном процессе, в оплодотворении и имплантации, защищая организм беременной от инфекционных патогенов (Faurischou M. et al., 2003), но и участвовать в осложнениях беременности, например, при преждевременных родах (Сотникова Н.Ю., 2006, Усова А.В., 2010).

Характеристики содержания ИЛ-8 в ротовой и десневой жидкости у здоровых доноров и пациенток контрольной группы в динамике беременности представлены в таблице 3.8 и иллюстрированы на рисунке 3.15.

**Таблица 3.8** – Характеристики содержания ИЛ-8 в ротовой и десневой жидкости у здоровых доноров и пациенток контрольной группы в динамике беременности

Показатель	Группа и период наблюдения	Ротовая жидкость	Десневая жидкость	p
ИЛ-8, пг/мл	Здоровые доноры (n=32)	3,8±0,4	53,2±4,3	<0,001
	Контрольная группа (n=31):			
	8-12 нед. (1 триместр)	4,5±0,3	55±5,2	<0,001
	13-27 нед. (2 триместр)	6,5±0,5*°	62±3,7*	<0,001
	28-40 нед. (3 триместр)	7,2±0,4*°	84±5,9*°"	<0,001

Примечание: \* – достоверные различия по сравнению со здоровыми донорами при  $p < 0,05$ ,  
 ° – 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  $p < 0,05$ .

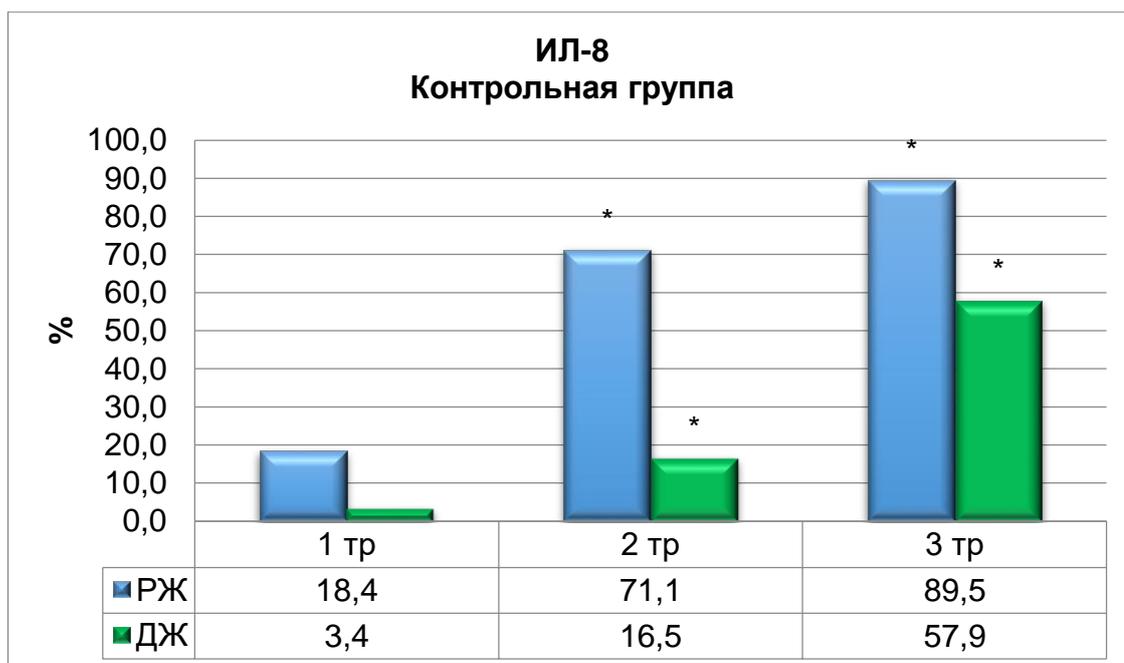


**Рисунок 3.15** – Содержание ИЛ-8 в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у здоровых доноров и пациенток контрольной группы в динамике беременности.

Тр – триместр, \* - достоверные отличия по сравнению со здоровыми донорами при  $p < 0,05$ ,  
 ° - 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  $p < 0,05$

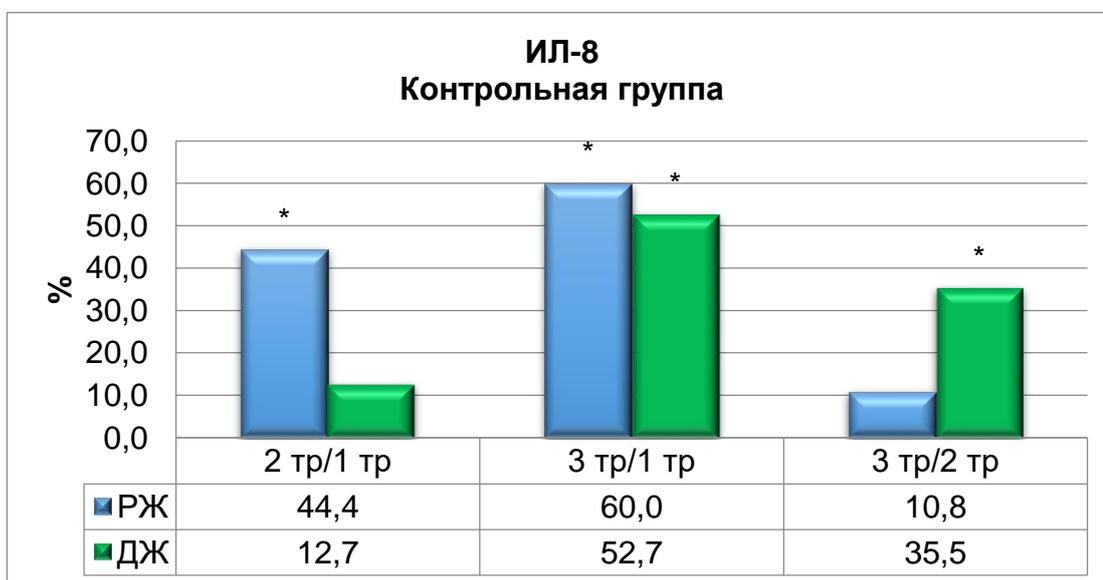
В десневой жидкости концентрация ИЛ-8 по сравнению с ротовой была на порядок выше, как у здоровых доноров в 10-14 раз, так и у беременных контрольной группы. Если в ротовой жидкости содержание ИЛ-8 плавно повышалось от 1 ( $4,5 \pm 0,3$  пг/мл) ко 2 ( $6,5 \pm 0,5$  пг/мл) и 3 триместру ( $7,2 \pm 0,4$  пг/мл), то в десневой жидкости достоверный и выраженный прирост изучаемого цитокина произошел к 3 триместру.

По сравнению со здоровыми донорами у пациенток контрольной группы повышение ИЛ-8 в ротовой жидкости было выражено как во 2 (на 71%,  $p < 0,05$ ), так и в 3 триместре (на 89,5%,  $p < 0,05$ ). В десневой жидкости существенное отличие концентрации цитокина у пациенток контрольной группы по сравнению со здоровыми донорами произошло в 3 триместре (на 57,9%,  $p < 0,05$ ) (рисунок 3.16). Наиболее значимое увеличение концентрации ИЛ-8 как в ротовой жидкости, так и в десневой у беременных группы контроля наблюдался в 3 триместре гестационного периода (рисунок 3.17).



**Рисунок 3.16** – Проценты отличия ИЛ-8 в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у пациенток контрольной группы в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности по сравнению со здоровыми донорами.

\* - достоверные отличия по сравнению со здоровыми донорами при  $p < 0,05$



**Рисунок 3.17** – Проценты отличия ИЛ-8 в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у пациенток 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  $p < 0,05$

ИЛ-10, так же как и ИЛ-4 продуцируется Т-хелперами второго порядка и как противовоспалительный цитокин, также способен ограничивать клеточные иммунные воспалительные реакции, индуцируемые Т-хелперами первого порядка и поддерживать антителогенез во время физиологической беременности (Figuerо E. et al., 2010). В частности, ИЛ-10 способен подавлять цитотоксическую функцию CD8(+)-Т-лимфоцитов и других клеток-киллеров, посредством усиления на них экспрессии рецепторов к стероидным гормонам (Shu L. et al., 2008), а подавляя синтез интерферона- $\gamma$  (Авруцкая В.В., 2010). Не случайно при физиологическом гестационном процессе отмечается локальное (в децидуальной ткани, эндометрии, плаценте) повышенное содержание ИЛ-4 и ИЛ-10 по сравнению с таковым на локальном и системном уровне у беременных с частыми репродуктивными потерями (Fichorova R. N. et al., 2008; Усова А.В., 2010).

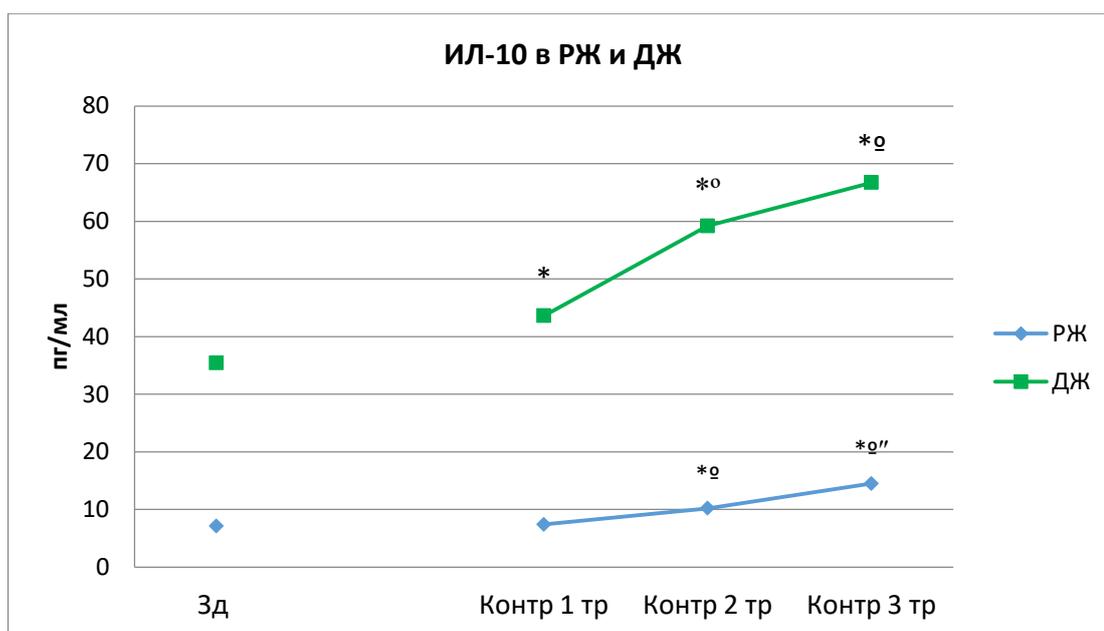
Проведенными исследованиями показано, что в ротовой и десневой жидкости у беременных контрольной группы в динамике гестационного периода ИЛ-10 последовательно повышался (таблица 3.9).

**Таблица 3.9** – Характеристики содержания ИЛ-10 в ротовой и десневой жидкости у здоровых доноров и пациенток контрольной группы в динамике беременности

Показатель	Группа и период наблюдения	Ротовая жидкость	Десневая жидкость	p
ИЛ-10, пг/мл	Здоровые доноры (n=32)	7,1 $\pm$ 0,9	35,4 $\pm$ 2,8	<0,001
	Контрольная группа (n=31):			
	8-12 нед. (1 триместр)	7,4 $\pm$ 0,5	43,6 $\pm$ 4,2*	<0,001
	13-27 нед. (2 триместр)	10,2 $\pm$ 0,7* <sup>o</sup>	59,2 $\pm$ 4,8* <sup>o</sup>	<0,001
	28-40 нед. (3 триместр)	14,5 $\pm$ 1,3* <sup>o''</sup>	66,7 $\pm$ 5,3* <sup>o</sup>	<0,001

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  $p < 0,05$ ,  
<sup>''</sup> – достоверные различия в контрольной группе по сравнению со 2 триместром при  $p < 0,05$ .

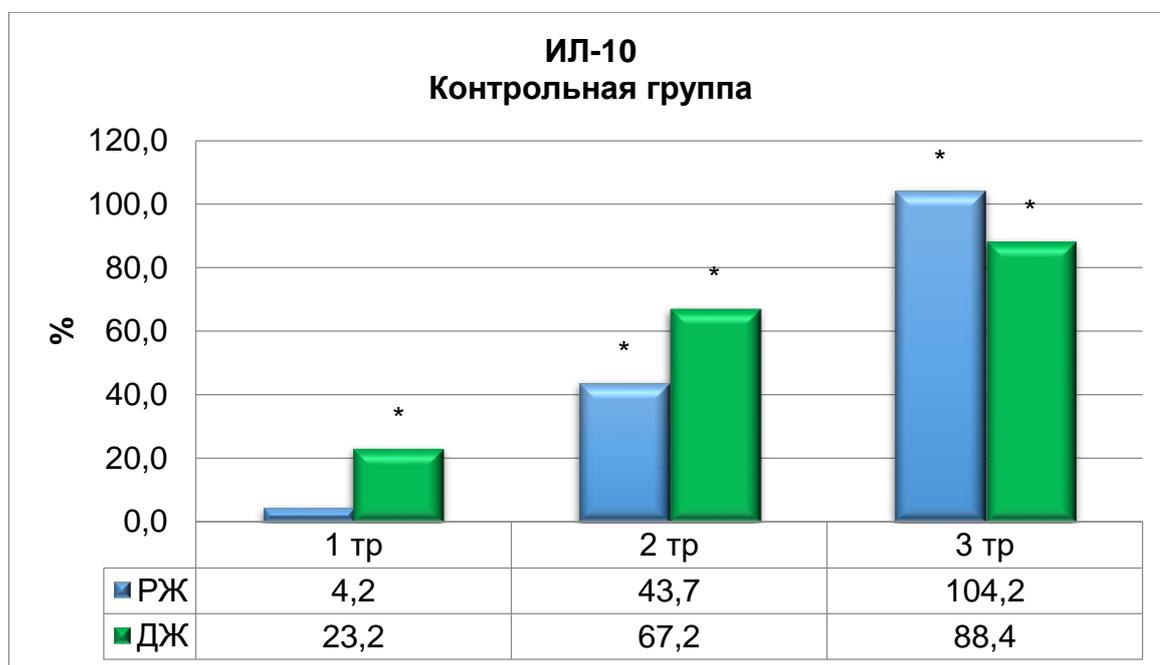
Концентрация ИЛ-10 в десневой жидкости, как у здоровых доноров, так и в контрольной группе была выше. Если в ротовой жидкости содержание ИЛ-10 плавно повышалось от 1 ( $7,4 \pm 0,5$  пг/мл) ко 2 ( $10,2 \pm 0,7$  пг/мл) и 3 триместру ( $14,5 \pm 1,3$  пг/мл), то в десневой жидкости достоверный и выраженный прирост изучаемого цитокина произошел уже ко 2 триместру (с  $43,6 \pm 4,2$  пг/мл до  $59,2 \pm 4,8$  пг/мл) (рисунок 3.18).



**Рисунок 3.18** – Содержание ИЛ-10 в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у здоровых доноров и пациенток контрольной группы в динамике беременности. Тр – триместр,  
 \* - достоверные отличия по сравнению со здоровыми донорами при  $p < 0,05$ ,  
 ° - 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  $p < 0,05$

По сравнению со здоровыми небеременными женщинами репродуктивного возраста у женщин с физиологической беременностью содержание ИЛ-10 в ротовой жидкости было достаточно высоким, начиная со второго триместра беременности, когда его уровень увеличился на 43,7% ( $p < 0,05$ ), а в третьем триместре - на 104,2% ( $p < 0,05$ ). В десневой жидкости существенное отличие концентрации цитокина у пациенток контрольной группы по сравнению со здоровыми донорами произошло, начиная с 1

триместра (на 23,2%,  $p < 0,05$ ) и продолжилось во 2 (на 67,2%,  $p < 0,05$ ) и 3 триместре (на 88,4%,  $p < 0,05$ ) (рисунок 3.19).

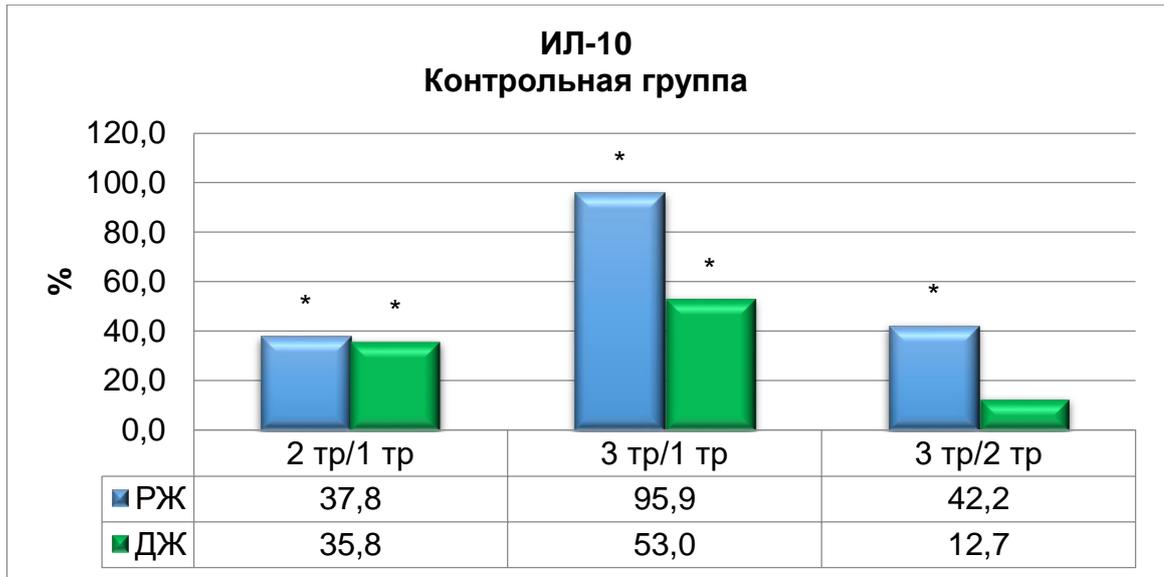


**Рисунок 3.19** – Проценты отличия ИЛ-10 в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у пациенток контрольной группы в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности по сравнению со здоровыми донорами.

\* - достоверные отличия по сравнению со здоровыми донорами при  $p < 0,05$

Наиболее выраженный прирост концентрации ИЛ-10 у пациенток контрольной группы наблюдался в 3 триместре беременности в ротовой жидкости (рисунок. 3.20).

Следовательно, повышение содержания в биологических средах ротовой полости (особенно, в десневой жидкости) противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) при физиологической беременности и при отсутствии стоматологических заболеваний является оправданным, и служит для перестройки иммунной системы с ограничением клеточного и стимуляцией гуморального иммунного ответа как механизмов развития и сохранения плода и физиологического течения гестационного процесса.



**Рисунок 3.20** – Проценты отличия ИЛ-10 в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у пациенток 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  $p < 0,05$

Содержание ИЛ-18 в ротовой и десневой жидкости не отличалось как у здоровых доноров, так и у пациенток контрольной группы (таблица 3.10).

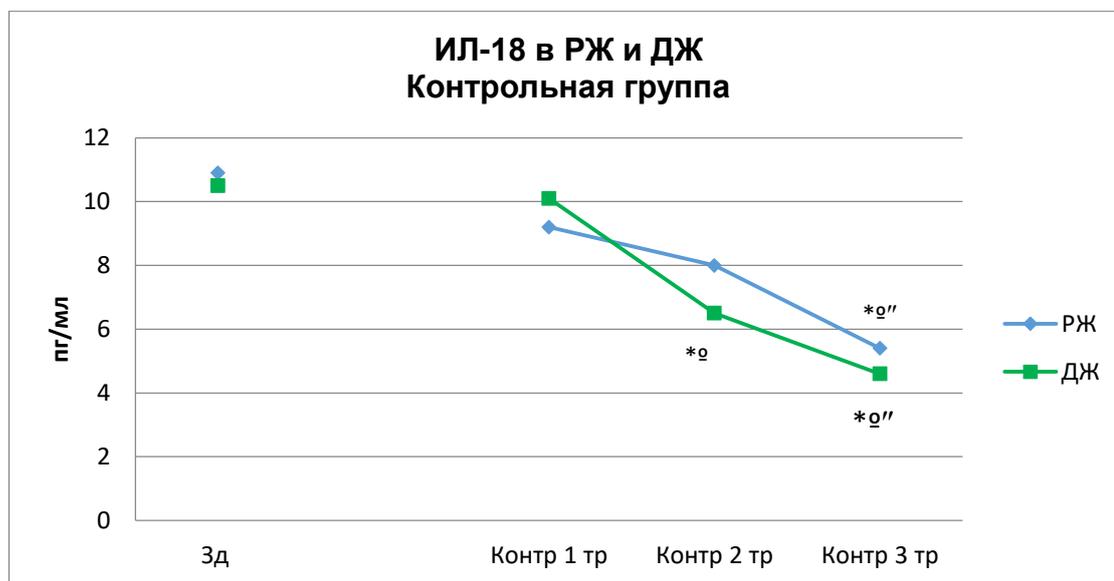
**Таблица 3.10** – Характеристики содержания ИЛ-18 в ротовой и десневой жидкости у здоровых доноров и пациенток контрольной группы в динамике беременности

Показатель	Группа и период наблюдения	Ротовая жидкость	Десневая жидкость	p
ИЛ-18, пг/мл	Здоровые доноры (n=32)	10,9±0,5	10,5±0,7	0,98
	Контрольная группа (n=31):			
	8-12 нед. (1 триместр)	9,2±0,4	10,1±0,7	0,47
	13-27 нед. (2 триместр)	8,0±0,6*	6,5±0,4*°	0,23
	28-40 нед. (3 триместр)	5,4±0,3*°"	4,6±0,5*°"	0,37

Примечание: \* – достоверные различия по сравнению со здоровыми донорами при  $p < 0,05$ ,  
° – 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 1 триместре содержание ИЛ-18 в ротовой и десневой жидкости не отличалось от аналогичных параметров у здоровых доноров. В динамике

беременности у пациенток контрольной группы содержание ИЛ-18 в изучаемых биологических средах последовательно снижалось: в ротовой жидкости с уровня в 1 триместре  $9,2 \pm 0,4$  пг/мл до  $8,0 \pm 0,6$  пг/мл во 2 триместре и далее до  $5,4 \pm 0,3$  пг/мл в 3 триместре (рисунок 3.21).



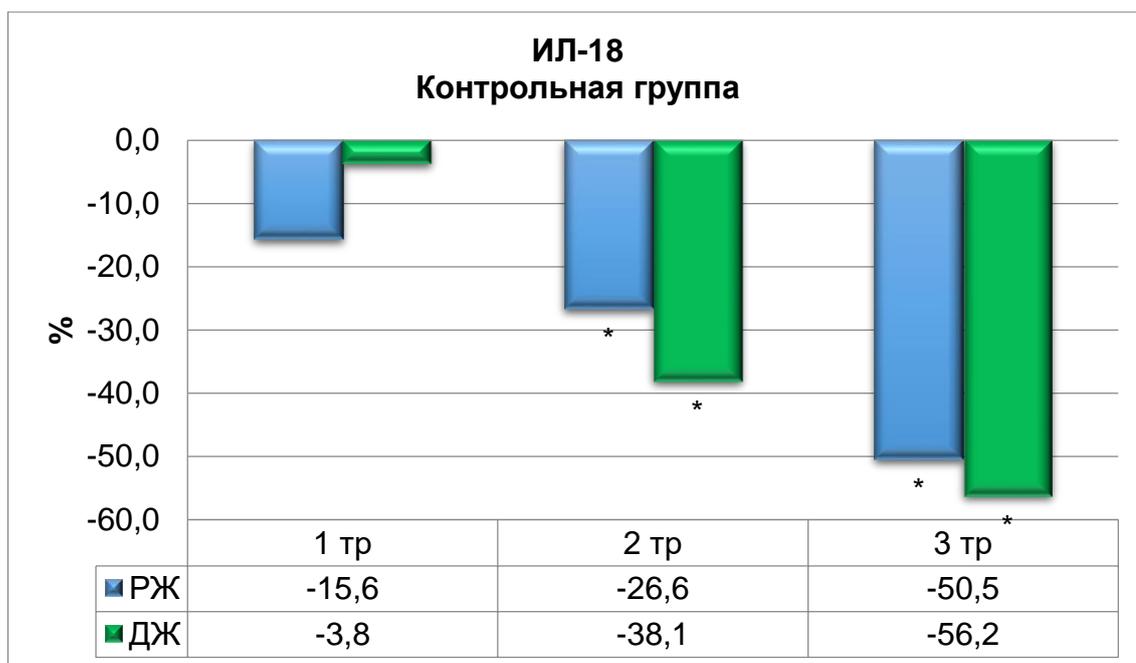
**Рисунок 3.21** – Содержание ИЛ-18 в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у здоровых доноров и пациенток контрольной группы в динамике беременности. Тр – триместр,

\* – достоверные отличия по сравнению со здоровыми донорами при  $p < 0,05$ ,

° – 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  $p < 0,05$

Во 2 триместре в ротовой жидкости уровень ИЛ-18 по сравнению со здоровыми донорами был ниже на 26,6% ( $p < 0,05$ ), а в 3 триместре практически в 2 раза (на 50,5%,  $p < 0,05$ ) (рисунок 3.22). В десневой жидкости ИЛ-18 снижался с уровня в 1 триместре  $10,1 \pm 0,7$  пг/мл до  $6,5 \pm 0,4$  пг/мл во 2 триместре и далее до  $4,6 \pm 0,5$  пг/мл в 3 триместре. Во 2 триместре в десневой жидкости уровень ИЛ-18 по сравнению со здоровыми донорами был ниже на 38,1% ( $p < 0,05$ ), а в 3 триместре на 56,2% ( $p < 0,05$ ) (рисунок 3.22).

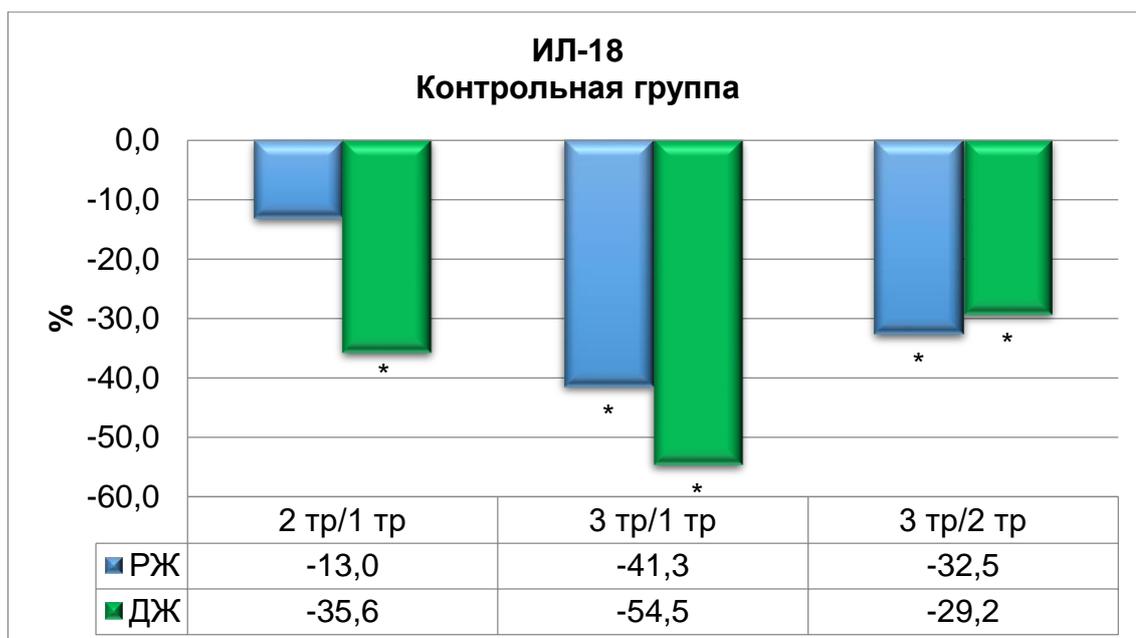


**Рисунок 3.22** – Проценты отличия ИЛ-18 в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у пациенток контрольной группы в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности по сравнению со здоровыми донорами.

\* – достоверные отличия по сравнению со здоровыми донорами при  $p < 0,05$

У пациенток контрольной группы в десневой жидкости во 2 и 3 триместрах снижение содержания ИЛ-18 по сравнению с 1 триместром было более выраженным, чем в ротовой жидкости (рисунок 3.23). Проценты снижения концентрации ИЛ-18 в десневой жидкости во 2 и 3 триместрах по сравнению с 1 триместром, составили, соответственно, 35,6% ( $p < 0,05$ ) и 54,5% ( $p < 0,05$ ), а в ротовой жидкости – 13% ( $p > 0,05$ ) и 41,3% ( $p < 0,05$ ) (рисунок.3.23).

Поскольку ИЛ-18 стимулирует образование цитокинов Th1–типа (интерферона- $\gamma$  и тумор-некротизирующего фактора) (Цымбалов О.В., Кузьмин М.И., Ерешко С.А., 2013; Kashiwamura S. et al., 2002), то снижение его уровня во время беременности в средах ротовой полости при отсутствии очагов инфекции в полости рта, является благоприятной тенденцией, ограничивающей накопление токсичных для плода цитокинов.



**Рисунок 3.23** – Проценты отличия ИЛ-18 в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у пациенток 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).

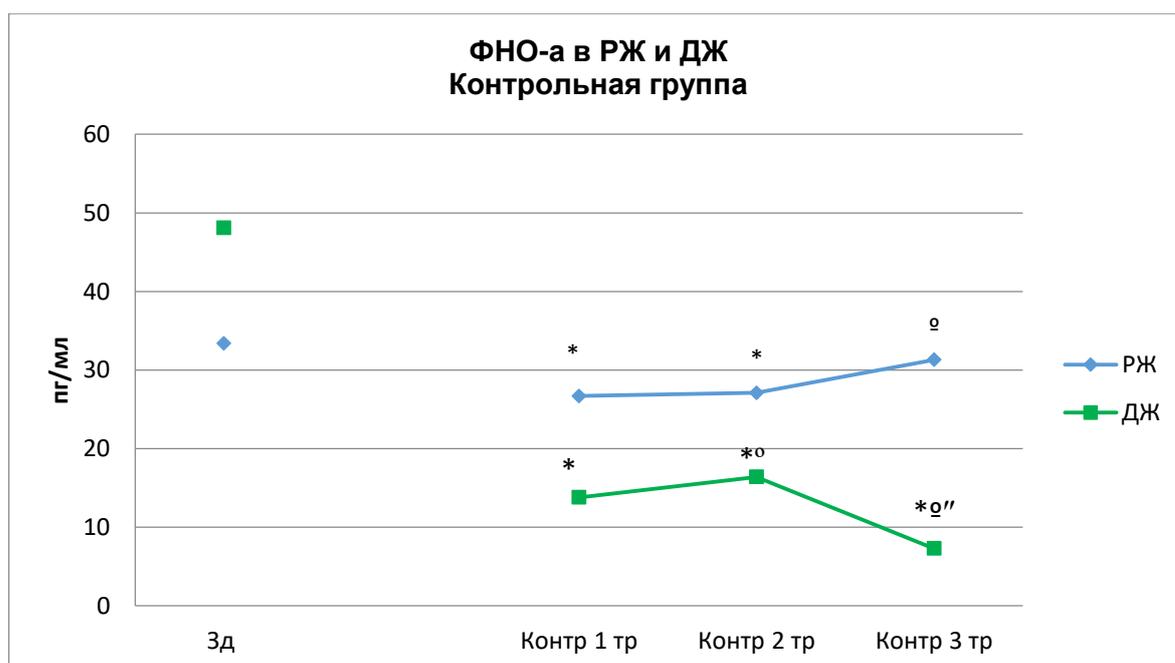
\* – достоверные отличия между периодами при  $p < 0,05$

ФНО- $\alpha$  является цитокином Th1–типа, и хематтрактантом для нейтрофилов, моноцитов, и Т-лимфоцитов, способствуя развитию Т-клеточного иммунного ответа (Sharma A. et al., 2007). В связи с этим, его концентрация в крови при беременности снижается за счет многих механизмов. Уже в 1 триместре по сравнению со здоровыми донорами концентрация ФНО- $\alpha$  в ротовой ( $26,7 \pm 1,4$  пг/мл против  $33,4 \pm 2,6$  пг/мл) и десневой жидкости ( $13,8 \pm 0,5$  пг/мл против  $48,1 \pm 2,3$  пг/мл) была достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) (таблица 3.11). 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 ротовой жидкости до  $27,1 \pm 1,2$  пг/мл и в десневой жидкости до  $16,4 \pm 0,9$  пг/мл (рисунок 3.24).

**Таблица 3.11** – Характеристики содержания ФНО- $\alpha$  в ротовой и десневой жидкости у здоровых доноров и пациенток контрольной группы в динамике беременности

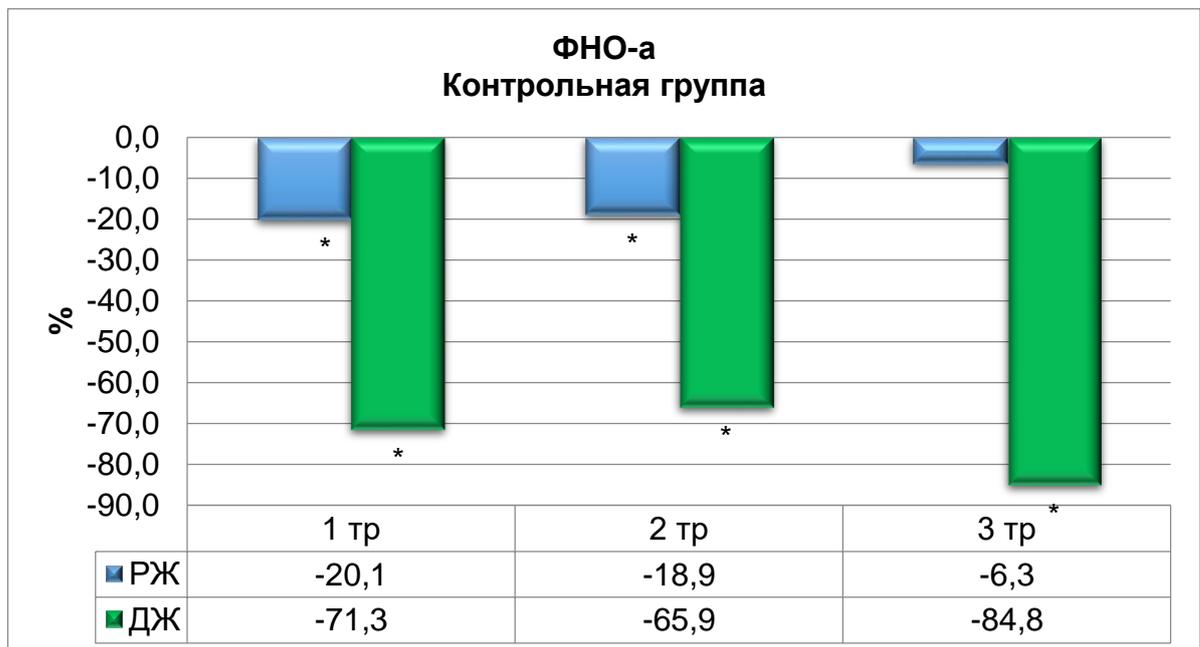
Показатель	Группа и период наблюдения	Ротовая жидкость	Десневая жидкость	p
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	Здоровые доноры (n=32)	33,4 $\pm$ 2,6	48,1 $\pm$ 2,3	0,02
	Контрольная группа (n=31):			
	8-12 нед. (1 триместр)	26,7 $\pm$ 1,4*	13,8 $\pm$ 0,5*	<0,001
	13-27 нед. (2 триместр)	27,1 $\pm$ 1,2*	16,4 $\pm$ 0,9* <sup>o</sup>	<0,001
	28-40 нед. (3 триместр)	31,3 $\pm$ 1,7 <sup>o</sup>	7,3 $\pm$ 0,7* <sup>o''</sup>	<0,001

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  $p < 0,05$ ,  
<sup>''</sup> – достоверные различия в контрольной группе по сравнению со 2 триместром при  $p < 0,05$ .



**Рисунок 3.24** – Содержание ФНО- $\alpha$  в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у здоровых доноров и пациенток контрольной группы в динамике беременности. Тр – триместр, \* – достоверные отличия по сравнению со здоровыми донорами при  $p < 0,05$ ,  
<sup>o</sup> – достоверные различия в контрольной группе по сравнению с 1 триместром при  $p < 0,05$ ,  
<sup>''</sup> – достоверные различия в контрольной группе по сравнению со 2 триместром при  $p < 0,05$

У пациенток контрольной группы к 3 триместру беременности в ротовой жидкости ФНО- $\alpha$  ( $31,3 \pm 1,7$  пг/мл) повышался по отношению к его уровню в 1 триместре ( $26,7 \pm 1,4$  пг/мл) на 17,2% ( $p < 0,05$ ) (рисунок 3.26), но не отличался от аналогичного показателя у здоровых доноров (рисунок 3.25). В десневой жидкости во все эпохи наблюдения концентрации 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 3.25).

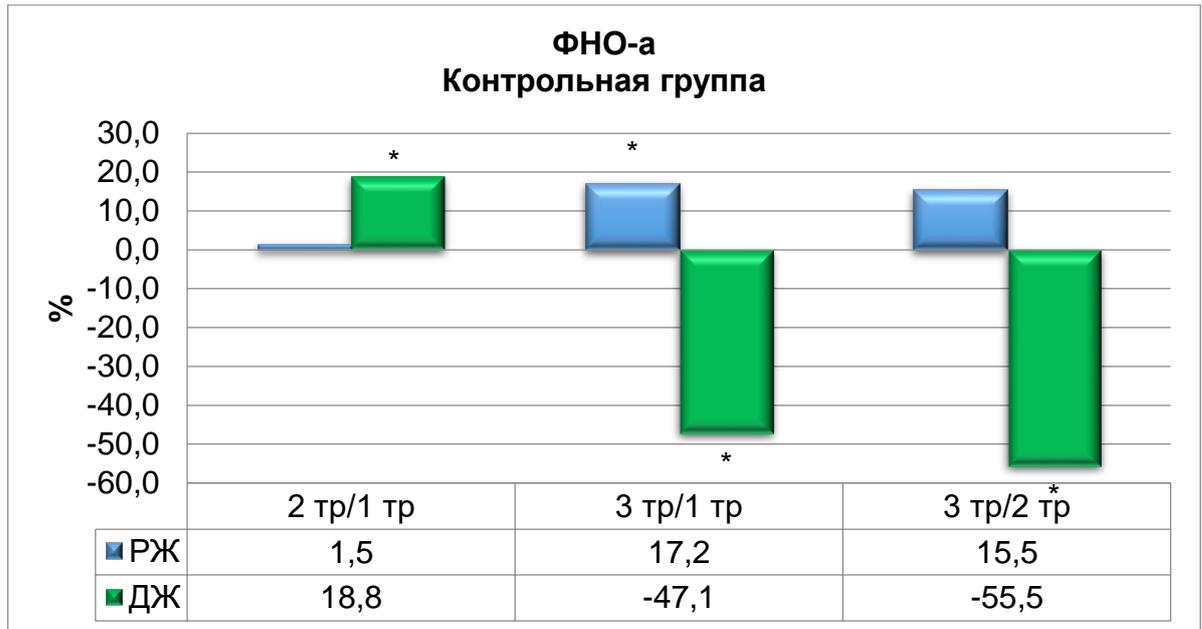


**Рисунок 3.25** – Проценты отличия ФНО- $\alpha$  в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у пациенток контрольной группы в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности по сравнению со здоровыми донорами.

\* – достоверные отличия по сравнению со здоровыми донорами при  $p < 0,05$

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 3.26.)

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



**Рисунок 3.26** – Проценты отличия ФНО-α в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у пациенток 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  $p < 0,05$

В заключение необходимо отметить, что динамика цитокинового профиля исследуемых биологических сред (ротовой и десневой жидкости) в течение физиологического гестационного периода имела свои особенности. В организме беременной развитие специфического иммунного ответа на антигены плода нивелируется путем подавления клеточно-опосредованного иммунного ответа со снижением концентрации цитокинов Th1–типа (ИЛ-18, ФНО-α) в ротовой и десневой жидкости, что сопровождается преобладанием гуморального иммунитета над клеточным с соответствующим повышением в биологических средах ротовой полости ИЛ-4 и ИЛ-10. Наряду с этим с течением беременности в десневой жидкости накапливался ИЛ-8, что можно связать с его протективным действием, обеспечивающим ангиогенез, а также с компенсаторной активацией врожденного иммунитета и усиленной продукцией гуморальных антимикробных факторов (α-дефензинов 1-3 и кателицидина LL37) при физиологическом гестационном процессе.

## Глава 4.

## АНТИМИКРОБНЫЙ И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ РОТОВОЙ И ДЕСНЕВОЙ ЖИДКОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

### 4.1. Динамика пародонтологического статуса у беременных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести в течение гестационного периода

В основную группу были объединены беременные с ХГП легкой и средней степени тяжести. В зависимости от гестационного периода соотношение количества женщин с легкой и средней степенью тяжести ХГП менялось в сторону усугубления патологического процесса к третьему триместру. Так, число женщин с легкой и средней степенью тяжести ХГП в 1 триместре составило 71,4% и 28,6% ( $p < 0,05$ ) соответственно, во 2 триместре 46% и 54% ( $p > 0,05$ ), а в 3 триместре 41,3% и 58,7% ( $p > 0,05$ ) (таблица 4.1).

**Таблица 4.1** – Распределение пациенток основной группы в зависимости от степени тяжести ХГП в течение гестационного периода

Гестационный период	Степень тяжести ХГП				p
	Легкая		Средняя		
	абс.	%	абс.	%	
8-12 нед. (1 триместр)	45	71,4	18	28,6	<0,05
13-27 нед. (2 триместр)	29	46,0	34	54,0	>0,05
28-40 нед. (3 триместр)	26	41,3	37	58,7	>0,05

Процентное соотношение беременных пациенток с ХГП легкой и средней степени тяжести в различные триместры беременности иллюстрировано на рисунке 4.1.



**Рисунок 4.1** – Процентное соотношение пациенток основной группы с ХГП легкой и средней степени тяжести в различные периоды беременности

С увеличением срока гестационного периода число пациенток с ХГП легкой степени тяжести снижалось, а с ХГП средней степени тяжести увеличивалось.

Объективная характеристика стоматологического статуса у беременных женщин основной группы была дана с помощью гигиенических и пародонтологических индексов (таблица 4.2).

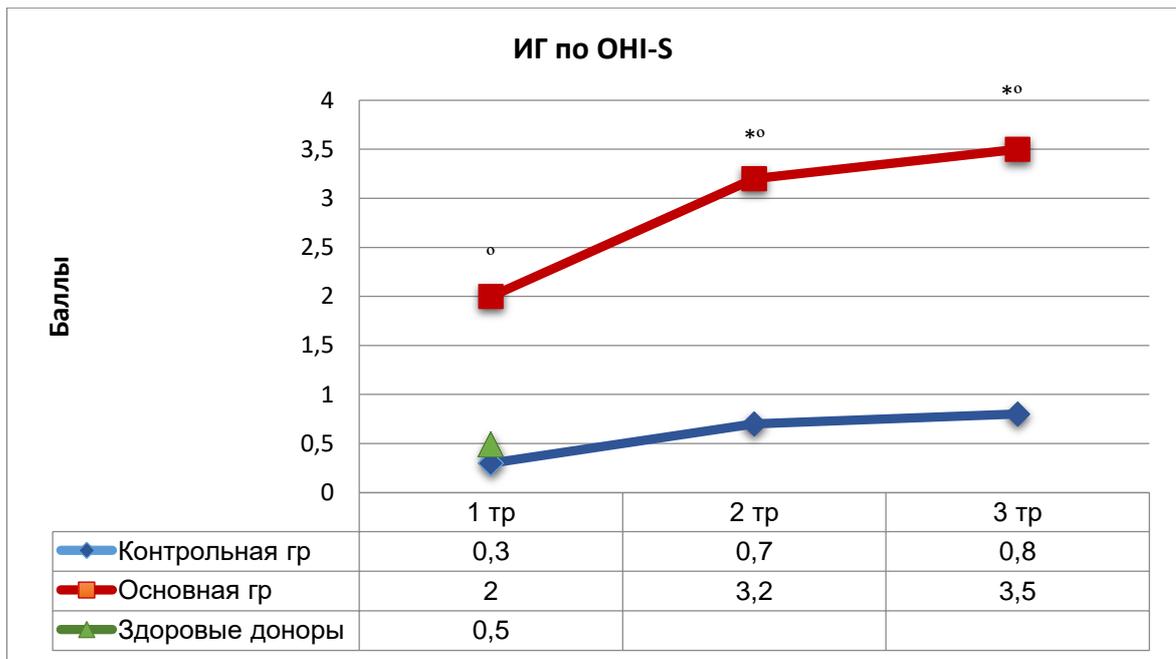
**Таблица 4.2** – Пародонтологический статус у беременных основной группы (n=63)

Гестационный период	ИГ по ОНI-S	PMA индекс	ПИ	Индекс CPITN
8-12 нед. (1 триместр)	2,0±0,2	23,5±1,3	1,5±0,1	2,8±0,2
13-27 нед. (2 триместр)	3,2±0,4*	42,7±2,4*	3,0±0,5*	3,6±0,6
28-40 нед. (3 триместр)	3,5±0,5*	54,1±2,7* <sup>o</sup>	3,6±0,3*	3,9±0,4*

Примечание : \* – достоверные различия по сравнению с 1 триместром при  $p < 0,05$ ,

<sup>o</sup> – по сравнению со 2 триместром при  $p < 0,05$ .

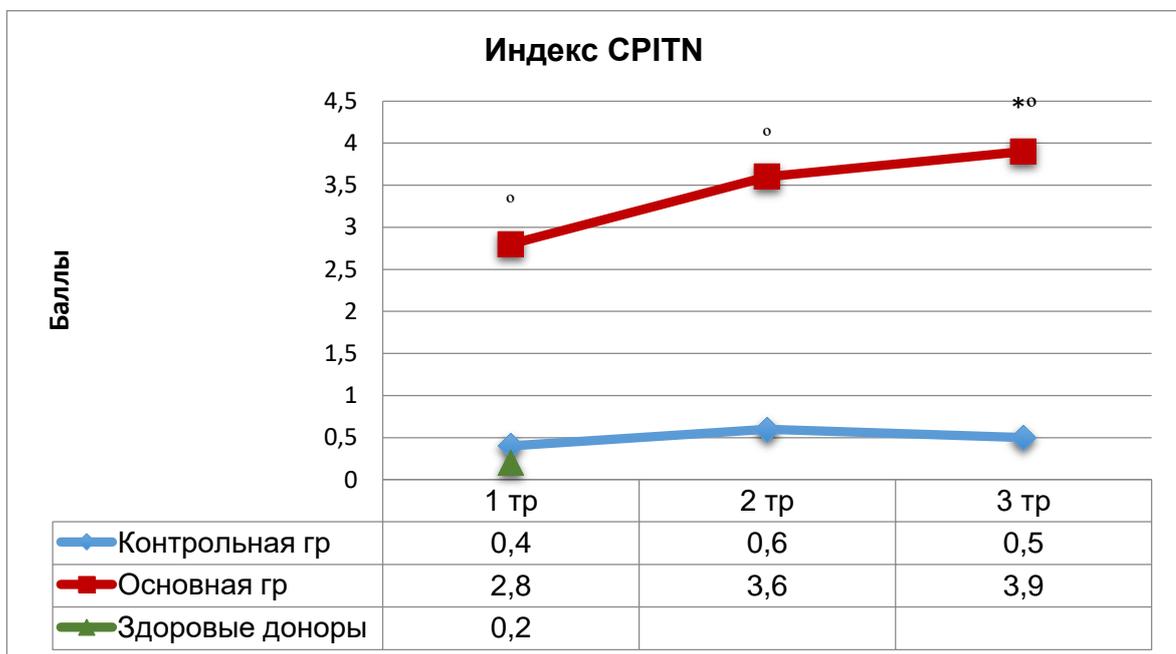
Величины гигиенического и пародонтологических индексов в основном повышались ко 2 триместру беременности (рисунки 4.2-4.4).



**Рисунок 4.2** – Динамика индекса гигиены по ОНІ-S у пациенток основной и контрольной групп в течение гестационного периода.

\* – достоверные различия по сравнению с 1 триместром при  $p < 0,05$ ,

° – достоверные различия между группами при  $p < 0,05$

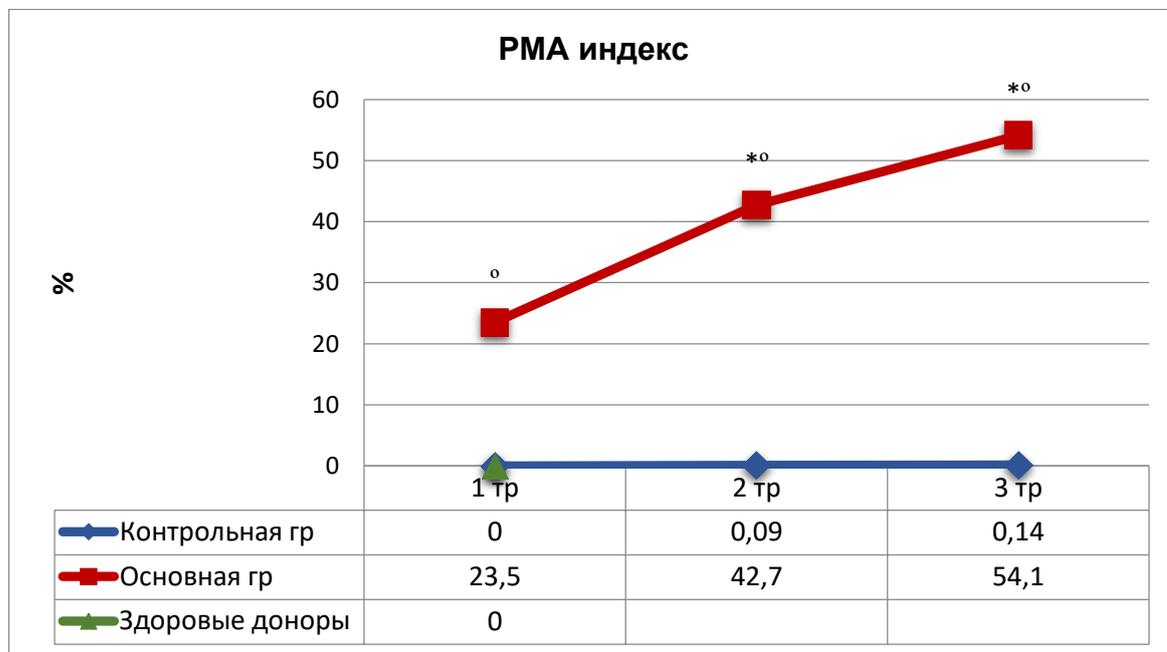


**Рисунок 4.3** – Динамика индекса СРІТN у пациенток основной и контрольной групп в течение гестационного периода.

\* – достоверные различия по сравнению с 1 триместром при  $p < 0,05$ ,

° – достоверные различия между группами при  $p < 0,05$

То есть, пародонтологический статус ухудшался в основном ко 2 триместру. К 3 триместру беременности по сравнению со 2 триместром со статистической значимостью повышался только РМА индекс (рисунок 4.4).



**Рисунок 4.4** – Динамика РМА индекса у пациенток основной и контрольной групп в течение гестационного периода.

\* – достоверные различия по сравнению с 1 триместром при  $p < 0,05$ ,

° – достоверные различия между группами при  $p < 0,05$

Таким образом, в основной группе у трети больных (30,2%) ХГП протекал с ухудшением пародонтологического статуса от легкой до средней степени тяжести. По срокам утяжеление патологии происходило от 1 ко 2 триместру.

#### 4.2. Особенности антимикробного профиля ротовой и десневой жидкости у пациенток с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести в динамике гестационного периода

Общая характеристика содержания  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в ротовой жидкости у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности и у здоровых доноров представлена в таблице 4.3. В 1 триместр беременности концентрация  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в ротовой жидкости не различалась как у пациенток контрольной и основной групп, так и по сравнению со здоровыми донорами.

**Таблица 4.3** – Характеристики содержания  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в ротовой жидкости (нг/мл) у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности и у здоровых доноров

Группа	Гестационный период	Me	[25-75]	M $\pm$ m	p
Здоровые доноры (n=32)	-	423	[337-485]	448,1 $\pm$ 35	
Основная (n=63)	8-12 нед. (1 триместр)	449	[423-481]	455,2 $\pm$ 37	p>0,05
Контрольная (n=31)		375	[324-405]	389,5 $\pm$ 43	
Основная (n=63)	13-27 нед. (2 триместр)	562	[530-587]	569,1 $\pm$ 41* <sup>o</sup>	p<0,05
Контрольная (n=31)		446	[425-489]	450,2 $\pm$ 29	
Основная (n=63)	28-40 нед. (3 триместр)	638	[612-696]	643,0 $\pm$ 52* <sup>o</sup>	p<0,05
Контрольная (n=31)		472	[436-518]	467,3 $\pm$ 42	

Примечание: M $\pm$ m – средняя выборочная и ошибка средней величины,

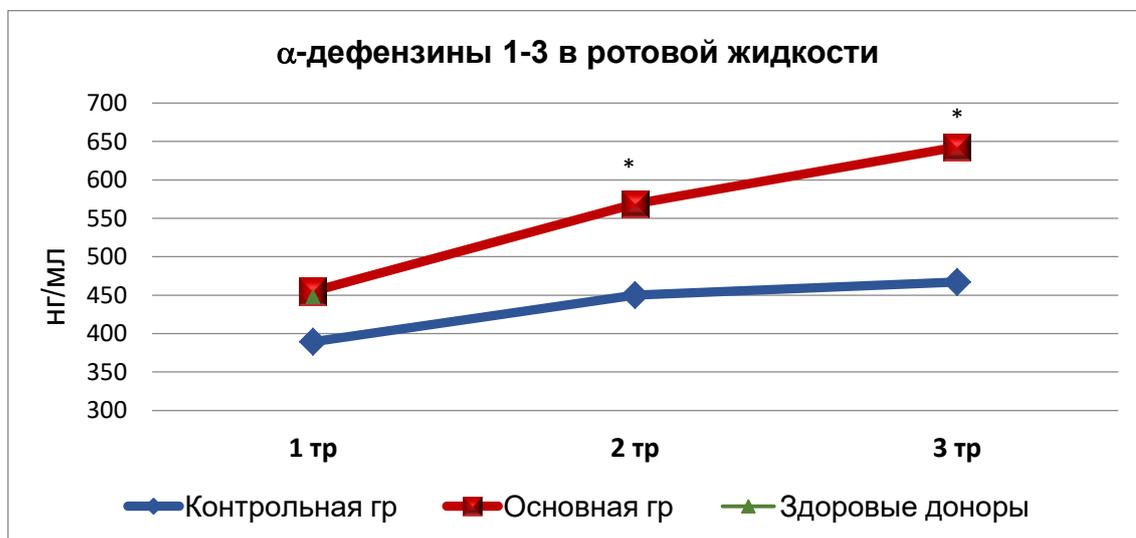
Me – медиана, [25-75] – межквартильный диапазон,

\* – достоверные различия по сравнению со здоровыми донорами при p<0,05,

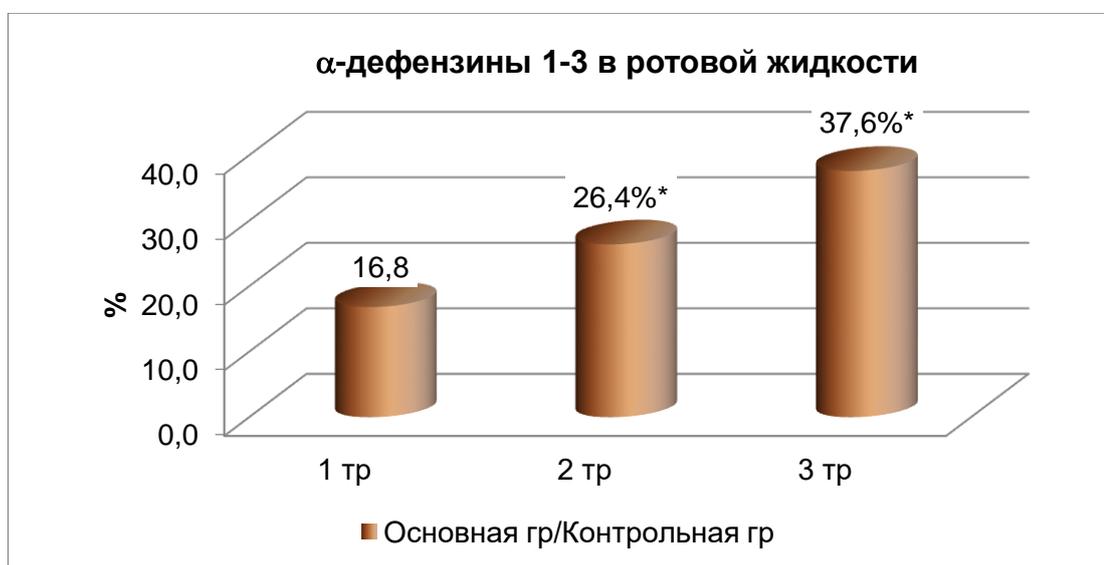
<sup>o</sup> – достоверные различия по сравнению с 1 триместром при p<0,05.

Во 2 триместр беременности основной прирост содержания  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в РЖ происходил в основной группе (рисунок 4.5), что

привело к достоверному различию концентрации изучаемого антимикробного пептида между основной и контрольной группами (на 26,4%,  $p < 0,05$ ) (рисунок 4.6).



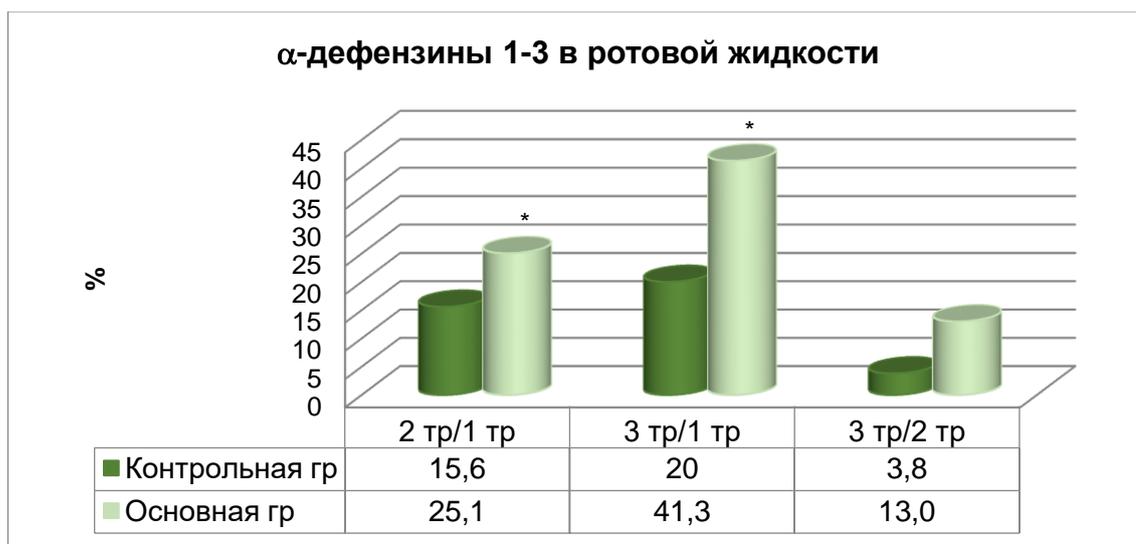
**Рисунок 4.5** – Содержание α-дефензинов 1-3 в ротовой жидкости у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности и у здоровых доноров. Тр – триместр, \* – достоверные отличия между основной и контрольной группами при  $p < 0,05$



**Рисунок 4.6** – Проценты отличия α-дефензинов 1-3 в ротовой жидкости у пациенток основной группы в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности по сравнению с контрольной группой. \* – достоверные отличия между группами при  $p < 0,05$

В 3 триместре беременности содержание α-дефензинов 1-3 в ротовой жидкости с большим градиентом повышалось в основной группе, что

привело к усилению различий до 37,6% ( $p < 0,05$ ) (рисунок 4.6). Однако, статистически значимое отличие прироста концентрации  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в РЖ наблюдалось лишь у пациенток основной группы ко 2 триместру по сравнению с 1 триместром (на 25,6% ( $p < 0,05$ )) и к 3 триместру по сравнению с 1 триместром (на 41,3% ( $p < 0,05$ )) (рисунок 4.7).



**Рисунок 4.7** – Проценты отличия концентрации  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в ротовой жидкости у пациенток основной и контрольной групп 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  $p < 0,05$

В десневой жидкости динамика содержания  $\alpha$ -дефензинов 1-3 у больных основной и контрольной групп была иной (таблица 4.4). В 1 триместре беременности у пациенток основной и контрольной групп содержание  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в десневой жидкости было выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению со здоровыми донорами. Во 2 и 3 триместр различие содержания  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в десневой жидкости у пациенток двух изучаемых групп по сравнению со здоровыми донорами усугублялось.

**Таблица 4.4** – Характеристики содержания  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в десневой жидкости (пг/мл) у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности и у здоровых доноров

Группа	Гестационный период	Me	[25-75]	M $\pm$ m	p
Здоровые доноры (n=32)	-	441	[412-496]	456,2 $\pm$ 35	
Основная (n=63)	8-12 нед. (1 триместр)	978	[901-1084]	982,1 $\pm$ 53*	p>0,05
Контрольная (n=31)		952	[836-1127]	967,6 $\pm$ 41*	
Основная (n=63)	13-27 нед. (2 триместр)	1402	[1204-1593]	1407,3 $\pm$ 68* <sup>o</sup>	p<0,05
Контрольная (n=31)		1028	[862-1345]	1023,3 $\pm$ 53*	
Основная (n=63)	28-40 нед. (3 триместр)	2425	[2018-2895]	2418,2 $\pm$ 71* <sup>o''</sup>	p<0,05
Контрольная (n=31)		1584	[1215-1763]	1576,4 $\pm$ 44* <sup>o</sup>	

Примечание: M $\pm$ m – средняя выборочная и ошибка средней величины, Me – медиана, [25-75] – межквартильный диапазон.

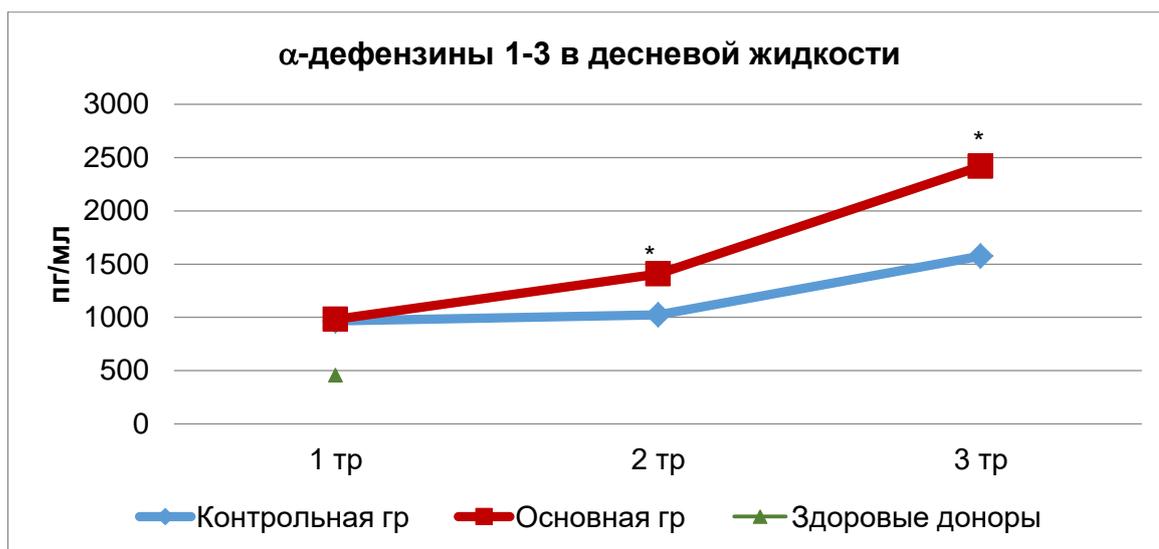
\* – достоверные различия по сравнению со здоровыми донорами при p<0,05,

<sup>o</sup> – достоверные различия по сравнению с 1 триместром p<0,05,

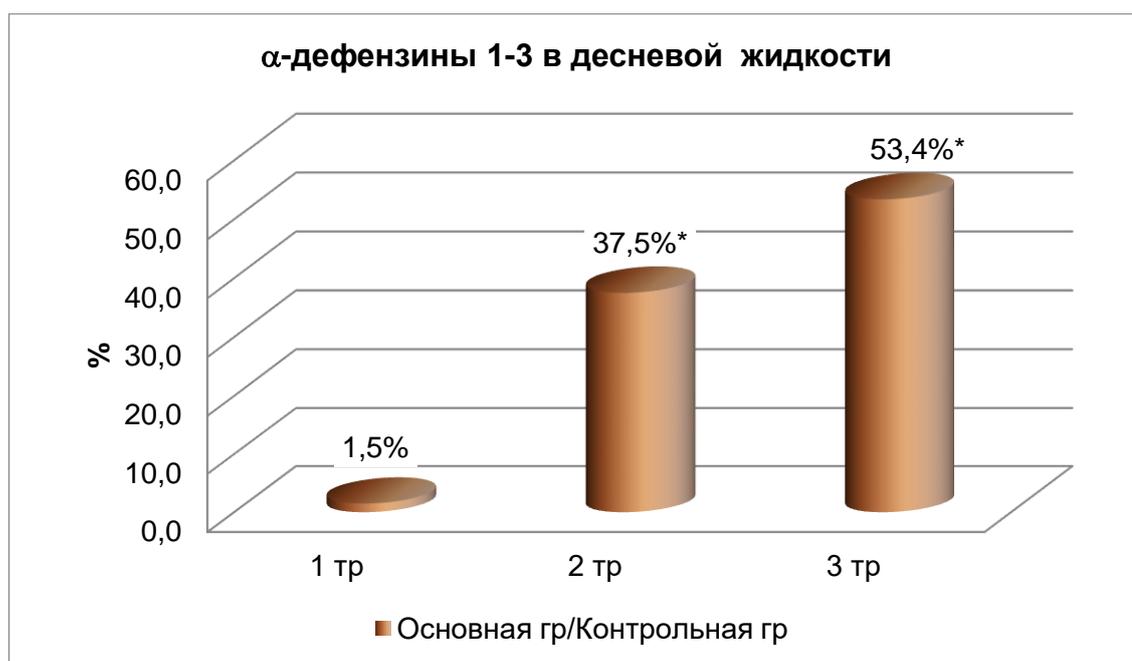
<sup>''</sup> – достоверные различия по сравнению со 2 триместром при p<0,05.

Наиболее выраженное повышение концентрации  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в десневой жидкости происходило к 3 триместру беременности у женщин основной группы (рисунок 4.8).

Проценты отличия  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в десневой жидкости у пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой во 2 (37,5% против 26,4%) и 3 триместры (53,4% против 37,6%) беременности были выражены в большей мере по сравнению в аналогичными показателями в ротовой жидкости (рисунок 4.9).



**Рисунок 4.8** – Содержание α-дефензинов 1-3 в десневой жидкости у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности и у здоровых доноров. Тр – триместр, \* – достоверные отличия между основной и контрольной группами при  $p < 0,05$

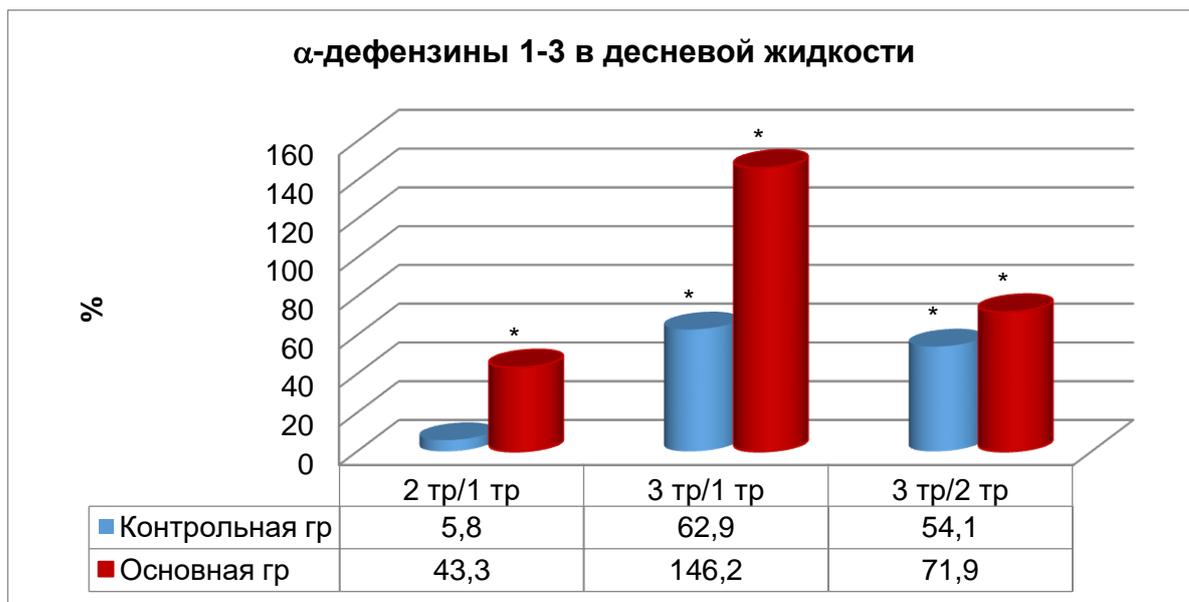


**Рисунок 4.9** – Проценты отличия α-дефензинов 1-3 в десневой жидкости у пациенток основной группы в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности по сравнению с контрольной группой.

\* – достоверные отличия между группами при  $p < 0,05$

В 3 триместр беременности по сравнению с предыдущими этапами наблюдения содержание α-дефензина 1-3 в десневой жидкости повышалось

как в контрольной, так и в основной группе. В основной группе динамичный прирост концентрации  $\alpha$ -дефензина 1-3 в десневой жидкости во 2 и 3 триместрах по сравнению с контрольной группой был намного больше: во 2 триместре по сравнению с первым 43,3% против 5,8%, в 3 триместре по сравнению с первым 146,2% против 62,9%, в 3 триместре по сравнению со вторым 71,9% против 54,1% (рисунок 4.10).



**Рисунок 4.10** – Проценты отличия концентрации  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в десневой жидкости у пациенток основной и контрольной групп 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, в ротовой жидкости у больных ХГП легкой и средней степени тяжести содержание  $\alpha$ -дефензина 1-3 повышалось в основном ко 2 триместру, а в десневой жидкости – к 3 триместру беременности. Различие концентрации  $\alpha$ -дефензинов 1-3 у пациенток основной и контрольной групп формировалось в большей мере для десневой жидкости по сравнению с ротовой жидкостью. В 1 триместре беременности, несмотря на диагностику ХГП легкой и средней степени тяжести различие  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в ротовой и десневой жидкости отсутствовало. Однако, направленность изменений  $\alpha$ -

дефензинов 1-3 в ротовой и десневой жидкости в течение гестационного периода была одинаковой.

Объяснить прирост содержания  $\alpha$ -дефензина 1-3 в ротовой и десневой жидкостях у пациенток с ХГП легкой и средней степени тяжести можно тем, что с повышением площади и интенсивности воспаления за счет усиленного хемотаксиса нейтрофилов к воспалительному очагу и высвобождения из лейкоцитов провоспалительных факторов происходит все увеличивающееся высвобождение и иммунозащитных  $\alpha$ -дефензинов. Однако, динамичный прирост секреции  $\alpha$ -дефензина лейкоцитами ограничен. На начальном этапе высвобождения дефензины секретируются в виде препропептидов и путем протеолитического каскада воздействия ферментов последовательно активируются (Mikkil F. et al., 2005). При повышении концентрации  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в биологической среде путем реализации механизма обратной связи его дальнейшая активация замедляется, как это имело место к 3 триместру в ротовой жидкости, истощаются резервы ферментов протеолитического каскада (Mikkil F. et al., 2005). У пациенток основной группы этот момент в десневой жидкости наступает позже – к 3 триместру беременности. Данное обстоятельство имеет высокое патофизиологическое значение. Последовательное усиление секреции  $\alpha$ -дефензинов 1-3 без ограничений может привести к повреждению эпителия полости рта за счет индукции высвобождения ИЛ-8 и нейтрофил-активирующего белка-78. Прогрессирование этого процесса приводит к углублению эрозий и расширению язв на слизистой оболочке и подавлению процессов репарации (Van Wetering S. et al., 2005). Поэтому снижение темпов прироста секреции  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в ротовой жидкости у пациенток с ХГП легкой и средней степени тяжести, имеет защитное значение.

Антимикробный пептид LL37 обладает антибактериальными свойствами. Но при этом может повышаться в биологических средах при стрессе, повреждениях клеток, способствуя ранозаживлению и репарации

(Пинегин Б.В., 2012; Рустамова Э.К. с соавт., 2018). При ХГП, когда присутствует воспалительный и деструктивный механизм, повышение кателицидина LL37 имеет физиологическую значимость. Характеристики содержания кателицидина LL37 в ротовой жидкости у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности представлены в таблице 4.5.

**Таблица 4.5** – Характеристики содержания кателицидина LL37 в ротовой жидкости (мкг/мл) у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности и у здоровых доноров

Группа	Гестационный период	Me	[25-75]	M±m	p
Здоровые доноры (n=32)	-	24,3	[21,3-27,6]	25,1±1,6	
Основная (n=63)	8-12 нед. (1 триместр)	36,5	[28,4-47,2]	38,6±3,2*	p<0,001
Контрольная (n=31)		21,2	[18,3-23,1]	20,4±1,2*	
Основная (n=63)	13-27 нед. (2 триместр)	67,3	[55,6-83,4]	65,3±3,8*°	p<0,001
Контрольная (n=31)		25,4	[20,4-29,3]	23,4±1,5	
Основная (n=63)	28-40 нед. (3 триместр)	22,1	[15,8-30,6]	21,4±1,1°"	p<0,05
Контрольная (n=31)		28,1	[23,0-30,5]	27,4±1,9°	

Примечание: M±m – средняя выборочная и ошибка средней величины, Me – медиана,

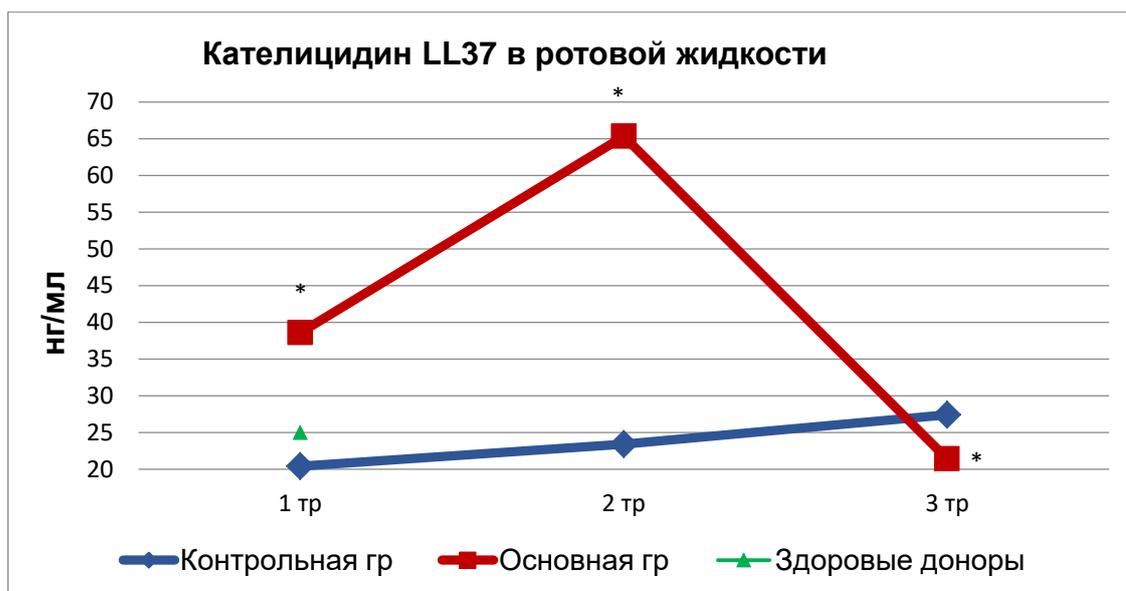
[25-75] – межквартильный диапазон,

\* - достоверные различия по сравнению со здоровыми донорами при p<0,05,

° – достоверные различия по сравнению с 1 триместром при p<0,05,

" – . достоверные различия по сравнению со 2 триместром при p<0,05.

У больных основной группы в 1 и 2 триместры беременности концентрация кателицидина LL37 была выше по сравнению с контрольной группой, а в 3 триместр, напротив, снижалась (рисунок 4.11). Максимально выраженным подъем кателицидина LL37 в ротовой жидкости у больных основной группы по сравнению с контрольной группой имел место во 2 триместре (на 179,1%) (рисунок 4.12).



**Рисунок 4.11** – Содержание кателицидина LL37 в ротовой жидкости у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности и у здоровых доноров.

Тр – триместр,

\* – достоверные отличия между основной и контрольной группами при  $p < 0,05$

Снижение кателицидина LL37 в ротовой жидкости у пациенток основной группы в 3 триместр беременности можно объяснить следующим обстоятельством. Кателицидин LL37 синтезируется в повышенных количествах при различных повреждениях слизистой оболочки полости рта, что способствует её более быстрому заживлению. Но при повреждениях из эпителия слизистой может освобождаться и аутоДНК/РНК, которые, соединяясь с LL-37, индуцируют неадекватно выраженную воспалительную реакцию. В связи с этим, мощный прирост кателицидина с освобождением аутоДНК/РНК является неблагоприятным фактором.

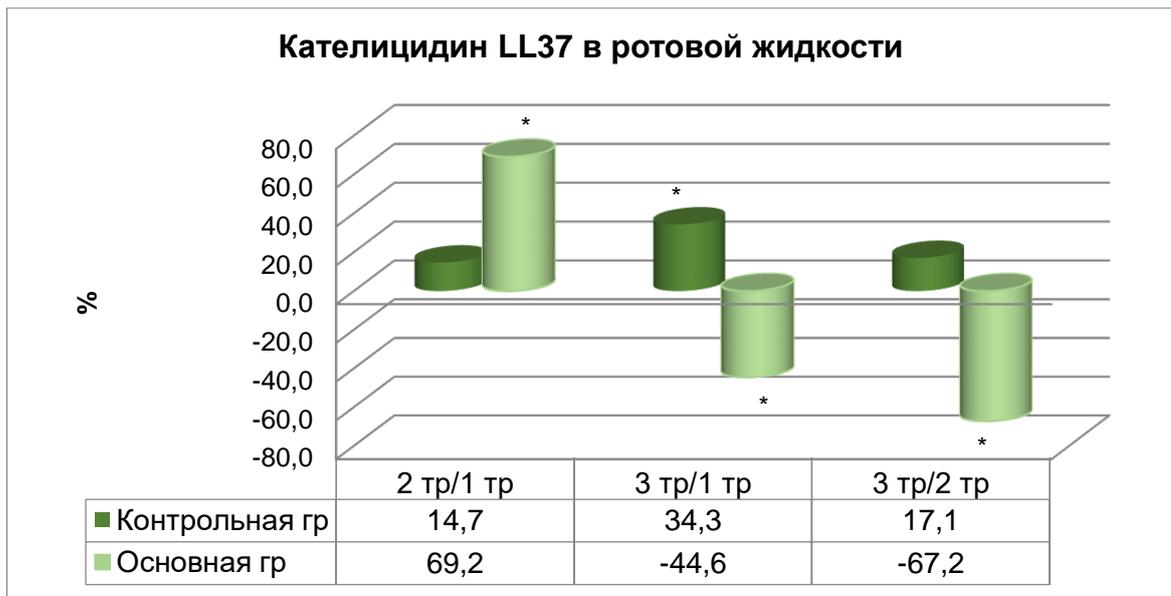
Известно, что среди белков плазмы крови имеется аполипопротеин А-1, который способен ингибировать функции (цитотоксическую, антибактериальную) кателицидина LL37, то есть является его антагонистом (Wang Y. et al., 1998). Поскольку при физиологической беременности содержание аполипопротеина А1 в крови повышается, это можно считать одним из механизмов регуляции данного антимикробного пептида.



**Рисунок 4.12** – Проценты отклонения содержания кателицидина LL37 в ротовой жидкости у пациенток основной группы в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности по сравнению с контрольной группой.

\* – достоверные отличия между группами при  $p < 0,05$

Нашими исследованиями установлено, что у обследуемых контрольной группы, у которых повреждения слизистой оболочки полости рта отсутствовали, снижения кателицидина LL37 в ротовой жидкости не наблюдается (рисунок 4.13), тогда как изменение концентрации кателицидина LL37 в ротовой жидкости у больных основной группы во 2 (69,2%) и 3 триместры (-44,6%) по сравнению с первым, а также в 3 триместр по сравнению со вторым (-67,2%), были статистически значимыми ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе в ротовой жидкости достоверным был только прирост антимикробного пептида в 3 триместре по сравнению с первым (34,3%) (рисунок 4.13).



**Рисунок 4.13** – Проценты отличия концентрации кателицидина LL37 в ротовой жидкости у пациенток основной и контрольной групп 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  $p < 0,05$

Характеристики содержания кателицидина LL37 в десневой жидкости у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности отражена в таблице 4.6.

Концентрация кателицидина LL37 наиболее выражено возрастала в десневой жидкости у обследуемых основной и контрольной группы с явными достоверными межгрупповыми различиями во 2 и 3 триместрах беременности даже несмотря на то, что исходно в 1 триместре содержание кателицидина LL37 в десневой жидкости у пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой уже было повышено (рисунок 4.14).

Наибольший прирост содержания кателицидина LL37 в десневой жидкости у пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой имел место во 2 триместре (97,9%), хотя в 3 триместре, по-прежнему, соответствующий процент различия был выраженным (74%) (рисунок 4.15).

**Таблица 4.6** – Характеристики содержания кателицидина LL37 в десневой жидкости (пг/мл) у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности и у здоровых доноров

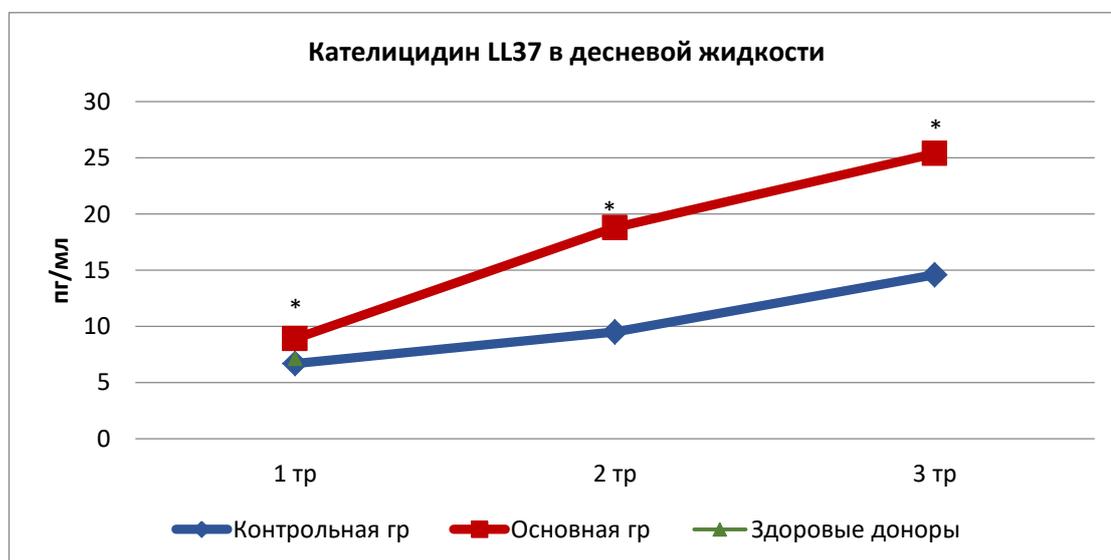
Группа	Гестационный период	Me	[25-75]	M±m	p
Здоровые доноры (n=32)	-	7,0	[6,2-7,7]	7,1±0,22	
Основная (n=63)	8-12 нед. (1 триместр)	8,4	[6,8-10,6]	8,9±0,39*	p<0,05
Контрольная (n=31)		6,5	[5,8-7,9]	6,7±0,45	
Основная (n=63)	13-27 нед. (2 триместр)	18,2	[13,2-25,8]	18,8±1,26*°	p<0,001
Контрольная (n=31)		9,2	[8,2-10,8]	9,5±0,73*°	
Основная (n=63)	28-40 нед. (3 триместр)	25,3	[17,2-37,5]	25,4±1,79*°"	p<0,001
Контрольная (n=31)		14,3	[13,6-15,9]	14,6±0,68*°"	

Примечание: M±m – средняя выборочная и ошибка средней величины, Me – медиана, [25-75] – межквартильный диапазон.

\* – достоверные различия по сравнению со здоровыми донорами при p<0,05,

° – достоверные различия по сравнению с 1 триместром при p<0,05,

" – . достоверные различия по сравнению со 2 триместром при p<0,05.



**Рисунок 4.14** – Содержание кателицидина LL37 в десневой жидкости у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности и у здоровых доноров. Тр – триместр,

\* – достоверные отличия между основной и контрольной группами при p<0,05.



**Рисунок 4.15** – Проценты отличия кателицидина LL37 в десневой жидкости у пациентов основной группы в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности по сравнению с контрольной группой. \* – достоверные отличия между группами при  $p < 0,05$

В 3 триместр беременности по сравнению с предыдущими этапами наблюдения содержание кателицидина LL37 в десневой жидкости повышалось как в контрольной, так и в основной группе. В основной группе динамичный прирост концентрации кателицидина LL37 в десневой жидкости во 2 и 3 триместрах по сравнению с контрольной группой был намного больше: во 2 триместре по сравнению с первым 111,2% против 41,8%, в 3 триместре по сравнению с первым 185,4% против 117,9% (рисунок 4.16).

Таким образом, основные антимикробные свойства кателицидин LL37 при ХГП легкой и средней степени тяжести проявлял в десневой, а не в ротовой жидкости. В ротовой жидкости, несмотря на течение воспалительных заболеваний пародонта, выраженный прирост антимикробного пептида в 3 триместре беременности ограничивался до конца неясными, еще не исследованными механизмами, но явно связанными именно с ограничением негативного влияния на слизистую оболочку полости рта, а не с беременностью, поскольку в контрольной группе данное явление не обнаруживалось. Основной антимикробный эффект кателицидин LL37 реализовывал в десневой жидкости.



**Рисунок 4.16** – Проценты отличия концентрации кателицидина LL37 в десневой жидкости у пациенток основной и контрольной групп 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  $p < 0,05$

#### **4.3. Особенности динамики цитокинового профиля ротовой и десневой жидкости у беременных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести**

У пациенток основной группы, как и в контрольной группе, в динамике гестационного периода имела место одинаковая направленность изменения ИЛ-4 в ротовой и десневой жидкости (таблица 4.7).

Ко 2 и 3 триместру беременности содержание ИЛ-4 в изучаемых биологических средах в двух группах последовательно возрастало (рисунок 4.17).

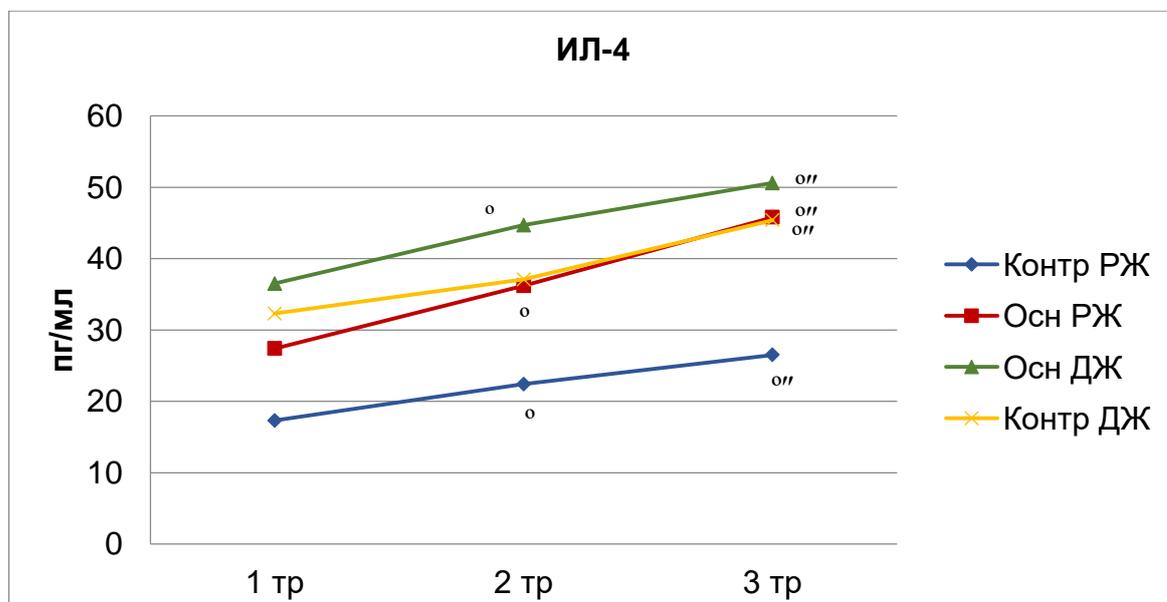
**Таблица 4.7** – Характеристики содержания ИЛ-4 в ротовой и десневой жидкости (пг/мл) у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности и у здоровых доноров

Группа	Гестационный период	Ротовая жидкость	Десневая жидкость	Р рот/десн
Здоровые доноры (n=32)	-	15,2±1,5	11,3±1,9	0,07
Основная (n=63)	8-12 нед. (1 триместр)	27,4±1,2*	36,5±2,4*	<0,05
Контрольная (n=31)		17,3±1,4	32,3±2,7*	<0,001
Р о-к		<0,01	>0,05	
Основная (n=63)	13-27 нед. (2 триместр)	36,2±2,3* <sup>о</sup>	44,7±2,1* <sup>о</sup>	<0,05
Контрольная (n=31)		22,4±1,8* <sup>о</sup>	37,1±3,5*	<0,001
Р о-к		<0,01	<0,05	
Основная (n=63)	28-40 нед. (3 триместр)	45,8±2,9* <sup>о</sup>	50,6±3,6* <sup>о</sup>	>0,05
Контрольная (n=31)		26,5±1,5* <sup>о"</sup>	45,4±3,2* <sup>о"</sup>	<0,001
Р о-к		<0,001	>0,05	

Примечание: \* – достоверные различия по сравнению со здоровыми донорами при  $p < 0,05$ ,

<sup>о</sup> – достоверные различия по сравнению с 1 триместром при  $p < 0,05$ ,

" – достоверные различия по сравнению со 2 триместром при  $p < 0,05$ .



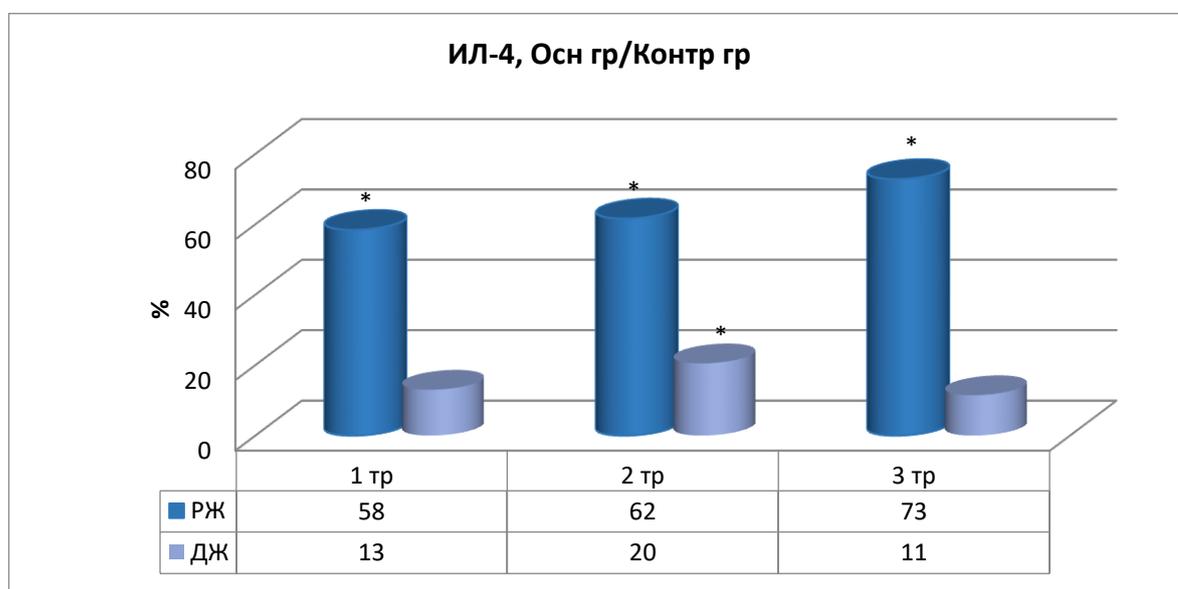
**Рисунок 4.17** – Содержание ИЛ-4 в ротовой и десневой жидкости у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности. Тр – триместр,

<sup>о</sup> – достоверные различия по сравнению с 1 триместром при  $p < 0,05$ ,

" – достоверные различия в контрольной группе по сравнению со 2 триместром при  $p < 0,05$

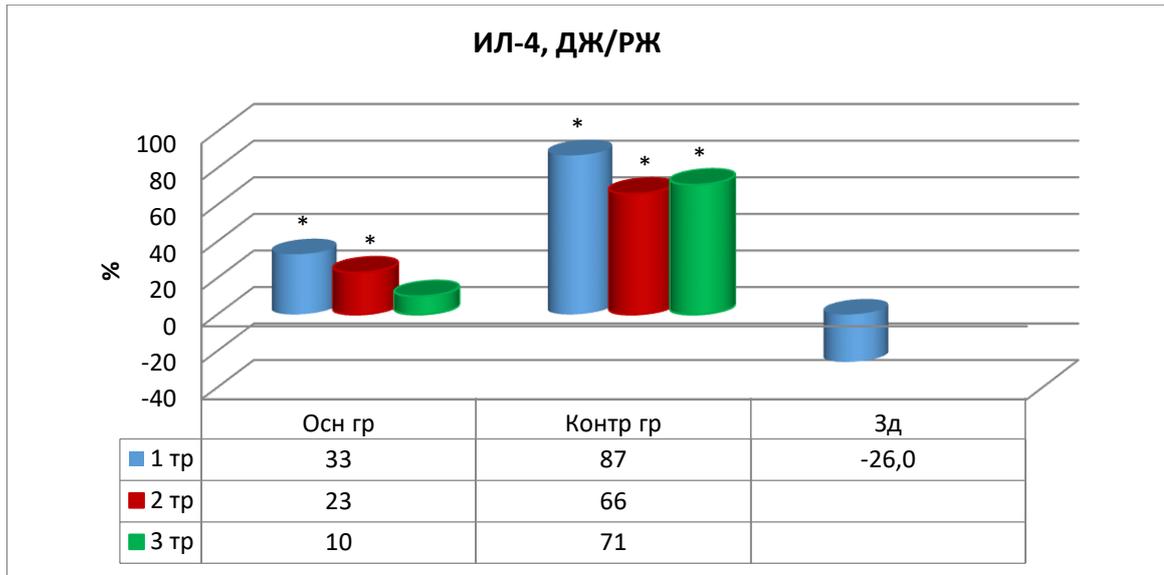
В ротовой жидкости при ХГП легкой и средней степени тяжести прирост ИЛ-4 был выражен в большей мере, что привело к более высокой концентрации этого цитокина в ротовой жидкости во всех триместрах: в 1-й – на 58% ( $p<0,05$ ), во 2-й – на 62% ( $p<0,05$ ) и в 3 триместр – на 73% ( $p<0,05$ ). В десневой жидкости статистически значимый прирост ИЛ-4 у пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой имел место только во 2 триместре: на 20% ( $p<0,05$ ) (рисунок 4.18).

Повышение ИЛ-4 как фактора гуморального иммунитета в биологических жидкостях при воспалительных заболеваниях при беременности является благоприятным явлением. Такая динамика цитокина обеспечивала противовоспалительный эффект, но не стимулировала клеточно-опосредованный иммунитет. Прирост ИЛ-4 в десневой жидкости по сравнению с ротовой жидкостью в контрольной группе был выражен в большей мере (рисунок 4.19). Кроме того, к 3 триместру у пациенток основной группы указанное различие стиралось.



**Рисунок 4.18** – Процентное отличие ИЛ-4 в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности.

\* – достоверные межгрупповые отличия при  $p<0,05$



**Рисунок 4.19** – Процентное отличие ИЛ-4 в десневой жидкости (ДЖ) по сравнению с ротовой жидкостью (РЖ) у пациенток основной и контрольной групп и у здоровых доноров в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности.

\* – достоверные отличия при  $p < 0,05$

Следовательно, в ротовой жидкости у беременных при ХГП легкой и средней степени тяжести противовоспалительный эффект ИЛ-4 реализован с большей амплитудой по сравнению с десневой жидкостью.

Основной прирост ИЛ-8 в динамике беременности отмечался в десневой жидкости у больных основной группы (таблица 4.8). В ротовой жидкости динамика ИЛ-8 в основной группе практически повторяла его изменение в течение гестационного периода в контрольной группе (рисунок 4.20). Несмотря на одинаковую направленность изменений, содержание ИЛ-8 во всех биологических средах, начиная с 1 триместра, был статистически значимо выше при развитии воспалительных заболеваний пародонта (рисунок 4.21). Следовательно, ИЛ-8 как противовоспалительный фактор при ХГП легкой и средней степени тяжести повышался в средах ротовой полости, ранее, чем ИЛ-4.

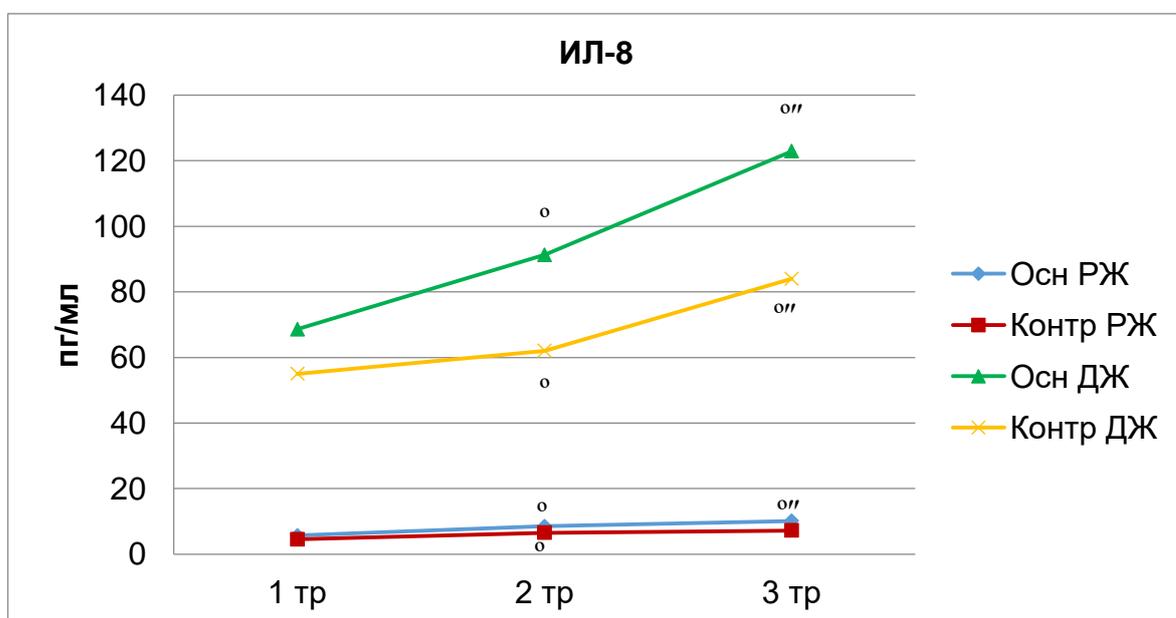
**Таблица 4.8** – Характеристики содержания ИЛ-8 в ротовой и десневой жидкости (пг/мл) у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности и у здоровых доноров

Группа	Гестационный период	Ротовая жидкость	Десневая жидкость	Р р-д
Здоровые доноры (n=32)	-	3,8±0,4	53,2±4,3	<0,001
Основная (n=63)	8-12 нед. (1 триместр)	5,7±0,2*	68,6±4,6*	<0,001
Контрольная (n=31)		4,5±0,3	55±5,2	<0,001
Р о-к		<0,05	>0,05	
Основная (n=63)	13-27 нед. (2 триместр)	8,5±0,6* <sup>о</sup>	91,3±4,8* <sup>о</sup>	<0,001
Контрольная (n=31)		6,5±0,5* <sup>о</sup>	62±3,7*	<0,001
Р о-к		<0,01	<0,001	
Основная (n=63)	28-40 нед. (3 триместр)	10,1±0,7* <sup>о"</sup>	122,9±5,3* <sup>о"</sup>	<0,001
Контрольная (n=31)		7,2±0,4* <sup>о</sup>	84±5,9* <sup>о"</sup>	<0,001
Р о-к		<0,01	<0,001	

Примечание: \* – достоверные различия по сравнению со здоровыми донорами при  $p < 0,05$ ,

<sup>о</sup> – достоверные различия по сравнению с 1 триместром при  $p < 0,05$ ,

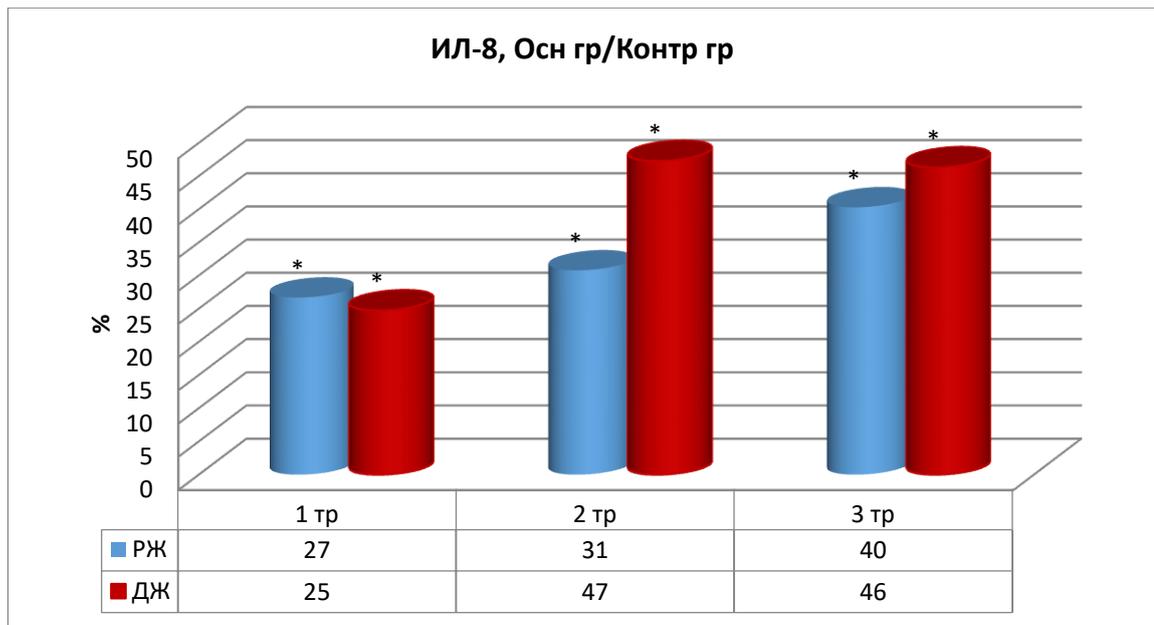
" – достоверные различия по сравнению со 2 триместром при  $p < 0,05$ .



**Рисунок 4.20** – Содержание ИЛ-8 в ротовой и десневой жидкости у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности. Тр – триместр,

<sup>о</sup> – достоверные различия по сравнению с 1 триместром при  $p < 0,05$ ,

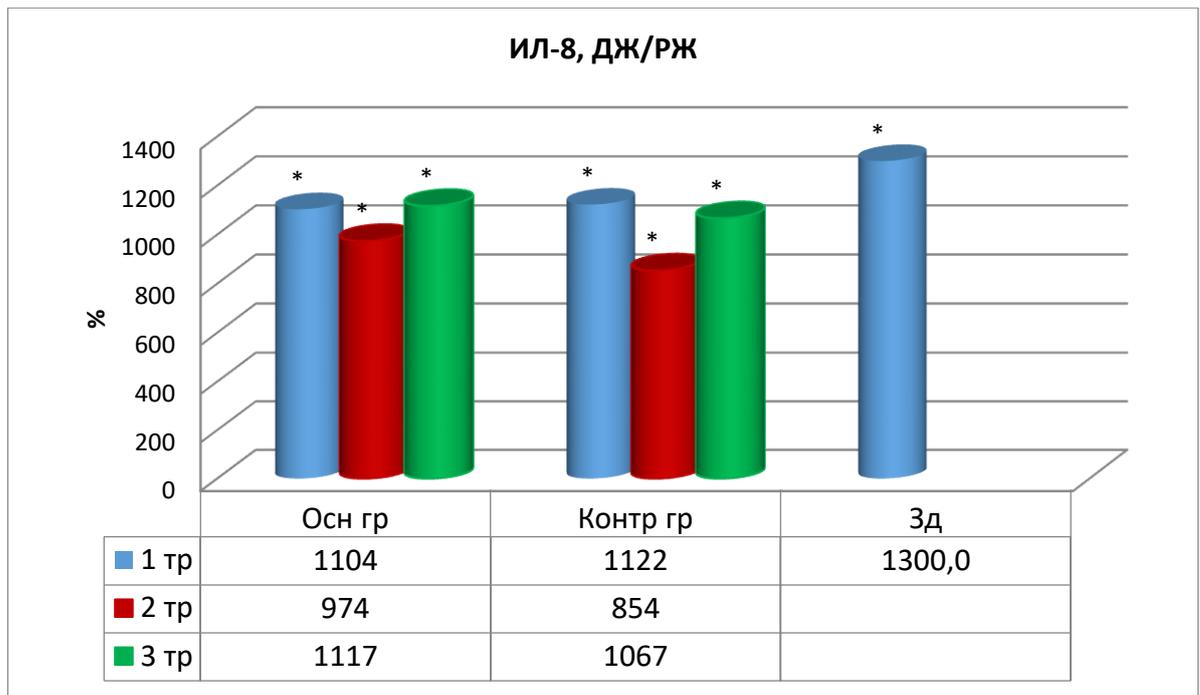
" – достоверные различия в контрольной группе по сравнению со 2 триместром при  $p < 0,05$



**Рисунок 4.21** – Относительное изменение содержания ИЛ-8 в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности.

\* – достоверные межгрупповые отличия при  $p < 0,05$

В десневой жидкости по сравнению с ротовой жидкостью ИЛ-8 был практически на три порядка выше в двух группах (рисунок 4.22). Если ИЛ-4 у беременных при ХГП легкой и средней степени тяжести развивал противовоспалительный эффект в ротовой жидкости, то ИЛ-8 – в десневой жидкости. Вероятно, одним из механизмов, повышающих уровень ИЛ-8 в десневой жидкости при воспалительных заболеваниях пародонта, был прирост  $\alpha$ -дефензинов 1-3. Увеличение содержания  $\alpha$ -дефензинов способствует усиленной секреции ИЛ-8 (Zheng Y. et al., 2007).



**Рисунок 4.22** – Процентное отличие ИЛ-8 в десневой жидкости (ДЖ) по сравнению с ротовой жидкостью у пациенток основной и контрольной групп и у здоровых доноров в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности.

\* – достоверные отличия при  $p < 0,05$

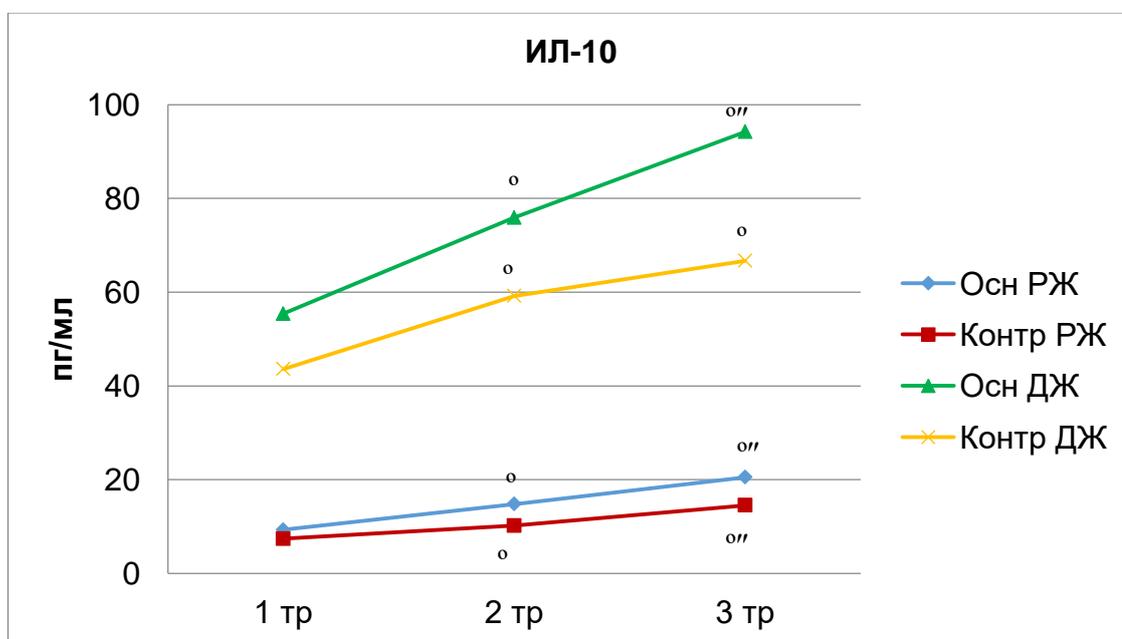
Характеристики содержания ИЛ-10 в ротовой и десневой жидкости у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности представлены в таблице 4.9. Спектром биологического действия интерлейкина-10, как и интерлейкина-4, является активация гуморального иммунитета (Проходная В.А., Быков И.М., Гайворонская Т.В. с соавт., 2018; Figuero E. et al., 2010).

У пациенток основной группы прирост ИЛ-10 как в ротовой, так и в десневой жидкости был более продуктивным по сравнению с контрольной группой (рисунок 4.23). Содержание ИЛ-10 во всех биологических средах, начиная с 1 триместра, был статистически значимо выше в основной группе по сравнению с контрольной группой (рисунок 4.24). В десневой жидкости по сравнению с ротовой жидкостью ИЛ-10 повышался в большей мере в 1 триместре, хотя во 2 и 3 триместре прирост оставался многократным (рисунок 4.25).

**Таблица 4.9** – Характеристики содержания ИЛ-10 в ротовой и десневой жидкости (пг/мл) у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности и у здоровых доноров

Группа	Гестационный период	Ротовая жидкость	Десневая жидкость	Р р-д
Здоровые доноры (n=32)	-	7,1±0,9	35,4±2,8	<0,001
Основная (n=63)	8-12 нед. (1 триместр)	9,3±0,7*	55,4±3,2*	<0,001
Контрольная (n=31)		7,4±0,5	43,6±4,2*	<0,001
Р о-к		<0,05	<0,05	
Основная (n=63)	13-27 нед. (2 триместр)	14,8±0,9* <sup>о</sup>	75,9±3,7* <sup>о</sup>	<0,001
Контрольная (n=31)		10,2±0,7* <sup>о</sup>	59,2±4,8* <sup>о</sup>	<0,001
Р о-к		<0,05	<0,01	
Основная (n=63)	28-40 нед. (3 триместр)	20,5±1,3* <sup>о"</sup>	94,2±5,1* <sup>о"</sup>	<0,001
Контрольная (n=31)		14,5±1,3* <sup>о"</sup>	66,7±5,3* <sup>о</sup>	<0,001
Р о-к		<0,05	<0,001	

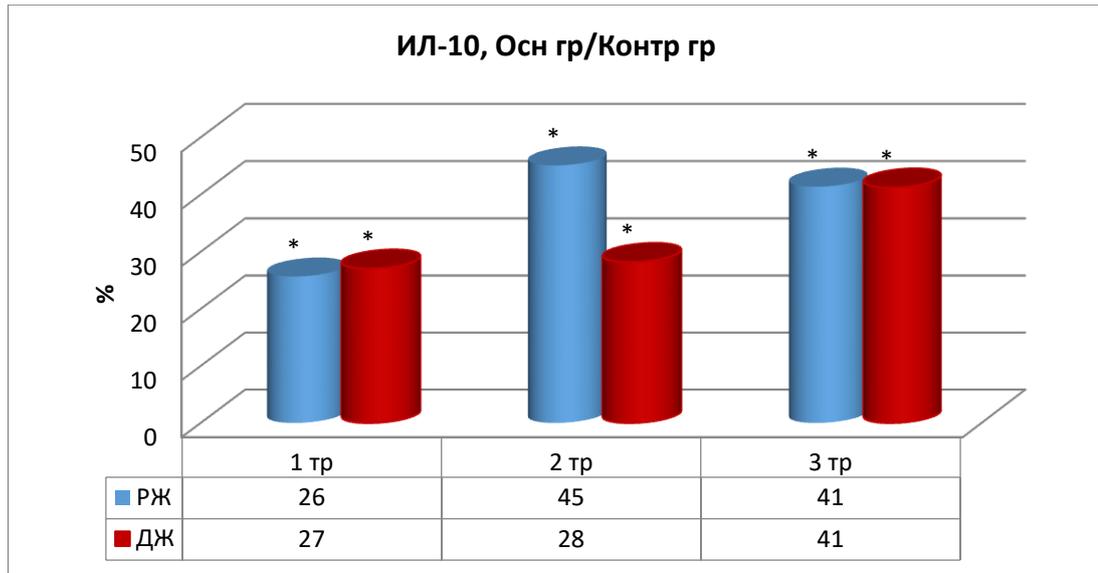
Примечание: \* – достоверные различия по сравнению со здоровыми донорами при  $p < 0,05$ ,  
<sup>о</sup> – достоверные различия по сравнению с 1 триместром при  $p < 0,05$ ,  
<sup>"</sup> – достоверные различия по сравнению со 2 триместром при  $p < 0,05$ .



**Рисунок 4.23** – Содержание ИЛ-10 в ротовой и десневой жидкости у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности. Тр – триместр,

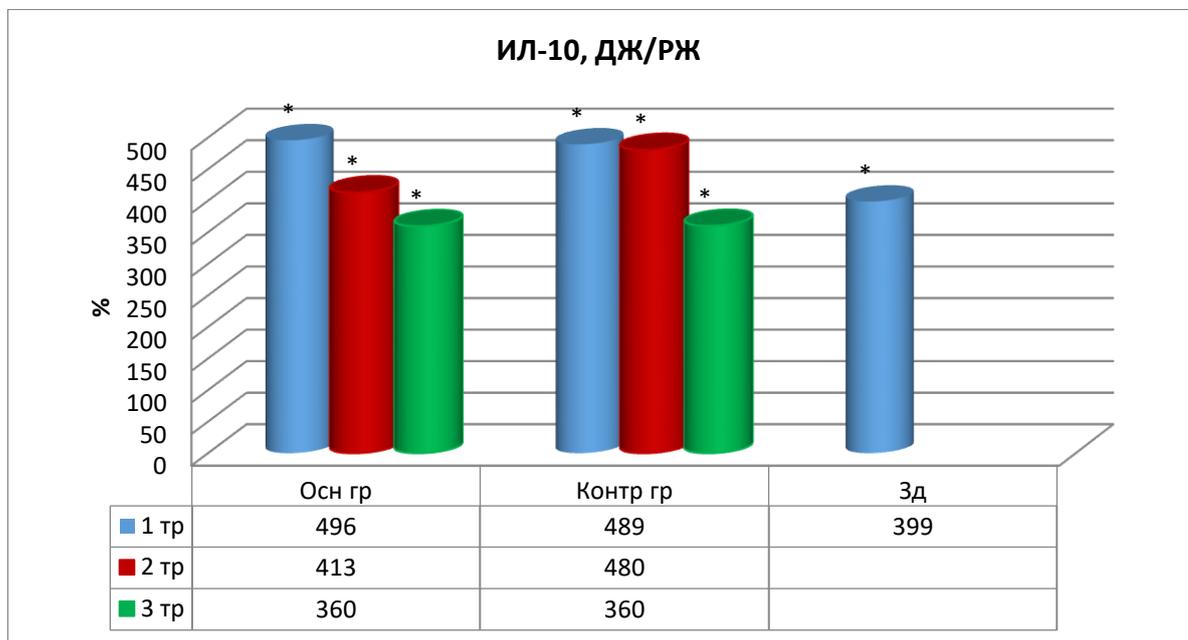
<sup>о</sup> – достоверные различия по сравнению с 1 триместром при  $p < 0,05$ ,

<sup>"</sup> – достоверные различия в контрольной группе по сравнению со 2 триместром при  $p < 0,05$



**Рисунок 4.24** – Процентное отличие ИЛ-10 в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой в 1,2 и 3 триметры (тр) беременности.

\* – достоверные межгрупповые отличия при  $p < 0,05$



**Рисунок 4.25** – Относительное изменение содержания ИЛ-10 в десневой жидкости (ДЖ) по сравнению с ротовой жидкостью у пациенток основной и контрольной групп и у здоровых доноров в 1,2 и 3 триметры (тр) беременности.

\* – достоверные отличия при  $p < 0,05$

Следовательно, ИЛ-10 в основной группе, повторяя физиологическую направленность изменения в биологических жидкостях полости рта при беременности, в условиях развития воспаления в пародонте секретировался интенсивнее и обеспечивал активацию гуморальных местных защитных реакций.

Поскольку ИЛ-18 стимулирует образование цитокинов Th1-типа (интерферона- $\gamma$  и тумор-некротизирующего фактора), то его снижение в течение беременности направлено на ограничение накопления токсичных веществ для плода (Горкунова А.Р. с соавт., 2014; Kashiwamura S. et al., 2002). Однако, во время беременности у пациенток основной группы в биологических жидкостях ротовой полости изменение концентрации ИЛ-18 носило иной характер (таблица 4.10).

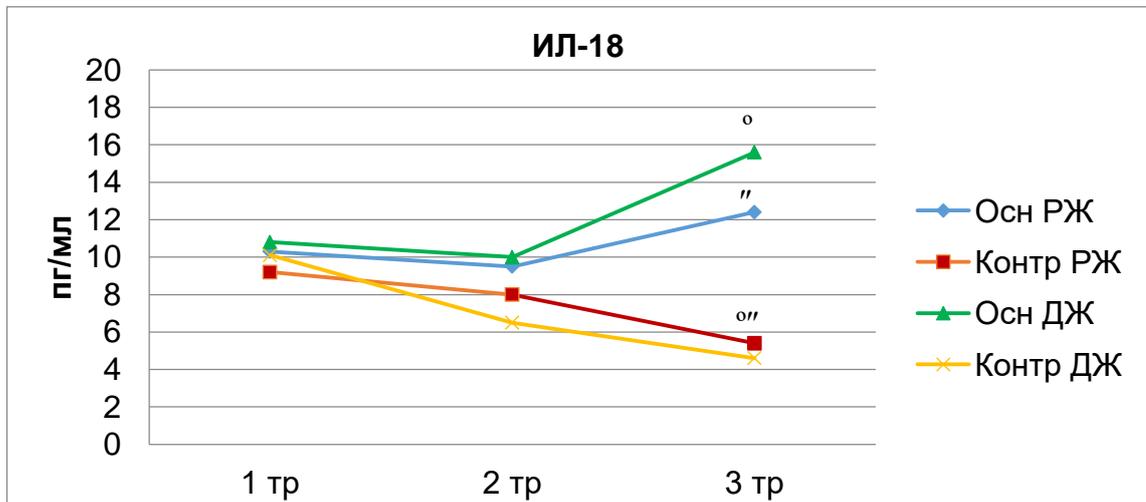
**Таблица 4.10** – Характеристики содержания ИЛ-18 в ротовой и десневой жидкости (пг/мл) у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности и у здоровых доноров

Группа	Гестационный период	Ротовая жидкость	Десневая жидкость	Р р-д
Здоровые доноры (n=32)	-	10,9 $\pm$ 0,5	10,5 $\pm$ 0,7	>0,05
Основная (n=63)	8-12 нед. (1 триместр)	10,3 $\pm$ 0,4	10,8 $\pm$ 0,5	>0,05
Контрольная (n=31)		9,2 $\pm$ 0,4	10,1 $\pm$ 0,7	>0,05
Р о-к		>0,05	>0,05	
Основная (n=63)	13-27 нед. (2 триместр)	9,5 $\pm$ 0,8	10,0 $\pm$ 0,4	>0,05
Контрольная (n=31)		8,0 $\pm$ 0,6*	6,5 $\pm$ 0,4* <sup>o</sup>	>0,05
Р о-к		>0,05	<0,05	
Основная (n=63)	28-40 нед. (3 триместр)	12,4 $\pm$ 0,6''	15,6 $\pm$ 0,8* <sup>o</sup>	<0,05
Контрольная (n=31)		5,4 $\pm$ 0,3* <sup>o''</sup>	4,6 $\pm$ 0,5* <sup>o''</sup>	>0,05
Р о-к		<0,05	<0,05	

Примечание: \* – достоверные различия по сравнению со здоровыми донорами при  $p < 0,05$ ,  
<sup>o</sup> – достоверные различия по сравнению с 1 триместром при  $p < 0,05$ ,  
'' – достоверные различия по сравнению со 2 триместром при  $p < 0,05$ .

Если во 2 триместре по сравнению с предыдущим этапом у пациенток основной группы ИЛ-18 в биологических средах не повышался, то в 3

триместре произошел статистически значимый прирост изучаемого цитокина (рисунок 4.26). Причем, в десневой жидкости концентрация ИЛ-18 повышалась в большей мере, чем в ротовой жидкости.

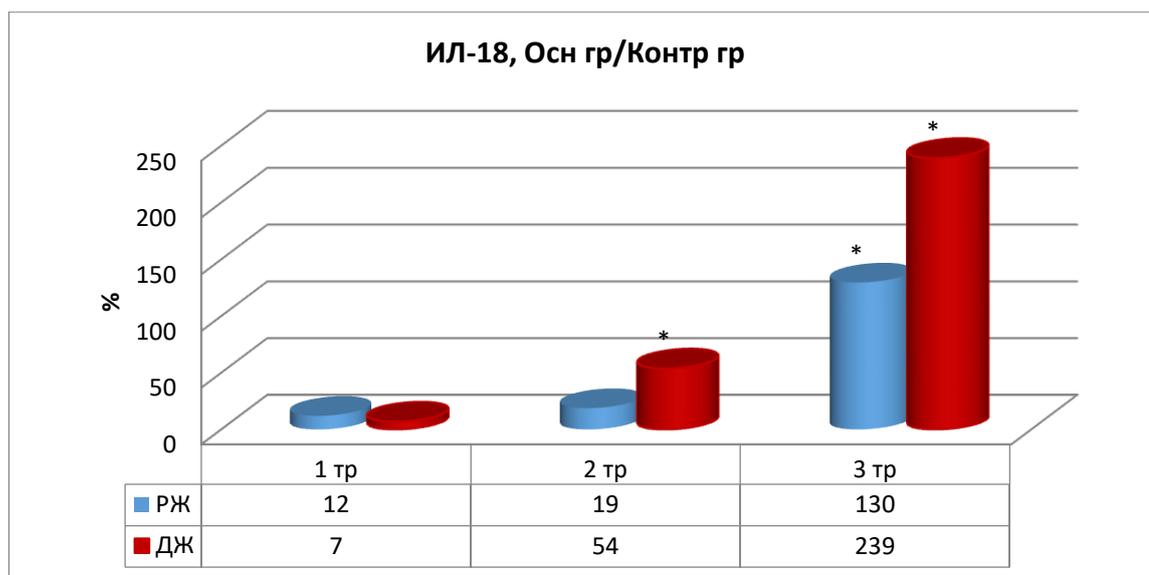


**Рисунок 4.26** – Содержание ИЛ-18 в ротовой и десневой жидкости у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности. Тр – триместр,

° – достоверные различия по сравнению с 1 триместром при  $p < 0,05$ ,

" – достоверные различия в контрольной группе по сравнению со 2 триместром при  $p < 0,05$ .

В результате такой динамики у пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой во 2 триместре в десневой жидкости уровень ИЛ-18 был выше на 54% ( $p < 0,05$ ), а в 3 триместре – на 239% ( $p < 0,05$ ). При этом, в ротовой жидкости прирост концентрации цитокина наблюдался только в 3 триместре – на 130% ( $p < 0,05$ ) (рисунок 4.27).

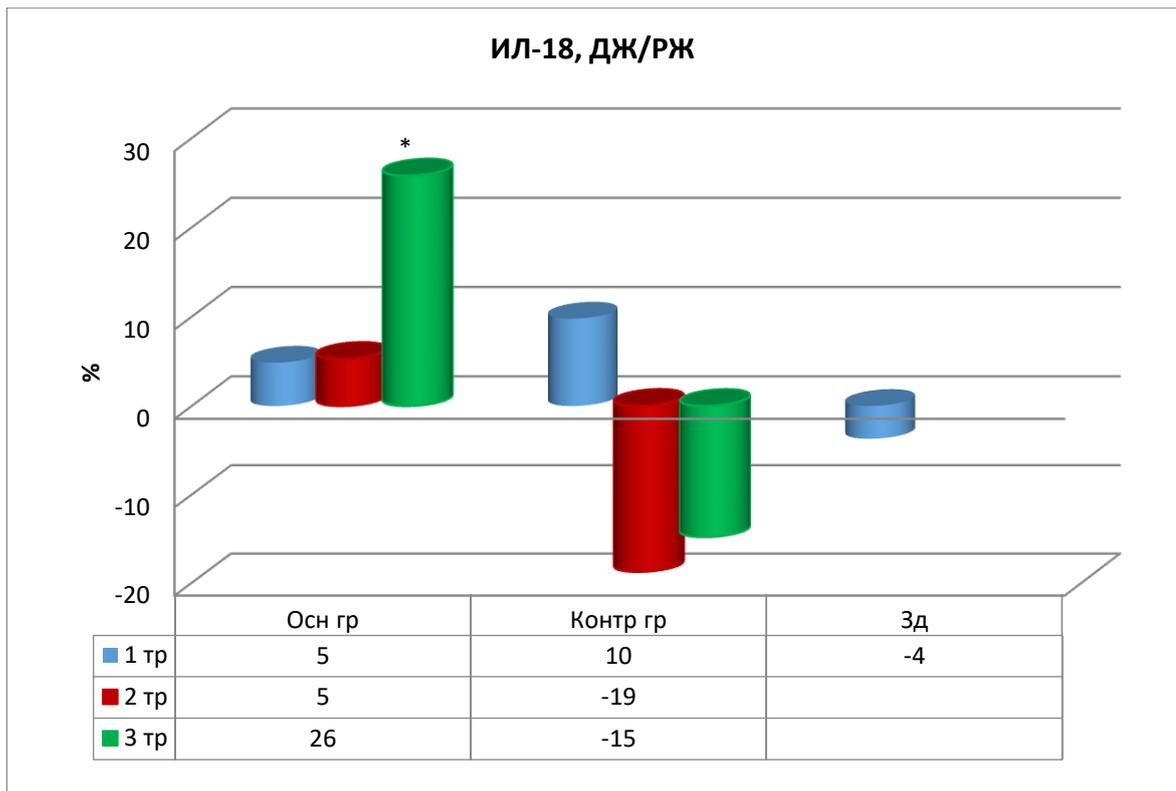


**Рисунок 4.27** – Процентное отличие ИЛ-18 в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности.

\* – достоверные межгрупповые отличия при  $p < 0,05$

В десневой жидкости уровень ИЛ-18 был статистически значимо выше по сравнению с ротовой жидкостью только у пациенток основной группы в 3 триместре (на 26%) (рисунок 4.28).

Итак, повышение ИЛ-18 в биологических средах полости рта у пациенток при ХГП легкой и средней степени тяжести было направлено на ограничение воспалительных процессов пародонта. Однако, ввиду стимуляции секреции медиаторов Th1–типа, это факт для беременности имел неблагоприятное значение, поскольку способствовал развитию Т-клеточного иммунного ответа.



**Рисунок 4.28** – Относительное изменение содержания ИЛ-18 в десневой жидкости (ДЖ) по сравнению с ротовой жидкостью у пациенток основной и контрольной групп и у здоровых доноров в 1,2 и 3 триметры (тр) беременности.

\* – достоверные отличия при  $p < 0,05$

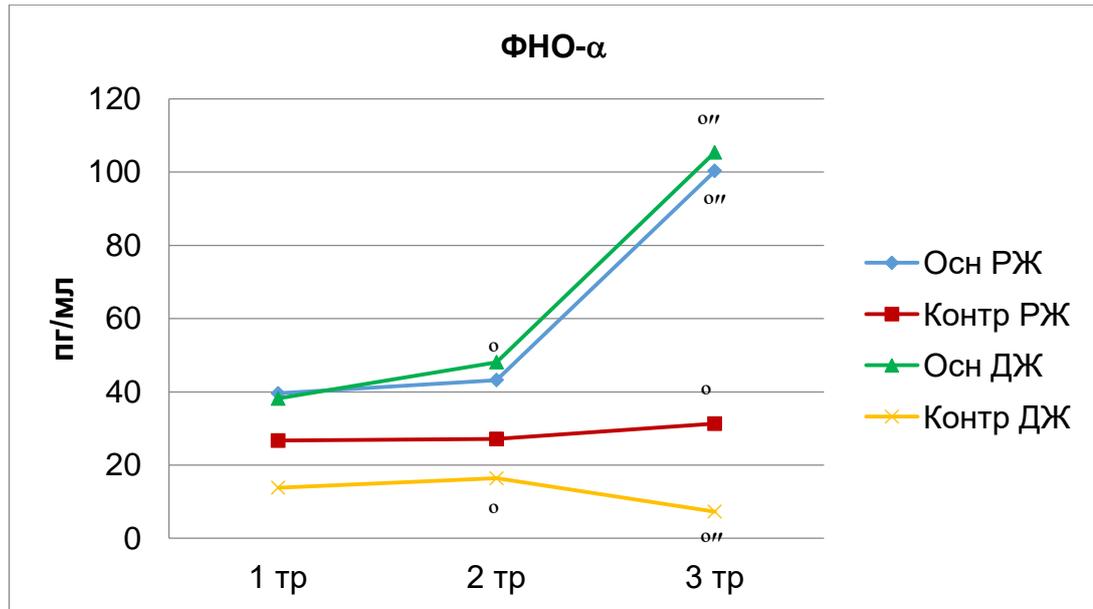
Активное лечение ХГП у беременных должно иметь направленность не только ограничения токсического влияния хронических очагов инфекции на организм матери и плода, но и на ограничение секреции цитокинов, активирующих Т-клеточный иммунный ответ ФНО- $\alpha$ , как и ИЛ-18, относится к цитокинам Th1–типа, повышение которых в биологических жидкостях для беременных является нежелательным (Колесникова Н.В., 2010а). Характеристики содержания ФНО- $\alpha$  в ротовой и десневой жидкости у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности представлены в таблице 4.11.

**Таблица 4.11** – Характеристики содержания ФНО- $\alpha$  в ротовой и десневой жидкости (пг/мл) у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности и у здоровых доноров

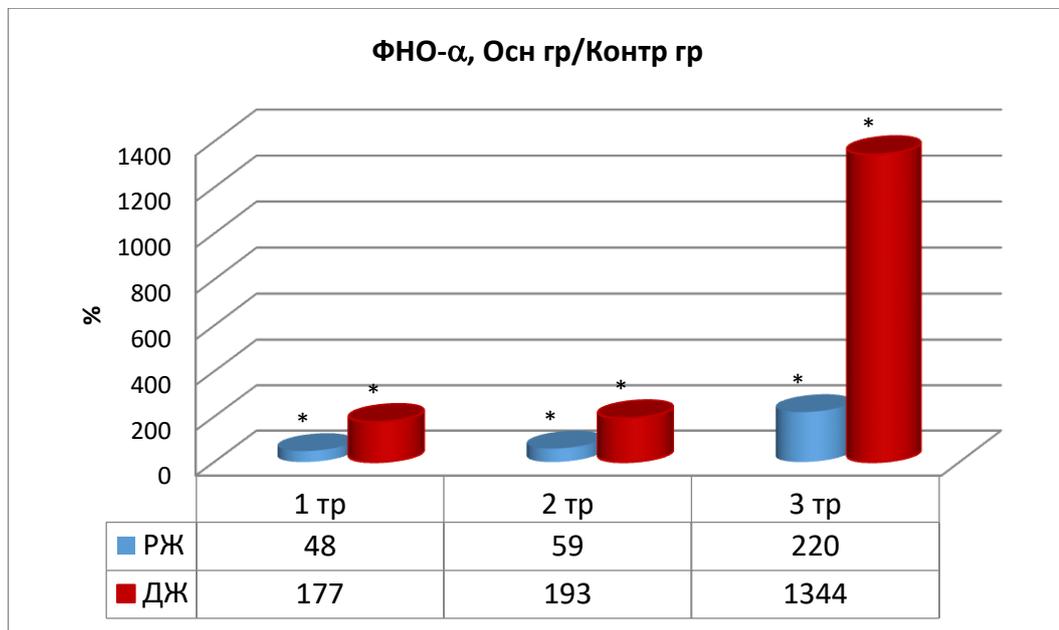
Группа	Гестационный период	Ротовая жидкость	Десневая жидкость	Р р-д
Здоровые доноры (n=32)	-	33,4 $\pm$ 2,6	48,1 $\pm$ 2,3	<0,001
Основная (n=63)	8-12 нед. (1 триместр)	39,6 $\pm$ 5,1	38,2 $\pm$ 1,9*	>0,05
Контрольная (n=31)		26,7 $\pm$ 1,4*	13,8 $\pm$ 0,5*	<0,001
Р о-к		<0,05	<0,001	
Основная (n=63)	13-27 нед. (2 триместр)	43,2 $\pm$ 6,4*	48,1 $\pm$ 5,0 <sup>o</sup>	>0,05
Контрольная (n=31)		27,1 $\pm$ 1,2*	16,4 $\pm$ 0,9* <sup>o</sup>	<0,001
Р о-к		<0,001	<0,001	
Основная (n=63)	28-40 нед. (3 триместр)	100,3 $\pm$ 2,1* <sup>o''</sup>	105,4 $\pm$ 4,6* <sup>o''</sup>	>0,05
Контрольная (n=31)		31,3 $\pm$ 1,7 <sup>o</sup>	7,3 $\pm$ 0,7* <sup>o''</sup>	<0,001
Р о-к		<0,001	<0,001	

Примечание: \* – достоверные различия по сравнению со здоровыми донорами при  $p < 0,05$ ,  
<sup>o</sup> – достоверные различия по сравнению с 1 триместром при  $p < 0,05$ ,  
<sup>o''</sup> – достоверные различия по сравнению со 2 триместром при  $p < 0,05$ .

У пациенток основной группы в десневой жидкости ФНО- $\alpha$  повышался уже во 2 триместре беременности, а в 3 триместре произошел резкий прирост концентрации цитокина как в ротовой, так и в десневой жидкости. Между тем, в контрольной группе содержание ФНО- $\alpha$  в десневой жидкости в динамике беременности снижалось, а в ротовой жидкости незначительно повышалось (рисунок 4.29). Во все периоды беременности уровень ФНО- $\alpha$  в ротовой и десневой жидкости был выше в основной группе по сравнению с контрольной группой. Особенно выраженным это различие было в десневой жидкости в 3 триместре (рисунок 4.30). Если в контрольной группе уровень ФНО- $\alpha$  в десневой жидкости по сравнению с ротовой жидкостью был ниже во все триместры беременности, то в основной группе содержание ФНО- $\alpha$  в двух средах была сходной и достоверно не различалась (рисунок 4.31).

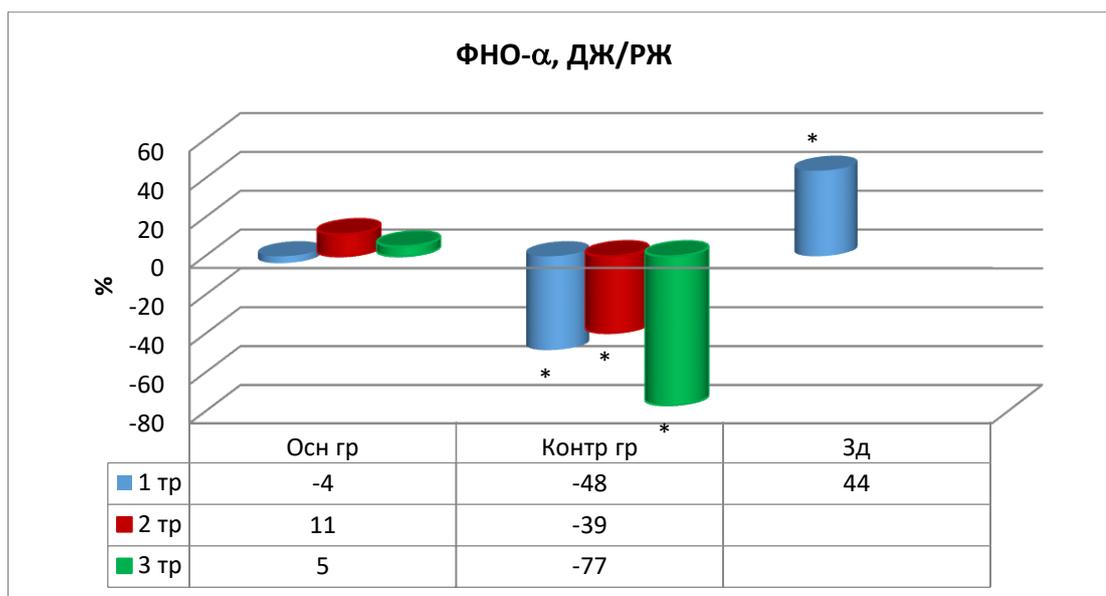


**Рисунок 4.29** – Содержание ФНО-α в ротовой и десневой жидкости у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности. Тр – триместр, ° – достоверные различия по сравнению с 1 триместром при  $p < 0,05$ , " – достоверные различия в контрольной группе по сравнению со 2 триместром при  $p < 0,05$



**Рисунок 4.30** – Относительное изменение содержания ФНО-α в ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности.

\* – достоверные межгрупповые отличия при  $p < 0,05$



**Рисунок 4.31** – Относительное изменение содержания ФНО- $\alpha$  в десневой жидкости (ДЖ) по сравнению с ротовой жидкостью у пациенток основной и контрольной групп и у здоровых доноров в 1,2 и 3 триместры (тр) беременности.

\* – достоверные отличия при  $p < 0,05$

Таким образом, провоспалительный цитокин ФНО- $\alpha$  в динамике беременности у пациенток основной группы имел неблагоприятную динамику к повышению, что носило патогенный характер ввиду его цитотоксического действия на плод.

Анализируя полученные данные в целом, следует отметить, что при ХГП легкой и средней степени тяжести у беременных в биологических жидкостях ротовой полости наблюдается повышение концентрации цитокинов, стимулирующих гуморальные иммунные защитные реакции, а также подавление продукции пусковых цитокинов, необходимых для развития клеточно- опосредованного иммунного ответа. У женщин при протекании физиологической беременности содержание цитокинов, отвечающих за стимуляцию реакций Т-клеточного иммунитета, в местных биологических жидкостях полости рта в динамике гестационного периода снижалось. Учитывая выявленное обстоятельство, повышение концентрации ИЛ-18 и ФНО- $\alpha$  у беременных основной группы можно рассматривать как

неблагоприятную реакцию для плода и благоприятную реакцию для материнского организма, направленную на ограничение воспалительного процесса тканей пародонта. Антимикробные пептиды в биологических жидкостях ротовой полости у пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой накапливались с большей выраженностью, компенсируя ограничения развития иммунных механизмов по Th1–типу.

В ротовой и десневой жидкостях у беременных накопление цитокинов и антимикробных пептидов при ХГП легкой и средней степени тяжести происходило с различной динамикой роста. Это наталкивает на мысль, что диагностическая значимость изучаемых антимикробных пептидов и цитокинов в ротовой и десневой жидкостях различна в отношении ранжирования патологии по степени тяжести, прогнозу течения воспалительных заболеваний пародонта при беременности и определяет актуальность дальнейшего исследования в этом направлении.

**Глава 5.****ЗАВИСИМОСТЬ АНТИМИКРОБНОГО И ЦИТОКИНОВОГО  
ПРОФИЛЯ РОТОВОЙ И ДЕСНЕВОЙ ЖИДКОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ  
ОТ ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО  
ПАРОДОНТИТА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО  
ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Сравнительный анализ антимикробного и цитокинового профиля ротовой и десневой жидкости у беременных с легкой и средней степенью тяжести ХГП позволило установить, как заболевание влияло на защитные иммунные механизмы полости рта в динамике гестационного периода.

**5.1. Сравнительный анализ антимикробного и цитокинового  
профиля ротовой и десневой жидкости у беременных с  
легкой и средней степенью тяжести хронического  
генерализованного пародонтита**

В 1 триместре беременности у женщин при ХГП в ротовой и десневой жидкости как при легкой, так и при средней степени тяжести  $\alpha$ -дефензины 1-3 достоверно не изменялись ( $p > 0,05$ ). Во 2 и 3 триместрах имело место повышение АМП в двух биологических жидкостях полости рта вне зависимости от тяжести ХГП у пациенток. Содержание  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в ротовой и десневой жидкости у пациенток с ХГП легкой и средней степени тяжести представлено в таблице 5.1.

Если во 2 триместре при ХГП средней степени тяжести по сравнению с легкой степенью, уровень  $\alpha$ -дефензинов 1-3 повышался только в десневой жидкости, то в 3 триместре статистически значимое изменение имело место в двух биологических средах (рисунок 5.1).

**Таблица 5.1** – Содержание  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в ротовой и десневой жидкости у пациенток с ХГП легкой (ЛСТ) и средней степени тяжести (ССТ)

Биологическая жидкость	Гестационный период	Контрольная группа (n=31)	Основная группа (n=63)		p ЛСТ-ССТ
			ХГП ЛСТ	ХГП ССТ	
РЖ, нг/мл	8-12 нед. (1 триместр)	389,5±43	448,5±22	459,2±21	p>0,05
ДЖ, пг/мл		967,6±41	978,4±36	989,7±38	p>0,05
РЖ, нг/мл	13-27 нед. (2 триместр)	450,2±29	554,7±22*	576,2±25*	p>0,05
ДЖ, пг/мл		1023,3±53	1285,5±44*	1572,4±49*	p<0,05
РЖ, нг/мл	28-40 нед. (3 триместр)	467,3±42	572,1±38*	675,3±40*	p<0,05
ДЖ, пг/мл		1576,4±44	2145,3±37*	2605,9±34*	p<0,05

Примечание: \* – достоверные изменения по сравнению с контрольной группой при p<0,05



**Рисунок 5.1** – Отличие концентрации  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в ротовой и десневой жидкости у пациенток с ХГП средней степени тяжести (ССТ) по сравнению с легкой степенью тяжести (ЛСТ). \* – достоверные различия

Таким образом, определение  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в десневой жидкости со 2 триместра беременности в большей мере, чем в ротовой жидкости отражает тяжесть ХГП.

Содержание кателицидина LL37 в ротовой и десневой жидкости у пациенток с ХГП легкой и средней степени тяжести представлено в таблице 5.2. В 1 триместре у пациенток основной группы как при легкой, так и средней степени тяжести заболевания концентрация кателицидина LL37 была достоверно выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, статистически значимое различие содержания кателицидина LL37 в ротовой жидкости между легкой и средней степенью тяжести уже было сформировано. Определение кателицидина LL37 в десневой жидкости в 1 триместре у пациенток с ХГП было малоинформативным. По сравнению с контрольной группой у пациенток основной группы, а также при различной степени тяжести заболевания различий кателицидина LL37 в десневой жидкости в 1 триместре установлено не было.

**Таблица 5.2** – Содержание кателицидина LL37 в ротовой и десневой жидкости у пациенток с ХГП легкой (ЛСТ) и средней степени тяжести (ССТ)

Биологическая жидкость	Гестационный период	Контрольная группа (n=31)	Основная группа (n=63)		p ЛСТ-ССТ
			ХГП ЛСТ	ХГП ССТ	
РЖ, мкг/мл	8-12 нед. (1 триместр)	20,4±1,2	31,2±1,7*	45,3±1,9*	p<0,05
ДЖ, пг/мл		6,7±0,45	8,0±0,6	9,3±0,4*	p>0,05
РЖ, мкг/мл	13-27 нед. (2 триместр)	23,4±1,5	42,6±1,2*	77,9±1,8*	p<0,05
ДЖ, пг/мл		9,5±0,73	14,5±0,9*	23,6±0,8*	p<0,05
РЖ, мкг/мл	28-40 нед. (3 триместр)	27,4±1,9	33,8±1,9	17,4±0,6*	p<0,05
ДЖ, пг/мл		14,6±0,68	19,5±0,5*	31,2±1,1*	p<0,05

Примечание: \* – достоверные изменения по сравнению с контрольной группой при  $p < 0,05$

Во 2 триместре у пациенток основной группы в двух изучаемых биологических жидкостях уровень кателицидина LL 37 возрастал по сравнению с контрольной группой. Причем, при ХГП средней степени тяжести по сравнению с легкой степенью тяжести, концентрация кателицидина LL37 в ротовой жидкости была выше на 82,9% ( $p<0,05$ ), а в десневой жидкости – на 62,8% ( $p<0,05$ ). Однако, в 3 триместре содержание кателицидина LL37 в ротовой жидкости у пациенток с ХГП средней степени тяжести по сравнению с легкой степенью заболевания снижалось (на 48,5%). Напротив, в десневой жидкости имело место однонаправленное повышение кателицидина LL37 от 2 к 3 триместру беременности в основной группе в соответствии со степенью тяжести ХГП - при средней степени тяжести ХГП содержание кателицидина LL37 было на 60%, чем при легкой степени (рисунок 5.2).



**Рисунок 5.2** – Отличие концентрации кателицидина LL37 в ротовой и десневой жидкости у пациенток с ХГП средней степени тяжести (ССТ) по сравнению с легкой степенью тяжести (ЛСТ).

\* – достоверные различия

Ограничение кателицидина LL-37 в 3 триместре в ротовой жидкости, вероятно, связано с тем, что при усилении повреждения эпителиоцитов десны у больных с ХГП средней степени тяжести образующийся комплекс ДНК/ кателицидин LL37 способствует проникновению нуклеиновой кислоты в клетки, ограничивает действие нуклеаз и активирует продукцию интерферона- $\alpha$  клетками врожденного иммунитета (Lande R. et al., 2007). Уникальность кателицидина LL37 заключается в том, что только этот пептид из группы кателицидинов способен связываться с нуклеиновыми кислотами (РНК, ДНК), высвобождающимися из эпителиальных клеток при их разрушении вследствие воспаления, при апоптозе, травмах (Ganguly D. et al., 2009). Пептид кателицидин LL-37 делает НК в комплексе устойчивыми к воздействию нуклеаз и доставляет их в ранний эндосомальный компартмент клетки, связанный с активацией и синтезом интерферона- $\alpha$ .

Как известно, десневая жидкость в десневой борозде мало зависит от гомеостаза бороздкового эпителия, поскольку соединительно-тканый компонент фиброзного прикрепления играет весомую долю тканевого компартмента. В связи с этим, однонаправленность в повышении кателицидина LL-37 в десневой жидкости от 1 к 3 триместру у пациенток основной группы и превышение его при средней степени тяжести ХГП по отношению к легкой степени тяжести заболевания обеспечивает его высокую диагностическую значимость для характеристики изучаемого заболевания.

Таким образом, у беременных с ХГП легкой и средней степени тяжести среди изученных АМП кателицидин LL-37 в десневой жидкости, начиная со 2 триместра, с большей диагностической значимостью сопряжен с тяжестью воспалительных изменений.

Величины концентрации ИЛ-4 в ротовой и десневой жидкости у пациенток основной группы с учетом тяжести заболевания представлены в таблице 5.3.

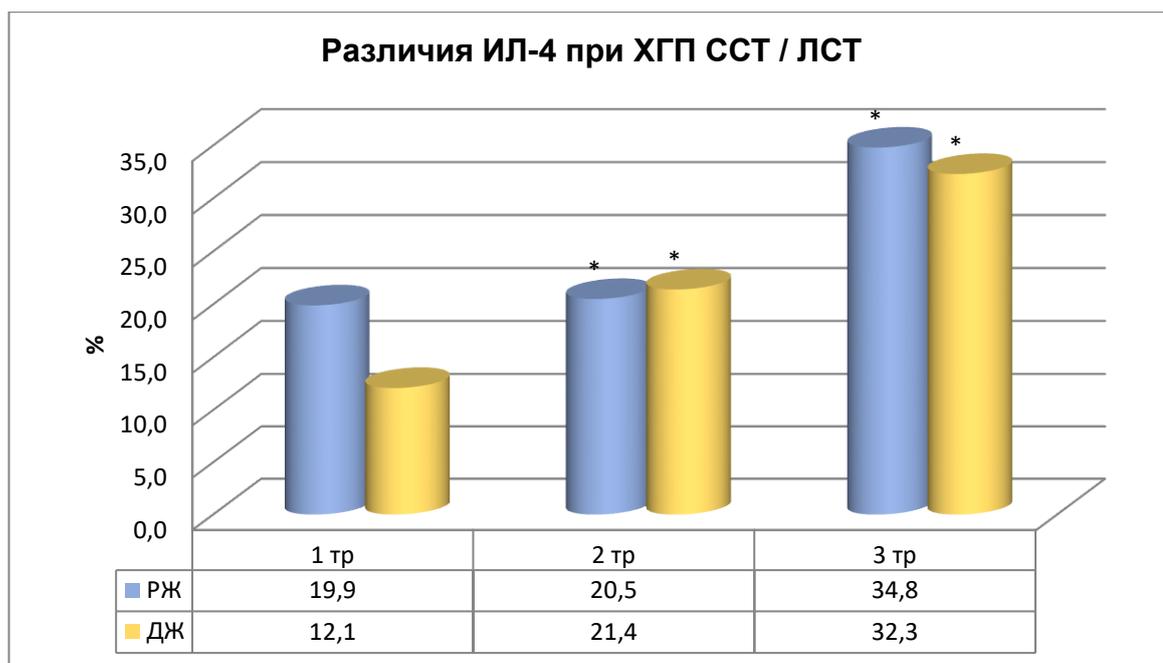
**Таблица 5.3** – Содержание ИЛ-4 в ротовой и десневой жидкости у пациенток с ХГП легкой (ЛСТ) и средней степени тяжести (ССТ)

Биологическая жидкость	Гестационный период	Контрольная группа (n=31)	Основная группа (n=63)		P ЛСТ-ССТ
			ХГП ЛСТ	ХГП ССТ	
РЖ, пг/мл	8-12 нед. (1 триместр)	17,3±1,4	24,6±2,3	29,5±1,9*	>0,05
ДЖ, пг/мл		32,3±2,7	34,7±2,6	38,9±2,5*	>0,05
РЖ, пг/мл	13-27 нед. (2 триместр)	22,4±1,8	31,7±2,0*	38,2±1,6*	<0,05
ДЖ, пг/мл		37,1±3,5	41,2±1,7	50,0±2,1*	<0,05
РЖ, пг/мл	28-40 нед. (3 триместр)	26,5±1,5	38,8±1,9*	52,3±2,6*	<0,01
ДЖ, пг/мл		45,4±3,2	44,3±2,3	58,6±3,4*	<0,01

Примечание: \* – достоверные изменения по сравнению с контрольной группой при  $p < 0,05$

У пациенток с ХГП легкой степени тяжести в ротовой жидкости уровень ИЛ-4 по сравнению с контрольной группой был повышен во 2 и 3 триместрах, а в десневой жидкости достоверных изменений выявлено не было. При средней степени тяжести ХГП на протяжении всего гестационного периода и в ротовой, и в десневой жидкости содержание ИЛ-4 по сравнению с контрольной группой было повышено. У беременных с ХГП средней степени тяжести по сравнению с легкой степенью тяжести статистически значимое повышение ИЛ-4 в ротовой и десневой жидкостях формировалась, начиная со 2 триместра, и было выражено умеренно (рисунок 5.3).

Таким образом, только во 2 и 3 триместрах беременности при наличии средней степени ХГП уровень ИЛ-4 в изучаемых биологических жидкостях зависит от выраженности воспалительного процесса в пародонте.



**Рисунок 5.3** – Отличие концентрации ИЛ-4 в ротовой и десневой жидкости у пациенток с ХГП средней степени тяжести (ССТ) по сравнению с легкой степенью тяжести (ЛСТ).

\* – достоверные различия

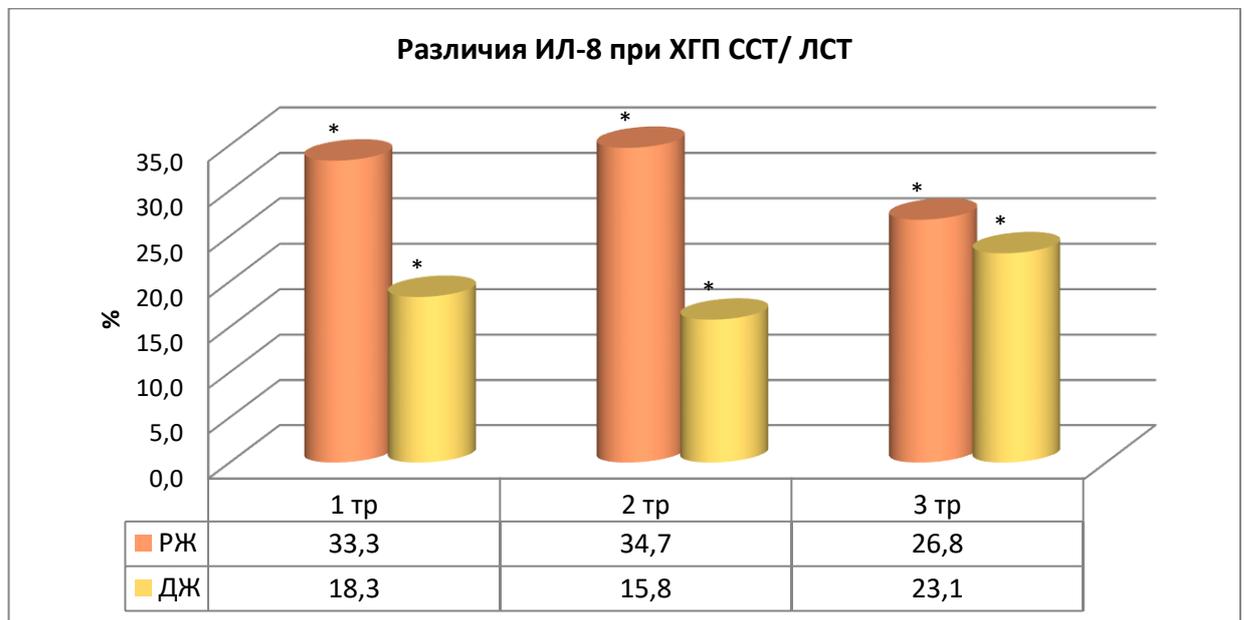
Содержание ИЛ-8 в ротовой и десневой жидкости у беременных пациенток в течение всего гестационного периода при ХГП средней степени тяжести было выше по сравнению с легкой степенью тяжести заболевания (таблица 5.4).

В ротовой жидкости наиболее выраженные различия с учетом тяжести заболевания сложились для 1 (на 33,3%,  $p < 0,05$ ) и 2 триместра (на 34,7%,  $p < 0,05$ ), а в десневой жидкости для 3 триместра (на 23,1%,  $p < 0,05$ ) (рисунок 5.4). По сравнению с контрольной группой при ХГП средней степени тяжести уровень ИЛ-8 был достоверно выше во все три триместра как в ротовой, так и десневой жидкости. При легкой степени тяжести ХГП содержание ИЛ-8 в ротовой жидкости по сравнению с контрольной группой повышалось только в 3 триместре, а в десневой жидкости во 2 и 3 триместрах.

**Таблица 5.4** – Содержание ИЛ-8 в ротовой и десневой жидкости у пациенток с ХГП легкой (ЛСТ) и средней степени тяжести (ССТ)

Биологическая жидкость	Гестационный период	Контрольная группа (n=31)	Основная группа (n=63)		p ЛСТ-ССТ
			ХГП ЛСТ	ХГП ССТ	
РЖ, пг/мл	8-12 нед. (1 триместр)	4,5±0,3	4,8±0,4	6,4±0,5*	<0,05
ДЖ, пг/мл		55±5,2	62,4±4,1	73,8±3,6*	<0,05
РЖ, пг/мл	13-27 нед. (2 триместр)	6,5±0,5	7,2±0,8	9,7±0,9*	<0,05
ДЖ, пг/мл		62±3,7	85,6±2,1*	99,1±2,5*	<0,05
РЖ, пг/мл	28-40 нед. (3 триместр)	7,2±0,4	9,7±0,4*	12,3±0,6*	<0,05
ДЖ, пг/мл		84±5,9	109,3±3,2*	134,5±4,6*	<0,05

Примечание: \* – достоверные изменения по сравнению с контрольной группой при  $p < 0,05$



**Рисунок 5.4** – Отличие концентрации ИЛ-8 в ротовой и десневой жидкости у пациенток с ХГП средней степени тяжести (ССТ) по сравнению с легкой степенью тяжести (ЛСТ).

\* – достоверные различия

Различие ИЛ-10 в ротовой и десневой жидкости у беременных пациенток в зависимости от степени тяжести ХГП формировалось со 2 триместра беременности (таблица 5.5).

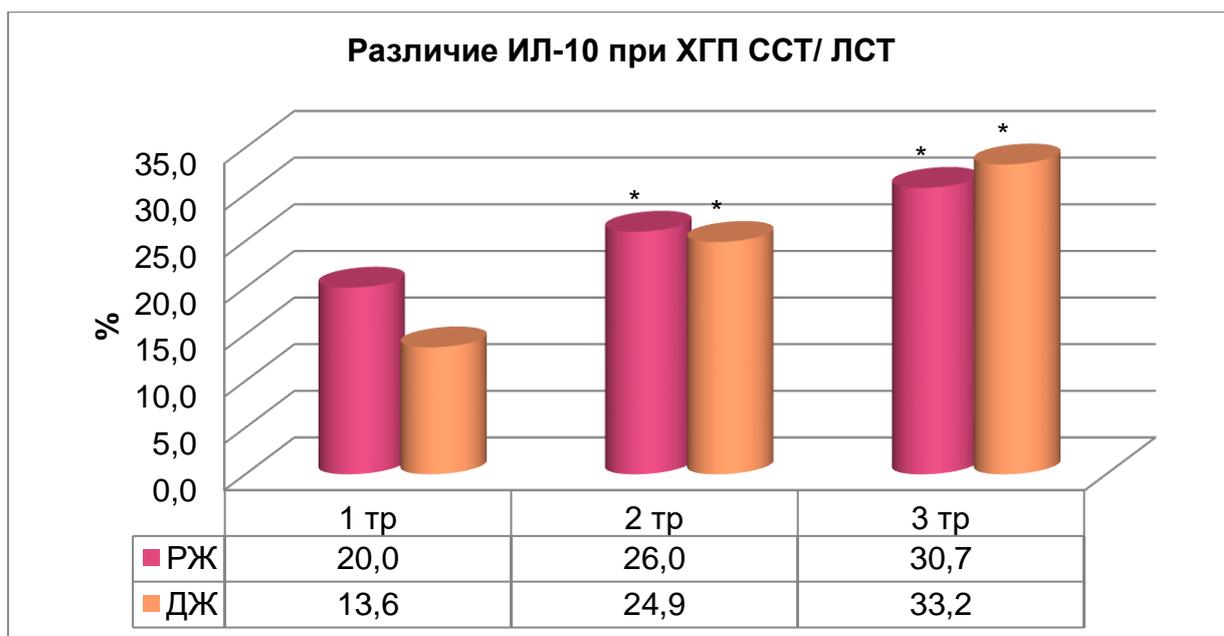
**Таблица 5.5** – Содержание ИЛ-10 в ротовой и десневой жидкости у пациенток с ХГП легкой (ЛСТ) и средней степени тяжести (ССТ)

Биологическая жидкость	Гестационный период	Контрольная группа (n=31)	Основная группа (n=63)		p лст-сст
			ХГП ЛСТ	ХГП ССТ	
РЖ, пг/мл	8-12 нед. (1 триместр)	7,4±0,5	8,5±0,7	10,2±0,8*	>0,05
ДЖ, пг/мл		43,6±4,2	52,3±2,4*	59,4±2,1*	>0,05
РЖ, пг/мл	13-27 нед. (2 триместр)	10,2±0,7	13,1±0,5*	16,5±0,4*	<0,05
ДЖ, пг/мл		59,2±4,8	68,7±3,7*	85,8±3,2*	<0,01
РЖ, пг/мл	28-40 нед. (3 триместр)	14,5±1,3	18,9±0,8*	24,7±1,1*	<0,05
ДЖ, пг/мл		7,4±0,5	8,5±0,7	10,2±0,8*	>0,05

Примечание: \* – достоверные изменения по сравнению с контрольной группой при  $p < 0,05$

Наиболее выраженные различия ИЛ-10 в ротовой и десневой жидкости у беременных пациенток в зависимости от степени тяжести ХГП формировались к 3 триместру: в ротовой жидкости ИЛ-10 при средней степени тяжести ХГП по сравнению с легкой степенью тяжести повышался на 30,7% ( $p < 0,05$ ), в десневой жидкости на 33,2% ( $p < 0,05$ ) (рисунок 5.5).

Содержание ИЛ-18 в ротовой и десневой жидкости у пациенток основной группы с учетом степени тяжести ХГП отражено в таблице 5.6.



**Рисунок 5.5** – Отличие концентрации ИЛ-10 в ротовой и десневой жидкости у пациенток с ХГП средней степени тяжести (ССТ) по сравнению с легкой степенью тяжести (ЛСТ).

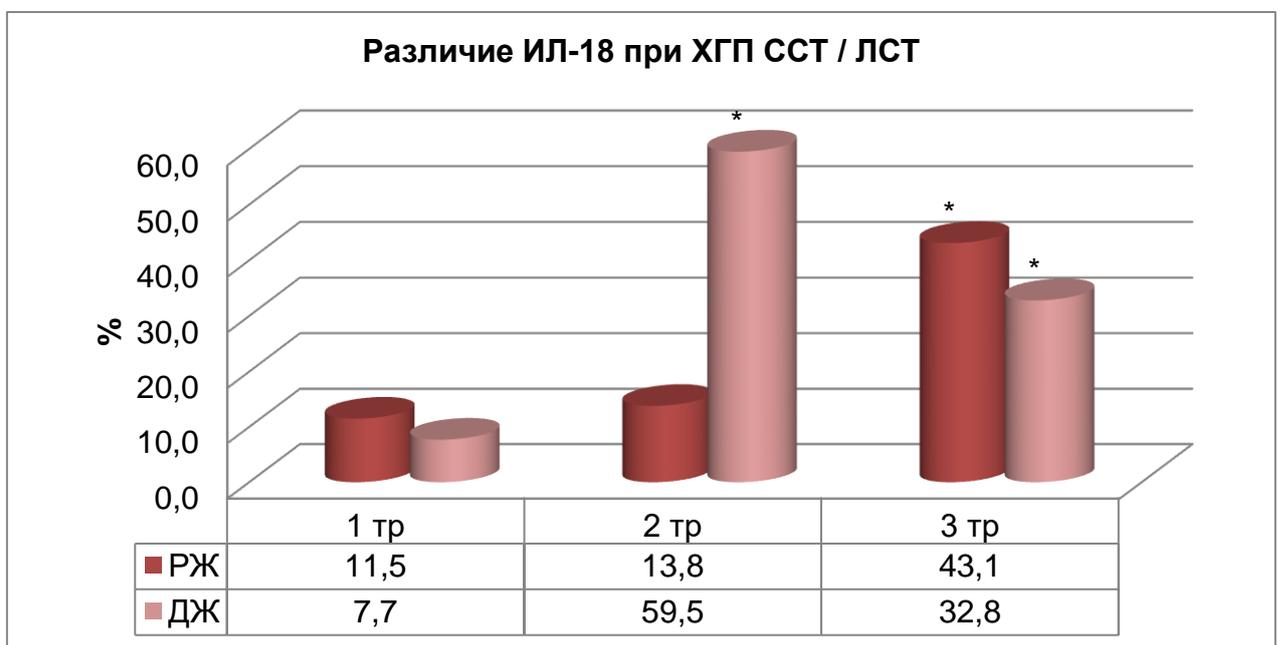
\* – достоверные различия

**Таблица 5.5** – Содержание ИЛ-18 в ротовой и десневой жидкости у пациенток с ХГП легкой (ЛСТ) и средней степени тяжести (ССТ)

Биологическая жидкость	Гестационный период	Контрольная группа (n=31)	Основная группа (n=63)		p лст-сст
			ХГП ЛСТ	ХГП ССТ	
РЖ, пг/мл	8-12 нед. (1 триместр)	9,2±0,4	9,6±0,5	10,7±0,8	>0,05
ДЖ, пг/мл		10,1±0,7	10,4±0,6	11,2±0,7	>0,05
РЖ, пг/мл	13-27 нед. (2 триместр)	8,0±0,6	8,7±0,4	9,9±0,9	>0,05
ДЖ, пг/мл		6,5±0,4	7,4±0,6	11,8±1,1*	<0,05
РЖ, пг/мл	28-40 нед. (3 триместр)	5,4±0,3	10,2±0,7*	14,6±1,3*	<0,05
ДЖ, пг/мл		4,6±0,5	13,1±0,9*	17,4±1,0*	<0,05

Примечание: \* – достоверные изменения по сравнению с контрольной группой при  $p < 0,05$

У женщин с ХГП легкой степени тяжести в течении гестационного периода содержание ИЛ-18 в ротовой жидкости и десневой по сравнению с группой контроля повышалось в 3 триместре. У пациенток с ХГП средней степени тяжести в ротовой жидкости уровень ИЛ-18 по сравнению с контрольной группой был повышен в 3 триместре, а в десневой жидкости во 2 и 3 триместрах. При средней степени тяжести ХГП по сравнению с легкой степенью тяжести заболевания ИЛ-18 был выше в ротовой жидкости в 3 триместре, а в десневой жидкости во 2 и 3 триместрах (рисунок 5.6).



**Рисунок 5.6** – Отличие концентрации ИЛ-18 в ротовой и десневой жидкости у пациенток с ХГП средней степени тяжести (ССТ) по сравнению с легкой степенью тяжести (ЛСТ).

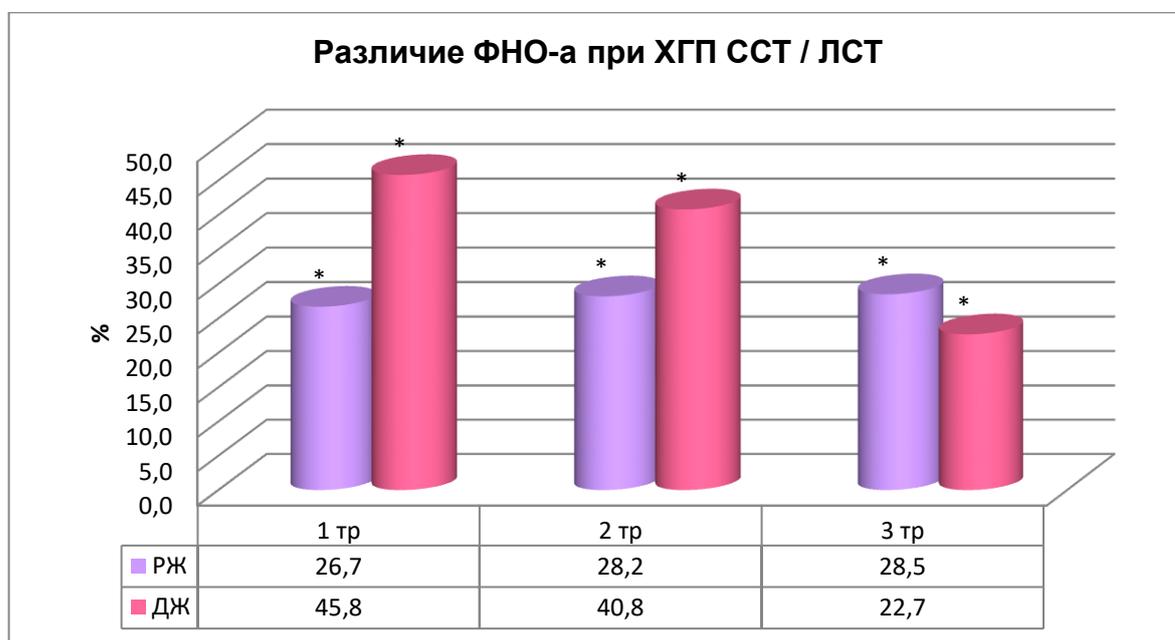
\* – достоверные различия

Содержание ФНО- $\alpha$  в ротовой и десневой жидкости у пациенток с ХГП легкой и средней степени тяжести по сравнению с контрольной группой было повышено во все три триместра беременности в двух биологических жидкостях (таблица 5.7). Статистически значимое повышение ФНО- $\alpha$  в ротовой и десневой жидкости при ХГП средней степени тяжести по сравнению с легкой степенью тяжести наблюдалось во все три триместра беременности (рисунок 5.7).

**Таблица 5.7** – Содержание ФНО- $\alpha$  в ротовой и десневой жидкости у пациенток с ХГП легкой (ЛСТ) и средней степени тяжести (ССТ)

Биологическая жидкость	Гестационный период	Контрольная группа (n=31)	Основная группа (n=63)		p ЛСТ-ССТ
			ХГП ЛСТ	ХГП ССТ	
РЖ, пг/мл	8-12 нед. (1 триместр)	26,7 $\pm$ 1,4	34,5 $\pm$ 1,1*	43,7 $\pm$ 1,5*	<0,05
ДЖ, пг/мл		13,8 $\pm$ 0,5	30,6 $\pm$ 2,3*	44,6 $\pm$ 2,6*	
РЖ, пг/мл	13-27 нед. (2 триместр)	27,1 $\pm$ 1,2	36,5 $\pm$ 1,9*	46,8 $\pm$ 2,2*	<0,05
ДЖ, пг/мл		16,4 $\pm$ 0,9	38,7 $\pm$ 2,5*	54,5 $\pm$ 2,7*	
РЖ, пг/мл	28-40 нед. (3 триместр)	31,3 $\pm$ 1,7	87,5 $\pm$ 1,4*	112,4 $\pm$ 2,3*	<0,05
ДЖ, пг/мл		7,3 $\pm$ 0,7	94,9 $\pm$ 2,6*	116,4 $\pm$ 3,5*	

Примечание: \* – достоверные изменения по сравнению с контрольной группой при  $p < 0,05$



**Рисунок 5.7** – Отличие концентрации ФНО- $\alpha$  в ротовой и десневой жидкости у пациенток с ХГП средней степени тяжести (ССТ) по сравнению с легкой степенью тяжести (ЛСТ).

\* – достоверные различия

Таким образом, цитокиновый профиль ротовой и десневой жидкости у беременных отличался при различной степени тяжести ХГП. Все изучаемые цитокины – ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18 и ФНО- $\alpha$  повышались при утяжелении ХГП, а также в сравнении с контрольной группой. Известно, что при физиологической беременности цитокиновый баланс смещается в сторону цитокинов, усиливающих гуморальный иммунитет и ослабляющих клеточные цитотоксические реакции - ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- $\beta$  (Мишутина А.В., 2014), однако при ХГП в биологических жидкостях полости рта у беременных накапливаются провоспалительные цитокины (ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ ), создающие неблагоприятные условия для гестационного процесса в виду активации клеточно-опосредованного иммунитета, контролируемого Т-хелперами 1 порядка. При этом повышение продукции ИЛ-8 может быть обусловлено повышенным синтезом и секрецией  $\alpha$ -дефензинов 1-3 (Mikkel F. et al., 2005). Поскольку повышение степени тяжести ХГП у беременных сопровождалось изменением антимикробного и цитокинового профиля ротовой и десневой жидкости, то величины данных маркеров активности мукозального иммунитета могут иметь прогностическое значение для определения риска прогрессивного течения ХГП на ранних сроках беременности.

## **5.2. Прогностические маркеры неблагоприятного течения хронического генерализованного пародонтита у беременных в динамике гестационного периода**

Для разработки диагностической модели прогнозирования неблагоприятного течения хронического генерализованного пародонтита у беременных в динамике гестационного периода был проведен корреляционный анализ выраженности связи пародонтальных индексов и содержания антимикробных пептидов и цитокинов в ротовой и десневой жидкости.

Статистически значимая умеренная прямая связь сформировалась между уровнем  $\alpha$ -дефензинов 1-3 ротовой жидкости и пародонтальным индексом Рассела ( $R=0,34$ ,  $p<0,05$ ), содержанием  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в десневой жидкости и индексами Рассела ( $R=0,36$ ,  $p<0,05$ ), РМА ( $R=0,37$ ,  $p<0,05$ ). Содержание кателицидина LL37 в десневой жидкости находилось в прямой корреляционной зависимости от изменений всех изучаемых гигиенических и пародонтальных индексов (таблица 5.8).

**Таблица 5.8** – Коэффициенты корреляции пародонтальных индексов и антимикробных пептидов в ротовой и десневой жидкости у беременных с ХГП легкой и средней степени тяжести в динамике гестационного периода

Показатели	$\alpha$ -дефензины 1-3 в РЖ	$\alpha$ -дефензины 1-3 в ДЖ	Кателицидин LL37 в РЖ	Кателицидин LL37 в ДЖ
ИГ	0,27	0,33	0,12	0,48*
РМА	0,31	0,36*	0,25	0,52*
ПИ	0,34*	0,37*	0,19	0,57*
Индекс СРІТN	0,29	0,31	0,22	0,49*

Примечание: \* - коэффициенты корреляции со статистической значимостью при  $p<0,05$

Среди цитокинов ротовой жидкости со всеми тремя изучаемыми пародонтологическими индексами достоверно коррелировал уровень ИЛ-8, а с двумя основными индексами (РМА и ПИ) – ИЛ-18 (таблица 5.9).

Цитокины десневой жидкости (ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО- $\alpha$ ) у беременных с ХГП легкой и средней степени тяжести в динамике гестационного периода в большей мере зависели от величины пародонтологических индексов (таблица 5.10). Наиболее тесная связь была выявлена с ИЛ-8 десневой жидкости.

**Таблица 5.9** – Коэффициенты корреляции пародонтальных индексов и интерлейкинов ротовой жидкости у беременных с ХГП легкой и средней степени тяжести в динамике гестационного периода

Показатели	$\alpha$ -дефензины 1-3 в РЖ	$\alpha$ -дефензины 1-3 в ДЖ	Кателицидин LL37 в РЖ	Кателицидин LL37 в ДЖ
ИГ	0,25	0,28	0,21	0,23
РМА	0,31	0,36*	0,28	0,32*
ПИ	0,33*	0,38*	0,25	0,33*
Индекс СРITN	0,29	0,33*	0,22	0,25

Примечание: \* - коэффициенты корреляции со статистической значимостью при  $p < 0,05$

**Таблица 5.10** – Коэффициенты корреляции пародонтальных индексов и интерлейкинов десневой жидкости у беременных с ХГП легкой и средней степени тяжести в динамике гестационного периода

Показатели	$\alpha$ -дефензины 1-3 в РЖ	$\alpha$ -дефензины 1-3 в ДЖ	Кателицидин LL37 в РЖ	Кателицидин LL37 в ДЖ
ИГ	0,25	0,38*	0,31	0,29
РМА	0,31	0,44*	0,35*	0,36*
ПИ	0,33*	0,47*	0,33*	0,35*
Индекс СРITN	0,29	0,40*	0,32	0,32*

Примечание: \* - коэффициенты корреляции со статистической значимостью при  $p < 0,05$

Поскольку более тесная корреляционная связь между пародонтологическими индексами в динамике гестационного периода установлена для ИЛ-8 и кателицидина LL37, то данные медиаторы были включены в прогностическую модель.

С помощью ROC-анализа оценивали соотношение количества верно классифицированных положительных примеров (истинно положительные) и количество неверно классифицированных отрицательных примеров (ложно отрицательные), в результате чего было установлен диагностически значимый уровень кателицидина LL37 десневой жидкости (16 пг/мл),

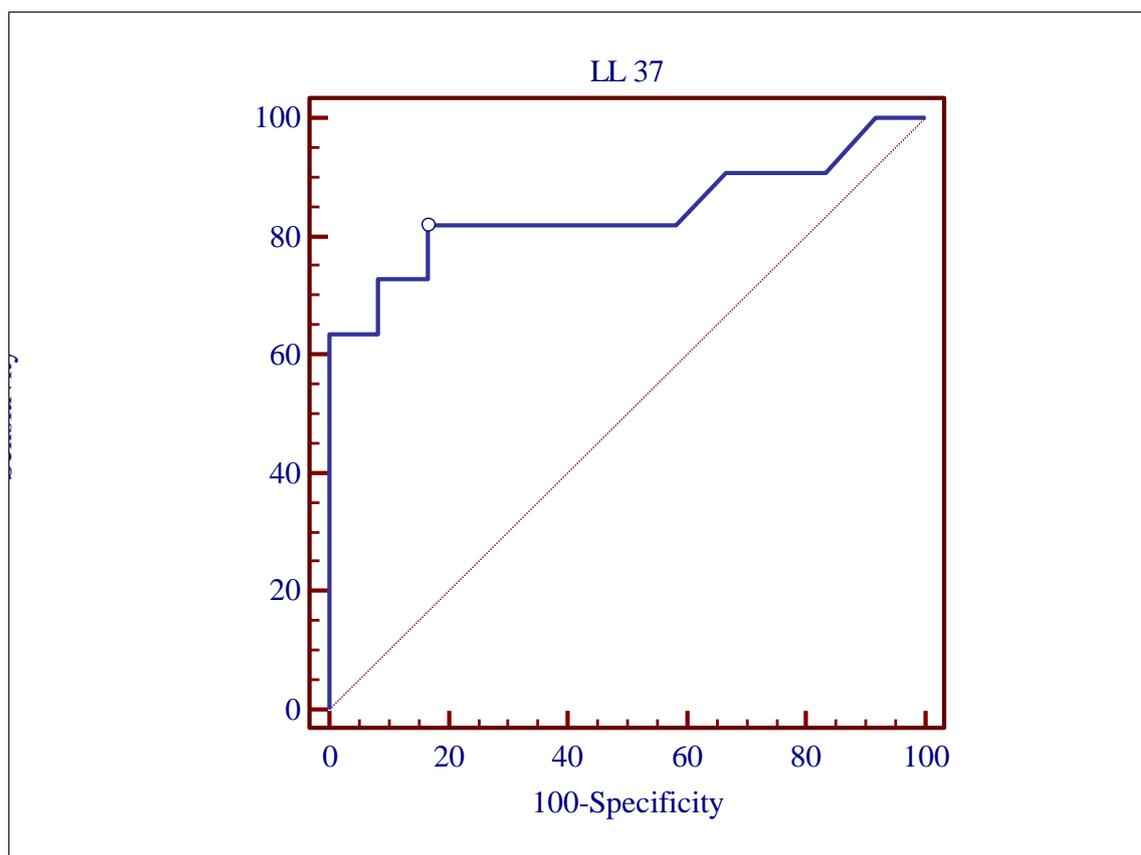
достижение которого свидетельствовало о риске прогрессирующего течения ХГП во время беременности (таблица 5.11).

**Таблица 5.11** – Определение порога концентрации кателицидина LL37 в десневой жидкости для формирования прогноза неблагоприятного течения ХГП у беременных

Кателицидин LL37, пг/мл	Диагностическая чувствительность (ДЧ), %	Доверительный интервал ДЧ, %	Диагностическая специфичность (ДС), %	Доверительный интервал ДС, (%)
>11,548	96,77	83,3 - 99,9	20,97	11,7 - 33,2
>12,567	95,32	74,2 - 98,0	46,77	34,0 - 59,9
>13,789	95,02	74,1 - 98,0	63,64	45,1 - 79,6
14,801	94,10	70,2 - 96,4	86,32	80,1 - 96,4
>15,811	92,10	69,5 - 95,3	88,94	82,2 - 97,3
>16,019*	87,31	66,3 - 94,5	89,09	85,6 - 97,8
>17,836	83,87	66,3 - 91,4	93,55	84,3 - 98,2
>17,846	70,97	52,0 - 85,8	94,09	84,9 - 98,9
>18,383	64,52	45,4 - 80,8	94,74	74,0 - 99,9
>18,944	54,84	36,0 - 72,7	95,06	74,8 - 99,9
>19,110	54,02	35,1 - 70,4	96,77	88,8 - 99,6
>19,166	51,61	33,1 - 69,8	96,77	88,8 - 99,6
>20,295	29,13	15,5 - 33,7	98,39	91,3 - 100,0
>22,344	16,13	5,7 - 28,6	98,39	91,3 - 100,0

Примечание: \* – отмечена диагностическая точка разделения

При концентрации кателицидина LL37 в десневой жидкости 16 пг/мл и выше, стоматолог формирует заключение о высоком риске прогрессивного течения ХГП в динамике беременности с диагностической чувствительностью 87,3% и диагностической специфичностью 89,1% (рисунок 5.8).



**Рисунок 5.8** – ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности прогноза неблагоприятного течения ХГП у беременных по концентрации кателицидина LL37 в десневой жидкости

Площадь под ROC кривой была  $0,841 \pm 0,093$  ( $z=3,674$ ,  $p=0,0002$ ), что свидетельствовало о хорошей прогностической значимости прогноза течения ХГП у беременных по концентрации кателицидина LL37 в десневой жидкости.

Критическим уровнем ИЛ-8 в десневой жидкости, достижение которого свидетельствовало о риске прогрессирующего течения ХГП во время беременности, явилось содержание цитокина на уровне 89 пг/мл (таблица 5.12). При концентрации ИЛ-8 в десневой жидкости 89 пг/мл и выше, стоматолог формирует заключение о высоком риске прогрессивного течения ХГП в динамике беременности с диагностической чувствительностью 81,8% и диагностической специфичностью 75% (рисунок 5.9).

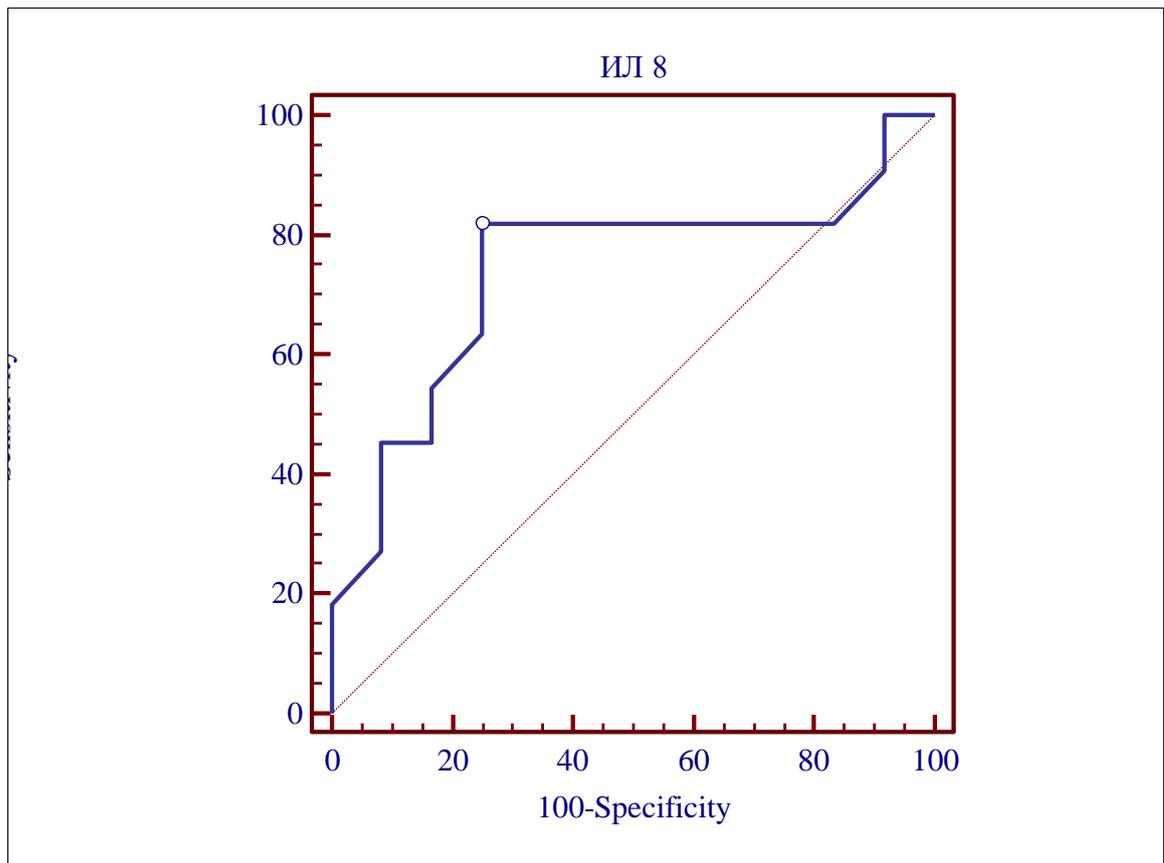
**Таблица 5.12** – Определение порога концентрации ИЛ-8 в десневой жидкости для формирования прогноза неблагоприятного течения ХГП у беременных

Кателицидин ИЛ-8 пг/мл	Диагностическая чувствительность (ДЧ), %	Доверительный интервал ДЧ, %	Диагностическая специфичность (ДС), %	Доверительный интервал ДС, (%)
≥75	100,00	71,5 - 100,0	0,00	0,0 - 26,5
>75	100,00	71,5 - 100,0	8,33	0,2 - 38,5
>77	90,91	58,7 - 99,8	8,33	0,2 - 38,5
>78	81,82	48,2 - 97,7	16,67	2,1 - 48,4
>79	81,82	48,2 - 97,7	33,33	9,9 - 65,1
>80	81,82	48,2 - 97,7	41,67	15,2 - 72,3
>81	81,82	48,2 - 97,7	50,00	21,1 - 78,9
>83	81,82	48,2 - 97,7	58,33	27,7 - 84,8
>84	81,82	48,2 - 97,7	66,67	34,9 - 90,1
>89 *	81,82	48,2 - 97,7	75,00	42,8 - 94,5
>90	72,73	39,0 - 94,0	75,00	42,8 - 94,5
>91	63,64	30,8 - 89,1	75,00	42,8 - 94,5
>92	54,55	23,4 - 83,3	83,33	51,6 - 97,9
>93	45,45	16,7 - 76,6	83,33	51,6 - 97,9

Примечание: \* – отмечена диагностическая точка разделения

Площадь под ROC кривой была  $0,802 \pm 0,073$  ( $z=3,562$ ,  $p=0,003$ ), что свидетельствовало о хорошем качестве прогноза течения ХГП у беременных по концентрации ИЛ-8 в десневой жидкости.

Для создания модели по прогнозу неблагоприятного течения ХГП у беременных от концентрации ИЛ-8 в десневой жидкости на первом этапе ранжировали динамику течения заболевания. Повышение степени тяжести ХГП от легкой к средней в течение беременности ранжировали как 1, при отсутствии изменений степени тяжести ХГП либо при снижении тяжести заболевания проставляли ранг 0.



**Рисунок 5.9** – ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности прогноза неблагоприятного течения ХГП у беременных по концентрации ИЛ-8 в десневой жидкости

Методом логистической регрессии находили математическое выражение, описывающее зависимость между течением ХГП при беременности и концентрацией ИЛ-8 и кателицидина LL37 в десневой жидкости во 2 триместре гестационного периода.

Математическое выражение имело вид:

$$z = \exp(-15,7 + 0,56 * x + 0,075 * y) / (1 + \exp(-15,7 + 0,56 * x + 0,075 * y)),$$

где  $z$  – коэффициент прогноза неблагоприятного течения ХГП при беременности. Изменяется от 0 до 1.

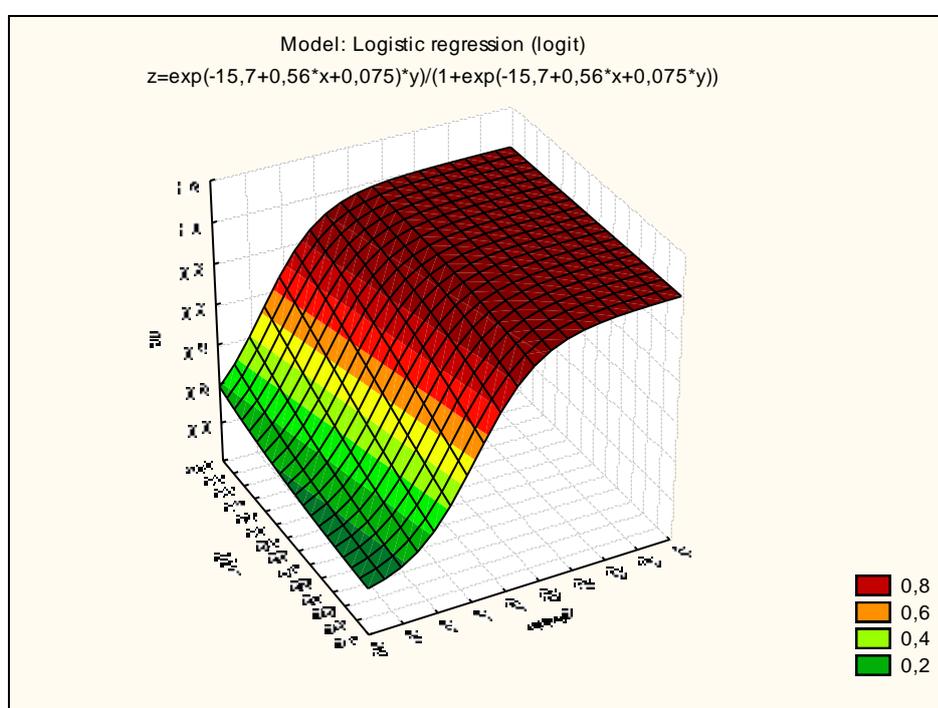
$X$  – концентрация кателицидина LL37 в пг/мл в десневой жидкости,

$Y$  – концентрация ИЛ-8 в пг/мл в десневой жидкости.

Статистическая значимость модели была высокой, поскольку коэффициент  $\chi^2$  имел значение 12,04 при  $p=0,002$ .

Методом ROC анализа было определено критическое значение, при превышении которого формировали вывод о высоком риске прогрессивного течения ХГП. Величина критического уровня была 0,6. При превышении  $z$  – коэффициента значения 0,6, формировали вывод о высоком риске прогрессивного течения ХГП.

Зависимость прогноза неблагоприятного течения ХГП у беременных от концентрации в десневой жидкости кателицидина LL37 и ИЛ-8 иллюстрирована на рисунке 5.10.



**Рисунок 5.10.** Зависимость прогноза неблагоприятного течения ХГП у беременных от концентрации в десневой жидкости кателицидина LL37 и ИЛ-8

Например, если у пациентки А. 24 лет при стоматологическом осмотре во 2 триместре беременности был диагностирован ХГП легкой степени. Для определения прогноза неблагоприятного течения ХГП в десневой жидкости была измерена концентрация кателицидина LL37 и ИЛ-8. Концентрация кателицидина LL37 в десневой жидкости составила 19 пг/мл, а ИЛ-8 95 пг/мл. Подставляем полученные значения медиаторов в математическое выражение и рассчитываем критерий  $z$ :

$$z = \exp((15,7 + (0,56 * 19) + (0,075) * 95)) / (1 + \exp(15,7 + (0,56 * 19) + (0,075) * 95)) = 0,89$$

Поскольку коэффициент  $z$  выше 0,6, то можно говорить о высоком риске повышения тяжести ХГП при беременности, что требует активных лечебных мероприятий по ликвидации воспалительного процесса в пародонте.

У другой пациентки В. 34 лет также при стоматологическом осмотре во 2 триместре беременности был диагностирован ХГП легкой степени. Однако концентрация кателицидина LL37 в десневой жидкости составила 15 пг/мл, а ИЛ-8 83 пг/мл. Подставляем полученные значения медиаторов в математическое выражение и рассчитываем критерий  $z$ :

$$z = \exp((-15,7 + (0,56 * 15) + (0,075) * 83)) / (1 + \exp(15,7 + (0,56 * 15) + (0,075) * 83)) = 0,25$$

Поскольку коэффициент  $z$  ниже 0,6, то риск повышения тяжести ХГП при беременности низкий.

Итак, для прогнозирования развития воспалительного процесса в тканях пародонта у беременных рекомендовано определение кателицидина LL37 и ИЛ-8 в десневой жидкости. При превышении во 2 триместре беременности в десневой жидкости уровня кателицидина LL37 выше 16 пг/мл, а ИЛ-8 выше 89 пг/мл, пациентка относится к группе риска неблагоприятного течения ХГП. Для более точного расчета критерия прогноза неблагоприятного течения ХГП при беременности методом логистической регрессии была рассчитана специальная модель.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С современной точки зрения иммунная система и, в том числе, факторы врожденного иммунитета при развитии воспалительных заболеваний пародонта обеспечивают противомикробную резистентность, определяют скорость течения репаративных процессов, что обеспечивает им ключевое место в патогенезе стоматологических заболеваний (Chen S.J. et al., 2012, Scott D.A. et al., 2012). Врожденная система иммунитета включает большое количество компонентов, но важнейшую роль в ней играют противомикробные пептиды, к которым относятся катионные белки – дефензины и кателицидины (Dale B.A. et al., 2005). Дефензины и кателицидины имеют широкий спектр противомикробной активности, включая грамположительные и грамотрицательные бактерии, вирусы, грибы (Bals R. et al., 2000, 2003) и усиливают продукцию ряда провоспалительных цитокинов - ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИЛ-10 лейкоцитами, миграционную способность нейтрофилов, моноцитов, тучных клеток, привлекая их в очаг воспаления (Chertov O. et al., 2006). Уровень антимикробных пептидов в биологических средах можно рассматривать как маркер активации воспалительного процесса (Nosokawa I. et al., 2006).

Физиологическая перестройка иммунной системы беременной, необходимая для сохранения и развития плода, заключается в ограничении ее клеточно-опосредованного иммунитета против чужеродных антигенов плода (Сухих Г.Т. с соавт., 2005), а сохраняющийся на прежнем уровне гуморальный иммунитет становится преобладающей формой иммунного реагирования (Chen S.J. et al., 2012). В этой связи на локальном уровне (фетоплацентарные ткани беременных, трофобласт) образуются цитокины, подавляющие цитотоксические клеточные реакции и способствующие синтезу антител - ИЛ 4, 5, 10, ТФР $\beta$  (Gomez-Lopez N. et al., 2013; Авруцкая В.В., 2010). Как изменяется активность антимикробных пептидов в биологических средах ротовой полости на фоне ХГП легкой и средней

степени тяжести при депрессии клеточно-опосредованного адаптивного иммунитета? Не отводится ли антимикробным пептидам различных сред ротовой полости в организме беременных заместительная роль, компенсирующая функциональную клеточную недостаточность иммунного ответа киллеров против бактериальной инфекции? На эти вопросы можно ответить при проведении сравнительного анализа антимикробного и цитокинового профиля ротовой и десневой жидкости у беременных без стоматологической патологии и осложнений гестационного периода по сравнению со здоровыми донорами на первом этапе и при стоматологической патологии, на втором этапе исследования.

Целью работы явилась клинико-диагностическая и патогенетическая оценка значимости изменений антимикробных белковых и цитокиновых факторов биологических жидкостей полости рта при развитии и течении ХГП у беременных.

Общий дизайн диссертационной работы представлял собой рандомизируемое контролируемое клиническое проспективное сравнительное исследование.

По ходу реализации исследования были сформированы клинические группы: основная группа - 63 беременные с ХГП легкой и средней степени тяжести без гестационных, акушерских и соматических осложнений беременности; контрольная группа - 31 беременная с отсутствием стоматологической патологии и физиологическим течением беременности; группа здоровых доноров - 32 небеременные женщины в возрасте от 18 до 35 лет без стоматологической патологии.

У пациенток основной и контрольной групп исходно в 1 триместр (8-12 недель), а также во 2 (13-27 недель) и 3 (28-40 недель) триместры беременности характеризовали стоматологический статус, отбирали образцы ротовой и десневой жидкости с последующим центрифугированием и хранением полученных супернатантов. В ротовой и десневой жидкости последовательно в 1, 2 и 3 триместры беременности у пациенток двух

изучаемых групп определяли концентрацию антимикробных пептидов  $\alpha$ -дефензинов 1-3 и кателицидина LL37, а также цитокинов ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО- $\alpha$ . Учитывая особенности течения ХГП у беременных, а также антимикробный и цитокиновый профиль ротовой и десневой жидкости, разрабатывали модель прогноза прогрессивного течения ХГП с учетом защитных иммунных механизмов полости рта.

На первом этапе исследования антимикробный и цитокиновый профиль ротовой и десневой жидкости оценивали у беременных при физиологическом течении беременности без стоматологической патологии. При анализе антимикробного статуса полости рта у беременных пациенток было установлено, что достоверное повышение концентрации  $\alpha$ -дефензинов 1-3 по сравнению со здоровыми небеременными пациентками имело место только в десневой жидкости в 3 триместре. Увеличение содержания  $\alpha$ -дефензинов способствовало усиленной секреции ИЛ-8, привлекающего в очаг воспаления нейтрофилы, которые уничтожали микробные патогены путем фагоцитоза и высвобождения продуктов окислительного взрыва и других антимикробных факторов (в частности,  $\alpha$ -дефензинов), которые способны вызывать повреждение не только микробных, но и эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта (Zheng Y. et al., 2007). Этим можно объяснить тот факт, что при физиологической беременности отсутствует увеличение содержания  $\alpha$ -дефензинов, а в десневой жидкости оно наблюдается только к 3 триместру. Следовательно,  $\alpha$ -дефензины 1-3 в ротовой жидкости у беременных пациенток без стоматологической и акушерской патологии ограниченно участвовали в мукозальном иммунитете, а их активация наблюдается только в десневой жидкости в конце беременности.

Другой антимикробный полипептид кателицидин LL-37 имел более значимую роль в мукозальном иммунитете. В динамике гестационного периода концентрация кателицидина LL37 в ротовой жидкости повышалась

к 3 триместру. Достоверное различие между уровнем изучаемого антимикробного полипептида у пациенток контрольной группы сложилось в 3 триместре по сравнению с 1 триместром (на 34,3%) ( $p < 0,05$ ). В десневой жидкости прирост концентрации кателицидина LL37 во 2 и 3 триместрах по сравнению с 1 триместром был более существенным и составил, соответственно, 41,8% ( $p < 0,05$ ) и 118% ( $p < 0,05$ ). По-видимому, неокислительные механизмы кателицидина LL37 при нормальном течении беременности и отсутствии стоматологических заболеваний являются более предпочтительными, чем более агрессивный окислительный механизм уничтожения микроорганизмов посредством  $\alpha$ -дефензинов 1-3. Неокислительные механизмы кателицидина LL37 в полости рта связаны с секрецией антибактериального вещества лизоцима, катепсина G, эластазы, сериновых протеиназ (Chertov O. et al., 2006).

Учитывая, что в десневой жидкости антимикробные пептиды в большей мере имеют лейкоцитарное происхождение, а в ротовой жидкости в основном секретируются эпителиальными клетками, то при беременности, по-видимому, антимикробные пептиды обеспечивают активацию мукозального иммунитета, особенно в 3 триместре, за счет дегрануляции полиморфно-ядерных лейкоцитов.

Динамика цитокинового профиля ротовой и десневой жидкости при беременности имела свои особенности. В организме беременной ввиду специфического иммунного ответа на чужеродные антигены плода, ограничивался клеточно-опосредованный иммунный ответ. В полости рта это проявлялось снижением концентрации цитокинов Th1-типа ИЛ-18 и ФНО- $\alpha$  в ротовой и десневой жидкости. Перевес гуморальной формы ответа над клеточными механизмами на уровне полости рта у беременных контрольной группы проявлялся повышением в биологических жидкостях цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10. Неоднозначную роль во время беременности играл ИЛ-8. Его продукция с течением беременности повышалась, в основном медиатор накапливался в десневой жидкости, что можно связать с его

протективным действием, обеспечивающим ангиогенез. Кроме того, при физиологическом течении беременности ИЛ-8 активно продуцировался на всем ее протяжении, что связано с активацией факторов врожденного иммунитета, прежде всего,  $\alpha$ -дефензинов 1-3.

Итак, ограничение клеточного адаптивного иммунитета при беременности в полости рта компенсаторно сопровождалось активацией врожденного антимикробного иммунитета, в основном за счет реализации защитных механизмов кателицидина LL37 и частично  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в 3 триместре.

На втором этапе работы антимикробный и цитокиновый профиль ротовой и десневой жидкости оценивали в основной группе у беременных с ХГП легкой и средней степени тяжести. Число женщин с легкой и средней степенью тяжести ХГП в 1 триместре составило 71,4% и 28,6% ( $p < 0,05$ ), во 2 триместре 46% и 54% ( $p > 0,05$ ), а в 3 триместре 41,3% и 58,7% ( $p > 0,05$ ). В основной группе у трети больных (30,2%) ХГП протекал с ухудшением пародонтологического статуса от легкой до средней степени тяжести. По срокам утяжеление патологии происходило от 1 ко 2 триместру.

При изучении антимикробного врожденного иммунитета у больных ХГП легкой и средней степени тяжести выявлено, что в ротовой жидкости содержание  $\alpha$ -дефензина 1-3 повышалось в основном ко 2 триместру, а в десневой жидкости – к 3 триместру беременности. Различие концентрации  $\alpha$ -дефензинов 1-3 у пациенток основной и контрольной групп формировалось в большей мере для десневой жидкости по сравнению с ротовой жидкостью. Направленность изменений  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в ротовой и десневой жидкости в течение гестационного периода была одинаковой. Прирост содержания  $\alpha$ -дефензина 1-3 в ротовой и десневой жидкостях у пациенток с ХГП легкой и средней степени тяжести, очевидно, был обусловлен тем обстоятельством, что с повышением площади и интенсивности воспаления тканей пародонта за счет усиленного хемотаксиса нейтрофилов к

воспалительному очагу и высвобождения из лейкоцитов провоспалительных факторов происходило высвобождение антимикробного пептида  $\alpha$ -дефензина 1-3. При повышении концентрации  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в биологической среде до определенного предела его дальнейшая активация путем реализации механизма обратной связи замедляется, истощаются резервы ферментов протеолитического каскада (Mikkil F. et al., 2005), что имело место к 3 триместру. На начальном этапе высвобождения дефензины секретируются в виде препептидов и путем протеолитического каскада воздействия ферментов последовательно активируются (Mikkil F. et al., 2005). У пациенток основной группы этот момент в слюнной жидкости по сравнению с ротовой жидкостью наступал позже – к 3 триместру беременности. Данное обстоятельство имело высокое патофизиологическое значение. Последовательное усиление секреции  $\alpha$ -дефензинов 1-3 без ограничений может привести к повреждению эпителия полости рта за счет индукции высвобождения ИЛ-8 и нейтрофил-активирующего белка-78. Прогрессирование этого процесса приводило к углублению эрозий и расширению язв на слизистой оболочке и подавлению процессов репарации (Van Wetering S. et al., 2005). Поэтому снижение темпов прироста секреции  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в ротовой жидкости у пациенток с ХГП легкой и средней степени тяжести, имело защитное значение.

Антимикробный пептид LL37 обладает антибактериальными свойствами, но при этом может повышаться в биологических средах при стрессе, повреждениях клеток, способствуя репаративным процессам (Пинегин Б.В., 2012, Быков И.М. с соавт., 2018). При ХГП, когда присутствует воспалительный и деструктивный механизм, повышение кателицидина LL37 имело физиологическую значимость: у беременных на 1 и, особенно, на 2 триместре (на 179,1%) беременности концентрация кателицидина LL37 в ротовой жидкости была выше по сравнению с контрольной группой, тогда как в 3 триместре наблюдалось его

прогрессивное снижение. Снижение кателицидина LL37 в ротовой жидкости у пациенток основной группы в 3 триместре беременности можно объяснить следующим обстоятельством. Кателицидин LL37 синтезируется в повышенных количествах при различных повреждениях слизистой оболочки полости рта. При повреждениях из эпителиальных клеток слизистой могут освобождаться аутоДНК/РНК, которые, соединяясь с LL-37, индуцируют неадекватно выраженную воспалительную реакцию, то есть запускают аутоиммунное воспаление. В связи с этим, мощный прирост кателицидина с освобождением аутоДНК/РНК из поврежденных эпителиальных клеток – это патогенетическая основа для аутоиммунного воспаления.

Интерес представляют полученные данные о значительном возрастании кателицидина LL37 в десневой, а не в ротовой жидкости у беременных при ХГП легкой и средней степени тяжести. В организме человека регулятором кателицидина LL37 является аполипопротеин А-1, подавляющий его цитотоксическую и антибактериальную активность и при беременности концентрация аполипопротеина А1 в крови повышается (Wang Y. et al., 1998). В этой связи становится понятным, почему у здоровых беременных контрольной группы при отсутствии повреждений слизистой оболочки полости рта не выявлено снижение кателицидина LL37 в ротовой жидкости.

В биологических средах полости рта у пациенток основной группы наиболее выраженные изменения по сравнению со здоровыми беременными касались цитокинов, стимулирующих гуморальный иммунитет. Так, в ротовой жидкости при ХГП легкой и средней степени тяжести по сравнению с контрольной группой прирост ИЛ-4 был выражен в большей мере, что привело к более высокой концентрации этого цитокина в ротовой жидкости во всех триместрах: в 1-й – на 58% ( $p < 0,05$ ), во 2-й – на 62% ( $p < 0,05$ ) и в 3 триместр – на 73% ( $p < 0,05$ ). В десневой жидкости статистически значимый прирост ИЛ-4 у пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой имел место только во 2 триместре: на 20% ( $p < 0,05$ ). В ротовой

жидкости у беременных при ХГП легкой и средней степени тяжести противовоспалительный эффект ИЛ-4 был реализован с большей амплитудой по сравнению с десневой жидкостью. Повышение ИЛ-4 как фактора гуморального иммунитета в биологических жидкостях при воспалительных заболеваниях на фоне беременности является благоприятным явлением. Такая динамика цитокина обеспечивала противовоспалительный эффект, но не стимулировала клеточно-опосредованный иммунитет.

Основной прирост ИЛ-8 у больных основной группы отмечался в десневой жидкости. В ротовой жидкости динамика ИЛ-8 в основной группе практически повторяла его изменение в течение гестационного периода в контрольной группе. ИЛ-8 у пациенток основной группы повышался в средах ротовой полости, ранее, чем ИЛ-4.

Итак, если ИЛ-4 у беременных при ХГП легкой и средней степени тяжести развивал противовоспалительный эффект в ротовой жидкости, то ИЛ-8 – в десневой жидкости. Вероятно, одним из механизмов, повышающих уровень ИЛ-8 в десневой жидкости при воспалительных заболеваниях пародонта, был прирост  $\alpha$ -дефензинов 1-3.

Спектром биологического действия интерлейкина-10, как и интерлейкина-4, является активация гуморального иммунитета (Figuro E. et al., 2010). У пациенток основной группы прирост ИЛ-10 как в ротовой, так и в десневой жидкости был более продуктивным по сравнению с контрольной группой. Содержание ИЛ-10 в двух изучаемых биологических жидкостях, начиная с 1 триместра, было статистически значимо выше в основной группе по сравнению с контрольной группой.

Поскольку ИЛ-18 стимулирует образование цитокинов Th1–типа (интерферона- $\gamma$  и тумор-некротизирующего фактора), то его снижение в течение беременности направлено на ограничение накопления токсичных веществ для плода (Kashiwamura S. et al., 2002). Однако, у пациенток основной группы в биологических жидкостях ротовой полости изменение концентрации ИЛ-18 носило иной характер. Если во 2 триместре по

сравнению с предыдущим этапом у пациенток основной группы ИЛ-18 в биологических средах не повышался, то в 3 триместре произошел статистически значимый прирост изучаемого цитокина. Причем, в десневой жидкости концентрация ИЛ-18 повышалась в большей мере, чем в ротовой жидкости.

ФНО- $\alpha$ , как и ИЛ-18, относится к цитокинам Th1–типа, повышение которых в биологических жидкостях для беременных является нежелательным. Во все периоды беременности уровень ФНО- $\alpha$  в ротовой и десневой жидкости был выше в основной группе по сравнению с контрольной группой. Особенно выраженным это различие было в десневой жидкости в 3 триместре.

Итак, повышение ИЛ-18 и ФНО- $\alpha$  в биологических средах полости рта у пациенток при ХГП легкой и средней степени тяжести было направлено на ограничение воспалительных процессов пародонта. Однако, ввиду стимуляции секреции медиаторов Th1–типа, это факт для беременности имел неблагоприятное значение, поскольку способствовал развитию Т-клеточного иммунного ответа. Активное лечение ХГП у беременных должно иметь направленность не только ограничения токсического влияния хронических очагов инфекции на организм матери и плода, но и на ограничение секреции цитокинов, активирующих Т-клеточный иммунный ответ

Сравнительный анализ антимикробного и цитокинового профиля ротовой и десневой жидкости у беременных с легкой и средней степенью тяжести хронического генерализованного пародонтита позволило установить, как заболевание влияло на защитные иммунные механизмы полости рта. У пациенток основной группы среди изученных АМП кателицидин LL-37 в десневой жидкости, начиная со 2 триместра, с большей диагностической значимостью был сопряжен с тяжестью воспалительных изменений. Во 2 триместре у пациенток основной группы в двух изучаемых биологических жидкостях уровень кателицидина LL 37 возрастал по

сравнению с контрольной группой. Причем, при средней степени тяжести по сравнению с легкой степенью тяжести ХГП концентрация кателицидина LL37 в ротовой жидкости была выше на 82,9% ( $p < 0,05$ ), а в десневой жидкости – на 62,8% ( $p < 0,05$ ).

Все изучаемые цитокины – ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18 и ФНО- $\alpha$  повышались при утяжелении ХГП, а также в сравнении с контрольной группой. Однако, этап гестационного периода, на котором формировалось различие между уровнем цитокинов в биологических средах в зависимости от тяжести заболевания, был различным. Различия во все три триместра беременности между средней и легкой степенью тяжести ХГП в ротовой и десневой жидкости формировались для ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ . Повышение содержания ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  в биологических жидкостях полости рта при ХГП формировало неблагоприятный для беременности Th1 тип иммунного ответа. Поскольку повышение степени тяжести ХГП у беременных сопровождалось изменением антимикробного и цитокинового профиля ротовой и десневой жидкости, то величины данных маркеров активности мукозального иммунитета могут иметь прогностическое значение для определения риска прогрессивного течения ХГП на ранних сроках беременности.

Итак, для прогнозирования течения ХГП у беременных во 2 триместр рекомендовано определение кателицидина LL37 и ИЛ-8 в десневой жидкости. При превышении во 2 триместре беременности в десневой жидкости уровня кателицидина LL37 выше 16 пг/мл (с диагностической чувствительностью 87,3% и диагностической специфичностью 89,1%), а ИЛ-8 выше 89 пг/мл (с диагностической чувствительностью 81,8% и диагностической специфичностью 75%), пациентка относится к группе риска неблагоприятного течения ХГП. Для более точного расчета критерия прогноза неблагоприятного течения ХГП при беременности можно использовать математическое выражение, разработанное с помощью метода логистической регрессии. Статистическая значимость математической

модели была высокой, поскольку коэффициент  $\chi^2$  имел значение 12,04 при  $p=0,002$ .

Анализируя полученные результаты исследования в целом, следует заключить, что изучение локального содержания (в ротовой и десневой жидкости) антимикробных пептидов и цитокинов у беременных с ХГП имеет большое практическое значение, как высокоинформативное и малоинвазивное лабораторное исследование. В частности, определение содержания кателицидина LL37 и ИЛ-8 в десневой жидкости у беременных при ХГП легкой и средней степени тяжести может служить прогностическим фактором риска неблагоприятного течения патологии пародонта и позволяет оценить интенсивность его поражения.

## ВЫВОДЫ

1. Отсутствие стоматологических заболеваний у женщин во 2-м и 3-м триместре физиологической беременности ассоциировано с высоким уровнем  $\alpha$ -дефензинов (1-3) и кателицидина LL37 в десневой жидкости по сравнению с ротовой жидкостью и по сравнению со здоровыми донорами, а к 3 триместру гестации в биологических жидкостях полости рта накапливаются цитокины (ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10) гуморального иммунитета наряду со снижением содержания интерлейкинов (ИЛ-18 и ФНО- $\alpha$ ), активирующих клеточно-опосредованные иммунные реакции.

2. Отягощение беременности воспалительным заболеванием пародонта (ХГП) в динамике гестационного процесса характеризуется усилением степени тяжести заболевания, ухудшением гигиенического состояния полости рта, и повышением пародонтальных индексов к 3 триместру. Число женщин с легкой и средней степенью тяжести ХГП в 1 триместре составляет 71,4% и 28,6% ( $p < 0,05$ ), во 2 триместре 46% и 54% ( $p > 0,05$ ), а в 3 триместре 41,3% и 58,7% ( $p > 0,05$ ). В 30,2% ХГП протекает с ухудшением пародонтологического статуса от легкой до средней степени тяжести.

3. У беременных, страдающих ХГП легкой и средней степени тяжести, отмечено усиление антимикробной защиты ротовой полости усиливается за счет значительного повышения концентрации кателицидина LL37 и  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в десневой жидкости, что сопровождается повышением содержания в ротовой и десневой жидкости как противо-, так и провоспалительных цитокинов, имеющих неблагоприятное цитотоксическое действие на плод.

4. У беременных кателицидин LL-37 в десневой жидкости, начиная со 2 триметра, с наибольшей диагностической значимостью был сопряжен с тяжестью воспалительных изменений. При утяжелении степени тяжести ХГП

(от легкой к средней) концентрация ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18 и ФНО- $\alpha$  в ротовой и десневой жидкости повышается. Наиболее выраженные различия во все три триместра беременности между легкой и средней степенью тяжести ХГП в ротовой и десневой жидкости характерны для ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ .

5. У беременных с ХГП легкой и средней степени тяжести при превышении во 2 триместре в десневой жидкости уровня кателицидина LL37 выше 16 пг/мл (с диагностической чувствительностью 87,3% и диагностической специфичностью 89,1%), а также ИЛ-8 выше 89 пг/мл (с диагностической чувствительностью 81,8% и диагностической специфичностью 75%) пациентка относится к группе риска неблагоприятного течения ХГП.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У беременных для оценки течения ХГП во 2 триместре в десневой жидкости рекомендуется определить концентрацию кателицидина LL37 и ИЛ-8.

2. В группу повышенного риска прогрессивного течения ХГП следует отнести беременных, у которых в десневой жидкости кателицидина LL37 повышается более 16 пг/мл, а ИЛ-8 - более 89 пг/мл.

3. Для расчета индивидуального риска прогрессивного течения ХГП у беременных рекомендуется использовать разработанную математическую модель:

$$z = \exp(-15,7 + 0,56 * x + 0,075 * y) / (1 + \exp(-15,7 + 0,56 * x + 0,075 * y)),$$

где  $z$  – коэффициент прогноза неблагоприятного течения ХГП при беременности,

$X$  – концентрация кателицидина LL37 в пг/мл в десневой жидкости,

$Y$  – концентрация ИЛ-8 в пг/мл в десневой жидкости.

Если  $z \geq 0,6$ , то формируется вывод о высоком риске прогрессивного течения ХГП.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АМП - антимикробные пептиды

ВЗП - воспалительные заболевания пародонта

ДЖ - десневая жидкость

ЖДА - железодефицитная анемия

ИГ - индекс гингивита

ИФН – интерферон

МIP-1 $\alpha$  – макрофагальный белок воспаления 1 $\alpha$  (macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ )

ММР - матриксные металлопротеиназы

МСР-1 - моноцитарный хемотаксический протеин-1 (monocyte chemotactic protein-1)

НК – нормальные киллеры

ПИ - пародонтальный индекс

РЖ – ротовая жидкость

РМА - папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

ФНО – фактор некроза опухоли

ХГП – хронический генерализованный пародонтит

AUC - площадь под ROC – кривой (Area Under Curve)

*C. albicans* – *Candida albicans*

*C. rectus* - *Campylobacter rectus*

CAL – величина зубодесневого прикрепления (clinical attachment level)

CD- лимфоцит – маркер дифференциации лимфоцитов  
(Cluster of Differentiation)

CRITN - пародонтальный индекс ВОЗ

Cut-off - дифференциальная точка разделения

*F. nucleatum* – *Fusobacterium nucleatum*

GM-CSF - гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

hBD -  $\beta$ -дефензины человека

HD – дефензины человека (Human Defensin)

HNP - пептиды нейтрофилов человека (human neutrophil peptides)

Hsts – гистатины

*P. gingivalis* - Porphyromonas gingivalis

*P. nigrescens* - Prevotella nigrescens

PGE2 - простагландины E2

PMN - полиморфно-ядерные нейтрофилы

ROC анализ - Receiver Operator Characteristic curve

*T. forsythia* - Tannerella forsythia

TGF- $\beta$ 1 - трансформирующий ростовой фактор (transforming growth factors).

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авруцкая, В.В. Динамика продукции интерлейкинов у женщин с осложненным течением беременности : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. В. Авруцкая ; ФГУ РНИИАП. – Москва, 2010. – 42 с.
2. Базилян, Э.А., Исследование гуморального иммунитета слюны больных хронической обструктивной болезнью легких / Э.А. Базилян, Г.И. Лукина, Р.И. Стрюк, Л.Р. Гасанова // Cathedra . – 2016. – № 55. – С. 26-29.
3. Барер, Г.М. Десневая жидкость: состав и свойства / Г.М. Барер, В.В. Кочержинский, Э.С. Халитова // Стоматология. – 1986. – № 4. – С. 86 – 90.
4. Барер, Г.М. Использование параметров десневой жидкости в клинике болезней пародонта: метод. рекомендации / Г.М. Барер, В.В. Кочержинский, Э.С. Халитова // М.: Изд-во МГМСУ. – 1989. – 33 с.
5. Белокриницкая, Т.Е. Перинатальные осложнения: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика / Т.Е. Белокриницкая // Чита: Поиск. – 1999. – 112 с.
6. Белокриницкая, Т.Е. Состояния защитных систем и их коррекция при эндометритах после родов и кесарева сечения / Т.Е. Белокриницкая, Ю.А. Витковский // Чита: Поиск. – 1999. – 103 с.
7. Борисенко, А.В. Уровень цитокинов у беременных с железодефицитной анемией и генерализованным пародонтитом / А.В. Борисенко, Н.Г. Бычкова, Т.А. Тимохина, М.И. Лисяный, В.А. Тимохина // Современная стоматология. – № 4(58). – 2011. – С. 28.
8. Будихина, А.С. Дефензины – многофункциональные катионные пептиды человека / А.С. Будихина, Б.В. Пинегин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 2. – С. 31 – 40.
9. Быков, В.А. Функциональная морфология эпителиального барьера слизистой оболочки полости рта / В.А. Быков // Стоматология. – 2003. – № 3. – С. 12 – 17.

10. 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.

11. Быков, И.М. Биохимия ротовой жидкости / И.М. Быков, Е.Е. Брещенко, Н.И. Быкова // Краснодар: Качество. – 2018. – 136 с.

12. Вавилова, Т.П. Использование показателей смешанной слюны в оценке состояния тканей пародонта / Т.П. Вавилова, Л.Н. Штрунова, С.В. Шишкин, В.С. Шишкин // Российская стоматология. – 2010. – № 1. – С. 10 – 13.

13. Галактионов, В.Г. Иммунология / В.Г. Галактионов // М.: Изд-во МГУ. – 1998. – 18 с.

14. 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.

15. 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.

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

17. Гришаева, Н.В. Гуморальные факторы защиты ротовой полости при кандидозе беременных / Н.В. Гришаева, Е.Н. Иванова, В.Ю. Гришаев, Ю.А. Витковский // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. – С. 102.

18. Данилина, Т.Ф. Влияние железодефицитной анемии на состояние полости рта беременных женщин / Т.Ф. Данилина, Л. Н. Денисенко, Л.В.

Ткаченко, А.Ф. Касибина // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2007. – № 1. – С. 45 – 51.

19. 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.

20. Дубровская, М.В. Факторы риска при формировании заболеваний пародонта у беременных / М.В. Дубровская, О.В. Еремин, Е.А. Савина, Ю.Ю. Иващенко, А.М. Минасян // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2013. – Т. 9. – № 3. – С. 383 – 386.

21. Ерокина, Н.Л. Профиль цитокинов в содержимом пародонтальных карманов у больных с переломами нижней челюсти при пародонтите / Н.Л. Ерокина, А.В. Лепилин, Н.Б. Захарова // Клин. лаб. диагностика. – 2011. – № 9. – С. 6 – 7.

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

23. Кокряков, В.Н. Очерки о врожденном иммунитете / В.Н. Кокряков // СПб.: Наука. – 2006. – 261 с.

24. Кокряков, В.Н. Современная концепция об антимикробных пептидах как молекулярных факторах иммунитета / В.Н. Кокряков, Г.М. Алешина, О.В. Шамова, Д.С. Орлов, Ю.В. Андреева // Мед. акад. журн. – 2010. – Т. 10. – № 4. – С. 149 – 160.

25. Колесникова Е.В., Ханферьян Р.А., Куценко И.И., Колесникова Н.В., Кравцова Е.И., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В. Особенности врожденного иммунитета у беременных с различными вариантами течения хронической ФПН // Российский иммунологический журнал. - 2012. – Т.6(14). - №2(1). – С.77-78.

26. 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.

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

28. Колесникова Н.В., Ханферьян Р.А., Куценко И.И., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Колесникова Е.В. Профили функционирования врожденного иммунитета у беременных с хронической фетоплацентарной недостаточностью // Материалы 9-й Международной научно-практической конф. «Со-временные возможности науки – 2013», ч.53. – Прага, 2013. – С.3-4.

29. Косенко И.Б. Стоматологическая заболеваемость беременных: результаты социологического исследования и медицинского осмотра.// - Вестник медицинского стоматологического института. - 2011. - №2. – С.6-8.

30. Крихели, Н.И. 2. Минеральный состав смешанной слюны у пациентов с флюорозом зубов / Н.И. Крихели, Е.И. Карамышева, Г.И. Лукина, Л.В. Дубова // Стоматология. – 2017. – Т. 96. – № 6. – С. 26-29.

31. Лапина, Н.В. Ортопедическое лечение больных с заболеваниями пародонта / Н.В. Лапина, Л.А. Скорикова // Современная ортопедическая стоматология. – 2011. – № 15. – С. 90-92.

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

33. Лепилин, А.В. Факторы риска и критерии диагностики воспалительных заболеваний пародонта у беременных / А.В. Лепилин, М.В. Дубровская // Медицинская наука и образование Урала. – 2010. – Т. 11. – № 2. – С. 20 – 23.

34. 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.

35. Мамедова, Л.А. Влияние нарушения окклюзии на этиологию возникновения заболеваний пародонта / Л.А. Мамедова, О.И. Ефимович // Пародонтология. – 2016. – Т. 21. – № 2(79). – С. 35–38.

36. Мамедова, Л.А. Применение методов функциональной диагностики при лечении заболеваний пародонта / Л.А. Мамедова, О.И. Ефимович // Медицинский алфавит. – 2016а. – Т. 2. – № 9 (272). – С. 25–35.

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

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

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

40. Михальченко, В.Ф. Эффективность медикаментозных лечебнопрофилактических комплексов при лечении больных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести / В.Ф. Михальченко, А.Т. Яковлев, М.С. Патрушева // Пародонтология. – 2013. – Т. 18. – № 4 (69). – С. 68 – 72.

41. Михальченко, В.Ф. Показатели местного иммунитета при гальванозе полости рта / В.Ф. Михальченко, А.В. Жидовинов, Л.Н. Денисенко, С.Г. Головченко, С.В. Матвеев // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-2. – С. 303-306.

42. Мишутина А.В. Комплексный подход к прогнозированию очень ранних преждевременных родов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 2004. – 24 с.

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

44. 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.

45. 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.

46. 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.

47. Островская, Л.Ю. Клинико–диагностические критерии и оценка эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки: дис. ... д–ра мед. наук / Л.Ю. Островская // Волгоград. – 2008. – 300 с.

48. 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.

49. 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.

50. Петрова, Т.Г. Соотношение патоморфологических изменений ткани пародонта с уровнем про– и противовоспалительных цитокинов ротовой жидкости при хроническом генерализованном пародонтите / Т.Г. Петрова,

Д.Д. Цырендоржиев, А.А. Ильин и др. // Институт стоматологии. – 2007. – № 1(34). – С. 98 – 99.

51. Почкайло, А.С. Состояние костной ткани у детей с хроническими аллергическими болезнями / А.С. Почкайло, В.Ф. Жерносек // Вопросы практической педиатрии. – 2009. – № 1. – С. 18 – 22.

52. Прилуцкий, А.С. Метод исследования, содержание ФНО-а и ИЛ-8 в слюне пациентов, резистентных к пародонтальной патологии / А.С. Прилуцкий, И.В. Чайковская, Э.А. Майлян // Лабораторная диагностика. – 2006. – № 2. – С. 37 – 39.

53. Проходная В.А. Персонализация диагностики, мониторинга и профилактики стоматологических заболеваний у беременных женщин // Автореферат дисс... д.м.н. Краснодар. 2015. -42 с.

54. Проходная В.А., Т.В. Гайворонская, С.Ю. Максюков, С.О. Сурменева, А.С. Ломова, Е.Х. Чибичян Современные особенности динамики распространенности и течения кариеса зубов среди беременных женщин, повышение эффективности профилактических мероприятий // Российский стоматологический журнал.- 2015а.-Т.19. -№2. –С.30-33.

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

56. 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.

57. 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.

58. 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. –2018. –№ 1 (59). –С. 43-46.

59. 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.

60. Савченко, Т.Н. Микробиологические и иммунологические особенности биотопов слизистых оболочек генитального и пищеварительного трактов при невынашивании беременности в 1 триместре / Т.Н. Савченко, Е.А. Воропаева, Л.О. Протопопова, А.З. Хашукоева // Российский медицинский журнал. – № 4. – 2008. – С. 27 – 30.

61. Скорикова, Л.А. Комплексное ортопедическое лечение больных с заболеваниями пародонта / Л.А. Скорикова, Н.В. Лапина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 6 (129). –С. 154-157.

62. Соловьева, А.С. Характеристика местного иммунитета на поверхности небных миндалин у беременных с герпес–вирусной инфекцией / А.С. Соловьева, М.Т. Луценко // Дальневост. мед. журн. – 2007. – № 3. – С. 22 – 23.

63. Сотникова Н.Ю. Продукция цитокинов децидуальными макрофагами при физиологической беременности и синдроме задержки внутриутробного развития плода / Н. Ю. Сотникова // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 16-20.

64. Сотникова Н.Ю. Иммунологическая загадка беременности. – Иваново: Издательство МИК. - 2006. – 276 с.

65. Сухих Г. Т. Иммунные механизмы в физиологии и патологии беременности / Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько // Иммунология. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 103-108.

66. Тимохина, Т.А Роль цитокинов в течении генерализированного пародонтита у беременных / Т.А. Тимохина, О.В. Линовицкая, В.А. Тимохина // Український науково–медичний молодіжний журнал. – 2016. – № 3(96). – С. 57.

67. Толмачева, С.М. Стоматологические заболевания в период беременности и их профилактика / С.М. Толмачева, Л.М. Лукиных // М: Мед. книга. – 2005. – 152 с.

68. Усова А. В. Оценка основных показателей цитокинового профиля у женщин с угрозой прерывания беременности и на фоне ее лечения: автореф. ... дис. канд. мед. наук / А. В. Усова. – Омск, 2010. – 25 с.

69. Храмцова, С.Н. Роль цитокинов и гормонов в формировании костной ткани / С.Н. Храмцова, Л.А. Щеплягина // Рос. педиатр. журн. – 2005. – № 5. – С. 25 – 29.

70. Чистякова Г.Н. Оценка цитокинового профиля при физиологической и патологически протекающей беременности / Г. Н. Чистякова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 3-8.

71. 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.

72. Цымбалов О.В. Хирургическое лечение воспалительно-деструктивных форм пародонтита / О.В. Цымбалов, В.Л. Попков, Л.В. Попкова // Учебно-метод. пособие. –2011. – 270 с.

73. Цымбалов О.В. Оптимизация хирургического лечения хронического генерализованного пародонтита (методические рекомендации) / О.В. Цымбалов, М.И. Кузьмин // –2012. – 44с.

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

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

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

77. Якушенко, Е.В. Интерлейкин–18 и его роль в иммунном ответе / Е.В. Якушенко, Ю.А. Лопатникова, С.В. Сенников // Медицинская Иммунология. – 2005. – Т. 7. – № 4 – С. 355 – 364.

78. Ямщикова, Е.В. Биологическая активность обогащенных пролином защитных пептидов системы врожденного иммунитета / Е.В. Ямщикова, Д.С. Орлов, Н.И. Колодкин, М.С. Жаркова и др. // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 11. – № 1. – С. 36 – 39.

79. Aarbiou, J. Neutrophil defensins enhance lung epithelial wound closure and mucin gene expression in vitro / J. Aarbiou, R. Verhoosel, S. van Wetering, W. de Boer et al. // Am. J. Respir. cell mol. biol. – 2004. – Vol. 30(2). – P. 193 – 201.

80. Abiko, Y. Role of  $\beta$ -defensins in oral epithelial health and disease / Y. Abiko, M. Saitoh, M. Nishimura, M. Yamazaki, D. Sawamura, T. Kaku // Medical molecular morphology. – 2007. – Vol. 40(4). – P. 79 – 84.

81. Allaker, R.P. Adrenomedullin and mucosal defense: Interaction between host and microorganism / R.P. Allaker, S. Kapas // Regul. Peptides. – 2003. – Vol. 112. – P. 147 – 152.

82. Allaker, R.P. Mechanisms of adrenomedullin antimicrobial action / R.P. Allaker, P.W. Grosvenor, D.C. Mc Anerney, B.E. Sheehan, B.H. Srikanta, K. Pell, S. Kapas // Peptides. – 2006. – Vol. 27. – P. 661 – 665.

83. Arafat, A.H. Periodontal status during pregnancy / A.H. Arafat // J. Periodontol. – 1974. – Vol. 45. – P. 641 – 643.

84. Armitage, G.C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions / G.C. Armitage // Ann. periodontol. – 1999. – Vol. 4. – P. 1 – 6.

85. Bachrach, G. Salivary LL-37 secretion in individuals with down syndrome is normal / G. Bachrach, G. Chaushu, M. Zigmond et al. // *Journal of dental research*. – 2006. – Vol. 85. – N.10. – P. 933 – 936.
86. Bals R, Wilson JM. Cathelicidins – A family of multifunctional antimicrobial peptides. // *Cell Mol Life Sci*. – 2003. – Vol.60. – P.711-720.
87. Bals R. Epithelial antimicrobial peptides in host defense against infection. // *Respir Res*. – 2000. – N1. – P.141-150.
88. Barak, S. Common oral manifestations during pregnancy: a review / S. Barak O. Oettinger-Barak, M. Oettinger et al. // *Obstet. gynecol. surv.* – 2003. – Vol. 58. – P. 624 – 628.
89. Bernard, J.J. Protecting the boundary: the sentinel role of host defense peptides in the skin / J.J. Bernard, R.L. Gallo // *Cell mol. life sci.* – 2011. – Vol. 68. – N. 13. – P. 2189 – 2199.
90. Bevins, C.L. Antimicrobial peptides as effector molecules of mammalian host defense / C.L. Bevins // *Contrib. Microbiol.* – 2003. – Vol. 10. – P. 106 – 148.
91. 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 // *Clinical oral investigations*. – 2013. – Vol. 17. – N. 1. – P. 19 – 28.
92. Björkstén B. Polymorphonuclear leucocyte function during pregnancy / B. Björkstén, T. Söderström, M.G. Damber, B. von Schoultz, T. Stigbrand // *J. Scand immunol.* – 1978. – Vol. 8. – P. 257 – 262.
93. Boman, H.G. Antibacterial peptides: Basic facts and emerging concepts / H.G. Boman // *J. Intern. med.* – 2003. – Vol. 254. – P. 197 – 215.
94. 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.
95. Brabin, B.J. Epidemiology of infection in pregnancy / B.J. Brabin // *Rev. infect dis.* – 2005. – Vol. 7. – P. 579 – 603.

96. Brian W. , Enrique F. , Klebanoff M.A. et al. Circulating levels of cytokines during pregnancy; thrombopoietin is elevated in miscarriage // *Fertil Steril.*, 2008. – v.89(6). – P.1795-1802.

97. Brogden, K.A. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? / K.A. Brogden // *Nat. rev. microbiol.* – 2005. – Vol. 3. – N 3. – P. 238 – 250.

98. 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.

99. Buduneli, N. Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis / N. Buduneli, D.F. Kinane // *J. Clin. periodontol.* – 2011. – Vol. 38. – P. 85 – 105.

100. Campese, M. Concentration and fate of histatins and acidic proline-rich proteins in the oral environment / M. Campese, X. Sun, J.A. Bosch, F.G. Oppenheim, E.J. Helmerhorst // *Arch. oral. biol.* – 2009. – Vol. 54(4). – P. 345 – 353.

101. Carrillo-de-Albornoz, A. Gingival changes during pregnancy: II. Influence of hormonal variations on the subgingival biofilm / A. Carrillo-de-Albornoz, E. Figuero, D. Herrera, A. Bascones-Martínez // *J. Clin Periodontol.* – 2010. – Vol. 37. – P. 230 – 240.

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

103. Chaikin, B.S. Incidence of gingivitis in pregnancy / B.S. Chaikin // *Quintessence int. dent. dig.* – 1977. – Vol. 8. – P. 81– 89.

104. Chen, S.J. Immunologic regulation in pregnancy: from mechanism to therapeutic strategy for immunomodulation / S.J. Chen, Y.L. Liu, H.K. Sytwu // *Clin. dev. immunol.* – 2012. – Vol. 25. – P. 83 – 91.

105. Chertov O, Michiel DF, Xu L, et al. Identification of defensin-1, defensin-2, and CAP37/azurocidin as T-cell chemoattractant proteins released from interleukin-8-stimulated neutrophils. // *J Biol Chem* . – 2006 . –Vol.271 . –P. 2935-2940.
106. 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.
107. 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.
108. Dale, B.A. Antimicrobial peptides in the oral environment: expression and function in health and disease / B.A. Dale, L.P. Fredericks // *Curren. issues molecular biology.* – 2005. – Vol. 7(2). – P. 119 – 133.
109. Dale, B.A. Periodontal epithelium: A newly recognized role in health and disease / B.A. Dale // *Periodontology.* – 2002. – Vol. 30. – N. 1. – P. 70 – 78.
110. De Campos, B.O. Effectiveness of non-surgical treatment to reduce IL-18 levels in the gingival crevicular fluid of patients with periodontal disease / B.O. De Campos, R.G. Fischer, A. Gustafsson, K.M.S. Figueredo // *Brazilian dental journal.* – 2012. – Vol. 23. – N. 4. – P. 428 – 432.
111. Diamond, G. The roles of antimicrobial peptides in innate host defense / G. Diamond, N. Beckloff, A. Weinberg, K.O. Kisich // *Current pharmaceutical design.* – 2009. – Vol. 15(21). – P. 2377 – 2392.
112. Dimitriadis E., White C.A., Jones R.L., Salamonsen L.A. Cytokines, chemokines, and growth factors in endometrium related to implantation // *Hum.Reprod.Update*, 2005. – v.11. – P.613-630.
113. Dinarello, C.A. IL-18: a TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family / C.A. Dinarello // *J. Allergy clin. immunol.* – 1999. – Vol.103. – P.11– 24.
114. Elad, S. The antimicrobial effect of Isegran HCl oral solution in patients receiving stomatotoxic chemotherapy: analysis from a multicenter,

double-blind, placebo-controlled, randomized, phase III clinical trial / S. Elad, J.B. Epstein, J. Raber-Durlacher, P. Donnelly, M. Strahilevitz // *Journal of oral pathology & medicine*. – 2012. – Vol. 4(3). – P. 229 – 234.

115. Eres, G. Subgingival Epstein-Barr and cytomegalovirus occurrence in pregnancy gingivitis / G. Ereş, E. Altıok, A. Ozkul, C.H. Açikel // *J. Periodontol.* – 2011. – Vol. 82. – P. 1676 – 1684.

116. Ericksen, B. Antibacterial activity and specificity of the six human alfa-defensins / B. Ericksen, Z. Wu, W. Lu, R.I. Lehrer // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2005. – Vol. 49(1). – P. 269 – 275.

117. Faurichou M., Borregaard N. Neutrophil granules and secretory vesicles in inflammation. // *Microbes Infect.* – 2003. – N5. – P.1317-1327.

118. Fehniger, T.A. Differential cytokine and chemokine gene expression by human NK cells following activation with IL-18 or IL-15 in combination with IL-12: implications for the innate immune response / T.A. Fehniger, M.H. Shah, M.J. Turner, J.B. Van-Deusen et al. // *J. Immunol.* – 1999. – Vol.162. – P. 4511 – 4520.

119. Feng, Z. Cutting edge: human  $\beta$ -defensin 3 – a novel antagonist of the HIV-1 coreceptor CXCR4 / Z. Feng, G.R. Dubyak, M.M. Lederman, A. Weinberg // *The journal of immunology*. – 2006. – Vol. 177(2). – P. 782 – 786.

120. Feng, Z. Human beta-defensins: differential activity against candidal species and regulation by *Candida albicans* / Z. Feng, B. Jiang, J. Chandra, M. Ghannoum, S. Nelson, A. Weinberg // *Journal of dental research*. – 2005. – Vol. 84(5). – P. 445 – 450.

121. Fichorova R. N. Biological and technical variables affecting immunoassay recovery of cytokines from human serum and simulated vaginal fluid: a multicenter study / R. N. Fichorova [et al.] // *Anal. Chem.* – 2008. – Vol. 80, № 12. – P. 4741-4751.

122. Figuero, E. Gingival changes during pregnancy: I. Influence of hormonal variations on clinical and immunological parameters / E. Figuero, A.

Carrillo-de-Albornoz, D. Herrera, A. Bascones-Martinez // *J. Clin. periodontol.* – 2010. – Vol. 37. – P. 220 – 229.

123. Furci, L. Alpha-defensins block the early steps of HIV-1 infection: interference with the binding of gp120 to CD4 / L. Furci, F. Sironi, M. Tolazzi, L. Vassena, P. Lusso // *Blood.* – 2007. – Vol. 109(7). – P. 2928 – 2935.

124. Ganz, T. Defensins. Natural peptide antibiotics of human neutrophils / T. Ganz, M.E. Selsted, D. Szklarek, S.S. Harwig et al. // *The journal of clinical investigation.* – 1985. – Vol. 76. – N. 4. – P. 1427 – 1435.

125. Ganz, T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity / T. Ganz // *Nature reviews immunology.* – 2003. – Vol. 3. – N. 9. – P. 710 – 720.

126. Gardner, M.S. Comprehensive defensin assay for saliva / M.S. Gardner, M.D. Rowland, A.Y. Siu, J.L. Bundy, D.K. Wagener, J.L. Stephenson Jr. // *Analytical chemistry.* – 2009. – Vol. 81. – N. 2. – P. 557 – 566.

127. Gennaro, R. Structural features and biological activities of the cathelicidin-derived antimicrobial peptides / R. Gennaro, M. Zanetti // *Biopolymers.* – 2000. – Vol. 55. – P. 31 – 49.

128. Giuliani, A. Antimicrobial peptides: methods and protocols / A. Giuliani, C.C. Rinaldi // *New York.: Springer humana press. Series: methods in molecular biology.* – 2010. – Vol. 618. – 424 p.

129. Gomez-Lopez N. et al. Normal and premature rupture of fetal membranes at term delivery differ in regional chemotactic activity and related chemokine/cytokine production / N. Gomez-Lopez [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2013. – Vol. 20, №3. – P. 276-284.

130. Gorr, S.U. Antimicrobial peptides in periodontal innate defense / S.U. Gorr // *Front Oral Biology.* – 2012. – Vol. 15. – P. 84 – 98.

131. Gorr, S.U. Antimicrobial peptides of the oral cavity / S.U. Gorr // *Periodontology.* – 2009. – Vol. 51. – P. 152 – 180.

132. Gröschl, M. Significance of salivary adrenomedullin in the maintenance of oral health: stimulation of oral cell proliferation and antibacterial

properties / M. Gröschl, O. Wendler, H.G. Topf, J. Bohlender, H. Köhler // Regul. peptides. – 2009. – Vol. 154. – P. 16 – 22.

133. Gu, Y. Activation of interferon-gamma inducing factor mediated by interleukin-1beta converting enzyme / Y. Gu, K. Kuida, H. Tsutsui, G. Ku et al. // Science. – 2007. – Vol. 275. – P. 206 - 209.

134. Gupta, G. Gingival crevicular fluid as a periodontal diagnostic indicator–II: Inflammatory mediators, host–response modifiers and chair side diagnostic aids / G. Gupta // J. Med. Life. – 2013. – Vol. 6. – N. 1. – P. 7 – 13.

135. Guthmiller, J.M. Periodontal disease in pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus / J.M. Guthmiller, J.R. Hasebroek–Johnson, D.R. Weenig, G.K. Johnson et al. // J. Periodontol. – 2001. – Vol. 72. – P. 1485 – 1490.

136. Hans, M. Epithelial antimicrobial peptides: guardian of the oral cavity / M. Hans, V. Madaan Hans // International journal of peptides. – 2014. – Vol. 21. – P. 1 – 13.

137. Hansen, P.J. Regulation of uterine immune function by progesterone - lessons from the sheep / P.J. Hansen // J. Reprod. immunol. – 1998. – Vol. 40. – P. 63 – 79.

138. Haraldsson, G. Identifying clinically important gram–negative anaerobes from the oral cavity / G. Haraldsson, W. Holbrook // Eur. J. oral. sci. – 1999. – Vol. 107. – P. 429 – 436.

139. Hasson, E. Pregnancy gingivitis / E. Hasson // Harefuh. – 1960. – Vol. 58. – P. 224 – 226.

140. Hasturk, H. Oral inflammatory diseases and systemic inflammation: role of the macrophage / H. Hasturk, A. Kantarci, T.E. VanDyke // Front. Immun. – 2012. – Vol. 3. – P. 118.

141. Higazi, A.A. Defensin modulates tissue–type plasminogen activator and plasminogen binding to fibrin and endothelial cells / A.A. Higazi, T. Ganz, K. Karikoi, D.B. Cines // Journal biological chemistry. – 1996. – Vol. 271(30). – P. 17650 – 17655.

142. Hosokawa, I. Innate immune peptide LL-37 displays distinct expression pattern from beta-defensins in inflamed gingival tissue / I. Hosokawa, Y. Hosokawa, H. Komatsuzawa, R.B. Goncalves et al. // *Clinical and experimental immunology*. – 2006. – Vol. 146(2). – P. 218 – 225.
143. Hugoson, A. Gingivitis in pregnant women. A longitudinal clinical study / A. Hugoson // *Odontol. rev.* – 1971. – Vol. 22. – P. 65 – 84.
144. Hunter, C.A. Comparison of the effects of interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta and interferon-gamma-inducing factor on the production of interferon-gamma by natural killer / C.A. Hunter, J. Timans, P. Pisacane, S. Menon et al. // *Eur. J. Immunol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 2787 – 2792.
145. Inomata, M. Suppressive effect of the antimicrobial peptide LL-37 on expression of IL-6, IL-8 and CXCL10 induced by porphyromonas gingivalis cells and extracts in human gingival fibroblasts / M. Inomata, T. Into, Y. Murakami // *European journal of oral sciences*. – 2010. – Vol. 118(6). – P. 574 – 581.
146. Ito, I. Physiological concentration of estradiol inhibits polymorphonuclear leukocyte chemotaxis via a receptor mediated system / I. Ito, T. Hayashi, K. Yamada, M. Kuzuya, M. Naito, A. Iguchi // *Life Sci.* – 2005. – Vol. 56. – P. 2247 – 2253.
147. Jafarzadeh, H. Oral pyogenic granuloma: a review / H. Jafarzadeh, M. Sanatkhan, N. Mohtasham // *J. Oral Sci.* – 2006. – Vol. 48. – P. 167 – 175.
148. Jensen, J. The effect of female sex hormones on subgingival plaque / J. Jensen, W. Liljemark, C. Bloomquist // *J. Periodontol.* – 1981. – Vol. 52. – P. 599 – 602.
149. Ji, S. Intracellular degradation of *Fusobacterium nucleatum* in human gingival epithelial cells / S. Ji, J.E. Shin, Y.C. Kim, Y. Choi // *Molecules and cells*. – 2010. – Vol. 30(6). – P. 519 – 526.
150. Ji S, Hyun J, Park E, Lee BL, Kim KK, Choi Y. Susceptibility of various oral bacteria to antimicrobial peptides and to phagocytosis by neutrophils. // *J Periodontal Res* . – 2007 . –Vol.42 . –P.410-419.

151. Jonsson, R. Relationships between periodontal health, salivary steroids, and *Bacteroides intermedius* in males, pregnant and non-pregnant women / R. Jonsson, B.E. Howland, G.H. Bowden // *J. Dent. res.* – 2008. – Vol. 67. – P. 1062 – 1069.

152. Kalina, U. IL-18 activates STAT3 in the natural killer cell line 92, augments cytotoxic activity, and mediates IFN- $\gamma$  production by the stress kinase p38 and by the extracellular regulated kinases p44erk-1 and p42erk-21 / U. Kalina, D. Kauschat, N. Koyama, H. Nuernberger et al. // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 165. – P. 1307 – 1313.

153. Kapas, S. Adrenomedullin expression in pathogen-challenged oral epithelial cells / S. Kapas, A. Bansal, V. Bhargava, R. Maher et al. // *Peptides.* – 2001. – Vol. 22. – P. 1485 – 1489.

154. Kashiwamura, S. Roles of interleukin-18 in tissue destruction and compensatory reactions / S. Kashiwamura, H. Ueda, H. Okamura // *J. Immunother.* – 2002. – Vol.25. – N. 1. – P. 4 – 11.

155. Kavanagh, K. Histatins: antimicrobial peptides with therapeutic potential / K. Kavanagh, S. Dowd // *Journal of pharmacy and pharmacology.* – 2004. – Vol. 56(3). – P. 285 – 289.

156. Khan, S.A. Impaired Histatin-5 levels and salivary antimicrobial activity against in HIV infected individuals / S.A. Khan, P.L. Fidel Jr., A.A. Thunayyan, S. Varlotta et al. // *Journal of AIDS & clinical research.* – 2013. – Vol. 4(2). – P. 123 – 128.

157. Kitamura, K. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma / K. Kitamura, K. Kangawa, M. Kawamoto, Y. Ichiki et al. // *Biochemical and biophysical research communications.* – 1993. – Vol. 192(2). – P. 553 – 560.

158. Kohlgraf, K.G. Defensins as antiinflammatory compounds and mucosal adjuvants / K.G. Kohlgraf, L.C. Pingel, D.E. Dietrich, K.A. Brogden // *Future Microbiology.* – 2010. – Vol. 5(1). – P. 99 – 113.

159. Kornman, K.S. Effects of estradiol and progesterone on *Bacteroides melaninogenicus* and *Bacteroides gingivalis* / K.S. Kornman, W.J. Loesche // *Infect immun.* – 1982. – Vol. 35. – P. 256 – 263.
160. Kornman, K.S. The subgingival microbial flora during pregnancy / K.S. Kornman, W.J. Loesche // *J. Periodontal res.* – 1980. – Vol. 15. – P. 111 – 122.
161. Krause, P.J. Host defense during pregnancy: neutrophil chemotaxis and adherence / P.J. Krause, C.J. Ingardia, L.T. Pontius, H.L. Malech et al. // *Am. J. Obstet. gynecol.* – 2007. – Vol. 157. – P. 274 – 280.
162. Lai, Y. AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense / Y. Lai, R.L. Gallo // *Trends immunol.* – 2009. – Vol. 30. – N. 3. – P. 131 – 141.
163. Lapp, C.A. Modulation by progesterone of interleukin-6 production by gingival fibroblasts / C.A. Lapp, M.E. Thomas, J.B. Lewis // *J. Periodontol.* – 1995. – Vol. 66. – P. 279 – 284.
164. Lapp, C.A. The effects of progesterone on matrix metalloproteinases in cultured human gingival fibroblasts / C.A. Lapp, J.E. Lohse, J.B. Lewis, D.P. Dickinson et al. // *J. Periodontol.* – 2003. – Vol. 74. – P. 277 – 288.
165. Lauwerys, B.R. Synergistic proliferation and activation of natural killer cells by interleukin-12 and interleukin-18 / B.R. Lauwerys, J.C. Renauld, F.A Houssiau // *Cytokine.* – 1999. – Vol. 11. – P. 22 – 30.
166. Lerner, U.H. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis / U.H. Lerner // *J. Dental. Res.* – 2006. – Vol. 85. – P. 596 – 607.
167. Li, X.S. *Candida albicans* cell wall Ssa proteins bind and facilitate import of salivary histatin-5 required for toxicity / X.S. Li, J.N. Sun, K. Okamoto-Shibayama, M. Edgerton // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281. – P. 22453 – 22463.
168. Li, X.S. *Candida albicans* Ssa1/2p is the cell envelope binding protein for human salivary histatin-5 / X.S. Li, M.S. Reddy, D. Baev, M. Edgerton // *J. Biol. chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 28553 – 28561.

169. 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.
170. Löe, H. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity / H. Löe, J. Silness // *Acta odontol scand.* – 1963. – Vol. 21. – P. 533 – 551.
171. Lu, Q. Expression of human  $\beta$ -defensins-1 and -2 peptides in unresolved chronic periodontitis / Q. Lu, L. Jin, R.P. Darveau, L.P. Samaranayake // *Journal of periodontal research.* – 2004. – Vol. 39(4). – P. 221 – 227.
172. Luppi, P. How immune mechanisms are affected by pregnancy / P. Luppi // *Vaccine.* – 2003. – Vol. 21. – P. 3352 – 3357.
173. Luppi, P. Monocytes are progressively activated in the circulation of pregnant women / P. Luppi, C. Haluszczak, D. Betters, C.A. Richard et al. // *J. Leukoc. Biol.* – 2002. – Vol. 72. – P. 874 – 884.
174. Machuca, G. The influence of general health and socio-cultural variables on the periodontal condition of pregnant women / G. Machuca, O. Khoshfeiz, J.R. Lacalle, C. Machuca, P. Bullón // *J. Periodontol.* – 1999. – Vol. 70. – P. 779 – 785.
175. Malisa, J.E. Periodontal status of pregnant and postpartum mothers aged 18–45 years attending MCH clinics in Tanga Municipality, Tanzania / J.E. Malisa, H.J. Mosha, J.R.P. Masalu // *J. East Afr. Med.* – 1993. – Vol. 70. – P. 799 – 802.
176. Margni R. During pregnancy, in the context of a Th2-type cytokine profile, serum IL-6 levels might condition the quality of the synthesized antibodies / R. Margni, A. Zenclussen // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2001. – Vol. 46, №3. – P. 181-187.
177. Matsuzaki, K. Control of cell selectivity of antimicrobial peptides / K. Matsuzaki // *Biochim. biophys. acta.* – 2009. – Vol. 178. – N. 8. – P. 1687 – 1692.
178. Micallef, M.J. Interferon-gamma-inducing factor enhances T-helper 1 cytokine production by stimulated human T-cells: synergism with interleukin-12

for interferon–gamma production / M.J. Micallef, T. Ohtsuki, K. Kohno, F. Tanabe et al. // *Eur. J. Immunol.* – 1996. – Vol. 26. – P. 1647 – 1651.

179. Miyagi, M. Effects of sex hormones on chemotaxis of human peripheral polymorphonuclear leukocytes and monocytes / M. Miyagi, H. Aoyama, M. Morishita, Y. Iwamoto // *J. Periodontol.* – 2002. – Vol. 63. – P. 28 – 32.

180. Miyagi, M. Effects of sex hormones on production of prostaglandin E2 by human peripheral monocytes / M. Miyagi, M. Morishita, Y. Iwamoto // *J. Periodontol.* – 2003. – Vol. 64. – P. 1075 – 1078.

181. 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.

182. Moss, K.L. The oral and systemic impact of third molar periodontal pathology / K.L. Moss, A.D. Serlo, S. Offenbacher, J.D. Beck et al. // *J. Oral. maxillofac. surg.* – 2007. – Vol. 65. – P. 1739 – 1745.

183. Moss, K.L. Third molars and the efficacy of mechanical debridement in reducing pathogen levels in pregnant subjects: a pilot study / K.L. Moss, A.D. Serlo, S. Offenbacher, J.D. Beck et al. // *J. Oral. maxillofac. surg.* – 2008. – Vol. 66. – P. 1565 – 1569.

184. 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.

185. Naik, S.M. Human keratinocytes constitutively express interleukin–18 and secrete biologically active interleukin–18 after treatment with proinflammatory mediators and dinitrochlorobenzene / S.M. Naik, G. Cannon, G.J. Burbach, S.R. Singh et al. // *J. Invest. Dermatol.* – 1999. – Vol.113. – P. 66 – 72.

186. Nakanishi, K. Interleukin–18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu / K. Nakanishi, T. Yoshimoto, H. Tsutsui, H. Okamura // *Cytokine growth factor rev.* – 2001. – Vol.12. – P. 53 – 72.

187. Nguyen, L.T. The expanding scope of antimicrobial peptide structures and their modes of action / L.T. Nguyen, E.F. Haney, H.J. Vogel // Trends biotechnol. – 2011. – Vol. 29. – N. 9. – P. 464 – 472.
188. Nizet, V. Cathelicidins and innate defense against invasive bacterial infection / V. Nizet, R.L. Gallo // Scandinavian journal of infectious diseases. – 2003. – Vol. 35. – N. 9. – P. 670 – 676.
189. Noh, K. Assessment of IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  levels in the gingival tissue of patients with periodontitis / K. Noh, M. Jung, S.H. Kim et al. // Experimental and therapeutic medicine. – 2013. – N. 6. – P. 847 – 851.
190. O'Neil, T.C. Maternal T-lymphocyte response and gingivitis in pregnancy / T.C. O'Neil // J. Periodontol. – 1979. – Vol. 50. – P. 178 – 184.
191. Ogura, T. Interleukin-18 stimulates hematopoietic cytokine and growth factor formation and augments circulating granulocytes in mice / T. Ogura, H. Ueda, K. Hosohara, R. Tsuji et al. // Blood. – 2001. – Vol. 98. – P. 2101– 2107.
192. Ojanotko-Harri, A.O. Altered tissue metabolism of progesterone in pregnancy gingivitis and granuloma / A.O. Ojanotko-Harri, M.P. Harri, H.M. Hurttia, L.A. Sewón // J. Clin. Periodontol. – 1991. – Vol. 18. – P. 262 – 266.
193. Oppenheim, F.G. Histatins, a novel family of histidine-rich proteins in human parotid secretion. Isolation, characterization, primary structure, and fungistatic effects on *Candida albicans* / F.G. Oppenheim, T. Xu, F.M. McMillian et al. // Journal of biological chemistry. – 1988. – Vol. 263. – N. 16. – P. 7472 – 7477.
194. Otto, M. Bacterial sensing of antimicrobial peptides / M. Otto // Contrib. microbiol. – 2009. – Vol. 16. – P. 136 – 149.
195. Oudhoff, M.J. Histatins are the major wound-closure stimulating factors in human saliva as identified in cell culture assay / M.J. Oudhoff, J.G. Bolscher, K. Nazmi, H. Kalay et al. // J. FASEB. – 2008. – Vol. 22. – P. 3805 – 3812.
196. Oudhoff, M.J. The role of salivary histatin and the human cathelicidin LL-37 in wound healing and innate immunity / M.J. Oudhoff, M.E. Blaauboer, K.

Nazmi, N. Scheres et al. // *Biological Chemistry*. – 2010. – Vol. 391(5). – P. 541 – 548.

197. Paster, B.J. Phylogeny of *Bacteroides*, *Prevotella*, and *Porphyromonas* spp. and related bacteria / B.J. Paster, F.E. Dewhirst, I. Olsen, G.J. Fraser // *J. Bacteriol.* – 1994. – Vol. 176. – P. 725 – 732.

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

199. Persellin, R.H. Human polymorphonuclear leukocyte phagocytosis in pregnancy. Development of inhibition during gestation and recovery in the postpartum period / R.H. Persellin, L.L. Thoi // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1979. – Vol. 134. – P. 250 – 255.

200. Piccinni, M.P. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones / M.P. Piccinni, M.G. Giudizi, R. Biagiotti, L. Beloni et al. // *J. Immunol.* – 1995. – Vol. 155. – P. 128 – 133.

201. Premratanachai, P. Expression and regulation of novel human  $\beta$ -defensins in gingival keratinocytes / P. Premratanachai, S. Joly, G.K. Johnson, P. McCray et al. // *Oral. microbiology and immunology*. – 2004. – Vol. 19(2). – P. 111 – 117.

202. Puklo, M. Analysis of neutrophil-derived antimicrobial peptides in gingival crevicular fluid suggests importance of cathelicidin LL-37 in the innate immune response against periodontogenic bacteria / M. Puklo, A. Guentsch, P.S. Hiemstra, S. Eick, J. Potempa // *Oral microbiology and immunology*. – 2008. – Vol. 23(4). – P. 328 – 335.

203. Puren, A.J. Interleukin-18 (IFN $\gamma$ -inducing factor) induces IL-8 and IL-1 $\beta$  via TNF $\alpha$  production from non-CD14<sup>+</sup> human blood mononuclear cells / A.J. Puren, G. Fantuzzi, Y. Gu, M.S. Su, C.A. Dinarello // *J. Clin. invest.* – 1998. – Vol. 101. – P. 711 – 721.

204. Puren, A.J. Interleukin-18 enhances lipopolysaccharide-induced interferon-gamma production in human whole blood cultures / A.J. Puren, P. Razeghi, G. Fantuzzi, C.A. Dinarello // *J. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 178. – P. 1830 – 1834.

205. Puri, S. How does it kill? Understanding the candidacidal mechanism of salivary histatin-5 / S. Puri, M. Edgerton // *Eukaryotic Cell.* – 2014. – Vol. 13(8). – P. 958 – 964.

206. Putsep, K. Deficiency of antibacterial peptides in patients with Morbus Kostmann: An observation study / K. Putsep, G. Carlsson, H.G. Boman, M. Andersson // *The Lancet.* – 2002. – Vol. 360(9340). – P. 1144 – 1149.

207. Raber-Durlacher, J.E. Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum: immunohistochemical aspects / J.E. Raber-Durlacher, W. Leene, C.C. Palmer-Bouva, J. Raber, L. Abraham-Inpijn // *J. Periodontol.* – 2003. – Vol. 64. – P. 211 – 218.

208. Raber-Durlacher, J.E. Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum: clinical, endocrinological, and microbiological aspects / J.E. Raber-Durlacher, T.J. van Steenberghe, U. Van der Velden, J. de Graaff, L. Abraham-Inpijn // *J. Clin. periodontol.* – 2004. – Vol. 21. – P. 549 – 558.

209. Rahnamaeian, M. Antimicrobial peptides. Modes of mechanism, modulation of defense responses / M. Rahnamaeian // *Plant signal behav.* – 2011. – Vol. 6. – N. 9. – P. 1325 – 1332.

210. Ramanathan, B. Cathelicidins: microbicidal activity, mechanisms of action, and roles in innate immunity / B. Ramanathan, E.G. Davis, C.R. Ross, F. Blecha // *Microbes and infection.* – 2002. – Vol. 4. – N. 3. – P. 361 – 372.

211. Reddy, K.V. Antimicrobial peptides: premises and promises / K.V. Reddy, R.D. Yedery, C. Aranha // *International journal of antimicrobial agents.* – 2004. – Vol. 24(6). – P. 536 – 547.

212. Rodríguez, E. 17 Beta-estradiol inhibits the adhesion of leukocytes in TNF-alpha stimulated human endothelial cells by blocking IL-8 and MCP-1

secretion, but not its transcription / E. Rodríguez, R. López, A. Paez, F. Massó, L.F. Montaña // *Life Sci.* – 2002. – Vol. 71. – P. 2181 – 2193.

213. Ruiz, D.R. Periodontal disease in gestational and type 1 diabetes mellitus pregnant women / D.R. Ruiz, G.A. Romito, S.A. Dib // *Oral Dis.* – 2011. – Vol. 17. – P. 515 – 521.

214. Samant, A. Gingivitis and periodontal disease in pregnancy / A. Samant, C.P. Malik, S.K. Chabra, P.K. Devi // *J. Periodontol.* – 1976. – Vol. 47. – P. 415 – 418.

215. 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.

216. Saunders, D.P. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients / D.P. Saunders, J.B. Epstein, S. Elad, J. Allemano et al. // *Supportive care in cancer.* – 2013. – Vol. 21(11). – P. 3191 – 3207.

217. Scott, D.A. Neutrophils in periodontal inflammation / D.A. Scott, J. Krauss // *Front. Oral Biol.* – 2012. – Vol. 15. – P. 56 – 83.

218. Shah, H.N. Biochemical and chemical studies on strains designated *Prevotella intermedia* and proposal of a new pigmented species, *Prevotella nigrescens* sp. Nov / H.N. Shah, S.E. Gharbia // *Int. J. Syst. Bacteriol.* – 1992. – Vol. 42. – P. 542 – 546.

219. 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.

220. Shin, J.E. *Treponema denticola* suppresses expression of human  $\beta$ -defensin-2 in gingival epithelial cells through inhibition of TNF $\alpha$  production and TLR2 activation / J.E. Shin, Y. Choi // *Molecules and cells.* – 2010. – Vol. 29(4). – P. 407 – 412.

221. Shu, L. Estrogen modulates cytokine expression in human periodontal ligament cells / L. Shu, S.M. Guan, S.M. Fu, T. Guo, M. Cao, Y. Ding // *J. Dent. Res.* – 2008. – Vol. 87. – P. 142 – 147.
222. Silk, H. Oral health during pregnancy / H. Silk, A.B. Douglass, J.M. Douglass, L. Silk // *Am. fam. physician.* – 2008. – Vol. 77. – N. 8. – P. 1139 – 1144.
223. Silness, J. Periodontal disease in pregnancy. Correlation between oral hygiene and periodontal condition / J. Silness, H. Løe // *Acta odontol. scand.* – 1964. – Vol. 22. – P. 121 – 135.
224. Son, Y.I. Interleukin–18 (IL–18) synergizes with IL–2 to enhance cytotoxicity, interferon–gamma production, and expansion of natural killer cells / Y.I. Son, R.M. Dallal, R.B. Mailliard, S. Egawa et al. // *Cancer. Res.* – 2001. – Vol. 61. – P. 884 – 888.
225. Szekeres–Bartho, J. Progesterone as an immunomodulatory molecule / J. Szekeres–Bartho, A. Barakonyi, G. Par, B. Polgar et al. // *Int. Immunopharmacol.* – 2001. – Vol. 1. – P. 1037 – 1048.
226. Taani, D.Q. The periodontal status of pregnant women and its relationship with socio–demographic and clinical variables / D.Q. Taani, R. Habashneh, M.M. Hammad, A. Batieha // *J. Oral. Rehabil.* – 2003. – Vol. 30. – P. 440 – 445.
227. Tao, R. Salivary antimicrobial peptide expression and dental caries experience in children / R. Tao, R.J. Jurevic, K.K. Coulton et al. // *Antimicrobialagents and chemotherapy.* – 2005. – Vol. 49. – N. 9. – P. 3883 – 3888.
228. Tenovuo, J. Oral defense factors in the elderly / J. Tenovuo // *Endod. dent. traumatol.* – 2002. – Vol. 8. – N. 3. – P. 93 – 98.
229. Tiililä, I. Epulis gravidarum / I. Tiililä // *Thesis. proc. finn. dent. soc.* – 1962. – Vol. 58. (Suppl). 1.
230. 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. – P. 787 – 792.

231. Tonetti M.S., Imboden M.A., Lang N.P. Neutrophil migration into the gingival sulcus is associated with transepithelial gradients of interleukin-8 and ICAM-1. // *J Periodontol.* . –1998. –Vol.69. –P.1139-1147.

232. Tosi, M.F. Innate immune responses to infection / M.F. Tosi // *J. Allergy. clin. immunol.* – 2005. – Vol. 116. – N 2. – P. 241 – 249.

233. Turkoglu, O. Gingival crevicular fluid levels of cathelicidin LL-37 and interleukin-18 in patients with chronic periodontitis / O. Turkoglu, G. Emingil, N. Kutukcxuler, G. Atilla // *Journal of periodontology.* – 2009. – Vol. 80(6). – P. 969 – 976.

234. Tutdibi E. Levels of cytokines in umbilical cord blood in relation to spontaneous term labor / E. Tutdibi // *J. Perinat. Med.* – 2012. – P. 40, №5. – P. 527-532.

235. Udagawa, N. Interleukin-18 (interferon-gamma-inducing factor) is produced by osteoblasts and acts via granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and not via interferon-gamma to inhibit osteoclast formation / N. Udagawa, N.J. Horwood, J. Elliott, A. Mackay et al. // *J. Exp. med.* – 1997. – Vol. 185. – P. 1005 – 1012.

236. Van Gool F. [et al.] Intracellular NAD levels regulate tumor necrosis factor protein synthesis in a sirtuin-dependent manner F. Van Gool [et al.] // *Nat. Med.* – 2009. – Vol. 15. – P. 206-210.

237. Vogt M., Sallum A.W., Cecatti J.G. Morais S.S. Factors associated with the prevalence of periodontal disease in low-risk pregnant women. // *Reproductive Health.* -2012. -Vol.9. -№3. –P.1-8.

238. Wiesner, J. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system / J. Wiesner, A. Vilcinskas // *Virulence.* – 2010. – Vol. 1. – N. 5. – P. 440 – 464.

239. Wimley, W.C. Antimicrobial peptides: successes, challenges and unanswered questions / W.C. Wimley, K. Hristova // *J. Membr. Biol.* – 2011. – Vol. 239. – N. 1–2. – P. 27 – 34.

240. Wimley, W.C. Describing the mechanism of antimicrobial peptide action with the interfacial activity model / W.C. Wimley // *ACS chem. biol.* – 2010. – Vol. 5. – N 10. – P. 905 – 917.

241. Woo J.S., Jeong J.Y., Hwang Y.J., Chae S.W., Hwang S.J., Lee H.M. Expression of cathelicidin in human salivary glands. // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2003. – Vol. 129. – P. 211–214.

242. Xie, Y. Change of periodontal disease status during and after pregnancy / Y. Xie, X. Xiong, K.E. Elkind–Hirsch et al. // *J. Periodontol.* – 2013. – Vol. 84(6). – P. 725 – 731.

243. Yaghobe, S. Comparison of Interleukin–1 $\beta$  levels in gingival crevicular fluid and periimplant crevicular fluid and its relationship with clinical indexes / S. Yaghobe, A. Khorsand, M. Paknejad // *Journal of dentistry of Tehran university of medical sciences.* – 2013. – Vol. 10. – N. 1. – P. 1 – 9.

244. Yakushenko, E.V. Biological and specific activity of recombinant human Interleukin–18 / E.V. Yakushenko, J.A. Lopatnikova, E.A. Khrapov, M.L. Filipenko et al. // *Cytokine network and regulatory cells. Medimond international proceedings.* – 2004. – P. 423 – 428.

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

246. Yalcin, F. The effects of periodontal therapy on intracrevicular prostaglandin E<sub>2</sub> concentrations and clinical parameters in pregnancy / F. Yalcin, C. Basegmez, G. Isik, L. Berber et al. // *J. Periodontol.* – 2002a. – Vol. 73. – P. 173 – 177.

247. Yang, D. Multiple roles of antimicrobial defensins, cathelicidins, and eosinophil–derived neurotoxin in host defense / D. Yang, A. Biragyn, D.M.

Hoover, J. Lubkowski // Annual review of immunology. – 2004. – Vol. 22. – P. 181 – 215.

248. Yokoyama, M. Effect of female sex hormones on *Campylobacter rectus* and human gingival fibroblasts / M. Yokoyama, D. Hinode, K. Masuda, M. Yoshioka, D. Grenier // Oral microbiol. immunol. – 2005. – Vol. 20. – P. 239 – 243.

249. Yokoyama, M. Relationship between *Campylobacter rectus* and periodontal status during pregnancy / M. Yokoyama, D. Hinode, M. Yoshioka, M. Fukui et al. // Oral microbiol. immunol. – 2008. – Vol. 23. – P. 55 – 59.

250. Zanetti, M. Structure and biology of cathelicidins / M. Zanetti, R. Gennaro, M. Scocchi, B. Skerlavaj // Advances in experimental medicine and biology. – 2000. – Vol. 479. – P. 203 – 218.

251. Zheng Y., Niyonsaba F., Ushio H. et al. Cathelicidin LL-37 induces the generation of reactive oxygen species and release of human alpha-defensins from neutrophils. // Br J Dermatol . – 2007 . –Vol.157 . –P.1124-1131.

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

## РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2552293

СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО  
СТАТУСА БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Патентообладатель(ли): *Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Ростовский Государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России) (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2014128096

Приоритет изобретения **09 июля 2014 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **29 апреля 2015 г.**

Срок действия патента истекает **09 июля 2034 г.**

*Врио руководителя Федеральной службы по интеллектуальной собственности*

*Л.Л. Кирий*



## 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. Ивлиев



УТВЕРЖДАЮ  
 Главный врач МБУЗ  
 «Стоматологическая поликлиника № 4  
 города Ростова-на-Дону»  
 С.И. Монько  
 «12» ноября 2019

## 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 «Оптимизация диагностики хронического генерализованного пародонтита у беременных».
3. Исполнитель: ассистент кафедры стоматологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России С.О. Сурменова
4. Дата использования предложения: с июня 2019 года
5. Эффективность внедрения:  
Предложенный диссертантом способ может быть использован как неинвазивный метод диагностики хронического генерализованного пародонтита у беременных, путем определяют в десневой жидкости концентрации иммунозащитного пептида Кателицидина LL37. Результаты исследований свидетельствуют, что концентрация Кателицидина LL37 в десневой жидкости беременных с высокой диагностической информативностью отражает хронический патологический процесс в тканях пародонта.

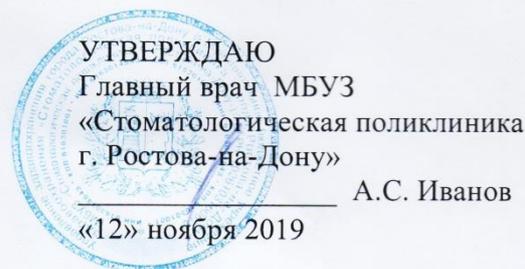


Врач стоматолог-терапевт

О.А. Изотова

Автор предложения

С.О. Сурменова



## 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 «Оптимизация диагностики хронического генерализованного пародонтита у беременных».
3. Исполнитель: ассистент кафедры стоматологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России С.О. Сурменова
4. Дата использования предложения: с июня 2019 года
5. Эффективность внедрения:  
Предложенный диссертантом способ может быть использован как неинвазивный метод диагностики хронического генерализованного пародонтита у беременных, путем определяют в десневой жидкости концентрации иммунозащитного пептида Кателицидина LL37. Результаты исследований свидетельствуют, что концентрация Кателицидина LL37 в десневой жидкости беременных с высокой диагностической информативностью отражает хронический патологический процесс в тканях пародонта.



\_\_\_\_\_

Е.В. Лактионов

\_\_\_\_\_

С.О. Сурменова

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 определения стоматологического статуса беременных женщин.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация «Оптимизация диагностики хронического генерализованного пародонтита у беременных».
3. Исполнитель: ассистент кафедры стоматологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России С.О. Сурменова
4. Дата использования предложения: с марта 2015 года
5. Эффективность внедрения:  
Предложенный диссертантом способ может быть использован при проведении диагностических и лечебно-профилактических мероприятий среди беременных, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом и кариесом зубов. При выделении групп риска среди беременных со стоматологическими заболеваниями используются алгоритм оценки стоматологического статуса беременной и тактика стоматологического мониторинга, алгоритм стоматологического мониторинга беременных с хроническим генерализованным пародонтитом и кариесом зубов.

Зав. стоматологическим отделением

 А.Е. Добринский

Автор предложения

 С.О. Сурменова