

*На правах рукописи*

**СУРМЕНЕВА Светлана Олеговна**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО  
ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У БЕРЕМЕННЫХ**

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  
**Проходная Виктория Александровна.**

**Официальные оппоненты:**

**Мамедова Лима Аббасовна**, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», кафедра стоматологии факультета усовершенствования врачей, заведующая кафедрой;

**Лукина Галина Ильхамовна**, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапевтической стоматологии, профессор кафедры.

**Ведущая организация:**

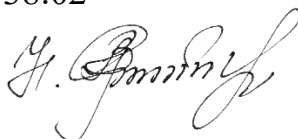
федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Защита состоится 19 февраля 2020 года в 10.00 час. 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, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. (861) 2625018).

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

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 208.038.02  
доктор медицинских наук,  
доцент



Лапина Наталья Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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

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

Дисбаланс между клеточными и гуморальными защитными факторами организма беременной может сказаться на активности врожденных антимикробных реакций, например, на синтезе и активности антимикробных пептидов биологических жидкостей (Михальченко В.Ф. с соавт., 2013; Гайворонская Т.В. с со-

авт., 2014). Однако, данный аспект взаимодействия различных иммунных защитных реакций, не изучен.

Поскольку воспалительные заболевания пародонта при беременности встречаются с высокой частотой, а их течение зачастую прогрессирующее, то дефицит физиологической перестройки местных защитных механизмов полости рта, может иметь решающее патогенетическое значение в развитии стоматологической патологии гестационного периода. Однако, фундаментальные исследования взаимосвязанных между собой врожденных антимикробных и цитокиновых механизмов в биологических жидкостях полости рта в динамике гестационного периода, начиная с 1 триместра, при ХГП различной степени тяжести, малочисленны. Данное обстоятельство затрудняет понимание патогенеза ХГП при беременности, не позволяет на ранних сроках гестации своевременно подобрать комплекс индивидуальных гигиенических и лечебных вмешательств, препятствующих прогрессированию стоматологической патологии и обуславливает интерес к исследованиям в данном направлении.

**Степень разработанности темы.** В литературе имеются сведения о высокой частоте ВЗП при беременности. Данный эпидемиологический аспект был изучен в трудах Косенко И.Б. (2011), Ореховой Л.Ю. с соавт. (2012, 2015), Vogt M. et al. (2012). В современной научной литературе имеются сведения об иммунологических аспектах местного иммунитета ротовой полости при беременности, отягощенной ХГП легкой и средней степени тяжести (Белокриницкая Т.Е., 1999; Савченко Т.Н. с соавт., 2008; Лепилин А.В. с соавт., 2010; Цымбалов О.В. с соавт., 2011; Проходная В.А., 2015; Тимохина Т.А. с соавторами, 2016; Быков И.М. с соавт., 2017; Silk H. et al., 2008). Авторы характеризовали дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами в периферической крови и ротовой жидкости, в основном, изучая такие цитокины как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ . Однако, специфика антимикробных врожденных механизмов при ХГП у беременных изучена не была. Тем более, за пределами ясности остается вопрос о сопряжении врожденных и адаптивных иммунных реакций при развитии ВЗП у беременных пациенток. Исследования по изучению содержания лактоферрина,  $\alpha$ -дефензинов 1-3 и кателицидина LL37 в течение беременности были обобщены в докторской работе Проходной В.А. (2015), но они касались клинико-диагностической значимости данных антимикробных гуморальных факторов при кариесе зубов.

Следует отметить, что в настоящее время связь между уровнем противомикробной активностью ротовой полости и состоянием системы цитокинов на различных этапах беременности, отягощенной ХГП легкой и средней степени тяжести, исследована недостаточно, в связи с чем учет фундаментальной и практической значимости этих вопросов обосновал необходимость и целесообразность проведения таковых исследований.

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

**Задачи исследования:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Разработаны критерии оценки риска неблагоприятного течения ХГП у беременных в динамике гестационного периода путем определения и анализа концентрации ИЛ-8 и кателицидина LL37 в десневой жидкости во 2 триместре гестационного периода. С помощью специального статистического анализа определены величины показателей, имеющие диагностическое значение для оценки риска неблагоприятного течения ХГП при беременности.

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

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

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

**Положения, выносимые на защиту:**

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

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

3. Неинвазивными критериями оценки активности ХГП легкой и средней степени тяжести у беременных, и факторами прогноза риска прогрессивного

течения стоматологических заболеваний, следует считать кателицидин LL37 и ИЛ-8 в десневой жидкости.

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

Результаты проведенной научной работы обсуждены на заседании кафедры стоматологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России и на расширенных межкафедральных заседаниях профильных кафедр стоматологического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, а также доложены на ряде форумов: на III научно-практической конференции организаторов здравоохранения Ростовской области (г. Ростов-на-Дону, 9-10 октября 2014), на Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы стоматологии», посвященной 55-летию основания стоматологического факультета ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (г. Санкт-Петербург, 11-13 декабря 2014г.), на XVI Ежегодном научном форуме «Стоматология 2014», «Новое в стоматологии» (г. Москва, 9 декабря 2014 г.), на VIII Всероссийской конференции «История зубо врачевания и стоматологии» (г. Москва, 11 декабря 2014 г.), в рамках VIII научно-практической конференции Юга России «Инновационные технологии восстановительной медицины в реабилитации аутоиммунной, аллерго- и иммунопатологии» (г. Пятигорск, 10 октября 2014 г.), на XXI международном конгрессе реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Сингапур, 26-29 апреля 2015).

**Публикации.** По материалам диссертационной работы опубликовано 20 научных работ, из которых 12 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним, в том числе получено 2 патента на изобретение.

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

внедрены в учебный процесс профильных кафедр стоматологического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

**Личный вклад соискателя.** Автором проведен аналитический обзор источников отечественной и зарубежной литературы, лично разработаны и апробированы методологические и методические основы данного научного исследования. Автор принимала непосредственное участие в клинических и лабораторных исследованиях больных. Диссертант самостоятельно разработала дизайн и алгоритм обработки полученных результатов проведенных исследований, проводила их анализ, обобщения и подготовку публикаций (90%). На основании результатов исследования сделаны обоснованные выводы и предложены практические рекомендации (80%).

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

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

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

*Критериями включения* пациентов в основную группу были:

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

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

*Критериями исключения* были:



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

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

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

У пациенток основной и контрольной групп исходно в 1 триместр (8-12 недель), а также во 2 (13-27 недель) и 3 (28-40 недель) триместры беременности стоматологический статус характеризовали с помощью индекса гигиены полости рта по Грин-Вермиллиону (ОHI-S), папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА), пародонтального индекса Рассела, пародонтального индекса СРITN. При стоматологическом осмотре у пациенток отбирали образцы ротовой и десневой жидкости с последующим центрифугированием и хранением полученных супернатантов.

В ротовой и десневой жидкости последовательно в 1, 2 и 3 триместры беременности у пациенток двух изучаемых групп определяли концентрацию антимикробных пептидов  $\alpha$ -дефензинов 1-3 и кателицидина LL37, а также цитокинов ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО- $\alpha$  с помощью иммуноферментного анализа.

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

Содержание  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в ротовой жидкости определяли набором реагентов для измерения концентрации альфа-дефензина 1-3 (НВТ, Нидерланды). Контролем служил HNP-1 (human neutropil peptide-1).

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

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

Концентрацию интерлейкинов в ротовой и десневой жидкости измеряли на анализаторе ASCENT (Финляндия) с использованием панели соответствующих моноклональных антител (ЗАО ВЕКТОР-БЕСТ, г. Ростов-на-Дону).

На заключительном этапе проводили сравнение антимикробного и цитокинового профиля ротовой и десневой жидкости у беременных с легкой и средней степенью тяжести ХГП, корреляционный анализ связи пародонтальных индексов и АМП, пародонтальных индексов и цитокинов ротовой и десневой жидкости. При изучении динамики пародонтологического статуса повышение степени тяжести ХГП от легкой к средней в течение беременности рассматривали как неблагоприятное течение заболевания. Учитывая особенности течения ХГП у беременных, а также антимикробный и цитокиновый профиль ротовой и десневой жидкости, разрабатывали модель прогноза прогрессивного течения ХГП с учетом защитных иммунных механизмов полости рта.

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

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объективная характеристика стоматологического статуса у беременных основной группы с помощью гигиенических и пародонтологических индексов представлена в таблице 1.

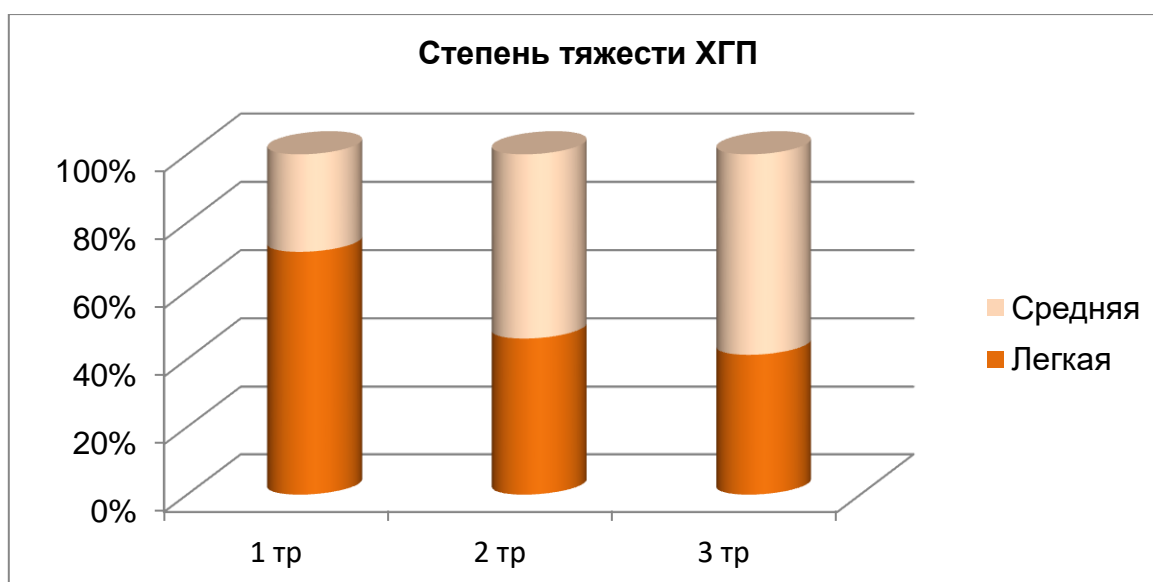
**Таблица 1** – Пародонтологический статус у беременных основной группы (n=63)

Гестационный период	ИГ по ОНІ-S	РМА индекс	ПИ	Индекс СРІТN
8-12 нед. (1 триместр)	2,0±0,2	23,5±1,3	1,5±0,1	2,8±0,2
13-27 нед. (2 триместр)	3,2±0,4*	42,7±2,4*	3,0±0,5*	3,6±0,6
28-40 нед. (3 триместр)	3,5±0,5*	54,1±2,7*°	3,6±0,3*	3,9±0,4*

Примечание : \* – достоверные различия по сравнению с 1 триместром при  $p < 0,05$ , ° – по сравнению со 2 триместром при  $p < 0,05$ .

Пародонтологический статус ухудшался в основном ко 2 триместру. К 3 триместру беременности по сравнению со 2 триместром со статистической значимостью повышался только РМА индекс.

В основную группу были объединены беременные с ХГП легкой и средней степени тяжести. Причем, в зависимости от периода беременности соотношение числа женщин с легкой и средней степенью тяжести ХГП изменялось в сторону утяжеления патологии к третьему триместру. Так, число женщин с легкой и средней степенью тяжести ХГП в 1 триместре составило 71,4% и 28,6% ( $p < 0,05$ ) соответственно, во 2 триместре 46% и 54% ( $p > 0,05$ ), а в 3 триместре 41,3% и 58,7% ( $p > 0,05$ ) (рисунок 1).



**Рисунок 1** – Процентное соотношение пациенток основной группы с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести в различные периоды беременности

При изучении антимикробного врожденного иммунитета у больных ХГП легкой и средней степени тяжести выявлено, что в ротовой жидкости содержание  $\alpha$ -дефензина 1-3 повышалось в основном ко 2 триместру, а в десневой жидкости – к 3 триместру беременности. Различие концентрации  $\alpha$ -дефензинов 1-3 у пациенток основной и контрольной групп формировалось в большей мере для десневой жидкости. Направленность изменений  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в ротовой и десневой жидкости в течение гестационного периода была одинаковой (таблица 2).

Прирост содержания  $\alpha$ -дефензина 1-3 в ротовой и десневой жидкостях у пациенток с ХГП легкой и средней степени тяжести, очевидно, был обусловлен тем обстоятельством, что с повышением площади и интенсивности воспаления тканей пародонта за счет усиленного хемотаксиса нейтрофилов к воспалительному очагу и высвобождения из лейкоцитов провоспалительных факторов происходило высвобождение антимикробных пептидов  $\alpha$ -дефензина 1-3. При повышении концентрации  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в биологической среде до определенного предела его дальнейшая активация путем реализации механизма обратной связи замедляется, истощаются резервы ферментов протеолитического каскада (Mikkil F. et al., 2005), что имело место к 3 триместру.

На начальном этапе высвобождения дефензины секретируются в виде препептидов и путем протеолитического каскада воздействия ферментов последовательно активируются (Mikkil F. et al., 2005). У пациенток основной группы этот момент в десневой жидкости по сравнению с ротовой жидкостью наступал позже – к 3 триместру беременности. Данное обстоятельство имело высокое патофизиологическое значение. Последовательное усиление секреции  $\alpha$ -дефензинов 1-3 без ограничений может привести к повреждению эпителия полости рта за счет индукции высвобождения ИЛ-8 и нейтрофил-активирующего белка-78 (Van Wetering S. et al., 2005). Поэтому снижение тем-

пов прироста секреции  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в ротовой жидкости у пациенток с ХГП легкой и средней степени тяжести, имело защитное значение.

**Таблица 2** – Содержание  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в ротовой и десневой жидкости у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности и у здоровых доноров

Группа	Гестационный период	РЖ, нг/мл M $\pm$ m	ДЖ, пг/мл M $\pm$ m
Здоровые доноры (n=32)	-	448,1 $\pm$ 35	456,2 $\pm$ 35
Основная (n=63)	8-12 нед. (1 триместр)	455,2 $\pm$ 37	982,1 $\pm$ 53*
Контрольная (n=31)		389,5 $\pm$ 43	967,6 $\pm$ 41*
Основная (n=63)	13-27 нед. (2 триместр)	569,1 $\pm$ 41* <sup>o</sup>	1407,3 $\pm$ 68* <sup>o</sup>
Контрольная (n=31)		450,2 $\pm$ 29	1023,3 $\pm$ 53*
Основная (n=63)	28-40 нед. (3 триместр)	643,0 $\pm$ 52* <sup>o</sup>	2418,2 $\pm$ 71* <sup>o''</sup>
Контрольная (n=31)		467,3 $\pm$ 42	1576,4 $\pm$ 44* <sup>o</sup>

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

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

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

**Таблица 3** – Характеристики содержания кателицидина LL37 в ротовой жидкости (мкг/мл) у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности и у здоровых доноров

Группа	Гестационный период	РЖ, мкг/мл M±m	ДЖ, пг/мл M±m
Здоровые доноры (n=32)	-	25,1±1,6	7,1±0,22
Основная (n=63)	8-12 нед. (1 триместр)	38,6±3,2*	8,9±0,39*
Контрольная (n=31)		20,4±1,2*	6,7±0,45
Основная (n=63)	13-27 нед. (2 триместр)	65,3±3,8* <sup>o</sup>	18,8±1,26* <sup>o</sup>
Контрольная (n=31)		23,4±1,5	9,5±0,73* <sup>o</sup>
Основная (n=63)	28-40 нед. (3 триместр)	21,4±1,1 <sup>o''</sup>	25,4±1,79* <sup>o''</sup>
Контрольная (n=31)		27,4±1,9 <sup>o</sup>	14,6±0,68* <sup>o''</sup>

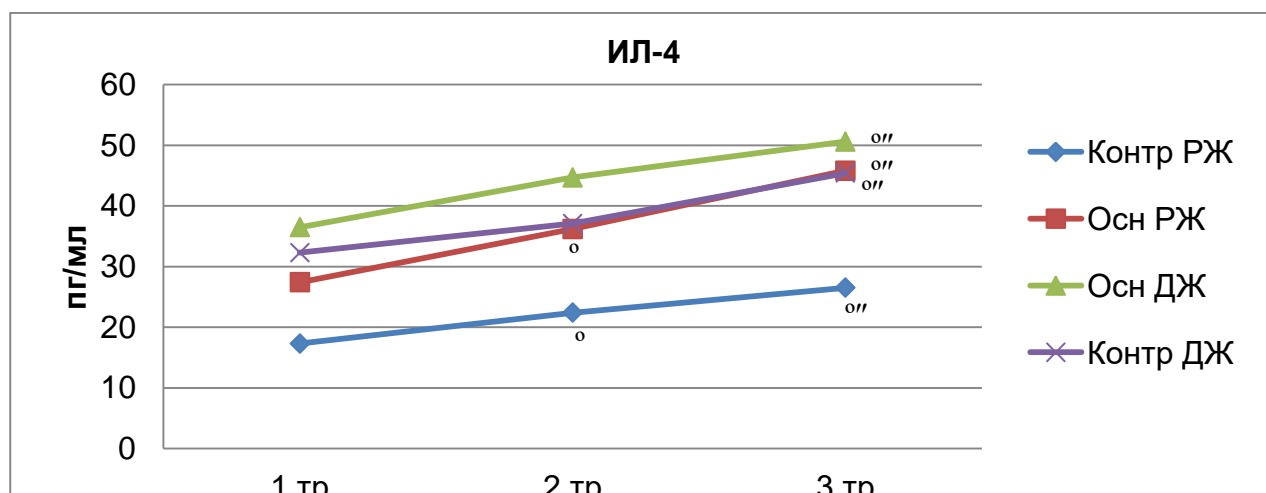
Примечание: M±m – средняя выборочная и ошибка средней величины, Me – медиана, [25-75] – межквартильный диапазон, \* – достоверные различия по сравнению со здоровыми донорами при p<0,05, <sup>o</sup> – достоверные различия по сравнению с 1 триместром при p<0,05, <sup>o''</sup> – достоверные различия по сравнению со 2 триместром при p<0,05.

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

В десневой жидкости статистически значимый прирост ИЛ-4 у пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой имел место только во 2 триместре: на 20% (p<0,05). В ротовой жидкости у беременных при ХГП легкой и средней степени тяжести противовоспалительный эффект ИЛ-4 был реализован с большей амплитудой по сравнению с десневой жидкостью. Повышение ИЛ-4 как фактора гуморального иммунитета в биологических жидкостях при воспалительных заболеваниях на фоне беременности является благоприятным явлением. Такая динамика цитокина обеспечивала противовоспалительный эффект, но не стимулировала клеточно-опосредованный иммунитет.

Основной прирост ИЛ-8 у больных основной группы отмечался в десневой жидкости (рисунок 3). В ротовой жидкости динамика ИЛ-8 в основной группе практически повторяла его изменение в течение гестационного периода в кон-

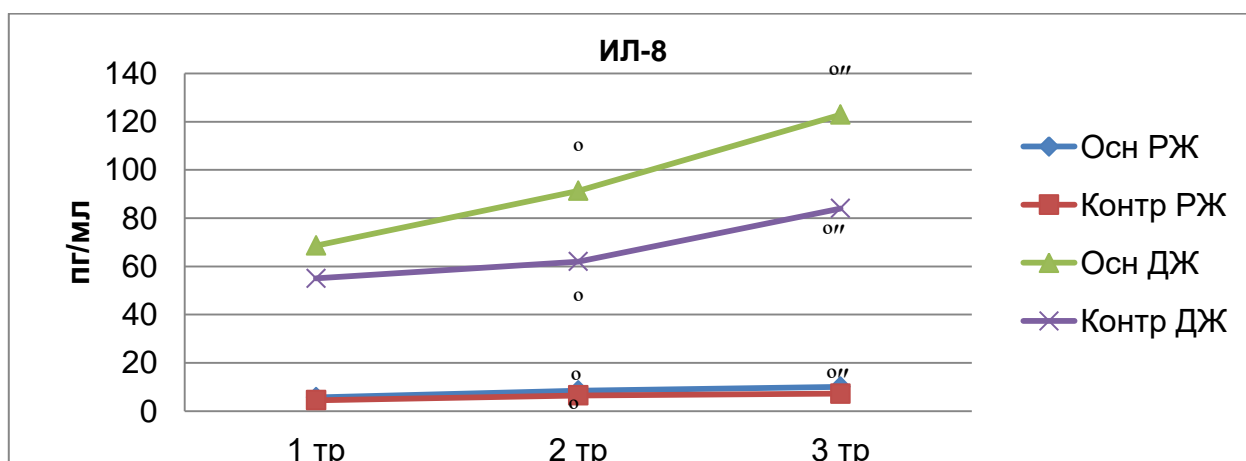
трольной группе. ИЛ-8 у пациенток основной группы повышался в средах ротовой полости, ранее, чем ИЛ-4.



**Рисунок 2** – Содержание ИЛ-4 в ротовой и десневой жидкости у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности.

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

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



**Рисунок 3** – Содержание ИЛ-8 в ротовой и десневой жидкости у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности.

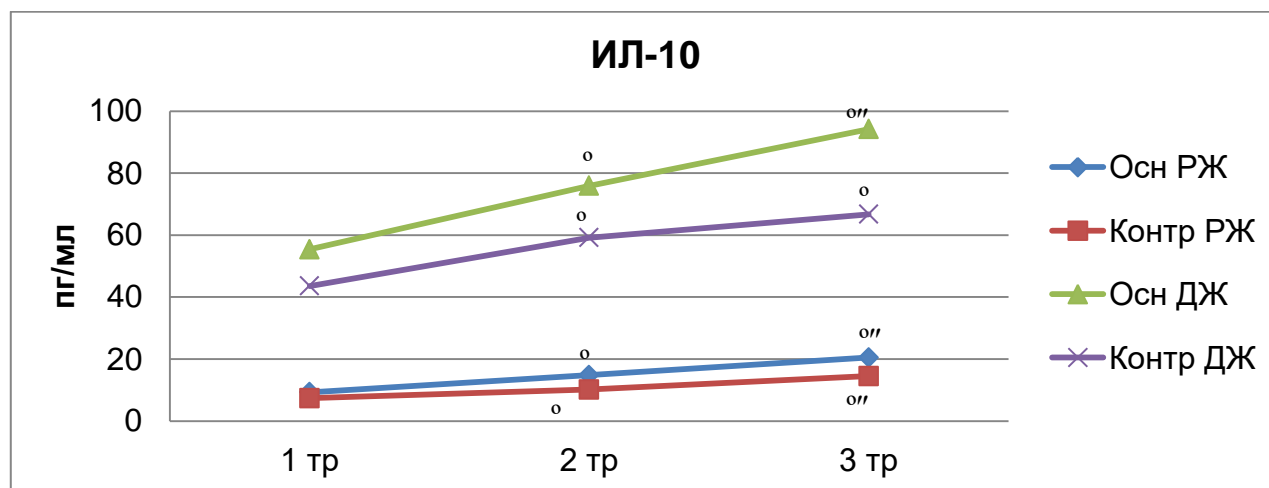
° – достоверные различия по сравнению с 1 триместром при  $p < 0,05$ ,

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

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

Спектром биологического действия интерлейкина-10, как и интерлейкина-4, является активация гуморального иммунитета (Проходная В.А., Быков И.М.,

Гайворонская Т.В. с соавт., 2018; Figüero E. et al., 2010). У пациенток основной группы прирост ИЛ-10 как в ротовой, так и в десневой жидкости был более продуктивным по сравнению с контрольной группой. Содержание ИЛ-10 в двух изучаемых биологических жидкостях, начиная с 1 триместра, было статистически значимо выше в основной группе по сравнению с контрольной группой (рисунок 4).



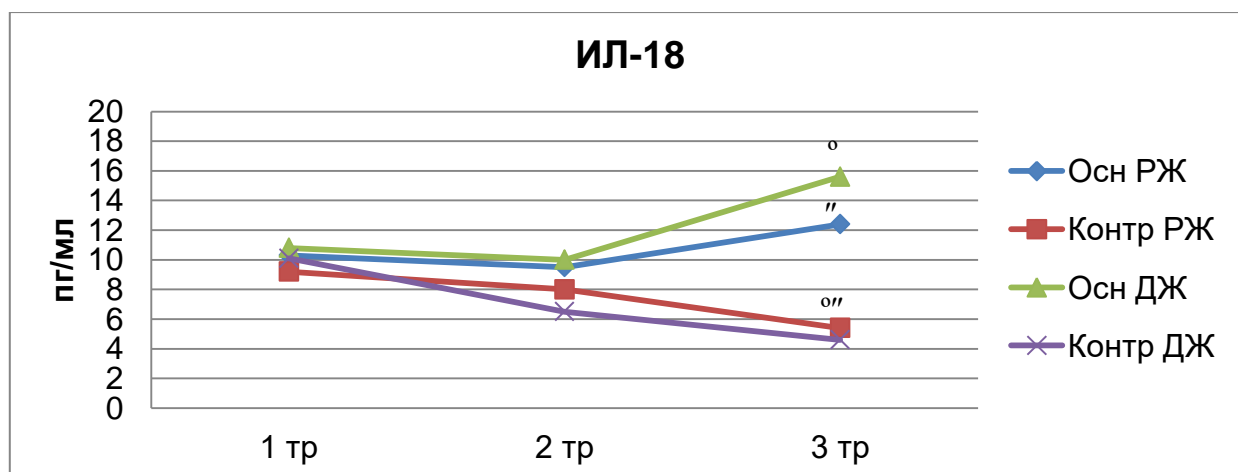
**Рисунок 4** – Содержание ИЛ-10 в ротовой и десневой жидкости у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности.

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

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

ИЛ-18 стимулирует образование цитокинов Th1–типа (интерферона- $\gamma$  и тумор-некротизирующего фактора) (Цымбалов О.В. с соавт., 2013). Его снижение в течение беременности направлено на ограничение накопления токсичных веществ для плода (Горкунова А.Р. с соавт., 2014; Kashiwamura S. et al., 2002). Однако, у пациенток основной группы в биологических жидкостях ротовой полости изменение концентрации ИЛ-18 носило иной характер. Если во 2 триместре по сравнению с предыдущим этапом у пациенток основной группы ИЛ-18 в биологических средах не повышался, то в 3 триместре произошел статистически значимый прирост изучаемого цитокина (рисунок 5). Причем, в десневой жидкости концентрация ИЛ-18 повышалась в большей мере, чем в ротовой жидкости.

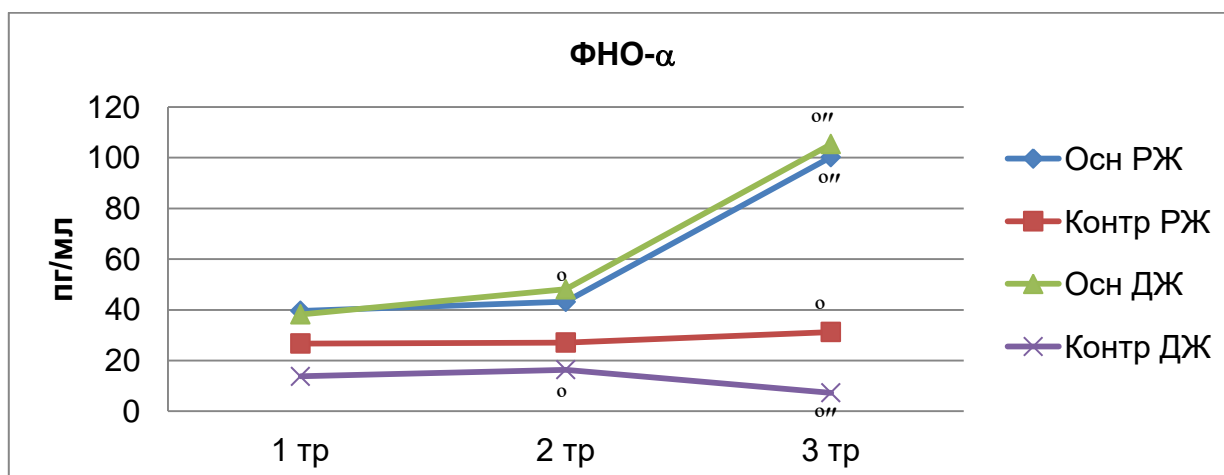
ФНО- $\alpha$ , как и ИЛ-18, относится к цитокинам Th1–типа, повышение которых в биологических жидкостях для беременных является нежелательным (Колесникова Н.В., 2010). Во все периоды беременности уровень ФНО- $\alpha$  в ротовой и десневой жидкости был выше в основной группе по сравнению с контрольной группой (рисунок 6). Особенно выраженным это различие было в десневой жидкости в 3 триместре.



**Рисунок 5** – Содержание ИЛ-18 в ротовой и десневой жидкости у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности.

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

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



**Рисунок 6** – Содержание ФНО-α в ротовой и десневой жидкости у пациенток основной и контрольной групп в динамике беременности.

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

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

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



Сравнительный анализ антимикробного и цитокинового профиля ротовой и десневой жидкости у беременных с легкой и средней степенью тяжести ХГП позволило установить, как заболевание влияло на защитные иммунные механизмы полости рта. У пациенток основной группы среди изученных АМП кателицидин LL-37 в десневой жидкости, начиная со 2 триметра, с большей диагностической значимостью был сопряжен с тяжестью воспалительных изменений. Во 2 триместре у пациенток основной группы в двух изучаемых биологических жидкостях уровень кателицидина LL 37 возрастал по сравнению с контрольной группой. Причем, при средней степени тяжести по сравнению с легкой степенью тяжести ХГП концентрация кателицидина LL37 в ротовой жидкости была выше на 82,9% ( $p < 0,05$ ), а в десневой жидкости – на 62,8% ( $p < 0,05$ ).

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

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

Математическое выражение имело вид:

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

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

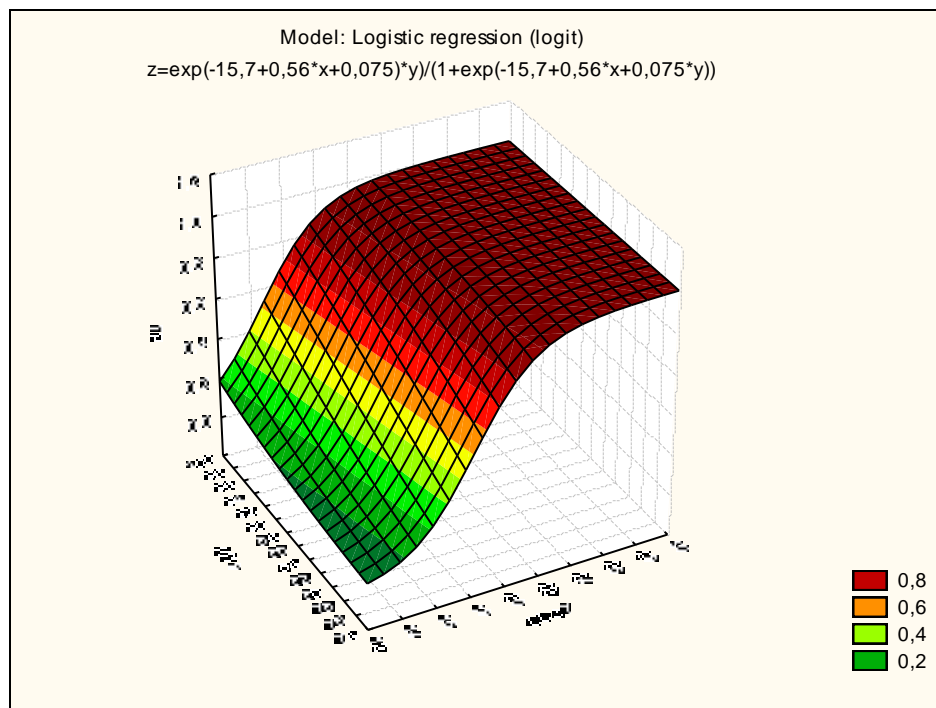
$X$  – концентрация кателицидина LL37 в пг/мл в десневой жидкости,

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

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

коэффициента значения 0,6, формировали вывод о высоком риске прогрессивного течения ХГП.

Зависимость прогноза неблагоприятного течения ХГП у беременных от концентрации в десневой жидкости кателицидина LL37 и ИЛ-8 иллюстрирована на рисунке 7.



**Рисунок 7** – Зависимость прогноза неблагоприятного течения хронического генерализованного пародонтита у беременных от концентрации в десневой жидкости кателицидина LL37 и ИЛ-8

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

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Анализируя полученные данные в целом, следует отметить, что при ХГП легкой и средней степени тяжести у беременных в биологических жидкостях ротовой полости наблюдается повышение концентрации цитокинов, стимулирующих гуморальные иммунные защитные реакции, а также подавление продукции пусковых цитокинов, необходимых для развития клеточно-опосредованного иммунного ответа.

У женщин при протекании физиологической беременности содержание цитокинов, отвечающих за стимуляцию реакций Т-клеточного иммунитета, в местных биологических жидкостях полости рта в динамике гестационного периода снижалось. Учитывая выявленное обстоятельство, повышение концентрации ИЛ-18 и ФНО- $\alpha$  у беременных основной группы можно рассматривать как неблагоприятную реакцию для плода и благоприятную реакцию для материнского организма, направленную на ограничение воспалительного процесса тканей пародонта. Антимикробные пептиды в биологических жидкостях ротовой полости у пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой накапливались с большей выраженностью, компенсируя ограничения развития иммунных механизмов по Th1-типу.

## ВЫВОДЫ

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

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

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

4. У беременных кателицидин LL-37 в десневой жидкости, начиная со 2 триместра, с наибольшей диагностической значимостью был сопряжен с тяжестью воспалительных изменений. При утяжелении степени тяжести ХГП (от легкой к средней) концентрация ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18 и ФНО- $\alpha$  в ротовой и десневой жидкости повышается. Наиболее выраженные различия во все три триместра беременности между легкой и средней степенью тяжести ХГП в ротовой и десневой жидкости характерны для ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ .

5. У беременных с ХГП легкой и средней степени тяжести при превышении во 2 триместре в десневой жидкости уровня кателицидина LL37 выше 16 пг/мл

(с диагностической чувствительностью 87,3% и диагностической специфичностью 89,1%), а также ИЛ-8 выше 89 пг/мл (с диагностической чувствительностью 81,8% и диагностической специфичностью 75%) пациентка относится к группе риска неблагоприятного течения ХГП.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

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

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

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

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

### ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Наиболее эффективным направлением оказания стоматологической помощи беременным в ближайшей перспективе является дальнейшее совершенствование диагностических алгоритмов неинвазивной оценки воспалительных маркеров и активности факторов врожденной иммунной защиты ротовой полости для выделения пациенток с прогрессивным течением воспалительных заболеваний пародонта. В дальнейшем перспективным станет использование в клинической стоматологической практике скрининговых методов слюварной протеомики.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Исторические особенности применения методов статистики в стоматологии на примере прогнозирования риска осложнений стоматологических заболеваний при беременности / В.А. Проходная, Е.Х. Чибичян, А.С. Ломова, С.О. Сурmeneва // Материалы VIII Всероссийской конференции «История стоматологии» (с международным участием). 11 декабря 2014 г. – М.: МГМСУ. – 2014. – С. 75-77.

2. Проходная, В.А. Современные особенности трендов и уровня заболеваемости пародонитом среди беременных женщин на примере Ростовской области / В.А. Проходная, А.С. Ломова, С.О. Сурmeneва // Аспирант. – 2014. – №4. – С. 29-33.

\*3. Современные особенности динамики распространенности и течения кариеса зубов среди беременных женщин, повышение эффективности профилактических мероприятий / В.А. Проходная, Т.В. Гайворонская, С.О. Сурmeneва [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2015. – Т.19. – №2. – С. 30-33.

\*4. Prognostication of systemic inflammatory reactions with pregnant women suffering from chronic periodontitis based on evaluation of cytokine profile of blood / T.V. Gajvor-

onskaja, A.S. Lomova, V.A. Prokhodnaya, S.O. Surmeneva // *International Journal on Immunorehabilitation*. – 2014. – Vol.16. – №2. – P. 122.

\*5. Патент № 2552293 RU, МПК-А61В 5/00. Способ определения стоматологического статуса беременных женщин / Проходная В.А., Максюков С.Ю., Сурменова С.О., Логвиненко Н.Е., Михеева А.Е. ; заявитель и патентообладатель. – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2014128096/14; заявл. 09.07.2014; опубл. 10.06.2015; Бюл. № 16. – 17 с.

6. Проходная, В.А. Приверженность беременных женщин к лечению заболеваний пародонта как ключевой фактор благоприятной динамики состояния пародонта / В.А. Проходная, С.О. Сурменова // *Актуальные вопросы стоматологии - 2016: сб. мат-лов XV Всероссийской научн.-практ. конф. 13-14 октября 2016 г. – Ростов-н/Д, 2016. – С. 102-104.*

7. Комплексное лечение хронических периодонтитов в стадии обострения / П.В. Мороз, А.С. Ломова, С.О. Сурменова [и др.] // *Материалы VIII международной научно-практической конференции, Академическая наука – проблемы и достижения VIII North Charleston, USA, 15-16 февраля 2016 г. – 2016. – С. 26-27.*

\*8. Сурменова, С.О. Особенности антимикробного иммунитета полости рта у беременных женщин с хроническим генерализованным пародонтитом в течение гестационного периода / С.О. Сурменова, Н.В. Лапина, Е.Х. Чибичян // *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19. – № 3. – С. 30-33.*

\*9. Цитокиновый профиль ротовой и десневой жидкости у беременных женщин / В.А. Проходная, С.О. Сурменова, Е.Х. Чибичян, А.Ю. Косых // *Российский стоматологический журнал. – 2017. – Т. 21. – № 4. – С. 194-197.*

\*10. Динамика маркеров костного метаболизма в ротовой жидкости у беременных женщин в течение гестационного периода / В.А. Проходная, И.М. Быков, С.О. Сурменова [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24. – № 3. – С. 89-93.*

11. Сурменова, С.О. Динамика изменений антимикробного иммунитета полости рта в течение гестационного периода у беременных женщин с хроническим генерализованным пародонтитом / С.О. Сурменова // *4-я итоговая научная сессия молодых учёных РостГМУ: сб. материалов. Ростов-на-Дону, 2017. – С. 42-43.*

\*12. Проходная, В.А. Оценка цитокинового профиля ротовой жидкости в динамике беременности у женщин с хроническим генерализованным пародонтитом / В.А. Проходная, С.О. Сурменова, Е.А. Чибичян // *Успехи современной науки. – 2017. – Т.2. – №2. – С. 169-173.*

\*13. Особенности стероидной регуляции врожденных защитных факторов и остеотропных медиаторов ротовой жидкости у беременных женщин с воспалительными заболеваниями пародонта / В.А. Проходная, С.О. Сурменова, Е.Х. Чибичян [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник. 2018. – Т.25. – №1. – С. 117-122.*

\*14. Диагностическая значимость белков острой фазы воспаления в ротовой жидкости у беременных женщин при стоматологических заболеваниях / Е.Х. Чибичян, С.О. Сурменова, А.С. Ломова, Я.В. Болоцких // *Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т.25. – №1. – С. 133-138.*

\*15. Изменение врожденных защитных иммунных механизмов полости рта у беременных женщин в динамике гестационного периода / В.А. Проходная, И.М. Быков, С.О. Сурменова [и др.] // *Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т.13. – №1-1. – С. 70-73.*

16. Чибичян, Е.Х. Остеопротегерин и щелочная фосфатаза индикаторы костного метаболизма в альвеолярных отростках челюстей / Е.Х. Чибичян, С.О. Сурменова // *5-я итоговая научная сессия молодых учёных РостГМУ: сборник материалов, 11 апреля 2018 г. – Ростов-на-Дону, 2018. – С. 66-67.*

17. Сурменова, С.О. Цитокиновый профиль ротовой жидкости у беременных с хроническим генерализованным пародонтитом / С.О. Сурменова, Е.Х. Чибичян // 5-я итоговая научная сессия молодых учёных РостГМУ: сборник материалов, 11 апреля 2018 г. – Ростов-на-Дону, 2018. – С. 119-121.

\*18. Сурменова, С.О. Сравнительный анализ диагностической значимости определения антимикробного и цитокинового профиля в ротовой и десневой жидкости у беременных женщин при хроническом генерализованном пародонтите / С.О. Сурменова // Российская стоматология. – 2018. – Т.11. – №4. – С. 28-32.

\*19. Пат. №2680520 Российская Федерация, МПК G01N 33/40. Способ диагностики хронического генерализованного пародонтита у беременных женщин / Проходная В.А., Чибичян Е.Х., Сурменова С.О., Ломова А.С., Пшеничный В.А. ; заявитель и патентообладатель. – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2018114628; заявл. 19.04.2018; опубл. 22.02.2019; Бюл. № 6. – 1 с.

20. Surmeneva, S.O. Clinical diagnostic importance of determining antimicrobial proteins and cytokines in the oral fluid in patients with purulent-inflammatory diseases of the oral cavity / S.O. Surmeneva, V.A. Prokhdnaya, A.V. Kononenko // Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine. – 2019. – Vol.3. – №1. – P. 98-100.

\* – 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

АМП - антимикробные пептиды

ВЗП - воспалительные заболевания пародонта

ДЖ - десневая жидкость

ИГ - индекс гингивита

ИФН – интерферон

ПИ - пародонтальный индекс

РЖ – ротовая жидкость

РМА - папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

ФНО – фактор некроза опухоли

ХГП – хронический генерализованный пародонтит

СРITN - пародонтальный индекс ВОЗ

Cut-off - дифференциальная точка разделения

hBD - β-дефензины человека

HD – дефензины человека (Human Defensin)

HNP - пептиды нейтрофилов человека (human neutrophil peptides)

ROC анализ - Receiver Operator Characteristic curve