

На правах рукописи

МИРОНЫЧЕВА
Ксения Валерьевна

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

14.01.14 – стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Краснодар – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Максюков Станислав Юрьевич.

Официальные оппоненты:

Ярёменко Андрей Ильич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, заведующий кафедрой;

Трунин Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт профессионального образования, кафедра стоматологии, заведующий кафедрой.

Ведущая организация:

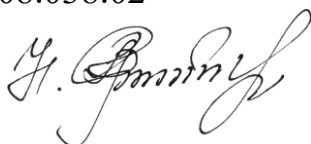
Академия постдипломного образования федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства».

Защита состоится 18 февраля 2020 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.038.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) (350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4, тел. (861) 262-50-18).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и официальном сайте (<http://www.ksma.ru>) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан « ____ » _____ 20__ года.

Учёный секретарь
диссертационного совета Д 208.038.02
доктор медицинских наук,
доцент



Лапина Наталья Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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

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

Это позволило предположить, что развитие и прогрессирование остеокластической деструкции костной ткани пародонта при ХГП связано с активацией синтеза провоспалительных интерлейкинов и простагландинов вследствие накопления пародонтогенных бактерий в полости рта, активацией RANKL и низким уровнем остеопротегерина (ОПГ), контролирующего последний процесс (Graves D., 2008). То есть, при воспалительных заболеваниях пародонта микробный фактор посредством иммунологических реакций запускает и стимулирует резорбцию альвеолярных костей. Отсюда следует, что активация остеокластов не может быть ограничена, пока не осуществится элиминация микробов из полости рта. Таким образом, иммунокомпетентные клетки и их медиаторы одновременно участвуют в защитных и деструктивных механизмах. Защитная функция заключается в активации гуморальных противовоспалительных механизмов. Деструктивная функция сводится к тому, что иммунокомпетентные клетки посредством цитокинов, остеотропных медиаторов и различных протеолитических систем

способствуют деградации белков соединительной ткани и активации остеорезорбции. Очевидно, остеорезорбция подключается к провоспалительным механизмам при ХГП раньше и сильнее в зависимости от скорости элиминации микробного фактора. Одновременное изучение активности провоспалительных и остеотропных медиаторов при различных степенях тяжести ХГП, поможет понять обозначенные фундаментальные вопросы, имеющие и практическую значимость, поскольку позволят создать прогностический инструмент для определения высокого риска развития деструктивных изменений при воспалительных заболеваниях пародонта.

Степень разработанности темы. В работе Ведяевой А.П. (2011) было установлено, что при быстро прогрессирующем пародонтите с повышением тяжести воспалительно-деструктивных изменений пародонта в содержимом пародонтальных карманов имел место дисбаланс медиаторов с накоплением провоспалительных и снижением противовоспалительных интерлейкинов, что сопровождалось снижением в тканевом экссудате остеопротегерина. Таким образом, автор подчеркнула патогенетическую роль снижения остеопротегерина при быстро прогрессирующем течении пародонтита и значимость иммуномодулирующей терапии для сдерживания остеоэстрогенных процессов в пародонте. В другом фундаментальном труде Шмидт Д.В. (2007) было доказано, что при ХГП клеточным источником для секреции ФНО- α и накоплению медиатора в экссудате пародонтальных карманов являются нейтрофилы. При ХГП в содержимом пародонтальных карманов накапливаются ИЛ-1 β , ФНО- α , sRANKL, снижается концентрация рецепторов к ИЛ-1 β , ИЛ-10 и остеопротегерин. Дисбаланс системы «рецептор-медиатор» в семействе ИЛ-1 β , системы про- и противовоспалительных медиаторов, остеолитических и остеопластических процессов при лечении ХГП у больных нивелировался, что свидетельствовало о клинико-диагностической значимости специализированных лабораторных исследований десневой жидкости для контроля за состоянием пародонта.

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

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

Задачи исследования:

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

sRANKL) в десневой жидкости при отсутствии остеодеструктивных процессов.

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

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

4. Разработать алгоритм оценки баланса между провоспалительными и остеотропными медиаторами для прогноза развития и течения воспалительно-деструктивных изменений при гингивите и хронического генерализованного пародонтита.

Научная новизна работы. Вследствие проведенного научного исследования впервые установлено:

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы. В работе были изучены патофизиологические и иммунологические аспекты остеолизиса при ХГП, что имеет теоретическую значимость. Патогенетическое понимание обусловленности между патологическими процессами воспаления и ремоделирования костной ткани позволило создать алгоритм прогноза развития и течения остеодеструктивных изменений при ХГП и заложить теоретический фундамент для воздействия на остеолизис через воспалительный компонент. Теоретически обосновано, что ремоделирование костной ткани управляется предшествующими провоспалительными механизмами. Их подавление имеет не только изолированные последствия, но и позволяет оборвать формирование и углубление пародонтальных карманов при ХГП. В работе созданы три прогностические модели по выявлению риска развития воспалительных

изменений десны, формирования деструктивных изменений пародонта дополнительно к воспалительным и прогрессированию остеодеструктивного компонента. Высокий риск остеодеструктивных изменений в пародонте позволит стоматологам своевременно принять меры по регуляции дисбаланса между остеолитическими и остеосинтетическими процессами в пародонте для предотвращения неблагоприятных последствий ремоделирования костной ткани челюстей.

Методология и методы исследования. В работе были использованы методологические принципы лабораторной информатики с позиций доказательной медицины (расчет диагностической информативности определения биомаркеров), а также такие технологии интеллектуального анализа данных как прогнозирование, классификация, кластеризация, ассоциация, что позволило разработать модели прогнозирования развития и усугубления воспалительно-деструктивных процессов в пародонте. Тип проведенного исследования – «случай-контроль».

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

Основные научные положения диссертации, выносимые на защиту:

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

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

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

Степень достоверности и апробации работы. Достоверность сведений, представленных в работе, основывается на проведении клинического

исследования на необходимом и достаточном числе обследуемых (n=105), продуманном рациональном контроле из здоровых пациентов (n=31). В исследовании использованы стандартные методы протокола диагностики больных, полученные результаты обработаны способами современного статистического анализа.

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

Внедрение в практику результатов исследования. Полученные результаты внедрены в клинико-диагностическую практику лечебных учреждений: стоматологическая поликлиника федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГАУ РО «Стоматологическая поликлиника», стоматологическая клиника «Стоматологическая поликлиника на Халтуринском». Материалы диссертации внедрены в учебный процесс профильных кафедр стоматологического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

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

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

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 143 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, двух результативных глав, обсуждения

результатов исследования, выводов и практических рекомендаций, библиографии, включающей 53 источника на русском и 144 на иностранных языках, всего 197 источников. Работа содержит 31 рисунок и 37 таблиц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

В 1 группе число мужчин составило 27 (67,5%), а число женщин 13 (32,5%). Во 2 группе число мужчин составило 14 (43,75%), а число женщин 18 (56,25%), а в 3 группе 13 (39,4%) и 20 (60,6%), соответственно. В группе здоровых доноров число мужчин (n=15) и женщин (n=16) было практически одинаковым. Средний возраст в 1 группе составил $46,7 \pm 1,6$ лет, во 2 группе $41,4 \pm 2,1$ года и в 3 группе $48,9 \pm 1,7$ лет. У здоровых доноров средний возраст соответствовал $44,8 \pm 1,3$ лет.

При формировании групп пользовались следующими критериями включения и исключения пациентов.

Критерии включения:

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

Критерии исключения:

- детский, подростковый, пожилой и старческий возраст
- ХГП тяжелой степени тяжести
- беременность, лактация
- наличие профессиональных вредностей на рабочем месте
- системный остеопороз
- онкологические, психиатрические, аутоиммунные сопутствующие заболевания
- наличие острых или обострение хронических инфекционных заболеваний; острые аллергические реакции
- длительная гормональная терапия кортикостероидами
- отказ от участия в исследовании.

Все пациенты 1, 2 и 3 группы обратились к стоматологу впервые, предварительного специального длительного лечения не получали. Диагноз

гингивита или ХГП легкой и средней степени тяжести им был поставлен впервые.

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

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

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

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

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

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

Сравнительный анализ эффективности лечения в двух группах проводили с использованием статистической обработки согласно стандартам исследования «случай-контроль». Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 12,0 (StatSoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Таблица 1 – Средние величины обратимых пародонтальных индексов у пациентов клинических групп

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

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

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

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

Величина потери зубодесневого прикрепления учитывает не только глубину пародонтальных карманов, но и рецессию десны, поэтому в большем объеме характеризует ослабление удерживающей функции пародонта. Во 2 группе в среднем величина потери зубодесневого прикрепления составила $4,3 \pm 0,4$ мм

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

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

У пациентов клинических групп в десневой жидкости определяли концентрацию ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , остеопротегерина и sRANKL. В десневой жидкости здоровых доноров концентрация ИЛ-1 β составила $113,3\pm 4,43$ пг/мл (рисунок 1).

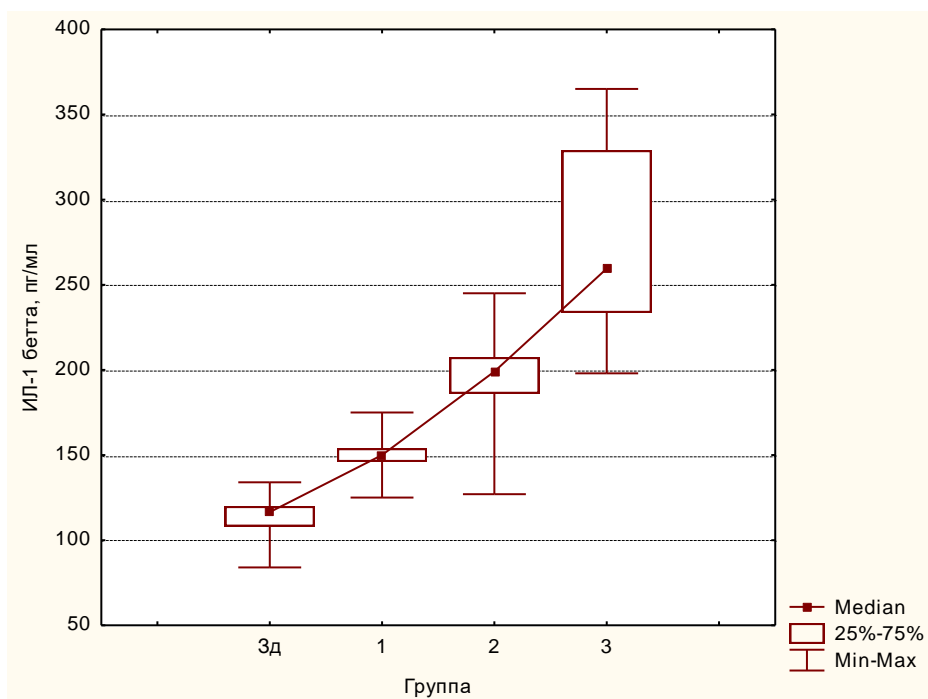


Рисунок 1 – Медиана (Median), межквартильный интервал (25%-75%) и размах значений (Min-Max) концентрации ИЛ-1 β в десневой жидкости здоровых доноров (Зд), пациентов 1 группы и содержанием пародонтальных карманов во 2 и 3 группах. Сплошная линия – тренд изменения медианы в группах

У пациентов 1 группы концентрация ИЛ-1 β статистически значимо повышалась на 46% ($p=0,047$). У пациентов 2 группы концентрация ИЛ-1 β в содержимом пародонтальных карманов возросла по сравнению со здоровыми донорами на 71% ($p<0,001$), а в отличие от аналогичного показателя в 1 группе на 29% ($p<0,001$). В 3 группе концентрация ИЛ-1 β в содержимом пародонтальных карманов имела наиболее высокое значение ($277,5\pm 16,18$ пг/мл) (рис. 1) и возрастала по сравнению со здоровыми донорами в 2,4 раза ($p<0,001$), 1 группой на 84% ($p<0,001$) и 2 группой на 43% ($p<0,001$). Таким образом, по мере усиления воспалительных изменений в пародонте и развитии

остеодеструктивных процессов у пациентов в экссудате пародонтальных карманов концентрация ИЛ-1 β прогрессивно возрастала.

Концентрация провоспалительного медиатора ИЛ-6 в десневой жидкости у пациентов с гингивитом не изменялась, повышаясь только при формировании деструктивных изменений пародонта при ХГП легкой (в 3 раза) и средней степени тяжести (в 3,6 раза) по сравнению со здоровыми донорами (рисунок 2).

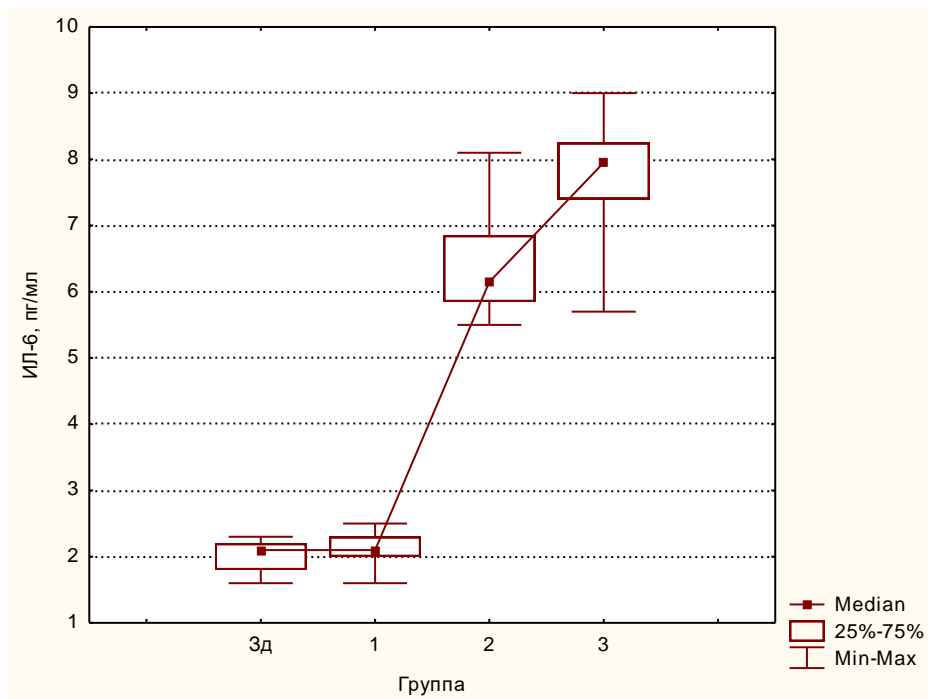


Рисунок 2 – Медиана (Median), межквартильный интервал (25%-75%) и размах значений (Min-Max) концентрации ИЛ-6 в десневой жидкости здоровых доноров (Зд), пациентов 1 группы и содержанием пародонтальных карманов во 2 и 3 группах. Сплошная линия – тренд изменения медианы в группах

По мере усиления воспалительных изменений в пародонте и развитии остеодеструктивных процессов у пациентов в экссудате пародонтальных карманов концентрация ФНО- α прогрессивно возрастала. У здоровых доноров в жидкости десневого желобка концентрация ФНО- α составила $25,2 \pm 3,89$ пг/мл (рисунок 3). У пациентов 1 группы концентрация ФНО- α повышалась на 62% ($p=0,029$), а во 2 группе в 2,2 раза ($p<0,001$) по сравнению со здоровыми донорами. В 3 группе концентрация ФНО- α в содержимом пародонтальных карманов имела наиболее высокое значение ($86,3 \pm 4,56$ пг/мл) и возрастала по сравнению со здоровыми донорами в 3,4 раза ($p<0,001$), 1 группой в 2,1 раза ($p<0,001$) и 2 группой на 58% ($p<0,001$) (рисунок 3).

Таким образом, ФНО- α , как и ИЛ-1 β , накапливаясь локально в тканевом экссудате, выполняли роль как провоспалительного, так и остеотропного медиаторов, поскольку повышались как при усилении воспалительных изменений в пародонте, так и при формировании остеодеструктивных процессов.

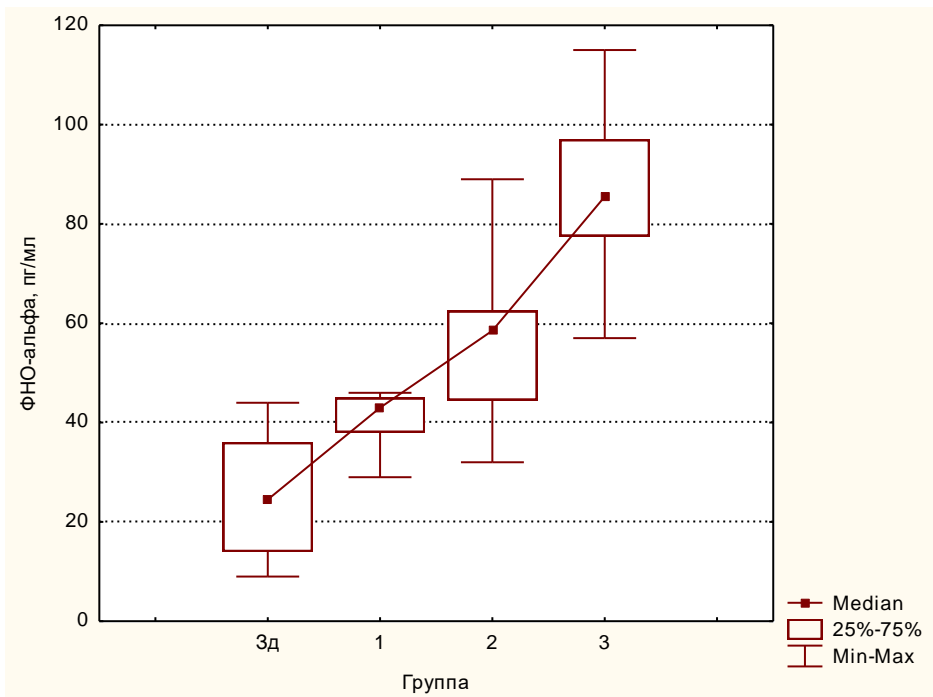


Рисунок 3 – Медиана (Median), межквартильный интервал (25%-75%) и размах значений (Min-Max) концентрации ФНО-α в десневой жидкости здоровых доноров (Зд), пациентов 1 группы и содержанием пародонтальных карманов во 2 и 3 группах. Сплошная линия – тренд изменения медианы в группах

Таким образом, ФНО-α, как и ИЛ-1β, накапливаясь локально в тканевом экссудате, выполняли роль как провоспалительного, так и остеотропного медиаторов, поскольку повышались как при усилении воспалительных изменений в пародонте, так и при формировании остеодеструктивных процессов.

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

У здоровых доноров в десневой жидкости в среднем содержание sRANKL составило $8,9 \pm 0,23$ нг/мл. У пациентов с гингивитом по сравнению со здоровыми донорами содержание sRANKL в десневой жидкости повысилось на 27% ($p = 0,003$). Между 1 и 2 группами различия между концентрацией sRANKL в десневом экссудате не наблюдалось.

Таблица 2 – Концентрация остеопротегерина в десневой жидкости и жидкости ПК у пациентов клинических групп и здоровых доноров

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

Резкий скачок концентрации sRANKL в содержимом пародонтальных карманов произошел в 3 группе (31,9±0,78 нг/мл): по сравнению со здоровыми донорами в 3,6 раза (p<0,001), а в отличие от 1 группы в 2,8 раза (p<0,001) и 2 группы в 2,6 раза (p<0,001) (таблица 3).

Таблица 3 – Концентрация sRANKL в десневой жидкости и жидкости пародонтальных карманов у пациентов клинических групп и здоровых доноров

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

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

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

Исследование связи провоспалительных и остеотропных медиаторов в жидкости десневого желобка у пациентов с гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести проводили путем корреляционного анализа. В результате наиболее широкий спектр статистически значимых связей для пациентов с воспалительными

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

Для остеотропного медиатора остеопротегерина наиболее тесная обратная связь была установлена также с необратимыми индексами – глубиной пародонтальных карманов ($R=-0,57$; $p=0,004$), величиной потери зубодесневого прикрепления ($R=-0,64$; $p<0,0001$), рентгенологическим индексом Фукса ($R=0,85$; $p<0,0001$) (таблица 4).

Таблица 4 – Коэффициенты корреляции стоматологических индексов и концентрации остеопротегерина в содержимом десневого желобка у пациентов клинических групп

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

Корреляция концентрации sRANKL в содержимом десневого желобка с необратимыми пародонтологическими индексами была более тесной по модулю по сравнению с остеопротегерином: глубиной пародонтальных карманов ($R=0,75$; $p<0,0001$), величиной потери зубодесневого прикрепления ($R=0,87$; $p<0,0001$), рентгенологическим индексом Фукса ($R=-0,93$; $p<0,0001$) (таблица 5).

Таблица 5 – Коэффициенты корреляции стоматологических индексов и концентрации sRANKL в содержимом десневого желобка у пациентов клинических групп

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

Между провоспалительными и остеотропными медиаторами у пациентов с воспалительными изменениями пародонта также сформировался тесный паттерн взаимосвязи. Таким образом, провоспалительные медиаторы способствовали накоплению в местных биологических средах остеотропных медиаторов. То есть, воспалительные изменения в пародонте патогенетически связаны с остеодеструктивными изменениями. Как провоспалительные, так и остеотропные медиаторы отражали выраженность клинических симптомов гингивита и ХГП легкой и средней степени тяжести, что имело диагностическую значимость. Лабораторные изменения остеотропных маркеров sRANKL и остеопротегерина в жидкости пародонтальных карманов по срокам опережали клиничко-рентгенологические признаки остеорезорбции альвеолярного отростка челюстей.

При разработке алгоритма прогноза развития и течения остеодеструктивных изменений при ХГП в отношении провоспалительных медиаторов ИЛ-1 β и ИЛ-6 не найдено подтверждений об их прогностической роли. Несмотря на патогенетическое значение, прогностическую роль эти медиаторы не имели. Среди изученных провоспалительных маркеров прогностическая значимость для оценки риска развития остеодеструктивных изменений была установлена для ФНО- α , остеопротегерина и sRANKL. Если в содержимом пародонтальных карманов концентрация ФНО- α была выше 65 пг/мл, остеопротегерина ниже 226 пг/мл, sRANKL выше 22,4 нг/мл, то можно сделать заключение о высоком риске развития остеодеструкции. При превышении концентрации ФНО- α уровня 65 пг/мл риск развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести повышался с диагностической чувствительностью 69,2% и диагностической специфичностью 89,3%. При снижении концентрации остеопротегерина уровня 226 пг/мл риск развития остеодеструктивного компонента повышался с диагностической чувствительностью 71,4% и диагностической специфичностью 91,3%. По результатам ROC анализа при повышении концентрации sRANKL выше 22,4 нг/мл риск развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести повышался с диагностической чувствительностью 76,9% и диагностической специфичностью 92,9%.

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

Математическое выражение модели имело вид:

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

где Z – коэффициент прогностической значимости,

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

-76,2 – постоянная константа (определялась экспериментально)

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

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

Методом логит-регрессии была построена кривая зависимости риска развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести от концентрации ФНО- α в содержимом пародонтальных карманов (рисунок 4) и по полученной экспериментально формуле рассчитаны показатели риска в зависимости от концентрации соответствующего медиатора (таблица 6).

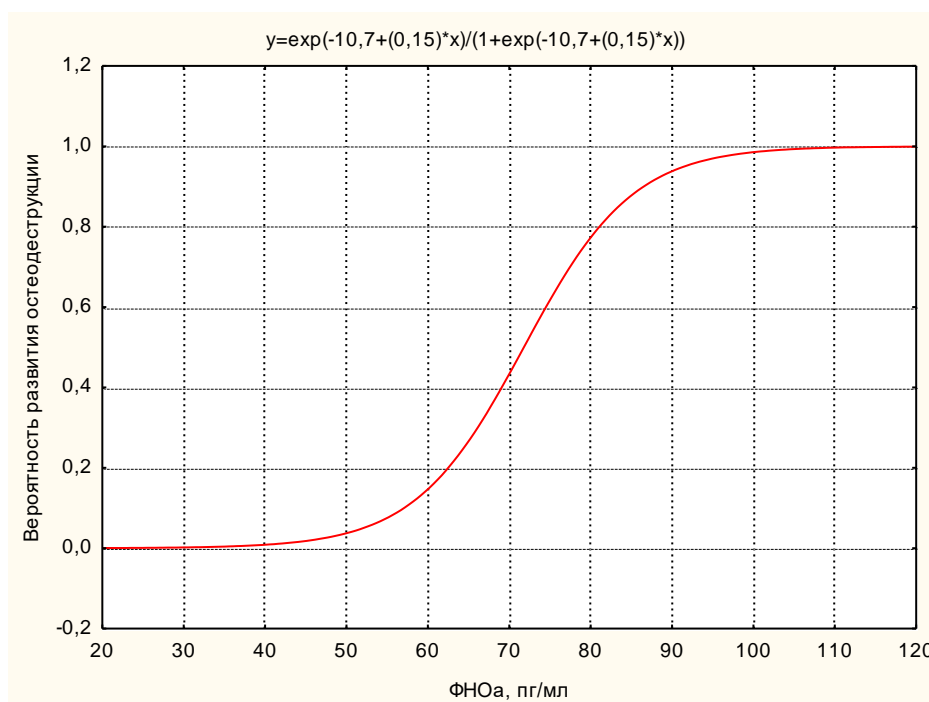


Рисунок 4 – Кривая логит-регрессии зависимости риска развития остеодеструктивного компонента у больных хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести от концентрации ФНО- α в содержимом пародонтальных карманов

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

Таблица 6 – Величины риска развития остеодеструктивного компонента у больных хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести при различной концентрации в содержимом пародонтальных карманов ФНО- α

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

Аналогичный статистический подход был предпринят в отношении концентрации sRANKL. На рисунке 5 и таблице 7 отражены сведения о зависимости риска развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести от концентрации sRANKL в содержимом пародонтальных карманов. В узком диапазоне, начиная от 21 нг/мл и до 23 нг/мл, риск развития остеодеструктивного компонента возрастал с 11% до 97%.

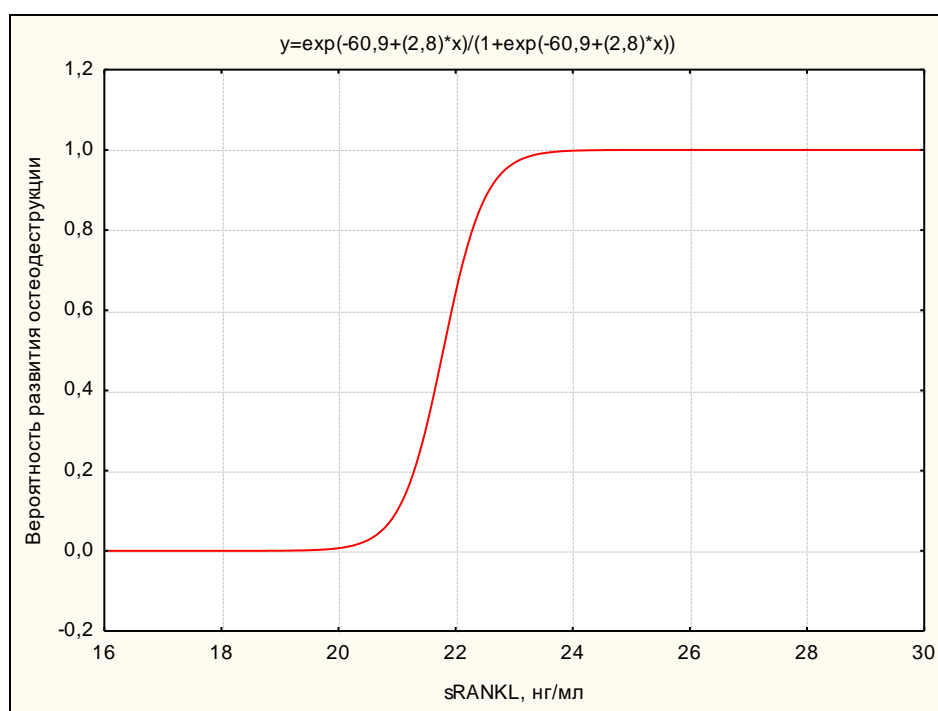


Рисунок 5 – Кривая логит-регрессии зависимости риска развития остеодеструктивного компонента у больных хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести от концентрации sRANKL в содержимом пародонтальных карманов

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

Таблица 7 – Величины риска развития остеодеструктивного компонента у больных хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести при различной концентрации в содержимом пародонтальных карманов sRANKL

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

Таким образом, в работе был разработан прогностический инструментарий для оценки риска развития остеодеструктивного компонента у больных ХГП легкой степени тяжести. Если в содержимом пародонтальных карманов концентрация ФНО- α выше 65 пг/мл, остеопротегерина ниже 226 пг/мл, sRANKL выше 22,4 нг/мл, то можно сделать заключение о высоком риске развития остеодеструкции.

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

ВЫВОДЫ

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

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

3. У пациентов с ХГП легкой и средней степени тяжести наиболее тесные связи с необратимыми пародонтальными индексами, характеризующими остеодеструкцию, установлены с содержанием в жидкости пародонтальных карманов ФНО- α , остеопротегерина и sRANKL. Концентрация ИЛ-1 β в десневой жидкости у пациентов с ХГП легкой и средней степени тяжести, а

также гингивитом тесно связана корреляционной связью с величиной обратимых индексов РМА и кровоточивости Мюллемана. Концентрация ИЛ-6 в десневой жидкости слабо отражала воспалительно-деструктивные изменения пародонта.

4. Одновременная оценка в десневой жидкости концентрации ИЛ-1 β и ФНО- α имеет высокую прогностическую значимость для определения высокого риска развития воспалительных процессов в пародонте, ИЛ-1 β и остеопротегерина – для оценки риска развития ХГП у пациентов с гингивитом, ФНО- α и sRANKL – для прогноза прогрессирования остеодеструкции пародонта при ХГП средней степени тяжести.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Системные воспалительные маркеры как инструмент оценки общих факторов риска неблагоприятного течения сердечно-сосудистых заболеваний и прогрессирующего течения хронического генерализованного пародонтита / С.Ю. Максюков, П.В. Мороз, **К.В. Миронычева** [и др.] // Научные основы создания и реализации современных технологий здоровьесбережения: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Прага, 2016. – С. 427-430.

***2. Влияние остеотропных медиаторов семейства фактора некроза опухолей на остеоинтеграцию при дентальной имплантации монолитными и разборными имплантатами разной структурированности титановых**

сплавов / Ш.Г. Кипиани, В.И. Кононенко, К.В. Миронычева [и др.] // Институт стоматологии. – 2017. – Т.77. – №4. – С. 53-55.

3. Диагностические возможности определения воспалительных маркеров в крови и стратификации сердечно-сосудистого риска для прогноза прогрессирующего течения хронического генерализованного пародонтита / С.Ю. Максюков, **К.В. Миронычева**, Е.С. Максюкова [и др.] // Научный диалог: Вопросы медицины : сб. науч. тр. по материалам международной научно-практической конференции. – СПб.: Изд. ЦНК МОАН, 2018. – С. 17-19.

4. Диагностическая информативность исследования физико-химических свойств биологических жидкостей полости рта «Физико-химическая биология». / В.А. Проходная, С.Ю. Максюков, **К.В. Миронычева**, [и др.] // Материалы VI международной научной интернет-конференции. – Ставрополь: Изд-во: СтГМУ, 2018. – С. 204-209.

5. Maksyukov, S.Yu. Ways to evaluate the effectiveness of dental implantation according to the results of functional, biochemical and immunological tests / S.Yu. Maksyukov, K.D. Pilipenko, **K.V. Mironycheva** // Materials of the International Conference "Scientific research of the SCO countries: synergy and integration". – Beijing, 2019. – P. 112-117.

6. Современные аспекты комплексной стоматологической реабилитации пациентов с дефектами челюстно-лицевой области / С.Ю. Максюков, К.Д. Пилипенко, **К.В. Миронычева**, Е.С. Максюкова // Современные аспекты комплексной стоматологической реабилитации пациентов с дефектами челюстно-лицевой области. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Краснодар, 2019. – С. 48-49.

7. Клиническая эффективность ортопедического лечения дефектов зубных рядов одноэтапными неразборными дентальными имплантатами из наноструктурированного титана / Ш.Г. Кипиани, К.Д. Пилипенко, Е.С. Максюкова, **К.В. Миронычева** // Сборник материалов 5-я итоговой научной сессии молодых ученых РостГМУ. – Ростов-на-Дону, 2019. – С. 78-79.

***8. Динамика костного метаболизма после хирургического лечения хронического генерализованного пародонтита с подсадкой различных костно-пластических материалов по показателям ротовой жидкости / О.А. Зорина, О.А. Борискина, К.В. Миронычева [и др.] // Стоматология. – 2019. – Т.98. – №2. – С. 27-31.**

***9. Диагностические возможности лабораторного контроля цитокинового статуса десневой жидкости при воспалительных и остеодеструктивных процессах в пародонте / К.В. Миронычева, Ш.Г. Кипиани, Е.С. Максюкова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2019. – Т.177. – №9. – С. 28-32.**

***10. Диагностическая информативность лабораторного контроля тяжести течения воспалительных и остеодеструктивных процессов в пародонте / Ш.Г. Кипиани, К.В. Миронычева, С.Ю. Максюков [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2019. – Т.100. – №5. – С. 844-849.**

11. Chibichyan, E.Kh. Clinical and diagnostic informativeness of the detection of osteomarkers in biological fluids of the oral cavity in dentistry / E.Kh. Chibichyan, A.V. Surmeneva, **K.V. Mironycheva** // Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine. – 2019. – Vol.3. – №1. – P. 31-32.

* – работа опубликована в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним.

Список сокращений

ДС – диагностическая специфичность

ДЧ – диагностическая чувствительность

ИГ – индекс гигиены

ИЛ – интерлейкин

ЛСТ – легкая степень тяжести

ОБ - остеобласты

ОК – остеокласты

ОПГ – остеопротегерин

ОЦ – остециты

ПМЯЛ - полиморфноядерные лейкоциты

ПТГ – паратгормон

РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

ССТ – средняя степень тяжести

ФНО - фактор некроза опухоли

ХГП – хронический генерализованный пародонтит

cut-off - дифференциально- диагностическая точка разделения

PGE₂ - простагландин E₂

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