



Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал включен в **Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий**, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Журнал включен в базу данных **Russian Science Citation Index на платформе Web of Science.**

Главный редактор:

Л.Ю. Орехова – д.м.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии терапевтической и пародонтологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, президент Пародонтологической Ассоциации «РПА», вице-президент Стоматологической ассоциации Санкт-Петербурга (Санкт-Петербург, Россия)

Зам. главного редактора:

В.Г. Атрушкевич – д.м.н., профессор кафедры пародонтологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ (Москва, Россия)

Ответственный секретарь:

Т.В. Кудрявцева – д.м.н., профессор, профессор кафедры стоматологии терапевтической и пародонтологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

М. Айметти – доцент, директор секции пародонтологии стоматологического факультета Университета Турина, президент-элект Итальянской пародонтологической ассоциации (SIdP), активный член Американской академии остеointеграции, член Американской академии пародонтологии, консультант-арбитр IJPRD (Турин, Италия)

А.В. Акулович – к.м.н., доцент, профессор кафедры ортопедической стоматологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия)

И.Н. Антонова – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Г.Ф. Белоключая – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии Киевской НМАПО им. П.Л. Шупика, (Киев, Украина)

Г.Н. Берченко – д-р мед. наук, профессор, зав. патолого-анатомическим отделением Центрального института травматологии и ортопедии им. Приорова (ЦИТО) (Москва, Россия)

С.Л. Блашкова – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава РФ (Казань, Россия)

А.И. Булгакова – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний Башкирского ГМУ, президент Стоматологической ассоциации РБ, заслуженный врач РБ (Уфа, Россия)

И.А. Горбачева – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Л.Н. Дедова – д.м.н., профессор, зав. 3-й кафедрой терапевтической стоматологии Белорусского ГМУ (Минск, Республика Беларусь)

К. Демирель – профессор, зав. кафедрой пародонтологии Стамбульского университета (Стамбул, Турция)

Н.Р. Карелина – д.м.н., профессор, зав. кафедрой анатомии человека ФГБОУ ВО СПбГПМУ (Санкт-Петербург, Россия)

М.В. Ломакин – д.м.н., профессор, профессор кафедры пародонтологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ (Москва, Россия)

Л.Н. Максимовская – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ

ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ (Москва, Россия)

Д.М. Нейзберг – к.м.н., доцент кафедры стоматологии терапевтической и пародонтологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

А.И. Перепелкин – д.м.н., профессор, профессор кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО ВолгГМУ (Волгоград, Россия)

Т. Г. Петрова – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии Новосибирского государственного медицинского университета (Новосибирск, Россия)

М. Саг – к.м.н., зав. кафедрой стоматологии медицинского факультета Университета Тарту (Тарту, Эстония)

В.Г. Смирнов – д.м.н., профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ (Москва, Россия)

А.А. Тотолян – д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (Санкт-Петербург, Россия)

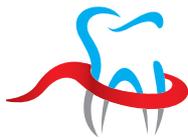
С.Б. Улитовский – д.м.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии профилактической ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

В.Н. Царев – д.м.н., профессор по специальности «микробиология, вирусология, иммунология», зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии, заслуженный работник высшей школы РФ, академик Международной академии энергоинформационных наук, директор научно-исследовательского медико-стоматологического института НИМИСИ (Москва, Россия)

Л.М. Цепов – д.м.н., профессор, профессор кафедры терапевтической стоматологии Смоленского государственного медицинского университета (Смоленск, Россия)

О.О. Янушевич – академик РАН, профессор, ректор ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, заслуженный врач РФ (Москва, Россия)

А.И. Яременко – д.м.н., профессор, зав. кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, президент Стоматологической ассоциации Санкт-Петербурга (Санкт-Петербург, Россия)



РОССИЙСКАЯ
ПАРОДОНТОЛОГИЧЕСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ

ИЗДАТЕЛЬ: ПАРОДОНТОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ «РПА», МОСКВА

129164, г. Москва, проспект Мира, дом 124, корпус 10, помещение II, комната 2
Тел.: +7 (812) 338-64-07, +7 (985) 457-58-05
E-mail: journalparodont@parodont.ru
www.parodont.ru

Президент: Орехова Людмила Юрьевна

Исполнительный директор:

Атрушкевич Виктория Геннадьевна

Руководитель издательской группы:

Гитуляр Ольга Юрьевна

Дизайн и верстка: Грейдингер Евгения

Корректор: Перфильева Екатерина

УЧРЕДИТЕЛЬ: ГОРОДСКОЙ ПАРОДОНТОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР «ПАКС», САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

197198, г. Санкт-Петербург,
ул. Добролюбова, д. 27



Отпечатано в ООО «Премиум-принт»
115054, г. Москва, ул. Дубининская, д. 68, стр. 13

Статьи, публикуемые в журнале «Пародонтология», проходят рецензирование. За все данные в статьях и информации по новым медицинским технологиям ответственность несут авторы публикаций и соответствующие медицинские учреждения. Все рекламируемые товары и услуги имеют необходимые лицензии и сертификаты, редакция не несет ответственности за достоверность информации, опубликованной в рекламе. Издание зарегистрировано в Государственном комитете Российской Федерации по печати. Регистрационный номер: 016390 от 22 июля 1997 года.

© «ПАРОДОНТОЛОГИЯ», 2020
© Пародонтологическая Ассоциация «РПА», 2020
Все права авторов охраняются. Перепечатка материалов без разрешения издателя не допускается. Установочный тираж: 2000 экз. Цена договорная.

**ПОДПИСКА: КАТАЛОГ «ПРЕССА РОССИИ»,
ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС 18904**

Картины для обложки предоставлены профессором Гигинейшвили Г.Р. в рамках проекта «Медицина и Милосердие»



The Higher Attestation Commission (VAK) of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation has included the journal in the **list of the leading peer-reviewed scholarly journals and editions publishing** main scientific dissertation achievements for the academic ranks of doctor of science of a candidate of science. The journal is in the **Russian Science Citation Index and Web of Science databases**.

Chief Editor:

L.Yu. Orekhova – PhD, Md, DSc, Professor, Head of the Department of restorative dentistry and periodontology of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Deputy Editor-in-Chief:

V.G. Atrushkevich – PhD, Md, DSc, Professor of the Department of periodontology of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Assistant Editor:

T.V. Kudryavtseva – PhD, Md, DSc, Professor, Professor of the Department of dentistry restorative and periodontology of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL BOARD

M. Aimetti – Associate Professor, Chairman and Program Director at the Section of Periodontology, Dental School, University of Turin, Italia President Elect of the Italian Society of Periodontology (SIdP), active member of the American Academy of Osseointegration, Member of the American Academy of Periodontology, Referee Consultant of the IJPRD (Turin, Italia)

A.V. Akulovich – PhD, Associate Professor, Professor of the Department of prosthodontics dentistry of RUDN University (Moscow, Russia)

I.N. Antonova – PhD, Md, DSc, Professor, Head of the Department of Introduction to Oral Diseases of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint-Petersburg, Russia)

G.F. Biloklytska – PhD, Md, DSc, Professor, Head of the Department of Restorative Dentistry, Shupyk National Medical Academy (Kyiv, Ukraine)

G.N. Berchenko – PhD, Md, DSc, Professor, Head of the Department Pathology of Priorov Central Institute of traumatology and orthopedics (CITO) (Moscow, Russia)

S.L. Blashkova – PhD, Md, DSc, Professor, Head of the Department of Restorative Dentistry of Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

A.I. Bulgakova – PhD, Md, DSc, Professor, Head of the Department of Introduction to Oral Diseases of Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)

L.N. Dedova – PhD, Md, DSc, Professor, Head of the 3 Department of Restorative Dentistry, Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus)

K. Demirel – Professor, Head of the Department of Periodontology, İstanbul Üniversitesi (Istanbul, Turkey)

I.A. Gorbacheva – PhD, Md, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Diseases of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint-Petersburg, Russia)

N.R. Karelina – PhD, Md, DSc, Professor, Head of the Department of Human Anatomy of Saint Petersburg Pediatric State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

M.V. Lomakin – PhD, Md, DSc, Professor, Professor of the Department of periodontology of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

L.N. Maksimovskaya – PhD, Md, DSc, Professor of the Department Restorative Dentistry of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

D.M. Neizberg – PhD, Associate Professor of the Department of dentistry restorative and periodontology of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

A.I. Perepelkin – PhD, Md, DSc, Professor, Professor of the Department of Human Anatomy of Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

T.G. Petrova – PhD, Md, DSc, Professor, Head of the Department of Restorative Dentistry of Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

M. Saag – PhD, Head of the Department of Dentistry of the Medical Faculty of the University of Tartu (Tartu, Estonia)

V.G. Smirnov – PhD, Md, DSc, Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

A.A. Totolian – PhD, Md, DSc, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director of Saint-Petersburg Pasteur Institute (Saint Petersburg, Russia)

V.N. Tsarev – PhD, Md, DSc, Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

L.M. Tsepov – PhD, Md, DSc, Professor, Professor of the Department of Restorative Dentistry of Smolensk State Medical University (Smolensk, Russia)

S.B. Ulitovskiy – PhD, Md, DSc, Professor, Head of the Department of preventive dentistry of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

O.O. Yanushevich – PhD, Md, DSc, Academician of Russian Academy of Sciences, Professor, President of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

A.I. Yaremenko – PhD, Md, DSc, Professor, Head of the Department of Oral Surgery and Maxillofacial Surgery of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)



RUSSIAN
PERIODONTAL
ASSOCIATION

PUBLISHER:
**PERIODONTAL ASSOCIATION RPA,
MOSCOW**

129164, ave. Mira, 1-10-II-2, Moscow, Russia
Tel.: +7 (812) 338-64-07, +7 (985) 457-58-05
E-mail: journalparo@parodont.ru
www.parodont.ru

President: L.Yu. Orekhova
Executive director: V.G. Atrushkevich
Publication team manager: O.Yu. Gitulyar
Design and layout: E. Greydinger
Proofreader: E. Perflyeva

FOUNDER:
**CITY PERIODONTAL CENTER "PAKS",
SAINT PETERBURG**

197198, st. Dobrolyubova, 27,
Saint Peterburg, Russia



Printed by "Premiya Print" LLC
115054, st. Dubininskaya, 68-13, Moscow, Russia

The articles published in the journal "Parodontologiya" are peer-reviewed. Authors and relevant medical institutions are responsible for all the data and information on new medical technologies published in the articles. All advertised products and services should be necessary licensed and certified; editorial staff is not responsible for the advertising accuracy.

The journal is registered in the State Press Committee of the Russian Federation. The registration certificate is 016390 dated July 22, 1997.

© "PARODONTOLOGIYA", 2020
© PERIODONTAL ASSOCIATION RPA, 2020
All publications are protected by copyright. Any material reproduction without the permission of the publisher is prohibited.
Circulation: 2000. Negotiated price.

**SUBSCRIPTION: CATALOGUE "RUSSIAN PRESS";
SUBSCRIPTION CODE 18904**

Cover images courtesy of Professor G.R. Guigineyshvili within the project "Medicine and Mercy"

ИССЛЕДОВАНИЕ

Оптимизация диагностики заболеваний пародонта у детей с дисплазией соединительной ткани по результатам рентгеноморфометрических и денситометрических исследований
ДАВЫДОВ Б.Н., ДОМЕНЮК Д.А., ДМИТРИЕНКО С.В.,
КОНДРАТЬЕВА Т.А., АРУТЮНЯН Ю.С. 266

ОБЗОР

β -дефензины и воспалительные заболевания пародонта: систематический обзор
ТИХОМИРОВА Е.А., СЛАЖНЕВА Е.С.,
АТРУШКЕВИЧ В.Г. 276

ИССЛЕДОВАНИЕ

Анализ выживаемости больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от экспрессии PD-L1
КУТУКОВА С.И., БЕЛЯК Н.П., РАСКИН Г.А.,
МУХИНА М.С., ИВАСЬКОВА Ю.В., РАЗУМОВА А.Я. 287

Диагностическая информативность показателей цитокинового профиля десневой жидкости у беременных женщин с железодефицитной анемией
ЯКОВЛЕВ А.Т., ДАНИЛИНА Т.Ф.,
МИХАЛЬЧЕНКО В.Ф. 295

Причастность хронической персистирующей вирусной инфекции к различным заболеваниям полости рта
ГОРБАЧЕВА И.А., АНТОНОВА И.Н.,
СЫЧЕВА Ю.А., ИВАНОВ В.В.,
КУЛИКОВА Ю.Р., ШАБАК-СПАССКИЙ П.С. 301

Состояние микроциркуляции и выявление микроциркуляторных предикторов хронического болевого синдрома у пациентов молодого возраста без жалоб, с функциональными нарушениями жевательного аппарата на фоне дисплазии соединительной ткани
СТАТОВСКАЯ Е.Е. 308

Root cementum ultrastructure in healthy and periodontally diseased teeth
E.S. SLAZHNEVA, E.A. TIKHOMIROVA,
L.A. ELIZOVA, E.S. LOBODA,
L.Yu. OREKHOVA, V.G. ATRUSHKEVICH 317

Роль пробиотиков в коррекции микробиоценоза и цитокинового баланса полости рта пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта
ОВЧАРЕНКО Е.С., ЕРИЧЕВ В.В.,
РИСОВАННЫЙ С.И., АКСЕНОВА Т.В.,
МЕЛЕХОВ С.В., БАГДАСАРЯН Н.П. 323

Признак стороны в состоянии зубов и пародонта у жителей большого города, обнаруженный в процессе эпидемиологического обследования, по данным осмотра и инструментального исследования
ЩИПСКИЙ А.В., ШАКИРОВА Р.Р., ЛЕКОМЦЕВА Ю.В. .. 331

Гемомикроциркуляция тканей вокруг дентальных имплантатов: клинико-функциональные параллели
МАКЕДОНОВА Ю.А., МИХАЛЬЧЕНКО Д.В.,
ДЬЯЧЕНКО Д.Ю., ВЕРЕМЕЕНКО С.А. 338

Значение ежедневного ухода в профилактике и лечении воспаления пародонта у подростков
ЗАКИРОВ Т.В., БРУСНИЦЫНА Е.В.,
ИОЩЕНКО Е.С., ДИМИТРОВА Ю.В. 343

Способ количественной оценки заживления хирургической раны (на примере лунки удаленного зуба). Часть I
ЛОМАКИН М.В., СОЛОЩАНСКИЙ И.И.,
ПОХАБОВ А.А., БИСУЛТАНОВ Х.У. 349

RESEARCH

Improving diagnostics of periodontal diseases in children with connective tissue dysplasia based on X-ray morphometric and densitometric data
B.N. DAVYDOV, D.A. DOMENYUK, S.V. DMITRIENKO,
T.A. KONDRATYEVA, Yu.S. HARUTYUNYAN 266

REVIEW

β -defensins and the inflammatory periodontal diseases: a systematic review
E.A. TIKHOMIROVA, E.S. SLAZHNEVA,
V.G. ATRUSHKEVICH 276

RESEARCH

PD-L1 and survival in oral cavity squamous cell carcinoma
S.I. KUTUKOVA, N.P. BELIAK,
G.A. RASKIN, M.S. MUKHINA,
Yu.V. IVASKOVA, A.Ya. RAZUMOVA 287

Diagnostic information content of indicators of cytokine profile of gingival fluid in pregnant women with iron deficiency anemia
A.T. YAKOVLEV, T.F. DANILINA,
V.F. MIKHALCHENKO 295

The involvement of chronic persistent viral infection to various diseases of the oral cavity
I.A. GORBACHEVA, I.N. ANTONOVA,
Yu.A. SYCHEVA, V.V. IVANOV,
Yu.R. KULIKOVA, P.S. SHABAK-SPASSKY 301

The state of microcirculation and identification of microcirculatory predictors of chronic pain in younger patients with functional disorders of the masticatory system affected by connective tissue dysplasia
E.E. STATOVSKAYA 308

Root cementum ultrastructure in healthy and periodontally diseased teeth
E.S. SLAZHNEVA, E.A. TIKHOMIROVA,
L.A. ELIZOVA, E.S. LOBODA,
L.Yu. OREKHOVA, V.G. ATRUSHKEVICH 317

The role of probiotics in correction of microbiocenosis and cytokine balance of the oral cavity of patient with chronic inflammatory disease of periodont
E.S. OVCHARENKO, V.V. ERICHEV,
S.I. RISOVANNIJ, T.V. AKSENOVA,
S.V. MELEKHOV, N.P. BAGDASARYAN 323

A side property in the teeth and periodontium condition in big city residents discovered during epidemiological study according to visual and instrumental examination
A.V. SHCHIPSKIY, R.R. SHAKIROVA,
U.V. LEKOMTSEVA 331

Hemomicrocirculation of tissues around dental implants: clinical and functional parallels
Yu.A. MAKEDONOVA, D.V. MIKHALCHENKO,
D.Yu. DYACHENKO, S.A. VEREMEENKO 338

The importance of daily care in prevention and treatment periodontal inflammation in adolescents
T.V. ZAKIROV, E.V. BRUSNITSYNA,
E.S. IOSHCHEENKO, Yu.V. DIMITROVA 343

Method for quantitative assessment of surgical wound healing (for example, the hole of a removed tooth). Part I
M.V. LOMAKIN, I.I. SOLOSHCHANSKIY,
A.A. POKHABOV, H.U. BISULTANOV 349

Оптимизация диагностики заболеваний пародонта у детей с дисплазией соединительной ткани по результатам рентгеноморфометрических и денситометрических исследований

Давыдов Б.Н.¹, Доменюк Д.А.², Дмитриенко С.В.³, Кондратьева Т.А.², Арутюнян Ю.С.²

¹Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Российская Федерация

²Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

³Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация

Резюме

Актуальность. Выявление патоморфологических изменений со стороны челюстно-лицевой области у детей с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) позволяет определять характер и степень выраженности нарушений, а также является основанием выбора оптимальных лечебных мероприятий с учетом патогенетических особенностей. Целью исследования является оптимизация диагностики заболеваний пародонта у детей с ДСТ по результатам изучения рентгеноморфометрических индексов нижней челюсти и ультразвуковой остеоденситометрии периферического скелета.

Материалы и методы. У 92 детей с различной тяжестью ДСТ и 43 здоровых детей с помощью конусно-лучевых компьютерных томограмм проанализированы значения рентгеноморфометрических (количественных, качественных) индексов, показателей оптической плотности нижней челюсти. Также определено состояние костной ткани периферического скелета методом количественной ультразвуковой денситометрии.

Результаты. Количественные рентгеноморфометрические индексы у здоровых детей и детей с ДСТ имеют сильные положительные корреляционные связи с Z-критерием остеоденситометрии, объективно отражая состояние костной ткани периферического скелета.

Заключение. Прогрессирование степени тяжести ДСТ у детей коррелирует с интенсивностью деструкции костных структур челюстно-лицевой области, усилением процессов хронического продуктивного воспаления, сокращением плотности, фиброзно-волокнустым преобразованием костной ткани, уменьшением толщины кортикальных и разволокнутием замыкающих пластинок нижней челюсти, преобладанием средне- и мелкопетлистого костного рисунка, нарушением пространственной ориентации и истончением костных трабекул, развитием патологических процессов в пародонте.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, заболевания пародонта, рентгеноморфометрические индексы, конусно-лучевая компьютерная томография, ультразвуковая остеоденситометрия, нижняя челюсть

Для цитирования: Давыдов Б.Н., Доменюк Д.А., Дмитриенко С.В., Кондратьева Т.А., Арутюнян Ю.С. Оптимизация диагностики заболеваний пародонта у детей с дисплазией соединительной ткани по результатам рентгеноморфометрических и денситометрических исследований. Пародонтология.2020;25(4):266-275. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-266-275>.

Improving diagnostics of periodontal diseases in children with connective tissue dysplasia based on X-ray morphometric and densitometric data

B.N. Davydov¹, D.A. Domenyuk², S.V. Dmitrienko³, T.A. Kondratyeva², Yu.S. Harutyunyan²

¹Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

²Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

³Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Abstract

Relevance. Detection of maxillofacial pathomorphological changes in children with connective tissue dysplasia (CTD) allows identifying the nature and severity of disorders, as well as it serves the basis for selecting the best treatment options in view of the pathogenetic features. The purpose is to improve the diagnosis of periodontal diseases in children with CTD based on x-ray morphometric indices of the lower jaw and peripheral skeleton ultrasound osteodensitometry.

Materials and methods. 92 children with varying CTD severity, and 43 healthy children, underwent cone-beam computed tomogram examination with a further analysis of their X-ray morphometric (quantitative, qualitative) values and the lower jaw optical density indices. Besides, the status of the peripheral skeleton bone tissue was also determined through quantitative ultrasonic densitometry.

Results. Quantitative X-ray morphometric indices in healthy children and children with CTD revealed strong positive correlation with the Z-criterion of osteodensitometry, offering an objective reflection of the bone tissue status in the peripheral skeleton.

Conclusion. CTD progression in children correlates with the bone structure destruction intensity in the maxillofacial area, an increase in chronic productive inflammation, a decrease in the bone density, bone tissue fibrous transformation, a decrease in the

thickness of cortical, and fiber-dissociation in closing, plates, of the lower jaw, prevalence of mid- and fine-meshed bone pattern, disturbed spatial orientation and thinning of bone trabeculae, as well as the development of pathologies in the periodontium.

Key words: connective tissue dysplasia, periodontal disease, X-ray morphometric indices, cone beam computed tomography, ultrasound osteodensitometry, lower jaw

For citation: Davydov, B.N., Domenyuk, D.A., Dmitrienko, S.V., Kondratyeva, T.A., Harutyunyan, Yu.S. Improving diagnostics of periodontal diseases in children with connective tissue dysplasia based on X-ray morphometric and densitometric data. *Parodontologiya*.2020;25(4):266-275. (in Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-266-275>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время у научных работников и практикующих врачей возрастание интереса к дисплазии соединительной ткани (ДСТ) в детском (подростковом) возрасте предопределено следующими условиями: высокая распространенность (9,8-35,7%) при устойчивой динамике роста патологии; полиорганность поражений; предрасположенность к формированию приобретенной патологии; значительный полиморфизм клинико-морфологических нарушений; трудности диагностики отдельных клинических форм; отрицательное влияние на прогноз, течение и тактику лечения основных заболеваний; необходимость внесения дополнений к лечебно-диагностическим стандартам ведения данных пациентов с включением корригирующей терапии. У пациентов с данной патологией частота обращаемости за медицинскими услугами в шесть раз превышает обращаемость лиц других категорий [1-4].

Накопленные специалистами данные подтверждают, что соединительнотканное происхождение имеют в основном все составляющие челюстно-лицевой области, при этом структурные элементы соединительной ткани принимают непосредственное активное участие в воспалительно-деструктивных процессах, реализации защитных механизмов на различных стадиях острых, подострых и хронических патологических процессов (состояний). Заслуживают внимания сведения о высокой распространенности при ДСТ кариозных поражений зубов, патологии пародонта, заболеваний ВНЧС, зубочелюстных деформаций и аномалий, окклюзионных нарушений [5-9].

Отечественными и зарубежными авторами убедительно доказано возрастание значений морфологических, антропометрических, функциональных методов исследований в клинической стоматологии [10-16]. Использование высокоинформативных методов лучевой диагностики позволяет не только минимизировать радиационную нагрузку для пациентов, но и проводить анализ анатомо-топографических особенностей краниофациальной области, а также раннюю и дифференциальную диагностику заболеваний челюстных костей и пародонта, зубов, пазух черепа, височно-нижнечелюстного сустава различной этиологии в любых возрастных категориях [17-21].

Особое внимание в педиатрии при оценке состояния краниофациальной области и общесоматического статуса уделяется ключевым возрастным категориям – 12 лет (окончание прорезывания зубов постоянного прикуса, не считая «зубы мудрости») и 15 лет (завершение формирования структур зубочелюстного аппарата). Необходимость углубленного изучения челюстно-лицевой области детей критических возрастных групп продиктована морфологическими и функциональными особенностями, а также интенсивными темпами формирования и созревания органов и систем ребенка при неустойчивости (лабильности) структур зубочелюстного аппарата [22, 23].

До настоящего времени систематизация данных о параметрах рентгеноморфометрических индексов нижней челюсти у детей с ДСТ в кризисные периоды жизни отсутствует, а представленные результаты имеют раз-

розный характер. Отсутствуют сведения о состоянии костной прочности у детей подросткового возраста с «неполноценной» соединительной тканью по отношению к референтным базам ультразвукового остеоденситометра. Результаты рентгеноморфометрии и ультразвуковой остеоденситометрии у детей с диспластическими нарушениями соединительной ткани позволят объективно оценить выраженность воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта в зависимости от степени тяжести данного состояния, определить взаимосвязь с показателями костной прочности периферического скелета, что имеет не только диагностическую информативность, но и клиническую значимость для обоснования тактики и контроля эффективности лечебно-профилактических мероприятий с учетом патогенетических особенностей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оптимизация диагностики заболеваний пародонта у детей с дисплазией соединительной ткани по результатам изучения рентгеноморфометрических индексов нижней челюсти и ультразвуковой остеоденситометрии периферического скелета.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

До проведения клинико-рентгенологических исследований с участием детского населения были получены добровольные информированные согласия родителей (Приказ Минздрава РФ от 20.12.2012 №1177н – ред. 17.07.2019). В рамках реализации цели, за период 2014-2020 годов проведен комплекс клинических, параклинических и лабораторно-инструментальных исследований у 92 подростков (51 девочка, 41 мальчик) в возрасте 12-16 лет с общесоматической патологией, а также клинически выраженными маркерами ДСТ, находящимися на лечении в педиатрическом отделении ГБУЗ «ДГКБ им. Г.К. Филиппского» г. Ставрополя. Диагностика ДСТ проводилась в строгом соответствии с единым диагностическим алгоритмом при привлечении врачей смежных специальностей, что необходимо для детализации характера поражений органов и систем у данной категории больных детей (группа контроля). После исключения дифференцированных дисплазий с очерченными клиническими проявлениями и установленным типом наследования (синдром Марфана, синдром Ehlers – Danlos, несовершенный остеогенез, синдром Стиклера), диагностика ДСТ включала наличие у ребенка следующей симптоматики: не менее шести клинических и инструментальных признаков соединительнотканной дисплазии; распространение патологического процесса на два или более органов (полиорганность) и систем (полисистемность); признаки семейного накопления коллагенопатий; биохимические и иммуногистохимические доказательства нарушения метаболизма соединительной ткани (Кадурина Т. И., 2009).

Оценка типа строения тела, уровня и гармоничности физического развития проводилась с использованием шкалы Стюарта, массо-ростовых таблиц ВОЗ, индексов Кетле II, Дю Ранте-Лайнера, Вервека. По данным амбулаторных карт, выявляли внутренние фенотипические признаки

ДСТ со стороны сердечно-сосудистой системы, органов зрения, мочеполовой системы, органов ЖКТ, лор-органов, бронхолегочной системы, системы крови, нервной системы, эндокринной системы, а также внешних клинических маркеров ДСТ (костно-скелетных, мышечных, эктодермальных, краниофациальных). Оценка тяжести ДСТ, в зависимости от степени выраженности внешних фенотипических проявлений и лабораторных, клинико-инструментальных признаков, проводилась в соответствии с рекомендациями Аббакумовой Л. Н., Кадуриной Т. И. (2008). С учетом только внешних фенотипических признаков, легкой степени ДСТ соответствует сумма баллов менее 24, средней степени ДСТ – сумма баллов 24-34, тяжелой степени ДСТ – сумма баллов 35 и более. При проведении полного лабораторного и клинико-инструментального обследования легкой степени ДСТ соответствует сумма баллов менее 30, средней степени ДСТ – сумма баллов 30-44, тяжелой степени ДСТ – сумма баллов 45 и более. Окончательная постановка диагноза ДСТ проведена с учетом диагностических таблиц для категории «дети» при превышении диагностического уровня «+70» (Тимофеева Е. П., 1996). По результатам лабораторных, клинико-инструментальных исследований, больные дети разделены на три подгруппы: 1-я подгруппа – легкая степень тяжести ДСТ ($n = 28$; 30,4%); 2-я группа – средняя степень тяжести ДСТ ($n = 35$; 38,1%); 3-я группа – тяжелая степень тяжести ДСТ ($n = 29$; 31,5%). Группу сравнения составили 43 здоровых и практически здоровых подростка (Вельтищев Ю. Е., 1994), сопоставимых по возрастному и половому признакам. Постановка диагноза «здоров» врачом-педиатром основана на результатах комплексной оценки состояния здоровья.

Всем пациентам проведено количественное ультразвуковое исследование (QUS) костной ткани периферического скелета при помощи ультразвукового денситометра Omnisense 7000. Не дающий ионизирующего излучения аппарат оснащен «педиатрической» программой для обследования пациентов 3-18 лет, программой BoneAge – оценки костного возраста, а также референтной базой возрастных показателей скорости прохождения ультразвуковых волн. Скорость распространения ультразвуковых волн регистрировали на середине тела большеберцовой кости и дистальной трети лучевой кости. Полученные результаты оценки костной ткани соотносились с разработанными отечественными возрастными нормативами (Щеплягина Л. А. с соавт., 2006) и перцентильными табличными данными соответствующих возрастов для ультразвукового денситометра. В соответствии с рекомендациями ISCD, были использованы оценочные критерии прочности костной ткани у детского населения с использованием Z-score: Z-score, SD ≥ 0 – «нормальная костная прочность»; Z-score, SD – от -1 до 0 («тенденция к снижению костной прочности»); Z-score, SD – от -2 до -1 («умеренное снижение костной прочности»); Z-score, SD ≤ -2 («выраженное снижение костной прочности»).

На цифровом томографе KaVo OP300 Maxio с цефалостатом при использовании технологии Low Dose Technology™, минимизирующей уровень лучевой нагрузки, в педиатрической программе визуализации выполнены КЛКТ исследования и ортопантограммы. Данные обработаны с применением программных продуктов OnDemand3D™ Dental и OnDemand™ Project Viewer. Параметры съемки: 90 kV; 6 (3) mA; 24 mA/s; 2,4 c; размер вокселя – 150 мкм; размер пикселя – 200 мкм; FOV – 8×Ø15 см; разрешение – 0,2 мм; эффективная доза – 24 (4) мкЗв. На ортопантограммах проведена оценка количественных индексов (FI – Fuchs индекс,

GI – гонион индекс, AI – антигонион индекс, MI – ментальный индекс, X-ray index – рентгенологический индекс, PMI – панорамно-мандибулярный индекс) и одного качественного (MCI – мандибулярный кортикальный индекс). В 3D-режиме определена рентгенологическая плотность костной ткани в Hounsfield units, HU.

Степень резорбции межальвеолярных перегородок, по отношению к длине корня зуба, устанавливали при помощи показателя количественного снижения высоты альвеолярной кости (Fuchs-индекс) (рис. 1а). Толщину кортикальной пластинки определяли по методу J. Bras et al. (1982) – GI и D. Ledgerton et al. (1999) – AI (рис. 1б). Степень резорбции альвеолярной кости определяли методом A. Taguchi et al. (1993) – MI и с помощью рентгенологического индекса – X-ray index. С помощью компьютерной программы Autodesk AutoCAD Architecture 2018 (формат 2D) рассчитывали соотношение альвеолярной части нижней челюсти к общей длине корня зуба (рис. 1в). Для повышения информативности данных об интенсивности деструктивных процессов в нижнечелюстной кости рассчитывали три вариации индекса PMI – верхний, средний и нижний (D. Ledgerton et al., 1997) (рис. 1г). Качественную характеристику кортикальной пластинки, располагающуюся ниже foramen mentale, проводили методом E. Klemetti (1994) – MCI (рис. 1д). Оптическая плотность костной ткани нижнечелюстной кости определялась по результатам математической реконструкции коэффициентов ослабления в соответствии с классификациями U. Lekholm и G. Zarb (1985), C. Mish (1992). Денситометрические параметры объективно характеризовали степень потери костной ткани рентгеновского излучения. В соответствии с рекомендациями C. Ulm (2009), в качестве «зон интересов» использован нижнечелюстной угол и тело нижней челюсти в области второго премоляра (рис. 1е). Толщину кортекса нижнечелюстной кости определяли на уровне foramen mentale для уточнения размеров, установленных при расчете индекса MCI с помощью ортопантограмм (рис. 1ж, з).

Статистическая обработка проведена в программе SPSS Statistics 24.0. с применением непараметрических, параметрических методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов ультразвуковой остеоденситометрии с учетом возрастных нормативов и перцентильных таблиц денситометра свидетельствует, что значения прочности костной ткани ниже референтных величин у детей группы сравнения ($n = 43$) имеют восемь детей (18,6%), из них менее 10% перцентиля (от -2 до -1 SD) имеют шесть детей (13,9%), а у двух детей (4,7%) диагностировано снижение параметров костной прочности ниже 3% перцентиля (SD ≤ -2). Количественное ультразвуковое исследование детей основной группы выявило следующую структуру состояния костной прочности: «легкая» степень тяжести ДСТ ($n = 28$) – «нормальная костная прочность» – 19 (67,9%) детей, «умеренное снижение костной прочности» – 6 (21,4%) детей, «выраженное снижение костной прочности» – 3 (10,7%) ребенка; «средняя» степень тяжести ДСТ ($n = 35$) – «нормальная костная прочность» – 14 (40,0%) детей, «умеренное снижение костной прочности» – 15 (42,9%) детей, «выраженное снижение костной прочности» – 6 (17,1%) детей; «тяжелая» степень тяжести ДСТ ($n = 29$) – «нормальная костная прочность» – 8 (27,6%) детей, «умеренное снижение костной прочности» – 13 (44,8%) детей, «выраженное снижение костной прочности» – 8 (27,6%) детей. Углубленное изучение результатов ультразвуковой остеоденситометрии у детей с диспластическими нарушениями соединительной ткани свидетельствует, что снижение устойчивости кости



Рис. 1а. Fuchs-индекс
Fig. 1a. Fuchs Index



Рис. 1б.
GI – Гонион индекс,
AI – Антигонион-индекс
Fig. 1b. GI – Gonion Index,
AI – Antigonion Index

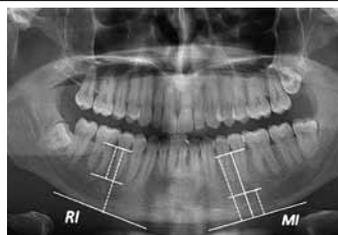


Рис. 1в.
MI – Ментальный индекс,
RI – Рентгенологический индекс
Fig. 1c. MI – Mental index,
RI – X-ray index

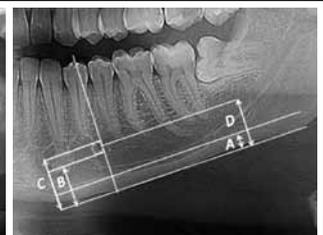


Рис. 1г.
PMI – панорамный
нижнечелюстной индекс
Fig. 1d. PMI – Panoramic
mandibular index

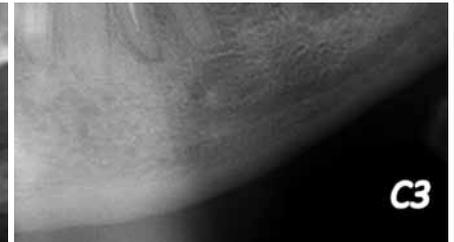
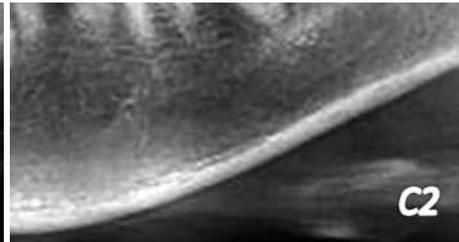


Рис. 1д. MCI – мандибулярный кортикальный индекс: C1 – кортикальный слой в норме; C2 – кортикальный слой незначительно поврежден; C3 – кортикальный слой существенно поврежден
Fig. 1e. MCI – Mandibular cortical index: C1 – cortical layer within norm; C2 – cortical layer slightly damaged; C3 – cortical layer significantly damaged



Рис. 1е. «Зоны интересов» на 3D-панораме в сагиттальной проекции режиме VR при FOV 8×15 в опции Un-shaded Teeth и в опции Shaded Bone
Fig. 1f. "Zones of interest" on a 3D panorama in sagittal projection in VR mode with FOV 8 × 15, "Un-shaded" "Teeth" option and "Shaded" "Bone" option

Рис. 1ж. Определение толщины кортикального слоя на уровне foramen mentale в корональной проекции
Fig. 1g. Identifying the cortical layer thickness at the foramen mentale level, coronal projection



Рис. 1з. Определение толщины кортикального слоя на уровне foramen mentale в сагиттальной проекции
Fig. 1h. Identifying the cortical layer thickness at the foramen mentale level, sagittal projection

Рис. 1. Рентгеноморфометрические индексы
Fig. 1. X-ray morphometric indices

к переломам, которое зависит от микроструктуры, минеральной плотности, эластичности, толщины кортикального слоя костной ткани, обусловлено уменьшением величины широкополосного ослабления ультразвуковых колебаний. Снижение данного показателя, определяющего пространственную ориентацию костных трабекул, сочетается с увеличением скорости распространения ультразвуковых волн. По нашему мнению, именно степень понижения величины широкополосного ослабления ультразвука, развивающаяся на фоне аномального строения эластина, коллагена, протеогликанов и гликопротеидов при имеющихся дефектах основного вещества и волокнистых структур соединительной ткани, адекватно отображает интенсивность диспластических нарушений (тяжесть процесса). Анализ прочности костной ткани у детей I, II групп здоровья, по данным денситометрии позволяет утверждать, что снижение устойчивости кости к переломам ниже референтных величин обусловлено недостатком ее минеральной составля-

ющей за счет дефицита поступления кальция в организм ребенка, а также снижения метаболической активности по кальцию, что подтверждается положительной динамикой скорости распространения ультразвуковых колебаний без изменения показателя широкополосного ослабления. Радиоморфометрические индексы нижней челюсти в зависимости от состояния костной прочности у детей исследуемых групп представлены в таблице 1.

Анализ состояния костной ткани тела нижней челюсти у детей исследуемых групп свидетельствует, что с увеличением тяжести ДСТ зафиксирована тенденция к уменьшению радиоморфометрических индексных величин, за исключением X-ray index, при различном состоянии костной прочности. По значению GI у детей I, II групп здоровья толщина кортикальной пластинки в области нижнечелюстного угла статистически достоверно превышает аналогичные показатели детей 1-й подгруппы в 1,04-1,24 раза, детей 2-й подгруппы – в 1,05-1,44 раза, детей 3-й подгруппы – в 1,10-1,41 раза. По величине AI толщина кортекса в области ветви нижней челюсти у детей группы сравнения также преобладает над параметрами детей основной группы в 1,02-1,05 раза, но различия не являются статистически значимыми. Показатель MI, характеризующий степень резорбции альвеолярного отростка (кости) нижней челюсти, также статистически значимо меньше (в 1,01-1,21 раза) у детей с соединительнотканной дисплазией по отношению к пациентам I, II групп здоровья. Результаты оценки индексных значений у пациентов с различным уровнем прочности кости указывают, что между детьми с «умеренным снижением» (от -2 до -1 SD) и «выраженным снижением» ($SD \leq -2$) костной прочности не только в группе сравнения, но и в основной группе, наблюдается снижение толщины кортикальной кости по всей поверхности нижней челюсти. Отсутствие различий, по нашему мнению, обусловлено деятельностью у детей с ДСТ физиологических механизмов адаптации и компенсации.

По результатам статистического анализа выявлено, что рентгенологические индексы GI, AI и MI имеют сильные положительные корреляционные связи (r) с Z-критерием остеоденситометрии: для GI – 0,947 ($p = 0,000059$); для AI – 0,819 ($p = 0,00031$); для MI – 0,784 ($p = 0,00083$).

Результаты оценки значений верхнего (PMIi), среднего (PMIm), нижнего (PMIs) панорамного нижнечелюстного индекса позволили выявить аналогичную тенденцию, проявляющуюся в наличии сильных положительных корреляционных зависимостей (r) с Z-критерием ультразвуковой денситометрии: для PMIi – 0,816 ($p = 0,000043$); для PMIm – 0,782 ($p = 0,00027$); для PMIs – 0,749 ($p = 0,00069$). При систематизации полученных данных становится очевидно, что состояние костной ткани периферического скелета объективно отражает рентгенологическую картину на ортопантомограммах, при этом пористость (повышенная порозность) нижней челюсти у детей с ДСТ диагностируется в виде снижения толщины кортикального слоя, в области как ветви, так и угла нижней челюсти, а также изменения топографии foramen mentale по отношению к нижней границы нижней челюсти.

Качественная оценка состояния кортикальной пластинки нижней челюсти по величине MCI в исследуемых группах определила идентичную направленность по отношению к Z-критерию, что и в рассмотренных ранее рентгенометрических индексах, при этом различия являлись статистически достоверными ($p < 0,05$). У детей I, II групп здоровья и детей 1-й подгруппы С3 тип кортикальной пластинки зафиксирован не был, при этом встречаемость С1 и С2 типа составила 74,4% и 25,6%, а также 60,7% и 39,3% соответственно, а различия между группами считались

недостоверными ($p < 0,01$). У детей 2-й и 3-й подгрупп преобладал несущественно поврежденный кортикальный слой (51,4% и 41,4% соответственно), а различия между исследуемыми группами также статистически достоверно не отличались ($p < 0,01$). Принципиальная разница между детьми 2-й и 3-й подгрупп заключалась в частоте встречаемости С1 и С3 типов: у детей со средней тяжестью ДСТ данное соотношение составило 31,4% и 17,2%, а у детей с тяжелой степенью ДСТ – 24,1% и 34,5%, соответственно, при наличии статистически достоверных различий ($p < 0,05$). Качественная оценка костной ткани нижней челюсти у детей 3-й подгруппы и С3 типе выявила узурированность, неравномерность, сильную поврежденность кортекса на всем протяжении при существенном разрежении, а также крупноячеистом рисунке губчатой кости. Важно отметить, что индекс MCI является высокоинформативным и диагностически значимым рентгенометрическим индексом, при этом ортопантомограммы, выполненные методом КЛКТ, в отличие от метода рентгенографии, позволяют получать достоверные результаты, а также проводить объективную дифференциальную диагностику между типами С3 и С2 в качественной оценке состояния кортикальной пластинки нижней челюсти.

Изучение качественных, количественных рентгенометрических индексов свидетельствует, что при увеличении степени тяжести диспластических нарушений со стороны соединительной ткани у детей снижение плотности (степени минерализации) нижнечелюстной кости сочетается с уменьшением толщины кортекса и деструкцией (формы, высоты, отчетливости контуров) межальвеолярных перегородок при увеличении доли пациентов с сильно поврежденной кортикальной пластинкой нижней границы нижней челюсти (рис. 2).

В отличие от детей I, II группы здоровья (индекс Fuchs по группе $0,99 \pm 0,01$; Рентгенологический индекс – $1,01 \pm 0,01$; MCI – $3,9 \pm 0,1$; толщина кортекса – $2,8 \pm 0,4$; оптическая плотность в области тела нижней челюсти – $1727,6 \pm 302,1$ HU; оптическая плотность в области угла нижней челюсти – $2181,4 \pm 297,3$ HU), у пациентов с легкой (индекс Fuchs по группе $0,93 \pm 0,03$; Рентгенологический индекс – $1,06 \pm 0,03$; MCI – $3,8 \pm 0,2$; толщина кортекса – $2,6 \pm 0,1$; оптическая плотность в области тела нижней челюсти – $1538,9 \pm 274,4$ HU; оптическая плотность в области угла нижней челюсти – $1936,7 \pm 281,2$ HU) и средней степени тяжести ДСТ (индекс Fuchs по группе $0,84 \pm 0,02$; Рентгенологический индекс – $1,10 \pm 0,02$; MCI – $3,6 \pm 0,2$; толщина кортекса – $2,1 \pm 0,3$; оптическая плотность в области тела нижней челюсти – $1316,8 \pm 251,7$; оптическая плотность в области угла нижней челюсти – $1783,8 \pm 264,5$ HU) отмечается незначительное, неравномерное уменьшение высоты межальвеолярных перегородок (не более $\frac{1}{3}$ длины корня), которое сочетается с незначительной резорбцией (6-10%) альвеолярной части тела нижней челюсти. У детей с тяжелой степенью ДСТ (индекс Fuchs по группе $0,77 \pm 0,02$; X-ray index – $1,12 \pm 0,02$; MCI – $3,6 \pm 0,2$; толщина кортекса – $1,9 \pm 0,2$; оптическая плотность в области тела нижней челюсти – $1198,3 \pm 236,2$ HU; оптическая плотность в области угла нижней челюсти – $1652,9 \pm 249,6$ HU) диагностирована генерализованная, умеренная, горизонтальная резорбция альвеолярной части тела нижней челюсти, равномерная убыль высоты межальвеолярных перегородок (около $\frac{1}{3}$ длины корня), ранняя стадия деструктивных изменений (12%) костной ткани.

Визуализация КЛКТ-томограмм поперечных срезов альвеолярной части нижнечелюстных костей детей I, II групп здоровья определяет следующие особенности: утолщенный кортикальный слой (язычные и вестибулярные пластинки); костные трабекулы представлены крупно-

Таблица 1. Радиоморфометрические индексы нижней челюсти в зависимости от состояния костной прочности у детей исследуемых групп (M ± m)

Table 1. Lower jaw radiomorphometric indices depending on the bone strength status in the studied groups (M ± m)

Изучаемые индексы, единицы измерения Learning Indexes, Units	Состояние костной прочности / Bone strength		
	Нормальные значения (25-100 перцентиль) Normal values (25-100 percentile) Z-score ≥ 0 SD, n = 35	Умеренное снижение (3-10 перцентиль) Moderate decline (3-10 percentile) Z-score от -2 до -1 SD, n = 6	Выраженное снижение (0-3 перцентиль) Pronounced decline (0-3 percentile) Z-score ≤ -2 SD, n = 2
Дети I, II групп здоровья, n = 43 / Children of health groups I & II, n = 43			
FI, баллы (points)	1,0	0,99 ± 0,01	0,97 ± 0,02
GI, мм (mm)	1,97 ± 0,58	1,59 ± 0,37	1,33 ± 0,24
AI, мм (mm)	4,39 ± 0,61	4,04 ± 0,92	3,63 ± 0,91
MI, мм (mm)	4,68 ± 0,52	4,76 ± 0,83	3,95 ± 0,89
X-ray index, баллы (points)	1,0	1,01 ± 0,01	1,03 ± 0,02
PMIi, баллы (points)	0,43 ± 0,09	0,39 ± 0,06	0,34 ± 0,08
PMIm, баллы (points)	0,39 ± 0,08	0,35 ± 0,05	0,28 ± 0,07
PMIs, баллы (points)	0,32 ± 0,07	0,31 ± 0,04	0,26 ± 0,06
MCI, мм (mm)	3,9 ± 0,1	3,9 ± 0,2	3,8 ± 0,3
Дети с легкой степенью тяжести ДСТ, n = 28 / Children with a mild CTD, n = 28			
FI, баллы (points)	0,96 ± 0,03	0,94 ± 0,05	0,88 ± 0,02
GI, мм (mm)	1,89 ± 0,52	1,36 ± 0,34	1,07 ± 0,23
AI, мм (mm)	4,27 ± 0,56	3,93 ± 0,79	3,54 ± 0,86
MI, мм (mm)	4,62 ± 0,47	4,72 ± 0,77	3,36 ± 0,81
X-ray index, баллы (points)	1,03 ± 0,02	1,05 ± 0,04	1,09 ± 0,03
PMIi, баллы (points)	0,41 ± 0,07	0,37 ± 0,03	0,31 ± 0,02
PMIm, баллы (points)	0,38 ± 0,06	0,33 ± 0,04	0,26 ± 0,03
PMIs, баллы (points)	0,31 ± 0,04	0,29 ± 0,02	0,24 ± 0,05
MCI, мм (mm)	3,8 ± 0,2	3,8 ± 0,3	3,7 ± 0,1
Дети со средней степенью тяжести ДСТ, n = 35 / Children with a moderate CTD, n = 35			
FI, баллы (points)	0,89 ± 0,04*	0,85 ± 0,03*	0,79 ± 0,01*
GI, мм (mm)	1,87 ± 0,43*	1,28 ± 0,29*	0,99 ± 0,18*
AI, мм (mm)	4,24 ± 0,45*	3,88 ± 0,71*	3,50 ± 0,76*
MI, мм (mm)	4,59 ± 0,38*	4,69 ± 0,72*	3,32 ± 0,74*
X-ray index, баллы (points)	1,08 ± 0,02*	1,09 ± 0,01*	1,12 ± 0,03*
PMIi, баллы (points)	0,39 ± 0,04*	0,33 ± 0,01*	0,26 ± 0,02*
PMIm, баллы (points)	0,31 ± 0,03*	0,30 ± 0,04*	0,24 ± 0,01*
PMIs, баллы (points)	0,27 ± 0,03*	0,25 ± 0,01*	0,22 ± 0,04*
MCI, мм (mm)	3,7 ± 0,3*	3,6 ± 0,2*	3,5 ± 0,1*
Дети с тяжелой степенью тяжести ДСТ, n = 29 / Children with a severe CTD, n = 29			
FI, баллы (points)	0,82 ± 0,03**	0,76 ± 0,01**	0,72 ± 0,02**
GI, мм (mm)	1,79 ± 0,36**	1,23 ± 0,26**	0,94 ± 0,19**
AI, мм (mm)	4,19 ± 0,41**	3,84 ± 0,64**	3,44 ± 0,71**
MI, мм (mm)	4,55 ± 0,36**	4,67 ± 0,61**	3,26 ± 0,66**
X-ray index, баллы (points)	1,09 ± 0,03	1,12 ± 0,02**	1,14 ± 0,01**
PMIi, баллы (points)	0,37 ± 0,02**	0,28 ± 0,03**	0,23 ± 0,01**
PMIm, баллы (points)	0,29 ± 0,02**	0,27 ± 0,03**	0,21 ± 0,01**
PMIs, баллы (points)	0,25 ± 0,01**	0,22 ± 0,02**	0,19 ± 0,03**
MCI, мм (mm)	3,7 ± 0,2**	3,6 ± 0,3**	3,5 ± 0,1**

*p < 0,05; **p < 0,01 – достоверность статистических различий по сравнению с показателями детей группы сравнения, остальные различия являются статистически недостоверными.

*p < 0,05; **p < 0,01 – reliability of statistical differences compared with the comparison group, remaining differences are statistically unreliable.

петлистым типом рисунка с перекрещивающимися костными балками; «функциональный» трабекулярный пакет имеет горизонтальную направленность; межальвеолярные гребни представлены остроконечными треугольными формами с выраженной замыкающей кортикальной пластинкой. При увеличении степени тяжести соединительнотканной дисплазии, по результатам оценки КЛКТ-томограмм поперечных сечений альвеолярной части нижней челюсти, характер патоморфологических изменений имеет следующую направленность: уменьшение толщины кортикальных пластинок (язычных, вестибулярных); преобладание средне- и мелкопетлистого типа рисунка; разрушение структуры трабекулярного пакета с нарушением пространственной ориентации и истончением костных трабекул; разволокнение кортикальной замыкающей пластинки; приближение формы межальвеолярного гребня к полуовальной или уплощенной. При систематизации рентгеноморфометрических индексных показателей у детей исследуемых групп становится очевидно, что интенсивность процессов костной резорбции наиболее выражена у детей с тяжелой степенью соединительнотканной диспластических нарушений. Данное положение подтверждается генерализованным хроническим продуктивным воспалением, приводящим к равномерному снижению высоты межальвеолярных перегородок в пределах $\frac{1}{3}$ длины корня; незначительным расширением периодонтальной щели; снижением оптической плотности и нарушением микроархитектоники тела нижней челюстей (утончение костных балок; усиление прозрачности костного рисунка; фиброзно-волокнистое преобразование структуры костной ткани; средне- и мелкоячеистый рисунок губчатой кости; порозиюность, неконтурируемость, узурированность и истончение замыкающей кортикальной пластинки с сохранением ее целостности по всей поверхности).

Опираясь на опубликованные научные данные (Кадурина Т. И., 2006; Сулимов А. Ф., 2009; Самойлов К. О., 2011; Атрушкевич В. Г., 2012; Куприянов И. А., 2014; Орехова Л. Ю., 2015; Янушевич О. О., 2017; Cole W. G., 2016) и результаты собственных исследований, мы определили, что генетически детерминированные дефекты каркасной функции соединительнотканых элементов пародонта, приводящие к дезорганизации его структурного комплекса, проявляются следующими патоморфологическими изменениями: преобладание процессов катаболизма (метаболического распада) над процессами синтеза и восстановления (репарации); распад волокнистых структур и основного вещества; нарушение фибриллогенеза; структурная дезорганизация эндотелиоцитов кровеносных капилляров; избыточная проницаемость сосудистых капиллярных стенок слизистой оболочки десны; увеличение в капиллярных стенках количества фенестр; отек соединительной ткани в связочном аппарате периодонта; редукция сосудов микроциркуляторного русла; сокращение в эндотелиоцитах кровеносных капилляров числа микропиноцитозных цитоплазматических везикул; активный перенос при помощи макровезикулярного транспорта через эндотелий питательных веществ; образование периваскулярных плотных продуктивных инфильтратов; гомогенизация волокон и изменение процентных соотношений между определенными типами коллагена; гиалиноз и склероз соединительной ткани. С нашей точки зрения, степень тяжести диспластических нарушений, сочетающаяся с интенсивностью механизмов костной резорбции, уровнем протеолитической дегградации соединительной ткани, состоянием межклеточных взаимодействий и внеклеточного матрикса, предопределяет выраженность нарушений функций пародонта (пластической, защитной, барьерной, трофической, амортизирующей).

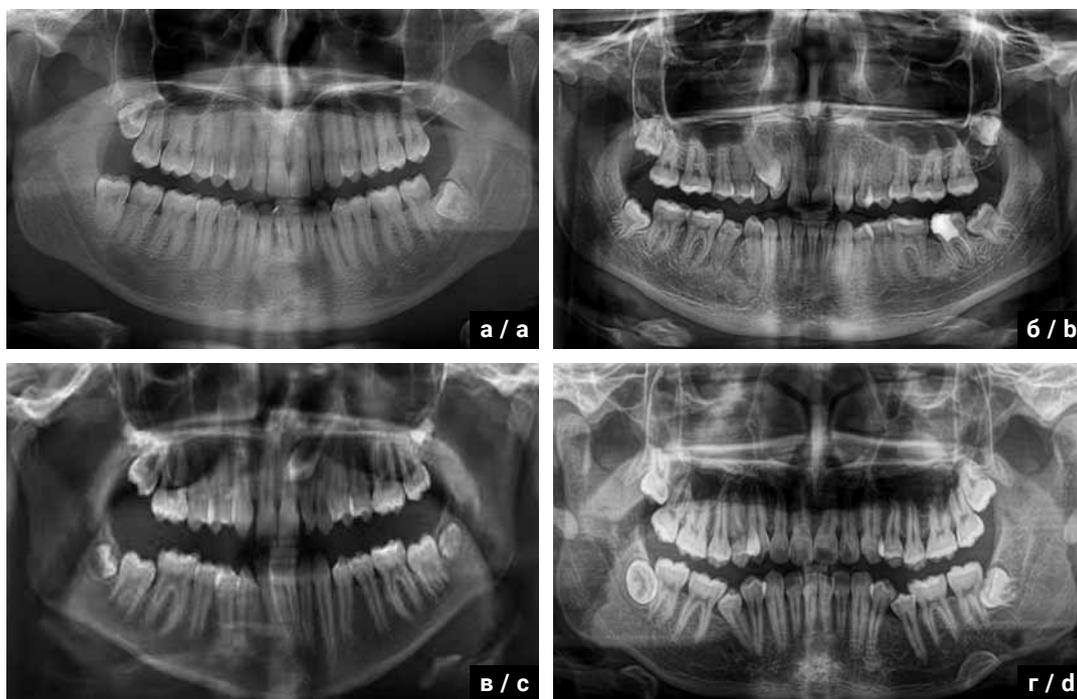


Рис. 2. Рентгенологическая характеристика состояния костной ткани челюстей у детей исследуемых групп:

- а) пациент А., 16 лет, II группа здоровья; б) пациентка М., 15 лет, с легкой степенью тяжести ДСТ; в) пациент М., 16 лет, со средней степенью тяжести ДСТ; г) пациент С., 15 лет, с тяжелой степенью тяжести ДСТ**

Fig. 2. X-ray data on the jaw bone tissue status in the studied groups:

- a) Patient A., 16 years old, health group II; b) Patient M., 15 years old, mild CTD; c) Patient M., 16 years old, moderate CTD; d) Patient S., 15 years old, severe CTD**

ВЫВОДЫ

1. Комплексная оценка состояния костной ткани нижней челюсти с помощью количественных (FI, GI, AI, MI, X-ray index, PMII, PMIm, PMIs, толщина кортекса), качественных (MCI) рентгеноморфометрических индексов и показателей рентгенологической плотности у детей с ДСТ дает возможность выявлять характер и степень выраженности диспластических нарушений, диагностировать проявления необратимой резорбции костных структур пародонта, является основой разработки комплекса стоматологических мероприятий (ортодонтических, терапевтических, ортопедических), а также адекватных подходов немедикаментозной (ЛФК, массаж, кинезиотерапия, физиолечение, диетотерапия), лекарственной (стимуляция коллагенообразования, коррекция уровня гликозаминогликанов, улучшение микроциркуляции, нормализация минерального обмена) и симптоматической (усиление венозного кровотока, купирование болевых синдромов, прием седативных средств) терапии.

2. Выявленные у детей с ДСТ сильные положительные корреляционные связи между количественными рентгеноморфометрическими индексами (GI, AI, MI, PMII, PMIm, PMIs) и Z-критерием остеоденситометрии свидетельствуют, что состояние костной ткани периферического скелета объективно отражает рентгенологическую картину на ортопантомограммах. Количественное определение рентгеноморфометрических индексов в клинической практике врача-стоматолога является не только высокоинформативным методом скрининговой диагностики качества костей скелета в детском возрасте, но и эффективным способом раннего определения снижения костной прочности.

3. Результаты определения минеральной плотности нижней челюсти (тело, угол), морфологического строения ее кортикального слоя (MCI), толщины кортекса на уровне foramen mentale демонстрируют статистически значимую убыль толщины кортикальной пластинки, а также понижение оптической плотности кости у детей с диспластическими изменениями соединительной ткани. Полученные сведения целесообразно использовать на стоматологическом приеме в качестве индикаторов (прогностических признаков) развития остеопенического синдрома с повышенным риском развития остеопороза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Аббакумова Л.Н. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций разработан комитетом экспертов педиатрической группы «дисплазия соединительной ткани» при российском научном обществе терапевтов. Медицинский вестник Северного Кавказа: 2015;10(1):5-35. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2015.10001>.

2. Malfait F. The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes. The American Journal of Medical Genetics Part C Seminars in Medical Genetics. 2017;175(1):8-26. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31552>.

3. Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В. и др. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016;11(1):1-76. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11001>.

4. Haller G., Zabriskie H., Spehar S. et al. Lack of joint hypermobility increases the risk of surgery in adolescent idiopathic scoliosis. Journal of Pediatric Orthopaedics. Part B. 2018;27(2):152-158. <https://doi.org/10.1097/BPB.0000000000000489>.

4. Прогрессирование степени тяжести диспластических нарушений со стороны соединительной ткани у детей, коррелирующее с интенсивностью деструкции костных структур челюстно-лицевой области и выраженностью механизмов деградации (катаболизма) коллагена, сочетается с усилением процессов хронического продуктивного воспаления, сокращением рентгенологической плотности, фиброзно-волоконистым преобразованием костной ткани, уменьшением толщины кортикальных и разволокнением замыкающих пластинок нижней челюсти, преобладанием средне- и мелкопетлистого костного рисунка, нарушением пространственной ориентации и истончением костных трабекул, развитием патологических процессов в пародонте, приводящим к снижению устойчивости зубов и формированию окклюзионных нарушений (вторичной травматической окклюзии).

5. Качественную оценку состояния кортикального слоя нижнечелюстной кости целесообразно проводить с использованием конусно-лучевой компьютерной томографии в панорамном режиме, вследствие более высоких показателей специфичности, чувствительности, точности, а также прогностичности отрицательных и положительных результатов, в отличие от аналогичным данным, полученных методом ортопантомографии челюстных костей.

6. Комплексную терапию заболеваний пародонта у пациентов с диспластическими нарушениями соединительной ткани, ввиду предрасположенности данной категории к осложнениям из-за лабильности зубочелюстного аппарата, склонности к воспалению, кровотечениям, инфекционным заболеваниям, травматическим повреждением связочного аппарата пародонта и ВНЧС, необходимо планировать с учетом профилактической направленности лечебных манипуляций, щадящего режима вмешательств (поэтапное препарирование, применение фторсодержащих лаков, провизорных коронок), рационального протезирования (шинирующие конструкции) и ортодонтического лечения (принцип «короткого пути» и «малых сил»), обязательного соблюдения адекватной, длительной реабилитации при привлечении врачей смежных специальностей (терапевт, педиатр, кардиолог, невропатолог, гастроэнтеролог).

5. Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Арсентьев В.Г. и др. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций. Часть 2. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016;11(2):239-263. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11050>.

6. Cohen M.M. Malformations of the craniofacial region: evolutionary, embryonic, genetic, and clinical perspectives. Am J Med Genet. 2002;Dec;30;115(4):245-68. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10982>.

7. Thimma Reddy B.V., Vinay Reddy K.K., Sunil B. et al. Regional Odontodysplasia. J Indian Soc Pedod Prev Dent 2010;28(4):315-318. <https://doi.org/10.4103/0970-4388.76166>.

8. Brady A.F. The Ehlers-Danlos Syndromes, Rare Types. The American Journal of Medical Genetics Part C Seminars in Medical Genetics. 2017;175(1):70-115. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31550>.

9. Coles W., Copeman A., Davies K. Hypermobility in children. Paediatrics and child health. 2018;28(2):50-56. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2017.12.001>.

10. Давыдов Б.Н., Доменюк Д.А., Быков И.М. и др. Современные возможности клинично-лабораторных,

рентгенологических исследований в доклинической диагностике и прогнозировании риска развития заболеваний пародонта у детей с сахарным диабетом первого типа. Часть I. Пародонтология. 2018;24(3):4-11. <https://doi.org/10.25636/PMP.1.2018.3.1>.

11. Орехова Л. Ю., Долгодворов А. Ф., Крылова В. Ю. Особенности течения заболеваний пародонта у больных бронхиальной астмой. Пародонтология. 2007;43(2):41-43. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9924140>.

12. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Дмитриенко С.В. и др. Изменения морфологического состояния тканей пародонтального комплекса в динамике ортодонтического перемещения зубов (экспериментальное исследование). Пародонтология. 2018;23;1(86):69-78. <https://doi.org/10.25636/PMP.1.2018.1.15>.

13. Shkarin, V.V., Ivanov, S.Yu., Dmitrienko, S.V. et al. Morphological specifics of craniofacial complex in people with various types of facial skeleton growth in case of transversal occlusion anomalie. Archiv EuroMedica. 2019;9(2):5-16. <https://doi.org/10.35630/2199-885X/2019/9/2/5>.

14. Давыдов Б.Н., Доменюк Д.А., Дмитриенко С.В. и др. Морфологические особенности строения лицевого скелета и клинико-диагностические подходы к лечению зубочелюстных аномалий у детей в период раннего сменного прикуса. Стоматология детского возраста и профилактика. 2019;19(1):26-38. <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2019-19-69-26-38>.

15. Dmitrienko, S.V., Melekhov, S.V., Weisheim, L.D. et al. Analytical approach within cephalometric studies assessment in people with various somatotypes. Archiv Euro-Medica. 2019;9(3):103-111. <https://doi.org/10.35630/2199-885X/2019/9/3.29>.

16. Watanabe P.Ch.A., Issa J.P.M., de Oliveira T.M. et al. Morphodigital Study of the Mandibular Trabecular Bone in

Panoramic Radiographs. Int. J. Morphol. 2007;25(4):875-880. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022007000400031>.

17. Dmitrienko, T.D., Porfyriadis, M.P., Kondratyuk, A.A. et al. Connection between clinical and radiological torque of medial incisor at physiological occlusion. Archiv Euro-Medica. 2019;9(1):29-37. <https://doi.org/10.35630/2199-885X/2019/9/1/29>.

18. Park C., Ha Y-C., Jang S. et al. The incidence and residual lifetime risk of osteoporosis-related fractures in Korea. J Bone Miner Metab. 2011;29:744-751. <https://doi.org/10.1007/s00774-011-0279-3>.

19. Amer M.E., Heo M-S., Brooks S.L. et al. Anatomical variations of trabecular bone structure in intraoral radiographs using fractal and particles count analyses. Imaging Sci Dent. 2012;42(1):5-12. <https://doi.org/10.5624/isd.2012.42.1.5>.

20. Sindeaux R., de Souza Figueiredo P.T., de Melo N.S. et al. Fractal dimension and mandibular cortical width in normal and osteoporotic men and women. Maturitas. 2014;77(2):142-148. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.10.011>.

21. Dmitrienko S., Tefova K., Kondratyeva T. et al. Modern x-ray diagnostics potential in studying morphological features of the temporal bone mandibular fossa. Archiv EuroMedica. 2020;10(1):116-125. <https://doi.org/10.35630/2199-885X/2020/10/36>.

22. Давыдов Б.Н., Доменюк Д.А., Дмитриенко С.В. Особенности микроциркуляции в тканях пародонта у детей ключевых возрастных групп, страдающих сахарным диабетом 1-го типа. Часть I. Пародонтология. 2019;24(1):4-10. <https://doi.org/10.25636/PMP.1.2019.1.1>.

23. Давыдов Б.Н., Доменюк Д.А., Дмитриенко С.В. Особенности микроциркуляции в тканях пародонта у детей ключевых возрастных групп, страдающих сахарным диабетом 1-го типа. Часть II. Пародонтология. 2019;24(2):108-119. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-2-108-119>.

REFERENCES

1. Kadurina, T.I., Gnusaev, S.F., Abbakumova, L.N. et al. Hereditary and multivariate connective tissue disorders in children. Algorithm of diagnosis. Management tactics draft Russian recommendations developed by the expert committee of pediatric group «connective tissue dysplasia» at the Russian scientific society of phys. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2015;10(1):5-35. (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2015.10001>.

2. Malfait F. The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes. The American Journal of Medical Genetics Part C Seminars in Medical Genetics. 2017;175(1):8-26. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31552>.

3. Martynov, A.I., Nechaeva, G.I., Akatova, E.V. et al. National recommendations of the Russian scientific society of internal medicine for diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2016;11(1):1-76. (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11001>.

4. Haller G., Zabriskie H., Spehar S. et al. Lack of joint hypermobility increases the risk of surgery in adolescent idiopathic scoliosis. Journal of Pediatric Orthopaedics. Part B. 2018;27(2):152-158. <https://doi.org/10.1097/BPB.0000000000000489>.

5. Kadurina, T.I., Gnusaev, S.F., Arsentyev, V.G. et al. Multiorgan disorders in connective tissue dysplasia in children. Algorithm of diagnosis. Management tactics. draft of Russian recommendations. Part 2. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2016;11(2):239-263. (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11050>.

6. Cohen M.M. Malformations of the craniofacial region: evolutionary, embryonic, genetic, and clinical perspectives. Am J Med Genet. 2002;Dec;30;115(4):245-68. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10982>.

7. Thimma Reddy B.V., Vinay Reddy K.K., Sunil B. et al. Regional Odontodysplasia. J Indian Soc Pedod Prev Dent 2010;28(4):315-318. <https://doi.org/10.4103/0970-4388.76166>.

8. Brady A.F. The Ehlers-Danlos Syndromes, Rare Types. The American Journal of Medical Genetics Part C Seminars in Medical Genetics. 2017;175(1):70-115. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31550>.

9. Coles W., Copeman A., Davies K. Hypermobility in children. Paediatrics and child health. 2018;28(2):50-56. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2017.12.001>.

10. Davydov, B.N., Domenyuk, D.A., Bykov, I.M. et al. Modern possibilities of clinical-laboratory and x-ray research in pre-clinical diagnostics and prediction of the risk of development of periodontal in children with sugar diabetes of the first type. Part I. Parodontologiya. 2018;24(3):4-11. (In Russ.). <https://doi.org/10.25636/PMP.1.2018.3.1>.

11. Orekhova, L.Yu., Dolgodvorov, A.F., Krylova, V.Yu. Current features of periodontal diseases in patients with bronchial asthma. Parodontologiya. 2007;2(43):41-43. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9924140>.

12. Domenyuk, D.A., Davydov, B.N., Dmitriyenko, S.V. et al. Changes of the morphological state of tissue of the parodontal complex in the dynamics of orthodontic transfer of teeth (experimental study). Parodontologiya. 2018;23(1):69-78. (In Russ.). <https://doi.org/10.25636/PMP.1.2018.1.15>.

13. Shkarin, V.V., Ivanov, S.Yu., Dmitrienko, S.V. et al. Morphological specifics of craniofacial complex in people with various types of facial skeleton growth in case of transversal occlusion anomalie. Archiv EuroMedica. 2019;9(2):5-16. <https://doi.org/10.35630/2199-885X/2019/9/2/5>.

14. Davydov, B.N., Domenyuk, D.A., Dmitrienko, S.V. et al. Morphological peculiarities of facial skeleton structure and clinical and diagnostic approaches to the treatment of dental anomalies in children in the period of early change. *Pediatric Dentistry and Prophylaxis*. 2019;19(1):26-38. (In Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2019-19-69-26-38>.

15. Dmitrienko, S.V., Melekhov, S.V., Weisheim, L.D. et al. Analytical approach within cephalometric studies assessment in people with various somatotypes. *Archiv Euro-Medica*. 2019;9(3):103-111. <https://doi.org/10.35630/2199-885X/2019/9/3.29>.

16. Watanabe P.Ch.A., Issa J.P.M., de Oliveira T.M. et al. Morphodigital Study of the Mandibular Trabecular Bone in Panoramic Radiographs. *Int. J. Morphol.* 2007;25(4):875-880. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022007000400031>.

17. Dmitrienko, T.D., Porfyriadis, M.P., Kondratyuk, A.A. et al. Connection between clinical and radiological torque of medial incisor at physiological occlusion. *Archiv Euro-Medica*. 2019;9(1):29-37. <https://doi.org/10.35630/2199-885X/2019/9/1/29>.

18. Park C., Ha Y.-C., Jang S. et al. The incidence and residual lifetime risk of osteoporosis-related fractures in Korea. *J Bone Miner Metab*. 2011;29:744-751. <https://doi.org/10.1007/s00774-011-0279-3>.

19. Amer M.E., Heo M.-S., Brooks S.L. et al. Anatomical variations of trabecular bone structure in intraoral radiographs using fractal and particles count analyses. *Imaging Sci Dent*. 2012;42(1):5-12. <https://doi.org/10.5624/isd.2012.42.1.5>.

20. Sindeaux R., de Souza Figueiredo P.T., de Melo N.S. et al. Fractal dimension and mandibular cortical width in normal and osteoporotic men and women. *Maturitas*. 2014;77(2):142-148. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.10.011>.

21. Dmitrienko S., Tefova K., Kondratyeva T. et al. Modern x-ray diagnostics potential in studying morphological features of the temporal bone mandibular fossa. *Archiv EuroMedica*. 2020;10(1):116-125. <https://doi.org/10.35630/2199-885X/2020/10/36>.

22. Davydov, B.N., Domenyuk, D.A., Dmitrienko, S.V. Peculiarities of microcirculation in periodont tissues in children of key age groups sufficient type 1 diabetes. Part I. *Parodontologiya*. 2019;24(1):4-10. (In Russ.). <https://doi.org/10.25636/PMP1.2019.1.1>.

23. Davydov, B.N., Domenyuk, D.A., Dmitrienko, S.V. Peculiarities of microcirculation in periodont tissues in children of key age groups sufficient type 1 diabetes. Part II. *Parodontologiya*. 2019;24(2):108-119. (In Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-2-108-119>.

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов /

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 24.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 15.04.2020

Принята к публикации / Accepted 29.06.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Давыдов Борис Николаевич, член-корр. РАН, засл. деятель науки РФ, д.м.н., профессор кафедры детской стоматологии и ортодонтии с курсом детской стоматологии факультет получения дополнительного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственной медицинской университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Российская Федерация

info@tvergma.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5120-8560>

Davydov, Boris N., PhD, Md, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Department of Paediatric Dentistry and Orthodontics with a course in Paediatric Dentistry, Faculty of Continuing Education, Federal State Budgetary Educational Institution "Tver State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tver, Russian Federation

Доменюк Дмитрий Анатольевич, д.м.н., доцент кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, Российская Федерация

domenyukda@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4022-5020>

Domenyuk, Dmitriy A., PhD, Md, DSc, Associate Professor, Department of General Dentistry and Pediatric Dentistry of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Stavropol, Russian Federation

Дмитриенко Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии факультета последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Волгоградский государственный медицинский уни-

верситет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Российская Федерация

s.v.dmitrienko@pmedpharm.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6955-2872>

Dmitrienko, Sergey V., PhD, Md, DSc, Professor, Head of the Department of Dentistry, Faculty of Postgraduate Education, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russian Federation

Кондратьева Татьяна Александровна, аспирант кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, Российская Федерация

Tatiana.m12@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0914-679X>

Kondratyeva, Tatyana A., Postgraduate Student, Department of General Dentistry and Pediatric Dentistry of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Stavropol, Russian Federation

Арутюнян Юрий Самвелович, аспирант кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, Российская Федерация

yura2696@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8749-9892>

Harutyunyan, Yuriy S., Postgraduate Student, Department of General Dentistry and Pediatric Dentistry of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Stavropol, Russian Federation

β-дефензины и воспалительные заболевания пародонта: систематический обзор

Тихомирова Е.А., Слажнева Е.С., Атрушкевич В.Г.
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Москва, Российская Федерация

Резюме

Актуальность. Неуклонный рост числа воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) требует поиска новых методов их диагностики, лечения и профилактики. В полости рта экспрессируется большое количество антимикробных пептидов, в том числе и β-дефензины, которые образуют первую линию защиты от пародонтопатогенов. Более детальное изучение данных белков поможет ответить на вопрос, почему прорывается этот защитный барьер, и можно ли использовать β-дефензины в качестве маркеров ВЗП. Необходимо изучить информацию о роли β-дефензинов в патогенезе ВЗП и оценить возможность их применения в качестве биомаркеров этих заболеваний.

Материалы и методы. С помощью поисковых систем PubMed, Google Search и eLIBRARY было найдено 2106 публикаций, опубликованных с 2003 по 2020 гг. В соответствии с критериями включения и невключения было отобрано 39 публикаций, среди которых встречались исследования *in vivo*, *in vitro* и обзорные статьи. Данные отобранных статей изложены в этом обзоре.

Результаты. β-дефензины обладают антимикробной активностью в отношении пародонтопатогенов, однако и пародонтопатогены за счет своих факторов вирулентности могут изменять экспрессию этих белков либо вызывать их разрушение. Кроме того, на концентрацию β-дефензинов могут влиять цитокины, синтезируемые во время воспаления в тканях пародонта. По сравнению с лицами без ВЗП у пациентов с хроническим генерализованным гингивитом, агрессивным и хроническим генерализованным пародонтитом чаще всего наблюдаются изменения экспрессии β-дефензинов как в большую, так и в меньшую сторону, что также зависит от стадии воспалительного процесса.

Заключение. β-дефензины играют важную роль в антимикробной защите тканей пародонта от внедрения пародонтопатогенов и могут использоваться в качестве маркеров ВЗП. Однако, оценивая концентрацию дефензинов в ротовой жидкости, необходимо учитывать сопутствующие факторы: присутствие пародонтопатогенов, наличие определенных цитокинов, стадию заболевания, наличие сопутствующей патологии, а также генетический аспект.

Ключевые слова: β-дефензины человека, антимикробные пептиды, врожденный иммунитет, пародонтит, пародонтопатогены

Для цитирования: Тихомирова Е.А., Слажнева Е.С., Атрушкевич В.Г. β-дефензины и воспалительные заболевания пародонта: систематический обзор. Пародонтология.2020;25(4):276-286. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-276-286>.

β-defensins and the inflammatory periodontal diseases: a systematic review

E.A. Tikhomirova, E.S. Slazhneva, V.G. Atrushkevich
A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. The steady increase in the number of inflammatory periodontal diseases (IPD) requires the search for new methods of their diagnosis, treatment and prevention. A large number of antimicrobial peptides are expressed in the oral cavity, including β-defensins, which form the first line of defense against periodontal pathogens. A more detailed study of these proteins will help us to answer the question: why this protective barrier breaks through and may we use β-defensins as markers of IPD. The aim is to study information about the role of β-defensins in the pathogenesis of IPD and to evaluate the possibility of their use as biomarkers of these diseases.

Materials and methods. Using search systems as PubMed, Google Search and eLIBRARY were found 2106 articles published between 2003 and 2020 years. According to the inclusion and non-inclusion criteria, 39 publications were selected, including *in vivo*, *in vitro* and review articles. This review presents data from the selected articles.

Results. β-defensins have antimicrobial activity against periodontal pathogens, but these bacteria can change the expression of the antimicrobial peptides or can be the cause of their destruction due to virulence factors. In addition, the concentration of β-defensins may be affected by the cytokines, synthesized during inflammation in periodontal tissues. Compared with individuals without IPD the patients with chronic generalized gingivitis, aggressive and chronic generalized periodontitis most often have changes in the expression of β-defensins both up and down, which also depends on the stage of the inflammatory process.

Conclusion. β -defensins play an important role in the antimicrobial protection of periodontal tissues from the introduction of periodontal pathogens and can be used as markers of IBD. However evaluating the concentration of defensins in the oral fluid, it is necessary to take into account concomitant factors: the presence of periodontal pathogens, the presence of certain cytokines, the stage of the disease, the presence of concomitant pathology and the genetic aspect.

Key words: human β -defensins, antimicrobial peptides, innate immunity, periodontitis, periodontal pathogens

For citation: Tikhomirova, E.A., Slazhneva, E.S., Atrushkevich, V.G. β -defensins and the inflammatory periodontal diseases: a systematic review. *Parodontologiya*.2020;25(4):276-286. (in Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-276-286>.

ВВЕДЕНИЕ

Неуклонный рост распространенности воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) требует постоянного совершенствования методов их диагностики, лечения и профилактики. Как известно, развитие ВЗП является результатом нарушения баланса между факторами внешней агрессии (в первую очередь пародонтопатогенами) и защитными факторами макроорганизма. Активность иммуно-воспалительного ответа на воздействие пародонтопатогенов определяет восприимчивость организма к развитию болезни. Из-за особенностей межклеточного соединения и высокой степени возобновления эпителий слизистой оболочки полости рта (СОПР) является надежным механическим барьером для многочисленных микроорганизмов, присутствующих в полости рта и поступающими извне [1, 2]. В настоящее время доказано, что эпителий полости рта также осуществляет звено защитную функцию за счет врожденных иммунных факторов. Эпителиальные клетки находятся в постоянном контакте с продуктами жизнедеятельности бактерий супра- и субгингивальных биопленок зубов, таких как пародонтопатогены, а также бактерий, прикрепленных к поверхности слизистой оболочки, и отвечают на бактериальные воздействия в интерактивном режиме: они секретируют антимикробные пептиды (АМП), хемокины и цитокины, чтобы «предупредить» различные типы клеток и привлечь нейтрофилы [2]. АМП являются частью иммунной системы и играют важную роль в поддержании баланса между здоровьем и болезнью в этой сложной среде [1, 3-6].

Антимикробные пептиды представляют собой белки, состоящие менее чем из 100 аминокислот и имеющие молекулярную массу от 3 до 6,5 кДа [5, 7]. В эпителии полости рта экспрессируется несколько семей природных антибактериальных пептидов или белков [8, 9]. К ним относятся члены семейства альфа-дефензинов (человеческие нейтрофильные пептиды), бета-дефензинов, кателицидинов (LL-37), белок калпротектин, многофункциональный пептид адреномедуллин, азуроцидин и некоторые хемокины, например, CCL28, CXС-хемокины [1, 4, 6]. Эти АМП являются частью иммунной системы и проявляют различную биологическую активность: образование пор на мембранах клеток, цитотоксичность, ингибирование синтеза нуклеиновых кислот или белков, индукция апоптоза клеток или гибель бактерий [10]. АМП имеют широкую специфичность с активностью против грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также против дрожжей и некоторых вирусов [1, 4, 6, 9, 11]. Они дополняют антимикробные факторы слюны, такие как гистатины, лизоцим, слюнные иммуноглобулины. АМП также были описаны как иммуномодулирующие агенты, способные участвовать в иммунном ответе. Некоторые из них участвуют в процессах заживления ран, миграции клеток и хемотаксисе [5, 9, 12]. В полости рта экспрессия АМП обнаружена в эпителиальных тканях, в одонтобласти пульпы зуба, в каналах слюнных желез, в слюне и в десневой жидкости [1, 4, 5].

Особый интерес для врачей-пародонтологов представляют такие АМП, как β -дефензины, которые интенсивно экспрессируются в маргинальной десне, находящейся в почти непрерывном контакте с биопленкой, содержащей пародонтопатогены. β -дефензины образуют первую линию защиты [6, 7]. За последние годы появилось много публикаций о роли этих АМП в патогенезе заболеваний пародонта, о влиянии пародонтопатогенов на экспрессию hBD. Более детальное изучение роли β -дефензинов в развитии ВЗП позволит ответить на вопросы, почему и как прорывается естественный защитный барьер десны и возможно ли использовать синтетические β -дефензины в качестве альтернативы антибактериальным препаратам, к которым за последние годы выработалась устойчивость у бактерий [8].

Целью настоящего систематического обзора является обобщение информации о видах, экспрессии и антибактериальной активности β -дефензинов, участии этих АМП в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) и анализ их значимости в качестве биомаркеров заболеваний пародонта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование представлено в соответствии с требованиями для составления систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [13].

Основной вопрос

Систематический обзор был сделан для того, чтобы оценить, есть ли у пациентов, страдающих ВЗП, различия в экспрессии или продукции β -дефензинов по сравнению с обслуживаемыми с клинически здоровым пародонтом.

Стратегия поиска публикаций

Поиск публикаций проводился в трех электронных базах данных: PubMed, Google Search и eLIBRARY с 2003 по 2020 год. Во время поиска были использованы следующие ключевые слова: *defensing, beta-defensin, β -defensin, human beta-defensin, human β -defensin, host defense peptides, human antimicrobial peptides, AMP, innate host defense, innate immunity, chronic periodontitis, aggressive periodontitis; gingival crevicular fluid, «дефензин», «бета-дефензин»; « β -дефензин»; «человеческий бета-дефензин», « β -дефензин человека», «антимикробные пептиды человека», «антимикробные белки человека», «антимикробные белки», «АМП», «врожденный иммунитет», «хронический пародонтит», «агрессивный пародонтит»; «десневая жидкость». Также были просмотрены библиографические списки найденных публикаций и из них выбраны вручную потенциально значимые исследования.*

Критерии отбора публикаций

Первоначально исследования были отобраны по названию, аннотации и дате публикации (3173 публикации). Обнаруженные дубликаты публикаций хранились в одном экземпляре (2106 публикаций).

Критерии включения публикаций в обзор: проводились исследования *in vitro* и *in vivo*, в частности рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых принимали участие пациенты от 18 лет и старше с хроническим генерализованным катаральным гингивитом (ХГ), хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) или агрессивным пародонтитом (АП), а также лица без ВЗП (контрольная группа), обзорные статьи. В исследованиях проводили анализ экспрессии и/или продукции β-дефензинов в ротовой жидкости (десневая жидкость, слюна) или биопсию десневой ткани у лиц с клинически здоровым пародонтом и/или паци-

ентов с ВЗП. Важно было отсутствие предварительных вмешательств на тканях пародонта пациентов.

Критерии исключения публикаций из обзора:

- описано лечение дефензинами вместо определения их экспрессии;
- не ВЗП, а другие заболевания;
- исследуются дефензины не человека, а животных;
- описана экспрессия β-дефензинов не в полости рта, а в других органах;
- исследуются β-дефензины в крови пациентов;
- кариесология;
- эндодонтия;
- детский возраст обследуемых (до 18 лет);
- в исследовании принимали участие пациенты с сопутствующей патологией;
- изучение экспрессии других АМП;
- изучение экспрессии β-дефензинов при заболеваниях СОПР;
- обзоры, метаанализ.

Разногласия по поводу включения или исключения исследования в обзор решались путем обсуждения. По итогу применения критериев отбора было выбрано 39 публикаций для написания систематического обзора (рис. 1).

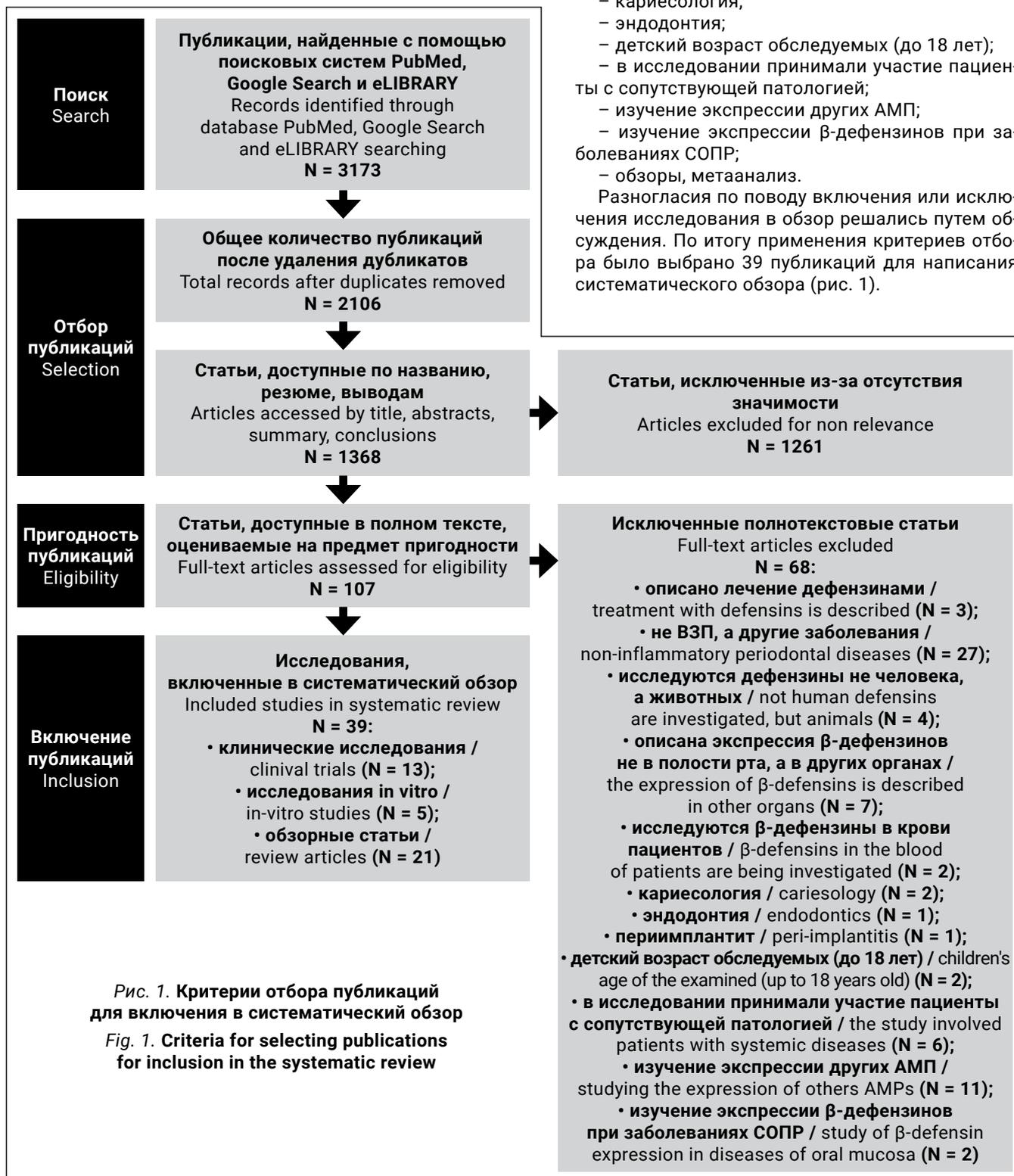


Рис. 1. Критерии отбора публикаций для включения в систематический обзор
Fig. 1. Criteria for selecting publications for inclusion in the systematic review

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Понятие о дефензинах

Дефензины – это антимикробные пептиды, представляющие собой мелкие катионные, амфифильные (то есть имеющие гидрофильную и гидрофобную части), богатые цистеином молекулы, с выраженным бактерицидным действием. Дефензины имеют молекулярную массу в диапазоне 3-5 кДа. Все человеческие дефензины характеризуются присутствием в их последовательности шести остатков цистеина, которые дают им возможность образовывать три внутримолекулярных дисульфидных мостика и формировать своеобразный рисунок [6, 7].

Дефензины в зависимости от расположения дисульфидных мостиков делят на два подтипа: альфа-дефензины (пептиды нейтрофилов человека) и бета-дефензины. Эти подтипы также различаются по длине аминокислотных остатков, складчатости пептидных цепей, расположению цистеиновых остатков в последовательности аминокислот и по источнику экспрессии [3, 4, 14]. α -дефензины состоят из 29-35 аминокислот и несколько короче, чем β -дефензины, которые состоят из 38-42 остатков. Тем не менее, несмотря на большие сходства между членами обеих семей, незначительные изменения в их структуре ответственны за заметно различное бактерицидное поведение. Интересно, что α - и β -дефензины кодируются в соседних зонах 8p23 хромосомы [6, 7, 14].

β -дефензины состоят из трех дисульфидных связей, которые связывают остатки цистеина в положении 1 и 5, 2 и 4, 3 и 6. Субкласс β -дефензинов в настоящее время рассматривается как часть неспецифической реакции хозяина. Человеческие β -дефензины экспрессируются в различных эпителиальных тканях, таких как десна, кожа, трахея, кишечник, петли Генле (в почках), урогенитальный тракт, эпителиальные протоки слюнных желез и поджелудочной железы, а также в моноцитах и дендритных клетках [3, 4, 7, 15].

Пептидные представители субкласса β -дефензинов различаются по молекулярному строению и уровню положительного заряда [3, 16]. Из шести классов наиболее изучены три представителя: β -дефензин-1 (hBD-1), β -дефензин-2 (hBD-2), β -дефензин-3 (hBD-3).

2. Экспрессия дефензинов

Экспрессия β -дефензинов является ткане- и молекулоспецифической с существенной межличностной изменчивостью. Основными продуцентами β -дефензинов являются кератиноциты, эпителиоциты слизистых оболочек, макрофаги, моноциты, дендритные клетки. В эпителии десны β -дефензины находятся в верхних слоях эпителия: шиповидном, зернистом, ороговевающем. При этом они вовсе не обнаруживаются в соединительнотканной основе эпителия и слабо экспрессируются в клетках эпителия зубодесневого соединения, то есть в области, где часто возникает воспаление, но β -дефензины выделяются и присутствуют в ротовой и зубодесневой жидкости [1, 3]. Скорее всего, производство β -дефензинов может быть тесно связано с процессом дифференцирования эпителиальных клеток [14, 17].

Хотя β -дефензины-1, 2 и 3 весьма схожи в отношении своей структуры и функции, они отличаются друг от друга по локализации их экспрессии и секреции. мРНК β -дефензинов-1 и 2 присутствуют в шиповидном слое, в то время как пептиды были обнаружены в верхнем шиповидном, зернистом и ороговевающем слоях десны. Иммуоокрашивание показало, что ороговевающий слой обычно имеет наиболее интенсивную экспрессию β -дефензинов, что соответствует их ожи-

даемой биологической роли в полости рта. В присутствии патогенных бактерий повышенная экспрессия β -дефензинов-2 происходит в воспаленном эпителии десны рядом с биопленкой [14, 18-20].

β -дефензины-3 локализуется преимущественно в базальных слоях эпителия десны [17]. Локализация β -дефензина-3, вероятно, отражает его роль, которая заключается в облегчении взаимодействия между эпителием десны и нижележащими соединительными тканями, служащими связующим звеном между врожденным и адаптивным ответом [4, 17, 21]. In vitro локализация β -дефензинов-1, 2 и 3 очень похожа на естественные условия: в трехмерных моделях органа типического эпителия β -дефензин-1 и 2 секретируются из поверхностных слоев модели, в то время как β -дефензин-3 локализуется в базальных слоях тканей [3, 4]. Недавно в десне был обнаружен β -дефензин-4 как новый член β -дефензинов, который играет важную роль в иммунной системе против осложненной инфекции микробной флоры полости рта. Пептид β -дефензин-4 в основном экспрессировался в цитоплазме шиповидного и зернистого слоев [4, 21]. С помощью иммуногистохимического анализа мРНК β -дефензина 1 была определена также во всех образцах крупных и мелких слюнных желез [1].

В то время как β -дефензин-1 экспрессируется конститутивно, то есть постоянно, и не индуцируется бактериями и / или бактериальными компонентами, для β -дефензинов-2 и 3 характерна индуцированная (зависимая) экспрессия, которая зависит от стимулирующего действия провоспалительных цитокинов, хемокинов или инфекционных агентов [1, 3, 16, 20, 22].

В человеческих кератиноцитах провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерферон γ (IFN- γ), интерлейкины (IL) стимулируют секрецию β -дефензинов, в то время как противовоспалительные цитокины IL-4 и IL-10 подавляют их производство [3, 23-25]. Эндогенные активаторы экспрессии для каждого члена семейства представлены ниже:

- индуктор для hBD 1: IFN γ ;
- индуктор для hBD 2: IL-17, IL-1 β , TNF- α , ЛПС;
- индуктор для hBD 3: IL-17, TNF- α , ЛПС, IFN γ ; дополнительные IL-1 β и IL-6;
- индуктор для hBD 4: 12-форбол 13-миристанат.

3. Влияние инфекционных агентов на экспрессию β -дефензинов

В полости рта постоянно находятся синантропные и патогенные бактерии, влияющие на уровни дефензинов. При этом эпителиальные клетки не экспрессируют сразу β -дефензины-2 и 3 против всех бактерий [11, 17]. Имеющиеся данные показывают, что вследствие постоянного воздействия на ткани десны синантропных, непатогенных бактерий обнаруживается повышенный уровень экспрессии β -дефензина-2, благодаря чему врожденная иммунная реакция эпителия полости рта находится в состоянии повышенной готовности [1, 3, 17, 18]. Установлено, что ранние этапы созревания биопленки стимулируют экспрессию β -дефензинов, поэтому она особенно сильна в маргинальной десне, где происходит почти непрерывный контакт с наддесневой бляшкой [5]. Под непосредственным воздействием пародонтопатогенов, таких как *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, а также *F. nucleatum*, происходит изменение экспрессии β -дефензинов в эпителиальных клетках десны (то есть только в клетках, подвергшихся стимуляции) [5, 26]. Известно, что липополисахарид (ЛПС) синантропных и патогенных грамотрицательных бактерий явля-

ется скудным стимулятором экспрессии человеческих β -дефензинов в эпителиальных клетках десен, в частности β -дефензина-2. Пародонтопатогены же, такие как *P. gingivalis*, *T. denticola* и *Tannerella forsythia*, производят протеазы, которые являются агрессивными факторами вирулентности, влияющими на защитные механизмы тканей хозяина [4, 9, 11, 27]. Со временем стало очевидно, что есть сильная корреляция между вирулентностью возбудителя пародонтита и его способностью влиять на экспрессию β -дефензинов [20, 28]. Однако о влиянии пародонтопатогенов на уровень этих белков в десне были получены весьма противоречивые данные.

Прежде всего, было высказано мнение, что в силу своей высокой вирулентности *P. gingivalis* вызывает деградацию β -дефензинов-1, 2 и 3 трипсиноподобными протеазами (гингипаинами), что приводит к их инактивации [3, 11, 28, 29]. При изучении секреции β -дефензинов 1-4 в эксперименте *in vitro* с эпителиальными клетками десны, инкубируемыми с синантропными и патогенными бактериями, оказалось, что *P. gingivalis* не имела стимулирующего действия на экспрессию β -дефензина-2 и β -дефензина-4, а секреция β -дефензина-1 наступила лишь после 14 часов инкубации [3]. Отсутствие или недостаток экспрессии β -дефензина-2 против *P. gingivalis* был объяснен довольно необычной структурой ЛПС, которая может осложнить обнаружение *P. gingivalis* эпителиальными клетками и ингибировать экспрессию β -дефензина-2. Однако *in vitro* клеточная стенка *P. gingivalis* вовсе не индуцировала экспрессию β -дефензина [3, 28].

В исследовании Wang P. было показано, что концентрация β -дефензина-3 снижается гингипаинами, производимыми *P. gingivalis* [11, 28]. Однако инкубация эпителиальных клеток с *P. gingivalis* показала, что сначала индуцируется временное повышение концентрации β -дефензинов-3, а уже через 3 часа экспрессия возвращается к начальному уровню. Это время-зависимое изменение секреции белка можно объяснить тем, что *P. gingivalis* вторгается в десневые эпителиальные клеточные монослои в течение 90 минут, ингибируя пролиферацию и миграцию эпителиальных клеток, а затем продолжает репликацию внутри клетки. Поскольку для вторжения *P. gingivalis* требуются бактериальные протеиназы, то первоначально выделяемые β -дефензины, вероятно, деградируют из-за чрезмерной экспрессии этих протеаз [3, 30]. По другой версии *P. gingivalis* ингибирует экспрессию IL-8 десневыми эпителиальными клетками, что снижает эффективность β -дефензинов за счет нарушения притока нейтрофилов [14]. Таким образом, *P. gingivalis* контролирует поведение клеток-хозяев, извлекая для себя преимущества [3, 9, 11].

Однако есть и противоположная информация. В серии проведенных исследований было обнаружено, что цельноклеточная *P. gingivalis* и ее бесклеточный супернатант (надосадочная жидкость после центрифугирования), в отличие от клеточной стенки *P. gingivalis*, индуцируют экспрессию человеческого β -дефензина-2 в эпителиальных клетках десны, вероятно, с помощью рецепторов толл-подобных рецепторов 2 (TLR2). [3, 4, 31] Исследования *in vitro* на эпителиальных клетках десны показали, что продуцируемые *P. gingivalis* аргинин-специфические протеазы (RgpA и RgpB) являются мощными стимуляторами экспрессии β -дефензина-2, причем гораздо мощнее, чем лизин-специфические протеазы (Kgp) [4, 26]. Также установлено, что в эпителиальных клетках и фибробластах десны в ответ на воздействие *P. gingivalis* индуцируется экспрессия мРНК β -дефензина-3 [4].

Между *T. denticola* и β -дефензинами-1-3 была показана отрицательная корреляция. Оказалось, что *T. denticola* способна подавлять индукцию дефензинов через взаимодействие с сигнальными путями трансдукции [28]. Также известно, что *T. denticola* ингибирует секрецию β -дефензина-2 и β -дефензина-3 в эпителиальных клетках десны, подавляя экспрессию TNF- α и TLR 2 [3, 4, 31].

Также наблюдались слабые отрицательные корреляции между β -дефензинами 1-3 и *T. forsythia* [28]. Однако была выявлена и положительная корреляция между концентрацией β -дефензина-2 и *T. forsythia* в десневой жидкости. В исследовании X. Yong с соавт. наблюдалась положительная [26].

При изучении влияния *A. actinomycetemcomitans* на β -дефензины было обнаружено, что этот пародонтопатоген индуцирует секрецию β -дефензина-1 в десневых эпителиальных клетках в течение 14 часов инкубации. Кроме того, *A. actinomycetemcomitans* может вызывать секрецию β -дефензина-2 в эпителиальных клетках десны. [3] Однако в других исследованиях *in vitro* было обнаружено, что этот пародонтопатоген не может индуцировать экспрессию β -дефензина-2 из культивированных клеток. [26] Впоследствии был подтвержден конкурентный механизм, с помощью которого *A. actinomycetemcomitans* индуцировал или ингибировал экспрессию β -дефензина-2: внешний мембранный белок *A. actinomycetemcomitans* (OMP 100) связывается с фибронектином, чтобы индуцировать экспрессию интегрина $\alpha 5 \beta 1$, который активирует FAK и MAP-киназы для стимуляции экспрессии β -дефензина-2. С другой стороны, белок наружной мембраны *A. actinomycetemcomitans* может стимулировать десневые эпителиальные клетки для получения нейтрализующих антител (TNF- α и IL-8), тем самым ингибируя экспрессию β -дефензина-2. Когда индукция сильнее, чем ингибирование, *A. actinomycetemcomitans* будет индуцировать экспрессию β -дефензина-2, и наоборот [26].

Что же касается влияния этого пародонтопатогена на экспрессию β -дефензина-3, то инкубация эпителиальных клеток с *A. actinomycetemcomitans* штамм ATCC 29523 не изменяет экспрессию β -дефензина-3 клеток-хозяев, в то время как штамм ATCC 33384 значительно усиливает экспрессию β -дефензина-3 через 0,5 ч инкубации. Этот штамм ATCC 33384 (серотип C), вызывающий экспрессию β -дефензина-3, чаще обнаруживается у лиц без ВЗП, в то время как *A. actinomycetemcomitans* ATCC 29523 (серотип A), который препятствует экспрессии β -дефензина-3, является более распространенным у пациентов с пародонтитом [3, 28].

Результаты исследования показали, что *Prevotella intermedia* отрицательно коррелировала с уровнями β -дефензинов 1-3 [28], однако также было сообщено, что между β -дефензином-2 и данным пародонтопатогеном не было обнаружено никакой корреляции [26].

Исследования *in vitro* показали значимые отрицательные корреляции между общей суммой бактерий и уровнем β -дефензинов-2, а незначимые — с β -дефензинами-1-3 [28]. Данное явление можно объяснить следующим образом. Во-первых, β -дефензины являются частью врожденной иммунной системы, которая обеспечивает неспецифическую, быструю защиту от вторжения бактерий, и отрицательная корреляция потенциально позволяет предположить, что эти АМП могут прямо или косвенно участвовать в ограничении колонизации бактерий в полости рта, тем самым способствуя поддержанию состояния здоровья

пародонта [30]. Во-вторых, хотя *in vitro* и наблюдалась антимикробная активность β -дефензинов против пародонтопатогенов, специфика биопленки *in vivo*, возможно, определяет устойчивость пародонтопатогенов к антимикробной активности этих белков. В-третьих, некоторые пародонтопатогены могут иметь уклончивые механизмы для предотвращения или подавления индукции β -дефензинов [28].

Таким образом, получается, что эпителий полости рта способен различать синантропные и патогенные организмы, что иммунный ответ на присутствие синантропных бактерий отличается от иммунного ответа на пародонтопатогены, и что экспрессия дефензинов является частью этого сценария [1]. Расхождение результатов исследований могут быть объяснены различиями в дизайне исследований, разницей между бактериальными штаммами или селективными эпителиальными клеточными линиями [3]. Также не вызывает сомнений тот факт, что вторжение бактерий красного комплекса в соединительную ткань десны может подавлять иммунный ответ десневой жидкости и быть причиной стойкой инфекции в соединительной ткани [29].

4. Механизм высвобождения дефензинов

In vitro было обнаружено несколько путей экспрессии дефензинов. Прежде чем контактировать с микроорганизмами, продуцируемые дефензины синтезируются в виде предшественников, то есть как пре-продефензины (предварительные продефензины, препропептиды), длина которых составляет 94 аминокислотных остатка. Препродефензины содержат сигнальный участок (в среднем 19 аминокислотных остатков), анионный участок (в среднем 45 аминокислотных остатков) и собственно «зрелый» пептид. В результате протеолитического отщепления сигнального участка в эндоплазматическом ретикулуме происходит образование препропептида в продефензина (в среднем 75 аминокислотных остатков). Последующее посттрансляционное и ферментативное воздействие или созревание (отщепление 45 аминокислотных остатков) занимает много часов [14, 32]. После фагоцитоза первичные гранулы сливаются с фагоцитарными вакуолями, на которые приходится высокая концентрация доступных дефензинов для взаимодействия с фагоцитарными агентами. Кроме того, высвобождение дефензинов также может быть детерминировано после контакта с патоген-ассоциированными молекулярными структурами (PAMP), которые распознаются врожденной иммунной системы [14].

Появляется все больше данных, указывающих на то, что некоторые виды деятельности дефензинов опосредуются через TLR-рецепторы, что приводит к активации нижестоящих сигнальных событий [3, 4, 25, 31]. Известно, что распознавание бактерий TLR рецепторами вызывает активацию транскрипционного ядерного фактора-каппа В (NF κ B), что приводит к продукции провоспалительных белков, включая дефензины, и активации Т-клеток во время последней стадии адаптивного иммунологического ответа [5, 11, 14]. Помимо TLR в регуляции экспрессии β -дефензинов бактерии полости рта, как условно-патогенные, так и патогенные, могут задействовать различные рецепторы и сигнальные пути [25]. В связи с этим важную иммунологическую роль могут играть цитозольные пути, достигающие нуклеотид-связывающего домена олигомеризации (Nod), в частности Nod1 и Nod2, которые являются белками цитоплазматического эпиднадзора [14]. Так-

же экспрессия дефензинов связана с возбуждением таких рецепторов, как NLR, PARS и некоторых цитокиновых рецепторов, которые участвуют в процессе воспаления [33]. Примером альтернативного пути TLR-связанной секреции является стимулирование секреции β -дефензина-2 из эпителиальных клеток десны человека *A. actinomycetemcomitans* через MAP-киназные пути [3, 25].

5. Антимикробная активность β -дефензинов и механизм действия

Итак, β -дефензины рассматриваются как часть неспецифической реакции организма хозяина. В эпителии десны они образуют первую линию обороны, готовясь активировать врожденный ответ на усиление бактериального воздействия. [34] Можно было бы ожидать повышенное производство и активность β -дефензинов, когда эпителиальные клетки подвергаются воздействию бактерий, но не все так просто.

Человеческие β -дефензины показали широкий спектр антимикробной активности: существуют сотни видов бактерий в полости рта, где β -дефензины могут принимать участие в подавлении и контроле постоянного бактериального воздействия [10, 11]. Фактически только несколько бактерий обладают устойчивостью к этим АМП [8, 14].

В отношении пародонтопатогенов человеческие β -дефензины имеют большой противомикробный потенциал, хотя пародонтопатогены проявляют большую устойчивость к АМП, чем синантропные бактерии.

Хотя считается, что β -дефензин-1 контролирует бактериальную экосистему полости рта на определенном уровне, в исследованиях *in vitro* было продемонстрировано лишь ограниченное противомикробное действие его на бактерии полости рта. Установлено, что антибактериальная активность β -дефензина-1 против пародонтопатогенов значительно ниже, чем у β -дефензина-2 и 3. При этом β -дефензин-1 требует посттрансляционного изменения, чтобы стать активным антимикробным агентом [17]. По результатам исследований оказалось, что слабый антибактериальный эффект β -дефензина-1 в отношении грамположительных анаэробов и *Candida albicans* может быть значительно повышен после воздействия системы тиоредоксина. Тиоредоксин, который представляет собой многофункциональную оксидоредуктазу, в основном освобождается дендритными клетками при контакте с антиген-представляющими Т-клетками. Эта информация указывает на то, что постоянная секреция β -дефензина-1 представляет собой готовую к использованию систему, и ее антибактериальные функции могут быть повышены путем посттрансляционных модификаций [8]. Кроме того, бактерии ротовой полости могут способствовать активности β -дефензина-1 через систему тиоредоксина, по крайней мере, во внеклеточных регионах. *F. nucleatum* – оппортунистический патоген, который может играть определенную роль в активации β -дефензина-1 с помощью своей тиоредоксинредуктазы – фермента, который увеличивается внутриклеточно в качестве ответа на окислительный стресс [3]. Стоит учитывать, что взаимодействие между хозяином и бактериями является скоординированным действием с несколькими игроками, и снижение ответа β -дефензина против бактерий может быть компенсировано другими АМП [3].

Считается, что β -дефензины оказывают антибактериальное воздействие путем повышения проницаемости бактериальной клеточной мембраны. Образование

пор на мембране стимулирует утечку малых молекул из бактериальной клетки, что, в итоге, приводит к ее гибели [5, 8, 17]. Тем не менее, этот метод разрушения мембраны не является универсальным, а меняется в зависимости от типа дефензина и вида бактерий. Выбор бактериальной мембраны β -дефензинами в основном зависит от электростатического взаимодействия катионной структуры этих белков с отрицательно заряженными бактериальными мембранами. Так как отрицательный заряд на бактериальных клеточных мембранах значительно выше, чем на клеточных мембранах человека, существует избирательное связывание между ними и β -дефензинами [3, 34]. Взаимодействие АМП с бактериальной мембраной представляет три последовательных шага. Положительно заряженные пептиды электростатически взаимодействуют с отрицательно заряженными анионными группировками фосфолипидных мембран микроорганизмов во многих участках, затем АМП проникают в липидный бислой мембраны, вследствие чего происходит дестабилизация мембраны с нарушением ее целостности. При достижении критической величины количества пор, пронизывающих мембрану, бактериальная клетка погибает от осмотического шока [10, 16, 35].

В литературе также представлены другие объяснения этого феномена. Например, есть точка зрения, что аминокислотный состав и конструкция катионных антимикробных пептидов являются основными факторами, определяющими бактериальные предпочтения β -дефензинов [3]. Существуют весьма ограниченные данные о том, что β -дефензины способны нейтрализовать липополисахаридную активность грамотрицательных бактерий путем воздействия на связывание липополисахаридов с моноцитами [3].

In vitro антимикробная активность β -дефензинов против пародонтопатогенов хорошо исследована, она включает в себя нарушение целостности мембраны и стимуляцию антиген-представляющих клеток широкого спектра бактерий [10, 28]. Все три антимикробных пептида – β -дефензины-1, 2 и 3 – активны в отношении *A. actinomycetemcomitans*, но с межпептидными вариациями. β -дефензин-3 также эффективен против бактерий красного комплекса, таких как *P. gingivalis*, а также против *P. intermedia* и *F. nucleatum*. Причем, по сравнению с β -дефензинами-1 и 2, β -дефензин-3 имеет большую антимикробную активность против *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* и *F. nucleatum*. Оральные трепонемы, такие как *Treponema denticola*, *Treponema vincentii* и *Treponema medium*, устойчивы к β -дефензинам-1, 2 и 3. Так как трепонемы рассматриваются как одни из ключевых микроорганизмов при развитии тяжелых заболеваний пародонта, то их устойчивость к β -дефензинам может способствовать прогрессированию пародонтита [4, 30, 34].

6. Бактериальное сопротивление в ответ на действия β -дефензинов

В ответ на опознание β -дефензинами бактерии оказывают сопротивление путем формирования капсулы, образования биопленки или расщепления этих белков. Кроме того, некоторые другие пародонтогенные бактерии способны защитить себя от β -дефензинов, скорее всего, путем ингибирования пути их экспрессии. Например, *Treponema denticola* ингибирует секрецию β -дефензинов-2 и 3, подавляя экспрессию TNF- α и TLR 2. Следовательно, способность пародонтопатогенов преодолевать барьер β -дефензинов, по-видимому,

связана с их вирулентностью [3, 30, 36]. Предполагается, что процесс защиты от пародонтопатогенов выглядит примерно так: сначала колонизация бактерий усиливает секрецию β -дефензинов-1, 2, 3, которые, в свою очередь, ингибируют рост бактерий и образование биопленки на определенном уровне. Бактерии с устойчивостью к β -дефензинам, такие как *T. denticola* и *P. gingivalis*, выживают и колонизируют на эпителиальных поверхностях или поверхности зубов и в конечном счете вторгаются в ткани десны. В результате бактериальной инвазии β -дефензины стимулируют секрецию цитокинов хемокинов, таких как IL-8 и CCL2 из дендритных клеток, и, кроме того, действуют как хемоаттрактанты, в результате чего к месту инфекции приходят фагоциты и лимфоциты [5]. Активированный иммунный ответ ограничивает врожденную реакцию и, следовательно, секрецию β -дефензинов. Таким образом, с момента начального повреждения десен до формирования серьезного поражения антибактериальные функции β -дефензинов замещаются на клетки иммунной системы [3, 17, 28].

Бактерицидная активность АМП достоверно зависит от особенностей строения и состояния бактериальной стенки, уровня амфифильности молекулы, значений pH окружающей среды, местной концентрации АМП и локальной концентрации соли [16, 17, 35]. Зависимость от концентрации соли означает, что β -дефензины показывают наивысшую активность в условиях с низкой концентрацией ионов и их антибактериальная активность значительно ухудшается при увеличении ионной силы раствора, в котором они находятся (то есть в присутствии таких ионов, как Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}). Поэтому состав слюны может влиять на активность дефензинов [3, 4, 35].

7. Экспрессия дефензинов в норме и при пародонтите

При изучении связи между уровнем экспрессии дефензинов и наличием ВЗП оказалось, что уровни экспрессии β -дефензинов-1, 2 и 3 могут изменяться в десневой жидкости, ротовой жидкости и биоптатах десны [36, 37]. Однако в результате исследований были получены противоречивые результаты [5]. Так, большинство работ проводились с использованием культивированных эпителиальных клеток десны in vitro, что не может точно отражать взаимное влияние пародонтопатогенов на β -дефензины и динамику изменений как в организме. Также следует учитывать, что количественная экспрессия мРНК β -дефензинов, определяемая с помощью ПЦР, может не отражать реальный уровень β -дефензина в десневой жидкости, т.е. уровни экспрессии мРНК не всегда равны концентрации белка [26]. Кроме того, у различных этнических групп могут быть различные уровни экспрессии β -дефензинов [21, 34].

Сообщается, что более высокие уровни экспрессии β -дефензина-1, 2 и 3 были обнаружены в биоптатах десны у пациентов с пародонтитом по сравнению с людьми без ВЗП [12, 24, 26]. Причем есть сведения о том, что в образцах десен, взятых из участков, пораженных пародонтитом, экспрессия β -дефензина-2 была значительно выше, чем β -дефензина-1, но не было обнаружено различий по сравнению с экспрессией β -дефензина-3 [4, 14]. Кроме того, оказалось, что экспрессия β -дефензина-2 в слюне тоже значительно выше у пациентов с ХГП и локализованным АП, что положительно коррелирует с клиническими показателями состояния тканей пародонта [12, 18]. А после пародонтального лечения концентрация β -дефензина-2

снижается [18]. В то же время были сообщения и об отрицательной корреляции с клиническими параметрами и уровнем экспрессии β -дефензина-1 и β -дефензина-3 [22]. При исследовании десневой жидкости уровень экспрессии β -дефензина-2 при воспалении также был повышен [19, 26]. В своей клинической работе H. Dommisch с соавт. показали, что при развитии ХГ повышается уровень β -дефензина-2 и 3 с 3 по 14-й день, на 21-й день уровень этих АМП снижается, а после снятия воспаления возвращается к исходному уровню [38]. В исследованиях *in vitro* также было установлено, что количество β -дефензина-3 и β -дефензина-4 увеличивалось только в начале инфицирования, а затем уменьшалось в поздний период после инфицирования. Исходя из этого, предполагается, что должна быть связь между экспрессией β -дефензинов с возникновением и прогрессированием ХГП, а также со стадией хронического воспаления. β -дефензины могут играть защитную роль в начале развития воспаления, а затем на более поздней стадии их концентрация будет уменьшаться или замещаться другими иммунными факторами [21, 37, 38]. Интересно, что в отдельных случаях количество мРНК β -дефензина-3 в биоптатах десны клинически здоровых лиц и пациентов с гингивитом было сопоставимо, но было выше у пациентов с ХГП [4]. У пациентов с АП в образцах десны была сильнее выражена экспрессия гена β -дефензина-2, чем у пациентов с ХГ и ХГП [4].

Тем не менее, также сообщалось о противоположных результатах. Так, например, было обнаружено, что экспрессии β -дефензинов-1, 2 и 3 были несколько ниже в группе пациентов с ХГП по сравнению с группой клинически здоровых людей [20, 27, 28]. В частности, иммуноферментный анализ показал, что уровни экспрессии β -дефензина-3 обратно коррелируют с тяжестью заболевания и степенью колонизации разными пародонтопатогенами [39]. При исследовании биоптатов воспаленной десны пациентов с пародонтитом уровни мРНК β -дефензинов-1, 2 и 3 были меньше или такие же, как в здоровой десне. Снижение экспрессии β -дефензинов также было показано и при ХГ, и при АП [3, 4, 12]. X. Yung с соавт. показал, что уровень β -дефензинов-2 у пациентов с ХГП ниже, чем у пациентов с ХГ [26].

При исследовании десневой жидкости пациентов с локализованным АП наблюдались пониженные значения экспрессии β -дефензинов-1 и 3, а также повышенные уровни экспрессии β -дефензинов-2 [12, 22]. После нехирургического пародонтологического лечения и антибиотикотерапии (100 мг доксициклина два раза в день в течение 10 дней) экспрессия β -дефензинов-1 и 3 увеличилась. Это наблюдение может указывать на то, что повышение концентрации этих белков требуется для выполнения ими антимикробных функций, но при длительном воспалении снижается. Экспрессия же β -дефензинов-2 после пародонтологического лечения уменьшалась до значений, аналогичных экспрессии у людей с клинически здоровым пародонтом [22].

Сравнение между собой уровней экспрессии β -дефензинов-1, 2 и 3 у пациентов без ВЗП и у пациентов с ХГП показало, что самый высокий уровень экспрессии имел β -дефензин-1, а экспрессия мРНК β -дефензина-3 была выше, чем у β -дефензина-2. Это явление, обнаруженное у китайцев, не соответствовало результатам, найденным в немецком населении: H. Dommisch и др. сообщили об отсутствии значимых различий в экспрессии мРНК β -дефензина-1, 2 и [21, 28].

Также есть и третья категория результатов, следуя которым нет разницы в экспрессии дефензинов в норме и при патологии. Так, согласно проведенному исследованию X. Li с соавт., не было обнаружено существенных различий в экспрессии β -дефензинов-1, 2, 3 и 4 между пациентами без ВЗП и группой пациентов с ХГП на уровне белка либо на уровне гена. Что касается уровней экспрессии генов этих АМП в отношении воспалительного статуса исследуемых тканей, то не наблюдалось различий между клинически здоровыми образцами и образцами десны при ХГП: β -дефензины-1 и 4 демонстрировали более высокие уровни экспрессии генов, чем β -дефензины-2 и 3 как в клинически здоровой, так и воспаленной десне [21]. Согласно иммуногистохимическому анализу, экспрессия β -дефензинов-1 и 2 как в здоровой, так и воспаленной десневой ткани была непрерывной, но довольно низкой. Авторы данного исследования связывают полученные результаты с тем, что протеинзы *P. gingivalis* разрушают эти белки, вероятно, ослабляют врожденную защиту СОПР [27, 40]. β -дефензин-4 был обнаружен почти у 30% здоровых добровольцев и у 40% пациентов, страдающих от ХГП. Однако никаких существенных различий в уровнях пептида и мРНК β -дефензина-4 между клинически здоровыми и воспаленными образцами десны при ХГП не наблюдалось [21].

В настоящее время нет ответа на вопрос, почему экспрессия и секреция β -дефензинов угнетается во время течения пародонтита, поэтому было представлено несколько гипотез, чтобы объяснить это явление.

Первая гипотеза заключается в том, что при пародонтите секретлируемые β -дефензины разлагаются под действием протеолитических ферментов, вырабатываемых пародонтопатогенами и организмом-хозяином [3]. Трипсиноподобные протеазы и гингипаины *P. gingivalis*, как сообщалось, в состоянии разлагать β -дефензины-1-3 [11, 27]. К тому же протеолитические ферменты хозяина, такие как цистеинпротеиназы и катепсины В и L (производимые преимущественно макрофагами), которые были найдены в повышенных количествах в десне при пародонтите, могут деградировать и инактивировать β -дефензины-2 и β -дефензины-3 *in vitro* [3, 27, 28].

Согласно второй гипотезе, замена врожденного ответа иммунной реакцией в процессе заболевания пародонта приводит к снижению секреции β -дефензинов. Было обнаружено, что уровень экспрессии β -дефензина-2 отрицательно коррелирует с числом бактерий в группе людей без ВЗП, но не в группе пациентов с ХГП, что говорит о том, что, как представители врожденного иммунитета, β -дефензины могут быть эффективны только в начале бактериальной атаки. Так как ХГП является хроническим заболеванием, требуются годы для формирования поражений пародонта. Большинство образцов десневой жидкости при ХГП было собрано из пародонтальных карманов глубиной больше 5 мм, то есть из участков, пораженных на протяжении длительного времени. За это время механизмы врожденного иммунитета, возможно, были заменены на механизмы адаптивного иммунитета, который ограничивает врожденную реакцию и, следовательно, секрецию β -дефензинов [11, 28, 36].

Согласно третьей гипотезе, экспрессия и секреция β -дефензинов не уменьшается при пародонтите, а просто пациенты имеют изначально низкую секрецию этих белков из-за некоторых генетических вариаций, вследствие чего становятся восприимчивы к развитию пародонтита [3, 34].

8. Заключение

Обобщая вышесказанное, можно заключить, что β -дефензины являются важными антимикробными пептидами на начальных этапах реакции организма хозяина против бактерий в тканях десны и их роль в развитии и течении ВЗП начинает интенсивно изучаться. Во время воспалительного процесса уровни белков варьируются, будучи либо немного выше, или такие же, или в некоторых случаях даже ниже у пациентов с пародонтитом, чем в пародонтально здоровых образцах. Поэтому, оценивая концентрацию дефензинов в ротовой жидкости, необходимо учитывать сопутствующие факторы, такие как присутствие конкретных пародонтопатогенов, наличие определенных цитокинов, стадия заболевания, наличие сопутствующей патологии, а также генетический аспект. Определение роли различных дефензинов в развитии ВЗП будет способствовать лучшему пониманию патогенеза этих заболеваний, выявлению новых факторов риска и новых терапевтических стратегий. Наиболее перспективными направлениями применения дефензинов

является исследование их экспрессии в качестве маркеров ВЗП [36, 37], а также применение дефензинов в виде новых терапевтических агентов или разработка методов повышения их экспрессии в десне [30].

Авторский вклад:

Атрушкевич В. Г. является гарантом. Тихомирова Е. А., Слажнева Е. С. составили рукопись. Все авторы внесли свой вклад в разработку критериев отбора публикаций для составления обзора. Тихомирова Е. А. внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, разработала стратегию поиска публикаций, занималась сбором, анализом и интерпретацией данных, а также отвечает за связь с журналом до и после принятия статьи. Слажнева Е. С. внесла вклад в раздел по общей информации о дефензинах, а также активно участвовала в анализе данных. Атрушкевич В. Г. внесла коррективы по систематизации и изложению полученных данных. Все авторы прочитали, предоставили отзывы и одобрили окончательный вариант рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Dale B.A., Fredericks L.P. Antimicrobial Peptides in the Oral Environment: Expression and Function in Health and Disease. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2005;Jul;7(2):119-134. <https://doi.org/10.21775/cimb.007.119>.
- Belibasakis G.N., Kast J.I., Thurnheer T., Akdis C.A., Bostanci N. The expression of gingival epithelial junctions in response to subgingival biofilms. *Virulence.* 2015;Oct;6(7):704-709. <https://doi.org/10.1080/21505594.2015.1081731>.
- Gursoy U.K., Könönen E. Understanding the roles of gingival beta-defensins. *J of Oral Microbiology.* 2012;4:1-10. <https://doi.org/10.3402/jom.v4i0.15127>.
- Dommisch H., Jepsen S. Diverse functions of defensins and other antimicrobial peptides in periodontal tissues. *Periodontol* 2000. 2015;69:96-110. <https://doi.org/10.1111/prd.12093>.
- Prasad S.V., Fiedoruk K., Daniluk T., Piktel E., Bucki R. Expression and Function of Host Defense Peptides at Inflammation Sites. *Int J Mol Sci.* 2020;Jan;21(1):104. <https://doi.org/10.3390/ijms21010104>.
- Gupta S., Bhatia G., Sharma A., Saxena S. Host defense peptides: An insight into the antimicrobial world. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2018;May-Aug;22(2):239-244. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_113_16.
- Lee E.Y., Lee M.W., Fulan B.M., Ferguson A.L., Wong G.C.L. What can machine learning do for antimicrobial peptides, and what can antimicrobial peptides do for machine learning? *Interface Focus.* 2017;Dec;7(6):20160153. <https://doi.org/10.1098/rsfs.2016.0153>.
- Mok W.W.K., Li Y. Therapeutic peptides: new arsenal against drug resistant pathogens. *Curr Pharm Des.* 2014;20(5):771-792. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990011>.
- Dadar M., Shahali Y., Chakraborty S., Prasad M., Tahoori F., Tiwari R., Dhama K. Antiinflammatory peptides: current knowledge and promising prospects. *Inflamm Res.* 2019;Feb;68(2):125-145. <http://dx.doi.org/10.1007/s00011-018-1208-x>.
- Brogden K.A. Antimicrobial peptides: Pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nat Rev Microbiol.* 2005;3:238-250. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1098>.
- Özdemir M., Caglayan F., Bikker F.J., Pussinen P., Könönen E., Yamalik N., Gürsoy M., Fteita D., Nazmi K., Güncü G.N., Pietiäinen M., Tolvanen M., Gürsoy U.K. Gingival tissue human beta-defensin levels in relation to infection and inflammation. *J Clin Periodontol.* 2020;Mar;47(3):309-318. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13227>.
- Jourdain M-L., Velard F., Pierrard L., Sergheraert J., Gangloff S.C., Braux J. Cationic antimicrobial peptides and periodontal physiopathology: A systematic review. *J Periodontol Res.* 2019;Dec;54(6):589-600. <https://doi.org/10.1111/jre.12676>.
- Moher D., Shamseer L., Clarke M., Ghersi D., Liberati A., Petticrew M., Shekelle P., Stewart L.A. PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;Jan;4(1):1-9. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>.
- Gomes P.S., Fernandes M.H. Defensins in the oral cavity: distribution and biological role. *J Oral Pathol Med.* 2010;39:1-9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2009.00832.x>.
- Pazgier M., Prah A., Hoover D.M., Lubkowski J. Studies of the biological properties of human β -defensin 1. *J of Biological Chemistry.* 2007;Feb;282(3):1819-29. <https://doi.org/10.1074/jbc.M607210200>.
- Абатуров А.Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины – молекулы, переживающие ренессанс (часть 1). *Здоровье ребенка.* 2011;7(34):161-170. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kationnye-antimikrobnye-peptidy-sistemy-nespetsificheskoy-zaschity-respiratornogo-trakta-defenziny-i-katelitsidiny-defenziny-3>.
- Abaturon, A.Ye. Kationnye antimikrobnye peptidy sistemy nespetsificheskoy zashchity respiratornogo trakta: defenziny i katelitsidiny. *Defenziny – molekuly, perezhivayushhie renessans (chast 1). Zdorove rebenka.* 2011;7(34):161-170. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kationnye-antimikrobnye-peptidy-sistemy-nespetsificheskoy-zaschity-respiratornogo-trakta-defenziny-i-katelitsidiny-defenziny-3>.
- Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2003;Sep;3(9):710-20. <https://doi.org/10.1038/nri1180>.
- Pereira A.L., Holzhausen M., Franco G.C.N., Cortelli S.C., Cortelli J.R. Human b-defensin 2 and protease activated receptor-2 expression in patients with chronic periodontitis. *Archives of oral biology.* 2012;5(7):1609–1614. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2012.04.018>.

19. Öztürk A., Kurt-Bayrakdar S., Avci B. Comparison of gingival crevicular fluid and serum human beta-defensin-2 levels between periodontal health and disease. *Oral Dis.* 2020;Aug;00:1-8. <https://doi.org/10.1111/odi.13597>.

20. Costa L.C.M., Soldati K.R., Fonseca D.C., Costa J.E., Abreu M.H.N.G., Costa F.O., Zandim-Barcelos D.L., Cota L.O.M. Gingival crevicular fluid levels of human beta-defensin 1 in individuals with and without chronic periodontitis. *J Periodontol Res.* 2018;Oct;53(5):736-742. <https://doi.org/10.1111/jre.12558>.

21. Li X., Duan D., Yang J., Wang P., Han B., Zhao L., Jepsen S., Dommisch H., Winter J., Xu Y. The expression of human b-defensins (hBD-1, hBD-2, hBD-3, hBD-4) in gingival epithelia. *Archives of Oral Biology.* 2016;66:15-21. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.01.012>.

22. Ebrahim M.A. Expression of human beta defensins (HBDs) 1, 2 and 3 in gingival crevicular fluid of patients affected by localized aggressive periodontitis. *The Saudi Dental Journal.* 2013;25:75-82. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2013.02.004>.

23. Kanda N., Kamata M., Tada Y., Ishikawa T., Sato Sh., Watanabe Sh. Human β -defensin-2 enhances IFN- γ and IL-10 production and suppresses IL-17 production in T cells. *Journal of Leukocyte Biology.* 2011;Apr;89:935-944. <https://doi.org/10.1189/jlb.0111004>.

24. Sidharthan S., Dharmarajan G., Kulloli A. Gingival crevicular fluid levels of Interleukin-22 (IL-22) and human β Defensin-2 (hBD-2) in periodontal health and disease: A correlative study. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2020;Dec;10(4):498-503. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2020.07.021>.

25. Fruitwala S., El-Naccache D.W., Chang T.L. Multifaceted immune functions of human defensins and underlying mechanisms. *Semin Cell Dev Biol.* 2019;Apr;88:163-172. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.02.023>.

26. Yong X., Chen Y., Tao R., Zeng Q., Liu Z., Jiang L., Ye L., Lin X. Periodontopathogens and human b-defensin-2 expression in gingival crevicular fluid from patients with periodontal disease in Guangxi, China. *J Periodont Res.* 2015;50(3):403-410. <https://doi.org/10.1111/jre.12220>.

27. Liu J., Chen J., Du X., Hu L., Chen L. The expression of hBDs in the gingival tissue and keratinocytes from healthy subjects and periodontitis patients. *Arch Oral Biol.* 2014;Feb;59(2):193-198. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2013.11.007.

28. Wang P., Duan D., Zhou X., Li X., Yang J., Deng M., Xu Y. Relationship between expression of human gingival beta-defensins and levels of periodontopathogens in subgingival plaque. *J Periodont Res.* 2015;50:113-122. <https://doi.org/10.1111/jre.12187>.

29. Jang J.Y., Song I.S., Baek K.J., Choi Y., Ji S.J. Immunologic characteristics of human gingival fibroblasts in response to oral bacteria. *Periodontol Res.* 2017;Jun;52(3):447-457. <https://doi.org/10.1111/jre.12410>.

30. Kang H-K., Kim C., Seo C.H., Park Y. The therapeutic applications of antimicrobial peptides (AMPs): a patent review. *J Microbiol.* 2017;Jan;55(1):1-12. <https://doi.org/10.1007/s12275-017-6452-1>.

31. Lee E.Y., Lee M.W., Wong G.C.L. Modulation of Toll-like receptor signaling by antimicrobial peptides. Invited submission to Seminars in Cell and Developmental Biology (GRC on AMPs). *Semin Cell Dev Biol.* 2019;88:173-184. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.02.002>.

32. Будихина А.С., Пинегин Б.В. Дефензины – мультифункциональные катионные пептиды человека. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2008;2:31-40. Режим доступа: <http://www.immunopathology.com/ru/article.php?article=56>.

Budichina, A.S., Pinegin, B.V. Defenziny – multifunkcionalnye kationnye peptidy cheloveka. *Immunopatologiya, allergologiya,*

infektologiya. 2008;2:31-40. (In Russ.). Available at: <http://www.immunopathology.com/ru/article.php?article=56>.

33. Абатуров А.Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины – молекулы, переживающие ренессанс (часть 2). *Здоровье ребенка.* 2011;8(35):137-142. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kationnye-antimikrobnye-peptidy-sistemy-nespetsificheskoy-zaschity-respiratornogo-trakta-defenziny-i-katelitsidiny-defenziny-4>.

Abaturov, A.Ye. Cationic antimicrobial peptides of the system of non-specific protection of the respiratory tract: defensins and cathelicidins. Defensins are molecules undergoing a Renaissance (part 2). *Children's health.* 2011;8(35):137-142. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kationnye-antimikrobnye-peptidy-sistemy-nespetsificheskoy-zaschity-respiratornogo-trakta-defenziny-i-katelitsidiny-defenziny-4>.

34. Mandal S.M., Manna S., Mondal S., Ghosh A.K., Chakraborty R. Transcriptional regulation of human defense peptides: a new direction in infection control. *Biol Chem.* 2018;Oct;399(11):1277-1284. <https://doi.org/10.1515/hsz-2018-0182>.

35. Мамчур В.И., Левых А.Э. Дефензины – эндогенные пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами (обзор литературы). *Таврический медико-биологический вестник.* 2012;2(58):315-321. Режим доступа: <http://dSPACE.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/45235/70-Mamchur.pdf?sequence=1>.

Mamchur, V.I., Levykh, A.E. Defensins are endogenous peptides with antiinfectious and antitumor properties (literature review). *Tavrishesky mediko-biological Bulletin.* 2012;2(58):315-321. (In Russ.) Available at: <http://dSPACE.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/45235/70-Mamchur.pdf?sequence=1>.

36. Silva O.N., Porto W.F., Ribeiro S.M., Batista I., Franco O.L. Host-defense peptides and their potential use as biomarkers in human diseases. *Drug Discov Today.* 2018;Sep;23(9):1666-1671. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.05.024>.

37. Güncü G.N., Yılmaz D., Könen E., Gürsoy U.K. Salivary Antimicrobial Peptides in Early Detection of Periodontitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2015;5:99. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2015.00099>.

38. Dommisch H., Skora P., Hirschfeld J., Olk G., Hildebrandt L., Jepsen S. The guardians of the periodontium – sequential and differential expression of antimicrobial peptides during gingival inflammation. Results from in vivo and in vitro studies. *J of Clinical Periodontology.* 2019;46(3):276-285. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13084>.

39. Zhu M., Miao B., Zhu J., Wang H., Zhou Z. Expression and antimicrobial character of cells transfected with human β defensin 3 against periodontitis associated microbiota in vitro. *Mol Med Rep.* 2017;Sep;16(3):2455-2460. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6913>.

40. Kuula H., Salo T., Pirilä E., Hagström J., Luomanen M., Gutierrez-Fernandez A., Romanos G.E., Sorsa T. Human b-defensin-1 and -2 and matrix metalloproteinase-25 and -26 expression in chronic and aggressive periodontitis and in peri-implantitis. *Arch Oral Biol.* 2008;Feb;53(2):175-86. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2007.09.010>.

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 20.04.2020

Поступила после рецензирования / Revised 07.05.2020

Принята к публикации / Accepted 12.07.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Тихомирова Екатерина Александровна, очный аспирант кафедры пародонтологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

lukaly1990@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4439-9661>

Tikhomirova, Ekaterina A., post-graduate student of the Department of Periodontology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Слажнева Екатерина Сергеевна, очный аспирант кафедры пародонтологии пародонтологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация.

katushkor@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4527-7471>

Slazhneva, Ekaterina S., post-graduate student of the Department of Periodontology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Атрушкевич Виктория Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры пародонтологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, вице-президент Российской пародонтологической ассоциации, Москва, Российская Федерация

atrushkevichv@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4141-1370>

Atrushkevich, Victoria G., PhD, MD, DSc, Professor of the Department of Periodontology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vice-President of RPA, Moscow, Russian Federation



EFP | EuroPerio

ВЕСНА / ЛЕТО 2022
КОПЕНГАГЕН

10



www.efp.org



Анализ выживаемости больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от экспрессии PD-L1

Кутукова С.И.^{1,2}, Беляк Н.П.^{1,3}, Раскин Г.А.⁴, Мухина М.С.⁴, Иваськова Ю.В.^{1,2}, Разумова А.Я.¹

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме

Актуальность. В настоящее время прогностическая ценность экспрессии PD-L1 в структурах плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ее влияние на показатели выживаемости все еще остается спорной. Необходимо определить уровень экспрессии PD-L1 на опухолевых и иммунных клетках эпителиальных злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта, а также оценить влияние экспрессии PD-L1 на показатели общей выживаемости больных и выживаемости без прогрессирования.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование, куда включены 145 больных, которым впервые верифицирован плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта. Всем пациентам с помощью ИГХ-анализа была проведена оценка экспрессии PD-L1 на опухолевых и иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль и ее микроокружение, а также произведен расчет комбинированного показателя (CPS). С помощью ROC-анализа определены пороговые значения показателей для последующего определения влияния уровней экспрессии PD-L1 на показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Результаты. У большинства больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта выявляется положительная экспрессия PD-L1 на опухолевых (77,2%) и иммунных клетках (92,4%). Медиана экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках составила 13,5% (1,0-40,0), медиана уровня экспрессии PD-L1 на иммунных клетках составила 5,0% (1,0-11,0), а медиана CPS – 18,0 (3,0-7,8). Однофакторный анализ выявил значимое негативное влияние уровня экспрессии PD-L1 на иммунных клетках $\leq 7\%$ на ОБ (ОР 0,66; 95%ДИ 0,45-0,93; $p = 0,0498$); уровня экспрессии PD-L1 в опухоли $\leq 15\%$ (ОР 0,65; 95%ДИ 0,43-0,98; $p = 0,0416$) и уровня CPS ≤ 21 (ОР 0,62; 95%ДИ 0,44-0,92; $p = 0,0183$) на ВБП. Уровень экспрессии PD-L1 в опухоли $\leq 6\%$ (ОР 0,71; 95%ДИ 0,47-1,08; $p = 0,1096$) и CPS ≤ 7 (ОР 0,67; 95%ДИ 0,44-1,01; $p = 0,0575$) имели уверенную тенденцию к негативному воздействию на ОБ. Значимость выявленных факторов подтвердил и многофакторный анализ.

Заключение. Положительная экспрессия PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках, а также CPS – эффективные дополнительные факторы прогноза течения заболевания, влияющие на показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у больных злокачественными эпителиальными опухолями слизистой оболочки полости рта.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта, экспрессия PD-L1, CPS, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования

Для цитирования: Кутукова С.И., Беляк Н.П., Раскин Г.А., Мухина М.С., Иваськова Ю.В., Разумова А.Я. Анализ выживаемости больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от экспрессии PD-L1. Пародонтология.2020;25(4):287-294. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-287-294>.

PD-L1 and survival in oral cavity squamous cell carcinoma

S.I. Kutukova^{1,2}, N.P. Beliak^{1,3}, G.A. Raskin⁴, M.S. Mukhina⁴, Yu.V. Ivaskova^{1,2}, A.Ya. Razumova¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

²City Clinical Oncology Center, Saint Petersburg, Russian Federation

³Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract

Relevance. Prognostic value of PD-L1 expression in oral cavity squamous cell carcinoma (OCSCC) and its effect on survival is still controversial. It should be to determine the prognostic role of PD-L1 expression on tumor and immune cells of OCSCC and assess their effect on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).

Materials and methods. A prospective study included 145 patients, first diagnosed with OCSCC. PD-L1 expression on tumor and immune cells, infiltrating tumor and its microenvironment, was assessed in all tumor samples by IHC, CPS was calculated. Cut-off values were determined by ROC analysis for identification of PD-L1 expression effect on OS and PFS.

Results. Most patients with oral mucosa squamous cell carcinoma showed positive expression of PD-L1 on tumor (77.2%) and immune cells (92.4%). The median PD-L1 expression on tumor cells was 13.5% [1.0-40.0], the median PD-L1 expression

on immune cells was 5.0% [1.0-11.0], and the median CPS – 18.0 [3.0-7.8]. Univariate and multivariate analyses revealed a significant negative effect of PD-L1 expression on immune cells $\leq 7\%$ on OS (HR 0.66; 95% CI 0.45-0.93; $p = 0.0498$); PD-L1 expression in tumor cells $\leq 15\%$ (HR 0.65; 95% CI 0.43-0.98; $p = 0.0416$) and CPS ≤ 21 (HR 0.62; 95% CI 0.44-0.92; $p = 0.0183$) for PFS. PD-L1 expression in tumor cells $\leq 6\%$ (HR 0.71; 95% CI 0.47-1.08; $p = 0.1096$) and CPS ≤ 7 (RR 0.67; 95% CI 0.44-1.01; $p = 0.0575$) had a confident tendency to negative impact on OS.

Conclusion. Positive PD-L1 expression in tumor and immune cells as well as CPS are effective additional factors in the prognosis of the disease course, OS and PFS in patients with OSCC.

Key words: oral cavity squamous cell carcinoma, PD-L1 expression, CPS, overall survival, progression-free survival

For citation: Kutukova, S.I., Beliakov, N.P., Raskin, G.A., Mukhina, M.S., Ivaskova Yu.V., Razumova, A.Ya. PD-L1 and survival in oral cavity squamous cell carcinoma. *Parodontologiya*.2020;25(4):287-294. (in Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-287-294>.

ВВЕДЕНИЕ

Плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта занимает значимое место в структуре общей заболеваемости в России. Результаты ежегодного анализа структуры заболеваемости в России, проводимого МНИОИ им. П.А. Герцена (филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России), однозначно свидетельствуют, что показатели смертности от данной патологии приближается к 50% от всех впервые выявленных случаев заболевания [1].

Иммунная система играет одну из ключевых ролей в возникновении, а также рецидивировании плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта, поскольку, как мы знаем, опухоль способна сформировать различные механизмы уклонения от иммунного ответа [2]. С целью реализации программы уклонения опухоли от иммунного ответа некоторые специфические рецепторы опухолевого микроокружения, являющиеся контрольными точками иммунного ответа, могут быть задействованы иммунной системой в процессе истощения эффекторных Т-клеток [3, 4]. Таких рецепторов несколько, включая и рецептор программируемой клеточной гибели 1 типа (PD-1), а также лиганда к этому рецептору (PD-L1). В настоящее время прогностическая ценность экспрессии PD-L1 в структурах плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта все еще остается спорной, и распределение PD-L1 на мембране опухолевых клеток или на лимфоцитах микроокружения не было всесторонне проанализировано в этой когорте пациентов. По немногочисленным данным литературы, высокая экспрессия PD-L1 может как коррелировать с улучшением показателей выживаемости пациентов, так и являться фактором неблагоприятного прогноза течения заболевания [5-8]. Таким образом, определение уровня экспрессии PD-L1 и оценка прогностической значимости этого лиганда у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта может сыграть существенную роль в первичной диагностике и выборе тактики лечения этой сложной когорты пациентов.

Основной целью нашего исследования было определение уровня экспрессии PD-L1 на опухолевых и иммунных клетках эпителиальных злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта, а также оценка влияния экспрессии PD-L1 на показатели общей выживаемости больных и выживаемости без прогрессирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели нами проведено проспективное исследование, объектом которого стали 145 больных с впервые верифицированным диагнозом «плоскоклеточный рак слизистой оболочки

полости рта». Все больные впервые обратились в СПб ГБУЗ «Городской клинической онкологической диспансер» в период с 2010 по 2019 год для проведения диагностических и лечебных процедур. Общий период наблюдения составил 104 месяца, срез данных о выживаемости пациентов произведен 17.07.2019.

Критерии включения больных в исследование:

1. Возможность подписать форму добровольного информированного согласия для участия в исследовании.
2. Возраст, превышающий 18 лет.
3. Гистологическое подтверждение диагноза «плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта».
4. Образец опухолевой ткани, доступный для анализа (срок забора – не более 36 месяцев)

Критерии невключения больных в исследование:

1. Наличие хронического воспалительного процесса любой этиологии.
2. Зарегистрированные отдаленные метастазы плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта или наличие второй злокачественной опухоли.

Общая характеристика больных

Исследуемую группу пациентов составили 53 женщины (36,6%) и 92 мужчины (63,4%), медиана возраста пациентов составила 58,0 лет (52,3; 66,0).

У 66 (45,4%) больных локализацией первичного опухолевого очага была передняя и средняя треть языка, у 43 (29,7%) – слизистая оболочка дна полости рта. Слизистая оболочка альвеолярной части нижней челюсти первично была поражена у 12 (8,3%) больных, щеки – у 10 (6,9%), верхнечелюстной пазухи – у 6 (4,1%) больных. Реже поражались слизистая оболочка ретромолярной области – у 3 (2,1%) больных, альвеолярного отростка верхней челюсти и крылочелюстной складки – у 2 (1,4%) больных, твердого неба – у 1 (0,7%) больного.

Ранние стадии болезни (I и II) были зарегистрированы у 37 (25,5%) больных (7,6% и 17,9% соответственно). У 17 (11,7%) больных первично была диагностирована III стадия заболевания, а у более чем половины больных – 75 (51,7%) первично зарегистрирована уже IVA стадия. У 16 (11,0%) больных первичная опухоль была нерезектабельная (T4b) или поражение регионарных лимфатических узлов было более 6 см (N3) (IVB стадия).

Гистологическое исследование позволило выявить, что у 61 (42,1%) больного дифференцировка опухоли была высокой (G1), у 46 (31,7%) – умеренной (GII), а у 8 (5,5%) – низкой (GIII), у 30 (20,7%) больных степень дифференцировки не определялась.

В 66 (45,5%) случаях при гистологическом исследовании было выявлено плоскоклеточный рак с ороговением, в 30 (20,7%) случаях ороговение отсутствовало, в 9

(6,2%) случаях ороговение трактовалось как частичное, а в 40 (27,6%) образцах ороговение не оценивалось.

Оценка уровня экспрессии PD-L1 в образце опухолевой ткани

На первом этапе исследования с помощью иммуногистохимического анализа произведена оценка уровня экспрессии PD-L1 в опухоли и ее микроокружении с расчетом комбинированного показателя CPS (combined positive score), рассчитываемого как отношение числа положительных по PD-L1 опухолевых и иммунных клеток к общему числу опухолевых клеток, умноженное на 100. На втором этапе исследования оценена роль изучаемых факторов на показатели выживаемости пациентов.

Методика иммуногистохимической оценки уровня экспрессии PD-L1

Исследование проведено в лаборатории иммуногистохимии ФГБУ «РНЦПХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России (руководитель лаборатории – д.м.н. Раскин Григорий Александрович).

Во всех случаях проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование экспрессии PD-L1 клоном BCDdx1020 (Биокад), разведение 1:4000 на парафиновых срезах толщиной 2-4 мкм, экспозиция 30 минут, с системой визуализации REVEAL Spring, демаскировка в буфере pH8.

Перед этим клон BCDdx1020 был валидирован при помощи сравнительного анализа с антителами к PD-L1 клонов 22C3 (DAKO), SP263 (Вентана), SP142 (Вентана), SP142 (Spring). Был исследован контрольный материал (плацента, миндалина, клеточные культуры NCI-H226, MCF7, HCC70, ES-2), а также 15 случаев аденокарциномы легкого, 10 случаев плоскоклеточного рака легкого, 10 случаев рака мочевого пузыря. На контрольных тканях была достигнута полная конкордантность BCDdx1020 с 22C3, SP263, SP142 (Spring). SP142 (Вентана) показывал более интенсивную реакцию в иммунных клетках, но процент окрашенных клеток на контрольных тканях совпадал с другими клонами.

На клиническом материале отдельно оценивалась экспрессия в опухолевых и иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль, по системе TC/IC (TC: 1 – 1-4% позитивных опухолевых клеток, 2 – 5-49%, 3 – > 50%, IC: 1 – 1-4% позитивных иммунных клеток, 2 – 5-9%, 3 – ≥ 10%). Случай считался совпадающий по экспрессии, если при окраске разными клонами попадал в одну и ту же группу TC и IC.

Методика статистического анализа

Переменные, отражающие признаки, проанализированы с использованием описательной статистики. Количественные переменные первоначально были оценены на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения описание производилось с помощью среднего выборочного и ошибки среднего ($M \pm m$), в случае распределения, отличного от нормального, – с помощью медианы и межквартильного интервала ($Me [Q25-Q75]$). Пороговые значения оцениваемых показателей, а также чувствительность и специфичность прогностических тестов определяли с помощью ROC-анализа. Основными конечными точками исследования явились общая выживаемость пациентов (ОВ), рассчитанная как период времени в месяцах от момента верификации плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта до момента смерти пациента от любой причины; и выжи-

ваемость бед прогрессирования (ВБП), рассчитанная как время от момента начала лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта до момента регистрации прогрессирования заболевания. Показатели выживаемости оценивались с помощью построения кривых по методу Каплана – Майера; сравнения кривых выживаемости проводили с использованием log-rank-теста. Оценка влияния рассматриваемых факторов на показатели выживаемости проводилась путем построения регрессионной модели Кокса. Все показатели рассчитывались с двусторонним 95% доверительным интервалом (ДИ) и значением двустороннего «р». Статистическая обработка производилась с помощью пакета прикладных программы MedCalc® (ver. 19.4.1).

Результаты оценки уровня экспрессии PD-L1 у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта

Проведенная серия иммуногистохимических тестов позволила определить уровень экспрессии PD-L1 в структуре плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.

На первом этапе анализа произведена оценка экспрессии PD-L1 непосредственно в самой опухоли, на иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль и ее микроокружения, а также рассчитан относительный индекс CPS. Полученные результаты представлены в таблице 1.

В ходе анализа было выявлено, что медиана экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта составила 13,5% [1,0-40,0], медиана уровня экспрессии PD-L1 на лимфоцитах микроокружения опухоли составила 5,0% [1,0-11,0], а медиана относительного индекса CPS – 18,0 [3,0-7,8].

На следующем этапе иммуногистохимического анализа нами проведена оценка уровня экспрессии PD-L1 в структурах плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта. Полученные результаты представлены в таблице 2.

У большинства пациентов – 112 (77,2%) – была выявлена положительная экспрессия PD-L1 в опухоли, то есть было выявлено характерное мембранное окрашивание клеток плоскоклеточного рака, а у 33 (22,8%) больных тест показал негативный результат ($p < 0,0001$). У большинства «позитивных» пациентов – 65 (44,8%) – уровень экспрессии PD-L1 в опухоли варьировал от 5% до 49% (группа умеренной экспрессии). У 30 (20,7%) больных уровень экспрессии был значительный и превышал 50%. А у 17 (11,7%) пациентов уровень экспрессии был низким (1-4%) (рис. 1а-в).

Анализ уровня экспрессии PD-L1 в иммунных клетках позволил выявить положительную реакцию на лимфоцитах у большинства пациентов – 131 (92,4%) ($p < 0,0001$). В группе «позитивных» пациентов у 55 (37,9%) количество окрашенных лимфоцитов было незначительным (1-4%), у 34 (23,5%) количество окрашенных лимфоцитов было умеренным (5-9%), а у 45 (31,0%) – значительным (≥ 10%) (рис. 2).

Объединенный показатель, характеризующий совокупную экспрессию PD-L1 на опухолевых и иммунных клетках, – относительный индекс CPS – у абсолютно большинства пациентов рассматриваемой группы был положительным – ≥ 1 (131 больной; 90,3%), а у 71 (49,0%) пациента составил более 20.

Проведенный нами анализ экспрессии PD-L1 в структуре плоскоклеточного рака слизистой оболочки поло-

Таблица 1. Частота регистрации экспрессии PD-L1 в структуре плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта

Table 1. Prevalence of PD-L1 expression in oral cavity squamous cell carcinoma

	Медиана / Median (Me)	Q25-Q75
PD-L1 в опухолях / PD-L1 in tumor cells	13,50	1,00-40,00
PD-L1 на иммунных клетках / PD-L1 in immune cells	5,00	1,00-11,00
Относительный индекс (CPS) / Combined positive score (CPS)	18,00	3,00-7,75

сти рта позволил определить, что у преобладающего количества больных опухолевые и иммунные клетки, инфильтрирующие опухоль и ее микроокружение, имеют в своей структуре лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1-го типа (PD-L1). Учитывая этот факт, целесообразно оценить прогностическую ценность уровня экспрессии PD-L1 на показатели выживаемости больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта.

Анализ показателей выживаемости больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от экспрессии PD-L1

Результаты построения и сравнения кривых выживаемости по методу Каплана – Майера позволили определить, что при рассчитанных с помощью ROC-анализа пороговых значениях, значимое влияние на показатели общей выживаемости оказал уровень экспрессии PD-L1 на иммунных клетках. Влияние экспрессии PD-L1 на мембрану опухоли, а также комбинированный индекс CPS были статистически незначимы, но имели уверенную тенденцию к снижению ОВ у пациентов с низким уровнем экспрессии PD-L1 в опухоли и низким значением CPS. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Проведенный однофакторный анализ позволил определить, что значимое негативное влияние на ОВ оказывает уровень экспрессии PD-L1 на иммунных клетках $\leq 7\%$ (ОР 0,66; 95%ДИ 0,45-0,93; $p = 0,0498$). Уровень экспрессии PD-L1 в опухоли $\leq 6\%$ (ОР 0,71; 95%ДИ 0,47-1,08; $p = 0,1096$) и особенно значение индекса CPS ≤ 7 (ОР 0,67; 95%ДИ 0,44-1,01; $p = 0,0575$) имели уверенную тенденцию к негативному воздействию на показатель общей выживаемости.

На выживаемость без прогрессирования значимое влияние оказали уровень экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках и индекс CPS. Результаты анализа выживаемости без прогрессирования на основании оценки значимых показателей представлен в таблице 4.

На показатель ВБП при проведенном однофакторном анализе значимое негативное влияние оказывали: уровень экспрессии PD-L1 в опухоли $\leq 15\%$ (ОР 0,65; 95%ДИ 0,43-0,98; $p = 0,0416$) и уровень CPS ≤ 21 (ОР 0,62; 95% ДИ 0,44-0,92; $p = 0,0183$). Уровень экспрессии PD-L1 на иммунных клетках значимого влияния на ВБП не оказал, однако пациенты, уровень экспрессии PD-L1 на иммунных клетках которых был равен или меньше 4%, прогрессировали значительно раньше по сравнению с теми больными, у которых уровень экспрессии превышал пороговое значение (ОР 0,77; 95% ДИ 0,45-0,93).

На следующем этапе нашего исследования все факторы, оказавшие влияние на показатели выживаемости в ходе однофакторного анализа, были проанализированы при построении многофакторной модели Кокса.

При анализе зависимости общей выживаемости от факторов, показавших достоверное влияние при однофакторном анализе, построенная модель Кокса в целом

была недостоверна ($p = 0,0618$). В построенной модели только уровень экспрессии PD-L1 на иммунных клетках обладает достаточной прогностической мощностью: возможно говорить о негативном влиянии на ОВ уровня экспрессии PD-L1 на иммунных клетках, равного или меньшего 7% (рис. 3).

При анализе выживаемости без прогрессирования общая прогностическая модель была достоверна ($p = 0,0480$). Значимое негативное влияние в данной модели оказывали уровень экспрессии PD-L1 в опухоли равный или меньший 15% и показатель CPS, меньший или равный 21 (рис. 4, 5).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

При изучении прогностической значимости экспрессии лиганда программируемой клеточной гибели 1-го типа (PD-L1) на течение плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта была выявлена значимая ценность наличия PD-L1 на мембране опухолевых клеток, на лимфоцитах, а также комбинированного индекса CPS, анализ которых может дать нам информацию о возможном течении опухолевого процесса. В настоящее время существует немного исследований, изучающих эти прогностические показатели в когорте больных плоскоклеточным раком полости рта. И ни в одном исследовании не определялось пороговое значение показателей, отклонение от которого свидетельствовало бы о негативном прогнозе течения заболевания. В на-

Таблица 2. Уровень экспрессии PD-L1 в структурах плоскоклеточного рака слизистой оболочки и полости рта
Table 2. PD-L1 expression level in oral squamous cell carcinoma

Уровень экспрессии PD-L1 PD-L1 expression level	Количество пациентов (%) No. of patients (%) n = 145
PD-L1 в опухолях / PD-L1 in tumor cells	
отсутствует / negative	33 (22,8)
1-4%	17 (11,7)
5-49%	65 (44,8)
$\geq 50\%$	30 (20,7)
PD-L1 на иммунных клетках / PD-L1 in immune cells	
отсутствует / negative	11 (7,6)
1-4%	55 (37,9)
5-9%	34 (23,5)
$\geq 10\%$	45 (31,0)
Относительный индекс (CPS) / Combined positive score (CPS)	
отсутствует / negative	14 (9,7)
$\geq 1\%$	131 (90,3)
$\geq 20\%$	71 (49,0)

Таблица 3. Результаты однофакторного анализа значимого влияния экспрессии PD-L1 на общую выживаемость
Table 3. Univariate analyses of PD-L1 expression associated with OS

Показатель: порог отсечения Characteristics: cut-off value	Медиана (мес.) (95% ДИ) Me (month) (95% CI)	Отношение риска (HR) (95% ДИ) Hazard ratio (95% CI)	p-value (лог-ранк-тест) p-value (log-rank test)
PD-L1 в опухолях / PD-L1 in tumor cells			
> 6%	19,0 (14,5-38,0)	0,71 (0,47-1,08)	0,1096
≤ 6%	14,5 (12,0-104,0)		
PD-L1 на иммунных клетках / PD-L1 in immune cells			
> 7%	29,5 (13,5-71,5)	0,66 (0,45-0,93)	0,0498
≤ 7%	15,0 (12,5-104,0)		
Относительный индекс (CPS) / Combined positive score (CPS)			
> 7	19,0 (15,0-32,0)	0,67 (0,44-1,01)	0,0575
≤ 7	14,0 (12,0-104,0)		

Таблица 4. Результаты однофакторного анализа влияния экспрессии PD-L1 на выживаемость без прогрессирования
Table 4. Univariate analyses of PD-L1 expression associated with PFS

Показатель: порог отсечения Characteristics: cut-off value	Медиана (мес.) (95% ДИ) Me (month) (95% CI)	Отношение риска (HR) (95% ДИ) Hazard ratio (95% CI)	p-value (лог-ранк-тест) p-value (log-rank test)
PD-L1 в опухолях / PD-L1 in tumor cells			
> 15%	13,5 (11,0-38,5)	0,65 (0,43-0,98)	0,0416
≤ 15%	9,0 (7,0-12,0)		
PD-L1 на иммунных клетках / PD-L1 in immune cells			
> 4%	13,0 (11,0-20,5)	0,77 (0,51-1,17)	0,2180
≤ 4%	10,0 (7,0-12,0)		
Относительный индекс (CPS) / Combined positive score (CPS)			
> 21	13,5(11,0-30,5)	0,62 (0,44-0,92)	0,0183
≤ 21	9,0 (7,0-11,0)		

шем исследовании мы определили пороговые значения для всех изучаемых факторов и комбинированного индекса (CPS) с помощью ROC-анализа. И несмотря на то что ни одна из построенных моделей не обладала достаточным показателем AUC, чтобы быть признанной хорошей и очень хорошей, возможными значимыми прогностическими факторами можно рассматривать экспрессию PD-L1 на иммунных клетках при оценке ее влияния на ОВ пациентов, а также экспрессию PD-L1 на мембране опухолевых клеток и комбинированного индекса CPS при анализе ВБП. Кроме того, оценка ценности относительного индекса CPS на показатель ОВ больных показала наличие уверенной прогностической тенденции. Столь детальное изучение прогностической ценности экспрессии PD-L1 на мембране опухолевых клеток и на иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль и ее микроокружение в литературе представлено в единичных источниках. G. J. Nappa с соавторами [9] провели ретроспективный анализ данных 81 пациента моложе 45 лет с верифицированным плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта и выявили, что значимо чаще высокий уровень экспрессии был зарегистрирован у женщин ($p = 0,001$), причем в данной работе оценивалось наличие лиганда как на мембране опухолевых клеток, так и на инфильтрирующих опухоль лимфоцитах. Оценка прогностической ценности рассматриваемых показателей выявила, что у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 как на опухолевых, так и на иммунных клетках, значимо снижались риск развития рецидива заболевания ($p = 0,04$) и значимо больше были показатели выживаемости ($p = 0,01$).

В подавляющем большинстве работ оценивался уровень экспрессии только на опухолевых клетках, а выявление порогового значения показателей не представлено ни одним автором. В исследовании J. C. de Vicente с соавторами [10] проведен анализ образцов опухолевой ткани 125 больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, в ходе которого определялась экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках. Положительная экспрессия PD-L1 ($> 10\%$) выявлена только в 3,2% случаев и являлась независимым негативным фактором прогноза, ухудшающим показатель ОВ (OR 2,571; $p = 0,01$). В исследовании S. Yoshida [11] с соавторами также была оценена только экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках, причем положительной считался образец даже с минимальным мембранным окрашиванием. При оценке возможного влияния уровня экспрессии PD-L1 на показатель общей выживаемости, значимых воздействий авторы не выявили ($p = 0,726$).

Наше исследование выявило значимое негативное влияние уровня экспрессии PD-L1 на иммунных клетках $\leq 7\%$ на показатель ОВ больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта. А экспрессия PD-L1 в опухолях $\leq 6\%$ и показатель CPS ≤ 7 имели уверенную тенденцию и также снижали показатели ОВ у пациентов с подобными показателями иммуногенности опухоли. На показатель ВБП значимое негативное влияние оказали два показателя: уровень экспрессии PD-L1 в опухолях $\leq 15\%$ и уровень CPS ≤ 21 . Причем все значимые показатели подтвердили свое негативное влияние на ОВ и ВБП и в многофакторном анализе.

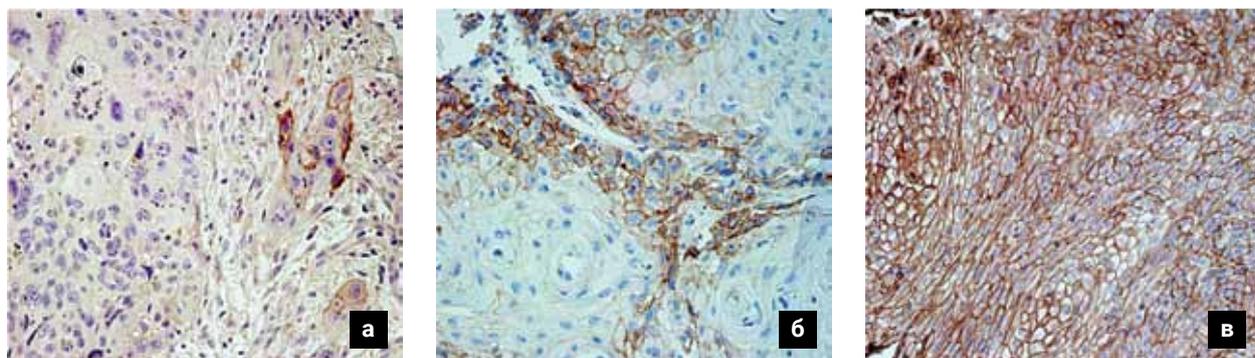


Рис. 1. Уровень экспрессии PD-L1 в опухоли у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта: а – низкий уровень экспрессии (1-4%), б – умеренная экспрессия (5-49%), в – гиперэкспрессия (≥ 50%) (x400)

Fig. 1. PD-L1 expression level in tumor cells of oral cavity squamous cell carcinoma: а – low (1-4%), б – moderate (5-49%), в – high (≥ 50%) (x400)

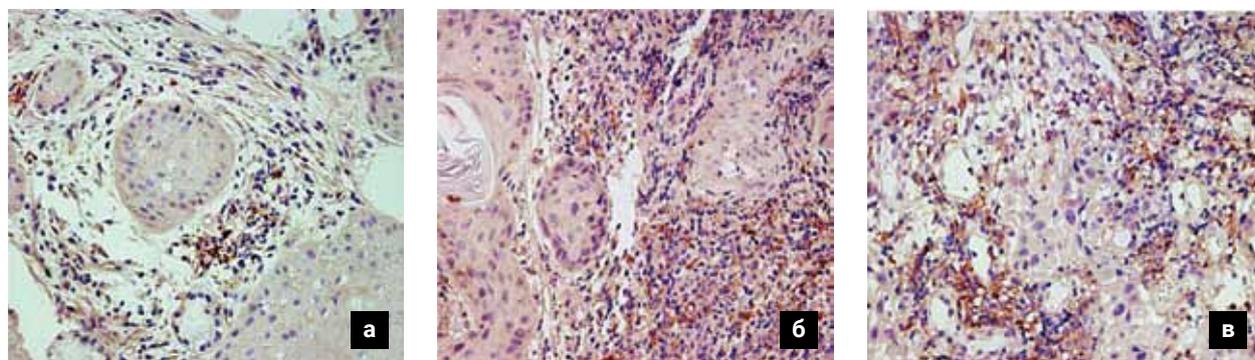


Рис. 2. Уровень экспрессии PD-L1 в иммунных клетках у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта: а – низкий уровень экспрессии (1-4%), б – умеренная экспрессия (5-9%), в – гиперэкспрессия (≥ 10%) (увеличение x400)

Fig. 2. PD-L1 expression level in immune cells of oral cavity squamous cell carcinoma: а – low (1-4%), б – moderate (5-9%), в – high (≥ 10%) (x400)

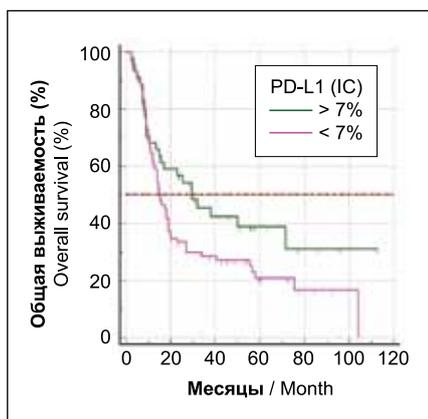


Рис. 3. Общая выживаемость больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от экспрессии PD-L1 на иммунных клетках (IC)

Fig. 3. OS associated with PD-L1 expression in immune cells (IC) in patients with OCSCC

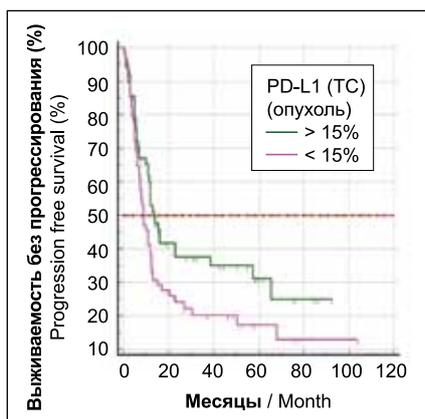


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от экспрессии PD-L1 в опухоли

Fig. 4. PFS associated with PD-L1 expression in tumor cells in patients with OCSCC

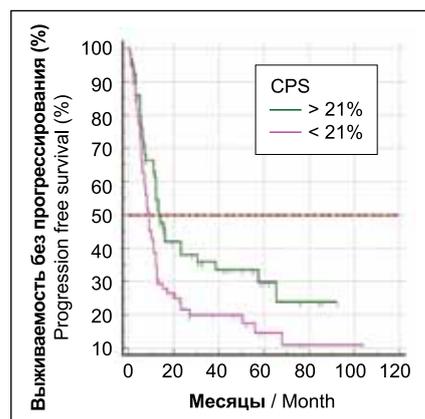


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от уровня CPS

Fig. 5. PFS associated with CPS in patients with OCSCC

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное нами исследование на значительном клиническом материале достоверно показало, что у большинства пациентов в образцах опухолевой ткани плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта выявляется положительная экспрессия лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1-го типа — PD-L1, причем экспрессия определяется как на мембране самих опухолевых клеток, так и на лимфоцитах, инфильтрирующих опухоль

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2019. 236 с. Режим доступа: <https://nnood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Staticheskij-ezhegodnik-Gercena-2018.pdf>.
- Kaprin, A.D., Starinskyj, V.V., Petrova, G.V. (eds) Status of cancer care for the population of Russia in 2018 of the Russian Federation. Moscow: MNI OI n. P.A. Gercen; 2019. 236 p. (In Russ.). Available at: <https://nnood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Staticheskij-ezhegodnik-Gercena-2018.pdf>.
- Ferris R.L. Immunology and immunotherapy of head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(29):3293-304. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.1509>.
- Ock C.Y., Keam B., Kim S., Lee J.S., Kim M., Kim T.M., Jeon Y.K., Kim D.W., Chung D.H., Heo D.S. Pan-cancer immunogenomic perspective on the tumor microenvironment based on PD-L1 and CD8 T cell. *Clin Cancer Res.* 2016;22(9):2261-2270. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2834>.
- Taube J.M., Robert A.A., Young G.D., Xu H., Sharma R., McMiller T.L., Chen S., Klein A.P., Pardoll D.M., Topalian S.L., Chen L. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med.* 2012;127(4):127ra37. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003689>.
- Partlova S., Bouček J., Kloudová K., Lukešová E., Záborský M., Grega M., Fučíková J., Truxová I., Tachezy R., Špišák R., Fialová A. Distinct patterns of intratumoral immune cell infiltrates in patients with HPV-associated compared to non-virally induced head and neck squamous cell carcinoma. *Oncoimmunology.* 2015;4(1):e965570. <https://doi.org/10.4161/21624011.2014.965570>.
- D'Incecco A., Andreozzi M., Ludovini V., Rossi E., Capodanno A., Landi L., Tibaldi C., Minuti G., Salvini J., Coppi E., Chella A., Fontanini G., Filice M.E., Tornillo L., Incensati R.M., Sani S., Crinò L., Terracciano L., Cappuzzo F. PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer.* 2015;112(1):95-102. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.555>.
- Vassilakopoulou M., Avgeris M., Velcheti V., Kotoula V., Rampias T., Chatzopoulos K., Perisanidis C., Kontos C.K.,

и ее микроокружение. Кроме того, изучаемые показатели иммуногенности плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта — PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках, а также комбинированный индекс CPS — могут быть использованы как эффективные дополнительные факторы прогноза течения заболевания, влияющие на показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у больных злокачественными эпителиальными опухолями слизистой оболочки полости рта.

Giotakis A.I., Scorilas A., Rimm D., Sasaki C., Fountzilias G., Psyrri A. Evaluation of PD-L1 expression and associated tumor-infiltrating lymphocytes in laryngeal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2016;22(3):704-713. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-15-1543>.

8. Кутукова С.И., Беляк Н.П., Раскин Г.А., Мухина М.С., Кузьмина М.В., Пестова Н.Е., Манихас Г.М., Яременко А.И., Иваськова Ю.В. Прогностическое значение экспрессии PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта. *Вопросы онкологии.* 2017;63(5):759-765. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30779777>.

Kutukova, S.I., Belyak, N.P., Raskin, G.A., Mukhina, M.S., Kuzminova, M.V., Pestova, N.E., Manikhas, G.M., Yaremenko, A.I., Ivaskova, Yu.V. The prognostic value of PD-L1 expression in tumor and immune cells in squamous cell carcinoma of the oral mucosa. *Problems in Oncology.* 2017;63(5):759-765. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30779777>.

9. Hanna G.J., Woo S.-B., Li Y.Y., Barletta J.A., Hammerman P.S., Lorch J.H. Tumor PD-L1 expression is associated with improved survival and lower recurrence risk in young women with oral cavity squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018;47(5):568-577. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.09.006>.

10. Vicente J.C., Rodríguez-Santamarta T., Rodrigo J. P., Blanco-Lorenzo V., Allonca E., García-Pedrero J.M. PD-L1 Expression in Tumor Cells Is an Independent Unfavorable Prognostic Factor in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;Mar;28(3):546-554. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0779>.

11. Yoshida S., Nagatsuka H., Nakano K., Kogashiwa Y., Ebihara Y., Yano M., Yasuda M. Significance of PDL1 Expression in Tongue Cancer Development. *Int J Med Sci.* 2018;15(14):1723-1730. <https://doi.org/10.7150/ijms.27860>.

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 15.07.2020

Поступила после рецензирования / Revised 20.08.2020

Принята к публикации / Accepted 29.09.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кутукова Светлана Игоревна, к.м.н., доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-онколог отделения №11 (противоопухолевой лекарственной терапии) Санкт-Петербургского

государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация

dr.s.kutukova@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2221-4088>

Kutukova, Svetlana I., MD, PhD, Associate Professor of Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "First Pavlov State Medical University", Medical oncology

gist, Chemotherapy Department №11, SP SBIH "City clinical oncology dispensary", Saint Petersburg, Russian Federation

Беляк Наталья Петровна, к.м.н., ассистент кафедры онкологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, врач-онколог отделения №11 (противоопухолевой лекарственной терапии) Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация

drnpb@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0402-6067>

Beliak, Natalia P., Assistant Professor of the Department of Oncology of Saint Petersburg University, oncologist of Department №11 (antitumor drug therapy) "City clinical oncological dispensary", Saint Petersburg, Russian Federation

Раскин Григорий Александрович, д.м.н., руководитель отдела патологической анатомии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

rasking@list.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7522-6552>

Raskin, Grigoriy A., PhD, MD, DSc, Head of the Department of A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technology, Saint Petersburg, Russian Federation

Мухина Марина Семеновна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела патологической анатомии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

mukhina.mar@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3735-6145>

Mukhina, Marina S., PhD, Senior Researcher of the Department of the Federal State Budgetary Institution A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technology, Saint Petersburg, Russian Federation

Иваськова Юлия Владимировна, ассистент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-онколог отделения №7 (опухолей головы и шеи) Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Ivaskovajuli@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0814-7640>

Ivaskova, Yuliya V., Assistant Professor of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education First Pavlov State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Разумова Александра Ярославовна, к.м.н., доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

alserova@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0415-3413>

Razumova, Aleksandra Y., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education First Pavlov State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

DENTALEXPO®

Календарь выставок 2021

<ul style="list-style-type: none"> ● КРАСНОЯРСК 17-19 ФЕВРАЛЯ Дентал-Экспо Красноярск ● ВОЛГОГРАД 23-25 МАРТА Дентал-Экспо Волгоград ● БИШКЕК 30 МАРТА-1 АПРЕЛЯ Стоматология СПб Дентал-Экспо СПб ● МОСКВА 26-28 АПРЕЛЯ Дентал Салон ● САНКТ-ПЕТЕРБУРГ 12-14 МАЯ Стоматология Санкт-Петербург 	<ul style="list-style-type: none"> ● АЛМАТЫ 26-28 МАЯ Kazdentexpo ● САМАРА 26-28 МАЯ Дентал-Экспо Самара ● ВОРОНЕЖ 7-8 ИЮНЯ Стоматологический форум Черноземья ● МОСКВА 20-23 СЕНТЯБРЯ Дентал-Экспо ● УФА 6-8 ОКТЯБРЯ Дентал-Экспо Уфа 	<ul style="list-style-type: none"> ● ВОЛГОГРАД 12-14 ОКТЯБРЯ Волга Дентал Саммит ● АЛМАТЫ 14-16 ОКТЯБРЯ Cadex ● САНКТ-ПЕТЕРБУРГ 26-28 ОКТЯБРЯ Дентал-Экспо СПб ● РОСТОВ-НА-ДОНУ НОЯБРЬ Дентал-Экспо Ростов ● ЕКАТЕРИНБУРГ ДЕКАБРЬ Дентал-Экспо Екатеринбург
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Московские выставки: Анна Исаева, mos@dental-expo.com, +7 499 707 23 07

Региональные выставки: Татьяна Фролова, region@dental-expo.com, +7 499 707 23 07

Диагностическая информативность показателей цитокинового профиля десневой жидкости у беременных женщин с железодефицитной анемией

Яковлев А.Т., Данилина Т.Ф., Михальченко В.Ф.
Волгоградский государственный медицинский университет
Волгоград, Российская Федерация

Резюме

Актуальность. В настоящее время в литературе и клинической стоматологической практике недостаточно представлена информация о значимости показателей местного иммунитета для ранней диагностики воспалительных заболеваний пародонта у беременных женщин с железодефицитной анемией. Традиционно применяемые при лечении воспалительных заболеваний пародонта лекарственные препараты беременным нередко противопоказаны. Важен обоснованный выбор безопасных препаратов, методов профилактики и лечения на ранних стадиях развития воспалительных заболеваний пародонта у беременных на фоне железодефицитной анемии. Цель исследования – определение информативности показателей цитокинового профиля десневой жидкости для ранней диагностики воспалительных заболеваний пародонта и оценки эффективности применения препарата «Лизобакт» у беременных женщин с железодефицитной анемией (ЖДА).

Материалы и методы. Проведено клиничко-лабораторное исследование показателей цитокинового профиля (IL-8, IL-10; IgA, IgG) в жидкости десневой борозды у 46 беременных женщин в возрасте 18-35 лет: 16 (n = 16) с ЖДА, легкой степени тяжести (D50); 15 (n = 15) без ЖДА; 15 (n = 15) – группа контроля, небеременные; при лечении беременных с ЖДА применяли препарат «Лизобакт» (Рег. №ПН0179/01-2002). Беременным без ЖДА применяли традиционную противовоспалительную терапию, до и после курса медикаментозной терапии (8-10 дней), в соответствии со сроками клинических обследований.

Результаты. Установлена диагностическая информативность лабораторных показателей цитокинового профиля (IgA, IgG; IL-8, IL-10), имеющих практическое значение для ранней диагностики, оценки динамики заболевания и эффективности применения иммуномодулирующего препарата «Лизобакт», которые значимо ($p < 0,05$) возрастают у беременных женщин с ЖДА, для IL-10 с 0,010 [1,790] до 3,050 [8,550] нг/мл; против беременных без ЖДА, с 0,001 [1,259] до 2,900 [18,640] нг/мл, в сравнении с группой контроля 4,5 [1,13] нг/мл.

Заключение. Результаты клиничко-лабораторных исследований у беременных с воспалительными заболеваниями пародонта позволили определить диагностическую информативность лабораторных показателей (sIgA, IgG; IL-8, IL-10) жидкости десневой борозды, которые, коррелируя с показателями клинических пародонтальных индексов, являются информативным неинвазивным методом, имеющим практическое значение для ранней диагностики воспалительных заболеваний пародонта и эффективности применения препарата «Лизобакт» у беременных с железодефицитной анемией (ЖДА).

Ключевые слова: беременные, железодефицитная анемия, воспалительные заболевания пародонта

Для цитирования: Яковлев А.Т., Данилина Т.Ф., Михальченко В.Ф. Диагностическая информативность показателей цитокинового профиля жидкости десневой борозды у беременных женщин с железодефицитной анемией. Пародонтология.2020;25(4):295-300. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-295-300>.

Diagnostic information content of indicators of cytokine profile of gingival fluid in pregnant women with iron deficiency anemia

A.T. Yakovlev, T.F. Danilina, V.F. Mikhailchenko
Volgograd State Medical University
Volgograd, Russian Federation

Abstract

Relevance. Modern literature and clinical dental practice do not provide enough information about the value of local immunity parameters for early diagnosis of inflammatory periodontal diseases in pregnant women with iron deficiency anemia. Conventional anti-inflammatory medications used to treat inflammatory periodontal disease are frequently contraindicated during pregnancy. It is important to make a reasonable choice of safe medications, prevention methods, and treatment at early stages of inflammatory periodontal diseases in pregnant women with iron deficiency anemia. The aim of the present study is to determine informative cytokine levels in gingival fluid for early diagnosis of inflammatory periodontal disease and evaluation of effectiveness of “Lysobact” medication in pregnant women with iron deficiency anemia (IDA).

Materials and methods. Cytokine levels (IL-8, IL-10; IgA, IgG) in gingival crevicular fluid were investigated in 46 pregnant women aged 18-35: among them 16 (n = 16) had mild IDA (D50), 15 (n = 15) didn't have IDA, 15 (n = 15) were non-pregnant controls. «Lysobact» (Reg. #ПН0179/01-2002) was used in pregnant women with IDA; conventional anti-inflammatory therapy was used to treat pregnant women without IDA, before and after drug therapy (8-10 days) according to clinical examinations.

Results. There was determined diagnostic value of cytokine levels (IgA, IgG; IL-8, IL-10) that are of great importance for early diagnosis, evaluation of the course of the disease and effectiveness of “Lysobact” immunomodulating drug, and that significantly increase in pregnant women with IDA (IL-10 from 0.010 [1.790] to 3.050 [8.550] ng/ml) versus pregnant women without IDA (from 0.001 [1.259] to 2.900 [18.640] ng/ml) in comparison with controls (4.5 [1.13] ng/ml).

Conclusion. Clinical laboratory results in pregnant women with inflammatory periodontal disease allowed to determine diagnostic value of gingival crevicular fluid parameters (sIgA, IgG; IL-8, IL-10) that are related to clinical periodontal index levels, and are informative non-invasive method and are of practical importance for early diagnosis of inflammatory periodontal disease and effectiveness of “Lysobact” drug in pregnant women with iron deficiency anemia.

Key words: pregnant, iron deficiency anemia, inflammatory periodontal diseases

For citation: Yakovlev, A.T., Danilina, T.F., Mikhilchenko, V.F. Diagnostic information content of indicators of cytokine profile of gingival fluid in pregnant women with iron deficiency anemia. *Parodontologiya*.2020;25(4):295-300. (in Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-295-300>.

ВВЕДЕНИЕ

На течение стоматологических заболеваний беременных существенно влияет экстрагенитальная патология, регистрируемая у 95% беременных и 40% небеременных женщин репродуктивного возраста. Нуждаемость в стоматологической помощи у беременных с железодефицитной анемией (ЖДА) возрастает до 78,7%, распространенность воспалительных заболеваний пародонта достигает 100%. Гингивит, являясь начальной стадией воспалительных заболеваний пародонта, нередко остается без должного внимания врачей-стоматологов и самих пациентов, что приводит к прогрессированию заболевания и выдвигает необходимость ранней диагностики данной патологии [1-4].

Наряду с имеющимися публикациями по изучению антимикробной защиты ротовой полости во время беременности и механизмов ее регуляции [5-8], в литературе и клинической стоматологической практике недостаточно представлена информация о значимости показателей местного иммунитета для ранней диагностики воспалительных заболеваний пародонта у беременных женщин с железодефицитной анемией (ЖДА).

Традиционно применяемые при лечении воспалительных заболеваний пародонта лекарственные препараты беременным нередко противопоказаны, оказывая негативное влияние и повышая риск перинатальных осложнений. Важен выбор безопасных препаратов, методов профилактики и лечения на ранних стадиях развития воспалительных заболеваний пародонта у беременных на фоне железодефицитной анемии [6, 7, 9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение диагностической информативности показателей цитокинового профиля десневой жидкости, для ранней диагностики воспалительных заболеваний пародонта и эффективности применения препарата «Лизобакт» у беременных женщин с железодефицитной анемией (ЖДА).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для изучения клинико-лабораторных показателей воспалительных заболеваний пародонта проводили исследование жидкости десневой борозды у 46 женщин в возрасте 18-35 лет, 1-й период зрелого возраста (возрастная периодизация института возрастной физиоло-

гии ПАНН, [10]. На этапе регистрации беременных в 1-м триместре сформированы группы, с учетом сопутствующей патологии и методов лечения: 16 (n = 16) женщин с ЖДА, легкой степени тяжести (D50); 15 (n = 15) женщин без ЖДА; контрольная группа 15 (n = 15) женщин, небеременные, без патологии пародонта. Группы сопоставимы по возрасту, степени выраженности клинических проявлений патологии пародонта.

Учитывая тот факт, что беременным не рекомендовано рентгенологическое обследование, постановку диагноза проводили на основании анамнеза, жалоб, субъективных и объективных клинических характеристик; определение выраженности воспалительных реакций пародонта, с применением информативных клинических индексов: гигиенического индекса (ИГ) полости рта по J. R. Green, J. R. Vermillion (1968) (ОНI-S); папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА), в модификации С. Parma (1960), в том числе для мониторинга клинического состояния пародонта в динамике лечения.

Критерии включения беременных в исследование: обращение беременной в женскую консультацию в 1-м триместре (8-12 недель); возраст от 18 до 35 лет; беременные с общей патологией ЖДА, легкой степени тяжести (D50); беременные с физиологическим течением беременности; мотивация к выполнению гигиенических стоматологических процедур, лечению воспалительных заболеваний пародонта; наличие информированного добровольного согласия беременной.

Критерии исключения беременных из исследования: отказ от проспективного наблюдения, стоматологического лечения; соматическое декомпенсированное заболевание с неконтролируемым течением; онкологические заболевания; инфекционные заболевания (ВИЧ, гепатит и т. п.); отягощенный аллергический анамнез; психические заболевания.

В обеих группах проводили профессиональную гигиену полости рта, активное обучение и контроль выполнения индивидуальной гигиены. Лечение воспалительных заболеваний пародонта у беременных с ЖДА проводили с применением иммуномодулирующего препарата «Лизобакт» (Reg. № ПН0179/01-2002) (таблетки для рассасывания по схеме); беременным без ЖДА применяли традиционную противовоспалительную терапию, при консультативном участии врача-терапевта, врача акушера-гинеколога.

В пробах жидкости десневой борозды определяли показатели концентрации интерлейкинов IL-8, IL-10, иммуноглобулинов IgA, IgG, до и после курса медикаментозной терапии (8-10 дней), в соответствии со сроками клинических обследований.

Забор десневой жидкости проводили по известной методике (Чукаева Н. А., 1990) в области третьего-четвертого зубов при каждом обследовании пациента.

Определение концентрации IgA, IgG в десневой жидкости было выполнено методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов. Концентрацию IgA определяли двумя методами: а) количественный иммунотурбидиметрический метод по конечной точке, исследование проводили на полуавтоматическом биохимическом анализаторе (фотометре) Clima MC-15 (Китай); б) ИФА, с набором IgA-ИФА-БЕСТ (кат. № А-8666, РУ № ФСР 2010/07852) чувствительность 0,021 мг/мл, диапазон измерений 0-4,2 мг/мл (ЗАО «Вектор-Бест»), на фотометре Stat Fax-2100 (Stat Fax – 2100).

Для изучения уровня IgG использовали два вида препаратов, которые позволили взаимоконтролировать полученные результаты. Для количественного определения данного иммуноглобулина использовали:

а) количественный иммунотурбидиметрический метод, выполняя реакцию набором фирмы «Диакон» (Россия) кат. № 20 202, диапазон определения 60-3000 мг/дл,

при длине волны 340 нм. Контролем служили препараты TruLab Protein Level 1 и 2;

б) для постановки ИФА применяли препарат IgG-ИФА-БЕСТ (ЗАО «Вектор-Бест»), кат. № А-8662, РУ № ФСР 2010/07855), чувствительность 0,2 мг/мл, диапазон измерений 0-24 мг/мл. Анализы проводили в соответствии с паспортами к реактивам.

Для оценки содержания цитокинов применяли сэндвич-вариант иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител. IL8 оценивали при помощи диагностического набора «ИЛ-8-ИФА-БЕСТ», фирма «Вектор-Бест», кат. №8762, РУ № ФСР 009/04036), чувствительность 2 пг/мл, диапазон 0-250 пг/мл в ИФА. IL10 определяли в ИФА, используя диагностический набор «ИЛ-10 – ИФА-БЕСТ», фирма «Вектор-Бест», кат. №8774, РУ № ФСР 2011/11432), чувствительность 1 пг/мл, диапазон 0-500 пг/мл.

Результаты регистрировали с помощью планшетного анализатора, измеряя оптическую плотность в одноволновом режиме: основной фильтр – 450 нм. Концентрацию иммуноглобулинов, цитокинов рассчитывали по калибровочному графику, построенному прибором в координатах концентрация/оптическая плотность. Всего выполнено 308 клинико-лабораторных исследований.

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена с использованием пакета программ

Таблица 1. Уровни иммуноглобулинов в десневой жидкости беременных без ЖДА, на фоне анемии (ЖДА), контрольной группы

Table 1. Immunoglobulin Levels in Gingival Fluid of Pregnant Women without IDA, Pregnant Women with IDA, Control Group

Исследуемые показатели Studied Parameters	Обследуемые группы / Study Groups				
	Беременные без ЖДА (до лечения) Pregnancy without IDA (before treatment)	Беременные без ЖДА (после лечения) Pregnancy without IDA (after treatment)	Беременные с ЖДА (до лечения) Pregnancy with IDA (before treatment)	Беременные с ЖДА (после лечения) Pregnancy with IDA (after treatment)	Контрольная группа, не беременные Non-pregnant controls
slgA, мг/л / slgA, mg/l	148,0 [112,0]	112,0 [117,0]	312,0 [311,0]*#	187,0 [264,0]	3,70 ± 0,74
IgG, мг/мл / IgG, mg/ml	7,1 [8,5]	5,7 [8,7]	7,3 [8,9]	4,1 [4,7]	8,10 ± 9,96

Примечание: медиана [интерквартильный размах]; *отличия по критерию Манна – Уитни от группы без ЖДА до лечения, $p < 0,05$; #отличия по критерию Манна – Уитни от группы без ЖДА после лечения, $p < 0,05$.

Comment: median [interquartile range]; *differences from Pregnancy w/o IDA group before treatment, $p < 0.05$, according to Mann – Whitney Test; #differences from Pregnancy w/o IDA group after treatment, $p < 0.05$, according to Mann – Whitney Test.

Таблица 2. Уровни интерлейкинов (IL-8, IL-10) в десневой жидкости беременных женщин на фоне анемии (ЖДА), без анемии (без ЖДА), группы контроля

Table 2. Interleukin Levels (IL-8, IL-10) in Gingival Fluid of Pregnant Women without IDA, with IDA, non-pregnant controls

Исследуемые показатели Studied Parameters	Обследуемые группы / Study Groups				
	Беременные без ЖДА (до лечения) Pregnancy without IDA (before treatment)	Беременные без ЖДА (после лечения) Pregnancy without IDA (after treatment)	Беременные с ЖДА (до лечения) Pregnancy with IDA (before treatment)	Беременные с ЖДА (после лечения) Pregnancy with IDA (after treatment)	Контрольная группа, не беременные Non-pregnant controls
IL-8, Пг/мл / IL-8, Pg/ml	70.80 [144.35]	123.30 [191.80]	253.25 [307.23]	110.0 [137.0]	15.40 ± 2.71
IL-10, Пг/мл / IL-10, Pg/ml	0.001 [1.259]	2.900 [18.640]	0.010 [1.790]	3.050 [8.550]*	4.50 ± 1.13

Примечание: медиана [интерквартильный размах]; *отличия по критерию Манна – Уитни от группы без ЖДА до лечения, $p < 0,05$.

Comment: median [interquartile range]; *differences from Group without IDA before treatment, $p < 0,05$, according to Mann – Whitney Test.

Microsoft Office 2007 и Statistica 6.0. Была выполнена проверка данных на нормальность с использованием критерия асимметрии-эксцесса. Проверка выявила отличие распределения от нормального, для сравнения результатов в группах пациентов использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. В качестве описательной статистики использовали медиану и интерквартильный размах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Концентрация секреторного иммуноглобулина IgA в десневой жидкости беременных без ЖДА до лечения составила 148,0 [112,0] мг/л, на фоне лечения снизилась до 112,0 [117,0] мг/л, в сравнении с контрольной группой небеременных женщин 3,70 ± 0,74 мг/мл. Статистически значимых отличий между указанными группами по критерию Манна – Уитни выявлено не было. Показано, что беременные имеют повышенный уровень секреции иммуноглобулина IgA слюнными железами по сравнению с небеременными [9].

Уровень IgG в десневой жидкости обследуемых до лечения был равен 7,1 [10,12] мг/мл, после лечения – 5,7 [11,12] мг/мл, в сравнении с контрольной группой, небеременных женщин – 8,10 ± 9,96 мг/мл. Достоверных отличий по критерию Манна – Уитни между данными показателями не обнаружено. По данным литературы, известно, что уровень IgG в десневой жидкости детерминирован сывороточным уровнем данного иммуноглобулина и активностью иммунокомпетентных клеток в слюнных железах [1]. Увеличение уровня иммуноглобулинов в десневой жидкости, как правило, связано с воспалительными процессами, отсутствие достоверных отличий в уровне иммуноглобулинов можно объяснить отсутствием активного воспаления у обследуемых пациенток без ЖДА [9].

Концентрация иммуноглобулинов в десневой жидкости у беременных с ЖДА показала, что уровень секреторного IgA в десневой жидкости до лечения составил 312,0 [311,0] мг/л, после лечения – 187,0 [264,0] мг/л, что существенно выше показателей контрольной группы 3,70 ± 0,74 мг/л (табл. 1).

Концентрация IgG в десневой жидкости беременных на фоне ЖДА составила 7,3 [12] мг/мл до лече-

ния и 4,1 [8,11] мг/мл после лечения соответственно, в сравнении с показателями контрольной группой 8,10 ± 9,96 мг/мл. Статистически значимых отличий в уровнях иммуноглобулинов десневой жидкости выявлено не было. Возможно, это связано с незначительным изменением активности синтеза плазматических клеток слюнных желез до и после лечения.

Местная терапия с иммуномодулирующим препаратом «Лизобакт» способствовала снижению воспалительных проявлений в ротовой полости, в связи с чем выработка иммуноглобулинов плазматическими клетками слюнных желез не превышает уровня у беременных без сопутствующей патологии (без ЖДА) и контрольной группы.

Выявлены статистически достоверные отличия (p < 0,05) в содержании секреторного IgA в десневой жидкости беременных женщин с ЖДА до лечения с препаратом «Лизобакт» от такового у женщин без анемии до и после лечения (рис. 1).

Уровень секреции иммуноглобулина IgA на фоне ЖДА до лечения оказался повышен по сравнению с группами без ЖДА, хотя данные литературы свидетельствуют об обратном, так как дефицит железа снижает активность бласттрансформации лимфоцитов, а также выработку секреторного IgA [9].

Концентрация интерлейкина IL-8 в десневой жидкости беременных без ЖДА до лечения составила 70,80 [144,35] Пг/мл, после лечения – 123,30 [191,80] Пг/мл, что значимо выше группы контроля 15,40 ± 2,71 Пг/мл (табл. 2). Статистически значимых отличий между указанными группами не выявлено. Полученный результат не противоречит данным других авторов [12].

Уровень интерлейкина IL-10 в десневой жидкости беременных без ЖДА до лечения составил 0,001 [1,259] Пг/мл, после лечения – 2,900 [18,640] Пг/мл, группа контроля – 4,50 ± 1,13 Пг/мл. Известно, что IL-10 является ведущим противовоспалительным цитокином.

Содержание интерлейкина IL-8 в десневой жидкости беременных на фоне ЖДА показали статистически незначимые изменения его концентрации: 253, 25 [307,23] Пг/мл до лечения и 110,0 [137,0] Пг/мл после лечения; в сравнении с контрольной группой (15,40 ± 2,71 Пг/мл) показатели увеличены в 10-15 раз (табл. 2) [5].

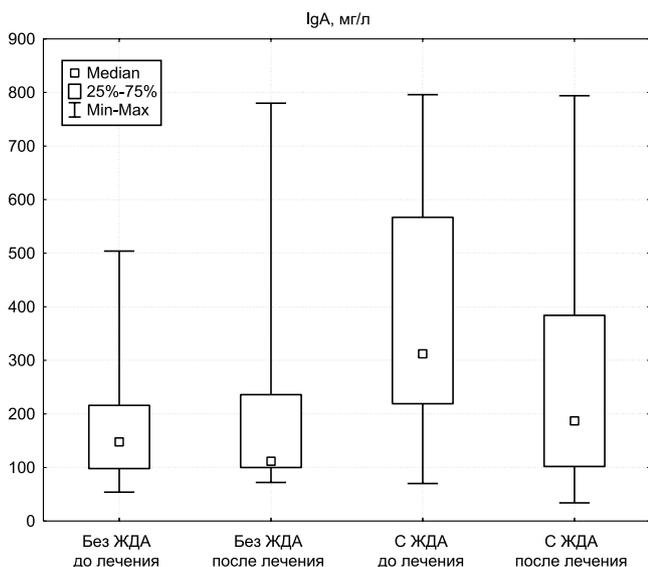


Рис. 1. Уровни секреторного иммуноглобулина IgA мг/л

Fig. 1. Levels of Secretory Immunoglobulin IgA mg/l

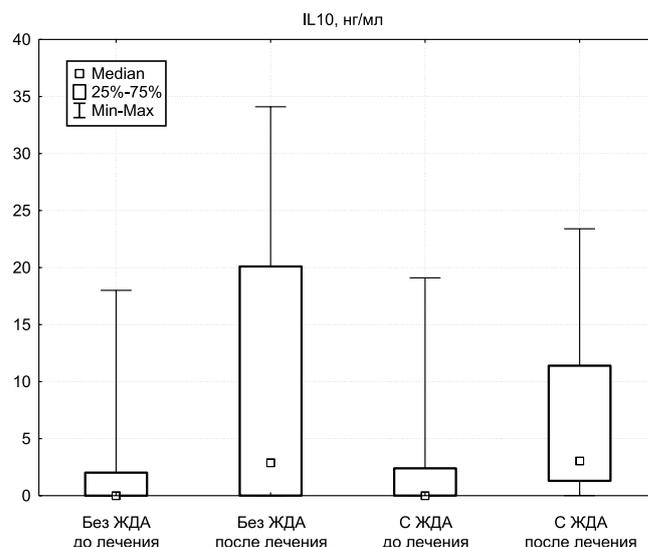


Рис. 2. Уровни ИЛ-10 (Пг/мл)

в десневой жидкости беременных

Fig. 2. IL-10 Levels (Pg/ml) in Gingival Fluid of Pregnant Women

Содержание интерлейкина IL-10 в десневой жидкости беременных на фоне ЖДА показали статистически значимые изменения, концентрация IL-10 на фоне лечения иммуномодулирующим препаратом «Лизобакт» значимо возрастает (3,050 [8,550] Пг/мл), при сравнении с уровнем до лечения (0,010 [1,790] Пг/мл) и группой контроля (4,50 ± 1,13 Пг/мл).

В процессе обработки результатов выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия в уровне IL-10 в группе беременных с ЖДА после лечения в сравнении с группой беременных без ЖДА, что подтверждает известные данные литературы, снижение воспалительного процесса зубодесневой борозды у беременных женщин ассоциировано с повышенной выработкой интерлейкина IL-10 [9, 12] (рис. 2).

Мониторинг клинической эффективности лечения хронического катарального гингивита (K05.1) в динамике, на фоне местного применения препарата «Лизобакт» (1-я группа), позволил установить достоверное ($p < 0,001$) снижение индекса воспалительного процесса (РМА) в тканях пародонта, индекса кровоточивости (по Muhlemann) до 38,0% и увеличение индекса гигиены (ИГ) до 30,0%, в сравнении со 2-й и 3-й группами [2].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гикшвили Х.И. Клинико-диагностические критерии и оценка эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград; 2009. Режим доступа: <https://www.disscat.com/content/kliniko-diagnosticheskie-kriterii-i-otsenkaeffektivnosti-lecheniya-khronicheskogo-generalizovannogo-parodontita-u-patsientov-s-khronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih>.

2. Данилина Е.В., Михальченко В.Ф., Данилина Т.Ф., Верстова А.А., Петрухин А. Б. Клиническая эффективность применения препарата «Лизобакт» для профилактики и лечения заболеваний пародонта беременных женщин с железодефицитной анемией (ЖДА). Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2019;21(9):83-87. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-9-83-87>.

3. Иванова М.А., Ворыханов А.В. Взаимосвязь между заболеваемостью анемией беременных и частотой развития осложнений в течении беременности и родов. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина, Фармация. 2016;34(2):111-117. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26529012>.

4. Низовцева О.А. Практические подходы к диагностике и лечению железодефицитной анемии. Трудный пациент. 2010;1-2(8):23-27. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/prakticheskie-podhody-k-diagnostike-i-lecheniyuzhelezodefitsitnoy-anemii>.

5. Атрушкевич В.Г., Берченко Г.Н., Орехова Л.Ю., Лобода Е.С. Патоморфологическая характеристика состояния тканей пародонта на фоне терапии бифосфонатами (экспериментальное исследование). Мед. Вестник Северного Кавказа. 2019;14(1.2):148-152. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14002>.

6. Ломова А.С. Клинико-диагностические критерии в оценке стоматологического статуса беременных женщин.

REFERENCES

1. Guikoshvili, Kh.I. Clinical Diagnostic Criteria and Assessment of Effectiveness of Chronic Generalized Periodontitis Treatment in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Extended Abstract of the Doctoral Thesis. Volgograd; 2009. (In Russ.). Available at: <https://www.disscat.com/content/kliniko-diagnosticheskie-kriterii-i-otsenkaeffektivnosti-lecheniya-khronicheskogo-generalizovannogo-parodontita-u-patsientov-s-khronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih>.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты клинико-лабораторных (иммунологических) исследований беременных женщин с воспалительными заболеваниями пародонта позволили установить диагностическую информативность лабораторных показателей (иммуноглобулина sIgA, IgG; интерлейкина IL-8, IL-10) жидкости десневой борозды, которые, коррелируя с показателями клинических пародонтальных индексов, являются информативным неинвазивным методом, имеющим практическое значение для ранней диагностики воспалительных заболеваний пародонта у беременных женщин с железодефицитной анемией (ЖДА).

Показатели концентрации лабораторных показателей (sIgA, IgG; IL-8, IL-10) жидкости десневой борозды позволяют оценить динамику заболевания, подтвердить эффективность применения иммуномодулирующего препарата «Лизобакт», которые значимо ($p < 0,05$) возрастают у беременных женщин с ЖДА, для IL-10 с 0,010 [1,790] до 3,050 [8,550] нг/мл, против беременных без ЖДА с 0,001 [1,259] до 2,900 [18,640] нг/мл, в сравнении с группой контроля (4,50 ± 1,13 нг/мл), не беременных женщин детородного возраста без патологии пародонта.

Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Краснодар; 2016. 22 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006661632>.

7. Успенская О.А., Шевченко Е.А. Стоматология беременных. Н. Новгород: Изд-во НижГМА; 2018. 44 с. Режим доступа: <http://www.stomatkniga.ru/stomatall/stomatologiya-beremennyh-uspenskaya-339/>.

8. Шмидт Д.В. Цитокины десневой жидкости; их роль в патогенезе и контроле лечения хронического пародонтита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь; 2009. 23 с. Режим доступа: <http://medical-diss.com/medicina/tsitokiny-desnevoy-zhidkosti-ih-rol-v-patogeneze-i-kontrole-lecheniya-khronicheskogoparodontita>.

9. Триголос Н.Н., Македонова Ю.А. и соавт. Содержание иммуноглобулинов в периферической венозной крови и десневой жидкости у больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне метаболического синдрома. Вестник ВолГМУ. 2015;1(53):93-96. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/soderzhanie-immunoglobulinov-v-perifericheskoy-venoznoy-krovi-i-desnevoy-zhidkosti-ubolnyhkhronicheskimgeneralizovannym>.

10. Иорданишвили А.К. Геронтостоматология: учебное пособие. СПб.: Человек; 2015. 214 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01008030382>.

11. Петриченко Н.В., Баркова Э.Н. Влияние дефицита железа на состояние здоровья беременной женщины и новорожденного. Университетская медицина Урала. 2015;1-2-3(2):47-49. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25221638>.

12. Жулев Е.Н., Золотухина Е.В. Изменения концентрации цитокинов десневой жидкости после воздействия ретракционной процедуры у пациентов с разными биотипами десны. Современные проблемы науки и образования. 2013;5:13-21. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20992353>.

3. Ivanova, M.A., Vorykhanov, A.V. The Relationship between the Incidence of Anemia in Pregnant Women and the Incidence of Pregnancy and Childbirth Complications. *Belgorod State University Scientific Bulletin Medicine, Pharmacy*. 2016;34(2):111-117. (In Russ.). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26529012>.

4. Nizovtseva, O.A. A Practical Approach to Diagnosis and Treatment of Iron Deficiency Anemia. *Trudnyj pacient*. 2010;1-2(8):23-27. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/prakticheskie-podhody-kdiagnotike-i-lecheniyu-zhelezodefitsitnoy-anemii>.

5. Atrushkevich, V.G., Berchenko, G.N., Orekhova, L.Yu., Loboda, E.S. Pathomorphological Status of Periodontal Tissues during Bisphosphonate Therapy (Experimental Research). *Medical News of the North Caucasus*. 2019;14(1.2):148-152. (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14002>.

6. Lomova, A.S. Clinical Diagnostic Criteria for Assessing Oral Health in Pregnant Women. Extended Abstract of the Doctoral Thesis. Krasnodar; 2016. 22 p. (In Russ.). Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006661632>.

7. Uspenskaya, O.A., Shevchenko, E.A. Dentistry in Pregnant. N.Novgorod: Izd-vo NizhGMA; 2018. 44 p. (In Russ.). Available at: <http://www.stomatkniga.ru/stomatall/stomatologiya-beremennyh-uspenskaya-339/>.

8. Shmidt, D.V. Gingival Fluid Cytokines; Their Role in Pathogenesis of Chronic Periodontitis and Treatment Control. Extended Abstract of the Doctoral Thesis. Perm; 2009. 23 p. (In Russ.). Available at: <http://medical-diss.com/me>

dicina/tsitokiny-desnevoy-zhidkostiih-rol-v-patogeneze-i-kontrolle-lecheniya-hronicheskogoparodontita.

9. Trigolos, N.N., Makedonova, Yu.A. et al. Immunoglobulin Levels in Peripheral Venous Blood and Gingival Crevicular Fluid in Patients with Chronic Generalized Periodontitis Accompanied by Metabolic Syndrome. *Journal of VolgSMU*. 2015;1(53):93-96. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/soderzhanie-immunoglobulinov-v-perifericheskoy-venoznoy-krovi-desnevoy-zhidkosti-u-bolnyh-hronicheskim-generalizovannym>.

10. Iordanishvili, A.K. Gerontostomatology. SPb:Chelovek; 2015. 214 p. (In Russ.). Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01008030382>.

11. Petrichenko, N.V., Barkova, E.N. Iron Deficiency Impact on Overall Health of a Pregnant Woman and a Newborn. *Universitetskaya medicina Urala*. 2015;1-2-3(2):47-49. (In Russ.). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25221638>.

12. Zhulev, E.N., Zolotukhina, E.V. Cytokine Concentration Changes Gingival Fluid after Exposure Retraction Procedures in Patients with Different Healing Biotypes. *Modern Problems of Science and Education*. 2013;5:13-21. (In Russ.)). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20992353>.

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 16.12.2019

Поступила после рецензирования / Revised 19.03.2020

Принята к публикации / Accepted 05.09.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Яковлев Анатолий Трофимович, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом КЛД ФУВ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Российская Федерация

yakov1609@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8450-6265>

Yakovlev, Anatoliy T., PhD, Md, DSc, Professor of the Department of clinical laboratory diagnostics with course KLD FUV of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russian Federation

Данилина Татьяна Федоровна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Российская Федерация

dan4545yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0298-9724>

Danilina, Tatyana F., PhD, Md, DSc, Professor of the Department of propaedeutics of dental diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russian Federation

Михальченко Валерий Федорович, д.м.н., профессор кафедры терапевтической стоматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Российская Федерация

vefmed@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3400-8014>

Mikhailchenko, Valeriy F., PhD, Md, DSc, Professor of the Department of therapeutic dentistry of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russian Federation



ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСКОЙ ГРУППЫ РПА

Журнал «Пародонтология»

Стоимость подписки в печатном виде на 2021 год по России – 2700 рублей

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 18904

Стоимость подписки в электронном виде на 2021 год – 2500 рублей

www.parodont.ru

Причастность хронической персистирующей вирусной инфекции к различным заболеваниям полости рта

Горбачева И.А.¹, Антонова И.Н.¹, Сычева Ю.А.¹, Иванов В.В.², Куликова Ю.Р.¹, Шабак-Спасский П.С.¹

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Стоматологическая поликлиника №13, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме

Актуальность. По данным литературы, во всем мире имеется тенденция к снижению иммунологической реактивности у людей, этому способствует наличие хронической персистирующей герпетической вирусной инфекции. Герпетическая инфекция оказывает системное иммуносупрессивное воздействие на организм человека, вирусы участвуют в возникновении сочетанной патологии внутренних органов и инфекционно-воспалительных заболеваний тканей полости рта и пародонта. Высокий интерес специалистов к данной проблеме обусловлен необходимостью поиска новых методов комплексного лечения полиморбидной патологии человека. Цель исследования – оценить степень причастности хронической цитомегаловирусной персистенции к ряду стоматологических заболеваний.

Материалы и методы. У 67 пациентов стоматологического хирургического отделения, которым выполнялись операции удаления доброкачественных новообразований мягких тканей полости рта, пародонта и челюстей, было проведено исследование крови на серологические признаки хронической персистенции цитомегаловирусной инфекции (anti CMV Ig G), ПЦР к цитомегаловирусу в крови и слюне, клинический анализ крови, а также был изучен клеточный состав иммунограммы крови. Возраст пациентов в среднем составил 46 лет. Пациенты были распределены по нозологическому принципу на четыре группы. Первую группу составили пациенты с периапикальными очагами хронического одонтогенного воспаления и радикальными кистами челюстей. Вторую группу составили лица с фибромами полости рта различной локализации. Третья группа – это пациенты с ретенционными кистами малых слюнных желез слизистой оболочки полости рта. Четвертая группа – пациенты с эпюлидами различной локализации. Все операции выполнены вне фазы острого воспаления. Материал, полученный после операции, проходил гистологическое исследование.

Результаты. У всех обследованных пациентов были выявлены серологические признаки хронической персистенции цитомегаловирусной инфекции, уровень anti CMV Ig составил 225 ± 25 Ед/мл (при норме 0,00-0,50 Ед/мл) ($p < 0,01$). Также у всех пациентов обнаружен лимфоцитоз крови, и этому соответствовали однотипные изменения клеточного состава иммунограммы со снижением количественных показателей В-лимфоцитов (CD19⁺CD3⁻), истинных натуральных «киллеров» (NK-клетки) (CD3⁻CD56⁺CD45⁺), NK-клеток цитокин-продуцирующих (CD3⁻CD16⁺CD56brightCD45⁺), NK клеток цитолитических (CD3⁻CD16⁺(orhigh) CD56dimCD45⁺). Результаты гистологического исследования показали, что очаговая мононуклеарная и лимфогистиоцитарная клеточная инфильтрация с гигантскими клетками с крупными ядрами чаще выявлялась в участках слизистой оболочки полости рта у всех пациентов с радикальными и ретенционными кистам.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют, что у пациентов независимо от хирургического стоматологического диагноза, выявлена хроническая персистенция цитомегаловируса с однотипными гематологическими, иммунологическими отклонениями. В участках слизистой оболочки полости рта с ретенционными кистами малых слюнных желез и с радикальными кистами была выявлена характерная для ЦМВИ очаговая лимфогистиоцитарная и мононуклеарная клеточная инфильтрация с гигантскими клетками с крупными ядрами.

Ключевые слова: хроническая персистирующая вирусная инфекция, цитомегаловирус, заболевания пародонта, полиморбидная патология

Для цитирования: Горбачева И.А., Антонова И.Н., Сычева Ю.А., Иванов В.В., Куликова Ю.Р., Шабак-Спасский П.С. Причастность хронической персистирующей вирусной инфекции к различным заболеваниям полости рта. Пародонтология.2020;25(4):301-307. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-301-307>.

The involvement of chronic persistent viral infection to various diseases of the oral cavity

I.A. Gorbacheva¹, I.N. Antonova¹, Yu.A. Sycheva¹, V.V. Ivanov², Yu.R. Kulikova¹, P.S. Shabak-Spassky¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

²Dental Clinic №13, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract

Relevance. According to the literature all over the world, there is a tendency to reduce immunological reactivity in humans, this is facilitated by the presence of chronic persistent herpes viral infection. Herpes infection has systemic immunosuppressive effects of the infection on the human body, and also highlighted the role of the virus in a slow occurrence of combined pathology of internal organs and infectious and inflammatory diseases of the oral tissues and periodontium. High interest of

specialists to this problem caused by the necessity of new methods of complex treatment polymorbidity human pathology. Purpose – to assess the degree of involvement of chronic cytomegalovirus persistence in a number of dental diseases.

Materials and methods. In 67 patients dental surgery underwent surgery removal of benign tumors of the soft tissues of the oral cavity, periodontium and jaws, had a clinical blood analysis, blood testing for serological signs of chronic persistence of cytomegalovirus infection (antibodies to CMV Ig G (anti CMV IgG), PCR for CMV in blood and saliva, and also studied the cellular composition of blood immunogram. The age of patients averaged 46 years. Patients were divided according to the nosological principle into 4 groups. The first group consisted of patients with periapical foci of chronic odontogenic inflammation and radicular cysts of the jaws. The second group consisted of persons with oral fibroids of different localization. The third group is patients with retention cysts of small salivary glands of the oral mucosa. The fourth group – patients with poligamy various locations. All operations are performed outside the phase of acute inflammation. The material obtained after the operation underwent histological examination.

Results. Serological signs of chronic persistence of cytomegalovirus infection were revealed in all examined patients, the level of anti CMV Ig was 225 ± 25 U / ml (at the rate of 0.00-0.50 U / ml) (p 0.01). Also, all patients showed lymphocytosis of blood and this corresponded to the same type of changes in the cellular composition of the immunogram with a decrease in the quantitative parameters of B-lymphocytes (CD19⁺CD3⁻), true natural "killers" (NK-cells) (CD3⁺CD56⁺CD45⁺), NK-cells cytokine-producing (CD3⁺CD16⁺CD56brightcd45⁺), NK-cells cytolytic (CD3⁺CD16⁺(orhigh) sd56dimcd45⁺). The results of the histological study showed that focal mononuclear and lymphohistiocytic cell infiltration with giant cells with large nuclei are more often detected in areas of the oral mucosa in all patients with radical and retention cysts.

Conclusion. The Obtained results demonstrate that in patients regardless of surgical dental diagnosis, chronic persistence of cytomegalovirus with the same type of hematological, immunological abnormalities was revealed. In areas of the oral mucosa with retention cysts of small salivary glands and with radicular cysts, focal lymphohistiocytic and mononuclear cell infiltration with giant cells with large nuclei was revealed.

Key words: chronic persistent virus infection, cytomegalovirus, periodontal disease, polymorbidity pathology

For citation: Gorbacheva, I.A., Antonova, I.N., Sycheva, Yu.A., Ivanov, V.V., Kulikova, Yu.R., Shabak-Spassky, P.S. The involvement of chronic persistent viral infection to various diseases of the oral cavity. *Parodontologiya*.2020;25(4):301-307. (in Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-301-307>.

ВВЕДЕНИЕ

Заблеваемость современного пациента часто ассоциирована с иммунодефицитными состояниями, тесно связанными с хронической персистенцией иммунотропных вирусов. Современного больного характеризует полиморбидность. Актуальной проблемой является поиск патогенетических механизмов сочетанной патологии. Предсказать последствия взаимодействия вирусов и конкретного организма очень сложно. Даже локальные формы заболевания представляют собой страдание всего организма, а не избирательное поражение той или иной системы. Последние годы население в большинстве поражено носительством хронической герпетической инфекции [1]. Это обусловлено широкой распространенностью герпесов среди населения земного шара, что подтверждено неоднократными докладами и публикациями Всемирной организации здравоохранения [2]. Достаточно обширным является спектр заболеваний, которые могут быть этиологически связанными с вирусами этой группы, в первую очередь это заболевания, обусловленные иммунодефицитными состояниями.

Вирусы простого герпеса (ВПГ 1 и 2 типа) внедряются через слизистую оболочку или кожу, особенно патологически измененную, и отличаются коротким циклом репликации, способностью к эффективному разрушению инфицированных клеток и развитию латентной инфекции в сенсорных ганглиях. Простой герпес проявляется поражением кожи и слизистых оболочек, а также ЦНС, вызывая стоматит, кератоконъюнктивит, энцефалит и др.

Заражение восприимчивого человека вирусом человека 4-го типа (вирус Эпштейна – Барр) (ВЭБ) происходит через перкутанный или аспирационный механизм от инфицированного ВЭБ. В большинстве случаев первая встреча с вирусом протекает бессимптомно. Характеризуется вирусом длинным циклом репликации, вызывает возник-

новение манифестной и латентной инфекции. Обладает тропизмом к эпителиальным клеткам и В- лимфоцитам. Способен также поражать Т-лимфоциты, НК-клетки, гладкомышечные и паренхиматозные клетки различных органов. Установлена роль вирусов Эпштейна – Барр и герпеса 8-го типа в возникновении и развитии онкологических заболеваний, а именно лимфомы Беркитта, саркомы Капоши, В-клеточной лимфомы, аденокарциномы кишечника, назофарингеальной карциномы и т. д. [3].

Пути передачи цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) (вируса герпеса 5-го типа (ВГ5) многообразны. Наиболее распространенными путями заражения являются контактно-половой и гемотрансфузионный. Вирус характеризуется медленной репродукцией (рис. 1), низкой вирулентностью, в связи с чем для заражения необходим близкий контакт между источником инфекции, чаще вирусносителем, и восприимчивым организмом. Вирус обладает слабой чувствительностью к собственному интерферону человека, с чем связана его способность к длительной персистенции в клетках моноцитарно-макрофагальной системы и лимфоцитов. Отличительными свойствами вируса является выраженная цитопатическая активность по отношению к пораженным клеткам различных органов и тканей. Доказано негативное влияние ЦМВ на течение беременности у женщин: могут возникнуть тяжелые пороки развития плода, вплоть до патологического прерывания беременности [4].

В стоматологии хорошо изучен лишь патогенез и клиника персистенции ВПГ 1-го и 2-го типа [5]. Однако имеются сообщения о роли ЦМВ в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта [6]. Недавние исследования выявили наличие ЦМВ в зубном налете, зубодесневой борозде и окружающих зубы и зубные имплантаты тканях, на циркониевых и титановых абатментах до 70% случаев из всех исследуемых [7]. Опре-

деление проводилось методом полимеразной цепной реакции зубного налета и крови пациентов, которые не имели вредных привычек, таких как курение. Конечно же, вирус может попадать в полость рта не только со слюной, выделяемой крупными слюнными железами, но и с мелкими железами слизистой оболочки. Не исключен гематогенный путь проникновения в эпителий зубодесневой борозды [7]. Есть предположение, что причиной острых пульпитов и периодонтитов помимо условно-патогенных микроорганизмов, являются вирусы семейства герпеса. В проведенных наблюдениях при острых формах заболеваний пульпы зуба и околоверхушечных тканей, частички ДНК цитомегаловируса были выявлены в подавляющем большинстве случаев, по сравнению с образцами здоровой пульпы и периодонта. То есть было показано, что в случаях с острым воспалением, где присутствуют сосудистые и цитопатические реакции, возможна нарастающая активность вируса в ослабленных клетках [8]. Как основное звено патогенеза отмечено изменение клеточно-гуморального иммунного ответа за счет угнетения функции CD4⁺, что влечет нарушения цитокинового баланса, в том числе интерферонового статуса [9]. То есть сам вирус снижает уровень иммунитета, способствуя этим возникновению и усугублению генерализованных форм воспалительных заболеваний. В вопросе хронических воспалительных заболеваний полости рта долгие годы остается нерешенной проблема заболеваний пародонта и периодонта [10-14].

Если рассматривать морфологические изменения у человека под влиянием ЦМВ – инфекции (ЦМВИ), то выявлено, что ВГ 5-го типа, находясь в клетках тканей организма эпителиального происхождения, приводит к их структурным изменениям. Наибольшим тропизмом он обладает к клеткам слюнных желез, эндотелию сосудов, а также клеткам иммунной системы. Макроскопических изменений при этом не наблюдается, а микроскопическая клетка становится огромного раз-

мера. Формируется множество внутриядерных и цитоплазматических включений, за счет которых и изменяется ее размер с характерным видом по типу «совиного глаза». В окружающих тканях отмечается лимфогистиоцитарная или мононуклеарная инфильтрация со склеротическими изменениями. По мере купирования острого процесса ЦМВИ цитомегалические клетки могут подвергаться регрессии, но лимфогистиоцитарная инфильтрация межзубочной ткани, как правило, сохраняется на всю жизнь, как и носительство вируса. Таким образом, для острой формы ЦМВИ микроскопически характерны крупные цитомегалические клетки, в то время как при хроническом персистирующем течении определяются лимфогистиоцитарная или мононуклеарная инфильтрация и очаговый фиброз ткани [15-17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить роль хронической цитомегаловирусной персистенции в развитии инфекционно-воспалительных стоматологических заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 67 стоматологических пациентов было проведено обследование, включавшее клинический анализ крови, исследование крови на серологические признаки хронической персистенции цитомегаловирусной инфекции (антитела к цитомегаловирусу Ig G (anti CMV Ig G), ПЦР к цитомегаловирусу в крови и слюне, а также был изучен клеточный состав иммунограммы крови. Возраст пациентов в среднем составил 46 лет (от 18 до 63 лет), их них 20 мужчин и 36 женщин. Критерием отбора пациентов в исследование было выявление превышающего норму anti CMV Ig G в крови. Пациенты были распределены по нозологическому принципу на четыре группы. Первую группу составили пациенты с периапикальными очагами хронического одонтогенного воспаления и радикулярными кистами челюстей, которые были подтверждены рентгенологическим методом, – 20 человек.

Таблица 1. Клеточные показатели иммунитета у стоматологических пациентов с хронической персистенцией цитомегаловирусной инфекции

Table 1. Cellular immunity indicators in dental patients with chronic persistent cytomegalovirus infection

Показатель Parameters		1 группа 1 group	2 группа 2 group	3 группа 3 group	4 группа 4 group	Норма Norm
В-лимфоциты (CD19⁺CD3⁻) B-lymphocytes ¹ (CD19 ⁺ CD3 ⁻)	x 10 ⁹ /л	0,80 ± 0,01*	0,70 ± 0,03*	0,80 ± 0,04*	1,00 ± 0,02*	4,30 ± 0,05
	%	4,0 ± 0,2*	3,8 ± 0,2*	3,9 ± 0,1*	3,9 ± 0,3*	9,5 ± 0,3
Истинные натуральные «киллеры» (NK-клетки) (CD3⁻CD56⁺CD45⁺) True natural «killers» (NK-cells) (CD3 ⁻ CD56 ⁺ CD45 ⁺)	x 10 ⁹ /л	1,00 ± 0,01*	0,09 ± 0,04*	0,09 ± 0,03*	1,00 ± 0,06*	0,26 ± 0,07
	%	5,4 ± 0,7*	5,1 ± 0,6*	5,1 ± 0,1*	5,9 ± 0,2*	13,0 ± 0,5
NK-клетки цитокин-продуцирующие (CD3⁻CD16⁺CD56brightCD45⁺) NK-cytokine producing cells (CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56brightCD45 ⁺)	x 10 ⁹ /л	0,002 ± 0,0003*	0,001 ± 0,0002*	0,001 ± 0,0004*	0,003 ± 0,0006*	0,050 ± 0,0005
	%	0,16 ± 0,02*	0,15 ± 0,04*	0,15 ± 0,03*	0,17 ± 0,05*	0,60 ± 0,04
NK-клетки цитолитические (CD3⁻CD16⁺ (orhigh) CD56dimCD45⁺) NK-cytolytic cells (CD3 ⁻ CD16 ⁺ (orhigh) CD56dimCD45 ⁺)	x 10 ⁹ /л	0,09 ± 0,04*	0,09 ± 0,02*	0,09 ± 0,01*	0,10 ± 0,02*	0,24 ± 0,06
	%	7,5 ± 1,4*	6,40 ± 0,12*	6,3 ± 1,3*	7,10 ± 0,05*	12,40 ± 0,05
ПЦР (CMV) (кровь) PCR (CMV) (blood)		Не обнаружено not detected				
ПЦР (CMV) (слюна) PCR (CMV) (saliva)		Не обнаружено not detected				

*достоверность отличий от нормы, p < 0,01. *reliability of differences from the norm, p < 0,01.

В этой группе выполнялась операция цистэктомии с резекцией верхушки корня зуба. Вторую группу составили лица с фибромами полости рта различной локализации, хирургическим лечением которых было иссечение новообразований в пределах здоровых тканей, – 20 человек. Предоперационный диагноз звучал как новообразование слизистой оболочки, а уточненный подтверждался результатами гистологического исследования. В третью группу вошли па-

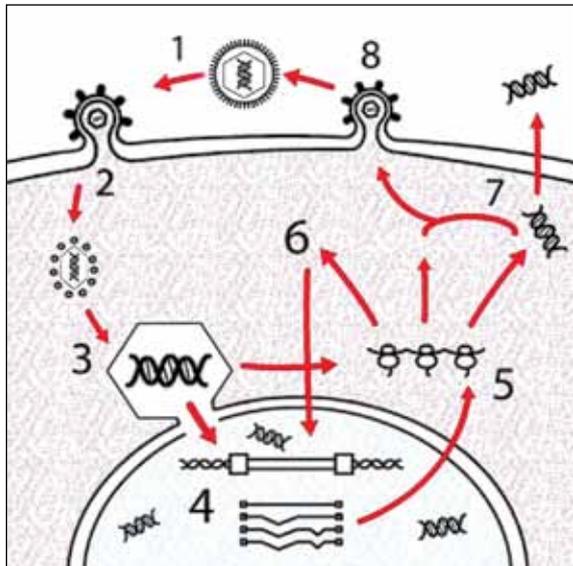


Рис. 1. Схема пенетрации и репликации ЦМВ в клетке:

- 1) Вирусная частица вне клетки;
- 2) Проникновение в клетку в результате рецепторного взаимодействия;
- 3) Миграция к ядру клетки-мишени;
- 4) Транскрипция и репликация вирусного генома в ядре, его накопление и образование внутриядерных включений;
- 5) Синтез белков внутреннего капсида и сборка его на рибосомах клетки;
- 6) Упаковка вирусной ДНК в сформированный внутренний капсид, накопление вирусных частиц в цитоплазме клетки, повторное проникновение вируса в ядро для следующих циклов репликации;
- 7) Накопление свободных ДНК в цитоплазме с образованием цитоплазматических включений или их выход из клетки;
- 8) Формирование суперкапсида из клеточной стенки и выход новой частицы ЦМВ

Fig. 1. Penetration and replication scheme of CMV in the cell:

- 1) Viral particle outside the cell;
- 2) Penetration into the cell as a result of receptor interaction;
- 3) Migration to the nucleus of the target cell;
- 4) Transcription and replication of the viral genome in the nucleus, its accumulation and the formation of intranuclear inclusions;
- 5) Synthesis of proteins of the internal capsid and its assembly on the ribosomes of the cell;
- 6) Packing of viral DNA into a formed internal capsid, accumulation of viral particles in the cytoplasm of the cell, re-penetration of the virus into the nucleus for the following replication cycles;
- 7) The accumulation of free DNA in the cytoplasm with the formation of cytoplasmic inclusions or their exit from the cell;
- 8) The formation of a supercapsid from the cell wall and the release of a new CMV particle

циенты с ретенционными кистами малых слюнных желез слизистой оболочки полости рта, которым выполнялось их удаление, – 15 человек. Четвертая группа – пациенты с эпюлидами различной локализации – 12 человек (рис. 2, 3). Все операции были выполнены вне фазы острого воспаления и без острых клинических проявлений в плановом порядке в условиях стерильной операционной. Анализ включал оценку заключений гистологических исследований удаленных препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уровень anti CMV Ig G у наблюдавшихся пациентов в среднем составлял 225 ± 25 Ед/мл (при норме 0,00–0,50 Ед/мл) ($p < 0,01$), вместе с тем, применение ПЦР-диагностики не выявило ДНК вируса ни в крови, ни в слюне.

Для всех носителей цитомегаловируса был характерен относительный лимфоцитоз крови, он составил в среднем $42,0 \pm 3,7\%$ (при норме 19–37%). Однако в абсолютном количестве параметр не превышал показатель нормы лимфоцитов в крови и составил $2,016 \pm 0,070 \times 10^9/\text{л}$, что можно объяснить тяготением общих лейкоцитов в клиническом анализе крови к нижней границе нормы (лейкоциты периферической крови составляли $4,2 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$). Этому соответствовали однотипные изменения клеточного состава иммунограммы со снижением количественных показателей В-лимфоцитов ($\text{CD}19^+\text{CD}3$), истинных натуральных «киллеров» (NK-клеток) ($\text{CD}3^+\text{CD}56^+\text{CD}45^+$), NK-клеток цитокин-продуцирующих ($\text{CD}3^+\text{CD}16^+\text{CD}56^{\text{bright}}\text{CD}45^+$), NK-клеток цитолитических ($\text{CD}3^+\text{CD}16^+(\text{orhigh})\text{CD}56^{\text{dim}}\text{CD}45^+$) ($p < 0,01$) (табл. 1).

Изучение гистологической картины удаленных препаратов у пациентов первой группы наблюдения показало, что в трех из 20 образцов (16%) определялась грануляционная ткань с признаками хронического воспаления. В 12 случаях (60%) – стенка кисты с очаговой гнойной и лимфоплазмочитарной инфильтрацией, покрытая гиперплазированным многослойным плоским эпителием, а в 10 (50%) образцах – стенка кисты с очаговой лимфогистиоцитарной и мононуклеарной инфильтрацией, покрытая гиперплазированным многослойным плоским эпителием. Из них в 16 (80%) заключениях отмечены гигантские клетки с крупными ядрами в стенке кисты.

У пациентов второй группы 19 образцов (97%) были в основном представлены зрелой фиброзной тканью с очагами гиалиноза, покрытой многослойным плоским эпителием. В трех препаратах (15%) была определена зрелая фиброзная ткань с неравномерно выраженными полнокровными сосудами, покрытая многослойным плоским эпителием. У двух пациентов (11%) была установлена плоскоклеточная папиллома. А у одного из наблюдавшихся (4%) – грануляционная ткань. В удаленных новообразованиях не наблюдалось лимфогистиоцитарной инфильтрации, так же, как и не было описано цитомегалических клеток.

В результатах исследования гистологических препаратов удаленных ретенционных кист малых слюнных желез слизистой оболочки полости рта различной локализации (третья группа) во всех 15 препаратах (100%) было описано наличие очаговой мононуклеарной и лимфогистиоцитарной клеточной инфильтрации как протоков, так и стенок желез. А в восьми (50%) случаях были выявлены одиночные большие, округлой формы клетки с крупными ядрами («совиный глаз»).

В четвертой группе наблюдения гистологическая картина в 6 препаратах (50%) представляла собой фиброзный эпюлид, в 4 случаях (33%) – гигантоклеточный, в 3 случаях (25%) – сосудистый, в 2 случаях (16%) – смешанный (ангиофиброзный) тип изменений (рис. 4).



Рис. 2. Новообразование альвеолярного отростка верхней челюсти в области зубов 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 2.1, 2.3 – эпюлид
Fig. 2. A neoplasm of the alveolar process of the upper jaw in the tooth region 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 2.1, 2.3 – epulid



Рис. 3. Вид в полости рта через месяц
Fig. 3. View in the oral cavity in a month

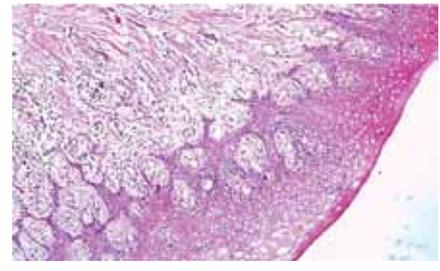


Рис. 4. Новообразование альвеолярного отростка верхней челюсти в области зубов 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 2.1, 2.3 – эпюлид. Микропрепарат
Fig. 4. A neoplasm of the alveolar process of the upper jaw in the area of teeth 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 2.1, 2.3 – epulid. The micropreparation

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании выполненного анализа можно предположить, что герпетическая инфекция может присутствовать в клетках стенки радикулярных кист вне фазы обострения, что косвенно подтверждается наличием лимфогистиоцитарной инфильтрации ткани. Это также вполне может быть вызвано и персистенцией цитомегаловируса, о чем свидетельствуют описанные гигантские клетки, хоть и в меньшем числе заключенных. Однако по результатам гистологического исследования точно определить присутствие ЦМВ и других вирусов группы герпеса в тканях при формировании радикулитных кист не представляется возможным. Вместе с тем в формировании хронических очагов одонтогенной инфекции несомненна этиопатогенетическая роль вторичного иммунодефицитного состояния, обусловленного хронической персистенцией цитомегаловирусной инфекции.

Наличие очаговой мононуклеарной и лимфогистиоцитарной клеточной инфильтрации протоков и стенок малых слюнных желез является общей чертой всех исследуемых ретенционных кист, по данным морфологического исследования. В ряде случаев эти изменения сопровождались выявлением гигантских клеток, что является косвенным свидетельством персистенции вируса герпеса человека пятого типа в клетках этих желез. Выявление вышеуказанных общих черт во всех случаях в третьей группе может доказывать наибольшую тропность ЦМВ к эпителию протоков малых слюнных желез слизистой оболочки полости рта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Викулов Г.Х. Герпесвирусные инфекции человека в новом тысячелетии: классификация, эпидемиология и медико-социальное значение. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014;3:43-47. Режим доступа: <https://epidemiology-journal.ru/ru/archive/article/13700>.
2. Всемирная организация здравоохранения. Вирус простого герпеса. Информационный бюллетень №400. Январь 2016 г. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/ru/>.
3. Нистратов Г.П., Светицкий П.В., Зыкова Т.А., Аединова И.В., Волкова В.Л., Баужадзе М.В., Богомолова О.А. Влияние вирусов Эпштейна-Барр и папилломы человека на течение рака органов полости рта. Современные проблемы науки и образования. 2014;6:1145. Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=16497>.

Фактов, указывающих на присутствие вирусов группы герпеса в фибромах и папилломах, выявить не удалось. Это можно объяснить преобладанием пролиферативных процессов над воспалительными в результате травматического воздействия как одного из основных этиологических факторов их возникновения. Нельзя не учитывать возможность срыва иммунологического контроля сдерживания митоза в условиях индуцированной цитомегаловирусами иммуносупрессии.

ВЫВОДЫ

1. Хроническая персистенция цитомегаловирусной инфекции у хирургических стоматологических пациентов независимо от диагноза сопровождалась однотипными гематологическими, иммунологическими отклонениями: относительным лимфоцитозом периферической крови, дефицитом В-клеточных и NK звеньев иммунитета.
2. У пациентов с радикальными и ретенционными кистами высока вероятность непосредственного участия цитомегаловируса в патологическом процессе, о чем можно судить по мононуклеарной и лимфогистиоцитарной инфильтрации с наличием гигантских клеток с крупными ядрами в пораженных тканях.
3. Иммуносупрессивное сопровождение хронической персистенции цитомегаловируса в организме создает риски стоматологической заболеваемости и формирования полиморбидности, что требует решения вопроса о принятии эффективных мер по эрадикации герпетических иммунотропных вирусов при обнаружении серологических признаков их пребывания в организме стоматологических больных.

4. Dani S., Dwarakanath C.D., Alampalli R., Bhat K., Savitha A.N., Gundannavar G. Role of herpes simplex-1, Epstein-Barr and human cytomegaloviruses in aggressive periodontitis. Int. J. of Dent. Res. 2013;1(2):19-24. <https://doi.org/10.14419/ijdr.v1i2.1344>.
5. Yildirim B., Senguven B., Demir C.. Prevalence of Herpes simplex, Epstein Barr and Human papilloma viruses in oral lichen planus. Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. 2011;16(2):170-174. <https://doi.org/10.4317/medoral.16.e170>.
6. Muzammi L.P., Jayanthi D., Faizuddin M., Noor M., Ahamadi H.M. Association of interferon lambda-1 with herpes simplex viruses-1 and -2, Epstein-Barr virus, and human cytomegalovirus in chronic periodontitis. J. Inv. Clin. Dent. 2015;17:567-571. <https://doi.org/10.1111/jicd.12200>.

7. Беляева Н.Р. Цитомегаловирусная инфекция и репродуктивное здоровье женщин. Журнал акушерства и женских болезней. 2016;4:24-33. <https://doi.org/10.17816/JOWD65424-33>.

8. Li H., Chen V., Chen Y., Baumgartner J.C., Machida C.A. Herpesviruses in endodontic pathoses: association of Epstein-Barr virus with irreversible pulpitis and apical periodontitis. *J Endod.* 2009;35(1):23-29. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2008.09.017>.

9. Krasteva A. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus – two herpes viruses with oral manifestation. *Bulg. J. of IMAB – Annual Proceeding (Scientific Papers)*. 2013;19(4):359-362. <https://doi.org/10.5272/jimab.2013194.359>.

10. Галиуллина Э.Ф. Новые подходы к этиологии заболеваний пародонта в современной концепции их патогенеза (обзор литературы). *Пародонтология*. 2017;2:21-26. Режим доступа: <https://www.parodont.ru/jour/article/view/141>.

11. Горбачева И.А., Орехова Л.Ю., Мусаева Р.С., Шестакова Л.А., Михайлова О.В. Цитопротективный подход к решению проблемы воспалительные заболевания пародонта у больных сахарным. *Пародонтология*. 2009;50(1):23-25. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12808004>.

12. Горбачева И.А., Сычева Ю.А., Орехова Л.Ю. Использование метаболической терапии в лечении больных с сочетанной патологией внутренних органов и па-

родонта. *Ученые записки*. 2017;24(4):55-63. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2017-24-4-55-63>.

13. Mawardi H.H., Elbadawi L.S., Sonis L.S. Current understanding of the relationship between periodontal and systemic diseases. *Saudi Med. J.* 2015;36(2):150-158. <https://doi.org/10.15537/smj.2015.2.9424>.

14. Цепов Л.М., Николаев А.И., Наконечный Д.А. Концепция одномоментной элиминации пародонтопатогенной микрофлоры в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита. *Пародонтология*. 2017;2:3-8. Режим доступа: <https://www.parodont.ru/jour/article/view/136>.

15. Yang X., Nishida N., Zhao X., Kanegane H. Advances in Understanding the Pathogenesis of Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoproliferative Disorders. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2015;14(5):462-471. Available at: <http://ijaai.tums.ac.ir>.

16. Fornara O., Odeberg J., Khan Z., Stragliotto G., Pardo I., Butler L., Söderberg-Nauclér C. Human cytomegalovirus particles directly suppress CD4 T-lymphocyte activation and proliferation. *Immunobiology.* 2013;21(8):1034. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2013.01.002>.

17. Rawlinson W.D., Hamilton S.T. Update on treatment of cytomegalovirus infection in pregnancy and of the newborn with congenital cytomegalovirus. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2016;29(6):615-624. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000317>.

REFERENCES

1. Vikulov, G.Kh. Human herpesvirus infections in the new millennium: classification, epidemiology and medical and social significance. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2014;3:3-47. (In Russ.). Available at: <https://epidemiology-journal.ru/ru/archive/article/13700>.

2. World Health Organization. Herpes simplex virus. *Newsletter N 400*. January 2016. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/ru/>.

3. Nistratov, G.P., Svetitskiy, P.V., Zyкова, T.A., Aedinoва, I.V., Volkova, V.L., Bauzhadze, M.V., Bogomolova, O.A. Influence Epstein-Barr virus and human papilloma on the course of oral cancer. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014;6:1145. (In Russ.). Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=16497>.

4. Dani S., Dwarakanath C.D., Alampalli R., Bhat K., Savitha A.N., Gundannavar G. Role of herpes simplex-1, Epstein-Barr and human cytomegaloviruses in aggressive periodontitis. *Int. J. of Dent. Res.* 2013;1(2):19-24. <https://doi.org/10.14419/ijdr.v1i2.1344>.

5. Yildirim B., Sengun B., Demir C.. Prevalence of Herpes simplex, Epstein Barr and Human papilloma viruses in oral lichen planus. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 2011;16(2):170-174. <https://doi.org/10.4317/medoral.16.e170>.

6. Muzammi L.P., Jayanthi D., Faizuddin M., Noor M., Ahamadi H.M. Association of interferon lambda-1 with herpes simplex viruses-1 and -2, Epstein-Barr virus, and human cytomegalovirus in chronic periodontitis. *J. Inv. Clin. Dent.* 2015;17:567-571. <https://doi.org/10.1111/jicd.12200>.

7. Belyaeva, N.R. Cytomegalovirus infection and women's reproductive health. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016;4:24-33. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD65424-33>.

8. Li H., Chen V., Chen Y., Baumgartner J.C., Machida C.A. Herpesviruses in endodontic pathoses: association of Epstein-Barr virus with irreversible pulpitis and apical periodontitis. *J Endod.* 2009;35(1):23-29. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2008.09.017>.

9. Krasteva A. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus – two herpes viruses with oral manifestation. *Bulg. J. of IMAB – Annual Proceeding (Scientific Papers)*. 2013;19(4):359-362. <https://doi.org/10.5272/jimab.2013194.359>.

10. Galiullina, E.F. New approaches to the etiology of periodontal diseases in the modern concept of their pathogenesis (review of the literature). *Parodontologiya*. 2017;2:21-26. (In Russ.). Available at: <https://www.parodont.ru/jour/article/view/141>.

11. Gorbacheva, I.A., Orehova, L.Yu., Mусаeva, R.S., Shestakova, L.A., Mihajlova, O.V. Cytoprotective approach to solving the problem of inflammatory periodontal diseases treatment at the patients with diabetes mellitus decision. *Parodontologiya*. 2009;50(1):23-29. (In Russ.). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12808004>.

12. Gorbacheva, I.A., Sycheva, Y.A., Orekhova, L.Yu. Metabolic therapy for patients with coexisting visceral and periodontal diseases. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2017;24(4):55-63. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2017-24-4-55-63>.

13. Mawardi H.H., Elbadawi L.S., Sonis L.S. Current understanding of the relationship between periodontal and systemic diseases. *Saudi Med. J.* 2015;36(2):150-158. <https://doi.org/10.15537/smj.2015.2.9424>.

14. Tsepov, L.M., Nikolaev, A.I., Nakonechny, D.A. The concept of one-stage elimination of parodontopathogenic microflora in the complex treatment of chronic generalized periodontitis. *Parodontologiya*. 2017;2:3-8. (In Russ.). Available at: <https://www.parodont.ru/jour/article/view/136>.

15. Yang X., Nishida N., Zhao X., Kanegane H. Advances in Understanding the Pathogenesis of Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoproliferative Disorders. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2015;14(5):462-471. Available at: <http://ijaai.tums.ac.ir>.

16. Fornara O., Odeberg J., Khan Z., Stragliotto G., Pardo I., Butler L., Söderberg-Nauclér C. Human cytomegalovirus particles directly suppress CD4 T-lymphocyte activa-

tion and proliferation. Immunobiology. 2013;21(8):1034. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2013.01.002>.

17. Rawlinson W.D., Hamilton S.T. Update on treatment of cytomegalovirus infection in pregnancy and of the newborn with congenital cytomegalovirus. Curr. Opin. Infect. Dis. 2016;29(6):615-624. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000317>.

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 08.04.2020

Поступила после рецензирования / Revised 26.05.2020

Принята к публикации / Accepted 21.10.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Горбачева Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

prof_gorbacheva@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9044-7257>

Gorbacheva, Irina A., PhD, Md, DSc, Professor, Head of Visceral Diseases Department, Faculty of Dentistry of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

Антонова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, директор научно-исследовательского института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, заведующая кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

irina.antonova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2543-6137>

Antonova, Irina N., PhD, Md, DSc, Professor, Director of the research Institute of dentistry and oral and maxillofacial surgery, head of the Department of propaedeutics of dental diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

Сычева Юлия Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Sichova66@mai.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8006-9937>

Sycheva, Yuliya A., PhD, Associate Professor of Visceral Diseases Department, Faculty of Dentistry of the Federal

State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

Иванов Валерий Владимирович, врач стоматолог-хирург, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Стоматологическая поликлиника №13», Санкт-Петербург, Российская Федерация

ivanovvaleriy86@gmail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2869-0408>

Ivanov, Valeriy V., Oral surgeon, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Dental Clinic №13". Saint Petersburg, Russian Federation

Куликова Юлия Ринатовна, ассистент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

kvbsf@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1378-9816>

Kulikova, Yuliya R., Assistant of Visceral Diseases Department, Faculty of Dentistry of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

Шабак-Спаский Петр Серафимович, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

kvbsf@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5422-0752>

Shabak-Spassky, Petr S., PhD, Associate Professor of Visceral Diseases Department, Faculty of Dentistry of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

Состояние микроциркуляции и выявление микроциркуляторных предикторов хронического болевого синдрома у пациентов молодого возраста без жалоб, с функциональными нарушениями жевательного аппарата на фоне дисплазии соединительной ткани

Статовская Е.Е.

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме

Актуальность. Пациентам с синдромом дисфункции височно-нижнечелюстного сустава изготавливают окклюзионные шины, влияющие на проприоцептивную чувствительность, сенсорные характеристики боли, параметры микроциркуляции пульпы зубов и пародонта. Необходимо оценить состояние микроциркуляции пульпы и пародонта интактных зубов у пациентов с синдромом дисфункции височно-нижнечелюстного сустава на фоне дисплазии соединительной ткани.

Материалы и методы. Обследованы 36 пациентов $26,3 \pm 1,3$ лет ($M \pm m$) с синдромом дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, с дисплазией соединительной ткани ($n = 20$, основная группа) и без таковой ($n = 16$, контрольная группа); с естественными зубными рядами, без жалоб на состояние ВНЧС, жевательных мышц и пародонта. С помощью лазерной доплеровской флоуметрии анализировали параметры микроциркуляции – пародонта и пульпы интактных зубов. Полученные результаты обработали статистически.

Результаты. Вейвлет-анализ выявил различные графики регуляторных ритмов системы микроциркуляции: высокоамплитудный иррегулярный тип – у пациентов из основной группы, низкоамплитудный монотонный тип – в контрольной группе. В основной группе перфузия поддерживается высокими значениями флакса и вазомоторной активности, преобладают эрготропные симпатические влияния (регулируемые катехоламинами), пониженный миогенный тонус, имеются повышенные значения микрососудистого тонуса, отражающего возможные изменения реологических свойств крови, микроциркуляторные признаки болевого синдрома и относительно повышенный ишемический индекс в микроциркуляторном русле пульпы интактных зубов.

Заключение. Состояние микроциркуляции пародонта и пульпы зубов отражает сенсорные и регуляторные механизмы, которые можно расценивать в качестве ранних признаков воспаления и хронической боли при диагностике синдрома дисфункции височно-нижнечелюстного сустава у пациентов без жалоб.

Ключевые слова: синдром дисфункции височно-нижнечелюстных суставов, лазерный анализатор капиллярного кровотока, состояние микроциркуляции в пульпе и пародонте

Для цитирования: Статовская Е. Е. Состояние микроциркуляции и выявление микроциркуляторных предикторов хронического болевого синдрома у пациентов молодого возраста без жалоб, с функциональными нарушениями жевательного аппарата на фоне дисплазии соединительной ткани. Пародонтология.2020;25(4):308-316. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-308-316>.

The state of microcirculation and identification of microcirculatory predictors of chronic pain in younger patients with functional disorders of the masticatory system affected by connective tissue dysplasia

E.E. Statovskaya

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract

Relevance. Occlusal splints, made for the patients with temporomandibular disorders (TMD), influence proprioceptive sensitivity, sensory characteristics of pain, parameters of microcirculation of the pulp and periodontium of the healthy teeth. Condition of the pulp and periodontium of the healthy teeth should be assessed in patients with TMD associated with connective tissue dysplasia (CTD).

Materials and methods. The study examined 36 TMD patients aged 26.3 ± 1.3 лет ($M \pm m$) with CTD ($n = 20$, main group) and without CTD ($n = 16$, control group); with natural teeth, without complaints of TMD, masticatory muscles and periodontal

condition. Laser doppler flowmetry (LDF) helped to analyze blood flow parameters in the periodontium and pulp of the healthy teeth. Received results were statistically analyzed.

Results. Wavelet analysis revealed different microcirculatory flowmotion: high-amplitude irregular type was in patients of the main group, low-amplitude regular type was in controls. In the main group, perfusion is supported by high values of flux and vasomotion, ergotropic sympathetic effects (controlled by catecholamines) prevail, myogenic tone is reduced, elevated microvascular tone reflects possible changes in rheologic blood properties, microcirculatory signs of pain syndrome and relatively elevated ischemic index in pulp microcirculation of healthy teeth.

Conclusion. Sensory and regulatory mechanisms, reflected by the condition of periodontium and pulp blood flow, can be regarded as early signs of inflammation and chronic pain in the diagnosis of TMD in patients without complaints.

Key words: temporomandibular disorders, laser analysis of capillary blood flow, microcirculation condition in pulp and periodontium

For citation: Statovskaya, E.E. The state of microcirculation and identification of microcirculatory predictors of chronic pain in younger patients with functional disorders of the masticatory system affected by connective tissue dysplasia. *Parodontologiya*.2020;25(4):308-316. (in Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-308-316>.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Лечение пациентов с синдромом дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (СД ВНЧС) предполагает в том числе изготовление съемных окклюзионных аппаратов (сплент-терапия), которые существенно влияют на гигиеническое и функциональное состояние рта. Опираясь на естественные зубы, съемные аппараты изменяют также проприоцептивную чувствительность, отражаются на сенсорных характеристиках боли, параметрах микроциркуляции пульпы зубов и пародонта. Степень дискомфорта на этапе адаптации к шине у пациентов с парафункциями определяется клиническим течением и этиологией заболеваний ВНЧС, индивидуальной болевой чувствительностью, сопутствующими заболеваниями. Тип и состояние микроциркуляции пульпы зубов и пародонта могут выступать дополнительным диагностическим признаком при лечении пациентов с синдромом дисфункции ВНЧС, поскольку характеризуют вегетативный статус пациента, коррелируют с изменениями центральной и региональной гемодинамики [1, 2]. Изменения микроциркуляции нередко предшествуют манифестации клинических проявлений патологического процесса [3] и зачастую определяют стабильность результата стоматологического лечения. Благодаря включению регуляторных механизмов система микроциркуляции постоянно адаптируется к локальным запросам для поддержания гомеостаза. Задача механизмов регуляции – поддерживать адекватный локальный кровоток (перфузию тканей кровью) при минимально возможной нагрузке на сердце. Влияние кровоснабжения на жизнедеятельность пульпы проявляется при патологии опорно-двигательного аппарата, мышечных дисфункциях, болевом синдроме, возрастных изменениях.

Цель исследования – оценить состояние микроциркуляции пульпы интактных зубов и пародонта у пациентов с функциональными нарушениями различной степени выраженности, синдромом дисфункции ВНЧС (без боли и жалоб) на фоне дисплазии соединительной ткани (ДСТ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы врачами различных медицинских специальностей и направлены к стоматологу 36 пациентов с синдромом дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (СД ВНЧС) в возрасте $26,3 \pm 1,4$ лет ($M \pm m$), смешанной европеоидной расы, жители Санкт-Петербурга, не родственники. Все пациенты не предъявляли жалоб на боль в области лица, а также на состояния ВНЧС,

жевательных мышц, пародонта; они имели естественные зубные ряды (без признаков уменьшения межальвеолярного расстояния) и функциональные нарушения жевательного аппарата различной выраженности – незначительные деформации окклюзии, легкие аномалии прикуса, наиболее распространенные нарушения структуры и функций ВНЧС и жевательных мышц.

Пациенты – с дисплазией соединительной ткани (код М35.8 – Другие уточненные системные поражения соединительной ткани) составили основную группу ($n = 20$), без дисплазии соединительной ткани – контрольную группу ($n = 16$). Пациентам изготавливали окклюзионные шины, которыми они пользовались в течение нескольких месяцев. Поскольку наличие в полости рта конструкции из полимеров потенциально ухудшает индивидуальную гигиену рта, для исследования исходного состояния микроциркуляции пульпы зубов и пародонта всем пациентам проводили объективное клиническое и инструментальное исследование.

В рамках стоматологического обследования определены функциональные характеристики микроциркуляции (МКЦ) пародонта ($n = 36$) и пульпы ($n = 35$, выбыл один пациент в связи с неполными данными анамнеза) интактных премоляров нижней челюсти. Инструментальный анализ состояния МКЦ в пульпе зубов и пародонте проводился с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (НПП «Лазма», Москва, Регистрационное удостоверение МЗ РФ №29/03020703/5555-03 от 11.09.2003 г.) с излучением в красной области спектра (0,63 мкм), в течение 5 минут при комнатной температуре после отдыха (30 минут) пациента, в положении сидя в стоматологическом кресле [4]. Полученные результаты обработали статистически.

Анализ данных, полученных в процессе исследования, выполнялся средствами системы Statistica for Windows (версия 10, лиц. ВХХR310F964808FA-V) по следующей схеме.

1. На основе показателей микроциркуляции, автоматически вычисленных программой (П – перфузии, Q – среднего колебания перфузии, Kv – коэффициента вазомоторной активности, НТ – нейрогенного тонуса, МТ – миогенного тонуса, ПШ – показателя шунтирования, максимальных амплитуд – Fmax и Amax – для ритмов регуляции – Э – эндотелиального, М – миогенного, Н – нейрогенного, D – дыхательного, С – кардиального), были дополнительно рассчитаны нормированные и другие показатели, для которых получены все статистические описательные характеристики МКЦ и проведен их сравнительный анализ в исследуемых группах.

2. Определили функциональные признаки и тип МКЦ, рассчитали значения ишемического индекса в пульпе и пародонте у пациентов из групп сравнения.

Критерием статистической достоверности полученных выводов мы считали общепринятую в медицине величину вероятности нулевой гипотезы $p < 0,05$. При этом мы формулировали устойчивый вывод о наличии или отсутствии достоверных различий тогда, когда имелись сходные результаты по всему соответствующему комплексу применявшихся критериев.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В таблице 1 представлены данные по основным показателям МКЦ: П – перфузии; Q – среднего колебания перфузии (флакса); Kv – коэффициента вариации, (вазомоторной активности).

В исследуемых группах средние значения показателей П в пульпе зубов ($p = 0,227$) и пародонта ($p = 0,282$) достоверно не различаются (табл. 1), Q и Kv в микрососудах пульпы и пародонта у пациентов основной группы характеризуются достоверно большими значениями, свидетельствующими об особом функциональном состоянии МКЦ при ДСТ (табл. 1, рис. 1, 2) – более глубокой модуляции микрогемокровотока, интенсивным функционированием и напряженностью регуляторных механизмов активного контроля МКЦ.

Механизмы модуляции кровотока в микрососудах пульпы и пародонта включают в себя активные (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный) и пассивные (респираторный и кардиальный) функционально-значимые факторы (ритмы флюктуаций), формирующие пять диапазонов частот (табл. 2).

Низкочастотный диапазон ритмов (Fmax E) отражает гуморальную, NO-секретирующую или NO-зависимую функцию эндотелия на частоте 0,0095–0,03 Гц, регулирующую базальный тонус миоцитов со стороны просвета сосуда; частота нейрогенных ритмов (Fmax H) определяет напряженность адренергических механизмов регуляции кровотока на уровне артериол и артериально-участка шунта; частота миогенного ритма регуляции (Fmax Ми) связана с состоянием базального тонуса гладкомышечных клеток прекапилляров – активного механизма регуляции притока крови в нутритивное русло; частота колебаний сердечных (Fmax С) и дыхательных (Fmax Д) ритмов отражает пассивные механизмы регуляции перфузии кровью пульпы [1, 3]. В таблице 2 отражены различия между группами внутри диапазонов частот (Fmax), трансформирующих мышечный и сосудистый тонус микрососудов: в пульпе имеются различия по всем частотам ритмов, кроме миогенного (Fmax Ми); в пародонте – только по дыхательному ритму (Fmax Д). Амплитудный спектр механизмов регуляции перфузии, определяющих тонус микрососудов пульпы или пародонта, представлен в таблице 3.

У пациентов основной группы максимальные амплитуды механизмов регуляции перфузии в пульпе зубов и в пародонте повышены в два–три раза относительно таковых в контрольной группе, за исключением пульсовых амплитуд (Amax C, $p > 0,05$) ЛДФ-ритмов в пародонте.

Доминирование в вейвлет-спектре осцилляций NO-зависимого диапазона (табл. 2) в сочетании с высокоамплитудным пульсовым ритмом (табл. 3) может быть функциональным признаком дилатации мелких артерий и крупных артериол. Колебания в нейрогенном диапазоне отражают периферическое сопротивление артериол притоку крови в микроциркуляторное русло. У пациентов с ДСТ высокие значения Amax H свиде-

тельствуют о преобладании эрготропной симпатической (в отличие от трофотропной парасимпатической) направленности регуляции систем (при доминирующей частоте нейрогенного ритма 0,04 Гц, табл. 2), регулируемых катехоламинами, а повышенные значения Amax M и Amax H – о пониженном миогенном тоне сосудов МКЦ-русла. Учитывая доминирование высокоамплитудных осцилляций нейрогенного диапазона на нижней границе диапазона частот сенсорных пептид-грических влияний (0,047–0,069 Гц) на МКЦ в пульпе, можно предположить наличие предрасположенности к болевому синдрому у пациентов основной группы. Повышение Amax Д (связанной с дыхательной модуляцией) может свидетельствовать о снижении давления в микрососудах пульпы и пародонта у пациентов основной группы.

Выявлены также различия в амплитудной активности ЛДФ-ритмов между пульпой и пародонтом: в основной группе – значения Amax C в пульпе зубов превышают значения Amax C в пародонте; в контрольной группе наблюдается обратная зависимость.

Для исключения влияния нестандартных условий на проведение исследования мы определяли значения нормированных показателей – функциональные вклады амплитуд колебаний определенных частотных диапазонов относительно средней модуляции кровотока в пульпе зубов и пародонте (табл. 4).

У пациентов с ДСТ выявлен повышенный вклад нейрогенных, миогенных, а также пониженная активность пульсовых механизмов регуляции перфузии в пародонте. Разнонаправленность Д- и С-ритмов на ЛДФ-грамме пульпы зубов и пародонта у пациентов основной группы свидетельствует о потенциальной склонности к вазоконстрикции.

Высокая амплитудная активность Е-ритма относительно других вазомоторных механизмов, особенности механизмов регуляции флакса на частоте Е- и Д-ритмов и отсутствие различий между группами по их вкладам в модуляцию перфузии микрососудов пародонта, а также механизмы венозного оттока, во многом обусловлены локальными процессами, отражающими особенности функционирования пародонта, вазомоторную и метаболическую функции эндотелия микрососудов и – в меньшей степени – центральными механизмами регуляции, зависящими от состояния сердечно-сосудистой системы.

В таблице 5 приведены данные по нормированным амплитудам, отражающим функциональные вклады механизмов регуляции в общий уровень перфузии тканей в пульпе зубов и пародонте.

Доля участия нормированных показателей зависит от внутрисосудистого сопротивления (R), определяемого отношением максимальной амплитуды к исходному значению. В основной группе – активность амплитуд, нормированных по показателю общей перфузии в пульпе зубов, превосходит аналогичные параметры контрольной группы в 10 раз, а в пародонте – в 2 раза (табл. 5) и свидетельствует об усилении модуляции кровотока, снижении тонуса микрососудов пульпы у пациентов основной группы.

В таблице 6 представлены значения показателей МКЦ, связанных с тонусом сосудов у пациентов исследуемых групп: нейрогенным (НТ), миогенным (МТ), микрососудистым или внутрисосудистым (СТ), с внутрисосудистым сопротивлением (R), с показателем шунтирования (ПШ), индексом эффективности МКЦ или ИЭМ. Рисунками 3-5 проиллюстрированы межгрупповые и внутригрупповые

Таблица 1. Основные показатели базального кровотока в микрососудах пульпы зубов и пародонта (пф. ед.) у пациентов исследуемых групп

Table 1. Core values of the basal blood flow in pulp and periodontal microvessels (PU) in the study groups (P – perfusion; Q – mean blood flow oscillations (flux); Kv – variation coefficient (vasomotion))

Объект исследования Subject	Стат. показатель Statistical parameter	Контрольная группа, n = 16 Control group, n = 16			Основная группа, n = 19 (пульпа), n = 20 (пародонт) Main group, n = 19 (pulp), n = 20 (periodontium)		
		П / P	Q	Kv, %	П / P	Q	Kv, %
Пульпа Pulp	M ± SD	4,73 ± 2,04	0,40 ± 0,36	7,93 ± 4,82	3,87 ± 2,04	1,34 ± 1,36*	33,73 ± 23,58**
	Me	4,41	0,34	7,24	3,71	0,91	34,5
Пародонт Periodontium	M ± SD	24,46 ± 4,90	1,26 ± 0,71	5,07 ± 2,19	21,70 ± 9,09	2,77 ± 1,37**	13,78 ± 6,49**
	Me	24,04	1,12	4,58	18,1	2,33	14,26

*p < 0,01; **p < 0,0001

Таблица 2. Максимальная частота механизмов регуляции гемомикроперфузии в пульпе зубов пациентов исследуемых групп

Table 2. Maximal frequency of the blood perfusion regulatory mechanisms in the pulp of the study subjects (E – endothelial, M – myogenic, N – neurogenic, R – respiratory, C – cardiac)

Группы Groups	Fmax ритмов Regulation Fmax	Средняя пиковая частота, доминирующая в вейвлет-спектре осцилляций механизмов регуляции перфузии (Гц) Mean peak frequency of the regulatory mechanism oscillations (Hz) in the wavelet-spectrum			
		Пульпа / Pulp		Пародонт / Periodontium	
		M ± SD	Me	M ± SD	Me
Контрольная, n = 16 Control, n = 16	E	0,01 ± 0,00	0,01	0,01 ± 0,00	0,01
	H	0,02 ± 0,01	0,02	0,04 ± 0,02	0,05
	M	0,08 ± 0,02	0,07	0,09 ± 0,04	0,08
	Д	0,38 ± 0,16	0,33	0,29 ± 0,07	0,27
	С	0,73 ± 0,16	0,65	1,09 ± 0,16	1,11
Основная, n = 19 (пульпа), n = 20 (пародонт) Main, n = 19 (pulp), n = 20 (periodontium)	E	0,02 ± 0,00**	0,02	0,01 ± 0,00	0,01
	H	0,04 ± 0,01**	0,04	0,04 ± 0,01	0,03
	M	0,09 ± 0,04	0,06	0,08 ± 0,02	0,07
	Д	0,26 ± 0,10*	0,22	0,23 ± 0,05*	0,20
	С	0,63 ± 0,05*	0,63	1,14 ± 0,26	1,15

Таблица 3. Амплитудная активность механизмов регуляции микрогемоперфузии в пульпе и пародонте у пациентов исследуемых групп

Table 3. Amplitude of regulatory mechanisms of the microvascular perfusion in the pulp and periodontium of the study subjects (E – endothelial, M – myogenic, N – neurogenic, R – respiratory, C – cardiac)

Группы Groups	Аmax ритмов Regulation Amax	Значения максимальных амплитуд механизмов регуляции (пф. е.) Maximal amplitude of the regulatory mechanisms (PU)			
		Пульпа / Pulp		Пародонт / Periodontium	
		M ± SD	Me	M ± SD	Me
Контрольная, n = 16 Control, n = 16	E	0,23 ± 0,26	0,12	0,42 ± 0,38	0,31
	H	0,14 ± 0,14	0,08	0,30 ± 0,13	0,28
	M	0,11 ± 0,12	0,06	0,33 ± 0,14	0,32
	Д	0,09 ± 0,08	0,07	0,23 ± 0,07	0,22
	С	0,07 ± 0,04	0,06	0,38 ± 0,16	0,34
Основная, n = 19 (пульпа), n = 20 (пародонт) Main, n = 19 (pulp), n = 20 (periodontium)	E	1,29 ± 1,54*	0,85	1,15 ± 0,65**	1,04
	H	1,48 ± 1,43**	1,05	1,37 ± 0,78**	1,35
	M	1,28 ± 1,33**	0,8	1,10 ± 0,52**	1,08
	Д	0,94 ± 0,86**	0,75	0,53 ± 0,31**	0,47
	С	0,55 ± 0,51**	0,46	0,44 ± 0,18	0,37

*p < 0,0005; **p < 0,0001

различия показателей СТ, R, ИЭМ в пульпе и пародонте у пациентов исследуемых групп.

У пациентов основной группы, в сравнении с контрольной группой, достоверно понижены МТ, НТ пульпы ($p < 0,0001$), СТ в пульпе ($p < 0,05$) и пародонте ($p < 0,0001$), показатель R в пародонте (меньше в 1,5 раза, $p < 0,01$); повышены – показатель R в пульпе (больше в 2 раза, $p < 0,0001$), ИЭМ в пародонте ($p < 0,0001$). Сопоставимы в группах значения показателей: ПШ, ИЭМ в пульпе, МТ микрососудов пародонта.

Микрососудистый, или внутрисосудистый, тонус (СТ = σ/ALF) определяется нормированной амплитудой низкочастотных колебаний (ALF) относительно средней величины флакса (σ). В обеих группах соотношения СТ в пульпе и пародонте аналогичны: значения СТ в пульпе ниже, чем в пародонте (рис. 3).

Значения показателя внутрисосудистого сопротивления, отражающего реологическое состояние крови

(R), в пульпе и пародонте у пациентов с ДСТ и без ДСТ различаются (табл. 6, рис. 4): в контрольной группе параметры R сосудов пульпы и пародонта близки по значениям ($0,52 \pm 0,25$) пф. е., ($0,56 \pm 0,23$) пф. е. соответственно, в основной группе R сосудов пульпы в три раза превышает R сосудов пародонта ($1,22 \pm 0,54$) пф. е., ($0,38 \pm 0,14$) пф. е. (соответственно).

ИЭМ является интегральным показателем соотношения активных и пассивных механизмов регуляции перфузии в системе МКЦ (табл. 2).

У пациентов основной группы ИЭМ в пародонте отличается от ИЭМ в пульпе более высокими значениями ввиду преобладания активных и снижения вклада пассивных механизмов регуляции кровотока; у пациентов контрольной группы имеет место обратное соотношение индексов (табл. 6, рис. 5). В контрольной группе ИЭМ в пародонте меньше, чем в основной группе, что заставляет предположить наличие скомпенсированных

Таблица 4. Вклад механизмов регуляции в изменчивость перфузии (Q) в пульпе зубов и пародонте
Table 4. Influence of regulatory mechanisms on perfusion variability (Q) in the pulp and periodontium

Группы Groups	(Amax/3) Q 100 % ритмов Regulation (Amax/3) Q 100 %	Нормированные значения максимальных амплитуд механизмов регуляции (%) Normalized values of maximal amplitudes of regulatory mechanisms (%)			
		Пульпа / Pulp		Пародонт / Periodontium	
		M ± SD	Me	M ± SD	Me
Контрольная, n = 16 Control, n = 16	Е	17,1 ± 6,4	15,99	11,3 ± 5,3	10,17
	Н	11,4 ± 4,5	11,87	8,96 ± 3,70	8,38
	М	8,9 ± 3,5	9,39	9,84 ± 3,70	9,77
	Д	9,2 ± 4,4	8,63	7,03 ± 2,60	6,99
	С	8,0 ± 4,4	7,41	11,6 ± 6,0	10,04
Основная, n = 19 (пульпа), n = 20 (пародонт) Main, n = 19 (pulp), n = 20 (periodontium)	Е	31,6 ± 16,2**	34,65	14,2 ± 5,9	14,68
	Н	38,8 ± 22,8***	42,27	16,7 ± 5,4***	17,4
	М	33,2 ± 17,8***	33,45	14,33 ± 6,40*	12,97
	Д	25,8 ± 13,2***	25,58	6,65 ± 2,50	7,02
	С	15,0 ± 5,7***	15,74	6,15 ± 3,20**	5,52

* $p < 0,05$; ** $p < 0,005$; *** $p < 0,0001$

Таблица 5. Функциональный вклад механизмов регуляции в общий уровень перфузии тканей в пульпе зубов и пародонте у пациентов исследуемых групп

Table 5. Functional influence of the regulatory mechanisms on the level of tissue perfusion in the pulp and periodontium of the study groups

Группы Groups	(Amax/P) 100 % ритмов Regulation (Amax/P) 100 %	Нормированные значения максимальных амплитуд механизмов регуляции (%) Normalized values of maximal amplitudes of the regulatory mechanisms (%)			
		Пульпа / Pulp		Пародонт / Periodontium	
		M ± SD	Me	M ± SD	Me
Контрольная, n = 16 Control, n = 16	Е	4,33 ± 3,71	3,35	1,67 ± 1,20	1,26
	Н	2,90 ± 2,12	2,35	1,24 ± 0,55	1,06
	М	2,22 ± 1,94	1,60	1,35 ± 0,54	1,14
	Д	2,02 ± 1,43	1,39	0,94 ± 0,27	0,88
	С	1,70 ± 0,92	1,39	1,55 ± 0,59	1,35
Основная, n = 19 (пульпа), n = 20 (пародонт) Main, n = 19 (pulp), n = 20 (periodontium)	Е	33,40 ± 30,36**	22,24	5,65 ± 2,89**	5,45
	Н	42,00 ± 39,10**	28,29	6,92 ± 3,63**	6,80
	М	36,67 ± 35,33**	21,62	5,67 ± 2,93**	5,95
	Д	26,81 ± 22,67**	19,76	2,53 ± 1,21**	2,27
	С	14,66 ± 10,49**	13,70	2,18 ± 0,97*	1,80

* $p < 0,05$; ** $p < 0,0001$

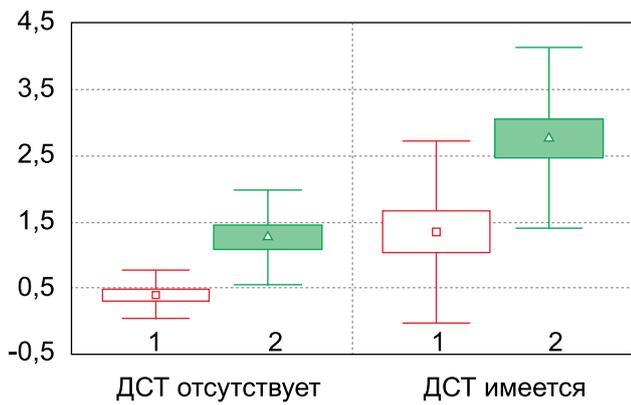


Рис. 1. Показатель изменчивости перфузии Q пульпы зубов (1, $p < 0,011$) и пародонта (2, $p < 0,0001$) в исследуемых группах

Fig. 1. Perfusion variability index Q in the pulp (1, $p < 0.011$) and periodontium (2, $p < 0.0001$) of the study subjects

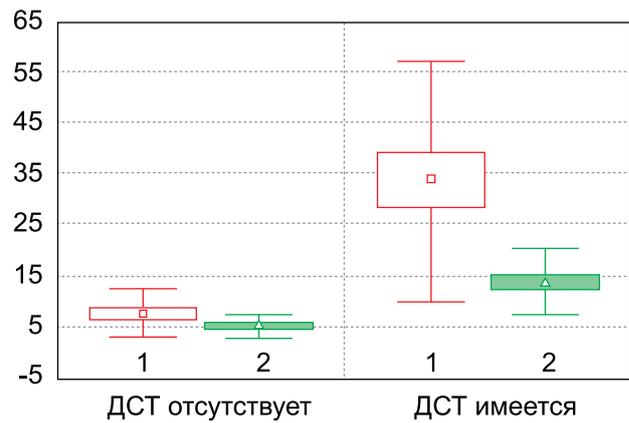


Рис. 2. Вазомоторная активность Kv пульпы зубов (1, $p < 0,0001$) и пародонта (2, $p < 0,0001$) в исследуемых группах

Fig. 2. Vasomotion Kv of the dental pulp (1, $p < 0.0001$) and periodontium (2, $p < 0.0001$) in the study groups

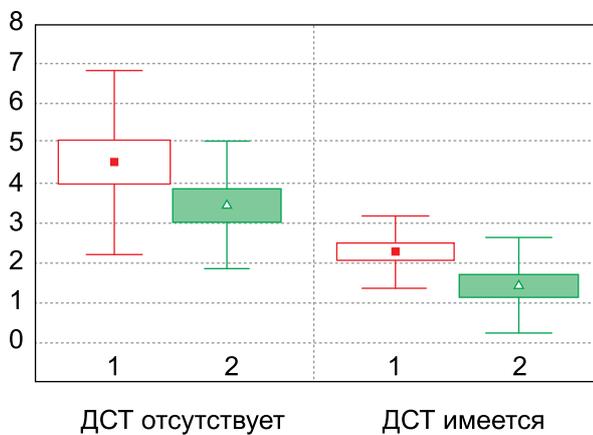


Рис. 3. Микрососудистый тонус (СТ) в пульпе зубов (1, $p < 0,05$) и в пародонте (2, $p < 0,0001$) в группах сравнения

Fig. 3. Microvascular tone (VT) in the pulp (1, $p < 0.05$) and periodontium (2, $p < 0.0001$) in the comparison groups

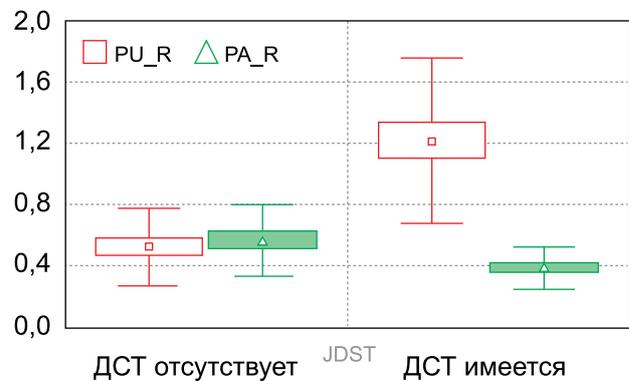


Рис. 4. Показатель сосудистого сопротивления в пульпе (PU_R, $p < 0,0001$) и пародонте (PA_R, $p < 0,01$) у пациентов групп сравнения без ДСТ, с ДСТ

Fig. 4. Index of vascular resistance in the pulp (PU_R, $p < 0.0001$) and periodontium (PA_R, $p < 0.01$) in patients with and without CTD

изменений гемодинамики, проявляющихся склонностью к гиперемии (у пациентов контрольной группы).

Процентный вклад механизмов, регулирующих состояние МЦК в пульпе и пародонте, определяли по суммарной мощности спектра (P). Результаты проиллюстрированы таблицей 7.

Различия между группами по МКЦ в пульпе: в основной группе, в сравнении с контрольной, повышены (более чем в 1,5 раза) вклады Н ($p < 0,001$), М ($p < 0,0001$) регуляторных ритмов; понижен вклад Е ($p < 0,0001$) ритма в общую мощность спектра механизмов регуляции микрокровотока.

Различия между группами по МКЦ в пародонте: в основной группе, в сравнении с контрольной, повышены (более чем в 1,5 раза) вклады Н ($p < 0,0001$) и М ($p < 0,05$) регуляторных ритмов; понижены вклады Д ($p < 0,05$) и С ($p < 0,0001$) ритмов – в общую мощность спектра регуляторных ритмов.

Не выявлено достоверных различий между группами по вкладам С и Д пассивных регуляторных механизмов МЦК в пульпе, а также Е активного ритма регуляции перфузии в пародонте.

На рисунках 5 и 6 приведены результаты вейвлет-анализа регуляторных ритмов и примеры ЛДФ-грамм – низкоамплитудной монотонной – у пациента из контрольной группы и высокоамплитудной иррегулярной – у пациента из основной группы.

Результатом влияния регуляторных ритмов является ишемический индекс МКЦ, значения которого в пульпе зубов у пациентов основной группы превышают аналогичные у пациентов контрольной группы (рис. 7, табл. 8).

Значения ишемического индекса в пародонте пациентов исследуемых групп сопоставимы (табл. 8, рис. 8).

В основной группе: ишемический индекс МКЦ в пульпе положительно коррелирует с изменчивостью перфузии в единицу времени ($r = 0,870$; $p < 0,0001$) и коэффициентом вариации ($r = 0,846$; $p < 0,0001$); ишемический индекс МКЦ в пародонте отрицательно коррелирует с миогенным ($r = -0,604$; $p < 0,01$) и нейрогенным тонусом ($r = -0,482$; $p < 0,05$).

В контрольной группе: ишемический индекс МКЦ в пародонте отрицательно коррелирует с коэффициентом вариации в пульпе ($r = -0,637$; $p < 0,05$).

Таблица 6. Показатели тонуса микрососудов и эффективности микроциркуляции в пульпе зубов и пародонте у пациентов исследуемых групп

Table 6. Parameters of microvascular tone and microcirculation effectiveness in the pulp and periodontium of the study subjects (neurogenic tone (NT), myogenic tone (MT), microvascular or intravascular tone (VT), intravascular resistance (R), shunting index (SI), microcirculation effectiveness index (MEI))

Группы Groups	Параметр Parameter	Значения показателей (пф. е.) Parameter values (PU)			
		Пульпа / Pulp		Пародонт / Periodontium	
		M ± SD	Me	M ± SD	Me
Контрольная, n = 16 Control group, n = 16	НТ	3,44 ± 1,58	2,82	4,49 ± 2,29	3,98
	МТ	4,46 ± 2,02	3,55	4,02 ± 1,96	3,42
	ПШ	1,38 ± 0,53	1,20	0,92 ± 0,20	0,91
	СТ	3,43 ± 1,58	3,99	4,49 ± 2,29	2,81
	R	0,52 ± 0,25	0,51	0,56 ± 0,23	0,52
	ИЭМ	2,79 ± 2,03	2,00	1,73 ± 0,63	1,68
Основная, n = 19 (пульпа), n = 20 (пародонт) Main, n = 19 (pulp), n = 20 (periodontium)	НТ	1,42 ± 1,19****	0,79	2,26 ± 0,92***	1,92
	МТ	1,49 ± 1,07****	1,00	2,87 ± 1,66	2,57
	ПШ	1,14 ± 0,28	1,14	1,31 ± 0,52***	1,25
	СТ	2,26 ± 0,91*	1,92	1,42 ± 1,19****	0,80
	R	1,22 ± 0,54****	1,25	0,38 ± 0,14**	0,36
	ИЭМ	2,47 ± 0,65	2,41	3,90 ± 1,30****	4,12

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005; ****p < 0,0001

Таблица 7. Вклады механизмов регуляции в общую мощность спектра МКЦ в пульпе зубов и в пародонте
Table 7. Influence of the regulatory mechanisms on the overall microcirculatory spectral power in the pulp and periodontium (E – endothelial, M – myogenic, N – neurogenic, R – respiratory, C – cardiac)

Группы Groups	Диапазон ритмов Regulation range	НВклад амплитуд регуляторных ритмов в общую мощность спектра МКЦ (%) Influence of the regulation amplitudes on the overall microcirculatory spectral power (%)			
		Пульпа / Pulp		Пародонт / Periodontium	
		M ± SD	Me	M ± SD	Me
Контрольная, n = 16 Control group, n = 16	Е	43,02 ± 19,04	39,43	25,94±15,33	26,34
	Н	18,93 ± 8,52	18,23	14,81 ± 5,29	13,95
	М	12,15 ± 7,34	11,40	18,09 ± 5,78	18,46
	Д	14,42 ± 9,34	14,72	9,83 ± 4,58	9,78
	С	11,48 ± 9,09	11,91	26,00 ± 13,90	21,76
Основная, n = 19 (пульпа), n = 20 (пародонт) Main, n = 19 (pulp), n = 20 (periodontium)	Е	23,17 ± 8,50***	23,47	26,75 ± 16,37	22,83
	Н	30,36 ± 10,67**	28,36	34,64 ± 13,18***	31,67
	М	23,52 ± 6,12***	22,08	26,81 ± 15,60*	29,04
	Д	15,90 ± 5,70	14,81	6,24 ± 4,12*	4,42
	С	7,05 ± 5,17	5,06	6,26 ± 8,26***	3,06

*p < 0,05; **p < 0,001; ***p < 0,0001

Таблица 8. Значения ишемических индексов микроциркуляции в пульпе и пародонте у пациентов исследуемых групп

Table 8. Microcirculatory ischemic indices in the pulp and periodontium of the study groups

Показатель Index	Контрольная группа / Control group		Основная группа / Main group	
	Пульпа, n = 16 Pulp, n = 16	Пародонт, n = 16 Periodontium, n = 16	Пульпа, n = 19 Pulp, n = 19	Пародонт, n = 20 Periodontium, n = 20
M ± SD	0,06 ± 0,05	0,40 ± 0,19	0,48 ± 0,46; < 0,0005	0,37 ± 0,18; > 0,05
Min...max	0,02...0,19	0,13...0,77	0,04...1,70	0,14...0,86
Me (LQ... UQ)	0,04 (0,03...0,07)	0,36 (0,28...0,53)	0,42 (0,17...0,55)	0,34 (0,26...0,43)



Рис. 5. ЛДФ-грамма и результаты вейвлет-анализа регуляторных ритмов пациента контрольной группы
 Fig. 5. LDF-gram and results of the regulation wavelet analysis in a control subject

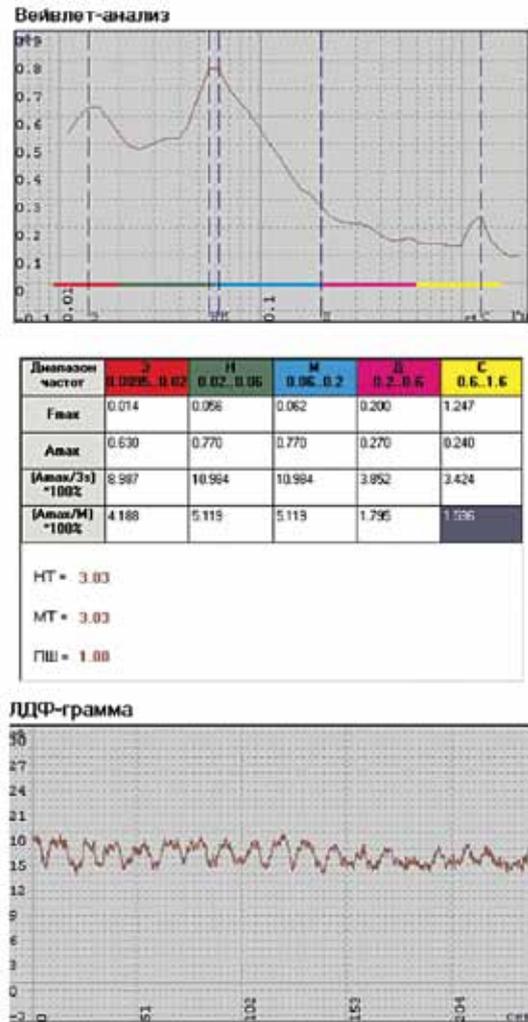


Рис. 6. ЛДФ-грамма и результаты вейвлет-анализа регуляторных ритмов пациента основной группы
 Fig. 6. LDF-gram and results of the regulation wavelet analysis in a patient of the main group

ВЫВОДЫ

1. По результатам общей оценки состояния микроциркуляции и вейвлет-анализа у пациентов из контрольной группы наблюдается низкоамплитудный монотонный, у пациентов из основной группы – высокоамплитудный иррегулярный типы графиков регуляторных ритмов системы микроциркуляции (с более глубокой модуляцией микрокровотока, интенсивным функционированием и напряженностью регуляторных механизмов активного контроля).

2. Преобладание в основной группе эрготропных симпатических влияний, регулируемых катехоламинами, пониженный миогенный тонус микрогемососудов, признаки сенсорных пептидегических ритмов (0,047–0,069 Гц) в системе микроциркуляции в пульпе могут свидетельствовать о наличии болевого синдрома.

3. В основной группе: ишемический индекс МКЦ в пульпе положительно коррелирует с изменчивостью перфузии в единицу времени ($r = 0,870$; $p < 0,0001$) и коэффициентом вариации ($r = 0,846$; $p < 0,0001$); ишемический индекс МКЦ в пародонте отрицательно коррелирует с миогенным ($r = -0,604$; $p < 0,01$) и нейрогенным тонусом ($r = -0,482$; $p < 0,05$). В контрольной группе: ишемический индекс МКЦ в пародонте отрицательно коррелирует с коэффициентом вариации в пульпе ($r = -0,637$; $p < 0,05$).

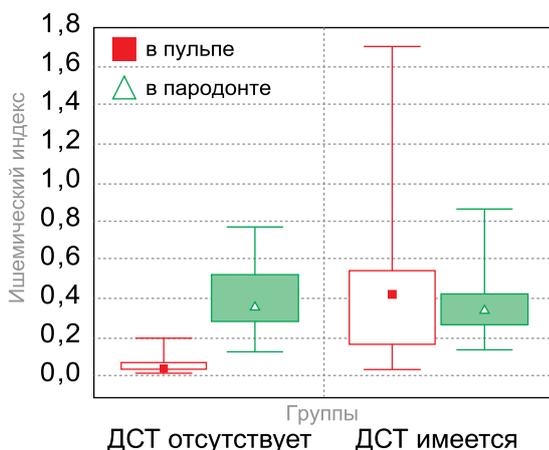


Рис. 7. Различия исследуемых групп по средним значениям ишемического индекса МКЦ в пульпе ($< 0,0005$) и пародонте ($> 0,05$)
 Fig. 7. Differences between study groups in mean values of the microcirculation ischemic index in the pulp ($< 0,0005$) and periodontium ($> 0,05$)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У исследуемых пациентов с парафункциями и синдромом дисфункции ВНЧС (без жалоб и боли) на фоне дисплазии соединительной ткани [5] повторяющиеся тонические сокращения малой силы жевательных мышц способствуют повышению чувствительности нейронов второго порядка, увеличению количества сенсibilизированных (медиаторами воспаления) нервных окончаний. Выявленные в ходе объективного исследования — клинически функционально незначимое ограничение открывания рта (у ряда пациентов) и структурные нарушения ВНЧС, а также регулярное пользование окклюзионными шинами (сплнтер-терапия) — могут способствовать ухудшению гигиены рта, кровоточивости десен, воспалению и потенциально увеличивают периферическую сенсibilизацию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шарапова В.В. Особенности адаптационных изменений параметров микроциркуляции у девушек с разным тоном вегетативной нервной системы. Научный результат. Физиология. 2017;3(1):25-30. Режим доступа: <http://dspace.bsu.edu.ru/handle/123456789/19693>.
2. Sheppard L.W., Vuksanovic V., McClintock P.V.E., Stefanovska A. Oscillatory dynamics of vasoconstriction and vasodilation identified by time-localized phase coherence. *Phys Med Biol*.2011;56(12):3583-3601. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/12/009>.
3. Chen E., Abbott P. V. Dental Pulp Testing: A Review. *International Journal of Dentistry*. Vol. 2009. Article ID 365785. <https://doi.org/10.1155/2009/365785>.
4. Тюльпин Ю.С. Исследование возможностей метода лазерной одонтодиагностики: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2010. 75 с. Режим доступа: <http://medical-diss.com/medicina/issledovanie-vozmozhnostey-metoda-lazernoy-odontodiagnostiki>.

REFERENCES

1. Sharapova, V.V. Features of adaptive changes in microcirculation parameters in girls with different tone of the autonomic nervous system. 2017;3(1):25-30. (In Russ.). Available at: <http://dspace.bsu.edu.ru/handle/123456789/19693>.
2. Sheppard L.W., Vuksanovic V., McClintock P.V.E., Stefanovska A. Oscillatory dynamics of vasoconstriction and vasodilation identified by time-localized phase coherence. *Phys Med Biol*.2011;56(12):3583-3601. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/12/009>.
3. Chen E., Abbott P.V. Dental Pulp Testing: A Review. *International Journal of Dentistry*. Vol. 2009. Article ID 365785. <https://doi.org/10.1155/2009/365785>.
4. Tulpin, Yu.S. Possibilities of Laser Pulp Testing. Extended abstract of the dissertation. Moscow; 2010. 75 p. Available at: <http://medical-diss.com/medicina/issledovanie-vozmozhnostey-metoda-lazernoy-odontodiagnostiki>.
5. Kuprianov, I.A., Kuprianova, O.N., Petko, V.V., Shtamm, A.M. The facial hain peculiarities in case of connective tissue dysplasia. *Medical technology bulletin*. 2011;18(3):73-75. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-litseyvyh-boley-pri-displazii-soedinitelnoy-tkani>.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Статовская Елена Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры стоматологии общей практики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Состояние и тип микроциркуляции пульпы зубов и пародонта отражают индивидуальные сенсорные и регуляторные механизмы контроля перфузии и могут выступать дополнительными локальными диагностическими признаками (микроциркуляторными предикторами) воспаления, в ряде случаев боли [6].

Можно ожидать, что оценка состояния микроциркуляции в пародонте и пульпе зубов позволит определить жизнеспособность пульпы и поможет дифференцировать [7, 8] этиологию нарушений болевой чувствительности в челюстно-лицевой области [5].

Перечисленные обстоятельства необходимо учитывать при планировании комплексного лечения, профилактических мероприятий, режима использования окклюзионных аппаратов у пациентов с синдромом дисфункции ВНЧС (без боли и жалоб).

5. Kuprianov I.A., Kuprianova O.N., Petko V.V., Shtamm A.M. Особенности лицевых болей при дисплазии соединительной ткани. *Вестник медицинских технологий*. 2011;18(3):73-75. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-litseyvyh-boley-pri-displazii-soedinitelnoy-tkani>.
6. Seidberg B.H., Alibrandi B.V. Principles of pulp testing for patients with oral pain. *The Endodontic Report*. 1987;5-8. PMID: 3481574.
7. Dabiri D., Harper D.E., Kapila Y., Kruger G.H., Clauw D.J., Harte S. Applications of sensory and physiological measurement in oral facial dental pain. *Special Care in Dentist*. 2018;38:395-404. <https://doi.org/10.1111/scd.12323>.
8. Bender I.B. Reversible and irreversible painful pulpitis: diagnosis and treatment. *Australian Endodontic Journal*. 2000;26(1):10-14. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4477.2000.tb00144.x>.

cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-litseyvyh-boley-pri-displazii-soedinitelnoy-tkani.

6. Seidberg B.H., Alibrandi B.V. Principles of pulp testing for patients with oral pain. *The Endodontic Report*. 1987;5-8. PMID: 3481574.
7. Dabiri D., Harper D.E., Kapila Y., Kruger G.H., Clauw D.J., Harte S. Applications of sensory and physiological measurement in oral facial dental pain. *Special Care in Dentist*. 2018;38:395-404. <https://doi.org/10.1111/scd.12323>.
8. Bender I.B. Reversible and irreversible painful pulpitis: diagnosis and treatment. *Australian Endodontic Journal*. 2000;26(1):10-14. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4477.2000.tb00144.x>.

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 27.07.2020

Поступила после рецензирования / Revised 15.08.2020

Принята к публикации / Accepted 03.09.2020

Root cementum ultrastructure in healthy and periodontally diseased teeth

E.S. Slazhneva¹, E.A. Tikhomirova¹, L.A. Elizova¹, E.S. Loboda², L.Yu. Orekhova², V.G. Atrushkevich¹

¹Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract

Relevance. Investigation of the root cementum ultrastructure in chronic generalized periodontitis is still relevant as changes in structure and composition of root cementum play a significant role in successful periodontal regeneration. Aim is to study changes in the root cementum ultrastructure in patients with chronic generalized periodontitis.

Materials and methods. Scanning electron microscopy (SEM) was used to study the cementum surface of 9 teeth extracted due to severe chronic generalized periodontitis and 3 teeth with a clinically healthy periodontium extracted for orthodontic reasons. 3D visualization of the received SEM images was performed.

Results. The cementum of periodontally healthy teeth appeared homogeneous and regular, was covered in periodontal fibers and had a pebble-like or dome-shaped surface. In chronic periodontitis patients, the cementum surface was mostly irregular with multiple defects of various depth, areas of completely destroyed cementum, exposed dentinal tubules and a complete absence of periodontal fibers.

Conclusion. Loss of periodontal attachment and root cementum exposure to microbial biofilm may result in irreversible structural changes of the surface which may affect the regeneration of clinical attachment.

Key words: dental cementum, periodontitis, periodontium regeneration, scanning electron microscopy

For citation: Slazhneva, E.S., Tikhomirova, E.A., Elizova, L.A., Loboda, E.S., Orekhova, L.Yu., Atrushkevich, V.G. Root cementum ultrastructure in healthy and periodontally diseased teeth. *Parodontologiya*.2020;25(4):317-321. (in Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-317-321>.

INTRODUCTION

Chronic generalized periodontitis is an inflammatory disease resulting in periodontal tissue destruction and consequent tooth loss. Root cementum is located between root dentin and the periodontal ligament and while dentin is hard dental tissue, it functionally belongs to the periodontium. Periodontium includes the periodontal ligament, gingiva, alveolar bone and cementum. Cementum can be described as a mineralized tissue that covers tooth roots and provides attachment for the teeth to the alveolar bone by means of the collagen fibers of the periodontal ligament. Besides its essential role in tooth attachment to the surrounding bone, root cementum has important adaptive and reparative functions that play a major role in maintaining the occlusal relationship and root surface integrity, and in tooth support and anchorage [1]. Furthermore, cementum is a matrix rich in growth factors that may influence the activity of different periodontal cells and participate in periodontal regeneration [2, 3].

Chronic periodontitis progression causes loss of attachment of the periodontal ligament to the root surface, and exposure of the cementum to the periodontal pocket environment and oral cavity in general. All of the above can cause structural changes in cementum, as well as compositional changes in organic and inorganic components. Loss of collagen cross-linking and dissolution of mineral crystals can be observed in the cementum of patients with inflammatory periodontal diseases on SEM investigation. These changes may be irreversible and are of great significance for periodontal therapy and subsequent periodontal regeneration [4]. As the restoration of periodontal structure and functions along with the simultaneous formation of stable bone-PDL-cementum complex is one of the treatment objectives of chronic generalized periodontitis [5], it might be assumed that any damage to the cementum ultrastructure will complicate full regeneration or render it impossible.

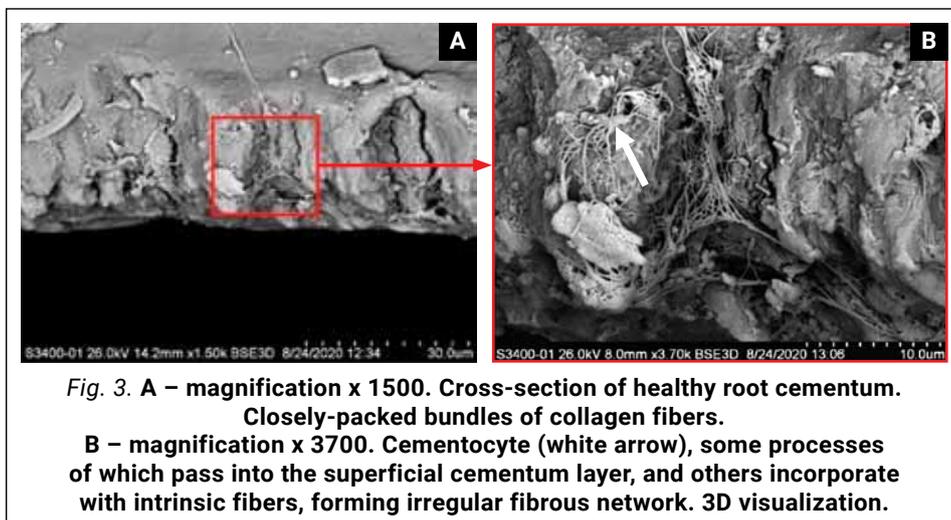
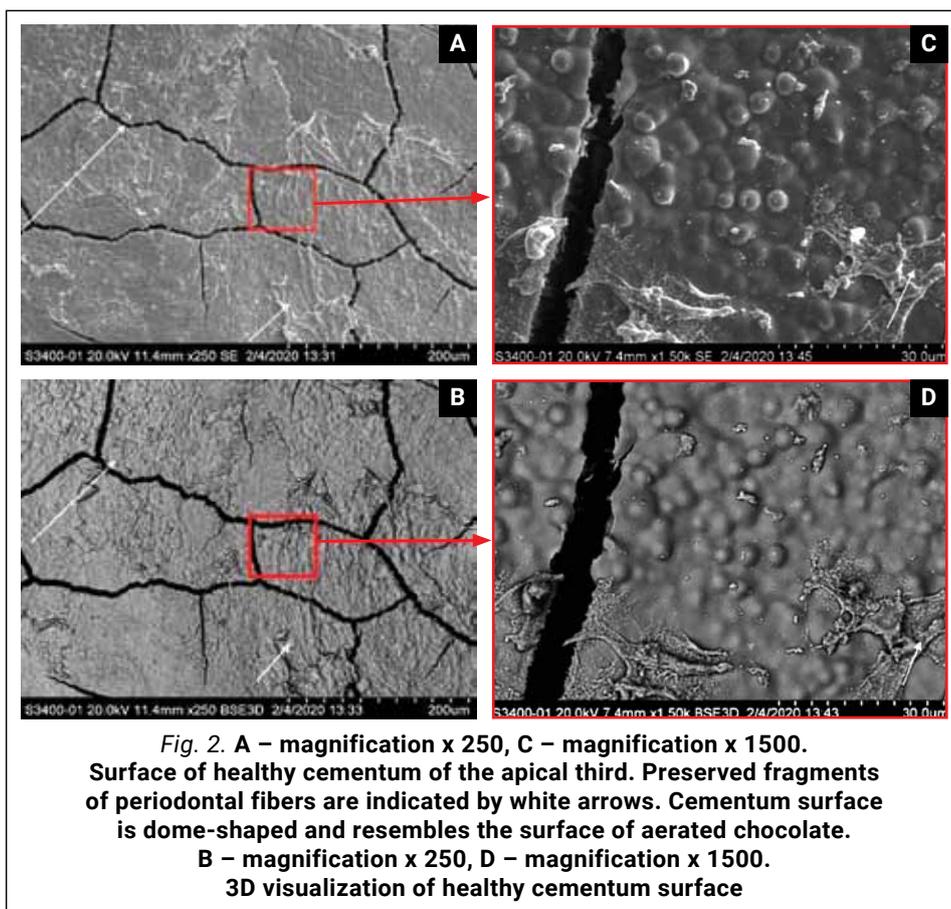
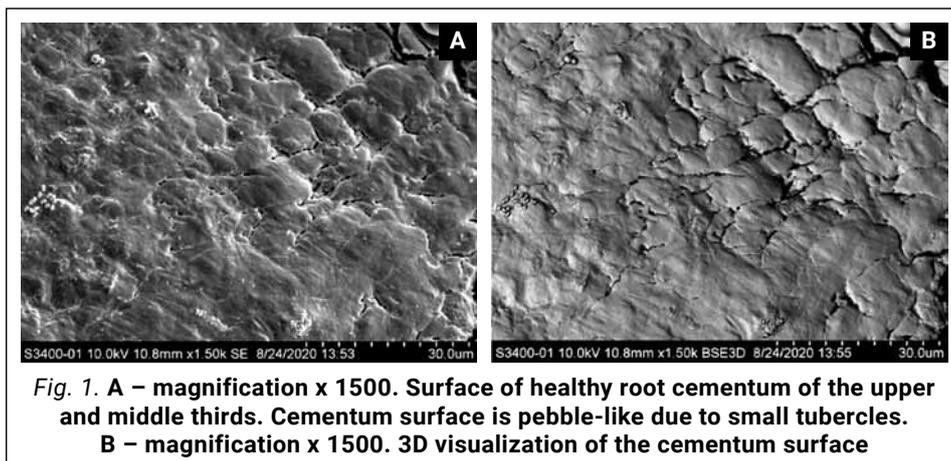
There are morphological, histological and functional differences in cementum structure along the root length according to the presence or absence of cells and origin of

matrix collagen fibers. They distinguish intermediate cementum (found in cementum-enamel junction), acellular cementum (found in coronal and middle thirds of a root) and cellular cementum (present only in the apical third and furcation area). Acellular extrinsic fiber cementum (primary or noncellular cementum) is found in the cervical area and in the upper two thirds of a root. It develops very slowly and is considered acellular as forming cells remain on its surface. A large number of the principal fibers of the periodontal ligament are incorporated into the acellular cementum. Sharpey's fibers as they are known are evidence of an important function of acellular cementum in the formation of periodontal attachment [2].

Cellular intrinsic fiber cementum (secondary cementum) is distributed along apical root and in furcation areas. Cellular intrinsic fiber cementum is characterized by the presence of cementoblasts, cementocytes and intrinsic collagen fibers produced by cementoblasts. Cellular intrinsic fiber cementum plays an important role as an adaptive tissue, it participates in cementum restoration and can be detected in root resorption defects and root fracture areas, although it does not provide tooth attachment directly [6, 7].

Formation of new cementum and repair of periodontal fiber attachment to the cementum are one of the objectives of regenerative periodontal treatment. This process requires cementoblasts though not enough is known yet of the origin of cementoblasts and of the molecular factors that regulate their recruitment and differentiation [6].

Regenerated cementum should ideally be very similar to acellular extrinsic fiber cementum as it has the greatest impact on attachment function. In the majority of studies devoted to periodontal regeneration however, the quality of attachment function was questionable as the newly-formed cementum was cellular intrinsic fiber cementum, but not the desired acellular extrinsic fiber cementum [5]. Thus, another strategy for the successful regeneration of periodontium is the delicate handling of cementum during subgingival treatment of the root by various instruments.



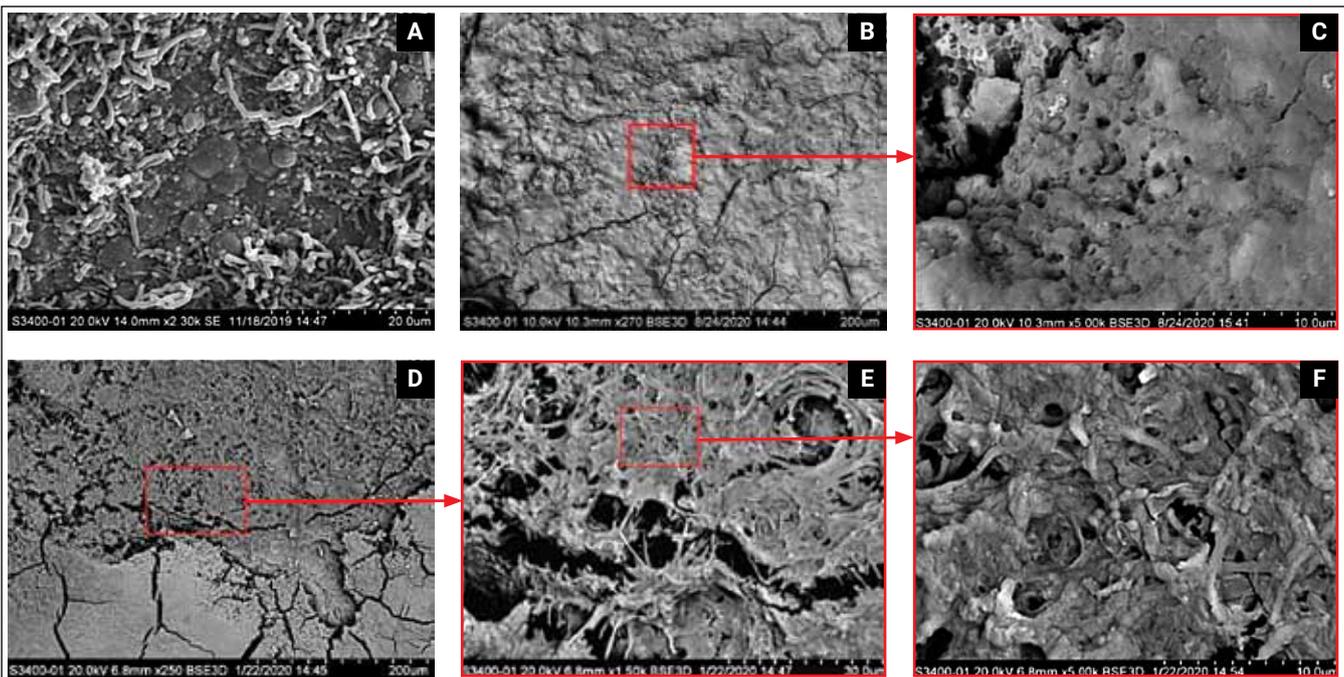


Fig. 4. A – magnification x 2300. Root cementum surface of a tooth affected by chronic generalized periodontitis.

Root surface covered by subgingival microbial biofilm.

B – magnification x 270, C – magnification x 5000. Inhomogeneous cementum surface of a periodontally-diseased tooth with areas of possible cementum absence and exposed openings of dentinal tubules.

D – magnification x 250. Root surface with damaged cementum and exposed dentinal tubules. 3D visualization.

E – magnification x 1500, F – magnification x 5000. Demineralized inner layer of cementum, exposed intrinsic collagen fibers, cementum resorption lacunae extending to the underlying dentin. 3D visualization.

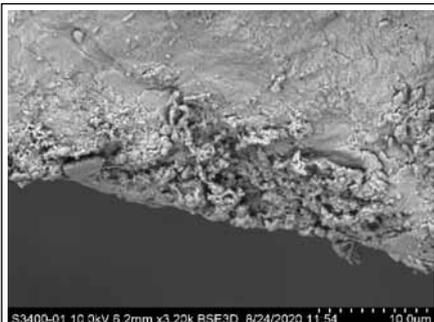


Fig. 5. Magnification x 3200. Root cementum cross-section in a tooth of a patient with chronic generalized periodontitis. Almost completely lost root cementum, irregular fibers and demineralization of the residual cementum. 3D visualization.

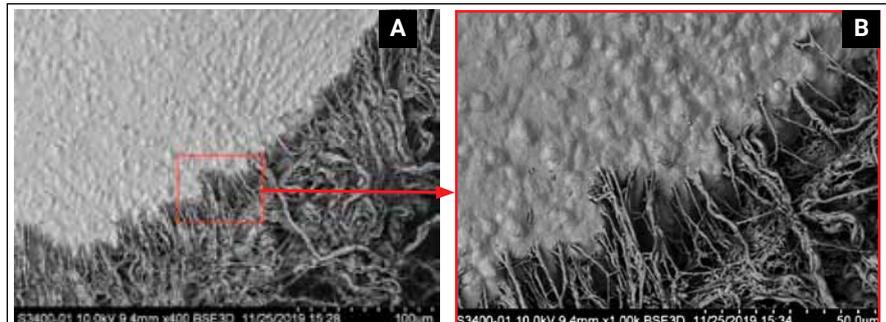


Fig. 6. A – magnification x 400.

Preservation of normal dome-shaped structure of cementum at the bottom of a periodontal pocket.

B – magnification x 2500.

Periodontal fibers incorporate with tops of tubercles. 3D visualization.

Our study aimed to investigate changes in the ultrastructure of root cementum in patients with chronic generalized periodontitis.

MATERIALS AND METHODS

Sample collection and preparation for SEM

For the study, 9 teeth with grade 3 mobility and poor prognosis were extracted in patients with severe chronic generalized periodontitis without previous scaling and root planning. A further 3 teeth with healthy periodontium were extracted for orthodontic reasons in patients treated in the Periodontology Department of MSUMD University clinic. Informed consent was received. Tooth surfaces were delicately cleansed of blood and other debris with saline. Ex-

tracted teeth were fixed in 2.5% glutaraldehyde in Hank's Balanced Salt Solution (pH = 7.2) at 4°C. Samples were placed in 5.25% Sodium hypochlorite for 48 hours to remove organic deposits from the root surface.

Standard sample preparation for SEM investigation was then performed. Teeth were dehydrated in a series of alcohol solutions of increasing concentration (30-100% ethanol, 5-10 minutes in each solution) and processed in a critical point dryer. Prepared samples were mounted on the aluminum stub with conductive carbon glue and coated with a thin layer of gold by evaporation.

SEM imaging and 3D visualization

The scanning electron microscope S 3400N Hitachi (Japan) was used to examine the prepared samples at accel-

erating voltage in high vacuum. Root surface was studied longitudinally and cross-sectionally from the cemento-enamel junction to the apex. Real-time 3D micrographs were produced by simultaneous capture of images by built-in 4-quadrant secondary electron detectors and Hitachi PC-SEM software.

RESULTS

SEM images of the cementum surface of the healthy teeth and teeth extracted due to chronic generalized periodontitis were received at different magnifications.

Healthy cementum

SEM images of healthy teeth demonstrate homogeneous regular cementum surface covered by fragments of periodontal fibers indicated (white arrows) (Fig. 1, 2). Interestingly, the root cementum surface of the upper and middle thirds was pebble-like due to multiple small tubercles (Fig. 1A), and dome-shaped in the apical root and furcation area, resembling aerated chocolate (Fig. 2A, C). Conventional SEM images and 3D visualization images are shown for comparison (Fig. 1B, 2B, D). Microcracks on the surface of the studied cementum were caused by dehydration of the samples according to the protocol of SEM.

Root cementum surface affected by periodontitis

Micrographs of periodontally involved cementum demonstrated a wide variety of surface characteristics (Fig. 4). Firstly, subgingival accumulation of bacterial biofilm was frequently revealed on the root surface; a cementum surface with characteristic dome-shaped or pebble-like patterns was found in some areas under the biofilm (Fig. 4A).

Secondly, the cementum surface frequently lost its rolling structure and appeared inhomogeneous and rough, scaly subgingival plaque was recorded. There were areas with cementum disturbance and exposed openings of dentinal tubules. Periodontal fibers were completely absent (Fig. 4B, C).

Areas with significant surface destruction were also detected, evidenced by demineralization, multiple craters and deep resorption, exposure of intrinsic fiber layers or underlying dentin and openings of dentinal tubules (Fig. 4D, E, F).

At the same time, areas of cementum with preserved normal structure could be seen at the bottom of a periodontal pocket (Fig. 5).

In cross-section periodontally healthy teeth had a thicker layer of root cementum in comparison with extracted periodontally diseased teeth (Fig. 3, 5), while teeth with a clinically healthy periodontium demonstrated cementum with closely-packed fibers and cementocytes with processes extending to the outer and inner layers of cementum (Fig. 3A, B). Cross-sections of teeth with chronic periodontitis frequently showed an absence of cementum or its demineralization and softening.

DISCUSSION

The results show that SEM is a valuable tool for a detailed study of the cementum surface. Current SEM visualization technology, when real-time imaging is simultaneously received from 4 secondary electron detectors and 3D visualization is produced, provides a better understanding of the surface of a sample. 3D micrographs give a better impression of the spatial relationships between the outer and inner layers of cementum.

The cementum surface of periodontally-healthy teeth samples was homogeneous, regular and covered by fragments of periodontal fibers after extraction. At high magnification it was evident that the surface of the intact cementum was not absolutely smooth, but was pebble-like or dome-shaped (or resembled aerated chocolate) depending on the studied root region. These data were confirmed by other studies describing similar cementum surface structure [8-11]. It appears that differences in cementum surface structure was based on fiber attachment of the periodontal ligament, for example, Sharpey's fibers.

As for the cementum surface of periodontally-diseased teeth, other data concerning surface characteristics of cementum were received. It should be underlined that modification of conventional SEM images into 3D gave a better understanding of the pattern of the damaged cementum.

Remnants of microbial biofilm represented by a combination of various morphological bacterial types were found on the cementum surface of teeth extracted due to periodontitis. In addition, foliated or scaly subgingival dental deposits were registered on the cementum surface of periodontally-diseased teeth. Bacterial enzymes and acid metabolites can be present in sufficiently high concentrations to induce demineralization and localized damage to the cementum. This may result in bacterial invasion of the deeper layers of cementum. Lacunar defects were previously described as a general characteristic of root cementum surface in patients with chronic periodontitis; periodontal pathogens may colonize there, and treatment by different instruments may be difficult, which can decrease the regenerative ability of the cementum. Bacteria that remain in these lacunae can represent a reservoir for recolonization by microbial biofilm, and can lead to a relapse of periodontal disease. Areas of damaged cementum with exposed openings of dentinal tubules are an entry point for periodontal pathogens that may infect the dental pulp and cause retrograde pulpitis in patients with severe chronic generalized periodontitis [12].

Thus, the SEM results demonstrate that the cementum surface of periodontally-diseased teeth is usually irregular with multiple defects of various depth, areas of complete destruction of cementum and dentin exposure (exposure of openings of dentinal tubules), and a complete absence of periodontal fibers on the damaged surface. At the same time, areas of preserved cementum surface were revealed, e.g. on the apical root where preserved periodontium was detected radiographically [13].

Data suggests that damaged cementum can be a predisposing factor responsible for clinical attachment loss and the development of aggressive periodontal destruction which in turn increases the susceptibility of the periodontium to bacterial infection [2]. Changes in cementum structure and composition due to periodontal diseases may be of primary importance for the effectiveness of periodontal therapy. Minor damage to the root cementum is usually reversible and heals by reparative cementum formation, which appears to repeat cementogenesis. Irreversible damage to the root cementum may occur when its surface is subject to an invasion of periodontal pathogens which form microbial biofilm on the cementum surface. This may influence the regeneration capacity of tooth-supporting structures [1, 10]. Further investigations are needed to confirm the present conclusion.

REFERENCES

1. Bosshardt D.D., Selvig K.A. Dental cementum: the dynamic tissue covering of the root. *Periodontol* 2000. 1997;13:41-75. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00095.x>.
2. Arzate H., Zeichner-David M., Mercado-Celis G. Cementum proteins: role in cementogenesis, biomineralization, periodontium formation and regeneration. *Periodontol* 2000. 2015 Feb;67(1):211-233. <https://doi.org/10.1111/prd.12062>.
3. Dassatti L., Manicone P.F., Lauricella S., Pastorino R., Filetici P., Nicoletti F., D'addona A. A comparative scanning electron microscopy study between the effect of an ultrasonic scaler, reciprocating handpiece, and combined approach on the root surface topography in subgingival debridement. *Clinical and Experimental Dental Research*. 2020;6:470-477. <https://doi.org/10.1002/cre2.299>.
4. Amro S.O., Othman H., Zahrani M., Elias W. Microanalysis of Root Cementum in Patients with Rapidly Progressive Periodontitis. *Oral health and dental management*. 2016:337-346. <https://doi.org/10.4172/2247-2452.1000934>.
5. Liu J., Ruan J., Weir M.D., Ren K., Schneider A., Wang P., Oates T.W., Chang X., Xu H.H.K. Periodontal Bone-Ligament-Cementum Regeneration via Scaffolds and Stem Cells. *Cells*. 2019;8(6):537. <https://doi.org/10.3390/cells8060537>.
6. Gonçalves P., Sallum E., Sallum A.W., Casati M.Z., Toledo S., Júnior F. Dental cementum reviewed: development, structure, composition, regeneration and potential functions. *Brazilian Journal of Oral Sciences*. 2005;4:651-658. <https://doi.org/10.20396/BJOS.V4I12.8641790>.
7. Nanci A., Bosshardt D.D. Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontol* 2000. 2006;40:11-28. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00141.x>.
8. Barton N.S., Van Swol R.L. Periodontally diseased vs. normal roots as evaluated by scanning electron microscopy and electron probe analysis. *Journal of periodontology*. 1987;58(9):634-638. <https://doi.org/10.1902/jop.1987.58.9.634>.
9. Jones S.J., Boyde A. A study of human root cementum surfaces as prepared for and examined in the scanning electron microscope. *Z Zellforsch Mikrosk Anat*. 1972;130(3):318-337. <https://doi.org/10.1007/bf00306946>.
10. Amro S.O., Othman H., Koura A.S. Scanning Electron Microscopy and Energy-Dispersive X-ray Analysis of Root Cementum in Patients with Rapidly Progressive Periodontitis. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*. 2016;10(10):16-26. Available at: <http://www.ajbasweb.com/old/ajbas/2016/June/16-26.pdf>.
11. Worawongvasu R. A comparative study of the cemental surfaces of teeth with and without periodontal diseases by scanning electron microscopy. *M Dent J*. 2014;34:253-262. Available at: http://www.dt2.mahidol.ac.th/division/th_Academic_Journal_Unit/images/data/2557-3/A%20comparative%20study%20of%20the%20cemental%20surfaces%20of%20teeth%20with%20and%20without%20periodontal%20diseases%20by%20scanning%20electron%20microscopy.pdf.
12. Adriaens P.A., Edwards C.A., De Boever J.A., Loesche W.J. Ultrastructural observations on bacterial invasion in cementum and radicular dentin of periodontally diseased human teeth. *J Periodontol*. 1988;59(8):493-503. <https://doi.org/10.1902/jop.1988.59.8.493>.
13. Bilgin E., Gürkan C.A., Arpak M.N. Morphological Changes in Diseased Cementum Layers: A Scanning Electron Microscopy Study. *Calcif Tissue Int*. 2004;74:476-485. <https://doi.org/10.1007/s00223-003-0195-1>.

Conflict of interests:*The authors declare no conflict of interests***Article received 19.04.2020**

Revised 28.05.2020

Accepted 10.09.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Slazhneva, Ekaterina S., post-graduate student of the Department of Periodontology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

katushkor@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4527-7471>

Tikhomirova, Ekaterina A., post-graduate student of the Department of Periodontology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian

lukaly1990@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4439-9661>

Elizova, Larisa A., PhD, Assistant Professor of the Department of Periodontology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Health of the Russian Federation, executive Secretary of RPA, Moscow, Russian Federation

algur@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9589-0514>

Loboda, Ekaterina S., PhD, Associate Professor of the Department of Restorative Dentistry and Periodontology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

ekaterina.loboda@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1094-7209>

Orehkova, Liudmila Yu., PhD, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Restorative Dentistry and Periodontology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of the Russian Federation, President of RPA, Saint Petersburg, Russian Federation

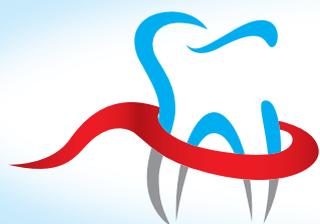
prof_orekhova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8026-0800>

Atrushkevich, Victoria G., PhD, MD, DSc, Professor of the Department of Periodontology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vice-President of RPA, Moscow, Russian Federation

atrushkevichv@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4141-1370>



РОССИЙСКАЯ ПАРОДОНТОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ

Тел.: +7 (985) 457-58-05; e-mail: journalparo@parodont.ru; www.parodont.ru

ПАРОДОНТОЛОГИЯ

Рецензируемый научно-практический журнал, издается с 1996 года.

Издатель – ПА «РПА», ассоциативный член

Европейской Ассоциации Пародонтологов (EFP).

Журнал включен в Перечень ведущих научных изданий ВАК РФ

и базу данных Russian Science Citation Index

на платформе **Web of Science**.

ИМПАКТ-ФАКТОР РИНЦ – 1,43

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС В КАТАЛОГЕ

«ПРЕССА РОССИИ» **18904**

СТОМАТОЛОГИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА И ПРОФИЛАКТИКА

Рецензируемый, включенный в перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК РФ, ежеквартальный журнал.

ИМПАКТ-ФАКТОР РИНЦ – 0,85

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС В КАТАЛОГЕ

«ПРЕССА РОССИИ» **64229**



www.rsparo.ru



@rsparo.ru



facebook.com/rsparo

Роль пробиотиков в коррекции микробиоценоза и цитокинового баланса полости рта пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта

Овчаренко Е.С.¹, Еричев В.В.¹, Рисованный С.И.¹, Аксенова Т.В.¹, Мелехов С.В.², Багдасарян Н.П.¹

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

²ООО «Метростом», Краснодар, Российская Федерация

Резюме

Актуальность. Длительное течение хронических воспалительных процессов в полости рта, нерациональное лечение пациентов с патологией пародонта при помощи антибактериальных препаратов вызывает нарушение баланса между отдельными видами грибково-бактериальных ассоциаций, что сопровождается возникновением дисбиоза полости рта и местного иммунного статуса. Поэтому разработка и применение новых комплексных методов диагностики и лечения больных с воспалительными заболеваниями пародонта с использованием препаратов для коррекции микробиоты и местного иммунитета полости рта является актуальной и перспективной задачей.

Необходимо оптимизировать комплексную схему лечения воспалительных заболеваний пародонта путем включения пробиотика и оценки микробиоценоза и цитокинового профиля полости рта.

Материалы и методы. Обследованы 140 пациентов, из них 60 больных с хроническим генерализованным катаральным гингивитом и 60 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести. Всем пациентам была проведена клиническая, микробиологическая, микологическая и иммунологическая оценка состояния тканей пародонтального комплекса до и после лечения. 50% пациентов из каждой группы получали лечение по традиционной методике, а 50% — по усовершенствованной схеме с применением пробиотика «Бифидумбактерин форте».

Результаты. Установлено, что у пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести определяется высокая степень обсемененности пародонтальных карманов дрожжеподобными грибами рода *Candida* и бактериальной условно-патогенной микрофлорой, что коррелирует со значительным повышением провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-8), снижением концентрации INF- γ и увеличением уровня противовоспалительного цитокина IL-4.

Заключение. Изучение динамики клинических, микробиологических и иммунологических показателей на фоне комплексной усовершенствованной терапии с использованием пробиотика и традиционного метода терапии позволяет констатировать повышение эффективности лечения хронического гингивита на 40%, а хронического пародонтита — на 37%.

Ключевые слова: гингивит, пародонтит, биопленка, цитокины

Для цитирования: Овчаренко Е.С., Еричев В.В., Рисованный С.И., Аксенова Т.В., Мелехов С.В., Багдасарян Н.П. Роль пробиотиков в коррекции цитокинового баланса и микробиоценоза полости рта пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта. Пародонтология.2020;25(4):323-330. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-323-330>.

The role of probiotics in correction of microbiocenosis and cytokine balance of the oral cavity of patient with chronic inflammatory disease of periodont

E.S. Ovcharenko¹, V.V. Erichev¹, S.I. Risovannij¹, T.V. Aksenova¹, S.V. Melekhov², N.P. Bagdasaryan¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

²ООО «Metrostom», Krasnodar, Russian Federation

Abstract

Relevance. A long-term inflammation in the oral cavity, unreasonable treatment of periodontal patients with antibiotics cause imbalance between certain types of fungal-bacterial associations accompanied by oral dysbiosis and change of local immune status. So, development and application of new comprehensive diagnosis and treatment techniques in periodontal patients, use of products for correction of microbiota and local immunity are a current and a long-term task. Purpose is to optimize the comprehensive treatment protocol of inflammatory periodontal diseases by introducing probiotics and evaluation of oral microbiome and cytokine profile.

Materials and methods. 140 patients were examined. Of these 60 patients had chronic generalized plaque-induced gingivitis and 60 patients suffered from moderate chronic generalized periodontitis. Bacterial and fungal microbiome was assessed and the host immune response was evaluated in all patients before and after the treatment. Half of the patients were treated conventionally and the other half were treated according to a modified scheme: probiotic “Bifidumbacterin Forte” was added.

Results. A large number of yeast-like fungi *Candida* and commensal bacteria were detected in periodontal pockets of patients with chronic generalized plaque-induced gingivitis and moderate chronic generalized periodontitis. That correlates with a significant increase of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL—8), decrease of concentration of INF- γ and increase of anti-inflammatory cytokine IL-4.

Conclusion. Changes in clinical, microbiological and immunological values during a modified combination therapy with a probiotic and during a conventional treatment demonstrated that effectiveness of treatment of chronic gingivitis and chronic periodontitis increased by 40% and 37% respectively.

Key words: gingivitis, periodontitis, biofilm, cytokines

For citation: Ovcharenko, E.S., Elichev, V.V., Risovannij, S.I., Aksenova, T.V., Melekhov, S.V., Bagdasaryan, N.P. The role of probiotics in correction of microbiocenosis and cytokine balance of the oral cavity of patient with chronic inflammatory disease of periodont. *Parodontologiya*.2020;25(4):323-330. (in Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-323-330>.

ВВЕДЕНИЕ

Нерешенными проблемами современной стоматологии остаются вопросы этиологии, патогенеза, лечения и профилактики воспалительных заболеваний пародонта [1-3]. Безусловно, центральным звеном приложения научных исследований современных ученых по-прежнему остается изучение микробного сообщества, входящего в состав биопленок, который является одной из главных причин развития патологии пародонта [4]. Но традиционно актуальными остаются исследования в области иммунологии, позволяющие раскрыть механизмы местного и общего ответа на повреждение протеолитическими ферментами и эндотоксинами микроорганизмов тканей пародонта, которые провоцируют выброс про- и противовоспалительных цитокинов, вызывающих индукцию остеокластов, принимающих активное участие в процессе резорбции костной ткани [5, 6].

В развитии данной патологии ведущая роль принадлежит пародонтопатогенным микроорганизмам [7], но применение в данном случае антибактериальных и местных антимикробных препаратов зачастую не дает желаемых результатов, лечебный эффект не долгосрочный, а время клинической и микробиологической ремиссии составляет всего лишь три-пять недель. При длительном течении хронических воспалительных процессов в полости рта, нерациональном лечении пациентов с патологией пародонта при помощи антибактериальных препаратов происходит нарушение баланса между отдельными видами грибково-бактериальных ассоциаций, что сопровождается возникновением дисбиоза полости рта. В связи с этим происходит активное размножение условно-патогенных микроорганизмов, которые являются представителями нормофлоры: грибов рода *Candida*, *Str. oralis*, *Str. uberis* [8], в минимальных дозах могут входить в состав современных бактериальных препаратов и подавляют рост болезнетворных бактерий. Результаты современных микробиологических исследований указывают на особую роль в развитии пародонтита и гингивита условно-патогенных микроорганизмов [9]. В связи с этим восстановление баланса между микробным пейзажем и местным иммунитетом полости рта относится к важным условиям терапии воспалительных заболеваний пародонта. Современные пробиотики, которые в настоящее время применяются в современной стоматологической и гастроэнтерологической практике, решают широкий круг задач [10]:

1) эффекты общего характера: синтез антиоксидантов, модуляция ответа Th1/Th2; контроль потенциально-патогенных микробов; снижение продукции эндотоксинов; снижение мутагенности;

2) гуморальные эффекты: ингибирование синтеза IgA; стимуляция выработки NO; модулирование цитокинового ответа;

3) клеточные эффекты: стимуляция работы макрофагов; способствуют росту и регенерации клеток, а также физиологическому апоптозу.

На сегодняшний день большое количество авторов весьма неоднозначно относятся к концепции примене-

ния пробиотиков для длительной колонизации слизистой оболочки полости рта и экосистемы кишечника [9]. Но это не умаляет достоинств препаратов этой группы в связи с их выраженными другими полезными эффектами, особенно у пробиотиков четвертого поколения, к которым относят иммобилизованные на сорбентах бифидосодержащие препараты («Бифидумбактерин форте» и «Пробифор»), так как сорбированные пробиотики более эффективно колонизируют слизистую оболочку полости рта и кишечника, оказывая более выраженное протективное действие, чем несорбированные аналоги. «Бифидумбактерин форте» обладает иммуномодулирующим действием: регулирует функции гуморального и клеточного иммунитета, препятствует деградации секреторного иммуноглобулина А, стимулирует интерферонобразование и выработку лизоцима.

Для оценки эффективности предлагаемого усовершенствованного метода лечения воспалительных заболеваний пародонта с использованием пробиотика «Бифидумбактерин форте» в настоящем исследовании было изучено изменение уровня провоспалительных (INF- γ , TNF- α , IL-8), противовоспалительных (IL-4) цитокинов и коэффициент цитокинового баланса в сосочковой крови, содержимом зубодесневого желобка (ЗДЖ) у больных с хроническим генерализованным катаральным гингивитом (ХГКГ) и пародонтальных карманов (ПК) у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести (ХГПССТ).

Цель исследования – оптимизировать комплексную терапию больных с хроническим генерализованным катаральным гингивитом и пародонтитом средней степени тяжести путем включения пробиотиков и оценки состояния микробного пейзажа и цитокинового баланса полости рта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование проводилось с 2017 по 2019 год на клинической базе кафедры стоматологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ. В данной работе приняли участие 140 пациентов в возрасте $38,0 \pm 6,2$ лет с воспалительными заболеваниями пародонта, которые подписали информированное согласие о характере исследования: открытое, рандомизированное (в исследовании принимали участие только лица мужского пола без тяжелых общесоматических заболеваний, исключение составляли пациенты тяжелыми формами пародонтита и отягощенным анамнезом жизни). В зависимости от метода проводимой терапии все пациенты были распределены на контрольную, основную и группу сравнения. В контрольную группу вошли 20 пациентов в возрасте $48,0 \pm 8,5$ лет с клинически здоровым пародонтом, в основную – 60 больных в возрасте $38,0 \pm 6,2$ лет с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести (ХГПССТ), группу сравнения составили 60 пациентов в возрасте $38,0 \pm 6,2$ лет с хроническим генерализованным катаральным гингивитом (ХГКГ) в возрасте.

Всем пациентам была проведена оценка пародонтологического статуса с подсчетом индексов гигиены Green-Vermillion (OHI-S), нуждаемости в лечении (CPITN) и кровоточивости сосочков (PBI) по Saxer и Muhlleman.

Для оценки эффективности применяемого усовершенствованного метода лечения был изучен уровень провоспалительных (INF- γ , TNF- α , IL-8) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов в сосочковой крови и содержанием ПК и ЗДЖ у больных ХГПССТ и ХГКГ до лечения, через 6 и 12 месяцев после его завершения и у здоровых лиц. Количественное определение цитокинов проводили на базе отдела клинической и экспериментальной иммунологии ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) для определения цитокинов интерферона- γ (INF- γ), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-8 (IL-8) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α). Забор материала осуществлялся при помощи бумажных штифтов для высушивания корневых каналов 50 размера, которые помещались в ДЖ или ПК на 2-3 секунды. Пропитанные жидким содержимым штифты помещали в стерильные пробирки Эппендорфа, заполненные физиологическим раствором в объеме 1,5 мл. Также осуществлялся забор крови из ДЖ и ПК, которая помещалась в пластиковые стерильные пробирки ($V = 1,5$ мл). Собранный материал хранили при температуре 18 °С. Все этапы исследования проводили в термостатируемых условиях на шейкерах-инкубаторах ST-3 (Латвия). Учет реакции, построение калибровочных графиков и определение концентрации аналитов проводили на фотометре вертикального сканирования ANTHOS 2010 (Австрия) с помощью программного обеспечения Auswerte Software anthos labtec, версия 2.3.0.7.

Для микробиологического анализа биоптата осуществляли забор содержимого ЗДЖ и ПК при помощи стандартных сорбирующих бумажных пинов 50 размера с последующим помещением их в стерильную стеклянную пробирку. Не позднее чем через два часа после забора проводили посев материала в баклаборатории секторальным методом на 5% кровяной или шоколадный агар. Культивирование проводили при температуре 37 °С в течение 24 часов. После термостатирования осуществляли количественный подсчет колоний каждого вида. Идентификация всех выделенных штаммов микроорганизмов осуществлялась с использованием бактериологического анализатора mini API (Франция) фирмы Biomerieux.

Микробиологические и культуральные (микологические) исследования проводили на базе отдела молекулярной биологии бактерий ЦНИЛ ФГОУ ВО КубГМУ.

Определение и идентификация дрожжеподобных грибов рода *Candida*: *albicans*, *tropicalis*, *glabrata*, *krusei* проводилась при помощи кандид-скрин (кандида-теста). Забор клинического материала осуществляли с ЗДЖ и ПК.

Лечение пациентов группы сравнения осуществляли по традиционной методике, а больных основной группы лечили по усовершенствованной схеме. Традиционная схема лечения больных группы сравнения состояла из удаления зубных отложений, устранения травматической окклюзии, временного и постоянного шинирования подвижных зубов, открытого кюретажа. ПК орошали слабыми растворами антисептиков, перорально назначали десенсибилизирующие, общеукрепляющие и нестероидные противовоспалительные препараты. Пациенты выполняли инструкции по индивидуальной гигиене полости рта.

Усовершенствованная схема лечения пациентов основной группы включала в себя все выше перечисленные лечебные мероприятия, которые были дополнены включением в общую и местную схему лечения пробиотика «Бифидумбактерин форте» («Партнер», Россия), который назначали по 10 доз (два пакета) два раза в сутки в течение 14 дней при активной фазе лечения и по пять доз (один пакет) в день в течение одного месяца во время поддерживающей терапии. Содержимое пакета растворяли в 30-50 мл кипяченой воды комнатной температуры. Полученную взвесь использовали в виде ротовых ванночек после чистки зубов два раза в день в течение 2-3 минут. По такой же схеме препарат назначали внутрь.

Результаты клинических, микробиологических и иммунологических исследований подвергались статистической обработке с использованием t-критерия Стьюдента при уровне значимости 5%. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Excel и Statistica 5.0 для WinXP, SPSS 10.0 for Windows на персональном компьютере.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам клинического обследования и оценки показателей индекса Green-Vermillion (OHI-S) установлено, что у 85% пациентов с ХГКГ и у 90% больных с ХГПССТ выявляется неудовлетворительная гигиена полости рта, а также высокие показатели индекса CPITN и индекса кровоточивости сосочков (PBI) по Saxer и Muhlleman (табл. 1).

По результатам исследований положительная динамика клинического состояния полости рта у пациентов ХГКГ и ХГПССТ после проведенного лечения определяется уже через три месяца у пациентов основной группы и группы сравнения. У больных ХГКГ в 87% случаев и ХГПССТ в 85% случаев после лечения по усовершенствованной методике определяется отсутствие жалоб и стабилизация воспалительного процесса в тканях пародонта. При обследовании больных ХГКГ и ХГПССТ через три месяца после лечения по традиционной методике в 80% случаев наблюдается положительная динамика состояния тканей пародонта. Достоверность различий индексных показателей у пациентов с ХГПССТ, которых лечили по усовершенствованной методике, по сравнению с пациентами контрольной группы высокая ($p < 0,01$). Эта закономерность несколько слабее у больных с ХГКГ, которых лечили по традиционной и усовершенствованной схеме ($p < 0,01$), о чем свидетельствуют индексные показатели, приведенные в таблице 1.

Результаты микробиологических и микологических исследований представлены в таблице 2 и указывают, на тяжелую степень колонизации и высокую распространенность в ПК грибково-бактериальных ассоциаций.

По результатам микологических и микробиологических исследований установлено, что у пациентов с ХГКГ и ХГПССТ, получавших комплексное лечение по усовершенствованной схеме с применением пробиотика «Бифидумбактерин форте» через шесть месяцев наблюдается достоверное снижение степени обсеменности ПК *S. tropicalis* до $1,7 \pm 0,9$ ($p < 0,01$) и соответственно до $2,5 \pm 1,3$ КОЕ/1мл ($p < 0,05$), что составляет 32,5% и 60% случаев встречаемости данного вида флоры в биотопе ПК. Через 12 месяцев колонии *S. tropicalis* вообще не выявлялись, а количественный и качественный состав бактериальной флоры существенно изменился: такие представители бактериальной микрофлоры как *Str. oralis* и *Str. mitis* встречаются

Таблица 1. Распространенность показателей пародонтальных индексов пациентов контрольной группы и больных с хроническим генерализованным катаральным гингивитом до и после лечения (M ± m) (%)
Table 1. Prevalence of periodontal indices before and after treatment in the control group and chronic plaque-induced gingivitis group (M ± m) (%)

Индексы/Диагноз Indices / Diagnosis	Индекс гигиены Greene-Vermillion Index	CPITN	PBI
Контрольная группа (n = 20) Control group (n = 20)	0.25 ± 0.006/95	0/100	0.16 ± 0.07/100
ХГКГ (n = 60) Chronic Plaque-Induced Gingivitis	2.1 ± 0.08/85	1.2 ± 0.04/70	0.7 ± 0.07/70
Через 3 месяца (n = 60) 3 months post-op (n = 60)	1.2 ± 0.07/90	0.6 ± 0,03/75	0.3 ± 0.06/70
Через 6 месяцев (n = 55) 6 months (n = 55)	0.6 ± 0.07/90	0.3 ± 0.02/75	0.1 ± 0.04/70
Через 12 месяцев (n = 55) 12 months post-op (n = 55)	0.3 ± 0.7(n=40)/90	0.13 ± 0.05/90	0.16 ± 0.08/90
ХГПССТ (n = 60) Moderate Chronic Generalized Periodontitis (n = 60)	4.9 ± 0.7/90	3.5 ± 0.1/90	2.3 ± 0.12/90
Через 3 месяца (n = 60) 3 months post-op (n = 60)	2.5 ± 0.08/90	2.5 ± 0.07/90	1.5 ± 0.16/90
Через 6 месяцев (n = 55) 6 months post-op (n = 55)	1.9 ± 0.08/90	1.85 ± 0.1/90	0.17 ± 0.008/90
Через 12 месяцев (n = 55) 12 months post-op (n = 55)	1.5 ± 0.08/90	1.35 ± 0.1/90	0.16 ± 0.008/90

до $2,2 \pm 1,1$ КОЕ/1 мл ($p < 0,05$) в 57% случаев, что в три раза меньше, чем до лечения, что вероятнее всего связано с модулирующим действием пробиотика «Бифидумбактерин форте» на иммунную систему и микробиocenоз полости рта.

У больных ХГКГ и ХГПССТ, лечение которых осуществлялось по традиционной методике, через шесть месяцев наблюдается достоверное снижение колониеобразования всех видов микроорганизмов бактериальной природы в два раза ($p < 0,05$) и *S. tropicalis* до $2,0 \pm 1,0$ и соответственно $4,8 \pm 0,7$ КОЕ/1 мл ($p < 0,01$), что составляет 50% и 100% случаев, а через 12 месяцев снова выявляется умеренная степень обсемененности ПК до $4,0 \pm 0,7$ КОЕ/1 мл ($p < 0,01$) в 100% случаев у больных с ХГ, и активное колониеобразование дрожжеподобных грибов рода *Candida* в ПК с повышением показателей у пациентов с ХГПССТ до $6,3 \pm 1,2$ КОЕ/1 мл в 100% случаев и грибково-бактериальных ассоциаций в 65% случаев, что свидетельствует о восстановлении первоначального микробного пейзажа полости рта через один год на фоне традиционной терапии.

Результаты иммунологических исследований по изучению содержания провоспалительных (INF- γ , TNF- α , IL-8) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов в сосочковой крови и содержимом ПК больных ХГПССТ и ЗДЖ – у больных с ХГКГ указывают на достоверно низкие показатели концентрации INF- γ и достоверно высокий уровень TNF- α , IL-8, IL-4 у данной категории пациентов по сравнению со здоровыми лицами. Для пациентов с ХГКГ характерны следующие показатели про- и противовоспалительных цитокинов в сосочковой крови: INF- γ – $2,1 \pm 0,03$ pg/ml, TNF- α – $47,0 \pm 0,9$ pg/ml, IL-4 – $1,43 \pm 0,08$ pg/ml, IL-8 – $754,40 \pm 1,31$ pg/ml; в содержимом ПК: INF- γ – $1,410 \pm 0,008$ pg/ml, TNF- α – $10,80 \pm 0,05$ pg/ml, IL-4 – $1,24 \pm 0,06$ pg/ml, IL-8 – $157,1 \pm 1,3$ pg/ml, что достоверно отличается от показателей у здоровых лиц ($p < 0,01$): INF- γ – $37,7 \pm 0,9$ pg/ml,

TNF- α – $14,6 \pm 0,7$ pg/ml, IL-4 – $1,6400 \pm 0,0016$ pg/ml, IL-8 – $113,20 \pm 0,45$ pg/ml. У больных с ХГПССТ в сосочковой крови определяется следующий уровень цитокинов: INF- γ – $16,5 \pm 0,9$ pg/ml, TNF- α – $30,4 \pm 0,8$ pg/ml, IL-4 – $3,500 \pm 0,015$ pg/ml, IL-8 – $992,9 \pm 0,5$ pg/ml; в содержимом ПК: INF- γ – $1,33 \pm 0,07$ pg/ml, TNF- α – $2,50 \pm 0,09$ pg/ml, IL-4 – $1,28 \pm 0,08$ pg/ml, IL-8 – $275,4 \pm 0,9$ pg/ml, что достоверно отличается от показателей пациентов контрольной группы: INF- γ – $2,00 \pm 0,05$ pg/ml, TNF- α – $0,50 \pm 0,01$ pg/ml, IL-4 – $1,45 \pm 0,01$ pg/ml, IL-8 – $23,60 \pm 1,18$ pg/ml и больных ХГКГ ($p < 0,01$).

Установлено, что после лечения больных ХГКГ по усовершенствованной методике показатели INF- γ в сосочковой крови через шесть месяцев – $37,6 \pm 0,9$ pg/ml ($p < 0,01$) и 12 месяцев – $63,5 \pm 0,9$ ($p < 0,01$), в содержимом ПК через полгода – $6,20 \pm 0,08$ pg/ml ($p < 0,01$) и один год – $12,4 \pm 0,6$ ($p < 0,01$), достоверно в 1,5 раза выше, чем пациентов, которых лечили традиционным методом. У пациентов с ХГПССТ концентрация INF- γ в сосочковой крови через шесть месяцев – $36,0 \pm 0,9$ pg/ml ($p < 0,01$) и 12 месяцев – $63,80 \pm 1,14$ ($p < 0,01$), в содержимом ПК через полгода – $4,54 \pm 0,10$ pg/ml ($p < 0,01$) и один год – $15,1 \pm 0,6$ ($p < 0,01$) достоверно увеличивается по сравнению с показателями пациентов, которых лечили по традиционной методике.

У пациентов с ХГКГ через шесть месяцев выявляется достоверное понижение показателей: FNO- α в сосочковой крови – $15,6 \pm 0,8$ ($p < 0,01$) в основной группе и группе сравнения, но через 12 месяцев у больных, получавших лечение по усовершенствованной методике, наблюдается понижение показателей FNO- α до $6,5 \pm 0,8$ ($p < 0,01$), а у пациентов, которых лечили традиционным методом определяется достоверно значимое повышение уровня FNO- α до первоначальных показателей – $48,1 \pm 0,8$ ($p < 0,01$).

Определено, что у больных ХГПССТ, получавших пробиотик, наблюдается понижение уровня FNO- α в сосоч-

Таблица 2. Качественные (КОЕ/1мл) и количественные показатели (%) микробиологических и микологических исследований больных ХГКГ и ХГП средней степени тяжести на наличие условно-патогенных и грибково-бактериальных ассоциаций до лечения и пациентов контрольной группы

Table 2. Baseline qualitative (CFU/1ml) and quantitative (%) assessment of the bacterial and fungal microbiome for commensal microorganisms and bacteria-fungi associations in patients with chronic plaque-induced gingivitis and moderate chronic generalized periodontitis (CGP)

Виды микроорганизмов Types of microorganisms	ХГКГ (n = 60) Chronic plaque-induced gingivitis (n = 60)	ХГП средней степени (n = 60) Moderate CGP (n = 60)	Контрольная группа (n = 20) Control group (n = 20)
	КОЕ/1мл / % (CFU/1ml / %)		
1. Streptococcus oralis	6 ± 0.8 / 17.5	6.6 ± 0.5 / 35; p < 0.05**	1.7 ± 0.9 / 60; p < 0.001*
2. Streptococcus sanguis	5.3 ± 0.5 / 52.5; p < 0.05***	7.2 ± 0.7 / 70; p < 0.05**	1.7 ± 0.9 / 40; p < 0.001*
3. Stomatococcus mucilaginosus	6.7 ± 0.6 / 17.5	6.6 ± 0.5 / 17.5; p < 0.05**	1 ± 0 / 0; p < 0.001*
4. Streptococcus mitis	5.7 ± 0.5 / 35; p < 0.001***	7.6 ± 0.5 / 70; p < 0.001**	2.3 ± 0.9 / 40; p < 0.001*
5. Streptococcus anginosus	5.0 ± 0.8 / 17.5	5.4 ± 0.5 / 17.5; p < 0.05**	1 ± 0 / 0; p < 0.001*
6. Staphylococcus hominis	5.7 ± 0.5 / 52.5; p < 0.05***	7.2 ± 0.5 / 70; p < 0.05**	1.7 ± 0.9 / 40; p < 0.001*
7. Streptococcus salivarius	5.3 ± 0.5 / 52.5	5.2 ± 0.4 / 70; p < 0,05**	1.7 ± 0.9 / 40; p < 0.001*
8. Enterococcus casseliflavus	6.6 ± 0.5 / 17.5	5.4 ± 0.5 / 35; p < 0,05**	1 ± 0 / 0; p < 0.001*
9. Candida albicans	2.3 ± 0.5 / 32.5	1.6 ± 1.94 / 22.5	1.5 ± 0.8 / 26.6
10. Candida tropicalis	4 ± 0.9 / 75; p < 0.05**	6.6 ± 1 / 75; p < 0.05**	2.0 ± 0.9 / 46.6; p < 0.05*
11. Candida tpopicalis + Streptococcus oralis	-	56.25	-
12. Candida albicans + Streptococcus sanguis	50	-	-
13. Candida albicans + Stomatococcus mucilaginosus	18.75	-	-

*статистически достоверные различия между контрольной группой и ХГКГ;

**статистически достоверные различия между контрольной группой и ХГП средней степени тяжести;

***статистически достоверные различия между группами пациентов с ХГКГ и ХГП средней степени тяжести

*statistically significant difference between control group and chronic plaque-induced gingivitis group.

**statistically significant difference between control group and moderate CGP group.

***statistically significant difference between chronic plaque-induced gingivitis and moderate CGP groups.

ковой крови и содержанием ПК через полгода – 10,1 ± 0,7 и через один год – 20,4 ± 0,4 (p < 0,01). У пациентов, лечение которых проводилось по традиционной методике, определяется достоверное понижение уровня FNO-α в сосочковой крови через шесть – 20,4 ± 0,4 и 12 месяцев – 11,4 ± 0,9 (p < 0,01), но данные показатели достоверно выше результатов уровня FNO-α, чем у больных, которых лечили при помощи препарата «Бифидумбактерин форте».

Доказано, что у пациентов с ХГКГ и ХГПССТ, которых лечили по усовершенствованной методике через шесть (2,5 ± 0,3) и 12 (1,5 ± 0,8) месяцев наблюдается достоверное понижение уровня IL-4 в сосочковой крови и в содержимом ПК (p < 0,01), в отличие от пациентов, лечение которых проводили по традиционному методу (IL-4 = 3,54 ± 0,04).

По результатам исследований установлено, что уровень IL-8 в сосочковой крови и содержимом ПК и ЗДЖ у больных ХГКГ и ХГПССТ средней степени тяжести, получавших лечение по усовершенствованной терапии с применением пробиотика «Бифидумбактерин форте» через шесть и 12 месяцев наблюдается достоверное понижение уровня IL-8 в два раза (297,8 ± 0,8) по сравнению с пациентами, которых лечили традиционным методом (697,8 ± 0,3, p < 0,01).

Для оценки эффективности лечения при помощи усовершенствованной методике был рассчитан коэффициент цитонного баланса (КЦБ) путем деления

суммы показателей провоспалительных цитокинов (IL-8 + INF-γ + FNO-α) на уровень IL-4 (КЦБ = IL-8 + INF-γ + FNO-α / IL-4). Уменьшение или увеличение коэффициента у больных по сравнению со здоровыми свидетельствует о нарушении баланса про- и противовоспалительных цитокинов. Чем сильнее нарушается это соотношение, тем тяжелее протекает заболевание.

Оценка уровня КЦБ показала, что достоверное снижение уровня цитокинового баланса (p < 0,01) наблюдается у больных ХГКГ и ХГПССТ, лечение которых осуществлялось по усовершенствованной, патогенетически обоснованной методике с применением препарата «Бифидумбактерин форте», в отличие от больных, которых лечили традиционным способом. Изменении КЦБ в зависимости от метода терапии можно проследить в таблицах 3 и 4.

Из таблицы 3 можно увидеть, что у больных ХГКГ КЦБ до лечения для сосочковой крови равен 542,0 ± 0,8, а для содержимого ЗДЖ – 136,5 ± 0,7, что достоверно выше показателей КЦБ в контрольной группе: для сосочковой крови – 101,0 ± 0,7, а для ПК – 18,0 ± 0,7 (p < 0,001). В таблице 3 обозначен высокий уровень КЦБ больных ХГПССТ по сравнению с группой контроля. Значительное повышение КЦБ у больных ХГКГ и ХГПССТ КЦБ до лечения свидетельствует о преобладающем влиянии провоспалительных цитокинов над противовоспалительными, обеспечивающими ликвидацию патологического процесса. Через шесть и 12 месяцев после проведения курса усовершенствованной терапии наблюдается до-

статистически достоверное снижение показателей КЦБ до уровня нормы, что свидетельствует о нормализации КЦБ.

В таблице 4 указаны высокие показатели КЦБ у больных ХГКГ и ХГПССТ до лечения, что достоверно выше уровня нормы ($p < 0,001$). Через шесть и 12 месяцев после лечения по традиционной методике наблюдается снижение КЦБ относительно показателей коэффициента контрольной группы, что указывает на нарушение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов еще сильнее на фоне традиционной терапии. Исключение составляет нормализация КЦБ больных ХГПССТ до уровня нормы.

На основании изложенного можно сделать вывод, что у больных хроническим пародонтитом и гингивитом развитие патологического процесса сопровождается дисбалансом цитокинов в сосочковой крови и жидкости ПК и ЗДЖ со значительным повышением уровня провоспалительных цитокинов (INF- γ , TNF- α , IL-8), коррелирующих с тяжестью патологии, и низким содержанием IL-4 как противовоспалительного цитокина. Лечение больных ХГКГ и ХГПССТ при помощи комплексной усовершенствованной терапии с применением бактериального препарата «Би-фидумбактерин форте» характеризуется ускоренными, в сравнении с традиционными методами терапии, темпа-

Таблица 3. Соотношение (КЦБ) про- и противовоспалительных цитокинов у больных хроническим генерализованным катаральным гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести после лечения по усовершенствованной методике

Table 3. The ratio (coefficient of cytokine balance) of pro- and anti-inflammatory cytokines after treatment in patients with chronic plaque-induced gingivitis and moderate CGP

Исследуемый материал Studied material	Контрольная группа Control group (n = 20)	ХГКГ Chronic plaque-induced gingivitis			ХГПССТ Moderate chronic generalized periodontitis		
		до лечения baseline (n = 60)	6 мес. 6 months post-op (n = 55)	12 мес. 12 months post-op (n = 55)	до лечения baseline (n = 60)	6 мес. 6 months post-op (n = 55)	12 мес. 12 months post-op (n = 55)
Сосочковая кровь Papillary blood	101 ± 0.7	542 ± 0.8 $p < 0.001^*$	155 ± 0.7 $p < 0.001^{**}$ $p < 0.001^{***}$	101 ± 0.7 $p < 0.001^{****}$	297 ± 0.7 $p < 0.001^*$	146 ± 0.7 $p < 0.001^{**}$ $p < 0.001^{***}$	104 ± 0.7 $p < 0.001^{****}$
Содержимое ЗДЖ и ПК Content of the gingival sulcus and periodontal pocket	18 ± 0.7	136.5 ± 0.7 $p < 0.001^*$	48.7 ± 0.4 $p < 0.001^{**}$ $p < 0.001^{***}$	20.7 ± 0.07 $p < 0.001^{****}$	204 ± 0.7 $p < 0.001^*$	28 ± 0.4 $p < 0.001^{**}$ $p < 0.001^{***}$	18 ± 0.4 $p < 0.001^{****}$

Таблица 4. Соотношение (КЦБ) про- и противовоспалительных цитокинов больных хроническим генерализованным катаральным гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести после лечения по традиционной методике

Table 4. The ratio (coefficient of cytokine balance) of pro- and anti-inflammatory cytokines after conventional treatment in patients with chronic plaque-induced gingivitis and moderate CGP

Исследуемый материал Studied material	Контрольная группа Control group (n = 20)	ХГКГ Chronic plaque-induced gingivitis			ХГПССТ Moderate chronic generalized periodontitis		
		до лечения baseline (n = 60)	6 мес. 6 months post-op (n = 55)	12 мес. 12 months post-op (n = 55)	до лечения baseline (n = 60)	6 мес. 6 months post-op (n = 55)	12 мес. 12 months post-op (n = 55)
Сосочковая кровь Papillary blood	118 ± 0.7	581 ± 0.4 $p < 0.001^*$	62 ± 0.7 $p < 0.001^{**}$ $p < 0.001^{***}$	25 ± 0.7 $p < 0.001^{****}$	297 ± 0.4 $p < 0.001^*$	134 ± 0.4 $p < 0.001^{**}$ $p < 0.001^{***}$	58 ± 0.7 $p < 0.001^{****}$
Содержимое ЗДЖ и ПК Content of the gingival sulcus and periodontal pocket	18 ± 0.7	134 ± 0.4 $p < 0.001^*$	8.9 ± 0.07 $p < 0.001^{**}$ $p < 0.001^{***}$	5.3 ± 0.07 $p < 0.001^{****}$	204 ± 0.4 $p < 0.001^*$	204 ± 0.4 $p < 0.001^{**}$ $p < 0.001^{***}$	18.4 ± 0.07 $p < 0.001^{****}$

*статистически достоверные различия между контрольной группой и группами пациентов с ХГКГ и ХГПССТ до лечения;
 **статистически достоверные различия между группой пациентов с ХГКГ и ХГПССТ до лечения;
 ***статистически достоверные различия между группами пациентов с ХГКГ и ХГПССТ до и через шесть месяцев после лечения;
 ****статистически достоверные различия между группами пациентов с ХГКГ и ХГПССТ через 6 и 12 месяцев после лечения.
 *statistically significant difference at the baseline between control group and chronic plaque-induced gingivitis and moderate CGP groups;
 **statistically significant difference at the baseline between chronic plaque-induced gingivitis and moderate CGP groups;
 ***statistically significant difference 6 months post-op between chronic plaque-induced gingivitis and moderate CGP groups;
 ****statistically significant difference 6 and 12 months post-op between chronic plaque-induced gingivitis and moderate CGP groups.

ми нормализации показателей про- и противовоспалительных цитокинов, а также понижением уровня КЦБ до показателей у здоровых лиц, что свидетельствует о модулирующем характере действия препарата и о его противовоспалительной эффективности.

По результатам выполненных исследований и результатам работ ряда авторов [10] можно сделать вывод о ведущей роли дефицита INF- γ в развитии хронического пародонтита. Низкое содержание в ЗДЖ и ПК INF- γ способствует угнетению фагоцитарной активности макрофагов, что в свою очередь обеспечивает защитный эффект для клеток *Candida*, предотвращая их поглощение фагоцитами, тем самым давая им возможность выживать при незавершенном фагоцитозе. Снижение концентрации INF- γ в ЗДЖ угнетает действие высокоактивной «индуцибельной» синтазы оксида азота макрофагов, что, возможно, способствует сохранению жизнеспособности грибковой клетки на фоне рассогласования провоспалительного иммунного ответа при хроническом пародонтите.

В своих работах авторы сообщают о высокой эффективности применения таблетированных форм бактериальных препаратов (имудон, ацилакт, бифидумбактерин, лактобактерин) при лечении хронического пародонтита. По данным литературы, лечебный эффект «Бифидумбактерина форте» связан с антагонистическим действием живых бифидобактерий на широкий спектр условных и условно-патогенных микроорганизмов, в том числе таких, как дрожжеподобные грибы рода *Candida* за счет выработки ими органических жирных кислот, перекиси водорода и молочной кислоты, которая накапливается при сбраживании молочного сахара [2].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Орехова Л.Ю., Косова Е.В., Петров А.А., Косов С.А. Изменение микроциркуляции тканей пародонта у лиц молодого возраста под влиянием табакокурения. *Пародонтология*. 2018;23(1):15-19. <https://doi.org/10.25636/PM.P1.2018.1.3>.
- Орехова Л.Ю., Лобода Е.С., Яманидзе Н.Я., Галеева А.Р. Применение гиалуроновой кислоты в комплексном лечении заболеваний пародонта. *Пародонтология*. 2018;24(3):25-32. <https://doi.org/10.25636/PM.P1.2018.3.4>.
- Цепов Л.М., Николаев А.И., Петрова Е.В., Нестерова М.М. Патогенетическое обоснование клинического применения медикаментов в комплексной терапии при воспалительных заболеваниях пародонта. *Пародонтология*. 2018;2:4-9. <https://doi.org/10.25636/PM.P1.2018.2.1>.
- Ковалевский А.М., Ушакова А.В., Ковалевский В.А., Прожерина Е.Ю. Бактериальная биопленка пародонтальных карманов: переосмысление опыта пародонтологии. *Пародонтология* 2018;23(2):15-21. <https://doi.org/10.25636/PM.P1.2018.2.3>.
- Булгакова А.И., Васильева Н.А., Имельбаева Э.А., Хайбуллина Э.М. Клинико-иммунологическая характеристика локального иммунитета у больных с хроническим катаральным гингивитом. *Пародонтология*. 2018;23(2):29-35. <https://doi.org/10.25636/PM.P1.2018.2.5>.

REFERENCES

- Orekhova, L.Yu., Kosova, E.V., Petrov, A.A., Kosov, S.A. Change of microcirculation of periodontal tissues in young people under the influence of smoking. *Parodontologiya*. 2018;23(1):15-19. (In Russ.). <https://doi.org/10.25636/PM.P1.2018.1.3>.
- Orekhova, L.Yu., Loboda, E.S., Yamanidze, N.Ya., Galeeva, A.R. The use of hyaluronic acid in the complex treatment of periodontal diseases. *Parodontologiya*. 2018;24(3):25-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.25636/PM.P1.2018.3.4>.

Применяя в комплексном лечении больных с ХГПССТ и ХГКГ пробиотик «Бифидумбактерин форте», мы установили определенные тенденции в изменении клинического, микробиологического и иммунологического статуса у пациентов обеих групп. Эффективность лечения по усовершенствованной методике определяли по следующим критериям: нормализация клинического состояния тканей пародонта, улучшение субъективных ощущений пациентов, уменьшение до физиологических значений концентрации условно-патогенных микроорганизмов — дрожжеподобных грибов рода *Candida* и бактериальной микрофлоры, нормализация показателей местного иммунитета полости рта (провоспалительных — INF- γ , TNF- α , IL-8 и противовоспалительных — IL-4 — цитокинов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование пробиотика «Бифидумбактерин форте» в комплексе терапевтических мероприятий у больных с ХГПССТ и ХГКГ позволяет достоверно уменьшить степень обсемененности пародонтальных карманов колониями грибково-бактериальных ассоциаций (*C. tropicalis* и *Str. oralis*) в четыре раза ($p < 0,01$) за счет антагонистического действия препарата в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и нормализовать цитокиновый профиль в содержимом ПК, ЗДЖ и сосочковой крови, без последующей тенденции к возврату исходного уровня показателей про- (INF- γ , TNF- α , IL-8) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов в течение одного года и более, в отличие от традиционных методов терапии.

- Stadler, A.F., Angst, P.D.M., Arce, R.M., Gomes, S.C., Oppermann, R.V., Susin, C. Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: A meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2016; 43: 727-745. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12557>.
- Baeza M., Garrido M., Hernandez-Rios P., Dezereda A., Garcia-Sesnich J., Strauss F., Aitken J.P., Lesaffre E., Vanbelle S. et al. Diagnostic accuracy for apical and chronic periodontitis biomarkers in gingival crevicular fluid an exploratory study. *J.Clin.Periodontol*. 2016;43:34-45. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12479>.
- Мирсаева Ф.З., Закирьянов М.М., Ханов Т.В., Губайдуллин Р.Н. Состояние иммунитета при хроническом генерализованном пародонтите у больных сирингомиелией. *Пародонтология* 2018;24(3):44-47. <https://doi.org/10.25636/PM.P1.2018.3.7>.
- Захаренко С.М. Пробиотики: концепция новая или старая? *Медицинский совет*. 2018;14:56-60. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-14-56-60>.
- Мирсаева Ф.З., Ханов Т.В., Кузнецова Т.Н. Чувствительность пародонтопатогенной микрофлоры и грибов рода *Candida* к двухкомпонентному пробиотику. *Пародонтология*. 2019;24(4):323-327. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-4-323-327>.

- Tsepov, L.M., Nikolaev, A.I., Petrova, E.V., Nesterova, M.M. Pathogenetic rationale for the clinical use of drugs in the treatment of inflammatory periodontal diseases. *Parodontologiya*. 2018;2:4-9. (In Russ.). <https://doi.org/10.25636/PM.P1.2018.2.1>.
- Kovalevsky, A.M., Ushakova, A.V., Kovalevsky, V.A., Progerina, E.Yu. Bacterial biofilm of periodontal pockets: rethinking the experience of periodontology. *Parodontologiya*. 2018;23(2):15-21. (In Russ.). <https://doi.org/10.25636/PM.P1.2018.2.3>.

5. Bulgakova, A.I., Vasilyeva, N.A., Imelbaeva, E.A., Khaibullina, E.M. Clinical and immunological characteristics of local immunity in patients with chronic catarrhal gingivitis. *Parodontologiya*. 2018;23(2):29-35. (In Russ.). <https://doi.org/10.25636/PMP.1.2018.2.5>.

6. Stadler, A.F., Angst, P.D.M., Arce, R.M., Gomes, S.C., Oppermann, R.V., Susin, C. Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: A meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2016; 43: 727-745. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12557>.

7. Baeza M., Garrido M., Hernandez-Rios P., Dezereda A., Garcia-Sesnich J., Strauss F., Aitken J.P., Lesaffre E., Vanbelle S. et al. Diagnostic accuracy for apical and chronic periodontitis biomarkers in gingival crevicular fluid an exploratory study. *J.Clin.Periodontal*. 2016;43:34-45. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12479>.

8. Mirsaeva, F.Z., Zakiryanov, M.M., Khanov, T.V., Gubaidullin, R.N. Immunity in chronic generalized periodontitis in

patients with syringomyelia. *Parodontologiya*. 2018;24(3):44-47. (In Russ.). <https://doi.org/10.25636/PMP.1.2018.3.7>.

9. Zakharenko, S.M. Probiotics: a new or an old concept? *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2018;14:56-60. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-14-56-60>.

10. Mirsaeva, F.Z., Khanov, T.V., Kuznetsova, T.N. Sensitivity of periodontal-pathological microflora and *Candida* fungi to dual probiotic. *Parodontologiya*. 2019;24(4):323-327. (In Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-4-323-327>.

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 04.06.2020

Поступила после рецензирования / Revised 03.07.2020

Принята к публикации / Accepted 12.10.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Овчаренко Евгения Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры стоматологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

ovcharenkoes@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0132-2517>

Овчаренко, Evgeniya S., PhD, Associate Professor of the Department of Dentistry of the Faculty of Advanced Training and Professional Skills Upgrading of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russian Federation

Еричев Валерий Васильевич, к.м.н., профессор, заведующий кафедрой стоматологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

stomatologia.fpk@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3226-4361>

Erichev, Valeriy V., PhD, Professor, Head of the Department of Dentistry of the Faculty of Advanced Training and Professional Skills Upgrading, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russian Federation

Рисованный Сергей Исаакович, д.м.н., профессор кафедры стоматологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

kls.kuban@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-5431>

Risovannij, Sergey I., PhD, MD, DSc, Professor of the Department of Dentistry of the Faculty of Advanced Training and

Professional Skills Upgrading, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russian Federation

Аксенова Татьяна Викторовна, к.м.н., доцент кафедры стоматологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

tangelinax@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2921-2982>

Aksenova, Tatyana V., PhD, Associate Professor of the Department of Dentistry of the Faculty of Advanced Training and Professional Skills Upgrading, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russian Federation

Мелехов Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, главный врач ООО Стоматология «Метростом», Краснодар, Российская Федерация

melikhov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0987-9800>

Melekhov, Sergey V., Phd, MD, DSc, Professor, the chief doctor of ООО "Metrostom", Krasnodar, Russian Federation

Багдасарян Нина Петросовна, аспирант кафедры стоматологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

ninabagdasaryan919@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3427-5411>

Bagdasaryan, Nina P., postgraduate student of the Department of Dentistry of the Faculty of Advanced Training and Professional Skills Upgrading, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russian Federation

Признак стороны в состоянии зубов и пародонта у жителей большого города, обнаруженный в процессе эпидемиологического обследования, по данным осмотра и инструментального исследования

Щипский А.В.¹, Шакирова Р.Р.², Лекомцева Ю.В.²

¹Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

²Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Российская Федерация

Резюме

Актуальность. Эффективные программы профилактики не могут быть сформированы без изучения вопроса с помощью эпидемиологического обследования населения. Цель исследования – повышение эффективности профилактики стоматологических заболеваний с учетом информации, полученной в ходе эпидемиологического обследования жителей города Ижевска.

Материалы и методы. Провели осмотр и инструментальное исследование зубов и пародонта у 107 жителей по критериям ВОЗ в репрезентативных возрастных категориях: n = 57 (63,3%) в категории от 35 до 44 лет; n = 50 (46,7%) – от 65 до 88 лет; n = 83 (77,6%) женщин (54,9 ± 1,9 лет); n = 24 (22,4%) мужчин (53,7 ± 3,7 лет). Исследование носило рандомизированный и добровольный характер, выводы основаны на результатах статистической обработки.

Результаты. При осмотре обнаружили большую часть интактных зубов с левой стороны (n = 617; 51,0%) челюстей. Гипотеза, что с правой стороны челюстей должны преобладать гигиенически обусловленные заболевания зубов и десен, нашла подтверждение в процессе дальнейшего обследования. С правой стороны челюстей чаще встречались: кариозные зубы (n = 91; 53,2%), вторичное отсутствие зубов (n = 482; 53,2%), кровоточивость десен (n = 166; 51,9%), патологические зубодесневые карманы (n = 178; 59,5%). По совокупности наблюдений (n = 49) приоритет правой стороны (n = 31; 62,0%) был обнаружен достоверно чаще (p < 0,01).

Заключение. Обнаруженный признак стороны не случаен. Он обусловлен различной эффективностью индивидуальной гигиены. Большинство людей являются правшами, что требует от правой руки с правой стороны челюсти более сложных движений. Без осознанного контроля постоянные погрешности гигиены постепенно превращаются в дополнительный кариесогенный и пародонтопатогенный фактор. Авторы считают, что информирование правшей (или левшей по аналогии) о необходимости контроля за движением руки поможет снивелировать качество гигиены с обеих сторон челюстей и снизит распространенность заболеваний зубов и пародонта.

Ключевые слова: профилактика заболеваний зубов и пародонта, праворукие пациенты, леворукие пациенты

Для цитирования: Щипский А.В., Шакирова Р.Р., Лекомцева Ю.В. Признак стороны в состоянии зубов и пародонта у жителей большого города, обнаруженный в процессе эпидемиологического обследования по данным осмотра и инструментального исследования. Пародонтология.2020;25(4):331-336. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-331-336>.

A side property in the teeth and periodontium condition in big city residents discovered during epidemiological study according to visual and instrumental examination

A.V. Shchipskiy¹, R.R. Shakirova², U.V. Lekomtseva²

¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

²Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

Abstract

Relevance. Effective preventive programs cannot be developed without studying the issue using population epidemiological survey. Purpose – improving efficiency of dental diseases prevention basing on the information obtained during an epidemiological survey of Izhevsk citizens.

Materials and methods. Visual and instrumental examination of teeth and periodontium was performed in 107 residents according to WHO criteria in representative age categories: n = 57 (63.3%) in the category from 35 to 44 years old; n = 50 (46.7%) - from 65 to 88 years; n = 83 (77.6%) women (54.9 ± 1.9 years); n = 24 (22.4%) men (53.7 ± 3.7 years). The study was random and voluntary, the conclusions are based on the results of statistical analysis.

Results. Examination revealed that most of the intact teeth were located on the left side (n = 617; 51.0%) of the jaws. Examination confirmed the hypothesis that on the opposite side hygienically caused diseases of the teeth and gums should prevail. On the right side of the jaw carious teeth (n = 91; 53.2%), secondary absence of teeth (n = 482; 53.2%), bleeding gums (n = 166; 51.9%), pathological gingival pockets (n = 178; 59.5%) were more common. The observations complex (n = 49) showed significantly more often (p < 0.01) priority of the right side (n = 31; 62.0%).

Conclusion. The detected side property is not accidental. It occurs due to the varying effectiveness of individual hygiene. Most people are right-handed and the right side of their jaw requires more complex movements from their right hand. Permanent hygiene defects slowly turn into an additional cariogenic and periodonto pathogenic factor. The authors believe that informing right-handed (or left-handed by analogy) people about the need to control movements of their hand will help to balance the quality of hygiene on both sides of the jaws and make the teeth and periodontium diseases more rare.

Key words: prevention of diseases of the teeth and periodontal, prevention of diseases of the teeth and periodontal, right-handed patients, left-handed patients

For citation: Shchipskiy, A.V., Shakirova, R.R., Lekomtseva, Yu.V. A side property in the teeth and periodontium condition in big city residents discovered during epidemiological study according to visual and instrumental examination. *Parodontologiya*.2020;25(4):331-336. (in Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-331-336>.

ВВЕДЕНИЕ

По поводу профилактики основных стоматологических заболеваний сложно добавить что-либо существенное. Информация от авторитетных ученых представлена в научных журналах, изложена в учебниках, руководствах [1-6], доступна потенциальным пациентам в брошюрах и буклетах [7]. Интернет и популярные издания знакомят читателей с методиками чистки зубов, рекламируют зубные пасты, щетки, флоссы, ершики и ирригаторы. Средства гигиены полости рта можно заказать онлайн или найти на полках супермаркетов. Найти человека, который совсем не чистит зубы, сейчас практически невозможно. Однако почему-то получается результат, далекий от ожидаемого, эпидемиологические исследования продолжают фиксировать высокий уровень распространенности гигиенически обусловленных заболеваний зубов и пародонта среди населения. Очевидно, что без дополнительных усилий ситуацию не изменить. Санитарно-просветительная работа среди населения должна быть более энергичной, профессиональная гигиена – регулярной и профессиональной в полном смысле этого слова [1, 4, 8]. Может показаться необычным, но нам, хирургам, хочется, чтобы пациентов с тяжелыми формами пародонтита становилось все меньше [9]. Наши научные исследования согласуются с тенденцией [10, 11] и посвящены поиску возможностей по перераспределению ответственности за сохранение стоматологического здоровья населения из зоны хирургического приема в зону профилактических мероприятий [12]. В данной статье представлены некоторые неожиданные для нас наблюдения, которые подчинены данной цели и могут быть использованы при формировании профессиональных программ в стоматологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Респондентам, которые прошли предварительное анкетирование, уже в качестве пациентов на базе Республиканской стоматологической поликлиники и Городской поликлиники №1 Министерства здравоохранения Удмуртской Республики провели осмотр и инструментальное исследование стоматологического статуса по унифицированным критериям ВОЗ [6] в репрезентативных возрастных категориях: от 35 до 44 лет и от 65 и старше. Таким образом обследовали 107 респондентов, 57 респондентов (63,3%) – в категории от 35 до 44 лет, 50 респондентов (46,7%) – в категории от 65 до 88 лет, 83 респондента (77,6%) были женщинами, средний возраст которых составил $54,9 \pm 1,9$ лет, 24 респондента (22,4%) были мужчинами ($53,7 \pm 3,7$ лет). Из 107 опрошенных респондентов, 103 респондента (96,3%) отметили наличие среднеспециального (профессионального) и высшего образования. Участие в исследовании было информированным и добровольным. Данные о состоянии стоматологического статуса были использованы для статистического анализа, персональный характер информации не нарушался. Для максимальной объективности статистический анализ нарушений прове-

ли на интегральном материале, исследуя их в конечном итоге как будто бы у одного пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При осмотре у 107 пациентов в области верхней челюсти обнаружили 459 интактных зубов (рис. 1а), в области нижней челюсти – 750 интактных зубов (рис. 1б). При проведении анализа интактных зубов обратили внимание на интересную тенденцию. Интактные зубы преобладали с левой стороны челюстей (табл. 1.1а; табл. 1.1б). Данный факт позволил предположить, что при исследовании других признаков, связанных с гигиеническим фактором, с правой стороны челюстей будем наблюдать противоположную по клиническому смыслу картину. В процессе изучения заболеваний зубов и десен данное предположение полностью подтвердилось. Обнаруженная тенденция показала, что гигиенически обусловленные стоматологические заболевания имеют признак стороны. При осмотре 107 пациентов обнаружили в области верхней ($n = 91$) (рис. 2а) и нижней ($n = 80$) (рис. 2б) челюстей 171 зуб, пораженный кариесом. В противовес интактным зубам, которые чаще встречались с левой стороны челюстей (табл. 1.1а; табл. 1.1б), кариозные зубы чаще встречались с правой стороны верхней (табл. 1.2а) и нижней челюстей (табл. 1.2б). Далее, у 107 пациентов обнаружили 1056 зубов с наличием пломб коронковой части, 664 из которых находились в области верхней челюсти (рис. 3а), 392 – в области нижней челюсти (рис. 3б). Кариес зубов и пломбирование зубов являются сопряженными показателями. Но субъективный фактор внес свои коррективы. Больше количество пломбированных зубов с правой стороны челюстей обнаружили только при обследовании моляров, причем как в области верхней (табл. 1.3а), так и в области нижней челюстей (табл. 1.3б). Результаты сравнительного анализа сторон челюстей, обнаруженные при обследовании других зубов, по нашему мнению, не следует воспринимать в качестве нарушения обсуждаемой тенденции. Ведь возникновение кариеса происходило помимо воли потенциального пациента, а лечение кариеса явилось результатом волевого решения потенциального пациента.

При осмотре у пациентов ($n = 107$) в области верхней челюсти ($n = 450$) (рис. 4а) и в области нижней челюсти ($n = 456$) (рис. 4б) обнаружили 906 удаленных зубов. Показатели вторичного отсутствия зубов с правой стороны челюстей, при некоторой девиации результатов, были большими по сравнению с левой стороной челюстей (табл. 1.4а; табл. 1.4б). Удаление зубов, также, как и пломбирование зубов, хотя и зависит от осознанного решения пациента, зачастую принимает вынужденный характер. Отсюда и большее количество удаленных зубов с правой стороны.

При зондировании десен у 107 пациентов обнаружили кровоточивость в области 320 зубов, в области 198 зубов верхней челюсти (рис. 5а) и 122 зубов нижней челюсти (рис. 5б). Результаты сравнительного анализа, представленные в таблице (1.5а и 1.5б), подтвердили приоритетное возникновение кровоточивости десен с

Таблица 1. Сравнительный анализ встречаемости признака в области зубов правой и левой сторон челюстей
 Table 1. Comparative analysis of sign incidence on the right and left sides of the jaws

Признак в области определенных зубов Signs in specific tooth sites	Правая сторона Right side		Левая сторона Left side		Приоритет Priority
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	
1а. Интактные зубы верхней челюсти (n = 459) 1a. Healthy upper teeth (n = 459)	220	47,9	239	52,1	Левой стороны / Left side
- зубы мудрости / wisdom teeth	10	2,1	28	3,3	Левой стороны / Left side
- моляры / molars	24	5,2	30	6,5	Левой стороны / Left side
- премоляры / premolars	45	9,8	49	10,7	Левой стороны / Left side
- фронтальные зубы / anterior teeth	141	30,7	145	31,6	Левой стороны / Left side
1б. Интактные зубы нижней челюсти (n = 750) 1b. Healthy lower teeth (n = 750)	372	49,6	378	50,4	Левой стороны / Left side
- зубы мудрости / wisdom teeth	11	1,5	11	1,5	Одинаковый / Equal
- моляры / molars	12	1,6	17	2,3	Левой стороны / Left side
- премоляры / premolars	95	12,7	97	12,9	Левой стороны / Left side
- фронтальные зубы / anterior teeth	254	33,9	253	33,7	Правой стороны / Right side
2а. Кариозные зубы верхней челюсти (n = 91) 2a. Decayed upper teeth (n = 91)	48	52,7	43	47,3	Правой стороны / Right side
- зубы мудрости / wisdom teeth	5	5,5	10	11,0	Левой стороны / Left side
- моляры / molars	11	12,1	9	9,9	Правой стороны / Right side
- премоляры / premolars	16	17,6	14	15,4	Правой стороны / Right side
- фронтальные зубы / anterior teeth	16	17,6	10	11,0	Правой стороны / Right side
2б. Кариозные зубы нижней челюсти (n = 80) 2b. Decayed lower teeth (n = 80)	43	53,7	37	46,2	Правой стороны / Right side
- зубы мудрости / wisdom teeth	12	15,0	7	8,7	Правой стороны / Right side
- моляры / molars	17	21,2	14	17,5	Правой стороны / Right side
- премоляры / premolars	7	8,7	11	13,7	Левой стороны / Left side
- фронтальные зубы / anterior teeth	7	8,7	5	6,2	Правой стороны / Right side
3а. Пломбированные зубы верхней челюсти (n = 664) 3a. Filled upper teeth (n = 664)	291	43,8	373	56,2	Левой стороны / Left side
- зубы мудрости / wisdom teeth	16	2,4	46	6,9	Левой стороны / Left side
- моляры / molars	107	16,1	98	14,7	Правой стороны / Right side
- премоляры / premolars	61	9,2	76	11,4	Левой стороны / Left side
- фронтальные зубы / anterior teeth	104	15,7	111	16,7	Левой стороны / Left side
3б. Пломбированные зубы нижней челюсти (n = 392) 3b. Filled lower teeth (n = 392)	196	50,0	196	50,0	Одинаковый / Equal
- зубы мудрости / wisdom teeth	23	5,7	28	7,1	Левой стороны / Left side
- моляры / molars	85	21,7	80	20,4	Правой стороны / Right side
- премоляры / premolars	60	15,3	56	14,4	Правой стороны / Right side
- фронтальные зубы / anterior teeth	28	7,1	32	8,2	Левой стороны / Left side
4а. Удаленные зубы верхней челюсти (n = 456) 4a. Extracted upper teeth (n = 456)	252	55,3	204	44,7	Правой стороны / Right side
- зубы мудрости / wisdom teeth	68	14,9	28	6,1	Правой стороны / Right side
- моляры / molars	64	14,0	69	15,1	Левой стороны / Left side
- премоляры / premolars	75	16,4	69	15,1	Правой стороны / Right side
- фронтальные зубы / anterior teeth	45	9,9	49	10,7	Левой стороны / Left side
4б. Удаленные зубы нижней челюсти (n = 450) 4b. Extracted lower teeth (n = 450)	230	51,1	220	48,9	Правой стороны / Right side
- зубы мудрости / wisdom teeth	56	12,4	59	13,1	Левой стороны / Left side
- моляры / molars	98	21,8	93	20,7	Правой стороны / Right side
- премоляры / premolars	46	10,2	41	9,1	Правой стороны / Right side
- фронтальные зубы / anterior teeth	29	6,4	27	6,0	Правой стороны / Right side

Таблица 1. Продолжение / Table 1. Continuation

Признак в области определенных зубов Signs in specific tooth sites	Правая сторона Right side		Левая сторона Left side		Приоритет Priority
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	
5а. Кровоточивость десен в области зубов верхней челюсти (n = 198) 5a. Upper teeth with gingival bleeding (n = 198)	101	51,0	97	49,0	Правой стороны / Right side
- зубы мудрости / wisdom teeth	6	3,0	4	2,0	Правой стороны / Right side
- моляры / molars	53	26,8	38	19,2	Правой стороны / Right side
- премоляры / premolars	31	15,6	33	16,7	Левой стороны / Left side
- фронтальные зубы / anterior teeth	11	5,5	22	11,1	Левой стороны / Left side
5б. Кровоточивость десен в области зубов нижней челюсти (n = 122) 5b. Lower teeth with gingival bleeding (n = 122)	65	53,3	57	46,7	Правой стороны / Right side
- зубы мудрости / wisdom teeth	7	5,7	4	3,3	Правой стороны / Right side
- моляры / molars	27	22,1	14	11,5	Правой стороны / Right side
- премоляры / premolars	11	9,0	22	18,0	Левой стороны / Left side
- фронтальные зубы / anterior teeth	20	16,4	17	13,9	Правой стороны / Right side
6а. Патологические карманы в области зубов верхней челюсти (n = 144) 6a. Pathological periodontal pockets in upper tooth sites (n = 144)	78	54,2	66	45,8	Правой стороны / Right side
- зубы мудрости / wisdom teeth	2	1,4	2	1,4	Одинаковый / Equal
- моляры / molars	31	21,5	17	11,8	Правой стороны / Right side
- премоляры / premolars	23	16,0	24	16,7	Левой стороны / Left side
- фронтальные зубы / anterior teeth	22	15,3	23	16,0	Левой стороны / Left side
6б. Патологические карманы в области зубов нижней челюсти (n = 155) 6b. Pathological periodontal pockets in lower tooth sites (n = 155)	100	64,5	55	35,5	Правой стороны / Right side
- зубы мудрости / wisdom teeth	27	17,4	2	1,3	Правой стороны / Right side
- моляры / molars	29	18,7	12	7,7	Правой стороны / Right side
- премоляры / premolars	8	5,2	16	10,3	Левой стороны / Left side
- фронтальные зубы / anterior teeth	36	23,2	25	16,1	Правой стороны / Right side

правой стороны челюстей. Это вполне объяснимо, так как гингивит и кариес зубов имеют общий гигиенически обусловленный механизм развития. Помимо кровоточивости при зондировании десен (n = 107) обнаружили патологические карманы в области 144 зубов верхней челюсти (рис. 6а) и 155 зубов нижней челюсти (рис. 6б), всего в области 299 зубов. Результаты сравнительного анализа, представленные в таблице (1.6а и 1.6б), при некоторой девиации результатов, подтвердили обнаруженную ранее тенденцию о встречаемости гигиенически обусловленных признаков с правой стороны челюстей. По совокупности наблюдений приоритет правой стороны (n = 31; 62,0%) был обнаружен достоверно чаще (p < 0,01) по сравнению с левой стороной челюстей (n = 18; 38,0%).

Качественные и количественные характеристики состояния зубов и десен в полной степени проиллюстрированы в рисунках 1-6 и детализированы в таблице 1. Ввиду отсутствия оригинальной информации, помимо признака стороны, анализ по другим критериям в данной статье не представлен. Очевидно, что обследованные пациенты нуждались в комплексном стоматологическом лечении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты стоматологического обследования жителей города Ижевска позволили обнаружить закономерность в виде более частой встречаемости заболеваний зубов и десен с правой стороны челюстей. Известно, что данные заболевания являются гигиенически обусловленными, поэтому приоритет правой стороны можно объяснить только различной эффективностью индивидуальной гигиены. Можно сказать, что при равных обстоятельствах эффективность индивидуальной гигиены с правой стороны челюстей ниже по сравнению с левой стороной челюстей. И причина такого различия, по нашему мнению, в разной дееспособности руки человека. Большинство людей являются правшами, меньшая часть – левшами, и совсем незначительная часть – амбидекстрами [12]. Уникальный рычаг человеческой руки обладает необходимой подвижностью. Для достижения такого результата при чистке зубов справа требуются более сложные движения не только правой руки в целом, но кисти правой руки. Они возможны, но должны у правшей постоянно находиться под дополнительным контролем. Иначе постоянные погрешности при проведении индивидуальной гигиены с

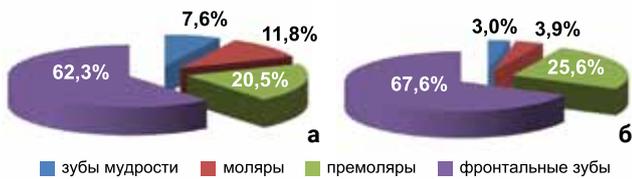


Рис. 1. Соотношение между функциональными группами интактных зубов в области верхней (а) и нижней (б) челюстей

Fig. 1. The relationship between the functional groups of intact teeth in the region of the upper (a) and lower (b) jaws



Рис. 3. Соотношение между функциональными группами зубов в области верхней (а) и нижней (б) челюстей с наличием пломбы коронковой части зуба

Fig. 3. The relationship between the functional groups of teeth in the upper (a) and lower (b) jaws with a filling of the crown of the tooth

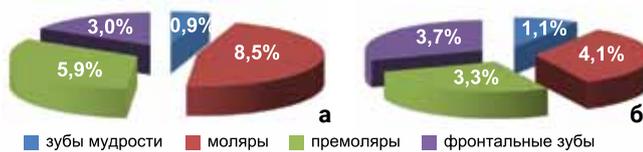


Рис. 5. Соотношение по наличию кровоточивости десен, обнаруженной при зондировании в области разных функциональных групп зубов верхней (а) и нижней (б) челюстей

Fig. 5. The ratio of the presence of bleeding gums, detected by probing in the area of different functional groups of teeth of the upper (a) and lower (b) jaws

правой стороны челюстей постепенно превращаются у правшей в дополнительный кариесогенный и пародонтопатогенный фактор. С пожеланиями чистить зубы попеременно правой и левой руками, то есть развивать функциональную амбидекстрию, вряд ли можно согласиться. От этого результаты гигиены у правшей, которые пытаются чистить зубы левой рукой, могут быть еще хуже. Профи-

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Боровский Е.В. Терапевтическая стоматология: учебник. М.: Медицинское информационное агентство; 2004. 840 с. Режим доступа: https://www.studmed.ru/kuzmina-em-profilaktika-stomatologicheskikh-zabolevaniy-uchebnoe-posobie_4f70668088f.html.
- Кузьмина Э.М., Янушевич О.О. Профилактическая стоматология: учебник. М.: Практическая медицина; 2016. 544 с. Режим доступа: https://www.studmed.ru/kuzmina-em-profilaktika-stomatologicheskikh-zabolevaniy-uchebnoe-posobie_4f70668088f.html.
- Николаев А.И., Цепов Л.М., Макеева И.М., Ведяева А.П. Профессиональная и индивидуальная гигиена полости рта у взрослых. М.: МедПресс-информ; 2018. 192 с. Режим доступа: <https://static-eu.insales.ru/files/1/1230/4703438/original/e362a8a1bed3f4962fbb451316d81f73.pdf>.
- Орехова Л.Ю., Александрова А. А., Сирина Э.С., Мусаева Р.С., Посохова Э.В. Пародонтологический статус и эффективность комплекса индивидуальной гигиены полости рта в профилактике воспалительных заболеваний пародонта у беременных женщин с сахарным

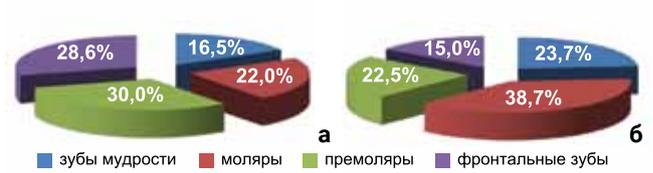


Рис. 2. Соотношение между функциональными группами зубов в области верхней (а) и нижней (б) челюстей, пораженных кариесом

Fig. 2. The relationship between the functional groups of teeth in the region of the upper (a) and lower (b) jaws affected by caries

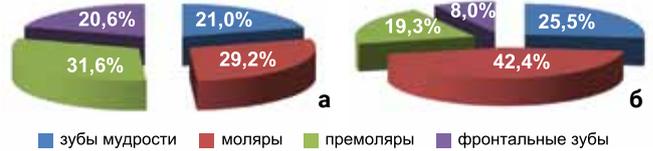


Рис. 4. Соотношение между функциональными группами зубов в области верхней (а) и нижней (б) челюстей, удаленных в связи с осложнениями кариеса и заболеваний десен

Fig. 4. The relationship between the functional groups of teeth in the region of the upper (a) and lower (b) jaws, removed due to complications of caries

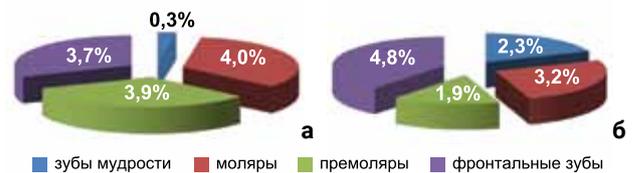


Рис. 6. Соотношение по наличию патологических карманов, обнаруженных при зондировании в области разных функциональных групп зубов верхней (а) и нижней (б) челюстей

Fig. 6. The ratio of the presence of pathological pockets detected by probing in the region of different functional groups of teeth of the upper (a) and lower (b) jaws

лактически значимая амбидекстрия возможна без смены рабочей руки, главное – проинформировать пациента правшу или пациента левшу о необходимости самоконтроля. Полученную информацию следует использовать при проведении санитарно-просветительной работы среди населения и формировании методики рациональной гигиены у первичного пациента.

диабетом. Пародонтология. 2015;4(77):33-39. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25615432>.

5. Улитовский С.Б., Алексеева Е.С., Васянина А.А., Григорьев В.А. Роль средств гигиены при лечении заболеваний пародонта. Пародонтология. 2015;1(74):37-43. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23413722>.

6. Федоров Ю. А. Гигиена полости рта. 2-е изд. Ленинград: Медицина; 1987. 64 с. Режим доступа: <https://books.academic.ru/book.nsf/62139429/%D0%93%D0%B8%D0%B3%D0%B8%D0%B5%D0%BD%D0%B0+%D0%BF%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8+%D1%80%D1%82%D0%B0>.

7. Цимбалитов А.В., Шторина Г.Б., Михайлова Е.С. Инструментальное обеспечение профессиональной гигиены полости рта. СПб.: Институт стоматологии; 2003. 80 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000972414>.

8. Щипский А.В. Комплексное лечение и реабилитация пациентов с генерализованным пародонтитом тяжелой степени тяжести. Пародонтология. 2014;1(70):35-43. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21479353>.

9. Цепов Л.М., Николаев А.И., Наконечный Д.А., Нестерова М.М. Консервативные методы в профилактике и комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы). *Пародонтология*. 2015;1(74):7-9. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23413716>.

10. Цепов Л.М., Николаев А.И., Наконечный Д.А., Нестерова М.М. Современные подходы к лечению воспалительных генерализованных заболеваний пародонта (обзор литературы). *Пародонтология*. 2015;2(75):3-9. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23498796>.

REFERENCES

1. Borovskiy, E.V. *Therapeutic Dentistry: a textbook*. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2004. 840 p. (In Russ.). Available at: https://www.studmed.ru/borovskiyev-red-terapevticheskaya-stomatologiya_ff22dd2e187.html.

2. Kuzmina, E.M., Yanushevich, O.O. *Preventive dentistry: a textbook*. Moscow: Prakticheskaya medicina; 2016. 544 p. (In Russ.). Available at: https://www.studmed.ru/kuzmina-em-profilaktika-stomatologicheskikh-zabolevaniy-uchebnoe-posobie_4f70668088f.html.

3. Nikolaev, A.I., Tsepov, L.M., Makeeva, I.M., Vedyayeva, A.P. Professional and individual oral hygiene in adults. Moscow: MedPress-inform; 2018. 192 p. (In Russ.). Available at: <https://static-eu.insales.ru/files/1/1230/4703438/original/e362a8a1bed3f4962fbb451316d81f73.pdf/>.

4. Orekhova, L.Yu., Alexandrova, A.A., Silina, E.S., Musaeva, R.S., Posokhova, E.V. Periodontal status and effectiveness of the complex of individual hygiene of the oral cavity in the prevention of inflammatory periodontal diseases in pregnant women with diabetes. *Parodontologiya*. 2015;4(77):33-39. (In Russ.). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25615432>.

5. Ulitovskiy, S.B., Alekseeva, E.S., Vasyanina, A.A., Grigoriev, V.A. The role of hygiene products in the treatment of periodontal disease. *Parodontologiya*. 2015;1(74):37-43. (In Russ.). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23413722>.

6. Fedorov, Yu.A. *Oral Hygiene*. 2nd ed. Leningrad: medicina; 1987. 64 p. (In Russ.). Available at: <https://books.academic.ru/book.nsf/62139429/%D0%93%D0%B8%D0%B3%D0%B8%D0%B5%D0%BD%D0%B0+%D0%BF%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8+%D1%80%D1%82%D0%B0>.

7. Tsimbalistov, A.V., Shtorina, G.B., Mikhailova, E.S. Instrumental support professional oral hygiene. St. Petersburg: Institut stomatologii; 2003. 80 p. (In Russ.). Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000972414>.

11. Щипский А.В., Лекомцева Ю.В., Титова И.В. Репаративная регенерация костной ткани челюстей в инфицированных и асептических условиях. *Пародонтология*. 2014;4(73):31-36. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22872758>.

12. Чуприков А.П., Мишиев В.Д. Латеральность населения СССР в конце 70-х и начале 80-х годов. К истории латеральной нейропсихологии и нейропсихиатрии. Донецк: Издатель Заславский А.Ю.; 2010. 192 с. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/book-shop/book-13599.html>.

8. Shchipkiy, A.V. Comprehensive treatment and rehabilitation of patients with severe generalized periodontitis. *Parodontologiya*. 2014;1(70):35-43. (In Russ.). Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21479353>.

9. Tsepov, L.M., Nikolaev, A.I., Nakonechny, D.A., Nesterova, M.M. Conservative methods in the prevention and complex treatment of inflammatory periodontal diseases (literature review). *Parodontologiya*. 2015;1(74):7-9. (In Russ.). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23413716>.

10. Tsepov, L.M., Nikolaev, A.I., Nakonechny, D.A., Nesterova, M.M. Modern approaches to the treatment of inflammatory generalized periodontal diseases (literature review). *Parodontologiya*. 2015;2(75):3-9. (In Russ.). Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23498796>.

11. Shchipkiy, A.V., Lekomtseva, Yu.V., Titova, I.V. Reparative regeneration of the jaw bone tissue in infected and aseptic conditions. *Parodontologiya*. 2014;4(73):31-36. (In Russ.). Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22872758>.

12. Chuprikov, A.P., Mishiev, V.D. The laterality of the population of the USSR in the late 70s and early 80s. To the history of lateral neuropsychology and neuropsychiatry. Donetsk: Izdatel' A.Yu. Zaslavskij; 2010. 192 p. (In Russ.). Available at: <http://www.mif-ua.com/book-shop/book-13599.html>.

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов /

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 15.01.2020

Поступила после рецензирования / Revised 12.03.2020

Принята к публикации / Accepted 17.06.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Щипский Александр Васильевич, д.м.н., профессор кафедры травматологии челюстно-лицевой области Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

AVShchipkiy@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6318-6653>

Shchipkiy, Aleksandr V., Md, PhD, DSc, Professor of department of Traumatology of Maxillofacial region of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Шакирова Рушания Равильевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой стоматологии детского возраста, ортодонтии, профилактики стоматологических заболеваний Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ижевск, Российская Федерация

Shakirova, Rushaniya R., Md, PhD, DSc, Associate Professor, the head of the Department of children's Stomatology, orthodontics, dental disease prevention of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Izhevsk State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russian Federation

orto-ru@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0667-2073>

Лекомцева Юлия Владимировна, аспирант кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ижевск, Российская Федерация

oves110284@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5976-8327>

Lekomtseva, Yuliya V., Postgraduate student of the Department of surgical stomatology and maxillofacial surgery of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Izhevsk State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russian Federation



DARTA®

Время надёжного оборудования
Разработано и изготовлено в России



Специальная АКЦИЯ*

до конца 2020 года

www.darta.top

Лицензия на производство № ФС.99-04-000358 от 13 сентября 2013 г.



Производство ООО НПО «Корал»,
г. Санкт-Петербург



Стоматологическая установка на базе кресла DARTA®1610 с нижним подводом инструментальных модулей



толщина
стального
листа - 8 мм

регулировка
сиденья по высоте

анатомическая
форма сиденья

ножная педаль управления
(актуально в период
острой эпидемиологической
ситуации)

Закажите любую модель стоматологической установки Darta®.

*Подробности акции уточняйте у Вашего менеджера!



*Цветовое решение мягкой обивки для установки и стула можно выбрать из представленной палитры

тел./факс: (812) 655-50-50
(495) 663-77-26

www.coralspb.ru
vk.com/centr_coral



Гемомикроциркуляция тканей вокруг дентальных имплантатов: клинико-функциональные параллели

Македонова Ю.А., Михальченко Д.В., Дьяченко Д.Ю., Веремеенко С.А.
Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация

Резюме

Актуальность. Психоэмоциональный стресс относят к болезням цивилизаций. При нарушении психофизиологического состояния у человека все ресурсы направлены на компенсирование патологической ситуации. При истощении и выработке адаптационных возможностей возникают различные нарушения микрогемодинамики.

Материалы и методы. В данной статье психоэмоциональный стресс рассматривается как патогенетический фактор развития постпротетических осложнений на стоматологическом приеме. С помощью лазерной доплеровской флоуметрии проведен сравнительный анализ микроциркуляторных изменений в полости рта у больных с воспалительными явлениями околоимплантатной ткани.

Результаты. Предварительно у всех людей выявлено нарушение психофизиологического состояния. Группу контроля составили здоровые люди. Доказано, что в группе сравнения происходит микроциркуляторные сдвиги с развитием артериальной гиперемии. При этом гиперемия выявлена путем соотношения вклада пульсовой и дыхательной флуксуций.

Заключение. Таким образом, можно предположить, что именно психоэмоциональный стресс является первопричинным фактором развития воспалительной реакции в полости рта. Что необходимо учитывать на ортопедическом приеме при составлении плана лечения таких больных.

Ключевые слова: стресс, воспаление, микроциркуляция, патогенез, гиперемия, мукозит, периимплантит, дентальная имплантация

Для цитирования: Македонова Ю.А., Михальченко Д.В., Дьяченко Д.Ю., Веремеенко С.А. Гемомикроциркуляция тканей вокруг дентальных имплантатов: клинико-функциональные параллели. Пародонтология.2020;25(4):338-342. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-338-342>.

Hemomicrocirculation of tissues around dental implants: clinical and functional parallels

Yu.A. Makedonova, D.V. Mikhalchenko, D.Yu. Dyachenko, S.A. Veremeenko
Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Abstract

Relevance. Psychoemotional stress is referred to as a disease of civilizations. When the psychophysiological state of a person is disturbed, all resources are directed to compensating for the pathological situation. With depletion and the development of adaptive capabilities, various disorders of microhemodynamics arise.

Materials and methods. In this article, psychoemotional stress is considered as a pathogenic factor in the development of post-prosthetic complications at a dental appointment. Using laser Doppler flowmetry, a comparative analysis of microcirculatory changes in the oral cavity in patients with inflammation of the peri-implant tissue was carried out.

Results. Previously, all people had a violation of the psychophysiological state. The control group consisted of healthy people. It is proved that in the comparison group microcirculatory changes occur with the development of arterial hyperemia. In this case, hyperemia was revealed by the ratio of the contribution of pulse and respiratory fluxmotions.

Conclusion. Thus, it can be assumed that it is psychoemotional stress that is the primary factor in the development of the inflammatory response in the oral cavity. What should be taken into account at the orthopedic appointment when drawing up a treatment plan for such patients.

Key words: stress, inflammation, microcirculation, pathogenesis, hyperemia, mucositis, peri-implantitis, dental implantation

For citation: Makedonova, Yu.A., Mikhalchenko, D.V., Dyachenko, D.Yu., Veremeenko, S.A. Hemomicrocirculation of tissues around dental implants: clinical and functional parallels. Parodontologiya.2020;25(4):338-342. (in Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-338-342>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время к одной из «болезней цивилизации» относят нарушение психофизиологического состояния, проявляющееся эмоциональным стрессом. Одна категория людей испытывает психоэмоциональный стресс на приеме у врача-стоматолога. Однако современный человек все чаще и чаще находится в постоянной стрессовой ситуации, далеко не связанной с лечением зубов [1].

Следствием чрезмерного психоэмоционального напряжения на фоне снижения компенсаторных возможностей организма может явиться срыв в работе регуляторных механизмов, приводящий к возникновению выраженных вегетативных отклонений, проявляющихся как острыми расстройствами кровообращения (обмороки, гипертонические кризы, приступы стенокардии, коллапсы и др.) [2], так и развитием осложнений, в том числе стоматологических [3].

Решение проблемы эмоционального стресса в стоматологии стало традиционным и сохраняет психофизиологическую и психофармакологическую направленность. При этом основное внимание уделяется выявлению поведенческих нарушений и невротических расстройств у пациентов [4]. Одновременно необходимо учитывать, что если вегетативные реакции достаточно тесно коррелируют с выраженностью эмоционального напряжения человека, то поведенческий компонент в этих реакциях более многообразен. В результате формирование определенного уровня психоэмоционального напряжения у пациентов в процессе стоматологического приема может сопровождаться несоответствием степени внутреннего беспокойства и тревоги их внешним поведенческим проявлениям. В свою очередь наличие скрытых или, наоборот, гипертрофированных реакций может явиться причиной, порождающей неправильный подход стоматологов не только к оценке психоэмоционального напряжения пациента, но и к выбору адекватной тактики его купирования [5]. Сопутствующие вегетативные сдвиги, являющиеся коррелятами психоэмоционального стресса, с учетом индивидуально-типологических характеристик помогут дать комплексную количественную оценку особенностей функционального состояния человека в условиях стоматологического приема на развитие постпротетических осложнений [6]. Это немаловажное направление пока остается вне внимания стоматологов. Неисследованным является ряд теоретических и практических моментов, требующих своего научного разрешения. Так, с позиций системного подхода недостаточно изучены вопросы эффективной организации получения полезного результата системной деятельности при различных воспалительных заболеваниях в полости рта, гомеостатических функциональных систем с учетом их многокомпонентного внутри- и межсистемного взаимодействия, а также типологических особенностей организма человека [7]. Вместе с тем на пути решения именно этих вопросов представляется вероятным выявление новых физиологических фактов, способствующих пониманию многих клинических явлений и осложнений полости рта [8].

В патогенезе развития постпротетических осложнений важное значение играет микроциркуляция полости рта, гипоксические явления, связанные с недостатком кислорода в тканях [9].

На сегодняшний день отсутствует единая концепция о влиянии стресса на реакции микроциркуляции [10], не изучены особенности локального кровотока в полости рта и то, являются ли они первопричинным фактором или следствием воспалительных явлений в полости рта [11].

Таким образом, перспективность указанного направления очевидна, а его приведенные аспекты изучены недостаточно. Все изложенное явилось предпосылкой к проведению настоящего исследования.

Цель исследования – провести анализ функциональной диагностики микроциркуляции полости рта пациентов с психоэмоциональным стрессом на ортопедическом приеме при протезировании зубов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 30 человек с воспалением околоимплантатных тканей после протезирования зубов и 30 человек здоровых людей (группа контроля).

Оценка состояния микроциркуляции крови и анализ микроциркуляторных расстройств проводились с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Данный метод неинвазивно позволяет оценивать состояние и расстройства микроциркуляции крови, тем самым повышает качество диагностики различных заболеваний, в том числе и стоматологических, обнаруживать их в более ранние сроки. С помощью ЛДФ предоставляется возможность создать базу для более глубокого понимания патогенеза возникающих расстройств микроциркуляции, а также осуществлять объективный контроль за проводимыми лечебными мероприятиями и индивидуальным подбором методов и средств фармакотерапии [12].

ЛДФ проводили в кресле врача-стоматолога, в положении сидя с помощью прибора ЛАКК-ОП – лазерного анализатора капиллярного кровотока, серийно изготавливаемого научно-производственным предприятием «ЛАЗМА».

На первом этапе стандартного анализа ЛДФ-граммы определяли статистические средние значения величины перфузии тканей кровью:

M – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции. Характеризует средний поток эритроцитов в единице объема ткани в зондируемом участке в интервале времени регистрации, измеряется в перфузионных единицах (пф. ед);

δ – среднее квадратичное отклонение (СКО) амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения (M). Характеризует величину временной изменчивости микроциркуляции («флакс»). Измеряется в перфузионных единицах;

Kv – интегральный показатель вариации, расчетные параметры которых позволяют проводить общую оценку состояния гемомикроциркуляции: $Kv = \sigma / M \cdot 100\%$.

Колебания вышеперечисленных показателей во времени представляют собой некую случайную функцию, в которой присутствуют разные гармонические составляющие [13]. На втором этапе методом Вейвлет-преобразования можно выявить эти гармонические составляющие, различающиеся по частоте и амплитуде.

С помощью спектрального разложения ЛДФ-граммы на гармонические составляющие предоставляется возможным определить вклад различных ритмических составляющих флаксмоций в ЛДФ-грамме, что важно для понимания патогенетического аспекта развития микроциркуляторных нарушений. На данном этапе обследования принципиальным является вопрос о том, какие осцилляции тканевого кровотока имеют физиологическое, а какое патогенетическое значение [13].

Стрессовое состояние было определено с помощью методики «Шкала психологического стресса PSM-25». Произведена оценка общего состояния пациентов с постпротетическими осложнениями при дентальной имплантации. Путем подсчета суммы баллов по всем вопросам, определен уровень стресса по следующей градации: меньше 99 баллов – низкий уровень стресса; 100-125 баллов – средний уровень стресса; больше 125 баллов – высокий уровень стресса. Важно отметить, что пациент, заполняя анкету, четко выражает свое состояние в последние четыре-пять дней.

Также с помощью приложения на мобильном телефоне проводили оценку психофизиологического состояния организма.

Анализ и статистическую обработку результатов исследований проводили методом математической статистики с помощью персонального компьютера и про-

граммы Microsoft Excel к программной операционной системе MS Windows XP (Microsoft Corp., США) в соответствии с общепринятыми методами медицинской статистики, а также статистический программный пакет Stat Soft Statistica v6.0. Анализ данных проводился с помощью описательной статистики. Для каждого параметра рассчитывались следующие величины: средние арифметические величины (M), ее средней ошибки ($\pm m$). Достоверность различий между группами (p) оценивали по критерию Стьюдента (t). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$ и при $p < 0,01$; $t \geq 2$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении исследования по выявлению психоэмоционального стресса путем анкетирования у всех пациентов при ответе на вопросы анкеты сумма баллов составила $154,8 \pm 4,2$, что свидетельствует о нарушении психофизиологического состояния. Программное обеспечение также подтвердило наличие стрессовой ситуации у обследуемых людей.

Лазерное доплеровское флоуметрическое исследование выявило повышение осцилляторных (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный, дыхательный и пульсовой) и неосцилляторных (M, δ и Kv) показателей.

На первом этапе при изучении базального кровотока были получены следующие показатели (табл. 1).

Скорость локального кровотока у пациентов с постпротетическими осложнениями снижена в 2,7 раза относительно аналогичного показателя в группе контроля. При этом величина временной изменчивости микроциркуляции также уменьшена в 2,5 раза. Полученные данные свидетельствуют об увеличении притока крови и нарушении венозного оттока.

При углубленном изучении вклада флуксуций в общую модуляцию спектра выявлено увеличение вклада колебаний нейрогенного, дыхательного и сердечного генеза (рис. 1).

Повышение амплитуды нейрогенного генеза на 13,6% отражает состояние активности адренергических вазомоторов, а точнее их снижение. В дальнейшем можно предположить развитие симпатической вазодилатации.

Следует обратить внимание на увеличение вклада флуксуций внесосудистых компонентов микрогемодинамики. В частности, повышение амплитуды пульсовой волны на 40% ($p < 0,05$) свидетельствует о перепадах систолического и диастолического давления, обусловленного сердечным выбросом. Увеличение дыхательных колебаний на 87,5% ($p < 0,05$) также обусловлены влиянием посткапиллярного сопротивления, которое отражается на вегетативное обеспечение сердечной деятельности.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Патогенетическое значение влияния внесосудистых модуляций заключается в том, что при определении показателей пульсовой и дыхательной волны данное значение в норме не превышает 1. При расчете $As/Ad = 2,1$, то есть превышает 1. Свидетельствует развитие артериальной гиперемии, что подтверждается клинически. Следует отметить, что в данном случае, вероятно, артериальная гиперемия развивается с целью адаптации организма к психоэмоциональному стрессу. Однако длительное развитие гиперемии может привести к необратимым последствиям, выражающимися телеангиоэктазиями, микроразрывами стенок капилляров полости рта, кровотечениями периодонтальной области. Впоследствии это может отразиться и на общем состо-

Таблица 1. Параметры базального кровотока в обследуемых группах

Table 1. Parameters of basal blood flow in the examined groups

Показатели Indicators	M, пф. ед M, perfusion units	δ , пф. ед δ , perfusion units	Kv, % Kv, %
Патология Pathology	$31,92 \pm 1,40$	$2,04 \pm 0,30^*$	$6,4 \pm 0,4^*$
Контроль Control	$29,4 \pm 1,4$	$5,19 \pm 0,20^*$	$17,6 \pm 1,2^*$

Статистическая значимость различий при $p < 0,05$.

Statistical significance of differences, at $p < 0.05$.

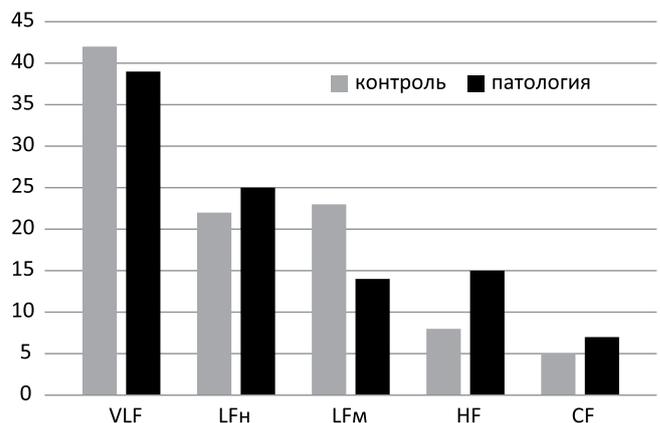


Рис. 1. Сравнительный амплитудно-частотный анализ согласно группе сравнения

Fig. 1. Comparative amplitude-frequency analysis according to the comparison group

янии организма, развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы – тромбоз, тромбоэмболия, ишемия.

Поэтому главной задачей врача-стоматолога является воздействие, предупреждение, устранение микроциркуляторной реакции на психоэмоциональный стресс, воздействие на гиперемии на клиническом приеме с позиции не просто симптоматического лечения воспалительных явлений полости рта, а со стороны патогенетического подхода к развитию постпротетических осложнений, обусловленных наличием стрессорной реакции на стоматологическом приеме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено, что у людей с психоэмоциональным стрессом в процесс адаптации микроциркуляторной реакции включаются как внутри-, так и внесосудистые компоненты регуляции. У всех исследуемых отмечалось достоверное изменение параметров базального кровотока и процент вклада флуксуций в общую модуляцию кровотока (пульсовой и дыхательной волн). При этом развивается артериальная гиперемия, что подтверждается отношением флуксуций дыхательного и сердечного генеза. На основании полученных объективных данных можно предположить, что именно психоэмоциональный стресс является первопричиной развития воспалительных осложнений на стоматологическом приеме. Именно нарушение психофизиологического состояния становится патогенетическим фактором, запускающим воспалительный потенциал в полости рта. Данный факт обосновывает необходимость проведения дальнейших исследований в данном направлении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Михальченко Д.В., Македонова Ю.А., Поройский С.В. Стресс как фактор-предиктор развития перимплантита (обзор). Georgian medical news. 2019;9(294):46-50. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41535645>.
2. Naumova, V.N., Mikhailchenko, D.V., Makedonova, Ju.A., Kolesova, T.V., Denisenko. L.N. Interdisciplinary collaboration: screening of systemic blood flow at a dental appointment. JIDMR. 2020;13(1):216-222. Available at: http://www.jidmr.com/journal/wp-content/uploads/2020/04/38.D19_994_Julia_A_Makedonova_Russia23.pdf.
3. Ахмедбейли Д.Р. Применение пробиотиков в лечении перимукозитов. Пародонтология. 2019;24(3):233-235. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-3-233-235>
4. Renouard F., Rangert B. Risk factors in implant dentistry 2004. 182 p. http://www.quintpub.com/PDFs/book_preview/B9307.pdf.
5. Палалов А.А., Веремейчик А.Л., Семенова Т.Н., Новикова Ю.Л. Возможности лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) в диагностике психологического стресса. Образование и наука в России и за рубежом. 2019;3(51):35-40. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37026855>.
6. Лепилин А.В., Захарова Н.Б., Фищев С.Б., Шалина М.Ю., Попыхова Э.Б. Особенности динамики показателей цитокинового профиля и ангиогенеза десневой жидкости у пациентов при установке дентальных имплантатов. Пародонтология. 2018;23(1):26-29. <https://doi.org/10.25636/PMP1.2018.1.6>.
7. Козлов В.И. Система микроциркуляции крови: клиничко-морфологические аспекты изучения.

REFERENCES

1. Mikhailchenko, D.V., Makedonova, Yu.A., Poroytsky, S.V. Stress as a predictor of periimplantitis development (review). Georgian medical news. 2019;9(294):46-50. (In Russ.). Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41535645>.
2. Naumova, V.N., Mikhailchenko, D.V., Makedonova, Ju.A., Kolesova, T.V., Denisenko. L.N. Interdisciplinary collaboration: screening of systemic blood flow at a dental appointment. JIDMR. 2020;13(1):216-222. Available at: http://www.jidmr.com/journal/wp-content/uploads/2020/04/38.D19_994_Julia_A_Makedonova_Russia23.pdf.
3. Ahmedbeyli C.R. Oral application of probiotics in the treatment of peri-implant mucositis. Parodontologiya. 2019;24(3):233-235. (In Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-3-233-235>.
4. Renouard F., Rangert B. Risk factors in implant dentistry 2004. 182 p. http://www.quintpub.com/PDFs/book_preview/B9307.pdf.
5. Palalov, A.A., Veremeychik, A.L., Semenova, T.N., Novikova, Yu.L. Possibilities of laser Doppler flowmetry (LDF) in the diagnosis of psychological stress /Education and science in Russia and abroad. 2019;3(51):35-40. (In Russ.). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37026855>.
6. Lepilin, A.V., Zakharova, N.B., Fishchev, S.B., Shalina, M.Yu., Pypikhova, E.B. Features of the dynamics of cytokine profile and angiogenesis in the gingival fluid in patients with the installation of dental implants. Parodontologiya. 2018;1:26-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.25636/PMP1.2018.1.6>.
7. Kozlov, V.I. System of blood microcirculation: clinical and morphological aspects of study. Regional blood circulation and microcirculation. 2006;1:84-101. (In Russ.). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11715571>.
8. Gulyaeva, O.A., Averyanov, S.V. Prevention of inflammatory complications after dental implantation. Parodon-

тология. 2006;1:84-101. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11715571>.

8. Гуляева О.А., Аверьянов С.В. Профилактика воспалительных осложнений после дентальной имплантации. Пародонтология. 2017; 83(2):84-88. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29232391>.
9. Галиуллина Э.Ф. Новые подходы к этиологии заболеваний пародонта в свете современной концепции их патогенеза (обзор литературы). Пародонтология. 2017;83(2):21-24. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29232379>.
10. Babos L. Evaluation of microvascular reactivity with laser Doppler flowmetry in chronic kidney disease. World Journal of Nephrology. 2013;3(2):77-79. <https://doi.org/10.5527/wjn.v2.i3.77>.
11. Лепилин А.В., Захарова Н.Б., Шалина М.Ю., Фищев С.Б., Севастьянов А.В. Профилактика воспалительных осложнений при операции немедленной дентальной имплантации. Пародонтология. 2019;24(3):236-242. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-3-236-242>.
12. Armas J., Culshaw Sh., Savarrio L. Treatment of Peri-Implant Diseases: a Review of the Literature and Protocol Proposal. Dental Update. 2013;40:472-480. <https://doi.org/10.12968/denu.2013.40.6.472>.
13. Козлов В.И., Гурова О.А., Литвин Ф.Б. Расстройства тканевого кровотока, их патогенез и классификация. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2007;1:75-76. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9471294>.

тология. 2017; 83(2):84-88. (In Russ.). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29232391>.

9. Galiullina, E.F. New approaches to the etiology of periodontal diseases in the light of the modern concept of their pathogenesis (literature review). Parodontologiya. 2017;2:21-24. (In Russ.). Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29232379>.
10. Babos L. Evaluation of microvascular reactivity with laser Doppler flowmetry in chronic kidney disease. World Journal of Nephrology. 2013;3(2):77-79. <https://doi.org/10.5527/wjn.v2.i3.77>.
11. Lepilin, A.V., Zakharova, N.B., Shalina, M.Y., Fishchev, S.B., Sevastyanov, A.V. Prophylaxis of inflammatory complications after an immediate dental implant surgery. Parodontologiya. 2019;24(3):236-242. (In Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-3-236-242>.
12. Armas J., Culshaw Sh., Savarrio L. Treatment of Peri-Implant Diseases: a Review of the Literature and Protocol Proposal. Dental Update. 2013;40:472-480. <https://doi.org/10.12968/denu.2013.40.6.472>.
13. Kozlov, V.I., Gurova, O.A., Litvin, F.B. Disorders of tissue blood flow, their pathogenesis and classification. Regional blood circulation and microcirculation 2007;1:75-76. (In Russ.). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9471294>.

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/
Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 20.04.2020

Поступила после рецензирования / Revised 12.07.2020

Принята к публикации / Accepted 12.09.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Македонова Юлия Алексеевна, д.м.н., заведующий кафедрой стоматологии института непрерывного медицинского и фармацевтического образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Российская Федерация

mihai-m@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5546-8570>

Makedonova, Yuliya A., PhD, MD, DSc, Associate Professor, head of the Department of dentistry of the Institute of continuing medical and pharmaceutical education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russian Federation

Михальченко Дмитрий Валерьевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Российская Федерация

karta007@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0479-8588>

Mikhailchenko, Dmitriy V., PhD, Associate Professor, Head of the Department of propaedeutics of dental diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russian Federation

Дьяченко Денис Юрьевич, ассистент кафедры стоматологии института непрерывного медицинского и фармацевтического образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего об-

разования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, аспирант кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Российская Федерация

dyachenko.d.y@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4445-6109>

Dyachenko, Denis Yu., Assistant Professor of the Department of dentistry of the Institute of continuing medical and pharmaceutical education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, postgraduate student of the Department of operative surgery and topographic anatomy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russian Federation

Веремеенко Сергей Александрович, аспирант кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Российская Федерация

karta007@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0652-0173>

Veremeenko, Sergey A., postgraduate student of the Department of propaedeutics of dental diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russian Federation



НАЦИОНАЛЬНАЯ ШКОЛА ПАРОДОНТОЛОГИИ РПА
при поддержке GSK

РЕГИСТРИРУЙТЕСЬ ПО ССЫЛКЕ
<https://perio-school.ru/>

Национальная Школа Пародонтологии ПА «РПА» 2020

www.rsparo.ru



Уникальная программа

Специализированная программа на основе международных стандартов подготовки специалистов в области стоматологии



Опыт экспертов

Практические рекомендации и уникальный опыт экспертов по ведению пациентов с патологией пародонта



Более 200 участников

Отличный повод познакомиться со своими коллегами

Значение ежедневного ухода в профилактике и лечении воспаления пародонта у подростков

Закиров Т.В., Брусницына Е.В., Иощенко Е.С., Димитрова Ю.В.
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

Резюме

Актуальность. Проведена оценка изменения клинических и лабораторных параметров состояния полости рта при использовании зубной пасты с 67% бикарбонатом натрия у подростков с катаральным гингивитом.

Материалы и методы. Проспективное рандомизированное неконтролируемое исследование применения зубной пасты с 67% бикарбонатом натрия у 23 пациентов 16-19 лет с катаральным гингивитом. Проведено анкетирование, динамическая оценка стоматологического статуса с помощью индексов ОНI-S, индекса налета языка, РМА, SBI, определение цвета зубов по шкале Bleached guide 3D-Master, а также определение короткоцепочечных жирных кислот хроматографическим методом в слюне.

Результаты. Через месяц использования пасты выявлено достоверное улучшение гигиены на 24,56%, осветление эмали – на 22,07%, снижение индекса воспаления десны РМА – с $34,78 \pm 7,89$ до $22,96 \pm 8,02$, снижение индекса кровоточивости SBI – с $1,57 \pm 0,87$ до $0,96 \pm 0,81$. При оценке содержания в слюне короткоцепочечных жирных кислот выявлены изменения, свидетельствующие об уменьшении функциональной активности и численности факультативной и патогенной анаэробной микрофлоры в сторону формирования нормопрофиля. Начальные абсолютные значения содержания в слюне уксусной кислоты составили $0,426 \pm 0,078$; пропионовой кислоты – $0,086 \pm 0,019$; масляной кислоты – $0,025 \pm 0,005$ мг/г. После использования пасты уровень уксусной и масляной кислоты изменился недостоверно до $0,625 \pm 0,090$ и $0,058 \pm 0,098$ мг/г соответственно. Содержание пропионовой кислоты достоверно снизилось до $0,058 \pm 0,015$. Выявлено повышение уровня изокилот с $0,093 \pm 0,020$ до $0,153 \pm 0,034$ мг/г. Оценка органолептических свойств зубной пасты с 67% бикарбонатом натрия составила по результатам анкетирования (по 5-балльной шкале): вкус – $4,1 \pm 1,0$ балла, очищающие свойства – $4,5 \pm 0,8$ балла.

Заключение. Исследование клинических и лабораторных параметров состояния полости рта при использовании зубной пасты с 67% бикарбонатом натрия у подростков с катаральным гингивитом показало, что паста обладает хорошим очищающим, противовоспалительным, осветляющим и кровоостанавливающим действием. В биохимическом анализе слюны отмечается нормализация профиля содержания короткоцепочечных жирных кислот.

Ключевые слова: катаральный гингивит, подростки, короткоцепочечные жирные кислоты, бикарбонат натрия short-chain fatty acids (SCFAs)

Для цитирования: Закиров Т.В., Брусницына Е.В., Иощенко Е.С., Димитрова Ю.В. Значение ежедневного ухода в профилактике и лечении воспаления пародонта у подростков. Пародонтология.2020;25(4):343-348. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-343-348>.

The importance of daily care in prevention and treatment periodontal inflammation in adolescents

T.V. Zakirov, E.V. Brusnitsyna, E.S. Ioshchenko, Yu.V. Dimitrova
Ural State Medical University
Ekaterinburg, Russian Federation

Abstract

Relevance. Changes were assessed in the clinical and laboratory parameters of the oral cavity in adolescents with plaque-induced gingivitis when using toothpaste with 67% sodium bicarbonate.

Materials and methods. Use of toothpaste with 67% sodium bicarbonate in 23 patients aged 16-19 years with plaque-induced gingivitis was investigated in a prospective randomized uncontrolled study. Questionnaire survey was performed. OHI-S, tongue coating index, PMA index, SBI were used to evaluate the condition of the oral cavity. Tooth shade was determined according to Bleachedguide 3D-Master and short-chain fatty acids in saliva were detected by chromatography.

Results. One month use of the toothpaste revealed a significant improvement of oral hygiene by 24.56%, enamel brightening by 22.07%, decrease in the PMA index from 34.78 ± 7.89 to 22.96 ± 8.02 , decrease in the sulcus bleeding index (SBI) from 1.57 ± 0.87 to 0.96 ± 0.81 . Assessment of saliva short-chain fatty acids (SCFAs) detected reduction of functional activity and number of commensal and pathogenic anaerobic microorganisms and restoration of normal microbiota. At the baseline, acetic acid amounted to 0.426 ± 0.078 , propionic acid – 0.086 ± 0.019 , butyric acid – 0.025 ± 0.005 mg/g. After the use of the toothpaste, the level of acetic and butyric acids insignificantly changed, to 0.625 ± 0.090 and 0.058 ± 0.098 mg/g respectively. According to the questionnaire survey (on a 1 to 5 scale), the score of consumer-perceived properties of toothpaste with 67% sodium bicarbonate was 4.1 ± 1.0 for taste and 4.5 ± 0.8 for cleaning properties.

Conclusion. Investigation of clinical and laboratory parameters of the oral cavity in adolescents with plaque-induced gingivitis in use of toothpaste with 67% sodium bicarbonate showed that the toothpaste has good cleaning, anti-inflammatory, brightening and hemostatic properties. Biochemical analysis of saliva demonstrated recovery of normal values for short-chain fatty acids.

Key words: catarrhal gingivitis, adolescents, short-chain fatty acids (SCFAs), sodium bicarbonate

For citation: Zakirov, T.V., Brusnitsyna, E.V., Ioshchenko, E.S., Dimitrova, Yu.V. The importance of daily care in prevention and treatment of periodontal inflammation in adolescents. *Parodontologiya*.2020;25(4):343-348. (in Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-343-348>.

Распространенность признаков поражения пародонта среди подростков г. Екатеринбурга составляет, по нашим данным, 54% у 12-летних, 64% у 15-летних [1]. В большинстве случаев встречается катаральный гингивит. Первые признаки воспаления пародонта отмечаются во временном прикусе, с возрастом частота и тяжесть заболевания увеличивается, достигая значительных величин в период полового созревания [1-3].

Основной этиологический фактор гингивита у детей – обильный зубной налет и зубная бляшка. С одной стороны, этому способствуют плохая гигиена полости рта или ее отсутствие, с другой – снижение уровня естественного самоочищения из-за разрушения зубов, формирования зубочелюстных аномалий, применения ортодонтических аппаратов, нарушения состава и свойств слюны и т. д. В подростковом возрасте на развитие воспаления пародонта оказывают влияние и гормональные сдвиги, снижение локальной резистентности в пубертатный период. Патологический процесс в постоянно перестраивающихся, морфологически и функционально незрелых тканях может усугубляться даже при незначительных повреждающих факторах. Кроме того, наблюдается диспропорция роста и созревания как самой зубочелюстной системы, так и других структур и систем организма (нервная, гуморальная, эндокринная и др.). Все это свидетельствует о необходимости интегративного подхода к лечению подростков [2, 4].

Модина Т. Н. с соавт. (2011) выделяет ряд клинических особенностей, влияющих на развитие и течение заболеваний пародонта у детей и подростков:

- заболевание протекает бессимптомно, что значительно затрудняет раннюю диагностику;
- распространенность и интенсивность воспалительных реакций пародонта увеличивается с возрастом;
- несмотря на совершенствование методов диагностики чаще заболевание диагностируется в поздней стадии, на ранних стадиях подростки не обращаются за пародонтологической помощью из-за отсутствия явных субъективных ощущений [3].

Большую роль в лечении играет мотивация. Успех лечения зависит от направления фокуса внимания пациентов на те проблемы, которые имеют для них значение. По данным Ландиновой В. Д. (2011), самыми желаемыми характеристиками зубных паст в представлении подростков являются способность к отбеливанию зубов, хорошие очищающие свойства, освежающее и противокариозное действие. Отметим, что отбеливающие и осветляющие свойства находятся на первом месте, а противовоспалительное действие не имеет значения для пациентов этого возраста [5].

По совокупности всех перечисленных факторов необходимо предлагать для ежедневного ухода подросткам зубные пасты, которые наряду с антимикробным и противовоспалительным действием осветляют и очищают зубы, а также освежают дыхание. Этим запросам отвечают пасты на основе бикарбоната натрия.

Противовоспалительное и антибактериальное действие пищевой соды (sodium bicarbonate) хорошо изучено в клинических исследованиях. Доказано бактерицидное действие в отношении кариесогенных и пародонтопатогенных бактерий. Минимальная бактерицидная концентрация пищевой соды в отношении основных патогенов пародонта составляет 2,5-5%. По данным литературы, бикарбонат натрия в пародонтальном кармане обладает

также противовоспалительным эффектом и способствует заживлению [6-10]. Вместе с тем важное значение для пациентов имеет осветляющий и полирующий эффект. Еще в 1998 году Kleber С. J. с соавт. в сравнительном исследовании средств на основе бикарбоната натрия, дикальцийфосфата и гидроокиси кремния выявил значительное преимущество осветляющего действия паст на основе пищевой соды, другие абразивы не продемонстрировали существенного эффекта. Современные работы подтверждают эти данные. Li Y. (2017) в обзоре 67 исследований отмечает, что по сравнению с другими абразивами осветляющий эффект бикарбоната натрия лучше, но абразивность при этом ниже, что минимизирует вероятность повреждения эмали [11, 12].

Цель исследования – оценка влияния противовоспалительной зубной пасты с 67% бикарбонатом натрия на состояние пародонта и микробиоценоз полости рта у подростков с катаральным гингивитом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2019 году проведено открытое одноцентровое не-сравнительное исследование на кафедре стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, в котором приняли участие 23 пациента с диагнозом К05.1 «Хронический гингивит простой маргинальный». Половозрастной состав участников исследования: 8 мужчин, 15 женщин, средний возраст 16,8 лет.

Критерии включения: наличие не менее 26 зубов в полости рта, подтвержденный диагноз гингивита, наличие информированного согласия добровольцев и их родителей на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие декомпенсированных хронических соматических заболеваний; использование иных средств с противовоспалительным и антимикробным действием, проведение ортодонтических и хирургических манипуляций во время исследования, аллергическая реакция на любой из компонентов пасты, отказ пациента от участия на любом из этапов работы.

План лечения катарального гингивита всех участников исследования был следующим:

- обучение гигиене с контролируемой чисткой;
- стоматологическое обследование;
- проведение профессиональной гигиены;
- использование зубной пасты с 67% бикарбонатом натрия в течение четырех недель дважды в день без дополнительных средств с использованием мануальной зубной щетки средней степени жесткости. Паста содержит 67% бикарбоната натрия при индексе абразивности RDA = 104.

Все участники исследования заполнили опросник по мотивации и критериям выбора средств ухода за полостью рта. Оценивали органолептические свойства изучаемой пасты с помощью анкеты, предложенной Еловиковой Т. М. с соавт. (2018). Учитывали субъективную оценку пациентами следующих параметров в баллах (от одного до пяти): внешний вид, цвет, запах, вкус, очищающие свойства пасты, наличие или отсутствие раздражения слизистой оболочки рта [13].

Клиническое обследование полости рта пациентов включало анализ жалоб, сбор анамнеза, внешний осмотр, индексную оценку:

- индекс гигиены полости рта (ИГР-У, J. R. Green, J. R. Vermillion, 1969);

– кумулятивный индекс налета языка (Oho T. et al., 2001), где оценивали толщину (0 – нет налета, 1 – тонкий слой, 2 – умеренный слой, сосочки не видны, 3 – толстый слой) и площадь налета (0 – нет налета, 1 – покрывает меньше 1/3 спинки, 2 – покрывает до 2/3 спинки, 3 – покрывает более 2/3 спинки); значение индекса равно показателю толщины, умноженному на показатель площади [14];

– индекс интенсивности кариеса (КПУ);
– индекс кровоточивости десневой борозды SBI (Mühlemann H. R. and Son S., 1971);
– индекс воспаления десны РМА в модификации Parma (1960);
– цвет зубов по шкале Bleachedguide 3D-Master. До и после применения зубной пасты оценивался цвет центральных резцов верхней челюсти, фиксировался суммарный показатель.

Оценку изменения микробиоценоза за время использования пасты проводили на основании данных биохимического анализа слюны. Оценивали уровень короткоцепочечных жирных кислот. Короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) – основной продукт микробной ферментации углеводов, жиров и белков. Неразветвленные (насыщенные) летучие жирные кислоты – уксусная, пропионовая и масляная – образуются при анаэробном брожении углеводов, тогда как расщепление белков ведет к образованию разветвленных кислот – изомасляной из валина, изовалериановой из лейцина и др. Продукция КЖК собственной микрофлорой полости рта является одним из важных механизмов ее гомеостаза. Короткоцепочечные жирные кислоты участвуют в регуляции, пролиферации и дифференцировке эпителия, нейтрализации пищевых канцерогенов, энергообеспечении и поддержке ионного обмена. В большей степени летучие жирные кислоты вырабатываются анаэробными бактериями. Например, *Propionibacterium*, *Veillonella* способны превращать молочную кислоту и пропионат, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* продуцируют в основном ацетат. *Bacteroides*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium* метаболизируют углеводы с получением масляной кислоты. По соотношению ацетата, пропионата, бутирата можно судить о качественной и количественной характеристике анаэробных и аэробных

бактерий, в том числе патогенов. Чрезмерная продукция КЖК – одна из причин галитоза как клинического проявления дисбаланса микробиоты [15-17].

Хроматографический газо-жидкостный анализ проводился на газовом хроматографе Hewlett Packard, США, модель 6890. Газ-носитель – азот, детектор – пламенно-ионизационный, режим – изотермический 150 °С, испаритель 230 °С. Идентификация КЖК проводилась по временам удержания пиков. Концентрации рассчитывали по стандартизированной методике, предложенной Ардатской М. Д. (2003) [18].

За нормальные уровни короткоцепочечных жирных кислот в слюне принимали следующие абсолютные значения, мг/г (Богданова В. О., 2011):

- уксусная кислота (C2) – $0,890 \pm 0,045$;
- пропионовая кислота (C3) – $0,160 \pm 0,008$;
- масляная кислота (C4) – $0,040 \pm 0,002$;
- сумма изомасляной, изовалериановой, изокапроновой ($iC4+iC5+iC6$) – $0,050 \pm 0,004$;
- общее количество КЖК – $1,400 \pm 0,100$ [19].

Рассчитывали также относительные содержания уксусной, пропионовой и масляной кислот по формуле: отношение абсолютного количества каждой кислоты к их общей сумме. За норму принимали значения в относительных единицах (Богданова В. О., 2011):

- уксусная кислота (C2) – $0,810 \pm 0,009$;
- пропионовая кислота (C3) – $0,145 \pm 0,007$;
- масляная кислота (C4) – $0,045 \pm 0,002$ [19].

Для статистических расчетов использована программа Statistica, Excel. Использовали стандартные методы с определением среднего, стандартного отклонения, стандартной ошибки среднего. Достоверность различий оценивали с использованием критерия Вилкоксона. Корреляционный анализ проводили с помощью критерия Спирмена. Достоверными считались различия между группами при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов анкетирования показал, что кровоточивость беспокоит только 65,2% опрошенных, жалобы на запах изо рта предъявляют 11 (47,8%) па-

Таблица 1. Динамика клинических индексов (усл. ед.)
Table 1. Dynamics of clinical indices (c.u.)

Показатель Index	Индекс гигиены OHI-S	Индекс воспаления десны РМА	Индекс налета языка Tongue plaque index Oho T.	Цвет зубов Bleached Guide3d-Master	Индекс кровоточивости SBI
До исследования Before research	$2,28 \pm 0,62$	$34,78 \pm 7,89$	$1,35 \pm 0,96$	$12,78 \pm 2,65$	$1,57 \pm 0,87$
После исследования After research	$1,72 \pm 0,26$	$22,96 \pm 8,02$	$0,96 \pm 0,75$	$9,96 \pm 2,26$	$0,96 \pm 0,81$
p	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\geq 0,05$	$\leq 0,01$	$\leq 0,05$

Таблица 2. Абсолютное и относительное содержание концентрации КЖК в слюне (мг/г, усл. ед.)
Table 2. The absolute and relative concentration of short-chain fatty acids in saliva (mg/g, u.c.)

Кислота Acid	Абсолютное значение, мг/г Absolute value, mg/g		p	Относительное значение, усл. ед. Relative value, u.c.		p
	до исследования before research	после исследования after research		до исследования before research	после исследования after research	
C2 (уксусная) acetic acid	$0,426 \pm 0,078$	$0,625 \pm 0,090$	$\geq 0,05$	$0,723 \pm 0,228$	$0,819 \pm 0,259$	$\geq 0,05$
C3 (пропионовая) propionic acid	$0,086 \pm 0,019$	$0,058 \pm 0,015$	$\leq 0,05$	$0,178 \pm 0,056$	$0,088 \pm 0,096$	$\leq 0,05$
C4 (масляная) butyric acid	$0,025 \pm 0,005$	$0,024 \pm 0,013$	$\geq 0,05$	$0,058 \pm 0,018$	$0,040 \pm 0,013$	$\geq 0,05$
∑ iCn isomeric acids	$0,093 \pm 0,020$	$0,153 \pm 0,034$	$\leq 0,01$	–	–	–

циентов, что свидетельствует об отсутствии практически у половины участников исследования осознания пародонтологических проблем. Две трети участников отметили отбеливание и дезодорирующий эффект как определяющие факторы при выборе зубной пасты, но примерно для трети опрошенных и определяющими параметрами являются вкус (28,9%) и стоимость (31,5%). К совету стоматолога прислушиваются лишь 14 участников – это 60,9%. Наши данные подтверждают, что при работе с подростками необходимо больше времени уделять консультативной работе, акцентировать внимание на мотивации к уходу за полостью рта.

Большинство участников достаточно высоко оценили органолептические свойства пасты по пятибалльной шкале: вкус – на $4,1 \pm 1,0$ балла, очищающие свойства – на $4,5 \pm 0,8$ балла. Зубная паста с 67% бикарбонатом натрия имеет выраженный сладковатый вкус за счет наличия в составе экстракта стевии, чем отличается от других паст из этой линейки. Наличие раздражения слизистой выявлено по результатам анкетирования только у одного добровольца.

Средняя интенсивность кариеса у участников исследования составила по индексу КПУ $3,56 \pm 3,12$, что соответствует компенсированной форме. Анализ клинических показателей выявил снижение всех изученных индексов, достоверно улучшилось состояние гигиены, снизился уровень воспаления и кровоточивости десны. Полученные результаты представлены в таблице 1.

За время применения зубной пасты с 67% бикарбонатом натрия наблюдали также осветление эмали на 22,07%. Визуальный эффект отбеливания был отмечен большинством участников исследования. Снижение образования налета на языке составило 28,89%, но не достигало статистически значимых значений.

В таблице 2 представлены результаты измерения короткоцепочечных жирных кислот в слюне. В целом не выявлено существенных сдвигов в профиле кислот по сравнению с нормой, свидетельствующих о резком изменении метаболической активности и видового состава микробиоты. Общее количество КЖК снижено, поэтому более точную оценку сравнительного спектра дают относительные значения (удельные концентрации), стандартизированные по общей массе. На рисунке 1 продемонстрировано соотношение КЖК: основной вклад в общий пул кислот вносит С2, отражающая активность аэробных и факультативно-анаэробных бактерий, практически на порядок меньше содержание С3 и С4, показывающих активность анаэробов. При фоновом исследовании выявлено сниженное содержание уксусной кислоты при незначительно повышенном содержании восстановленных кислот – пропионовой и масляной. Богданова В. О. (2011) также выявила у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта снижение содержания С2 при повышении количества С3 и С4 [19].

Начальный абсолютный уровень изокилот в слюне участников исследования оказался низким ($\sum iCn$). Изокилоты характеризуют протеолитическую активность микробиоты. Поскольку высокая способность к протеолизу выражена больше у аэробного звена, снижение $\sum iCn$ свидетельствует об уменьшении функциональной активности сапрофитных штаммов кокковой флоры.

После проведения исследования значимо повысился уровень изокилот, также выявлена тенденция к повышению уровня уксусной и снижению пропионовой кислоты. При сопоставлении клинических и биохимических показателей выявлено, что в начале исследования индекс налета языка коррелировал с количеством

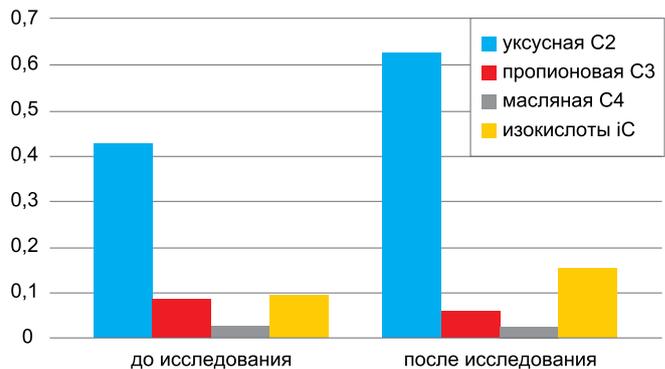


Рис. 1. Динамика изменения концентрации КЖК в слюне (мг/г)

Fig. 1. The dynamics of short-chain fatty acids in saliva (mg/g)

масляной ($r_s = 0,445$) и пропионовой ($r_s = 0,593$) кислот, вырабатываемых в основном анаэробами. Уровень налета языка коррелировал с количеством пропионовой кислоты и после применения пасты: снижение налета сопоставимо со снижением выработки пропионата – коэффициент ранговой корреляции составил $r_s = 0,466$. Количество масляной кислоты в слюне после применения пасты имело незначительную тенденцию к снижению. Наши данные согласуются с результатами Takigawa S. (2008), который установил, что бикарбонат натрия нейтрализует масляную кислоту [7]. В свою очередь, повышение уровня ацетата может быть связано с повышением метаболической активности сапрофитной молочнокислой флоры (бифидо- и лактобактерий).

При оценке показателей необходимо отметить, что концентрации КЖК в слюне зависят не только от количества продуцируемых микробиотой кислот, но и от других факторов, например активности секреции слюнных желез, что обуславливает высокую дисперсию. В настоящее время интерпретация представляет определенные сложности из-за малого объема накопленных клинических данных, но с учетом неинвазивности метода и многомерности возможного анализа использование оценки содержания короткоцепочечных жирных кислот в слюне имеет важное диагностическое значение в пародонтологии [16, 17, 19].

Выявленное нами отсутствие выраженного дисбаланса бактериальных метаболитов свидетельствует о возможности регулирующего воздействия на микробиоту полости рта у подростков при обратимом воспалении пародонта. Нормализация клинических и биохимических показателей после применения стандартного плана лечения гингивита и лечебно-профилактической пасты с 67% бикарбонатом натрия подтверждают это положение.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование показало значительный клинический эффект использования зубной пасты с 67% бикарбонатом натрия у подростков с катаральным гингивитом. Через месяц использования выявлено достоверное улучшение гигиены на 24,56%, осветление эмали – на 22,07%, снижение индекса воспаления десны РМА – на 33,98%, снижение индекса кровоточивости SBI – на 38,85%.

В биохимическом анализе слюны в ходе исследования выявлено изменение абсолютного суммарного содержания короткоцепочечных жирных кислот. После использования пасты содержание пропионовой кислоты достоверно снизилось с $0,086 \pm 0,019$ до $0,058 \pm 0,015$ мг/г. Выявлено повышение уровня изокилот с $0,093 \pm 0,020$ до $0,153 \pm 0,034$ мг/г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иощенко Е.С., Брусницына Е.В., Закиров Т.В., Ожгихина Н.В., Ворожцова Л.И. Анализ основной стоматологической заболеваемости детского населения г. Екатеринбурга. *Проблемы стоматологии*. 2017;13(1):110-113. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2017-13-1-110-113>.
2. Гриценко Е.А., Суетенков Д.Е., Харитонов Т.Л., Лебедева С.Н. Основные аспекты этиологической профилактики пародонтопатий у детей и подростков. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011;7(1):234-239. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16909996>.
3. Модина Т.Н., Мамаева Е.В., Лопаткина О.И. Патология тканей пародонта и функциональное состояние организма у подростков. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2006;1-2:78-84. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9286853>.
4. Шакирова Р.Р., Мосеева М.В., Мельчукова З.А., Урсегов А.А. Совершенствование системы обеспечения стоматологического здоровья подростков. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2020;20(1):27-31. <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2020-1-27-31>.
5. Ландинова В.Д., Морозова С.И., Таболина Е.С., Савельева Н.А., Эль Уаззани М., Огнева А.Н. Оценка устойчивости сформированной внутренней мотивации подростков к сохранению стоматологического здоровья путем рациональной гигиены полости рта. *Институт стоматологии*. 2011;4(53):20-21. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17350599>.
6. Kothiwale S., Kella M., Hombal L., Rathore A. Evaluation of sodium bicarbonate as an adjunct to non surgical periodontal therapy and its effect on oxidative stress: A clinico-biochemical study. *J Dent Oral Disord Ther*. 2014;2(2):1-5. <http://dx.doi.org/10.15226/jdodt.2014.00116>.
7. Takigawa S., Sugano N., Ochiai K., Arai N., Ota N., Ito K. Effects of sodium bicarbonate on butyric acid-induced epithelial cell damage in vitro. *J Oral Sci*. 2008;50:413-417. <http://dx.doi.org/10.2334/josnusd.50.413>.
8. Silhacek K.J., Taake K.R. Sodium bicarbonate and hydrogen peroxide: the effect on the growth of *Streptococcus mutans*. *J Dent Hyg*. 2005;79(4):1-7. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16297309/>.
9. Madeswaran S., Jayachandran S. Sodium bicarbonate: A review and its uses in dentistry. *Indian J Dent Res*. 2018;29(5):672-677. http://dx.doi.org/10.4103/ijdr.IJDR_30_17.
10. Myneni S.R. Effect of baking soda in dentifrices on plaque removal. *J Am Dent Assoc*. 2017;Nov,148(11S):4-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.adaj.2017.09.004>.
11. Kleber C.J., Moore M.H., Nelson B.J. Laboratory assessment of tooth whitening by sodium bicarbonate dentifrices. *The Journal of Clinical Dentistry*. 1998;9(3):72-75. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10518866/>.
12. Li Y. Stain removal and whitening by baking soda dentifrice: A review of literature. *Journal of the American Dental Association*. 2017;148(11S):20-26. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2017.09.006>.
13. Еловицова Т.М., Ермишина Е.Ю., Кошечев А.С., Приходкин А.С. Клинико-лабораторное обоснование применения лечебно-профилактической десенсибилизационной пасты с фторидом натрия молодыми пациентами. *Проблемы стоматологии*. 2018;14(2):5-11. <http://dx.doi.org/10.18481/2077-7566-2018-14-2-5-11>.
14. Oho T., Yoshida Y., Shimazaki Y., Yamashita Y., Koga T. Psychological condition of patients complaining of halitosis. *J Dent*. 2001;29(1):31-33. [https://doi.org/10.1016/S0300-5712\(00\)00057-9](https://doi.org/10.1016/S0300-5712(00)00057-9).
15. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Backhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016;165(2):1332-1345. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>.
16. Затевалов А.М., Гудова Н.В., Оганесян А.С., Селькова Е.П., Миронов А.Ю., Гречишников О.Г. Референсные значения короткоцепочечных жирных кислот в слюне у пациентов ОПИТ без респираторной патологии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019;64(3):153-157. <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-3-153-157>.
17. Свиринов В.В., Богданова В.О., Ардатская М.Д. Динамика микробиоценоза полости рта при воспалительных заболеваниях пародонта и оценка возможности его коррекции. *Медицинский алфавит*. 2018;2;8(345):14-20. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35085914>.
18. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2003. 48 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01004312054>.
19. Богданова В.О. Оценка метаболитов микрофлоры при воспалительных заболеваниях пародонта. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2011. 26 с. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/otsenka-metabolitov-mikroflory-pri-vospalitelnykh-zabolevaniyakh-parodonta>.

REFERENCES

1. Ioshchenko, E.S., Brusnicyna, E.V., Zakirov, T.V., Ozhghina, N.V., Vorozhova, L.I. Analysis of main dental morbidity in the child population in Ekaterinburg. The actual problems in dentistry. 2017;13(1):110-113. (In Russ.). <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2017-13-1-110-113>.
2. Gritsenko, E.A., Suyetenkov, D.Ye., Kharitonova, T.L., Lebedeva, S.N. The base moments in etiological prevention of periodontal disease in children and adolescents. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011;7(1):234-239. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16909996>.
3. Modina, T.N., Mamaeva, E.V., Lopatkina, O.I. Periodontal pathology and functional condition of teenagers. *Pediatric dentistry and dental profilaxis*. 2006;1-2:78-84. (In Russ.). Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9286853>.
4. Shakirova, R.R., Moiseeva, M.V., Melchukova, Z.A., Ursegov, A.A. The improvement of the providing system of dental health of teenagers. *Pediatric dentistry and dental prophylaxis*. 2020;20(1):27-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2020-20-1-27-31>.
5. Landinova, V.D., Morozova, S.I., Tabolina, E.S., Savel'eva, N.A., El'Uazzani M., Ogneva, A.N. The valuation of resistance of formed internal motivation of the adolescents to save stomatological health by way of oral cavity rational hygiene. *The Dental Institute*. 2011;4(53):20-21. (In Russ.). Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17350599>.
6. Kothiwale S., Kella M., Hombal L., Rathore A. Evaluation of sodium bicarbonate as an adjunct to non surgical periodontal therapy and its effect on oxidative stress: A clinico-biochemical study. *J Dent Oral Disord Ther* 2014;2(2):1-5. <http://dx.doi.org/10.15226/jdodt.2014.00116>.
7. Takigawa S., Sugano N., Ochiai K., Arai N., Ota N., Ito K. Effects of sodium bicarbonate on butyric acid-induced epithelial cell damage in vitro. *J Oral Sci* 2008;50:413-417. <http://dx.doi.org/10.2334/josnusd.50.413>.

8. Silhacek K.J., Taake K.R. Sodium bicarbonate and hydrogen peroxide: the effect on the growth of Streptococcus mutans. J. Dent Hyg. 2005;79(4):1-7. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16297309/>.
9. Madeswaran S., Jayachandran S. Sodium bicarbonate: A review and its uses in dentistry. Indian J Dent Res. 2018;29(5):672-677. http://dx.doi.org/10.4103/ijdr.IJDR_30_17.
10. Myneni S.R. Effect of baking soda in dentifrices on plaque removal. J Am Dent Assoc. 2017;Nov,148(11S):4-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.adaj.2017.09.004>.
11. Kleber C.J., Moore M.H., Nelson B.J. Laboratory assessment of tooth whitening by sodium bicarbonate dentifrices. The Journal of Clinical Dentistry. 1998;9(3):72-75. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10518866/>.
12. Li Y. Stain removal and whitening by baking soda dentifrice: A review of literature. Journal of the American Dental Association. 2017;148(11S):20-26. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2017.09.006>.
13. Elovikova, T.M., Yermishina, E.Yu., Koscheev, A.S., Prihodkin, A.S. Clinical and laboratory substantiation of application of treatment and prophylactic gel reducing toothpaste with sodium fluoride in young patients. Actual problem in dentistry. 2018;14(2):5-11. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.18481/2077-7566-2018-14-2-5-11>.
14. Oho T., Yoshida Y., Shimazaki Y., Yamashita Y., Koga T. Psychological condition of patients complaining of halitosis. J Dent. 2001;29(1):31-33. [https://doi.org/10.1016/S0300-5712\(00\)00057-9](https://doi.org/10.1016/S0300-5712(00)00057-9).
15. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Backhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. Cell. 2016;165(2):1332-1345. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>.
16. Zatevalov, A.M., Gudova, N.V., Oganessian, A.S., Selkova, E.P. Mironov, A.Yu., Grechishnikova, O.G. Reference values of short-cellular acids in saliva in intensive care unit patients without respiratory pathology. Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2019;64(3):153-157. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-3-153-157>.
17. Svirin, V.V., Bogdanova, O.V., Ardatskaya, M.D. Dynamics of oral microbiocenosis in inflammatory periodontal diseases and assessment of its correction possibility. Medical alphabet. 2018;2;8(345):14-20. (In Russ.). Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35085914>.
18. Ardatskaya, M.D. Clinical significance of shortchain fatty acids in the pathology of the gastrointestinal tract. Dissertation abstract. Moscow; 2003. 48 p. (In Russ.). Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004312054>.
19. Bogdanova, V.O. Evaluation of microflora metabolites in inflammatory periodontal diseases. Moscow; 2011. 26 p. (In Russ.). Available at: <https://www.dissercat.com/content/otsenka-metabolitov-mikroflory-pri-vospolitelnykh-zabolevaniyakh-parodontia>.

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 07.07.2020

Поступила после рецензирования / Revised 10.08.2020

Принята к публикации / Accepted 23.09.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Закиров Тарас Валерьевич, к.м.н., доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

sekir-zakirov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3591-0608>

Zakirov, Taras V., PhD, Associate Professor of the Department of Children's Dentistry and Orthodontics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russian Federation

Брусницына Елена Викторовна, к.м.н., доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

lb1@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5089-0828>

Brusnitsyna, Elena V., PhD, Associate Professor of the Department of Children's Dentistry and Orthodontics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russian Federation

Иощенко Евгений Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

ioshenko@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2470-4614>

Ioshchenko, Evgeniy S., PhD, Associate Professor of the Department of Children's Dentistry and Orthodontics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russian Federation

Димитрова Юлия Викторовна, к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

duk-74@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7617-0696>

Dimitrova, Yuliya V., PhD, Associate Professor of the Department of Orthopedic Dentistry of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russian Federation

Способ количественной оценки заживления хирургической раны (на примере лунки удаленного зуба). Часть I

Ломакин М.В.¹, Солощанский И.И.¹, Похабов А.А.¹, Бисултанов Х.У.²

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

²Чеченский государственный университет, Грозный, Российская Федерация

Резюме

Актуальность. Хирургические этапы восстановительного лечения с использованием дентальных имплантатов являются неотъемлемой частью лечебных стоматологических мероприятий. Однако ограничивающим фактором при планировании методик дентальной имплантации может явиться недооцененность остаточного/доступного альвеолярного костного объема челюстей после удаления зуба. Процессы заживления лунки могут зависеть как от хирургической техники, так и от местных и системных предрасполагающих факторов, которым в рамках настоящей работы необходимо придать вид количественных данных. Необходимо представить способ количественной оценки заживления хирургической раны на примере лунки удаленного зуба.

Материалы и методы. В исследование были включены 42 пациента после проведения операции удаления зубов различной локализации, в целях санации полости рта при подготовке к планированию восстановления зубного ряда методиками дентальной имплантации. В ходе наблюдений за пациентами, сбора клинических данных, лабораторного и рентгенологического обследования были выделены клинико-рентгенологические и информационные показатели: зависимые и независимые переменные в интерпретации измеряемых клинических параметров — биомаркеров, между которыми был проведен статистический анализ.

Результаты. В результате проведенного аналитического исследования была выявлена корреляционная зависимость между отобранными параметрами. Наличие высокозначимых взаимосвязей позволило вычислить интегральный показатель успешности заживления хирургической костной раны/лунки после удаления зуба. На основании этого построена регрессионная модель, объясняющая 76% успешности заживления.

Заключение. Таким образом, можно сказать о существовании закономерных влияний между факторами и условиями, определяющими направленность заживления хирургической костной раны на примере лунки удаленного зуба. Представление ряда числовых последовательностей, определяющих реальные процессы, характеризует силу и наличие высокозначимых взаимосвязей между ними, что предполагает прогнозирование влияния одного фактора на основании другого.

Ключевые слова: способ количественной оценки, независимые и зависимые переменные, биомаркеры, исходные клинические условия, исходные клинические данные, корреляционно-регрессионный анализ, модель линейной регрессии

Для цитирования: Ломакин М.В., Солощанский И.И., Похабов А.А., Бисултанов Х.У. Способ количественной оценки заживления хирургической раны (на примере лунки удаленного зуба). Часть I. Пародонтология.2020;25(4):349-356. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-349-356>.

Method for quantitative assessment of surgical wound healing (for example, the hole of a removed tooth). Part I

M.V. Lomakin¹, I.I. Soloshchanskii¹, A.A. Pokhabov¹, H.U. Bisultanov²

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

²Chechen State University, Grozny, Russian Federation

Abstract

Relevance. Surgical stages of the dental implant restoration are an indispensable part of the treatment procedures. However, underestimation of residual/ available alveolar bone volume after tooth extraction may challenge implantation planning. Socket healing process might depend on either a surgical technique, or local or systemic preexisting factors, that this study should present as quantitative data. Purpose is to develop a technique for quantitative assessment of a surgical wound healing, e.g. an extraction socket.

Materials and methods. The study included 42 patients after extraction of different teeth during the preparatory procedures for further dental arch restoration with implants. Follow-ups, clinical data, laboratory and radiographic findings determined clinical, radiographic, and information values – dependent and independent variables as quantifiable clinical parameters – biomarkers; they were statistically analyzed.

Results. The conducted analysis revealed correlation dependence between selected parameters. Highly significant interrelationship allowed calculating the overall success rate of wound/ socket healing after tooth extraction. A regression model was developed to explain 76% healing success rate.

Conclusion. Thus, factors and conditions determining the healing of a surgical bone wound, e.g. an extraction socket, consistently affect each other. Numerical sequences of real-life processes characterize the extent and highly significant interrelations and allow predicting the mutual impact of the factors.

Key words: quantitative assessment method, independent and dependent variables, biomarkers, baseline clinical conditions, baseline clinical data, regression and correlation analysis, regression model

For citation: Lomakin, M.V., Soloshchanskii, I.I., Pokhabov, A.A., Bisultanov, H.U. Method for quantitative assessment of surgical wound healing (for example, the hole of a removed tooth). Part I. *Parodontologiya*.2020;25(4):349-356. (in Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-349-356>.

ВВЕДЕНИЕ

Операция удаления зуба в соответствии со своими показаниями является классическим радикальным методом лечения хронического периодонтита. Образовавшаяся в результате лунка/костный дефект подпадает под определение хирургической раны, которая может быть охарактеризована по глубине и по количеству сохранных стенок: глубокая – с учетом включенности костного и мягкотканного компонентов; костный дефект – многостеночный, трех-, двух-, одностеночный. Данные характеристики оказывают прямое влияние на варианты течения раневого процесса, а также имеют принципиальное значение для оценки количественных и качественных параметров заживления и его исход.

Хирургические этапы восстановительного лечения с использованием дентальных имплантатов являются неотъемлемой частью лечебных стоматологических мероприятий, однако вопросы четкости и строгости показаний к проведению различных методик дентальной имплантации по-прежнему носят проблемный характер. Значительная часть этой проблематики связана с невысокой объективностью в количественной оценке остаточного, иначе доступного, альвеолярного костного объема челюстей при планировании стоматологического имплантологического лечения в условиях ограниченных или очаговых редуцированных изменений, вследствие гиподисфункциональной атрофии, возникающих после утраты зубов.

Цель исследования – представить способ количественной оценки заживления хирургической раны на примере лунки удаленного зуба.

Теоретический аспект

Результатом удаления зуба становится локальное уменьшение альвеолярного костного объема, которое формируется с разной скоростью и при этом находится в функционально-метаболической зависимости от местных и системных факторов. Для объяснения данного феномена применим термин «функциональная адаптация», предложенный и описанный Wolff в 1892 году. В последующем это положение подверглось концептуальной проработке и в итоге была сформулирована «механостатическая» теория Frost в 1964 и 1987 годах. Согласно данной теории ответная реакция на механические факторы в виде микро- и макроструктурных изменений возникает после отклонений за пределы физиологических порогов величин деформаций морфофункциональных единиц костной ткани.

Раневой процесс на примере заживления лунки удаленного зуба протекает типично в виде каскадной смены фаз воспаления, пролиферации и рубцевания. По мере своего завершения его исход клинически характеризуется эпителизацией, а также начальными и последующими рентгенологическими признаками костеобразования, завершенностью которого определяется наличием непрерывной замыкательной кортикальной пластинки альвеолярного гребня. В среднем за три–шесть месяцев костная ткань разной степени зрелости заполняет лунку удаленного зуба. Визуализируемые клинически объемные изменения наблюдаются в первые три месяца, а дальнейшая перестройка костной ткани продолжается в течение года. В основе этого лежит непрерывно

протекающий процесс ремоделирования костной ткани, который обусловлен совместным функционированием остеолитических и остеопластических клеточных популяций – остеокластов и остеобластов при регулирующем влиянии остеоцитов. Об индивидуальной длительности цикла ремоделирования известно, что в норме он может составлять от нескольких месяцев до полутора лет [1].

В рамках настоящей работы сделано предположение, что процесс заживления лунки после удаления зуба находится в количественно определяемой зависимости от исходной клинической ситуации, от объема хирургического вмешательства, степени его травматичности, хирургической техники наряду с индивидуальными соматическими особенностями и наличием сопутствующей патологии разной степени выраженности.

Таким образом, вышеназванные положения явились предпосылкой для разработки способа количественной оценки заживления хирургической раны на примере лунки удаленного зуба.

Биомаркеры заживления хирургической раны (на примере операции удаления зуба)

Ключевой идеей разработки способа количественной оценки заживления лунки явилось использование биомаркеров.

Биомаркер – характеристика, которая может служить в качестве индикатора физиологических и патологических биологических процессов или фармакологических ответов на терапевтическое вмешательство.

Это исследуемый параметр, измерение которого отличается высокой точностью, надежностью и воспроизводимостью, что позволяет отражать напряженность физиологических процессов, состояния здоровья, степень риска или факт развития заболевания, его стадию и прогноз. К общим свойствам биомаркеров относятся их специфическая связь с патологией, чувствительность, доступность применения к лицам разного пола и возраста, однозначность идентификации, высокая разрешающая способность метода определения.

Классификация (Biomarkers Definitions Working Group, 2001):

- биомаркеры риска (антецендентные, идентифицирующие риск возникновения заболеваний);
- скрининговые (использующиеся для верификации субклинических стадий заболевания);
- диагностические (позволяющие уточнить наличие определенного заболевания);
- биомаркеры состояния (характеризующие тяжесть заболевания),
- прогностические биомаркеры (прецедентные, отражающие динамику развития заболевания, в том числе позволяющие прогнозировать ожидаемый ответ на терапевтическое вмешательство, мониторинг эффективности лечения) [3, 5].

В профильном отделении кафедры пародонтологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО МГМСУ А.И. Евдокимова в период 2018-2019 годов обследовано 42 пациента с дефектами зубных рядов различной локализации после операции удаления зуба. Возраст пациентов от 25 до 60 лет и старше. На момент операции

Таблица 1. Независимые переменные и соответствующие им биомаркеры
 Table 1. Independent variables and corresponding biomarkers

Независимые переменные (факторные) Independent variables (factor)	Биомаркеры (баллы) Biomarkers (points)
I. Исходный стоматологический статус I. Baseline dental status	I. Биомаркер риска (предупредительный) I. Risk biomarker (antecedent)
Гигиена в норме / Good oral hygiene	1
Наличие мягкого зубного налета / Dental plaque	2
Низкий уровень гигиены / Poor oral hygiene	3
Пародонтит I-II степени тяжести (стабильное течение) Stage I-II periodontitis (stable)	4
II. Возраст Age	II. Клинический биомаркер скрининга (верификационный) II. Screening biomarker (verification)
30-40 лет / 30-40 y. o.	1
41-50 лет / 41-50 y. o.	2
51-60 лет / 51-60 y. o.	3
61 год и старше (сердечнососудистые, эндокринные патологии в стадии ремиссии) Over 61 (cardio-vascular, endocrine diseases in remission)	4
III. Характеристика дефекта лунки зуба (по Caplanis N) III. Socket defect characteristics (N Caplanis)	III. Биомаркер прогностический III. Prognostic biomarker
1 тип / type 1	1
2 тип / type 2	2
3 тип / type 3	3
4 тип / type 4	4
IV. Биотип десны IV. Gingival biotype	IV. Биомаркер прогностический IV. Prognostic biomarker
1 мм / 1 mm	1
2 мм / 2 mm	2
3 мм / 3 mm	3
4 мм / 4 mm	4
V. Исходные клинические особенности V. Baseline clinical characteristics	V. Биомаркер состояния V. Biomarker of the condition
Клинические признаки воспаления отсутствуют Clinical signs of inflammation are absent	1
Удаление зубов проводилось по причине хронических гнойно-деструктивных процессов (признаки воспаления отсутствуют) Teeth were extracted for chronic suppurative-destructive processes (signs of inflammation are absent)	2
Наличие одного и более хронических очагов воспаления в полости рта One or more chronic oral inflammation sites	3
VI. Хирургические приемы VI. Surgical techniques	VI. Биомаркер прогностический VI. Prognostic biomarker
Использование малоинвазивной хирургической техники (при помощи физиодеспенсера, костных фрез, дифференцированный подход к наложению швов) Minimally invasive surgical technique (dental surgical unit, bone drills, differentiated approach to suturing)	1
Удаление двух и более зубов Extraction of two or more teeth	2
Хирургическая техника отягощена сложными клиническими условиями (интраоперационные осложнения) Surgical techniques in challenging conditions (intraoperative complications)	3

Таблица 2. Зависимые переменные и соответствующие им биомаркеры
Table 2. Dependent variables and their corresponding biomarkers

Зависимые переменные (результатные) Dependent (outcome) variables	Биомаркеры (баллы) Biomarkers (points)
I. Клинико-морфологические характеристики (конечные точки) I. Clinical and morphological parameters (endpoints)	I. Биомаркер диагностический I. Diagnostic biomarker
Восстановленный костный компонент: костного и фиброзно-костного матрикса, органотипичная ткань – лакунарный морфотип, компонент подвижного слизистого и неподвижного десневого фенотипа без признаков рубцовых изменений / Restored bone: bone and fibrous-bone matrix, bone-like tissue – lacunar morphotype, alveolar mucosa and attached gingiva without scarring	1
Восстановленный костный компонент: костного, фиброзно-костного с наличием фиброзно-хрящевое матрикса, органотипичная ткань с признаками псевдоорганотипичности (ретикулофиброзная ткань), компонент подвижного слизистого и неподвижного десневого фенотипа с минимальными признаками рубцовых изменений / Restored bone – bone, fibrous-osseous with fibrous-chondrous matrix; signs of pseudobone-like tissue (reticular fibrous tissue); alveolar mucosa and attached gingiva with minimal scarring	2
Патологический регенерат (фиброз/хондроид), рубцовые изменения подвижного слизистого и неподвижного десневого фенотипа / Pathologic regeneration (fibrosis/chondroid), scarring of the alveolar mucosa and attached gingiva	3
II. Рентгенологические характеристики II. Radiological characteristics	II. Биомаркер диагностический II. Diagnostic biomarker
Восстановление костного дефекта в полном объеме (наличие замыкательной кортикальной пластинки – непрерывная равномерная линия затемнения, размеры теней костной структуры мелкоочаговые до 1/3 см, контуры четкие, резко очерченные, средняя интенсивность тени, как перестройка костной структуры в сторону превращения в картину компактной кости, качество и плотность кости D1 – D2) / Complete restoration of the bony defect (cortical end-plate is present – continuous smooth line, bone shadow sizes are microfocal up to 1/3 cm, contour is sharp and well-defined, shadow is of average intensity, bone remodeling to compact, D1-D2 bone quality and density)	1
Восстановление костного дефекта с допустимым снижением объема (структура негетогенная смешанного типа, размеры теней костной структуры от мелкоочаговых до среднеочаговых 1/3–1/2 см, смещаемость тени и динамика во времени от волнистой до ровному контуру, просветление неинтенсивное, небольших размеров, нерезко выделяется на фоне нормальной структуры, окружающей кости, качество и плотность кости D2 – D3) / Bone defect restoration with acceptable decrease of volume (inhomogeneous structure of mixed type, bone shadow sizes are from microfocal to medium-focal – 1/3 to 1/2 cm, shadow displaceability and contour change from ill- to well-defined, small non-intensive radiolucency, indistinct from surrounding bone tissue, bone quality and density – D2-D3)	2
Костный объем не восстановлен (выраженная деформация, контуры тени неправильной формы – волнистые, фестончатые, средне – и крупноочаговые размеры теней от 1/3 до 1,0 см и более, петлистый или сетчатый негетогенный рисунок структуры, тени слабой интенсивности, но сохраняется ясная костная структура, выраженные просветления характеризуются большими размерами и четкостью контуров, качество и плотность кости D3 – D4) / Bone volume is not restored (distinct deformation, irregular shadow contours – ill-defined, scalloped, medium- and large-focal shadow sizes from 1/2 to 1 cm and more, curved and cellular heterogeneous bone structure, but smooth bone structure is preserved, significant radiolucency is characterized by the large size and well-defined contours, D3-D4 bone quality and density)	3
III. Сложность клинических условий III. Complexity of clinical cases	III. Биомаркер диагностический III. Diagnostic biomarker
Заживление первичным натяжением под сгустком (сближающие швы) 7-8 суток / Healing by primary intention under the blood clot (approximation suture), 7-8 days	1
Заживление вторичным натяжением (сгусток частично сохранен, без признаков септического воспаления) 7-14 суток / Healing by secondary intention (the clot is partially preserved, no signs of inflammation), 7-14 days	2
Заживление вторичным натяжением (сгусток не сохранен, с признаками септического воспаления) до 30 суток / Healing by secondary intention (blood clot is not preserved, signs of inflammation are present), up to 30 days	3

Продолжение таблицы на следующей странице / Continuation of the table on the next page

Таблица 2. Зависимые переменные и соответствующие им биомаркеры (продолжение)
Table 2. Dependent variables and their corresponding biomarkers (continuation)

Зависимые переменные (результатные) Dependent (outcome) variables	Биомаркеры (баллы) Biomarkers (points)
IV. Хирургический стресс-ответ IV. Surgical stress response	IV. Биомаркер диагностический IV. Diagnostic Biomarker
Не выражен / Mild	1
Умеренный / Moderate	2
Выраженный / Severe	3
V. Клинические признаки (наличие отека) V. Clinical Signs (swelling)	V. Биомаркер диагностический V. Diagnostic biomarker
Не выражен / Mild	1
Умеренный / Moderate	2
Выраженный / Severe	3
VI. Клинические признаки (наличие гематомы) VI. Clinical signs (hematoma)	VI. Биомаркер диагностический VI. Diagnostic biomarker
Не выражен / Mild	1
Умеренный / Moderate	2
Выраженный / Severe	3

удаления зуба пациенты в возрастной группе 50 лет и старше имели сопутствующую сердечно-сосудистую и эндокринную патологии в компенсированной форме.

Размер дефекта после удаления зуба определяли градуированным пародонтальным зондом. Высоту дефекта измеряли от наиболее апикальной точки до линии, соединяющей костные края в области пограничных с дефектом зубов или альвеолярного гребня в участке отсутствия зубов. При оценке характеристик костной ткани и морфотипа десны принято было использовать классификацию, предложенную в 2009 году Carlanis N. Согласно классификации, различают четыре типа дефекта лунки зуба:

- 1 тип – лунка с неповрежденными стенками, толщина стенок более 1 мм. Толстый биотип десны;
- 2 тип – лунка с незначительным разрушением стенок, межкорневой перегородки до 2 мм, толщина вестибулярной кортикальной пластинки не менее 1 мм. Тонкий биотип десны;
- 3 тип – разрушение одной или двух стенок лунки от 3 до 5 мм. Тонкий или толстый биотип десны;
- 4 тип – разрушение стенок лунки более 5 мм. Тонкий или толстый биотип десны [6, 7].

Характеристики качества, количества и плотности костной ткани оценивали через 6–12 месяцев при помощи лабораторных и рентгенологических методов: компьютерная томография (КТ), двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия – DXA, используя данные исследований по Mish C., Hounsfield G. (1990) [4].

В ходе анализа наблюдений за пациентами, сбора клинических данных, лабораторного и рентгенологического обследования были выделены клинико-рентгенологические и информационные показатели: зависимые и независимые переменные и интерпретированы на примере количественных параметров – биомаркеров (табл. 1) [2].

Статистический анализ

На основании выделенных в ходе наблюдений зависимых и независимых переменных, ассоциированных в количественном эквиваленте, на примере биомар-

керов был проведен корреляционно-регрессионный анализ данных. Расчеты осуществлялись в программе статистического анализа IBM SPSS Statistics 20.

В таблице 3 показаны корреляционные связи независимых (факторных) и зависимых (результатных) переменных, подсчитанные при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена (выбор критерия обусловлен малым размером выборки исследования).

Анализ взаимосвязей зависимых переменных, отражающих успешность заживления, показывает, что все они тесно взаимосвязаны между собой (табл. 4).

Наличие высокозначимых взаимосвязей между зависимыми факторами позволило нам вычислить интегральный показатель успешности заживления путем усреднения показателей отдельных результатов. Интегральный показатель, в свою очередь, был скоррелирован с независимыми (факторными) переменными (табл. 5).

Высокозначимые взаимосвязи позволяют предположить наличие отношений влияния-зависимости между оцениваемыми факторами (табл. 5).

При проверке данного предположения использована формула линейной регрессии:

$$Y = a + bx, \text{ где:}$$

- Y – зависимая переменная;
- x – независимая или объясняющая переменная;
- a – свободный член (пересечение) линии оценки;
- b – угловой коэффициент или коэффициент регрессии.

Для оценки качества построенной модели регрессии можно использовать показатель (коэффициент, индекс) детерминации R².

R² – коэффициент детерминации показывает, какую долю зависимой переменной объясняет независимая переменная. Коэффициент детерминации для модели с константой принимает значения от 0 до 1. Для приемлемых моделей предполагается, что R² должен быть не меньше 0,5 (объясняет 50% значений зависимой переменной).

Результаты регрессионного анализа по методу принудительного включения показаны в таблице 6.

На основании полученных данных может быть построена приемлемая модель линейной регрессии, объясняющая 76% показателей зависимой переменной «интегральный показатель успешности заживления» (ИПУЗ) через рассматриваемые независимые переменные (исключая фактор возраста).

$$\text{ИПУЗ} = 0,981 + 0,123 \cdot \text{ИСС} + 0,237 \cdot \text{ХДЛЗ} - 0,139 \cdot \text{БД} + 0,124 \cdot \text{ИКО} + 0,076 \cdot \text{ХП}, \text{ где}$$

- ИСС – исходный стоматологический статус,
- ХДЛЗ – характеристика дефекта лунки зуба,
- БД – биотип десны,
- ИКО – исходные клинические особенности,
- ХП – хирургические приемы.

Наибольший удельный вес имеет фактор характеристики дефекта лунки, наименьший – хирургические приемы лечения.

В качестве примера приведем расчет вероятности успешного заживления, используя данные коэффициентов детерминации.

$$\text{ИПУЗ} = 0,981 + 0,123 \cdot 4 + 0,237 \cdot 4 - 0,139 \cdot 2 + 0,124 \cdot 3 + 0,076 \cdot 2 = 2,7$$

Полученный показатель свидетельствует о том, что неблагоприятность исходного стоматологического статуса, дефекта лунки, исходных клинических особенностей при относительно благоприятном биотипе десны и умеренно сложных хирургических приемах лечения приведет скорее к неблагоприятному заживлению.

Таблица 3. Корреляционные связи зависимых и независимых факторов
Table 3. Correlation between dependent and independent factors

	Клинико-морфологические характеристики Clinical and morphological characteristics	Рентгенологические характеристики Radiological characteristics	Сложность клинических условий Complexity of clinical conditions	Хирургический стресс-ответ Surgical stress response	Клинические признаки (наличие отека) Clinical signs (swelling)	Клинические признаки (наличие гематомы) Clinical signs (hematoma)
Исходный стоматологический статус Baseline dental status	0,630**	0,706**	0,513**	0,549**	0,586**	0,481**
Возраст / Age	0,333*	0,165	0,031	0,272	0,279	0,183
Характеристика дефекта лунки зуба Socket defect characteristics	0,754**	0,789**	0,648**	0,566**	0,689**	0,679**
Биотип десны Gingival biotype	-0,460**	-0,503**	-0,346*	-0,487**	-0,437**	-0,469**
Исходные клинические особенности Baseline clinical features	0,682**	0,616**	0,445**	0,472**	0,671**	0,502**
Хирургические приемы Surgical techniques	0,663**	0,666**	0,517**	0,563**	0,637**	0,471**

Таблица 4. Корреляционные связи зависимых (результатных) переменных
Table 4. Correlation between dependent (outcome) variables

	Клинико-морфологические характеристики Clinical and morphological characteristics	Рентгенологические характеристики Radiological characteristics	Сложность клинических условий Complexity of clinical conditions	Хирургический стресс-ответ Surgical stress response	Клинические признаки (наличие отека) Clinical signs (swelling)	Клинические признаки (наличие гематомы) Clinical signs (hematoma)
Клинико-морфологические характеристики Clinical and morphological characteristics	1,000	0,856**	0,649**	0,614**	0,707**	0,664**
Рентгенологические характеристики Radiological characteristics	0,856**	1,000	0,712**	0,632**	0,682**	0,646**
Сложность клинических условий Complexity of clinical conditions	0,649**	0,712**	1,000	0,571**	0,578**	0,563**
Хирургический стресс-ответ Surgical stress response	0,614**	0,632**	0,571**	1,000	0,568**	0,591**
Клинические признаки (наличие отека) Clinical signs (swelling)	0,707**	0,682**	0,578**	0,568**	1,000	0,707**
Клинические признаки (наличие гематомы) Clinical signs (hematoma)	0,664**	0,646**	0,563**	0,591**	0,707**	1,000

** – корреляция значима на уровне 0,01; * – корреляция значима на уровне 0,05

** – correlation is significant at the 0.01 level; * – correlation is significant at the 0.05 level

Таблица 5. Корреляционные связи независимых факторов и интегрального показателя успешности заживления
Table 5. Correlation between independent factors and healing success rate

	Исходный стоматологический статус Baseline dental status	Возраст Age	Характеристика дефекта лунки зуба Socket defect characteristics	Биотип десны Gingival biotype	Исходные клинические особенности Baseline clinical features	Хирургические приемы Surgical techniques
Интегральный показатель успешности заживления Healing success rate	0,662**	0,225	0,794**	-0,545**	0,641**	0,672**

** – корреляция значима на уровне 0,01 / ** – correlation is significant at the 0.01 level

Таблица 6. Показатели линейной регрессии
Table 6. Linear regression

Модель Model	Нестандартизованные коэффициенты Unstandardized coefficients		Стандартизованные коэффициенты Standardized coefficients	p
	B	Стандартная ошибка / Standard error	Бета / Beta	
Константа / Constant	0,981	0,276	–	0,001
Исходный стоматологический статус Baseline dental status	0,123	0,065	0,230	0,069
Характеристика дефекта лунки зуба Socket defect characteristics	0,237	0,082	0,409	0,006
Биотип десны / Gingival biotype	-0,139	0,091	-0,146	0,136
Исходные клинические особенности Baseline clinical features	0,124	0,099	0,163	0,219
Хирургические приемы Surgical techniques	0,076	0,092	0,109	0,411

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процесс заживления костной раны в полости рта после удаления зуба зависит от ряда факторов и неоднозначен по своему прогнозу, тем не менее, в настоящей работе выявлена определенная закономерность.

На основании 42 включенных в работу клинических наблюдений и лабораторных исследований были определены наиболее значимые, на наш взгляд, клинико-информационные показатели, являющиеся исходными данными клинических случаев на примере факторных независимых переменных.

При этом зависимые переменные и их количественные параметры/диагностические биомаркеры определяли наличие или отсутствие патологии.

Данная систематизация характеристик носит описательный характер и была представлена в форме таблицы (табл. 1).

Дальнейший поиск закономерности между независимыми и зависимыми переменными имел аналитический характер, что предполагает установление значимой связи между ними, а также возможность представления этой зависимости в форме математического выражения/уравнения регрессии.

Первым этапом в указанном анализе была выявлена корреляционная зависимость. Корреляция рассматривается как признак, указывающий на взаимосвязь ряда числовых последовательностей, определяющих реальные процессы, что характеризует силу взаимосвязи в данных. Для количественной оценки существования связи между изучаемыми совокупностями случайных величин используется специальный статистический показатель – коэффициент корреляции.

Согласно полученным данным, клинико-морфологические характеристики обнаруживают высокозначимую положительную взаимосвязь со всеми независимыми факторами (при $p < 0,01$), а также умеренную взаимосвязь с

возрастом пациентов (при $p < 0,05$). Необходимо отметить, что все независимые переменные, кроме биотипа десны, связаны с показателями заживления положительно.

Рентгенологические характеристики тесно взаимосвязаны со всеми зависимыми переменными (при $p < 0,01$), кроме возраста.

Сложность клинических условий имеет высокую положительную взаимосвязь с факторами исходного стоматологического статуса, характеристиками дефекта лунки зуба, исходными клиническими особенностями и хирургическими приемами (при $p < 0,01$), а также умеренно выраженную отрицательную взаимосвязь с биотипом десны (при $p < 0,05$).

Хирургический стресс-ответ обнаруживает выраженную взаимосвязь со всеми зависимыми (результатными) переменными, кроме возраста, причем связь с фактором биотипа десны отрицательная. Достаточно сильная корреляционная зависимость прослеживается между клиническими признаками наличия отека и исходными клиническими особенностями, хирургическими приемами, характеристиками дефекта лунки зуба, отрицательная зависимость также с биотипом десны. Картина тесной положительной взаимосвязи наблюдается между клиническими признаками наличия гематомы и характеристиками дефекта лунки зуба (при $p < 0,01$).

На втором этапе был проведен регрессионный анализ. Цель данного анализа – создание математической модели для оценки интегрального показателя успешности заживления в зависимости от исходных условий.

В качестве статистического показателя также был использован коэффициент детерминации (причинности) R^2 . Он показывает, в какой мере изменчивость результатного показателя объясняется поведением факторного показателя. Или иначе: какая часть общей изменчивости зависимой переменной вызвана собственно

влиянием независимой переменной. В данном случае коэффициент детерминации равен 0,761, или 76%.

Полученная регрессионная модель объясняет 76% результативность, которая означает, что у 76 человек из 100 по этой формуле можно предсказать вероятность успешного заживления. Работа по повышению точности формулы, лежащей в основе способа прогнозирования, будет продолжена.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Волков Н.М. Физиология метаболизма костной ткани и механизмы развития метастазов в кости. J Practical oncology. 2011;3:97-98. Режим доступа: <https://practicaloncology.ru/articles/161.pdf>.

Volkov, N.M. Physiology of bone metabolism and mechanisms of bone metastases development. 2011;3:97-98. (In Russ.). Available at: <https://practicaloncology.ru/articles/161.pdf>.

2. Дон Е.С., Тарасов А.В., Эпштейн О.И., Тарасов С.А. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация. Клиническая лабораторная диагностика. 2017;62(1):52-59. <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-1-52-59>.

Don, E.S., Tarasov, A.V., Epshtein, O.I., Tarasov, S.A. The biomarkers in medicine: search, choice, study and validation. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2017;62(1):52-59. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-1-52-59>.

3. Козлова И.В., Кудишина М.М., Пахомова А.Л. Биомаркеры воспалительных заболеваний кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;157(9):4-9. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-157-9-4-9>.

Kudishina, M.M., Kozlova, I.V., Pahomova, A.L. Biomarkers of the inflammatory bowel diseases. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;157(9):4-9. (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-157-9-4-9>.

4. Миш К.Е. Ортопедическое лечение с опорой на дентальные имплантаты. (пер. с англ. Хисамутдино-

Тахим образом, результат корреляционно-регрессионного анализа позволяет сделать вывод о силе взаимосвязи между данными переменными, что может быть использовано для прогнозирования одной переменной на основании другой. Это легло в основу представленного способа количественной оценки заживления хирургической раны на примере лунки удаленного зуба с перспективой повышения уровня вероятности и точности прогноза.

ва Л.Т.). М.: РидЭлсивер; 2010. 615 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19555232>.

Misch C.E. Dental implant prosthetics. Moscow: Read Elsevier; 2010. 615 p. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19555232>.

5. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2001;69(3):89-95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>.

6. Caplanis N. Extraction defect management: the use of ovate pontics to preserve gingival architecture. Academy of Osseointegration newsletter 2004;15(4):8. Available at: https://www.cda.org/Portals/0/journal/journal_112005.pdf.

7. Caplanis N., Kan J.Y., Lozada J.L. Extraction Defect: Assessment, Classification and Management. Inter. J of Clinical Implant Dentistry. 2009;1(1):111. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10004-1001>.

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 13.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 17.07.2020

Принята к публикации / Accepted 19.09.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ломакин Михаил Васильевич, д.м.н., профессор кафедры пародонтологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, академик РАЕН, Москва, Российская Федерация

lomakin_mv@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3739-6275>

Lomakin, Mikhail V., PhD, MD, DSc, Professor of the Department of periodontology, of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Health of the Russian Federation, academician of RANS, Moscow, Russian Federation

Солощанский Илья Игоревич, к.м.н., доцент кафедры пародонтологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член-корр. РАЕН, Москва, Российская Федерация

solomich@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7024-4815>

Soloshchanskij, Iliya I., PhD, Associate Professor of the Department of periodontology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry"

of the Ministry of Health of the Russian Federation, corresponding member of RANS, Moscow, Russian Federation

Похабов Алексей Анатольевич, врач стоматолог-хирург отделения стоматологии (клиника цифровой стоматологии), Клинический центр стоматологии Университетской клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

pokhabov_a@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0197-7756>

Pokhabov, Aleksey A., dentist-surgeon of the Department of dentistry (digital dentistry clinic) Clinical center of dentistry of the University clinic of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Бисултанов Хизар Усманович, к.м.н., доцент кафедры общей стоматологии медицинского института Чеченского государственного университета, Грозный, Чеченская республика, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3524-7201>

hizar_964@mail.ru

Bisultanov, Hizar U., PhD, Associate Professor of the Department of General dentistry of the medical Institute of the Chechen state University, Grozny, Chechen Republic, Russian Federation