

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

---

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования

ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ имени И.М.СЕЧЕНОВА (Сеченовский университет)

*На правах рукописи*

Картышева Екатерина Владимировна

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И  
ГЕНДЕРНЫЕ ОТЛИЧИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО  
ПАРОДОНТИТА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

14.01.14 – стоматология

Научные руководители:

д.м.н. Петрухина Н.Б.

д.м.н. Ших Е.В

Москва 2018

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1 Современная концепция этиологии и патогенеза хронического пародонтита. ....	14
1.2 Взаимосвязь хронического пародонтита и соматических заболеваний....	20
1.3 Гендерные отличия в течении хронического пародонтита .....	26
1.4 Взаимосвязь метаболического синдрома и хронического пародонтита ...	29
1.5 Иммунологические аспекты в патогенезе ХГП и МС.....	38
1.6 ФНО- $\alpha$ и ожирение.....	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
2.1. Состав исследованной выборки, дизайн исследования и формирование базы данных пациентов .....	47
2.2. Клиническое стоматологическое обследование. ....	51
2.3. Рентгенологические методы исследования.....	55
2.4. Методы оценки соматического статуса .....	55
2.5. Методика антропометрических измерений.....	56
2.6. Биоимпедансный анализ состава тела .....	58
2.7. Иммунологические методы исследования .....	64
2.8. Методы статистического анализа.....	69
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	73
3.1. Общая характеристика обследованных лиц.....	73
3.2. Результаты клинического стоматологического обследования тканей пародонта у пациентов с ХГП И МС. ....	84
3.3. Сравнительные результаты антропометрии и биоимпедансного исследования в зависимости от пола. ....	86
3.4. Оценка лабораторных показателей .....	93
3.5. Гендерные особенности изменения провоспалительных медиаторов в содержимом пародонтальных карманов у пациентов с ХГП и метаболическим синдромом в различных возрастных группах.....	96
3.6 Построение прогностических моделей для оценки риска утяжеления ХГП у пациентов с метаболическим синдромом.....	105

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	115
ВЫВОДЫ.....	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	127

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Согласно масштабным эпидемиологическим исследованиям на долю хронического пародонтита приходится наибольший процент представленности среди всех заболеваний пародонта у лиц старше 35 лет [39,122]. Накопленные знания о механизмах патогенеза, способах профилактики и лечения, тем не менее, по-прежнему не позволяют добиться значимого снижения распространенности данной нозологии.

Не менее серьезной проблемой является метаболический синдром, который по заключению экспертов ВОЗ, является «пандемией XXI века». Эта патология включает в себя кластер факторов: абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия с высоким содержанием триглицеридов и низкой концентрацией липопротеинов высокой плотности [35,43,83]. По мере накопления информации об общесоматических заболеваниях, патологических состояниях полости рта и зубо-челюстной системы в целом, врачи и ученые стали всё больше склоняться к модели коморбидности в развитии и течении данных нозологий [2]. Исследования последних лет выявили положительную связь между заболеваниями пародонта и метаболическим синдромом [48,58,74,113,144,160,195,201], однако причинно-следственные механизмы изучены недостаточно [160].

При изучении работ по эпидемиологии заболеваний пародонта встречаются данные, указывающие на более высокий уровень заболеваемости мужчин, чем женщин [42,202]. В работе Burt B. (2010) приведены данные национального опроса в США, который показал, что пародонтит чаще встречается у мужчин [62]. Аналогичные результаты приводят и другие авторы [115,191], однако встречаются более ранние сообщения, показывающие, что у женщин развивается более тяжелый пародонтит, чем у мужчин [87,169]. Такое расхождение мнений может быть связано с тем, что на развитие заболевания оказывают влияние, в том числе, многочисленные факторы окружающей среды, включая стрессы, курение,

употребление алкоголя, личная гигиена и т. д., а некоторые из них тесно связаны с гендерным поведением [96].

По данным ряда исследований в различных популяциях, распространенность метаболического синдрома выше у мужчин, чем у женщин, тем не менее, данные противоречивы и во многом зависят от дополнительных критериев оценки, например возраста [50,172,184]. Razzouk L et al. (2009) приводят результаты эпидемиологических исследований, которые показали различия в распространенности МС в зависимости от возраста, пола и этнической принадлежности. Между тем, авторы указывают на то, что женщины молодого и среднего возраста имеют меньший объем висцерального жира, более низкие уровни артериального давления и сывороточные показатели триглицеридов, а также более высокую чувствительность к инсулину, чем мужчины, при этом распространенность МС увеличивается с возрастом - после 60 лет для мужчин и 70 лет для женщин [180].

Учитывая гендерные различия в распространенности заболеваний пародонта и МС, логично предположить наличие гендерных особенностей при сочетании этих заболеваний. Тем не менее, в большинстве исследований не проводится стратификация данных по половой принадлежности, а обобщенный анализ может уменьшать или компенсировать разницу между фактическими данными половых групп. В современной литературе имеются лишь несколько работ посвященных выявлению взаимосвязей между заболеваниями пародонта и МС у мужчин и женщин.

Результаты этих исследований противоречивы. В исследовании Furuta M. et al. (2013) изучены гендерные различия взаимосвязи между заболеваниями пародонта и компонентов МС методами логистического регрессионного анализа [92]. Выявлена значимая связь между заболеваниями пародонта и МС у женщин, но не у мужчин. Эти результаты аналогичны данным, полученным Andriankaja O.M. et al. (2010), о том что у женщин с МС была выявлена ассоциация с хроническим пародонтитом, при этом

абдоминальное ожирение, по-видимому, было способствующим метаболическим фактором для обоих полов [48]. В противоположность этому, Kwon Y.E. et al. (2011) сообщили об отсутствии гендерных различий при исследовании взаимосвязей между заболеваниями пародонта и МС [144].

В последнее десятилетие в стоматологии разработаны и активно используются современные и эффективные методики лабораторной и клинической диагностики.

Патогенез пародонтита включает сложный иммунный/воспалительный каскад, который инициируется бактериями биоплёнки, а восприимчивость или вероятность развития заболевания определяется реакцией организма человека, в частности, величиной воспалительного ответа и дифференциальной активацией иммунных путей [66].

Большую роль в патогенезе заболеваний пародонта играют медиаторы воспаления. Показано, что вирулентные факторы патогенных бактерий (липополисахаридный эндотоксин и др.) вызывают выброс цитокинов, хемокинов, ферментов, эйкозаноидов, факторов роста и других биологически активных веществ, которые проникают в системный кровоток [25]

При ожирении и прогрессирующем увеличении адипоцитов кровоснабжение адипоцитов может быть снижено с последующей гипоксией [72]. Предполагается, что жировая ткань приводит к перепроизводству биологически активных метаболитов, известных как адипоцитокينات, которые включают глицерин, свободные жирные кислоты (СЖК), провоспалительные медиаторы (фактор некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкин-6 (ИЛ-6)), ингибитор-активатор плазминогена-1 (РАI-1) и С-реактивный белок (CRP) [150]. Это приводит к локализованному воспалению в жировой ткани, которое распространяется на общее системное воспаление, связанное с развитием сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением [205].

Так как и хронический генерализованный пародонтит, и метаболический синдром приводят к системной воспалительной реакции,

вероятно, они взаимосвязаны с помощью общего патофизиологического пути [130,162]. Перспективным направлением является изучение уровня биохимических маркеров, участвующих в жировом обмене и системных воспалительных процессах ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, однако до настоящего времени исследований, посвященных анализу гендерных различий этих показателей у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в сочетании с МС, не проводилось.

Таким образом, всесторонняя оценка и интерпретация этих показателей позволит не только установить прогностические критерии течения пародонтита, но и разработать новые, более эффективные схемы лечения.

### **Степень разработанности темы исследования**

На основании полученных клинических, антропометрических, иммунологических результатов, данных биоимпедансного анализа состава тела, разработаны индивидуальные прогностические модели для расчёта риска утяжеления хронического генерализованного пародонтита у пациентов с метаболическим синдромом.

Методом логистической регрессии создано математическое выражение, позволяющее рассчитать риск усугубления течения ХГП в зависимости от индивидуальных показателей цитокинового профиля содержимого пародонтального кармана.

Даны практические рекомендации по ведению пациентов с высоким и низким риском утяжеления течения ХГП у пациентов с полиморбидной патологией для своевременного лечения и динамического наблюдения у врача-стоматолога и у специалистов общего профиля.

## **Цель исследования**

Выявление различий клинико-лабораторных показателей у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в зависимости от пола, возраста и метаболического статуса для прогнозирования течения воспалительно-деструктивных изменений в пародонте.

## **Задачи исследования**

1. Изучить состояние тканей пародонта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом в зависимости от пола и возраста пациента.
2. Определить особенности клинико-лабораторных показателей у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне метаболического синдрома.
3. Оценить концентрацию биологических медиаторов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-4, ФНО- $\alpha$ ) в содержимом пародонтальных карманов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом в зависимости от пола и возраста.
4. Провести оценку риска развития тяжелой степени хронического генерализованного пародонтита на фоне метаболического синдрома в зависимости от гендерных, возрастных и метаболических характеристик, результатов иммунологического исследования содержимого пародонтального кармана.
5. Разработать рекомендации комплексного обследования пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом с учетом гендерных, возрастных характеристик и клинико-лабораторных показателей.

### **Научная новизна.**

- Впервые проведен комплексный анализ содержания биологических медиаторов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) в экссудате пародонтальных карманов (ПК) у пациентов с ХГП и МС в зависимости от пола и возраста, что позволило установить преимущественные изменения содержания ФНО- $\alpha$ .
- Впервые научно обоснована необходимость определения концентрации ФНО- $\alpha$  в содержимом ПК в качестве диагностического и прогностического критерия у пациентов с ХГП в сочетании с МС в зависимости от гендерных особенностей.
- Впервые влияние пола, возраста и метаболического статуса на тяжесть течения ХГП изучено как по отдельности, так и в комплексе с помощью многофакторного дисперсионного анализа, что позволило оценить как независимое, так и совместное воздействие факторов риска на прогноз течения ХГП.
- Впервые даны рекомендации для врачей по использованию многокомпонентного диагностического подхода с учетом гендерных, возрастных, метаболических и иммунологических факторов при разработке диагностического маршрута пациентов с заболеваниями пародонта, ассоциированных с метаболическим синдромом.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Установлено, что возраст, пол и метаболический профиль являются зависимыми друг от друга предикторами прогноза тяжелого течения ХГП и наибольшую информативность проявляют при многофакторном анализе влияния. Добавочную уточняющую роль для оценки риска развития тяжелой степени ХГП имеет величина концентрации ФНО- $\alpha$  в содержимом ПК.

Выявлено, что пол не имеет самостоятельного значения как фактор риска развития тяжелой степени ХГП на фоне МС и требует для оценки

влияния на пародонтологический статус совместного учета возрастного периода.

Определена значимость показателей концентрации биологических медиаторов воспаления в содержимом ПК в качестве диагностических и прогностических критериев при обследовании пациентов с ХГП и МС в зависимости от пола и возраста.

Разработан двухэтапный алгоритм комплексного обследования пациентов с ХГП, имеющих полиморбидный статус с учетом пола, возраста степени ожирения, концентрации ФНО- $\alpha$  в содержимом ПК.

Для прогноза развития тяжелой степени ХГП наиболее высокий относительный риск выявлен для факторов: мужской пол, возрастной диапазон 55-65 лет, наличие метаболического синдрома и 3 степени ожирения, выраженное повышение с кратностью в 7-10 раз ФНО- $\alpha$  в содержимом ПК.

### **Методология и методы исследования**

Диссертация выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. Используются клинические, рентгенологические, иммунологические и статистические методы исследования. Объектом исследования были пациенты с ХГП и МС обоих полов в возрасте от 35 до 65 лет. Средний возраст составил для мужчин  $49,5 \pm 9,9$  лет, для женщин –  $52,9 \pm 7,5$  лет. Предмет исследования – изучение биологических медиаторов воспаления (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) в содержимом пародонтальных карманов у пациентов с ХГП и МС в зависимости от пола и возраста.

Для статистического анализа применяли точный критерий Фишера для небольших выборок при оценке различия долей, U критерий Манна–Уитни, t критерий Стьюдента, метод ранговой корреляции Спирмана, метод кросс-табуляции, одно- и многофакторный дисперсионный метод, ROC-анализ, метод логистической регрессии.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У больных ХГП на фоне МС тяжелая степень деструкции пародонта чаще встречается среди мужчин возраста 44-65 лет (23%).
2. Среди провоспалительных медиаторов наиболее выраженные различия концентрации в содержимом ПК, сопряженные с полом, возрастом и тяжестью ХГП, установлены для ФНО- $\alpha$ .
3. Нарастание степени тяжести хронического генерализованного пародонтита на фоне метаболического синдрома сопряжено со степенью ожирения, полом с учетом возраста (мужчины в возрасте 55-65 лет), 7-10-кратным увеличением концентрации ФНО- $\alpha$  в содержимом пародонтальных карманов.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством пациентов группы исследования (537 человек), использованием современных методов обследования пациентов (клинических, рентгенологических, лабораторных, функциональных, иммунологических), методов статистической обработки данных, адекватных поставленным задачам. Добровольное участие пациентов в исследовании подтверждалось их письменным согласием.

Результаты исследования доложены на научно-практических конференциях: Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Новое в этиологии и патогенезе и совершенствовании способов профилактики и лечения стоматологических заболеваний» (Тверь, 17-18 ноября 2016).

Апробация диссертационной работы состоялась «31» октября 2018 г. на совместном заседании сотрудников кафедры стоматологии Института стоматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава

России (Сеченовский Университет), отделения терапевтической стоматологии, отделения эндодонтии и кариесологии, отделения профилактики стоматологических заболеваний ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты работы используются в учебном процессе на кафедре стоматологии Института стоматологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и внедрены в клиническую практику отделения терапевтической стоматологии ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России.

### **Личный вклад автора в выполнение работы**

Автором лично проведен подробный анализ современных литературных данных по теме исследования, определена актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, разработан алгоритм отбора пациентов для участия в исследовании. Автор самостоятельно проводила стоматологическое обследование пациентов, принимавших участие в исследовании, анализ амбулаторных карт, результатов ортопантомографии, данных лабораторных и функциональных обследований. Лично автором была проведена статистическая обработка результатов исследования с применением параметрических и непараметрических методов, их систематизация, интерпретация и анализ, подготовка материалов диссертации, публикации научных материалов и докладов.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует шифру и формуле паспорта научной специальности 14.01.14 – стоматология; области исследований согласно пунктам 2, 6; отрасли наук: медицинские науки.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 6 – в журналах, рекомендованных ВАК для защиты по специальности «Стоматология».

## **Объем и структура работы**

Диссертационная работа изложена на 152 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, включая обсуждение результатов исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы содержит 223 источника, из них 39 отечественных и 184 зарубежных авторов. Диссертационная работа содержит 29 таблиц и иллюстрирована 28 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Современная концепция этиологии и патогенеза хронического пародонтита.

Проблема распространенности в мире воспалительных заболеваний пародонта до сих пор остается весьма острой, и это несмотря на высокие технологии для проведения диагностики и лечения в распоряжении врачей-стоматологов и доступности информации для пациентов [10,39]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2010) показатели заболеваемости среди населения земного шара по-прежнему остаются на высоком уровне (90%), при этом лидирующее место среди нозологий занимает хронический пародонтит. По данным опубликованным в мае 2012 года, в Информационном бюллетене №318 сказано, что «тяжелый пародонтит, который может приводить к выпадению зубов, обнаруживается у 15-20% людей среднего возраста (35-44 года)» [122].

Сегодня, благодаря накоплению информации и развитию науки хронический пародонтит перешел в разряд мультифакторных заболеваний, в основе которого лежит совокупность взаимовлияния микробного фактора, генетическая составляющая и общесоматическое состояние индивидуума [7,33,85]. Понимание общих механизмов пародонтита и соматических заболеваний приводит к более тесному и эффективному сотрудничеству врачей-стоматологов и врачей лечебного профиля для ведения больных, а осведомленность пациентов о связи между здоровьем полости рта и общим состоянием позволяет повысить их мотивацию к здоровому образу жизни.

В данном разделе мы рассмотрим основные известные и доказанные на сегодня факторы.

### Микробный фактор

С 70-х годов прошлого столетия и до недавнего времени концепция этиологии хронического пародонтита основывалась на том, что главным причинным фактором развития заболевания являются бактерии налета и ответная реакция организма на них в виде классического воспалительного ответа [52].

Известно, что хронический пародонтит, «дебютирует», как правило, в возрасте после 35 лет, при этом, ранее, по мнению большинства ученых значительную роль в «запуске» и в характере течения заболевания играл уровень гигиены пациента [32].

Сегодня понятие «микроорганизмы зубного налёта» заменен на термин «биоплёнка». По мнению микробиологов, это наиболее точное описание консорциума бактерий, так как в основе лежит не просто их хаотичное скопление. Биопленка – это высокоорганизованное сообщество различных видов микроорганизмов, способных образовывать взаимосвязи, обмениваться информацией и проявлять такие свойства, которые при культивации их на питательных средах не проявляются [16]. Это в свою очередь, до сих пор оставляет ряд вопросов для изучения механизма развития и течения заболевания.

Патогенез пародонтита включает сложный иммунный/воспалительный каскад, который инициируется бактериями биоплёнки, а восприимчивость или вероятность развития заболевания определяется реакцией организма хозяина. В частности, величиной воспалительного ответа и дифференциальной активацией иммунных путей [11,66].

После образования и прикрепления биопленки на первом этапе происходит реакция лейкоцитов и эндотелиальных клеток, при этом клинические симптомы полностью отсутствуют. Далее происходит активация клеток соединительного эпителия продуктами метаболизма бактерий, что в конечном итоге приводит к выработке цитокинов и нейропептидов, которые приводят к вазодилатации местных кровеносных

сосудов. Нейтрофилы покидают сосуд и мигрируют к месту воспаления в ответ на хемокины. Происходит фаза так называемого первичного поражения, с увеличением количества нейтрофилов в соединительной ткани, появлением макрофагов, лимфоцитов, плазматических клеток и тучных клеток. Далее происходит активация системы комплимента. При этом эпителий пролиферирует, а клинически на этом этапе уже может выявляться кровоточивость десны, которая зачастую является единственным первым признаком начавшегося заболевания.

Следующим этапом происходит вторичная альтерация, где доминируют макрофаги, плазматические клетки, Т и В-лимфоциты. Клинически на этой стадии отмечаются уже видимые изменения цвета (гиперемия или цианотичность) и структуры десны (отечность). При длительно текущем процессе происходит необратимая потеря эпителиального прикрепления, с дальнейшим распространением на периодонтальные связки и альвеолярную кость [89]. Таким образом, происходит формирование пародонтального кармана, что приводит к тяжелым нарушениям опорно-удерживающего аппарата зуба и зубочелюстной системы в целом.

В ходе длительных исследований были выявлены специфические бактерии – пародонтопатогены, которые прикрепляются к поверхности зуба в составе биоплёнки, образуя внутри неё, так называемые комплексы, воздействие которых на ткани пародонта проявляется на нескольких уровнях патогенетического звена. На сегодняшний день, к основным пародонтопатогенам принято относить преимущественно грамотрицательные анаэробы, такие как *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *E. corrodens*, *F. nucleatum* и *T. denticola* [211].

Резкий скачок и динамичное развитие молекулярно-генетических технологий в последние десятилетия открыли новые возможности для изучения этиологии и патогенеза хронического пародонтита [4].

Сегодня уже идентифицировано более 1000 разных видов микроорганизмов в полости рта и работа в данном направлении продолжается [34].

В связи с этим все чаще на первый план исследований выходит тезис о том, что микробиом играет центральную роль в здоровье человека и развитии заболеваний, формируя развитие иммунного ответа и метаболизма для защиты от патогенных бактерий [26,148].

### Генетика

Накопленные знания о различных заболеваниях человека, открытие технических возможностей и исследовательских платформ по всему миру позволил по-новому взглянуть на возникновение и развитие заболеваний человека. Во многих научных работах можно встретить термин – наследственная или генетическая предрасположенность. Однако если ранее эти предположения носили, как правило, эмпирический характер, полагаясь на анамнез и ведение статистических подсчетов, то благодаря научному прорыву в молекулярной генетике стал очевидным вклад генетической составляющей в возникновение, развитие и течение различных нозологий [8].

Закономерно, что помимо активного и пристального изучения микробиома рта и других биотопов человека отдельным направлением стала оценка вклада генетической составляющей в развитие хронического пародонтита. В 1990-е годы начался этап генетического анализа на уровне так называемых “потенциальных” генов, то есть генов, кодирующих преимущественно провоспалительные цитокины, хемокины, металлопротеиназы и другие факторы, связанные с производством этих медиаторов и их предполагаемой ролью в патогенезе заболевания [139,122].

Ученым стало очевидно, что для многих распространенных хронических заболеваний существуют модифицирующие факторы, которые не вызывают заболевание, а скорее усиливают некоторые механизмы заболевания, делая клиническое состояние более тяжелым [139].

Более того, благодаря многочисленным исследованиям, было

установлено и подтверждено, что ответная сила реакции организма человека на внедрение патогенов генетически детерминирована, то есть вероятность возникновения и качественное течение хронических воспалительных заболеваний напрямую зависит от работы генетической «базы».

В работах начала 00-х, впервые выдвигаются тезисы, что приблизительно 50% случаев тяжести клинического течения заболеваний пародонта может быть детерминировано генетически [134]. Так, на сегодняшний день проведено большое количество работ по всему миру, в которых доказан генетический фактор в развитии не только хронического пародонтита, но и агрессивного [8,17,31,41,60].

Известно, что основная биологическая роль большинства генов это кодирование синтеза белков. Последние десятилетия внимание исследователей в молекулярной биологии приковано к изучению однонуклеотидных полиморфизмов или SNPs (single nucleotide polymorphisms).

SNPs представляют собой отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид (А, Т, G или С) в геноме (или в другой сравниваемой последовательности) представителей одного вида или между гомологичными участками гомологичных хромосом, с частотой встречаемости не менее 1% [61,222]. Такой интерес к SNPs связан с тем, что около 90% вариантов последовательностей у человека - это различия в единичных основаниях ДНК.

При проведении работ по поиску генов-кандидатов хронического пародонтита за последние десятилетия были выявлены полиморфизмы генов, ассоциированные с повышенной восприимчивостью к заболеваниям пародонта, при этом результаты неоднозначны и иногда противоречивы [75].

Большинство исследователей отталкиваются от представлений о морфологии пародонтального комплекса и патогенезе самого заболевания. Наибольшее количество исследований отечественных и зарубежных авторов посвящено изучению полиморфизмов генов цитокинов по причине того, что

они, являясь компонентами системы защиты макроорганизма, напрямую влияют на развитие, скорость ответа и характер течения заболевания [30].

Первые исследования, посвященные влиянию полиморфизма гена ИЛ-1 на степень тяжести и течение хронического пародонтита, были представлены K.S. Kornman et al. в 1997 г. [137].

Работы в данном направлении продолжают и сегодня, а результаты по-прежнему противоречивы. Nikolopoulos GK et al. (2008) провели масштабный анализ на предмет возможной связи полиморфизма генов 6 цитокинов ИЛ-1 $\alpha$  G[4845]Т, ИЛ-1 $\alpha$  С[-889]Т, ИЛ-1 $\beta$  С[3953/4]Т, ИЛ-1 $\beta$  Т[-511]С, ИЛ-6 G[-174]С and ФНО- $\alpha$  G[-308]А с агрессивным и хроническим пародонтитом. В результате авторами была установлена корреляция между полиморфизмами генов ИЛ-1 $\alpha$  С[-889]Т и ИЛ-1 $\beta$  С[3953/4]Т с хроническим пародонтитом и менее статистически достоверная связь между полиморфизмом гена ИЛ-1 $\beta$  Т[-511]С с хроническим пародонтитом [166]. Напротив, в работе Zeng X.T. et al. (2015) авторы указывают, что не обнаружили связи полиморфизма ИЛ-1 $\beta$  С-511Т с риском развития хронического пародонтита [221].

Ding C et al. (2014) проводили мета-анализ для оценки влияния полиморфизмов ФНО- $\alpha$  -308 Г/А (rs1800629), -238 Г/А (rs361525) и -863С/а (rs1800630) на риск развития хронического (ХП) или агрессивного пародонтита (АП). Были получены и проанализированы 46 исследований, включающих 5186 случаев и 6683 контроля. В результате авторы сделали заключение, что полиморфизмы ФНО- $\alpha$ -308Г/А и-863С/А могут способствовать развитию пародонтита [81].

На втором месте по интересу для изучения находятся гены, кодирующие матриксные металлопротеиназы [59,151]. Семейство ММП в организме отвечает за процессы ремоделирования и разрушения межклеточного вещества, активацию и деградацию хемокинов и цитокинов, рецепторов и других типов белков. В литературе встречается множество работ по выявлению ассоциации полиморфизмов генов семейства ММП с

предрасположенностью к хроническому пародонтиту и, как и случае с цитокинами, данные противоречивы, а исследования продолжаются [213].

## **1.2 Взаимосвязь хронического пародонтита и соматических заболеваний**

В течение длительного времени заболевания пародонта рассматривались как очаговый инфекционный процесс с редкими системными последствиями. Однако в последнее время появляется всё больше исследований, посвященных влиянию заболеваний пародонта на общие заболевания, и высказывается предположение, что эта связь может быть разнонаправленной [187,206]. Последние 20 лет врачи и ученые пытаются объяснить корреляции между пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, ревматоидным артритом, болезнью Альцгеймера, болезнью легких, метаболическими заболеваниями и другими [141].

Хроническое воспаление является общей и характерной чертой процесса старения и таких распространенных возрастных нозологий, как атеросклероз, рак и пародонтит [147].

Риск возникновения любого заболевания является динамичным и находится в зависимости от результата сложных взаимодействий генетических, экологических и стохастических факторов в течение жизни. Многие модифицируемые факторы риска, такие как курение и избыточное потребление калорий, способствуют увеличению системных маркеров воспаления и могут изменять регуляцию генов с помощью различных биологических механизмов (например, эпигенетических модификаций), что влечет за собой снижение нормы реакций и адаптации организма к различным воздействиям [129].

Пародонтит и другие распространенные хронические воспалительные заболевания имеют несколько влияющих факторов риска, таких как курение

табака, психологический стресс и депрессия, употребление алкоголя, ожирение, диабет, метаболический синдром и остеопороз [182].

В ранних работах Carroll G.C., Sebor R.J. (1980), Baltch A.L. et al., (1977) было продемонстрировано, что при проведении гигиенических процедур в результате механического нарушения целостности сообщества бактерий (современный термин - биоплёнка), бактериальные продукты, токсины и воспалительные продукты могут распространяться на другие воспалительные очаги в организме [55,64].

У лиц с адекватным уровнем иммунного ответа такая транзиторная бактериемия может не наносить существенного вреда. Однако людей с ослабленной иммунной системой, например с диабетом, с заболеваниями верхних дыхательных путей, делает более восприимчивыми к болезням. Существует так называемая «теория очаговой инфекции», приверженцы которой утверждают, что бактерии и/или бактериальные токсины и метаболические субпродукты попадая в системное кровообращение из клинически бессимптомного локализованного поражения, содержащего патогенные бактерии, перемещаются, инициируя заболевание в других органах [141].

Работы вышеуказанных авторов сегодня находят все больше подтверждений. Рассматривая хронический пародонтит как дисбиотическое воспалительное заболевание с неблагоприятным воздействием на системное здоровье, можно говорить о влиянии появления и персистенции дисбиотических микробных сообществ полости рта на опосредованное развитие воспалительной реакции на уровне локальных и отдаленных участков организма [110].

В литературе все чаще встречаются данные об исследовании взаимосвязи хронического пародонтита и увеличении предрасположенности к другим системным заболеваниям, включая сердечно-сосудистые заболевания, диабет, ХОБЛ и другие [168].

### *Хронический пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания*

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включая атеросклероз, инфаркт миокарда и инсульт, являются основной причиной смерти во многих странах [121].

В научной литературе и эпидемиологических исследованиях приводятся данные о том, что люди с тяжелым хроническим пародонтитом имеют значительно повышенный риск развития ССЗ, включая атеросклероз, инфаркт миокарда и инсульт, после корректировки на многие другие традиционные факторы риска [57, 77, 78, 101, 123, 126, 209].

В работе Jansson L et al. (2001) сообщается, что после корректировки по возрасту, полу, курению и ССЗ на исходном уровне, здоровье полости рта значительно коррелировало со смертельными коронарными событиями. Фактически, эти авторы сделали чрезвычайное заявление о том, что здоровье полости рта является показателем риска смерти из-за ССЗ [126].

Повышенная встречаемость этих сердечно-сосудистых заболеваний при пародонтите была обоснована «общей гипотезой восприимчивости», согласно которой, прямая бактериальная инвазия кровеносных сосудов и/или системная воспалительная реакция приводят к увеличению циркулирующих цитокинов, которые повреждают сосудистый эндотелий [71, 80, 190, 216].

Ранее традиционно рассматриваемый как липидное расстройство, атеросклероз в настоящее время считается воспалительным заболеванием. При этом, по крайней мере, два биологически вероятных механизма могут объяснять причинную связь между пародонтитом и атеросклерозом [91, 95]. Первый, воспалительно-деструктивный процесс в пародонтальном комплексе способствует транслокации бактерий в системный кровоток, т. е., вызывает бактериемию, что подтверждено у пациентов с пародонтитом и может обеспечить атерогенный стимул. Системное воспаление приводит к повышению уровня циркулирующих цитокинов, представляющих интерес и включают в себя: с-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и простагландин

E2. Установлено, что наиболее высоким относительным фактором риска развития инфаркта миокарда являются уровни С-реактивного белка и отношение общего холестерина к липидам высокой плотности [183]. Ряд исследований показал, что хронический пародонтит связан с повышением уровня С-реактивного белка [47,157,202]. Seymour GJ et al. (2007) сообщает, что в проведенном ими исследовании более чем 400 пациентов с определенными ССЗ, самые высокие уровни С-реактивного белка были замечены у тех обследуемых, у кого клиническая картина пародонтита была самая тяжелая [189].

В подгруппе пациентов с тяжелым пародонтитом было выявлено, что местные провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) и ИЛ-6, попадая в системный кровоток могут инициировать острую реакцию в печени (в том числе повышение С-реактивного белка, фибриногена и сывороточного амилоида А) и тем самым стимулировать атерогенез [95,203]. В пользу этого механизма говорит то, что у пациентов с тяжелым пародонтитом отмечается повышенное системное воспаление, определяемое увеличением цитокинов и маркеров острой фазы, таких как ИЛ-6 и С-реактивный белок, соответственно - по сравнению со здоровыми, в то время как лечение пародонтита уменьшает системное воспаление у пациентов с или без сердечно-сосудистыми заболеваниями [91, 170].

Альтернативный механизм был описан по результатам недавнего исследования на мышах, которое показало, что *P. gingivalis* может вызывать изменения микробиоты кишечника, приводящие к косвенной индукции системного воспаления [51]. В частности, у мышей, перорально инфицированных *P. gingivalis*, наблюдалось увеличение доли Bacteroidetes и снижение доли Firmicutes по отношению к фиктивно-инфицированному контролю, что коррелировало со снижением экспрессии белков в подвздошной кишке, эндотоксемией и системным воспалением. Несмотря на то, что большое количество пероральных бактерий постоянно

проглатывается со слюной у людей и животных, *P. gingivalis* не был обнаружен в кишечнике зараженных мышей. Таким образом, механизм, с помощью которого он вызвал такие композиционные изменения микрофлоры кишечника остается неясным.

Механистическая основа связи пародонтита и атеросклероза обоснована исследованиями на животных моделях, основанных на пероральной инфекции *P. gingivalis*, выявленной в атеросклеротической ткани человека, и клиническими или *in vitro* исследованиями, подтверждающими атерогенный потенциал пародонтопатогенов [63,70,97,114,125,131,140,181,196,210,220].

Кроме того, в ранних работах Friedewald VE, et al., Tonetti MS, et al., Offenbacher S, et al. приводятся данные клинических исследований, которые показывают, что лечение пародонтита уменьшает системное воспаление и оказывает благоприятное влияние на субклинические маркеры атеросклероза, включая улучшение эндотелиальной функции [91,170,202].

А недавние исследования показали, что стабилизация воспалительно-деструктивного процесса в пародонте влияет на снижение прогрессирования атеросклероза сонных артерий у людей [79].

### *Хронический пародонтит и сахарный диабет*

Множество работ посвящены взаимосвязи хронического пародонтита и такому метаболическому нарушению, как сахарный диабет. Сегодня, когда сахарный диабет рассматривается в качестве дополнительного симптома в такой нозологии как метаболический синдром (МС), те данные, которые уже есть, помогают лучше понять механизм патогенеза.

В своей работе авторы Lalla E, Papapanou PN (2011) приводят данные об очевидности общего механизма патогенеза хронического пародонтита и сахарного диабета (тип 1 и тип 2). При этом их действие друг на друга двунаправленное. То есть наличие у пациента сахарного диабета приводит к гипертрофическому ответу на патогенную микробиоту пародонта,

ухудшает разрешение воспаления и вызывает замедление восстановления, что приводит к ускоренному разрушению пародонта. Пародонтит, в свою очередь, негативно влияет на гликемический уровень у пациентов с сахарным диабетом и способствует развитию диабетических осложнений. Влияние пародонтопатогенов на течение сахарного диабета потенциально объясняется повышением уровня системных провоспалительных медиаторов, что усиливает инсулинорезистентность. Данные метаанализа позволяют говорить, что лечение пародонтита у пациентов с сахарным диабетом приводит к улучшению гликемического показателя [145].

В работе Preshaw P.M. et al. (2012) авторы заключают, что сахарный диабет является основным фактором риска развития пародонтита; а восприимчивость к пародонтиту у больных сахарным диабетом повышается примерно в три раза. Помимо этого в работе сообщается о четкой взаимосвязи между степенью гипергликемии и степенью тяжести пародонтита. Тем не менее, механизмы, лежащие в основе связей между этими двумя состояниями, не до конца поняты, но включают аспекты иммунного функционирования, активности нейтрофилов и биологии цитокинов [178].

В другой работе Casanova L. et al. (2014) авторы подтверждают тезис о существовании двусторонней связи между диабетом и пародонтитом, при которой диабет увеличивает риск пародонтита, а воспаление пародонта негативно влияет на гликемический показатель. Случаи макроальбуминурии и терминальной стадии почечной недостаточности увеличиваются в два и три раза, соответственно, у диабетиков с тяжелым пародонтитом по сравнению с диабетиками без тяжелого пародонтита. Кроме того, риск кардиоренальной смертности (ишемическая болезнь сердца и диабетическая нефропатия) у диабетиков с тяжелым пародонтитом в три раза выше, чем у диабетиков без тяжелого пародонтита. Лечение пародонтита связано с сокращением HbA(1c) примерно на 0,4%. При этом авторы заключают, что здоровье полости рта и

лечение пародонта являются неотъемлемыми компонентами лечения диабета [65].

### **1.3 Гендерные отличия в течении хронического пародонтита**

В литературных источниках находится не так много работ посвященных гендерным отличиям в развитии и течении пародонтита. Между тем, понимание гормональных различий связанных с полом и того, как они влияют на здоровье полости рта, может помочь в повышении эффективности профилактических и лечебных мероприятий. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о более высоком риске развития деструктивных заболеваний пародонта у мужчин, чем у женщин, даже после коррекции по поведенческим факторам, таким как гигиена полости рта и курение [42].

В найденных нами работах, авторы рассматривают отличия развития и течения пародонтита у мужчин и женщин с точки зрения различных звеньев патогенеза: влияния половых гормонов, нарушений микроциркуляции, представленности пародонтопатогенов.

Shiau HJ et al. (2010) приводят обзорную статью посвященную гендерным особенностям развития и течения пародонтита, где авторы заключают, что половые гормоны оказывают прямое воздействие на несколько иммунологических параметров регулирования воспалительного ответа. Существуют убедительные доказательства половых диморфизмов иммунной функции, включающих как врожденный, так и приобретенный иммунитет. Авторы заключают, что в целом травмы и инфекции были связаны с более высоким уровнем воспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , у мужчин, чем у женщин, параллельно наблюдались и половые различия в течении пародонтита [192].

В работе Burt B (2010) приведены данные национального опроса в США, который показал, что пародонтит чаще встречается у мужчин [62]. Аналогичные результаты приводят и другие авторы [115,191]. Однако

встречаются более ранние сообщения, показывающие, что у женщин развивается более тяжелый пародонтит, чем у мужчин [87,169]. Такое расхождение мнений может быть связано с тем, что на развитие заболевания оказывают влияние, в том числе, многочисленные факторы окружающей среды, включая стрессы, курение, употребление алкоголя, личная гигиена и т. д., а некоторые из них тесно связаны с гендерным поведением [96].

Shiau HJ et al. (2010) провели анализ популяционных исследований по базам MEDLINE, EMBASE и SCOPUS (размеры каждой выборки составлял >500 человек) и пришли к заключению, что половая принадлежность демонстрировала значительную связь с распространенностью пародонтита, отражая 9-процентную разницу между мужчинами и женщинами (37,4% против 28,1% соответственно). Мужчины подвергаются большему риску развития деструктивного заболевания пародонта, чем женщины; однако авторы сообщают, что не нашли разницы между более высокой степенью деструкции пародонта и полом [191].

В недавней работе Grover V et al. (2016) указывают на то, что пол человека оказывает значительное влияние на иммунную систему, ответственную за защиту от инфекций и болезней и подтверждают гендерные отличия иммунных реакций, особенно при заболеваниях пародонта. Авторы приводят современные данные о том, что существует половой диморфизм иммунитета. В совокупности, такие факторы как стероидные гормоны и различия генов у обоих полов, влияют на возможность развития пародонтита - более высокая предрасположенность к заболеванию прослеживается у мужчин. Авторы обращают внимание, что гендерный фактор как фактор риска заболеваний пародонта должен быть идентифицирован, должны быть выявлены лежащие в его основе механизмы влияния, с тем, чтобы можно было разработать новые стратегии оценки риска, идентификации заболеваний и индивидуальных терапевтических подходов для оптимизации ухода за пациентами [105].

В отечественной литературе нам встречались работы на примере более конкретных «маркеров» гендерных отличий при хроническом пародонтите.

Широков В.Ю. с соавт. (2013) в своей статье представляют данные о половом диморфизме изменений в микроциркуляторном звене у больных хроническим пародонтитом. Исследование позволило авторам обнаружить, что у мужчин при хроническом генерализованном пародонтите преобладают нарушения как антикоагулянтной, так фибринолитической активности эндотелия сосудов, а уровень гомоцистеина в сыворотке крови выше, по сравнению с женщинами. Более того, исследование включало и проведение комплексного лечения, включающего курс КВЧ-терапии, которое позволило установить, что у мужчин при хроническом генерализованном пародонтите средней степени происходит частичное, а у женщин – полное восстановление тромборезистентности сосудистой стенки и концентраций маркеров эндотелиальной дисфункции [38].

Казанцев А.В. и Суетенков Д.Е. (2014) целью своего исследования поставили изучение гендерных особенностей агрегационных свойств тромбоцитов у больных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени. В результате авторы выявили более высокие значения большинства показателей агрегации у женщин. У женщин фертильного возраста отмечалась повышенная агрегационная активность тромбоцитов по сравнению с мужчинами [15].

Одна из немногих работ в отечественной литературе посвященная гендерным отличиям микробиома пародонта проведена Зориной О.А. с соавт. (2016). В результате исследований авторы установили, что, несмотря на одинаковое присутствие пародонтопатогенов у мужчин и женщин, последние находятся в зоне повышенного риска развития ХП, при этом в микробиоме пародонта у таких пациенток отмечается превалирование одного какого-либо пародонтопатогена. *P. gingivalis* оказывает наиболее патогенное воздействие. У мужчин не было выявлено доминирование какого-либо микроорганизма в

развитии ХП, однако такой пародонтопатоген как *T. Forsythensis* проявлял более высокую корреляцию с развитием ХП [9].

#### **1.4 Взаимосвязь метаболического синдрома и хронического пародонтита**

Метаболический синдром (МС) последнее десятилетие является точкой междисциплинарных пересечений специалистов медицины. Связано это не только с прогрессирующей распространенностью заболевания среди населения планеты, но и с накопленными данными о МС и с возможностью изучения взаимовлияния заболеваний организма человека благодаря современным технологиям. МС все больше переходит в разряд эпидемии, охватывающей современную цивилизацию. Стиль жизни, генетика, стресс и пищевые привычки – все это является предрасполагающими факторами к возникновению и развитию данного заболевания [18].

МС является широкораспространенным и многофакторным расстройством, также известным под другими именами, такими как «синдром Ривена», «синдром инсулинорезистентности», «синдром плюриметаболика», «синдром Х» и «смертельный квартет» [83].

Самые первые описания этого синдрома появились почти 7 десятилетий назад. В 1947 году Jean Vague сообщил о наличии связи между ожирением, диабетом, гипертонией и их совместным влиянием на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [209].

По мере наблюдений и проведения исследований понятие МС пополнилось такими признаками как гипертриглицеридемия, гиперинсулинемия [45] и особый тип ожирения — абдоминальный висцеральный.

В 1988 году Gerald Reaven описал МС под именем “Синдром Х”. Считается, что главная его заслуга заключается в том, что он назвал общую причину для развития у одного больного артериальной гипертонии (АГ), особой дислипидемии с увеличением уровня триглицеридов (ТГ), снижения

липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), а также нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) — инсулинорезистентность (ИР) [157]. Вскоре эти данные были дополнены большими проспективными рандомизированными исследованиями, в которых была установлена связь метаболического синдрома с риском развития диабета 2 типа [109] и сердечно-сосудистыми заболеваниями [179].

Сегодня существует несколько вариантов определения МС, но в большинстве экспертных мировых сообществ в качестве критериев для установления диагноза «метаболический синдром» необходимо 3 признака: основной – абдоминальное висцеральное ожирение, и 2 дополнительных (высокий уровень триглицеридов (ТГ), сниженный уровень ЛПВП, АГ, НТГ) [159, 174].

Например, согласно Международной диабетической Федерации, МС определяется наличием висцерального ожирения (на основе этнической специфики окружности талии) плюс любые 2 из следующих факторов: гипертриглицеридемия, снижение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) уровня холестерина, гипертония и повышенная гликемия натощак [43].

В России, в 2009 году экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) были представлены рекомендации по диагностике и лечению МС: основной признак МС – «центральный» (абдоминальный) тип ожирения – ОТ > 80 см у женщин, более 94 см у мужчин; дополнительные критерии: артериальная гипертензия (АГ) (АД > 130/85 мм. рт. ст.), триглицериды (ТГ)  $\geq 1,7$  ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) < 1,0 ммоль/л (мужчины) и < 1,2 ммоль/л (женщины), глюкоза плазмы крови натощак  $\geq 6,1$  ммоль/д, нарушение толерантности к глюкозе – глюкоза плазмы крови  $\geq 7,8$  и  $\leq 11,1$  ммоль/л через 120 минут после нагрузки глюкозой [14].

Поскольку в качестве основного критерия МС является наличие «центрального» (абдоминальный/висцеральный) типа ожирения следует подробнее остановиться на данном аспекте.

Жировая ткань представлена адипоцитами, стромальными преадипоцитами, иммунными клетками и эндотелием и достаточно динамично реагирует на изменения избытка питательных веществ через гипертрофию и гиперплазию адипоцитов [111]. При ожирении и прогрессирующем увеличении адипоцитов кровоснабжение этих клеток может снижаться с последующим возникновением гипоксии [72]. Предполагается, что гипоксия активирует некроз и инфильтрацию макрофагов в жировой ткани, что приводит к гиперпродукции и перепроизводству биологически активных метаболитов, известных как адипоцитокины, которые включают глицерин, свободные жирные кислоты (СЖК), провоспалительные медиаторы (фактор некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкин-6 (ИЛ-6)), ингибитор-активатор плазминогена-1 (РАI-1) и С-реактивный белок (СРБ) [147]. Это приводит к локализованному воспалению в жировой ткани, которое распространяется на общее системное воспаление, связанное с развитием сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением [205]. Таким образом, адипоцитокины опосредуют множество процессов, в том числе чувствительность к инсулину [188], окислительный стресс [207], энергетический метаболизм, свертывание крови и воспалительных реакций [124], которые, как считается, ускоряют атеросклероз, разрыв бляшек, и атеротромбоз. Это говорит о том, что жировая ткань не только специализируется на хранении и мобилизации липидов, но также является по сути эндокринным органом, высвобождающим многочисленные цитокины [130]. А поскольку висцеральная жировая ткань хорошо кровоснабжается и иннервируется, вещества, продуцируемые адипоцитами висцерального жира, легко проникают в органнй и системный кровоток [128].

Стоит отметить, что по данным ряда исследований в различных популяциях выявлено, что МС чаще встречается у мужчин, чем у женщин, тем не менее, данные противоречивы и во многом зависят от критериев оценки, например возраста.

Oh JY et al. (2004) использовали факторный анализ для изучения картины метаболического синдрома у 206 мужчин и 449 женщин после исключения лиц, принимающих лекарства от гипертонии, диабета или дислипидемии. По данным авторов распространенность метаболического синдрома составила 16,0% у мужчин и 10,7% у женщин в возрасте от 30 до 80 лет при использовании критериев Национальной программы изучения холестерина для лечения взрослых (The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (АТР) III)), а абдоминальное ожирение было гораздо менее распространено, чем в других исследованиях — только 1,1% у мужчин и 6,3% у женщин [172]. При этом авторы данной работы ссылаются на другие исследования, где напротив, в опросе программы Национального обследования состояния здоровья и питания (National Health and Nutrition Survey Survey) распространенность метаболического синдрома с возрастом составила 24,0 и 23,4% соответственно у мужчин и женщин; возрастные показатели центрального ожирения составляли 30,5% и 43,5% у мужчин и женщин Кавказа, 23,3% и 62,1% среди афро-американских мужчин и женщин и 30,6% и 62,7% среди мужчин и женщин из Мексики и Америки соответственно [90]. В другом исследовании Azizi F et al. (2003) у 24% и 42% иранских мужчин и женщин, живущих в городе, выявили метаболический синдром [54], как и у 7,9% и 17,5% мужчин и женщин в Индии [106].

В своей работе Arai H et al. (2006) проанализировали данные общенационального исследования, проведенного в 2000 году для определения распространенности метаболического синдрома среди населения Японии. По новым японским диагностическим критериям метаболического синдрома в 2005 году были проанализированы данные 3264

человек в возрасте от 20 до 79 лет (мужчины, 1917; женщины, 1347). Частота метаболического синдрома составила 7,8%. Мужчины имели более высокий уровень заболеваемости (12,1 %), чем женщины (1,7 %). Большинство женщин, удовлетворяющих этим критериям, были в возрасте 50 лет или старше, в то время как заболеваемость среди мужчин начала расти с 30 лет. [50].

Razzouk L et al. (2009) также приводят данные эпидемиологических исследований, которые показали различия в распространенности МС в зависимости от возраста, пола и этнической принадлежности. При этом авторы отмечают, что распространенность МС увеличивается с возрастом - после 60 лет для мужчин и 70 лет для женщин [180].

Метаболические нарушения на протяжении длительного времени рассматривались, как фоновый, отягощающий фактор при пародонтите. Зачастую заподозрить такую патологию как сахарный диабет впервые мог именно врач-стоматолог, оценивая состояние слизистой десны [12], однако знаний о механизме взаимовлияния и патогенезе пародонтита и метаболических нарушений не доставало. Сегодня в литературе встречается множество исследований указывающих на положительную связь МС с пародонтитом [48, 58, 68, 74, 112, 113, 133, 143, 144, 150, 160, 161, 163, 164, 195, 201].

Изучая литературные источники в хронологическом порядке, стоит отметить, что в первой половине 00-х годов большее количество работ посвящено взаимосвязи хронического пародонтита и отдельных симптомов, входящих ныне в понятие МС (инсулинрезистентность, ожирение) и лишь недавние работы посвящены непосредственному изучению пациентов с хроническим пародонтитом и подтвержденным диагнозом МС.

Nishimura F et al. (2005) предложил рассматривать пародонтит как часть синдрома инсулинорезистентности, компонента МС. В данной работе авторы приводят данные о том, что пародонтит рассматривается как

осложнение сахарного диабета, а ожирение является независимым фактором риска заболеваний пародонта [167].

В работе Kornman KS et al. (2006) указывает, что ожирение может повлиять на уровень ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), который может повысить вероятность развития пародонтита. Дислипидемия и нарушение гомеостаза глюкозы могут привести к дисфункции эндотелия, что в свою очередь нарушает кровоснабжение пародонта. А дефицит питательных веществ может играть определенную роль в модуляции процесса хронических заболеваний [138]. В работе Gürkan A et al. (2007) сообщается, что тканевой активатор плазминогена и ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) играют важную роль в патогенезе пародонтита путем регуляции протеолитических событий во внеклеточном матриксе [108].

В работе Han DH et al. (2010) показано, что связь между пародонтитом и МС может быть двунаправленной: маркеры воспаления в различных компонентах МС могут регулировать воспалительный процесс пародонта, а стойкое воспаление пародонта может ухудшать воспалительные компоненты МС [113].

В работе Andriankaja O.M .et al. (2010) метаболический синдром был предложен в качестве потенциального фактора риска заболевания пародонта. Были проанализированы данные NHANES III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey) по 7431 пациенту в возрасте от 20 лет и старше, чтобы подтвердить связь между метаболическим синдромом и пародонтитом и определить, какие компоненты метаболического синдрома могут играть роль в этой ассоциации. Клинические критерии метаболического синдрома включали: висцеральный тип ожирения, повышенный уровень триглицеридов, снижение холестерина ЛПВП, гипертония и повышенный уровень глюкозы в плазме натощак. Диагноз «пародонтит» устанавливали на основании наличия пародонтальных карманов. Было обнаружено, что у женщин с двумя или более метаболическими компонентами значительно возрастали шансы для развития пародонтита по сравнению с женщинами с

отсутствием данных признаков. Авторы заключают, что связь между метаболическим синдромом и пародонтитом была особенно выражена у женщин, а абдоминальное ожирение, по-видимому, было способствующим метаболическим фактором для обоих полов [48].

Kwon YE et al. (2010) провели многовариантный логистический регрессионный анализ с учетом социодемографии, поведения и клинического статуса полости рта. В результате были выявлены значительные ассоциации между МС и пародонтитом. В анализе подгрупп пародонтит был связан с МС у лиц старше 40 лет, а также выше у женщин и в группе курильщиков, чем у мужчин и у некурящих [144].

В исследовании Furuta M. et al. (2013) исследованы гендерные различия взаимосвязи между заболеваниями пародонта и компонентов МС методами логистического регрессионного анализа. Так авторы приводят результаты, где выявлена более сильная связь между пародонтитом и МС у женщин, чем у мужчин [92].

Известно, что развитие и прогрессирование метаболического синдрома может быть результатом многих факторов, с висцеральным ожирением в качестве центрального компонента [13,23]. Как метаболический синдром, так и висцеральное ожирение связано с хроническим воспалением, которое приводит к атеросклерозу и, таким образом, повышает кардиометаболический риск. Ожирение в свою очередь связано с кариесом, гипосаливацией, потерей зубов и заболеваниями пародонта, а последние были связаны почти со всеми признаками атеросклероза. Таким образом, тяжелые или рефрактерные заболевания пародонта могут служить маркерами кардиометаболического риска [206].

Продукты воспаления пародонта могут повысить уровень системных цитокинов, что может дополнительно усилить липолиз. Это может привести к увеличению циркулирующих триглицеридов (ТГ) [162] и обострению инсулинрезистентности (ИР) [46]. В работе Garg MK et al. (2012) сообщается, что ожирение может привести к избытку различных цитокинов, которые

могут еще больше усугубить воспаление пародонта. Показано, что пациенты с МС имеют повышенный уровень ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1) по сравнению со здоровым контролем [93].

Взаимосвязь хронического пародонтита и МС, приведенная в работах, основанных на оценке лабораторных показателей, подтверждается данными исследований, где проводилось консервативное пародонтологическое лечение [22,27]. Так, в литературе встречаются убедительные доказательства положительного влияния пародонтологического лечения у больных с МС.

В своей работе Shimada et al. (2010) оценивали результаты пародонтологического лечения по уровню сывороточного лептина и провоспалительного цитокина у больных хроническим пародонтитом. Авторы основывались на том, что предыдущие работы показали, что пародонтит тесно связан с ожирением и метаболическим синдромом. В качестве маркеров использовали уровень лептина (плейотропный гормон, вырабатываемый жировой тканью), ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и С-реактивного белка в сыворотке крови до и после консервативного пародонтологического лечения. Исследуемая выборка состояла из 33 больных с хроническим пародонтитом и 18 пациентов со здоровым пародонтом. Консервативное пародонтологическое лечение привело к значительному снижению уровня лептина, ИЛ-6 и С-реактивного белка в сыворотке крови. Результаты показывают, что лептин, ИЛ-6 и С-реактивный белок могут быть опосредующими факторами, которые связывают метаболический синдром и пародонтит. Таким образом, авторы заключают, что консервативное пародонтологическое лечение положительно влияет на метаболический статус пациентов [194].

Acharya et al. (2010) оценивали влияние пародонтальной терапии в выборке больных с хроническим пародонтитом и МС и в группе без соматической патологии (контрольная группа). В исследование вошел 31 пациент с хроническим генерализованным пародонтитом. Эта выборка была разделена на 16 пациентов с диагнозом МС и 15 пациентов без соматической

патологии. Консервативное пародонтологическое лечение было проведено в обеих группах. В обеих группах оценивали высокочувствительный С-реактивный белок (hs-СРБ), общее количество лейкоцитов, параметры липидного обмена в исходном состоянии и через 2 мес. В группе с МС пародонтологическое лечение привело к значительному улучшению показателей воспалительных маркеров метаболического статуса по сравнению с исходными значениями. В группе контроля не было выявлено статистических изменений этих маркеров. Как и в предыдущей работе, авторы заключают, что пародонтальная терапия оказывала положительное влияние на больных с хроническим пародонтитом и МС [40].

В своем исследовании Sun et al. (2011) хотя и не включили МС, а рассматривался его отдельный компонент - сахарный диабет 2 типа (СД2), тем не менее было установлено достоверное снижение в сыворотке крови уровня таких важных маркеров как: С-реактивного белка, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, глюкозы в плазме крови натощак, гликированного гемоглобина, инсулина натощак, индекса инсулинрезистентности, триглицеридов в группе СД2, получавших пародонтологическое лечение по сравнению с группой СД2 где не проводили пародонтологическое лечение ( $p < 0,01$  или  $p < 0,05$ ) [199].

Коллективом авторов (López et al., 2012) было проведено параллельное, двойное слепое, рандомизированное клиническое исследование длительностью 1 год у больных МС и пародонтитом. В основной группе (N=82) проводили консервативное пародонтологическое лечение с антимикробной терапией (амоксциллин и метронидазол), а в контрольной группе (N = 83) консервативное пародонтологическое лечение с плацебо. Оценку состояния тканей пародонта и сывороточные маркеры (липидный профиль, уровень фибриногена и hs-С-реактивный белок) проводили через 3, 6, 9 и 12 месяцев после терапии. В общей сложности 79 пациентов в основной группе и 81 пациент в контрольной группе завершили полное исследование. Установлено, что снижение уровней С-реактивного белка статистически значимо в обеих группах через 9 ( $P = 0,024$ ) и 12 месяцев ( $p =$

0,001) без различия между группами. Уровни фибриногена достоверно снижались в основной группе через 6 и 12 мес., но не в контрольной группе. Таким образом, был сделан вывод о том, что устранение воспаления пародонта с помощью консервативного пародонтологического лечения и антимикробных препаратов оказывает прямое влияние на снижение уровня С-реактивного белка у больных с МС [153].

В обзорной статье Watanabe K et al. (2014) о взаимосвязи хронического пародонтита и метаболического синдрома авторы, проанализировав 309 статей и 26 научных исследований указывают на наличие положительной связи между этими заболеваниями. По мнению авторов, возраст и количество «компонентов» МС, по-видимому, усиливают это взаимовлияние, параллельно с тем, что риск возникновения каждой нозологией в отдельности увеличивается по мере возраста [212].

Хронический пародонтит, как и МС являются широко распространенными заболеваниями, с общим механизмом патогенеза и взаимовлиянием. Наличие совокупности этих патологий у одного индивидуума значительно ухудшает прогноз качества жизни и способствует повышению риска преждевременной смерти. Поэтому необходимость междисциплинарного подхода – совместной работы врача-стоматолога и врача лечебного профиля для успешного лечения этих нозологий становится очевидной [107].

### **1.5 Иммунологические аспекты в патогенезе ХГП и МС**

На сегодняшний день известно и не вызывает сомнений, что цитокины, простагландины, матриксные металлопротеиназы, повышают активность в результате реакции организма на внедрение пародонтопатогенов, фактически усиливают разрушение соединительной ткани пародонта. Микробиом пародонтального кармана и компоненты клеточных стенок бактерий, такие как липополисахарид, пептидогликаны и мурамилдипептиды индуцируют макрофаги для секреции цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$  и 1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ ) [152]. Данные

различных авторов указывают на то, что повышение уровня клеточных и цитокин-опосредованных маркеров воспаления (с-реактивный белок (СРБ), фибриноген, матриксные металлопротеиназы и другие различные цитокины) связано с возникновением и развитием пародонтита [49, 98, 186, 198, 219].

Это позволило по-новому взглянуть на патогенез, профилактику и лечение заболеваний пародонта. Разрушение тканей при пародонтите характеризуется образованием многочисленных цитокинов, которые опосредуют воспалительные механизмы. Различные типы клеток в пародонте производят хемокины, включая фибробласты, эндотелиальные клетки, макрофаги, остеокласты, эпителиальные клетки, нейтрофилы, моноциты, лимфоциты и тучные клетки. Нейтрофилы, моноциты и другие клетки продуцируют врожденные иммунные цитокины, такие как интерлейкины (ИЛ) и ФНО- $\alpha$  в пораженном пародонте. Эти цитокины играют важную роль в резорбции костной ткани и пародонтального комплекса в целом [6,24,73,75,86,102,176,218].

Метаболический синдром определяется совокупностью взаимосвязанных физиологических, биохимических, клинических и метаболических факторов, что непосредственно повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа и, как результат, смертности. Хроническое воспаление, как известно, связано с висцеральным ожирением и инсулинорезистентностью, которая характеризуется производством аномальных адипоцитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, лептин и адипонектин [130].

### *ИЛ-1 $\beta$ при ХП и МС*

Провоспалительный ИЛ-1 играет важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний, в том числе пародонтита. Этот цитокин существует в 2-х формах: ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ . Интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) является ключевым регулятором воспалительной реакции организма. Многочисленные исследования показали, что липополисахариды

пародонтопатогенов стимулируют макрофаги для продукции ИЛ-1 $\beta$ . Стимуляция костной резорбции и индукция выработки коллагеназы – это основные эффекты данного цитокина на ткани пародонтального комплекса [2, 4, 6].

В работе Chaudhari AU et al. (2011) был исследован уровень ИЛ-1 $\beta$  у больных с хроническим пародонтитом и здоровых людей, а также корреляция уровня ИЛ-1 $\beta$  с клиническими параметрами хронического пародонтита. В данной работе показано, что существует высокая корреляция между степенью разрушения пародонта и уровнем ИЛ-1 $\beta$ . Кроме того, авторы заключают, что по уровню ИЛ-1 $\beta$  можно идентифицировать активные и неактивные очаги пародонтальных поражений [67].

В работе Oh H (2015) проведена оценка влияния консервативного пародонтологического лечения на клинические показатели и уровень ИЛ-1 $\beta$  в десневой жидкости у больных с ХП. Так, были зафиксированы исходные параметры состояния пародонта, такие как глубина пародонтальных карманов и индекс кровоточивости при зондировании. Для исследования этого были взяты образцы десневой жидкости из пародонтальных карманов различной глубины ( $\leq 3$  мм и  $\geq 5$  мм) у 13 пациентов с хроническим пародонтитом. Концентрация ИЛ-1 $\beta$  в десневой жидкости определялась в исходном состоянии (до лечения) и через 2 и 4 месяца после. Индекс кровоточивости и уровень ИЛ-1 $\beta$  были значительно выше в глубоких пародонтальных карманах. Значительные улучшения клинических показателей наблюдались через 2 и 4 месяца после консервативного лечения пародонта только в глубоких пародонтальных карманах. В отличие от этого, концентрация ИЛ-1 $\beta$  была ниже через 2 и 4 месяца на всех участках после проведения консервативной терапии. Авторы заключают, что уровень ИЛ-1 $\beta$  в десневой жидкости отражает тяжесть заболевания и этот показатель более информативен в качестве маркера воспаления пародонта [171].

Целью другого исследования была оценка уровня ИЛ-1 $\beta$ , ММП-3, тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена

(у пациентов с хроническим пародонтитом, агрессивным пародонтитом и у здоровых лиц группы контроля). Приведенные данные показали, что уровень ИЛ-1 $\beta$ , ММП-3 и тканевого активатора плазминогена в десневой жидкости повышается независимо от типа пародонтита и играет роль в деструкции тканей [204].

Также как и в случае с воспалительными заболеваниями пародонта в литературе последних лет встречаются работы посвященные оценке уровня цитокинов при метаболическом синдроме и его ассоциации с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

В работе Maedler K et al. (2011) описывается роль ИЛ-1 в развитии различных заболеваний, включая аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника и диабет типа 1, а также при заболеваниях, связанных с метаболическим синдромом, таких как атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность и диабет типа 2. Авторы указывают, что не только макрофаги являются основным источником ИЛ-1 $\beta$ , но также эпидермальные, эпителиальные, лимфоидные и сосудистые ткани синтезируют ИЛ-1. Ранее было обнаружено, что производство и секреция ИЛ-1 $\beta$  может происходить в островках поджелудочной железы. В свою очередь бета-клетки, продуцирующие инсулин в поджелудочной железе, особенно подвержены разрушению ИЛ-1 $\beta$  и потере функции. Производство ИЛ-1 $\beta$  макрофагами в чувствительных к инсулину органах приводит к прогрессированию воспаления и индукции резистентности к инсулину при ожирении [155].

В работе Mirhafez SR et al. (2015) была проведена оценка сывороточных концентраций 12 цитокинов и факторов роста (эпидермального фактора роста (ЭФР), интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), ИЛ-1 $\alpha$ /-1 $\beta$ /-2/-4/-6/-8/-10, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (МХП-1), ФНО- $\alpha$  и фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС)) у 303 человек с и без МС. Пациенты с МС имели значительно более высокие концентрации ИФ- $\gamma$ , ИЛ-1 $\alpha$ /-1 $\beta$  в сыворотке крови/-2/-4/-6/-8/-10, МХП-1 и ФНО- $\alpha$ . Эта работа

показала взаимодействие цитокинов и факторов роста у пациентов с МС и указывает на активацию ИЛ-6/8, ФРЭС, ФНО- $\alpha$  с последующей индукцией ИЛ-1 $\alpha$ /1 $\beta$  [158].

#### *ИЛ-4*

Интерлейкин-4 (ИЛ-4) является еще одним цитокином, который опосредует баланс Т-хелперов 1 и 2 и иммунные реакции, регулируя производство провоспалительных медиаторов из макрофагов.

Рядом исследователей установлено, что ИЛ-4 является противовоспалительным цитокином, который сдерживает деструктивно-воспалительный процесс в пародонте и уменьшает остеопороз. По мнению одних авторов содержание ИЛ-4 в десневой жидкости, слюне и зубной бляшке у больных с хроническим пародонтитом понижается, а в других исследованиях приводятся данные о повышении концентрации ИЛ-4 в десневой крови [82, 99, 100].

Цитокины играют ключевую роль в модуляции иммунной реакции. Все цитокины плеiotропные. Они обладают способностью взаимодействовать со специфическими рецепторами на поверхности клетки и могут модулировать экспрессию рецептора для других цитокинов. На ту же биологическую функцию цитокинов влияет несколько различных цитокинов («цитокиновый перекрестный разговор»). Это биологически важная особенность: если один цитокин отсутствует или его уровень ограничен, срабатывает механизм замены его другим цитокином и это может регулироваться полиморфизмами гена ИЛ-4 у пациентов с ХП [214].

Интерлейкин-4, секретируемый главным образом Т-хелперами 2, является ключевым цитокином для роста и пролиферации В-лимфоцитов. Предыдущие исследования показали, что ИЛ-4 обладает противовоспалительным эффектом за счет эффективного ингибирования продукции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 моноцитами/макрофагами. В работе Pradeep AR

et al. (2008) было показано, что при изучении материалов биопсии тканей десны иммуногистохимическим и иммуноферментным анализом средняя концентрация ИЛ-4 уменьшалась при прогрессировании пародонтита. Таким образом, авторы предполагают, что уровень представленности ИЛ-4, был связан с ремиссией или улучшением состояния пародонта [177].

В работе Bartova J. et al. (2014) показывают, что полиморфизмы в гене ИЛ-4 не только влияют на выработку цитокина ИЛ-4, но и могут влиять на выработку нескольких других цитокинов, таких как ИЛ-10, ИФ $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , которые в свою очередь могут влиять на развитие пародонтита [56].

Стоит отметить, что в недавней работе Shiau MY et al. (2015) приводятся интересные данные о роли ИЛ-4. Авторы предполагают, что ИЛ-4 участвует в регуляции энергетического метаболизма и ингибировании липидных отложений в адипоцитах за счет повышения регуляции белков, ускоряющих синтез АТФ [193].

### *ИЛ-6 при ХП и МС*

Одним из кандидатов, объясняющим механизм более высокой распространенности деструктивных заболеваний пародонта при ожирении или метаболическом синдроме, является интерлейкин-6 (ИЛ-6). Он имеет и провоспалительное и противовоспалительное действие. ИЛ-6 представляет собой многофункциональный цитокин, вырабатываемый как жировой тканью, так и скелетной мышцей различными клетками, включая макрофаги, нейтрофилы и эндотелиальные клетки [175]. При этом двойной эффект (т. е. про- и противовоспалительный) ИЛ-6 создает сложность в исследовании его роли в норме или при патологии [135]. Работая как противовоспалительный цитокин, ИЛ-6 оказывает ингибирующее действие на продукцию ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 и активизирует продукцию регуляторного ИЛ-10 [56].

Системные уровни ИЛ-6 повышаются при деструктивных заболеваниях пародонта [165]. Кроме того, в литературе встречаются спорные данные. Так,

одни говорят об увеличении, другие, напротив, об отсутствии изменений уровней ИЛ-6 в сыворотке крови при ожирении и метаболическом синдроме [84].

По данным Fernández-Real JM et al. (2003) увеличение сывороточных провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , вероятно, связано с усилением продукции за счет массы жировой ткани [88].

В своей работе авторы (Chen YW et al., 2008) и вовсе выдвигают утверждение, что поскольку пародонтит развивается при экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , его следует рассматривать как системное расстройство [69]. Это мнение разделяют и другие авторы, которые считают, что воспаленная ткань десны при пародонтите может выступать в качестве постоянного источника провоспалительных цитокинов, бактерий и ЛПС, обеспечивая импульс для системного воспаления и инфекции. При этом, провоспалительные цитокины и пародонтальные бактерии попадают в системное кровообращение и вызывают "низкоуровневое системное воспаление/инфекцию". Таким образом, пародонтит имеет клинические последствия, выходящие за пределы его локализации и связывающие его с различными системными заболеваниями [49, 142].

### *ФНО- $\alpha$ при ХП и МС*

Фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) является лучшим «посредником», соединяющим деструктивные заболевания пародонта при ожирении или метаболическом синдроме. ФНО- $\alpha$  является одним из ключевых ранних воспалительных цитокинов при деструктивных заболеваниях пародонта [102]. А уровень ФНО- $\alpha$  системно повышен как при ожирении, так и при метаболическом синдроме [104].

Доказано, что повышенный уровень ФНО- $\alpha$ , является фактором риска для поражения пародонта. Объясняется это тем, ФНО- $\alpha$ , обладая различными эффектами, вызывает деструктивные изменения в пародонтальном комплексе

как минимум двумя путями. Первое, ФНО- $\alpha$  стимулирует образование остеокластов, что приводит к разрушению альвеолярной кости [102,136]. Второе, ФНО- $\alpha$ , как один из ранних промоторов реакции организма на внедрение пародонтопатогенов, регулирует синтез матриксных металлопротеиназ (ММП), которые, как известно, способны разрушать соединительные ткани. Интересно, что исследования иммунного ответа на пародонтопатогены показали, что ФНО- $\alpha$  усиливает иммунный ответ на эти бактерии [103].

В работе (Lundin M et al., 2004) приводят данные исследования, в котором принимали участие 32 человека в возрасте от 13 до 24 лет. Авторы сообщают об повышении уровня ФНО- $\alpha$  в десневой жидкости пропорционально увеличению ИМТ [154].

В более крупномасштабном исследовании Genco RJ et al., (2005) показали, что уровни ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови не коррелировали с тяжестью пародонтита при ИМТ более 30 кг/ м, и выдвинули предположение о том, что ФНО- $\alpha$  в основном способствует начальной стадии развития воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта [94].

В работе Lambert M (2012), изучено потенциальный риск развития деструктивных заболеваний пародонта у детей и риска ожирения и метаболического синдрома по мере взросления. Авторы оценивали уровень здоровья полости рта в рамках выборки, в которую вошло из 600 детей в Квебеке. Целью исследования явилось изучение развития ожирения и его сосудистых и метаболических последствий. В результате наблюдений было установлено, что у мальчиков с ожирением, уровень ФНО- $\alpha$ , как фактора риска воспалительных заболеваний пародонта, на 37% выше в десневой жидкости по сравнению с мальчиками, не страдающими ожирением [146].

## **1.6 ФНО- $\alpha$ и ожирение**

Как мы упоминали ранее, ожирение приводит к увеличению экспрессии провоспалительных адипокинов и снижению экспрессии противовоспалительных адипокинов, что приводит к развитию хронического воспаления. Именно этот дисбаланс считается ключевым событием в развитии системных метаболических дисфункций и сердечно-сосудистых заболеваний.

ФНО- $\alpha$  является провоспалительным цитокином, который преимущественно вырабатывается моноцитами/макрофагами и участвует во многих воспалительных заболеваниях. В 90-х годах было установлено, что ФНО- $\alpha$  индуцируется в жировой ткани [119]. Исследования на моделях человека и животных показали, что адипоциты выделяют ФНО- $\alpha$ , а, следовательно, избыток жира при ожирении приводит к системному хроническому воспалению [117, 119]. В работах того периода сообщалось, что ФНО- $\alpha$  индуцирует инсулинорезистентность как при диабете, так и при ожирении [120]. В последствии были проведены исследования, которые показали, что экспрессия ФНО- $\alpha$  активируется в жировой ткани и сыворотке пациентов с ожирением, тогда как потеря веса у лиц с ожирением связана с понижением уровня ФНО- $\alpha$  [132, 223].

Позднее было установлено, что уровни ФНО- $\alpha$  также коррелируют с инсулинорезистентностью [116]. ФНО- $\alpha$  является паракринным медиатором в адипоцитах и действует локально для снижения чувствительности адипоцитов к инсулину [149]. Данные свидетельствуют о том, что ФНО- $\alpha$  индуцирует апоптоз адипоцитов [217] и способствует инсулинорезистентности путем ингибирования сигнального пути субстрата 1 рецептора инсулина [118].

Взятые вместе, эти данные подтверждают представление о том, что при ожирении и метаболическом синдроме повышенные уровни ФНО- $\alpha$  и, возможно, ИЛ-6 могут увеличить вероятность развития деструктивных заболеваний пародонта и хроническому системному воспалению при ожирении [104].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Состав исследованной выборки, дизайн исследования и формирование базы данных пациентов

Клиническое исследование проводили на базе кафедры стоматологии Института стоматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и в отделении терапевтической стоматологии ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» МЗ России.

В клиническом исследовании принимали участие 537 пациентов с ХГП и метаболическим синдромом в возрасте от 35 до 65 лет. Средний возраст пациентов составил  $52,9 \pm 7,5$  лет. В исследовании приняли участие 243 женщины (45,25%) и 294 мужчины (54,75%). Кроме деления по половому признаку были сформированы три возрастные группы пациентов: 1 группа – пациенты 35-44 лет, 2 группа 45-54 года, 3 группа – пациенты в возрасте от 55-65 лет (таблица 1).

По возрасту 131 человек (24,4%) представляли собой наиболее молодую группу (от 35 до 44 лет), сюда вошли 74 мужчины и 54 женщины, 204 человека (37,98%) – среднюю возрастную группу (45-55 лет) из них 115 мужчин и 87 женщин; 202 человека (37,6%) вошло в старшую группу (от 55 до 65 лет), среди них было обследовано 107 мужчин и 95 женщин (Рис.7б).

Диагноз «хронический генерализованный пародонтит» устанавливали на основании совокупности жалоб и клинических признаков, таких как кровоточивость десны, неприятный запах изо рта, подвижность зубов, и др., данных анамнеза и рентгенологического обследования.

Таблица 1 – Распределение обследованных пациентов по степени тяжести ХГП, полу и возрасту

Степень тяжести/ кол-во	Пол	Возраст, годы		
		35-44	45-54	55-65

пациентов		абс.	%	абс.	%	абс.	%
<b>ХГП легкой степени</b> <b>N=54</b>	м	10	1,95%	9	1,7%	9	1,7%
	ж	10	1,95%	10	1,95%	6	1,1%
<b>ХГП средней степени</b> <b>N=192</b>	м	25	4,6%	45	8,4%	34	6,4%
	ж	23	4,3%	34	6,4%	31	5,8%
<b>ХГП тяжелой степени</b> <b>N=291</b>	м	39	7,3%	61	11,35%	63	11,7%
	ж	24	4,5%	45	8,4%	59	10,98%
<b>Итого:</b>	537 (100%)	131	24,4%	204	37,98%	202	37,6%

Диагноз МС устанавливали, опираясь на рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов России (ВНОК, 2009), при наличии у пациента основного и не менее двух дополнительных критериев, входящих в «метаболический синдром»:

*основной критерий* – «центральный (абдоминальный) тип ожирения (объем талии более 80 см у женщин, более 94 см у мужчин);

*дополнительные критерии:*

- артериальная гипертония (АД  $\geq$  130/85 мм рт. ст.);
- повышение уровня ТГ ( $\geq$  1,7 ммоль/л);
- снижение уровня ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин);
- повышение уровня ХС ЛПНП  $>$ 3,0 ммоль/л);
- повышение уровня глюкозы в плазме крови натощак ( $\geq$  6,1 ммоль/л);

- нарушение толерантности к глюкозе (содержание глюкозы в плазме крови через 120 мин. после нагрузки глюкозой от 7,8 до 11,1 ммоль/л).

#### Дизайн исследования

Открытое проспективное клиническое исследование.

#### Критерии включения пациентов в исследование:

1. наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
2. возраст – от 35 до 65 лет;
3. пол – мужчины и женщины;
4. установленный диагноз – ХГП в сочетании с метаболическим синдромом.
5.  $ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$

#### Критерии не включения пациентов в исследование:

1. возраст – моложе 35 лет;
2. заболевания крови и кроветворных органов;
3. заболевания центральной нервной системы (как врожденные, так и приобретенные);
4. злокачественные новообразования различных органов и систем (рак, саркома);
5. период беременности;
6. хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации (инфаркт миокарда, системные тромбоэмболии).

#### Критерии исключения пациентов из исследования

Добровольный отказ от участия в исследовании на любом этапе; несоблюдение пациентом регламента исследования; приобретение пациентом соматических, инфекционных заболеваний в период исследования; установление факта беременности.

Всем без исключения пациентам была предоставлена для ознакомления полная информация о проводимом исследовании в письменной и устной

форме, после чего ими подписывалась форма информированного согласия на участие в исследовании.

Для достижения цели и выполнения задач работы всем лицам, включенным в исследование, было проведено клиническое стоматологическое обследование, рентгенологическое исследование (ортопантомография), антропометрическое исследование, иммунологическое исследование в содержимом ПК концентрации биологических медиаторов воспаления (цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) (таблица 2).

Таблица 2 – Общее количество проведенных исследований

№п/п	Метод исследования	Количество исследований	Материал исследований
1.	Анкетирование	537 с ХГП и МС	537 анкеты
2.	Клиническое стоматологическое обследование по стандартной схеме с определением индексов гигиены Silness–Loe, степени кровоточивости десны по Muhlemann–Cowell, подвижности зубов по шкале Miller–Fleszar, глубины ПК	537 с ХГП и МС	537 исследований
3.	Рентгенологическое исследование: цифровая ортопантомография на аппарате Orthophos XG 5 («Sirona», Германия)	537 с ХГП и МС	537 ортопантомограмм
4.	Антропометрия (ОТ, ОБ, ИМТ)	537 с ХГП и МС	537 измерений
5.	Биоимпедансный анализ	537 с ХГП и МС	537 измерений
6.	Мониторирование АД	537 с ХГП и МС	537 измерений
7.	Иммунологическое содержимого ПК/ротовая жидкость Исследование медиаторов воспаления цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ )	537 с ХГП и МС	2148 исследований

Результаты клинического, рентгенологического и иммунологических исследований вносили в электронные таблицы Excel, формируя массивы данных для проведения статистического анализа.

## **2.2. Клиническое стоматологическое обследование.**

Стоматологическое обследование проводили по общепринятой схеме, которая включала сбор анамнеза, выяснение жалоб, внешний осмотр, осмотр и инструментальное обследование полости рта, индексную оценку тканей пародонта.

Учитывали характер жалоб и давность их возникновения. При сборе анамнеза особое внимание уделяли оценке наследственной отягощенности по заболеваниям пародонта, наследственной предрасположенности к ожирению, гипертонической болезни, сахарному диабету, ИБС, уточняли образ жизни, наличие вредных привычек (курение, переедание, злоупотребление жирной, углеводистой пищей, алкоголем). Выясняли наличие сопутствующей соматической патологии, оказывающей влияние на состояние тканей пародонта. При исследовании объективного статуса обращали внимание на характер распределения подкожно-жировой клетчатки, наличие стрий, акне, гирсутизма.

При внешнем осмотре пациентов оценивали конфигурацию лица, цвет и чистоту кожных покровов, красной каймы губ. При осмотре полости рта оценивали состояние слизистой оболочки, глубину преддверия, анатомо-топографическое прикрепление уздечек и тяжей. Определяли количество зубов, наличие пломб, временных шинирующих конструкций, съемных и несъемных протезов.

Для количественного определения **мягкого зубного налета** в придесневой области использовали индекс Силнесса – Лоэ (Silness J., Loe H., 1962). Для этого кончиком зонда проводили по шейке зуба, слегка входя в пародонтальный карман.

Количество зубного налета оценивали по следующей шкале:

- 0 – на кончике зонда налёта нет;
- 1 – небольшое количество налёта;
- 2 – тонкий слой налета около шейки зуба, а его количество на зонде значительное;
- 3 – визуально в придесневой борозде определяется значительное количество налёта.

Для расчета индекса показатели суммировали и делили на количество обследованных зубов.

Для оценки степени **кровоточивости** использовали индекс Мюллемана (Mühlemann, 1971) в модификации Коуэлл (Cowell I., 1975). Для этого кончиком специального зонда проводили вдоль стенки пародонтального кармана.

Оценочная шкала:

- 0 – в ходе исследования кровоточивость отсутствует;
- 1 – кровоточивость появляется не раньше, чем через 30 с;
- 2 – кровоточивость возникает сразу после проведения исследования или в пределах 30 с;
- 3 – со слов пациента кровоточивость отмечается при приёме пищи или чистке зубов.

Цифровое значение индекса рассчитывали путем деления суммы показателей на общее количество обследованных зубов.

Оценку **подвижности** проводили по степени их смещения с помощью пинцета с использованием шкалы Миллера–Флезара (Miller M., Fleszar P., 1980):

- 0 – устойчивый зуб, имеется только физиологическая подвижность;
- 1 – смещение зуба относительно вертикальной оси несколько больше, но не превышает 1 мм;

- 2 – зуб смещается на 1–2 мм в щечно–язычном направлении, функция не нарушена;
- 3 – подвижность резко выражена, при этом зуб движется не только в щечно–язычном направлении, но и по вертикали, функция его нарушена.

**Глубину пародонтальных карманов** исследовали при помощи градуированного пародонтального зонда, осуществляя замеры в 6 точках вокруг каждого исследуемого зуба (в трех точках на вестибулярной поверхности и в трех точках – на оральной).

**Степень тяжести пародонтита** устанавливали на основании глубины ПК и степени деструкции костной ткани. Так, для легкой степени ХГП глубина ПК составляла до 3 мм, а рентгенологическая картина подтверждала признаки начальной деструкции межзубных перегородок. При средней степени ХГП глубина пародонтальных карманов варьировала от 3 до 6 мм. Деструкция кортикальной пластинки и костной ткани межзубных перегородок при рентгенологическом исследовании составляла до  $\frac{1}{2}$  длины корня. Тяжелая степень ХГП характеризовалась наличием пародонтальных карманов более 6 мм, патологической подвижностью зубов 2–3 степени, деструкцией кортикальной пластинки и костной ткани на протяжении более чем на  $\frac{1}{2}$  длины корня.

Для облегчения учета паспортных данных и стоматологического статуса нами была разработана анкета, включающая все выбранные диагностические критерии (Рис.1):

Номер медицинской карты

Место для пробирки

<b>Фамилия, Имя, Отчество</b>	
<b>Возраст</b>	
<b>Пол</b>	
<b>Жалобы</b> ( <i>подчеркнуть необходимое в перечне</i> ):	подвижность зубов; потеря зубов; повышенная чувствительность зубов; кровоточивость десен; оголение шеек зубов; боли в деснах; гноетечение из ПК; запах изо рта
<b>Диагноз</b> ( <i>подчеркнуть необходимое в перечне</i> ):	ХГП легкой степени; ХГП средней степени; ХГП тяжелой степени
<b>Сопутствующая патология</b> ( <i>подчеркнуть необходимое в перечне</i> ):	заболевания ЖКТ (дисбиоз; гастрит; НЖБЛ; хронический холецистит; желчекаменная болезнь); заболевания ССС (атеросклероз; ИБС; АГ); заболевания органов дыхания (ХОБЛ; бронхиальная астма); эндокринная система (НТГ, сахарный диабет 2 типа)
<b>Наследственный фактор</b> ( <i>подчеркнуть необходимое в перечне</i> ):	мать; отец; ближайшие родственники
<b>Антропометрические данные</b>	
<b>Рост</b>	
<b>Вес</b>	
<b>Объем бедер (ОБ)</b>	
<b>Объем талии (ОТ)</b>	
<b>ИМТ</b>	
<b>ИТБ (ОТ/ОБ)</b>	
<b>Клиническая картина</b>	
<b>Количество зубов</b>	
<b>Количество зубов с пломбами</b>	
<b>Зубные протезы съемные</b>	
<b>Зубные протезы несъемные</b>	
<b>Шины</b>	
<b>Индекс S-L</b>	
<b>Индекс Muhl</b>	
<b>Глубина ПК</b>	
<b>Данные ОПТГ</b>	

Рисунок 1 - Анкета медицинской карты больного

### 2.3. Рентгенологические методы исследования

Для уточнения диагноза и оценки состояния костных структур тканей пародонта использовали цифровую ортопантомографию.

В отделении рентгенологии ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава РФ используется ортопантомограф Orthophos XG 5 («Sirona», Германия), который мы применяли для наших исследований (Рис 2).



Рисунок 2 - Ортопантомограф Orthophos XG 5 («Sirona», Германия).

Метод позволяет определить наличие, характер, распространенность и степень патологических изменений в костной ткани челюстей.

### 2.4. Методы оценки соматического статуса

У всех пациентов на этапе предварительного отбора оценивали общее состояние здоровья для выявления метаболического синдрома. Общеклиническое обследование проводили в амбулаторно-поликлинических условиях. Для уточнения компонентов МС пациентов направляли к терапевту, эндокринологу, кардиологу, а по показаниям - и к и другим специалистам.

Для оценки степени ожирения проводили антропометрическое исследование с определением индекса массы тела и биоимпедансный анализ состава тела.

Лабораторные исследования включали определение биохимических показателей липидного обмена (триглицериды, общий холестерин, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП), углеводного обмена (глюкоза крови натощак, тест на толерантность к глюкозе, показатель инсулинорезистентности - НОМА-IR).

У всех пациентов из данных анамнеза и в ходе обследования выясняли максимальные цифры АД, либо уже имеющийся диагноз АГ. В качестве диагностических критериев использовали рекомендации ESH/ЕНС (2007). Диагноз АГ устанавливали при стабильном повышении систолического АД (САД) более 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) более 90 мм рт. ст. (Таблица 3).

Таблица 3 - Степени повышения артериального давления

Категория АД	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.
Оптимальное	<120	<80
Нормальное	120-129	80-84
Высокое нормальное АД	130-139	85-89
1 степень АГ	140-159	90-99
2 степень АГ	160-179	100-109
3 степень АГ	> 180	> 110
Примечание: если САД и ДАД находятся в разных категориях, присваивается более высокая категория.		

## 2.5. Методика антропометрических измерений

Антропометрические измерения проводили по стандартной методике с использованием антропометра, напольных весов и измерительной ленты. По измеренным данным вычисляли индекс массы тела, а также индекс, равный соотношению окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ), указывающий на характер распределения жировой ткани.

При проведении антропометрического исследования в первую очередь оценивали такой показатель как объем талии (см), который является

основным критерием метаболического синдрома. Объем талии измеряли с помощью измерительной ленты с точностью до 0,5 см в положении пациента стоя, располагая ленту горизонтально на середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. Объем бедер (см) измеряли по наибольшей окружности тела на уровне ягодиц.

Рассчитывали индекс отношения окружности талии и окружности бедер (ИТБ), характеризующий тип телосложения человека: гиноидный («груша»); промежуточный и андроидный («яблоко»). Величина ИТБ также позволяет дифференцировать фенотипический вариант ожирения. При абдоминальном ожирении значение ИТБ у мужчин превышает 0,9, у женщин - 0,85.

Для оценки телосложения проводили также расчет индекса массы тела по следующей формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{m}{h^2},$$

где  $m$  - масса тела человека в килограммах,  $h$  - рост в метрах.

Величина ИМТ является характеристикой соответствия массы тела среднепопуляционным значениям для данного роста. Данный индекс позволяет определить, является ли масса тела пониженной, нормальной или избыточной (ожирение). В таблице 4 представлены общепринятые в международной практике критерии для интерпретации показателей ИМТ, разработанные экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВНО, 1995). Показателями ИМТ, превышающими норму, являются значения выше  $30 \text{ кг/м}^2$ , что свидетельствует об ожирении.

Таблица 4 - Критерии для интерпретации значений индекса массы тела (ВНО, 1995)

Характеристика массы тела	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Относительный риск заболевания, обусловленных ожирением	
		Окружность талии	
		Муж. <102 см	Муж. >102 см
		Жен. < 88 см	Жен. >88 см

Дефицит МТ	Менее 18 кг/м <sup>2</sup>		
Нормальная МТ	18,5 - 24,9 кг/м <sup>2</sup>		
Избыточная МТ	25,0 – 29,9 кг/м <sup>2</sup>	Увеличенный	Высокий
Ожирение легкой степени	30,0 – 34,9 кг/м <sup>2</sup>	Высокий	Очень высокий
Ожирение средней степени	35,0 – 39,9 кг/м <sup>2</sup>	Очень высокий	Очень высокий
Ожирение тяжелой степени	40,0 и более кг/м <sup>2</sup>	Чрезвычайно высокий	Чрезвычайно высокий

Необходимо отметить, что ИМТ позволяет дать лишь ориентировочную оценку телосложения, поскольку при развитой мускулатуре может отмечаться высокое значение индекса, поэтому для более точной оценки жировой массы использовали биоимпедансный анализ состава тела.

## 2.6. Биоимпедансный анализ состава тела

Биоимпедансный анализ является неинвазивным методом измерения электрической проводимости биологических тканей, дающим возможность оценить широкий спектр морфологических и физических параметров организма [19]. В последние годы этот метод стал широко применяться, являясь альтернативой и дополнением к антропометрическим исследованиям.

Метод биоимпедансного анализа основан на измерении электрического импеданса тела человека - активного и реактивного сопротивления. Использование биоимпедансного анализа для оценки состава тела основано на физической способности тканей человека проводить электрический ток. Активное сопротивление в биологическом объекте создают жидкости (клеточная и внеклеточная), обладающие ионным механизмом

проводимости. Источником реактивного сопротивления (диэлектрический компонент импеданса) являются клеточные мембраны.

Разные ткани организма обладают различной проводимостью. Электрическое сопротивление тканей зависит от содержания в них жидкости - высоко гидратированная безжировая масса является хорошим проводником, в то время как мало гидратированная жировая ткань является хорошим изолятором. Величина импеданса обратно пропорциональна содержанию жидкости в тканях организма. В настоящее время установлены регрессионные зависимости между величиной импеданса и объемом общей жидкости, тощей (безжировой) массой тела и жировой массой тела, на основании которых проводятся расчеты.

Для проведения исследования использовали биоимпедансометр «АВС-01 Медасс» с программным модулем АВС01-03612 для анализа состава тела человека (рис. 3).



Рисунок 3 - Анализатор состава тела АВС-01 Медасс (Россия).

В данном модуле используется трехкомпонентная модель состава человеческого тела. Общий вес тела рассматривается как сумма жировой массы (жировой ткани) и тощей массы (безжировой ткани). Тощая масса в свою очередь состоит из двух компонентов: внеклеточной массы (соединительная ткань, внеклеточная жидкость) и активной клеточной массы (нервные клетки, клетки мышц и органов). У здоровых людей состав тела

находится в равновесии, в то время как при ожирении баланс неустойчив. Прибор позволяет оценить массу жировой ткани, активную клеточную массу, количество общей и внеклеточной жидкости организма пациента и сравнить их с показателями нормы.

За сутки до исследования пациентам рекомендовали воздержаться от употребления алкоголя, а за 1,5-2 часа - исключить прием пищи и воды. Перед биомпедансным анализом измеряли и фиксировали в протоколе базовые данные: возраст, рост, вес, окружности талии и бедер. Обследование проводили в положении пациентов лежа на спине по стандартной схеме, предупреждая пациента о необходимости сохранения неподвижного положения во время измерительной процедуры. Использовали одночастотное интегральное отведение при частоте зондирующего тока 50 кГц, электроды накладывали в области лучезапястного и голеностопного суставов с правой стороны (рис.4). Измерения выполняли в течение 20-40 с.



Рисунок 4 - Схема расположения электродов для проведения одночастотного биоимпедансного исследования.

Для анализа результатов биоимпедансметрии использовали компьютерную программу, которая специально разработана для данного прибора. Программное обеспечение не только рассчитывает параметры состава тела, но и проводит их сравнение с референсными значениями из встроенной базы данных, в которую вошли показатели нормы для детей и взрослых, полученные при обследовании жителей Европы и России.

Биоимпедансный анализ наряду с расчетами антропометрических индексов ИМТ и ИТБ позволяет оценить следующие параметры:

- фазовый угол;
- жировую массу тела, нормированную по росту и ее долю в %;
- тощую (безжировую) массу и ее долю в %;
- активную клеточную массу и ее долю в %;
- скелетно-мышечную массу и ее долю в %;
- основной обмен (ккал/сут);
- удельный основной обмен (ккал/кв.м/сут);
- массу общей жидкости, кг;
- массу внеклеточной жидкости, кг.

Обработка и анализ данных занимают в среднем 15 мин., окончательные результаты формируются в виде протокола биоимпедансного анализа, который содержит таблицу антропометрических параметров пациента, гистограммы компонентов состава тела, таблицу оценок компонентов состава тела с численными значениями соответствующих популяционных норм (рис.5).

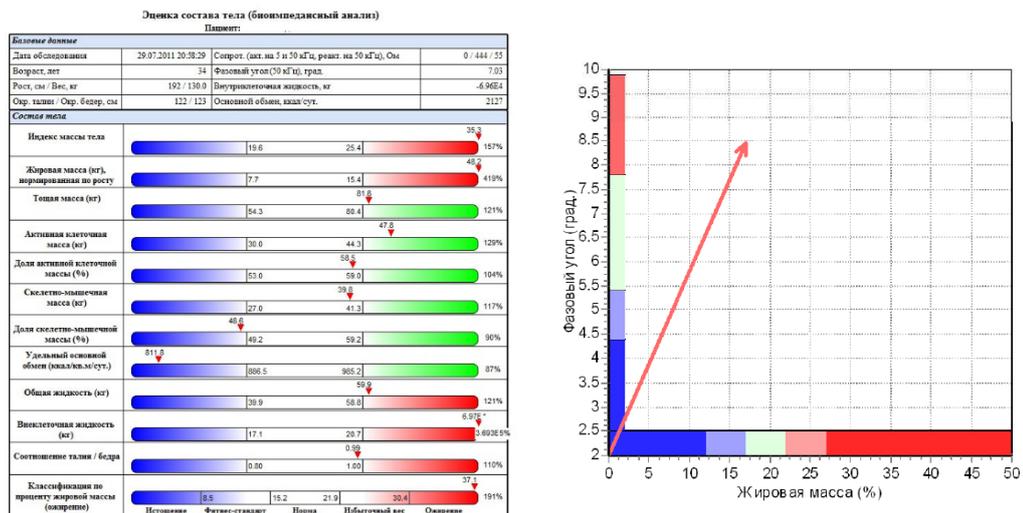


Рисунок 5 - Протокол биоимпедансного анализа состава тела.

### Фазовый угол

Особый интерес в ряду показателей биоимпедансметрии представляет фазовый угол (ФУ), который определяется как арктангенс отношения реактивного и активного сопротивлений тканей тела, измеренных на частоте 50 кГц. Этот показатель характеризует состояние клеточных мембран и является чувствительным индикатором состояния здоровья человека. В норме фазовый угол составляет  $\geq 6$  для мужчин и  $\geq 5$  - для женщин. Снижение величины фазового угла может быть вызвано любой клеточной гибелью или разрушением клеточных мембран. Высокие значения фазового угла соответствуют целостности клеточных мембран и большой клеточной массе тела. Фазовый угол увеличивается при повышении массы тела, поэтому при ожирении его величина может быть высокой.

#### Жировая масса тела (ЖМТ)

Жировая ткань представляет собой важнейшее депо энергии в организме и участвует в регуляции физиологических и обменных процессов. Она является наиболее лабильным компонентом состава тела человека, который зависит от возраста и пола. Нормальное содержание жировой ткани (9,7–16,2 кг) необходимо для поддержания хорошего самочувствия и работоспособности. Слишком низкое содержание жира может привести к нарушению выработки важных гормонов, а избыточное количество является фактором риска развития сердечно-сосудистых и других заболеваний.

#### Доля жировой массы (%ЖМТ)

Процентное содержание жировой массы (%ЖМТ) в организме пациента наиболее адекватно позволяет судить о степени жиросотложения. Норма составляет 10,0-19,9% для мужчин и 20,0-29,9% - для женщин. Одновременное превышение нормы %ЖМТ и ИТБ является прогностическим признаком метаболического синдрома, что подразумевает высокую вероятность развития АГ, СД второго типа, желчекаменной болезни и ряда других заболеваний.

#### Тощая (безжировая) масса (ТМ)

Тощая масса (норма 33,5–53,0 кг) определяется как разность между массой тела и жировой массой. В состав ТМ входят и метаболически активные (например, скелетно-мышечная масса), и сравнительно инертные ткани (соединительная ткань). Отклонения значений тощей массы от среднего свидетельствует об особенностях конституции человека: влево - ближе к астеническому, вправо - к гиперстеническому типу.

#### Активная клеточная масса тела (АКМ)

Активная клеточная масса (норма 17,6–27,8 кг) представляет собой совокупность клеток организма, активно участвующих в обмене веществ. Данный показатель характеризует содержание в организме метаболически активных тканей. Очень важно в процедурах коррекции массы тела снижать жировую массу и сохранять неизменной активную клеточную массу за счёт повышенной физической активности и сбалансированного питания. Отклонение АКМ в сторону меньших значений от среднего указывает на недостаточность белковой составляющей рациона.

#### Доля АКМ в тощей массе (%АКМ)

Величина процентной доли АКМ в ТМ показывает, какую часть тощей (безжировой) массы тела составляет активная клеточная масса. В норме составляет 50,0–56,0%. Используется как показатель физической работоспособности, а при значениях ниже среднего отражает степень выраженности гиподинамии.

#### Скелетно-мышечная масса (СММ)

Величина СММ используется для оценки физического развития человека. Норма составляет 18,9 – 23,5 кг.

#### Основной обмен (ОО) и удельный основной обмен (УОО)

Величина ОО характеризует общий уровень метаболических процессов в организме, показывая количество производимой энергии. Расчет величины основного обмена в аппаратно-программном комплексе «АВС-01 Медасс» осуществляется по формуле:  $ОО \text{ (ккал/сут)} = 31,6 \times АКМ \text{ (кг)} + 615,7$ , где АКМ – активная клеточная масса. У людей атлетического телосложения ОО

на 10-15% выше, чем у лиц с избыточным содержанием жира в организме с теми же параметрами массы тела и роста. Значения оценок основного обмена используют для расчета калорийности диеты, так как если количество калорий в потребляемой пище выше уровня основного обмена, лишние калории будут преобразованы в жир.

Удельный основной объем вычисляется путём нормировки значения основного обмена на площадь поверхности тела (в  $m^2$ ), что позволяет провести сравнение интенсивности обменных процессов у различных индивидов.

#### Общая вода организма (ОВО)

Общая жидкость организма представляет собой наибольший по массе компонент состава тела и обеспечивает процессы транспорта веществ в организме. Суточное потребление воды, необходимое для нормальной жизнедеятельности взрослого человека, составляет 30-40 г на 1 кг массы тела. В норме ОВО составляет около 73% тощей массы и колеблется в пределах 24,6-38,9 кг. Низкий показатель ОВО свидетельствует об обезвоживании, а высокий – о задержке воды в организме.

#### Внеклеточная жидкость организма (ВКЖ)

Внеклеточная жидкость организма представляет собой наиболее мобильные компоненты жидких фракций организма, циркулирующих вне клеток по всему телу: плазму крови, лимфу, межклеточную жидкость. Наиболее распространенные виды отеков носят межклеточный характер. Следует отметить, что доставка кислорода к клеткам заметно снижается, когда есть избыток внеклеточной воды (отек).

## **2.7. Иммунологические методы исследования**

В качестве биоматериала для иммунологических исследований местного цитокинового профиля полости рта использовали содержимое пародонтальных карманов у пациентов с ХГП и МС.

### Получение экссудата из ПК

Для получения содержимого из пародонтальных карманов у пациентов с ХГП и МС использовали стерильные, стандартные по размеру полоски фильтровальной бумаги, которые вводили в пародонтальный карман на 30 с, затем помещали в пробирку эппендорф со стерильным физиологическим раствором (1 мл) на 40 мин. Спустя указанное время, с помощью пинцета полоски бумаги вынимали, содержимое эппендорфа анализировали, определяя концентрацию цитокинов.

### Методы определения цитокиновой активности

Определение уровней цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-4, ФНО- $\alpha$ ) в исследуемых образцах содержимого из ПК проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-систем фирмы BIOSOURCE (Europe S.A.) (рис.6). Учет результатов иммуноферментного анализа осуществляли с использованием фотометра для микропланшетов при длине волны 450 нм. Концентрацию цитокинов определяли по калибровочной кривой в пг/мл.



Рисунок 6 - Ферменты, реактивы и микропланшеты для количественного определения содержания цитокинов в биологических образцах методом твердофазного иммуноферментного анализа (BIOSOURCE, Europe S.A.).

Метод иммуноферментного анализа (ИФА) основан на специфическом связывании антитела с антигеном, при этом один из компонентов конъюгирован с ферментом. В результате реакции с соответствующим хромогенным субстратом образовывается окрашенный продукт, количество которого можно определить спектрофотометрическим способом.

Основные принципы твердофазного ИФА заключались в следующем.

1. На первом этапе реакции адсорбировали антигены или антитела на твердой фазе. При этом не связавшиеся с твердой фазой реагенты легко удалялись отмыванием.

2. В сенсibilизированных ячейках инкубировали исследуемый образец. В ячейках с положительным контролем – стандартные реагенты. При этом на поверхности твердой фазы формировали иммунные комплексы. Несвязавшиеся компоненты удаляли отмыванием.

3. При добавлении конъюгата антитело-фермент или антиген-фермент и связывании его с иммобилизованным иммунным комплексом активный центр фермента остается доступным для последующего взаимодействия с субстратом. Инкубация субстрата в ячейках с иммобилизованным конъюгатом приводила к развитию цветной реакции, которую можно остановить на нужной стадии с помощью стоп-реагента. Выраженность окрашивания можно оценить как визуально, так и по оптической плотности с помощью спектрофотометра.

При использовании высокоаффинных антител чувствительность метода ИФА (под чувствительностью подразумевают минимальное выявляемое количество антител или антигена) очень высока и теоретически позволяет выявить единичные молекулы вещества, но на практике чувствительность ограничивается рядом факторов: активностью фермента, интенсивностью сигнала и методами учета сигнала. В связи с этим, при проведении ИФА используют конъюгаты ферментов с биотином и добавляют

биотинсвязывающий белок - стрептавидин, обнаруженный в бактериях *Streptomyces avidinii*. Применение стрептавидин-биотинового комплекса позволяет значительно повысить чувствительность метода ИФА (до  $10^{-9}$  –  $10^{-12}$  моль), так как при использовании конъюгата с одной молекулой исследуемого вещества можно связать десятки молекул биотина.

### **Определение уровня ИЛ-1 $\beta$ в содержимом пародонтальных карманов**

Для изучения содержания ИЛ-1 $\beta$  использовали тест-систему для твердофазного иммуноферментного анализа BIOSOURCE (Europe S.A., Версия G2 01/31/01 PR019, БиоХимМак).

Исследуемый образец (содержимое пародонтальных карманов) в количестве 30 мкл вносили в 30 мкл инкубационного буфера и выдерживали при комнатной температуре 45 мин. Затем удаляли содержимое ячеек и промывали 4 раза. Добавляли биотинилированный конъюгат в объеме 100 мкл и инкубировали 2 часа при комнатной температуре. После четырехкратного промывания добавляли 100 мкл стрептавидинового конъюгата и спустя 30 мин. – 100 мкл хромогенного раствора. После 30 минутной инкубации добавляли 100 мкл стоп-раствора и считывали оптическую плотность при 450 нм.

### **Определение уровня ИЛ-6 в содержимом пародонтальных карманов**

Для изучения содержания ИЛ-6 использовали тест-систему для твердофазного иммуноферментного анализа BIOSOURCE (Europe S.A., Версия K2 031/31/01 PR059, БиоХимМак).

Исследуемый образец (содержимое пародонтальных карманов) в количестве 50 мкл вносили в 50 мкл инкубационного буфера и выдерживали при комнатной температуре 30 мин. Затем удаляли содержимое ячеек и промывали 4 раза. Добавляли биотинилированный конъюгат в объеме 100

мкл и инкубировали 2 часа при комнатной температуре. После четырехкратного промывания добавляли 100 мкл стрептавидинового конъюгата и спустя 30 мин. - 100 мкл хромогенного раствора. После 30 минутной инкубации добавляли 100 мкл стоп-раствора и считывали оптическую плотность при 450 нм.

#### **Определение уровня ИЛ-4 в содержимом пародонтальных карманов**

Для изучения содержания ИЛ-4 использовали тест-систему для твердофазного иммуноферментного анализа BIOSOURCE (Europe S.A., Версия B2 01/31/01 PRO 19, БиоХимМак).

Исследуемый образец (содержимое пародонтальных карманов) в количестве 50 мкл вносили в 50 мкл инкубационного буфера и выдерживали при комнатной температуре 2 часа. Затем удаляли содержимое ячеек и промывали 4 раза. Добавляли биотинилированный конъюгат в объеме 100 мкл и инкубировали 2 часа при комнатной температуре. После четырехкратного промывания добавляли 100 мкл стрептавидинового конъюгата и спустя 30 мин. - 100 мкл хромогенного раствора. После 30 минутной инкубации добавляли 100 мкл стоп-раствора и считывали оптическую плотность при 450 нм.

#### **Определение уровня ФНО- $\alpha$ в содержимом пародонтальных карманов**

Для изучения содержания ФНО- $\alpha$  использовали тест-систему для твердофазного иммуноферментного анализа BIOSOURCE (Europe S.A., Версия C2 041/31/01 PR0219, БиоХимМак).

Исследуемый образец (содержимое пародонтальных карманов) в количестве 50 мкл вносили в 50 мкл инкубационного буфера и выдерживали при комнатной температуре 2 часа. Затем удаляли содержимое ячеек и промывали 4 раза. Добавляли биотинилированный конъюгат в объеме 100

мкл и инкубировали 2 часа при комнатной температуре. После четырехкратного промывания добавляли 100 мкл стрептавидинового конъюгата и спустя 30 мин. - 100 мкл хромогенного раствора. После 30 минутной инкубации добавляли 100 мкл стоп-раствора и считывали оптическую плотность при 450 нм.

## 2.8. Методы статистического анализа

Статистический анализ проводили в выборках, которые получали при разделении общего массива данных по следующим критериям:

1. по состоянию тканей пародонта: ХГП;
2. по ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>;
3. по полу: 1 – мужчины, 2 – женщины;
4. по возрасту: 1 – 35 - 44 года, 2 – 45-54 года, 3 – 55-65 лет;
5. по степени тяжести заболевания: 1 – ХГП легкой степени, 2 – ХГП средней степени, 3 – ХГП тяжелой степени;
6. по глубине ПК: 1 – до 3 мм, 2 – 3–6 мм, 3 – более 6 мм;
7. по кровоточивости десны: 0 – нет, 1 – есть;
8. по степени подвижности зубов: 0 – нет, 1 – есть;

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета Statistica 10.0 (StatSoft, США).

В случае нормального распределения величин в выборках сравнение средних проводили путем использования t-критерия Стьюдента (попарное сравнение) и F-критерия Фишера (сравнение средних в трех и более группах).

В случае нарушения нормальности распределения величин внутри выборок использовали непараметрические критерии Краскела–Уоллиса (сравнение средних в трех и более группах) и Манна–Уитни (попарное сравнение).

При анализе взаимосвязей внутри пары количественных или порядковых качественных признаков использовали корреляционный анализ

по методу Спирмана. *Метод ранговой корреляции Спирмана* позволял определить силу и направление корреляционной связи между двумя признаками или двумя профилями (иерархиями) признаков. Задача корреляционного анализа сводится к проверке уровня значимости полученных коэффициентов корреляции. При расчете коэффициента ранговой корреляции Спирмана не требуется никаких предположений о характере распределений признаков в генеральной совокупности, необходимо лишь располагать двумя рядами значений, которые могут быть проранжированы. Такими рядами значений могут быть:

- 1) два признака, измеренные в одной и той же группе испытуемых;
- 2) две индивидуальные иерархии признаков, выявленные у двух
- 3) две групповые иерархии признаков;
- 4) индивидуальная и групповая иерархии признаков.

Уровень статистической значимости во всех видах статистического анализа был одинаковым: 95% ( $p \leq 0,05$ ).

Оценку сопряжения между признаками осуществляли с помощью метода построения таблиц сопряженности и кросстабуляции.

Силу связи между номинальными переменными оценивали с помощью критерия Крамера (Cramer's V). Критерий может принимать значения от 0 до 1.

Коэффициент сопряженности Пирсона Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие Мантеля-Хэнзеля позволял оценить меру взаимосвязи между признаками.

Оценку чувствительности, специфичности и прогностической значимости выявления каждого признака для тяжелого течения ХГП проводили на основании составленной матрицы решения (табл. 5) и соответствующих формул.

Таблица 5 - Макет матрицы решения для определения диагностической чувствительности и специфичности

<i>Признак</i>	<i>Осложнение</i>	
	<i>Присутствует</i>	<i>Отсутствует</i>
<i>Есть</i>	a	b
<i>Нет</i>	c	d

Диагностическая чувствительность (sensitivity) – это вероятность развития осложнения при выявлении признака. Определяли по формуле:  $Se = a / (a + c) * 100\%$ .

Диагностическая специфичность (specificity) – это вероятность отсутствия признака у пациентов с осложнением. Определяли по формуле  $Sr = d / (b + d) * 100\%$ .

Для разработки прогностической модели использовали метод логистической регрессии. Логистическая регрессия используется, когда значение переменной результата являлось бинарным (да/нет или 1/0) и включал одну или более независимых переменных. Логистическая регрессия – это разновидность множественной регрессии, назначение которой состоит в анализе связи между несколькими независимыми переменными (называемыми также предикторами) и зависимой переменной. С помощью бинарной логистической регрессии можно оценивать вероятность того, что событие наступит для конкретного испытуемого (например, больной/здоровый, риск высокого класса/низкого класса).

Далее, исходя из значений чувствительности и специфичности, нами осуществлено построение характеристической кривой (ROC-кривая или Receiver Operator Characteristic curve) с помощью ROC анализа для расчета дифференциальных точек разделения или порогов отсечения (cut-off). ROC-кривая показывает зависимость количества верно диагностированных положительных случаев от количества неверно диагностированных положительных случаев. В терминологии ROC-анализа первые называются истинно положительным, вторые – ложно отрицательным множеством.

ROC-кривая получается следующим образом. Для каждого значения порога отсечения, которое меняется от 0 до 1 с шагом 0,01 рассчитываются значения чувствительности  $Se$  и специфичности  $Sp$ . Строится график зависимости: по оси  $Y$  откладывается чувствительность  $Se$ , по оси  $X$  –  $100\% - Sp$  (доля ложно положительных случаев). Для идеального классификатора график ROC-кривой проходит через верхний левый угол, где доля истинно положительных случаев составляет 100% или 1.0 (идеальная чувствительность), а доля ложно положительных примеров равна нулю. Поэтому чем ближе кривая к верхнему левому углу, тем выше предсказательная способность модели. Наоборот, чем меньше изгиб кривой и чем ближе она расположена к диагональной прямой, тем менее эффективна модель. Диагональная линия соответствует "бесполезному" классификатору, т.е. полной неразличимости двух классов. Кривая, расположенная выше и левее, свидетельствует о большей предсказательной способности модели.

Ключевым моментом ROC анализа является нахождения дифференциальной точки разделения (cut-off). Порог отсечения нужен для того, чтобы применять модель на практике: относить новые примеры к одному из двух классов в зависимости от соотношения величины показателя с точкой cut-off. Порог отсечения соответствует максимальной диагностической чувствительности и специфичности метода.

Кроме того, с помощью анализа ROC – кривых проводили оценку диагностической эффективности модели путем определения площади под ROC – кривой (AUC или Area Under Curve). Площадь под ROC-кривой - полезный обобщенный показатель качества диагностического теста, рассчитывается автоматически методом трапеций. Чем больше значение AUC, тем «лучше» способность диагностического теста распознавать наличие и отсутствие болезни. Кроме того, данный показатель удобно использовать для сравнительного анализа нескольких методов диагностики.

В зависимости от величины AUC оценивали способность модели распознавать наличие или отсутствие определенного состояния (табл. 6).

Таблица 6 - Интерпретация величины AUC

<i>Интервал AUC</i>	<i>Способность диагностического теста распознавать наличие или состояния</i>
1,0 – 0,9	Отличная
0,8 – 0,9	Хорошая
0,7 – 0,8	Удовлетворительная
0,6 – 0,7	Посредственная
0,5 – 0,6	Неудовлетворительная
< 0,5	Абсурдная («вредная»)

В ходе проведения работы был использован интернет ресурс:

– Сервер NCBI (National Center for Biotechnology Information) Национальный центр информации по биотехнологии США (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. Общая характеристика обследованных лиц

Общая выборка обследуемых лиц, включенных в исследование, составила 537 пациентов с ХГП различной степени тяжести в сочетании с МС (Рис. 7а). В общую выборку входило 243 женщины (45,25%) и 294 мужчины (54,75%) (Рис. 7б). По возрасту 131 человек (24,4%) представляли собой наиболее молодую группу (от 35 до 44 лет), сюда вошло 74 мужчины и 54 женщины; 204 человека (37,98%) – среднюю возрастную группу (45-54 лет) из них 115 мужчин и 87 женщин; 202 человека (37,6%) вошло в старшую

группу (от 55 до 65 лет), среди них было обследовано 107 мужчин и 95 женщин (Рис.7б). Средний возраст пациентов составил  $52,9 \pm 7,5$ .

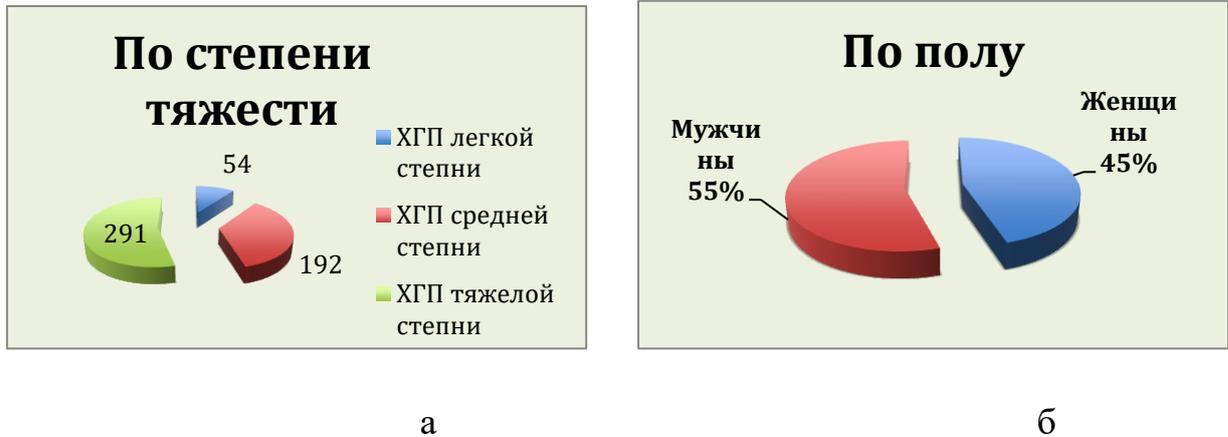


Рисунок 7 - Распределение общей выборки обследованных лиц: а – по степени тяжести пародонтита; б – по полу; в – по возрасту.

Таким образом, в общем, в группе обследованных пациентов преобладали мужчины - 294 человека (54,75%); в каждой из выделенных в исследовании возрастных групп так же преобладали пациенты мужского пола. (Рис.8)

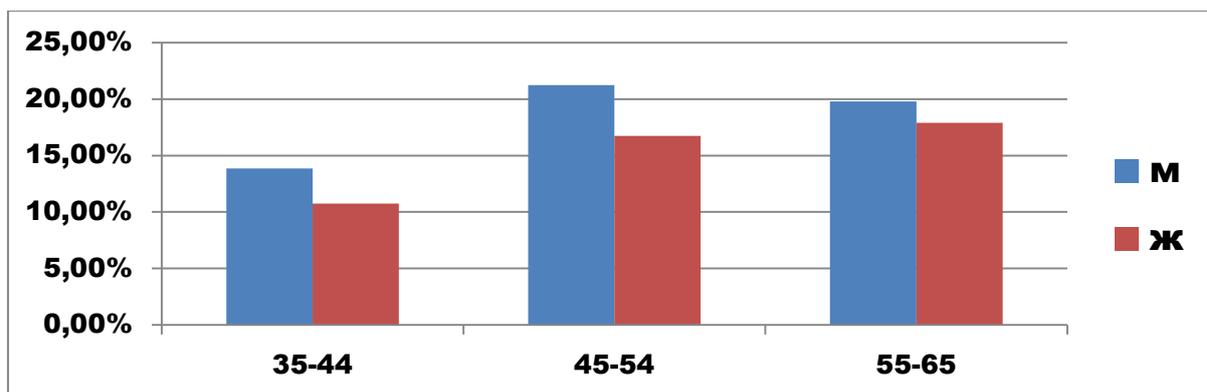


Рисунок 8 - Гендерный состав обследуемой группы пациентов с ХГП и МС по возрастным категориям. По оси абсцисс указаны возрастные периоды в годах, по оси ординат - % встречаемости

Анализ гендерного состава пациентов в исследуемых возрастных категориях, в зависимости от тяжести ХГП, выявил преобладание мужчин среди пациентов со средней и тяжелой степенью в возрастных группах от 45

до 54 лет и от 55 до 65 лет. Имело место так же преобладание мужчин с тяжелой степенью в возрастной группе от 35 до 44 лет.

В возрастной группе от 35 до 44 лет среди пациентов с тяжелой степенью ХГП мужчины составили 7,3%, в то время как женщины – 4,5%. В возрастной группе от 45 до 54 лет среди пациентов со средней степенью ХГП мужчины составили 8,4% (женщины 6,4%), в группе пациентов с тяжелой степенью, мужчины составили -11,35% и женщины -8,4%. В возрастной группе от 55 до 65 лет, среди пациентов со средней степенью мужчины составили 6,4%, тогда как у женщин ХГП средней степени был диагностирован лишь в 5,8%, в группе пациентов с тяжелой степенью соответственно 11,7% и 10,98%. Наиболее выраженные гендерные различия у пациентов со средней и тяжелой степенью ХГП выявлены в возрастной группе от 45 до 54 лет. (Рис.9)

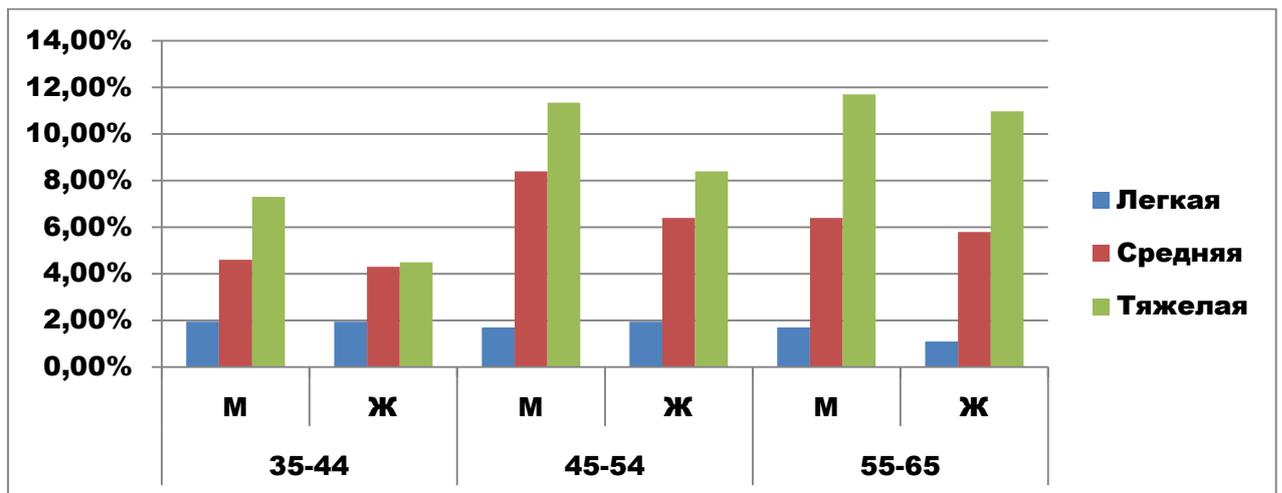


Рисунок 9 - Гендерное соотношение пациентов с разной степенью тяжести ХГП на фоне МС в различных возрастных группах обследованных пациентов. По оси абсцисс указаны возрастные периоды в годах, по оси ординат - % встречаемости

По результатам проведенного обследования, наиболее многочисленные группы составили пациенты мужского пола с тяжелой степенью ХГП в возрасте от 44 до 55 лет 11,35% и в возрасте от 55 до 65 лет -11,7%, а так же женщины с тяжелой степенью ХГП в возрасте от 54 до 65 лет-10,98%. Таким образом, группа пациентов мужского пола с тяжелой степенью ХГП в

возрасте от 44 лет составила 23,04% от всех обследованных пациентов, практически одна четвертая (Рис.10).

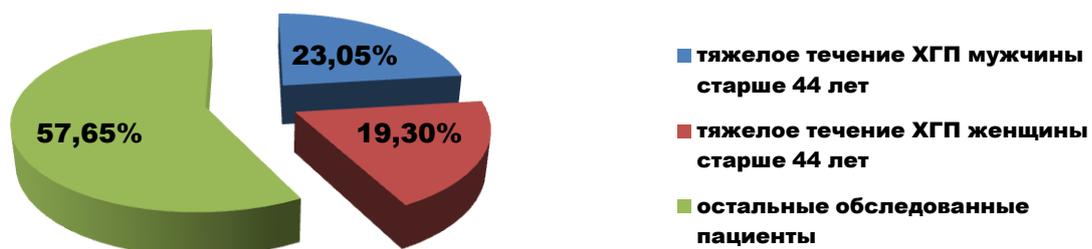


Рисунок 10 - Доля пациентов с тяжелой степенью ХГП в возрасте старше 44 лет.

Таким образом, согласно данным нашего исследования, в группе пациентов с ХГП преобладали пациенты мужского пола (54,75%). Среди обследованного контингента с тяжелой степенью ХГП во всех возрастных группах преобладали пациенты мужского пола. Наиболее многочисленные группы составили пациенты мужского пола с тяжелой степенью ХГП в возрасте от 45 до 54 лет -11,35% и в возрасте от 55 до 65 лет -11,7%. Сравнимое количество женщин с ХГП выявлено в более старшей возрастной группе от 55 до 65 лет-10,98%.

Результаты изучения сопряжения степени тяжести ХГП и пола отражены в таблице 7.

Таблица 7 - Характеристики сопряжения степени тяжести ХГП и пола пациентов.

<i>Диагноз</i>	<i>Женский пол</i>	<i>Мужской пол</i>	<i>Всего</i>
<i>ХГП легкой степени</i>	26	28	54
<i>ХГП средней степени</i>	88	104	192

<i>ХГП тяжелой степени</i>	128	163	291
Критерий $\chi^2$ , p	$\chi^2=0,39$ , p=0,82		
Критерий $\chi^2$ с непараметрической поправкой, p	$\chi^2=0,39$ , p=0,82		
Коэффициент Спирмана, p	r=0,026 p=0,55		
Критерий Крамера	0,027		

Соответствующие критерии Пирсона  $\chi^2$ , включая непараметрические поправки, коэффициент Спирмана и критерий ассоциации Крамера имели низкие значения, доверительная вероятность превышала 0,05, что свидетельствовало об отсутствии влияния пола на степень тяжести ХГП без учета возраста и других сопутствующих факторов.

Характеристики предикторной роли пола пациентов в развитии ХГП только тяжелой степени представлены в таблице 8. Данный подход вновь не выявил четкого сопряжения между полом и тяжестью поражения пародонта без деления пациентов на подгруппы.

Таблица 8 - Характеристики предикторной роли пола пациентов на развитие ХГП тяжелой степени

<b><i>Пол</i></b>	<b><i>ХГП тяжелой степени</i></b>		<b><i>Всего</i></b>
	<i>Есть</i>	<i>Нет</i>	
<i>Мужской</i>	163	132	295
<i>Женский</i>	128	114	242
Критерий $\chi^2$ , p	$\chi^2=0,299$ , p=0,59		
Критерий $\chi^2$ с непараметрической поправкой, p	$\chi^2=0,299$ , p=0,59		
Коэффициент Спирмана, p	r=0,033 p=0,42		
Критерий Крамера	0,024		

Сопряжения возрастного фактора и степени тяжести ХГП было связано тесно и не требовало учета никаких других предикторов (таблица 9).

Таблица 9 - Характеристики сопряжения степени тяжести ХГП и возраста пациентов

Диагноз	Возраст, года			Всего
	35-44	45-54	55-65	
<i>ХГП легкой степени</i>	20	19	15	54
<i>ХГП средней степени</i>	48	79	65	192
<i>ХГП тяжелой степени</i>	63	106	122	291
Критерий $\chi^2$ , p	$\chi^2=8,82$ , p=0,045			
Критерий $\chi^2$ с непараметрической поправкой, p	$\chi^2=8,46$ , p=0,042			
Коэффициент Спирмана, p	r=0,21 p=0,009			
Критерий Крамера	0,19			

Высокие значения критериев Пирсона  $\chi^2$ , критерия  $\chi^2$  с непараметрической поправкой Мантеля-Хэнзеля, коэффициента Спирмана и критерия ассоциации Крамера, их статистическая значимость (p<0,05) позволили сформировать заключение о том, что с повышением возраста степень тяжести ХГП нарастает.

Возраст играл определяющую и статистически значимую роль в развитии ХГП тяжелой степени (таблица 10). Сила сопряжения и статистическая значимость ассоциации двух изучаемых признаков повышались.

Таблица 10 - Характеристики предикторной роли возраста пациентов на развитие ХГП тяжелой степени

Возраст, года	ХГП тяжелой степени		Всего
	Есть	Нет	
35-44	63	68	131
45-54	106	98	204

55-65	122	80	202
Критерий $\chi^2$ , p	$\chi^2=5,8$ , p=0,041		
Критерий $\chi^2$ с непараметрической поправкой, p	$\chi^2=5,5$ , p=0,058		
Коэффициент Спирмана, p	r=0,35 p=0,002		
Критерий Крамера	0,33		

На следующем этапе было изучено, влияет ли возраст с поправкой на пол на тяжесть воспалительно-деструктивного поражения пародонта (таблица 11). Учет возраста и пола позволил установить, что степень тяжести ХГП выше у мужчин второй и третьей возрастной группы. У женщин только после 55 лет повышался риск тяжелого течения ХГП. Таким образом, у мужчин с повышением возраста риск развития воспалительно-деструктивных поражений пародонта был наиболее высоким. Тяжелая степень ХГП наблюдалась чаще всего у мужчин второй и третьей возрастной группы, а у женщин только в третьем возрастном периоде (таблица 12).

Таблица 11 - Характеристики сопряжения степени ХГП пациентов и возраста с поправкой на пол

<i>Диагноз</i>	<i>Возраст, года</i>						<i>Всего</i>
	<i>35-44</i>		<i>45-54</i>		<i>55-65</i>		
	<i>муж</i>	<i>жен</i>	<i>муж</i>	<i>жен</i>	<i>муж</i>	<i>жен</i>	
<i>ХГП легкой степени</i>	10	10	9	10	9	6	54
<i>ХГП средней степени</i>	25	23	45	34	34	31	192
<i>ХГП тяжелой степени</i>	39	24	61	45	63	59	291
Критерий $\chi^2$ , p	$\chi^2=11,3$ , p=0,033						
Критерий $\chi^2$ с непараметрической поправкой, p	$\chi^2=11,0$ , p=0,035						
Коэффициент Спирмана, p	r=0,21 p=0,02						

Критерий Крамера	0,17
------------------	------

Таблица 12 - Характеристики предикторной роли возраста пациентов с поправкой на пол в развитии ХГП тяжелой степени

<b>Возраст, года</b>	<b>Пол</b>	<b>ХГП тяжелой степени</b>		<b>Всего</b>
		<i>Есть</i>	<i>Нет</i>	
35-44	муж	39	35	74
	жен	24	33	57
45-54	муж	61	54	115
	жен	45	44	89
55-65	муж	63	43	106
	жен	59	37	96
Критерий $\chi^2$ , p		$\chi^2=8,3$ , p=0,022		
Критерий $\chi^2$ с непараметрической поправкой, p		$\chi^2=7,2$ , p=0,029		
Коэффициент Спирмана, p		r=0,15 p=0,005		
Критерий Крамера		0,12		

В таблице 13 и на диаграмме 11 представлено распределение пациентов по степени тяжести воспаления тканей пародонта в зависимости от ИМТ.

Таблица 13 - Распределение пациентов с ХГП и МС по степени тяжести воспалительно-деструктивных поражений тканей пародонта в зависимости от ИМТ

<b>Диагноз</b>	<b>ИМТ 25 -29 (n=61)</b>	<b>ИМТ 30 -34 (n=178)</b>	<b>ИМТ 35–39 (n =161)</b>	<b>ИМТ <math>\geq</math> 40 (n =137)</b>
<i>ХГП легкой степени</i>	27 (44,3%)	12 (6,7%)	15(9,32%)	0
<i>ХГП средней степени</i>	31(50,8%)	77(43,3%)	57(35,4%)	27(19,7%)
<i>ХГП тяжелой степени</i>	3 (4,91%)	89(50,0%)	89(55,3%)	110(80,29%)

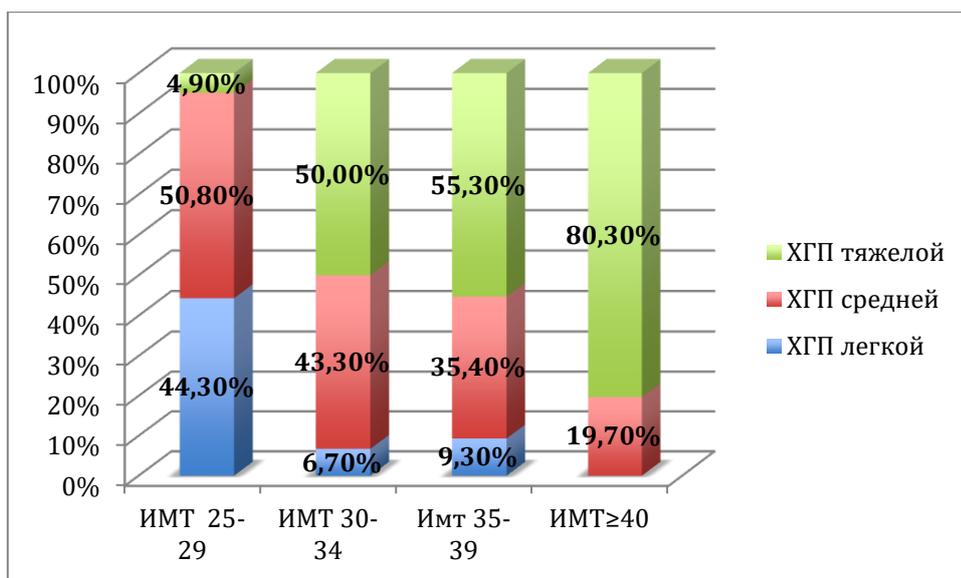


Рисунок 11 - Диаграмма распределения пациентов с ХГП и МС по степени тяжести пародонтита в зависимости от ИМТ

Полученные данные показали, что с повышением массы тела симптоматика ХГП становится все более неблагоприятной, имеется тесная положительная взаимосвязь степени тяжести ХГП с величиной ИМТ. Особенно это выражено у пациентов с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>). У пациентов с ИМТ более ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> в 80% пародонтит характеризовался тяжелым характером воспалительно-деструктивных изменений.

Сопряжение между тяжестью поражения пародонта и ИМТ было тесным и статистически значимым (таблица 14). Крайне высокие значения критериев сопряжения и доверительная вероятность  $p < 0,0001$  свидетельствовали практически о коморбидности ожирения и развития ХГП тяжелой степени.

Таблица 14 - Характеристики сопряжения степени тяжести ХГП и ожирения.

Диагноз	Ожирение				Всего
	предожирение	легкой степени	средней степени	тяжелой степени	
ХГП легкой степени	27	12	15	0	54
ХГП средней степени	31	77	57	27	192

<i>ХГП тяжелой степени</i>	3	89	89	110	291
Критерий $\chi^2$ , p	$\chi^2=148,5$ , p<0,0001				
Критерий $\chi^2$ непараметрической поправкой, p	$\chi^2=147,3$ , p<0,0001				
Коэффициент Спирмана, p	r=0,51 p<0,0001				
Критерий Крамера	0,47				

Ожирение тяжелой степени являлось детерминированным фактором риска тяжелого поражения пародонта, соответствующая ассоциативная связь была крайне выраженной (таблица 15).

Таблица 15 - Характеристики предикторной роли ожирения на развитие ХГП тяжелой степени

<i>Ожирение</i>	<i>ХГП тяжелой степени</i>		<i>Всего</i>
	<i>Есть</i>	<i>Нет</i>	
<i>Предожирение легкой степени</i>	3	58	61
<i>средней степени</i>	89	89	178
<i>тяжелой степени</i>	89	72	161
	110	27	137
Критерий $\chi^2$ , p	$\chi^2=98,6$ , p<0,0001		
Критерий $\chi^2$ непараметрической поправкой, p	$\chi^2=95,1$ , p<0,0001		
Коэффициент Спирмана, p	r=0,64 p<0,0001		
Критерий Крамера	0,47		

В ходе проведенного исследования была выявлена тенденция к нарастанию тяжести поражения тканей пародонта при увеличении степени ожирения, характеризующейся величиной ИМТ.

Результаты дисперсионного анализа ANOVA/MANOVA влияния факторов риска на тяжесть поражения пародонта при ХГП позволили установить, что ожирение имело наибольшую значимость для развития тяжелой степени поражения пародонта. Критерий Фишера F для ожирения 59,73 (p<0,001) имел наибольшее значение (таблица 16).

Таблица 16 - Результаты дисперсионного анализа ANOVA/MANOVA влияния факторов риска на тяжесть поражения пародонта при ХГП

<i>Фактор</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Пол	0,84	0,36
Возраст	4,06	0,018
Ожирение	59,73	<0,001
Пол*Возраст	3,2	0,043
Пол*Ожирение	23,0	<0,001
Возраст*Ожирение	18,5	<0,001
Пол*Возраст*Ожирение	28,56	<0,001

Возраст как отдельный фактор риска находился на втором месте по влиянию на тяжесть ХГП ( $F=4,06$ ,  $p=0,018$ ). Пол приобретал значимость для утяжеления ХГП только с коррекцией на возраст ( $F=3,2$ ,  $p=0,043$ ) либо с учетом наличия ожирения ( $F=23,0$ ,  $p<0,001$ ). Возраст и ожирение усиливали свое влияние на развитие тяжелой степени поражения пародонта при ХГП ( $F=18,5$ ,  $p<0,001$ ). Влияние пола, скорректированного одновременно на возраст и ожирение, было несколько выше по сравнению с наличием только возрастной поправки ( $F=28,56$   $p<0,001$ ).

Длительность ожирения со слов обследованных пациентов составляла в среднем  $6,7\pm 1,2$  лет. Кроме того, в анамнезе пациентов с избыточной массой тела и ожирением по абдоминальному типу ( $ИМТ\geq 25\text{кг/м}^2$ ) у ближайших родственников имелось ожирение (в 89,0%), артериальная гипертензия (60,2%) или сахарный диабет (21%), лишь 10% обследуемых говорили об отсутствии данных заболеваний у ближайших родственников. Это косвенно указывает на вероятность проявления генетической предрасположенности к МС.

Следует отметить, что у пациентов с избыточной массой тела ( $ИМТ\geq 30\text{кг/м}^2$ ), имелось несколько сопутствующих соматических заболеваний, что соответствовало клинической модели полиморбидности.

### 3.2. Результаты клинического стоматологического обследования тканей пародонта у пациентов с ХГП И МС.

В таблице 17 представлены результаты обследования состояния тканей пародонта и индексной оценки тканей пародонта у пациентов с МС.

Таблица 17 - Показатели клинической оценки состояния тканей пародонта у пациентов с ХГП и МС ( $M \pm m$ )

<i>Показатели (<math>M \pm m</math>)</i>	<i>Группа исследования (<math>n=537</math>)</i>	<i>Мужчины (<math>n=294</math>)</i>	<i>Женщины (<math>n=243</math>)</i>
Индекс гигиены Silness–Löe	2,27±0,21	2,35±0,09	2,27±0,12
Индекс кровоточивости по Mühlemann-Cowell	2,42±0,15	2,38±0,06*	2,19±0,11
Глубина ПК (мм)	4,54±0,24	4,99±0,25*	4,23±0,15
Индекс подвижности зубов по Miller–Fleszar	1,92±0,17	2,08±0,12*	1,75±0,11
Примечание: * $p < 0,05$ – достоверные различия между мужчинами и женщинами			

У большинства обследованных пациентов гигиена полости рта была неудовлетворительной. В целом по группе при ХГП и МС без учета пола средние значения индекса гигиены Silness–Löe составляли 2,27±0,21.

Одним из основных признаков воспаления тканей пародонта являлась кровоточивость десны, степень которой оценивалась с помощью индекса Mühlemann-Cowell. Этот индекс имел диагностическую ценность не только для выявления начальных стадий поражения тканей пародонта, но и для определения степени выраженности воспалительного процесса, поскольку отражал интенсивность и глубину воспаления тканей пародонта.

По результатам индексной оценки по Mühlemann-Cowell признаки воспаления тканей пародонта в виде кровоточивости различной степени выраженности имелись у всех обследованных пациентов. Среднее значение индекса кровоточивости у всех пациентов с ХГП и МС составляло 2,42±0,15, У мужчин эти значения составляли – 2,38±0,06, а у женщин средние значения индекса кровоточивости были ниже и соответствовали 2,19±0,11, различия

между группами мужчин и женщин были статистически достоверными ( $p < 0,05$ ). Степень деструкции пародонтального комплекса, которую отражали такие показатели, как глубина ПК и подвижность зубов, также достоверно различались. Это было обусловлено тем, что у пациентов мужского пола чаще диагностировался ХГП средней и тяжелой степеней, наиболее многочисленные группы пациентов со средним и тяжелым характером течения ХГП были выявлены в возрастной группе 45-54 года.

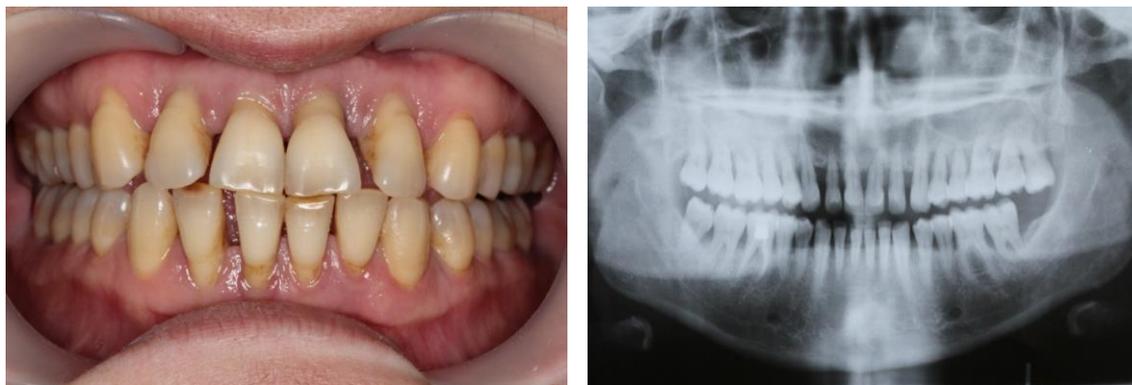
Для объективизации тяжести воспаления тканей пародонта был проведен корреляционный анализ взаимосвязи индекса кровоточивости (по Mühlemann-Cowell) со степенью тяжести пародонтита. С использованием корреляционного анализа было установлено, что степень кровоточивости десны находилась в тесной корреляционной связи ( $r_{\text{ИК-СТХГП}} = 0,89$ , при  $p < 0,001$ ) со степенью тяжести пародонтита.

Средние значения индекса кровоточивости Mühlemann-Cowell в зависимости от степени тяжести пародонтита в группах исследования ( $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ ) составили: для пациентов с ХГП легкой степени –  $1,75 \pm 0,09$ , с ХГП средней степени –  $2,40 \pm 0,15$ , с ХГП тяжелой степени –  $2,75 \pm 0,15$  балла, результаты представлены в таблице 18.

Таблица 18 - Средние значения индекса кровоточивости Mühlemann-Cowell у пациентов с ХГП и МС в зависимости от степени тяжести ХГП ( $M \pm m$ )

Группы	Количество пациентов	Индекс кровоточивости (по Mühlemann-Cowell)	Коэффициент корреляции
ХГП легкой степени	54 (10,0%)	$1,75 \pm 0,09$	$r_{\text{ИК-СТХГП}} = 0,89$ ( $p < 0,001$ )
ХГП средней степени	192 (35,8%)	$2,40 \pm 0,15$	
ХГП тяжелой степени	291 (54,2%)	$2,75 \pm 0,15$	
Всего	537 (100%)		

Для подтверждения диагноза данные клинического обследования пациентов сопоставляли с рентгенологической картиной (Рис.12 а и б).



а

б

Рисунок 12 - Пациент с ХГП средней степени: а – клиническая картина; б – цифровая ортопантограмма (на вершинах межзубных перегородок кортикальная пластинка не сохранена, неровный контур костной ткани, неравномерная резорбция альвеолярной кости на 1/3-1/2 длины корней зубов).

### **3.3. Сравнительные результаты антропометрии и биоимпедансного исследования в зависимости от пола.**

В таблице 19 приведены данные, полученные при антропометрии обследованных лиц. Как видно из представленных данных, у пациентов с МС антропометрические показатели значительно превышали уровни нормы и свидетельствовали не только об избыточном весе, но и о наличии висцерального ожирения. Такие показатели, как окружность талии и соотношение ОТ/ОБ характеризовали распределение жировой ткани по абдоминальному типу, при котором ОТ >80 см у женщин и >94 см у мужчин, а значение ИТБ у женщин превышало 0,85, а у мужчин – 0,9.

Таблица 19 - Сравнительная характеристика антропометрических данных у пациентов с ХГП и МС.

Показатель	Группа исследования ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup> (n = 537)		Норма
	женщины (n=243)	мужчины (n=294)	
ОТ, см	107,8±10,5	116,3±9,9	жен. <80; муж.<94
ОБ, см	110,5±7,9	117,7±9,1	-
ИТБ=ОТ/ОБ	0,98±0,04	0,99±0,02	жен. <0,85; муж.<0,9
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,7±2,9	35,9±3,4	<25,0

В группе пациентов с МС объем талии составлял в среднем 107,8±10,5 см у женщин и 116,3±9,9 см – у мужчин. В соответствии с критериями ВОЗ, разработанными для диагностики риска метаболических нарушений, ассоциированных с избыточным весом и ожирением (WHO, 2008), показатели ОТ>102 см у мужчин и >88 см у женщин свидетельствуют о высоком уровне риска [213].

В группе пациентов с ХГП и МС значения индекса массы тела у мужчин в среднем были равны 35,9±3,4 кг/м<sup>2</sup>, а у женщин – 33,7±2,9 кг/м<sup>2</sup>, что, по данным ВОЗ, указывает на высокий и очень высокий риск сопутствующих заболеваний. По критериям ВОЗ, в соответствии с полученными значениями индекса ИМТ у большинства пациентов с МС имелось ожирение различной степени выраженности, причем у мужчин чаще (p<0,01), чем у женщин, выявлялось ожирение 3 степени (30,2% против 19,8%) (Таблица 20).

Таблица 20 - Распределение пациентов группы исследования (с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) по степени ожирения и полу.

<i>Степень ожирения</i>	<i>Предожирение ИМТ 25-29 (n=61)</i>	<i>I степень ИМТ 30-34 (n=178)</i>	<i>II степень ИМТ 35-39 (n=161)</i>	<i>III степень ИМТ <math>\geq 40</math> (n=137)</i>
Женщины (n=243)	34 (14,0%)	81 (33,3%)	80 (32,9%)	48 (19,8%)
Мужчины (n=294)	27 (9,2%)	97 (33,0%)	81 (27,6%)	89 (30,2%)
$\chi^2$ , p	$\chi^2=2,6$ , p=0,11	$\chi^2=0,00008$ p=0,99	$\chi^2=1,6$ , p=0,21	$\chi^2=7,2$ , p=0,007
Коэффициент контингенции	0,07	0,001	0,05	0,115

Нарастание степени тяжести пародонтита с увеличением степени ожирения (табл. 20) косвенно указывало на влияние избыточной массы тела на состояние тканей пародонта и формирование дисбиоза полости рта, что в свою очередь играло немаловажную роль в процессах воспаления и деструкции тканей пародонта.

Одним из неинвазивных методов, позволяющих более точно определить тип телосложения, является биоимпедансный анализ. С помощью этого метода можно не только изучить композиционный состав тела человека, но и оценить уровень метаболизма и водный баланс [19, 20, 21].

Протокол биоимпедансного анализа позволял оценить имеющиеся у пациента нарушения как визуально, с помощью диаграммы, так и с помощью расчетных характеристик, которые программным способом сравнивались с общепопуляционными нормами (Таблица 21).

Таблица 21 - Показатели состава тела по данным одночастотного биоимпедансного анализа у пациентов с ХГП и МС

Показатель	Группа исследования ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup> (n=537)	
	женщины (n=243)	мужчины (n=294)
фазовый угол, град.	5,97 $\pm$ 0,07*	6,59 $\pm$ 0,06*
ЖМ, кг	41,9 $\pm$ 3,0*	41,7 $\pm$ 3,2*
доля ЖМ, %	41,4 $\pm$ 3,2*	34,6 $\pm$ 1,4*
ТМ, кг	58,2 $\pm$ 2,2*	77,9 $\pm$ 2,4*
АКМ, кг	32,1 $\pm$ 1,9*	45,3 $\pm$ 2,7*
доля АКМ, %	55,4 $\pm$ 6,3	58,2 $\pm$ 5,4
ССМ, кг	26,1 $\pm$ 3,4	32,6 $\pm$ 4,5
доля ССМ, %	44,6 $\pm$ 5,4	41,8 $\pm$ 3,1
ОВО, кг	42,6 $\pm$ 3,5*	57,1 $\pm$ 3,8*
ВКЖ, кг	18,7 $\pm$ 1,8*	22,8 $\pm$ 2,1*
ОО, ккал/сут	1634,3 $\pm$ 190,4	2047,7 $\pm$ 167,4*
УОО, ккал/кв.м/сут	786,2 $\pm$ 12,4*	836,3 $\pm$ 19,4
Примечание: * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 по отношению к нормальным значениям у здоровых людей.		

Показатель фазового угла напрямую зависит от пола и возраста пациента, а также от состояния его здоровья. У всех пациентов с ХГП и МС (как мужчин, так и у женщин) значения фазового угла были ниже нормальных или находились на нижней границе нормы. Так средние значения фазового угла у мужчин составляли 6,59 $\pm$ 0,06, у женщин 5,97 $\pm$ 0,07. Значения фазового угла можно рассматривать как количественные показатели состояния и работоспособности мышечной ткани человека и уровня обмена веществ. У здоровых людей показатели фазового угла

находятся в верхней части интервала допустимых значений. Высокие значения указывают на хорошее состояние клеточных мембран, а также высокое содержание и активность скелетных мышц. У пациентов с хроническими заболеваниями (сахарный диабет и др.) значения фазового угла находятся в нижнем интервале. Причем, считается чем ниже значения, тем хуже прогноз заболевания. В таблице 22 приведены средние нормальные значения фазового угла в зависимости от пола и возраста человека.

Таблица 22 - Нормальные значения фазового угла у здоровых людей

Возраст	Фазовый угол	
	Мужчины	Женщины
18- 20 лет	7,90±0,64	7,04± 0,85
20-29 лет	8,02± 0,75	6,98 ±0,92
30-39 лет	8,01± 0,85	6,87± 0,84
40-49 лет	7,76± 0,85	6,91± 0,85
50-59 лет	7,31± 0,89	6,55± 0,87
60-69 лет	6,96±1,10	5,97±0,83
> 70 лет	6,19±0,97	5,64± 1,02

У всех пациентов с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> выявлено высокое содержание жировой ткани, которое по абсолютным значениям в 3-4 раза превышало норму. Процентное содержание жировой массы в организме у пациентов с МС также было существенно выше нормальных значений (41,4±3,2% - у женщин и 34,6±1,4% - у мужчин), что в соответствии с критериями ВОЗ (WHO, 2010) интерпретировалось как очень высокий уровень жира (Таблица 23).

Отклонение жировой массы от нормы является одним из проявлений нарушений нутритивного статуса и является основанием для разработки индивидуальных рекомендаций по изменению режима питания и двигательной активности.

Таблица 23 - Критерии оценки относительного содержания жира в организме с учетом пола (WHO, 2010)

Пол	Низкий уровень жира, %	Оптимальный уровень жира, %	Высокий уровень жира, %	Очень высокий уровень жира, %
Муж.	менее 10	10-19,9	20-24,9	более 25
Жен.	менее 20	20-29,9	30-34,9	более 35

В отличие от жировой массы тела, тощая (безжировая) масса характеризуется высоким уровнем удельной метаболической активности и является главным участником основного обмена. Положение маркера безжировой массы тела на соответствующей шкале указывает на конституциональные особенности человека.

Как показал биоимпедансный анализ, содержание тощей массы тела у всех пациентов с МС было выше среднего уровня, что свидетельствовало о гиперстеническом телосложении.

По данным биоимпедансного анализа, практически у всех пациентов с МС наблюдалось повышение абсолютных показателей активной клеточной массы, но её доля в составе тощей массы (%АКМ) была в пределах нормальных значений.

Такой показатель, как скелетно-мышечная масса существенно варьировал как у женщин, так и у мужчин. В среднем, абсолютное и относительное содержание СММ в обеих группах было выше среднего уровня, отражая достаточно высокий уровень физического развития.

Биоимпедансметрия позволяла оценить один из важных параметров, характеризующих метаболизм человека - величину основного обмена. В норме данный показатель зависит от пола, возраста, роста, веса, температуры тела и других факторов.

Основной обмен, показывающий энергозатраты организма в состоянии покоя, за счет более высокой массы тела у пациентов с МС был выше, чем у лиц в группе сравнения. Вместе с тем, показатели удельного основного

обмена у пациентов с МС были ниже нормы или соответствовали нижней границе нормального уровня, что указывало на относительно низкую интенсивность обменных процессов (Рис. 13).

Базовые данные		Прибор N 1685		Rc1_50 = 496.3 Rc2_50 = 416.0 (Ом)	
Дата обследования	28.10.2014 11:41:01	Сопрот. (акт. на 5 и 50 кГц, реакт. на 50 кГц), Ом		515 / 448 / 50	
Возраст, лет	43	Фазовый угол (50 кГц), град.		6.39	
Рост, см / Вес, кг	162 / 89.6	Внутриклеточная жидкость, кг		22.6	
Окр. талии / Окр. бедер, см	87 / 111	Основной обмен, ккал/сут.		1580	
<b>Состав тела</b>					
Индекс массы тела	18.7	25.0	34.1	156%	
Жировая масса (кг), нормированная по росту	8.5	16.2	34.8	282%	
Тощая масса (кг)	33.5	53.0	54.8	127%	
Активная клеточная масса (кг)	17.6	27.8	30.5	134%	
Доля активной клеточной массы (%)	50.0	56.0	55.7	105%	
Скелетно-мышечная масса (кг)	15.6	25.9	26.2	127%	
Доля скелетно-мышечной массы (%)	43.5	51.5	47.9	101%	
Удельный основной обмен (ккал/кв.м/сут.)	796.1	899.9	824.5	97%	
Общая жидкость (кг)	24.6	38.9	40.1	126%	
Внеклеточная жидкость (кг)	11.1	14.6	17.5	136%	
Соотношение талия / бедра	0.60	0.85	0.78	108%	
Классификация по проценту жировой массы (ожирение)	13.0	22.9	32.7	38.8	148%
	Истощение	Фитнес-стандарт	Норма	Избыточный вес	Ожирение

Рисунок 13 - Протокол биоимпедансного анализа пациента Л., 43 года, МС, ХГП средней степени (ИМТ=31,8 кг/м<sup>2</sup>, ожирение I степени, очень высокий риск ССО).

Особо необходимо отметить превышение у пациентов с МС таких показателей, как масса общей воды организма и масса внеклеточной жидкости, что свидетельствовало о задержке воды в организме и склонности к отекам.

В норме в организме существует постоянный баланс между поступлением и потерей жидкости, что обеспечивает стабильность функционирования каждой клетки и поддерживает динамическое равновесие между объемами циркулирующей крови и интерстициальной жидкости. Любые изменения параметров водного баланса, выходящие за пределы установленной в процессе эволюции нормы, вызывают сначала функциональные нарушения, а затем и морфологические изменения структуры органов и тканей.

Таким образом, результаты исследования, проведенного на первом этапе, свидетельствуют о тесном сопряжении степени тяжести пародонтита с ожирением, являющимся одним из факторов кардиоваскулярного риска, что позволяло судить о непосредственной соучастии воспалительного статуса полости рта в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и наоборот.

### 3.4. Оценка лабораторных показателей

#### Оценка состояния углеводного обмена

Усредненные показатели углеводного обмена у обследованных пациентов представлены в таблице 24.

Таблица 24 - Показатели углеводного обмена у обследованных пациентов

Показатель	Пациенты с ХГП и МС (n=537)	Норма
Базальная гликемия в капиллярной крови (ммоль/л)	5,4±0,3	3,3–5,5
Через 2 часа после ГТТ (ммоль/л)	8,8±0,6	<7,8
Иммунореактивный инсулин (мкЕд/мл)	13,5±1,1	2,5–20,0
Индекс НОМА-IR	3,2±0,1	<2,77

Как видно из представленных в таблице 24 данных у пациентов с МС уровень глюкозы в капиллярной крови натощак был в пределах нормы.

Однако положительный тест с углеводной нагрузкой свидетельствовал о нарушении толерантности тканей к глюкозе.

Необходимо отметить, что использование в клинической практике в диагностических целях показателей инсулина и глюкозы плазмы крови имеет ряд ограничений и не всегда допустимо для решения вопроса о назначении сахароснижающей терапии, но эти показатели могут применяться для динамического наблюдения.

Индекс НОМА не входит в основные диагностические критерии метаболического синдрома, но его использование в качестве дополнительных лабораторных показателей углеводного профиля позволило выявить наличие инсулинорезистентности и оценить риск развития сахарного диабета в группе лиц с уровнем гликемии ниже 7 ммоль/л. Нами установлено, что у пациентов с МС индекс НОМА превышал норму, что подтверждало наличие инсулинорезистентности у пациентов с МС.

#### Оценка состояния липидного обмена

Различные изменения показателей липидного обмена наблюдались у всех пациентов с ХГП и МС. Средние показатели липидного спектра крови у больных МС представлены в таблице 25.

Таблица 25 - Показатели липидного обмена у обследованных пациентов

Показатели липидного обмена (ммоль/л)	Пациенты с ХГП и МС (n=537)		Норма
	Женщины (n=243)	Мужчины (n=294)	
ОХС	6,2±0,5	6,6±0,6	<5,0
ХС ЛПНП	4,2±0,3	4,9±0,4	<3,0
ХС ЛПВП	1,1±0,1	1,2±0,1	муж. >1,0; жен. >1,2
ТГ	2,1±0,3	2,2±0,1	<1,77
ИА	5,0±0,5	5,1±0,4	<4

Из нарушений липидного спектра крови наиболее часто встречалась гиперхолестеринемия. Общий холестерин крови у пациентов с МС был выше, чем верхняя граница нормы.

Общий холестерин крови является немаловажным показателем, но все же его одного недостаточно для суждения о нарушении холестеринового обмена. Для более точной диагностики и оценки риска развития атеросклероза необходимо исследовать соотношение фракций общего холестерина. В составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) холестерин долго циркулирует в кровотоке и если он своевременно не потребляется органами и тканями, то ЛПНП начинают откладываться в стенках сосудов, приводя к появлению атеросклеротических бляшек. Чем больше ЛПНП в крови, тем быстрее развивается атеросклеротический процесс. ЛПВП, напротив, выполняют защитную функцию и препятствуют развитию атеросклероза. В составе липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) холестерин удаляется из стенок сосудов и утилизируется в печени.

У пациентов с ХГП и МС при лабораторном исследовании состава крови уровень ХС ЛПНП был выше нормы, причем у лиц мужского пола эти значения были несколько выше и составили  $4,9 \pm 0,4$  ммоль/л, у женщин  $4,2 \pm 0,3$  ммоль/л, а ЛПВП – соответствовал нижней границе нормального уровня. Интегральный показатель липидного спектра крови - ИА - составлял  $5,0 \pm 0,5$  у женщин и  $5,1 \pm 0,4$  - у мужчин, что было существенно выше нормы ( $p < 0,05$ ). Выявленные изменения липидного состава крови у пациентов с МС свидетельствовали о нарушениях холестеринового обмена в сторону повышенной атерогенности и указывали на высокий риск развития атеросклероза и ишемической болезни сердца.

Таким образом, проведенное обследование позволило определить степень имеющихся нарушений углеводного и липидного обмена, оценить тяжесть сопутствующей соматической патологии у пациентов с ХГП и МС.

### **3.5. Гендерные особенности изменения провоспалительных медиаторов в содержимом пародонтальных карманов у пациентов с ХГП и метаболическим синдромом в различных возрастных группах**

При исследовании концентрации цитокинов в содержимом ПК было установлено, что у пациентов с ХГП она была выше нормальной, однако степень такого повышения для разных медиаторов существенно варьировала в различных группах (Таблица 26-27) .

**ФНО- $\alpha$**  Содержание ведущего провоспалительного иммуноцитокина острой фазы ФНО- $\alpha$  при легкой степени тяжести в возрастной группе пациентов от 35 до 44 лет было повышено ориентировочно в 4,5 раза по сравнению с нормой [28,53] и практически не имело значимых различий у пациентов мужского и женского пола. Во втором и третьем изучаемых возрастных периодах как у мужчин, так и у женщин при легкой степени ХГП отмечалось незначительное повышение концентрации ФНО- $\alpha$  в содержимом ПК. Таким образом, значения ФНО- $\alpha$  в содержимом ПК не имели статистически значимых отличий в возрастных группах и по гендерному признаку внутри возрастных групп у пациентов с легкой степенью ХГП на фоне МС.

При средней степени ХГП отмечено более высокое содержание ФНО- $\alpha$  в содержимом ПК, которое превысило норму ориентировочно в 6-8 раз [28,53]. В возрастной группе 35-44 лет отмечено статистически незначимое увеличение содержания ФНО- $\alpha$  в содержимом ПК в группе женщин, по сравнению с группой мужчин. В возрастной группе 45-54 лет отмечено статистически значимое превышение содержания ФНО- $\alpha$  в группе женщин, по сравнению с группой мужчин ( $p < 0,05$ , соответственно  $698,56 \pm 21,5$  и  $602,34 \pm 24,5$  пг/мл) . В возрастной группе 55-65 лет так же отмечено некоторое превышение значения ФНО- $\alpha$  у женщин, по сравнению с мужчинами, которое не явилось статистически значимым (соответственно  $695,33 \pm 31,56$  и  $645,81 \pm 32,33$  пг/мл,  $p > 0,05$ ).

При тяжелой степени ХГП у пациентов на фоне МС отмечено еще более высокое содержание ФНО- $\alpha$  в содержимом ПК, которое превысило норму ориентировочно в 7-10 раз [28,53]. Полученные результаты были аналогичны результатам в группе со средней степенью ХГП: содержание ФНО- $\alpha$  было выше у женщин, статистически значимые различия выявлены в возрастной группе 45-54 года ( $p < 0,05$ , соответственно  $1145,87 \pm 35,11$  и  $905,78 \pm 35,6$  пг/мл) (Рис. 14).

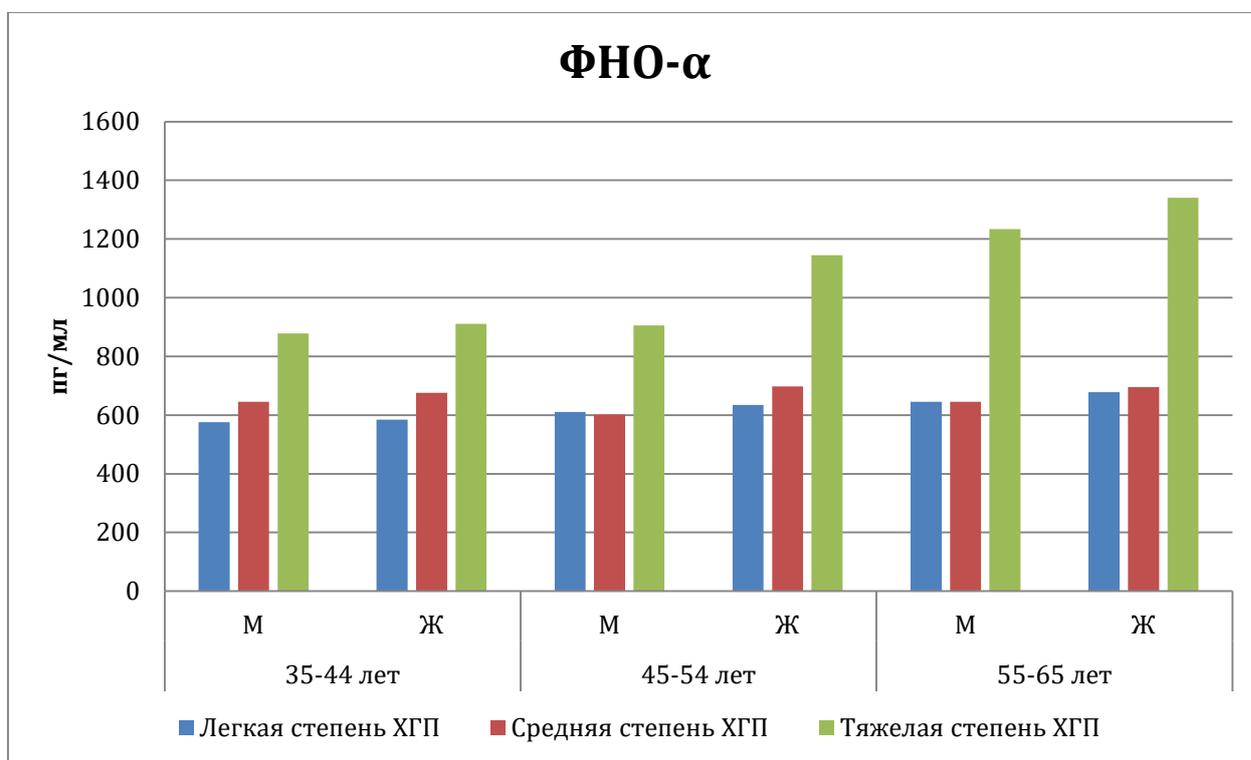


Рисунок 14 - Зависимость уровня ФНО- $\alpha$  в содержимом ПК от степени тяжести ХГП в анализируемых группах с учетом возраста и пола

Таблица 26 - Гендерные особенности изменения показателей системного воспаления в содержимом ПК у пациентов с ХГП и МС в различных возрастных группах

Показатель	35-44 лет		45-54 лет		55-65 лет	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж
	<b>ЛЕГКАЯ СТЕПЕНЬ ХГП</b>					
ФНО- $\alpha$ (пг/мл)	576,80 $\pm$ 19,49	584,96 $\pm$ 21,54	611,78 $\pm$ 21,67	634,57 $\pm$ 23,5	645,67 $\pm$ 23,7	678,45 $\pm$ 24,9
ИЛ-1 $\beta$ (пг/мл)	179,03 $\pm$ 26,67	174,9 $\pm$ 23,9	158,6 $\pm$ 31,9	164,8 $\pm$ 36,3	124,5 $\pm$ 34,9	128,9 $\pm$ 37,1
ИЛ-4(пг/мл)	19,67 $\pm$ 1,8	20,0 $\pm$ 2,5	17,3 $\pm$ 2,1	15,4 $\pm$ 1,9	16,7 $\pm$ 1,8	16,4 $\pm$ 1,7
ИЛ-6(пг/мл)	2,4 $\pm$ 0,2	2,6 $\pm$ 0,2	2, 2 $\pm$ 0,15	2,4 $\pm$ 0,16	2,2 $\pm$ 0,19	2, 4 $\pm$ 0,17
	<b>СРЕДНЯЯ СТЕПЕНЬ ХГП</b>					
ФНО- $\alpha$ (пг/мл)	645,44 $\pm$ 32,76	676,5 $\pm$ 33,7	602,34 $\pm$ 24,5	698,56 $\pm$ 21,5*	645,81 $\pm$ 32,33	695,33 $\pm$ 31,56
ИЛ-1 $\beta$ (пг/мл)	181,23 $\pm$ 34,87	179,3 $\pm$ 29,9	161,6 $\pm$ 33,2	165,6 $\pm$ 29,9	131,4 $\pm$ 34,9	133,9 $\pm$ 34,5
ИЛ-4(пг/мл)	22,3 $\pm$ 1,8	23,4 $\pm$ 2,01	19,1 $\pm$ 1,9	19,4 $\pm$ 1,7	18,7 $\pm$ 2,1	17,9 $\pm$ 1,9

ИЛ-6(пг/мл)	2,8±0,3	3,0±0,24	2,5±0,21	2,7±0,25	2,5±0,28	2,7±0,3
	<b>ТЯЖЕЛАЯ СТЕПЕНЬ ХГП</b>					
ФНО-α (пг/мл)	878,93±32,11	911,23±31,67	905,78±35,6	1145,87±35,11*	1234,56±33,17	1341,54±33,98
ИЛ-1β (пг/мл)	180,7±31,9	182,3±35,9	163,5±28,7	169,3±35,7	129,5±31,7	131,7±24,3
ИЛ-4(пг/мл)	25,7±2,4	23,5±1,9	20,3±1,9	19,9±1,8	19,3±1,9	20,1±1,8
ИЛ-6(пг/мл)	3,2±0,23	3,3±0,3	2,8±0,23	3,0±0,27	2,7±0,31	2,9±0,28

Примечание: \* - достоверные различия по полу

Таблица 27 - Зависимость содержания цитокинов в содержимом ПК у пациентов с ХГП различной степени тяжести и МС от возраста

Показатель	35-44 лет	45-54 лет	55-65 лет	По всей группе
<b>ЛЕГКАЯ СТЕПЕНЬ ХГП</b>				
ФНО- $\alpha$ (пг/мл)	581,2 $\pm$ 20,11	624,1 $\pm$ 22,1	662,06 $\pm$ 24,2	622,5 $\pm$ 24,2
ИЛ-1 $\beta$ (пг/мл)	176,5 $\pm$ 28,5	160,2 $\pm$ 33,4	125,5 $\pm$ 35,3	147,4 $\pm$ 33,6
ИЛ-4(пг/мл)	19,9 $\pm$ 2,3	16,8 $\pm$ 2,05	16,5 $\pm$ 1,8	17,9 $\pm$ 2,1
ИЛ-6(пг/мл)	2,5 $\pm$ 0,17	2,3 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,2	2,45 $\pm$ 0,3
<b>СРЕДНЯЯ СТЕПЕНЬ ХГП</b>				
ФНО- $\alpha$ (пг/мл)	660,97 $\pm$ 33,3	623,43 $\pm$ 22,8	695,6 $\pm$ 21,3	642,3 $\pm$ 28,7
ИЛ-1 $\beta$ (пг/мл)	180,9 $\pm$ 32,3	163,8 $\pm$ 31,3	133,1 $\pm$ 35,09	160,3 $\pm$ 34,6
ИЛ-4(пг/мл)	22,9 $\pm$ 2,1	19,3 $\pm$ 1,8	18,4 $\pm$ 2,1	20,2 $\pm$ 2,07
ИЛ-6(пг/мл)	2,9 $\pm$ 0,2	2,6 $\pm$ 0,3	2,6 $\pm$ 0,3	2,75 $\pm$ 0,3
<b>ТЯЖЕЛАЯ СТЕПЕНЬ ХГП</b>				
ФНО- $\alpha$ (пг/мл)	895,08 $\pm$ 32,3	1025,8 $\pm$ 36,1	1288,05 $\pm$ 33,6	1069,9 $\pm$ 34,1*
ИЛ-1 $\beta$ (пг/мл)	181,3 $\pm$ 33,9	166,5 $\pm$ 31,7	131,9 $\pm$ 27,8	160,5 $\pm$ 30,7
ИЛ-4(пг/мл)	24,8 $\pm$ 2,3	20,2 $\pm$ 1,9	19,7 $\pm$ 1,9	21,6 $\pm$ 2,2
ИЛ-6(пг/мл)	3,2 $\pm$ 0,2	2,9 $\pm$ 0,3	2,8 $\pm$ 0,2	2,96 $\pm$ 0,24*

Примечание: \* - достоверные различия по группам

Проведенный анализ уровня ФНО- $\alpha$  в группе обследованных пациентов в зависимости только от степени тяжести без учета возраста не показал существенного различия в группах пациентов с легкой и средней степенью тяжести (соответственно, значения составили 622,5 $\pm$ 24,2 пг/мл и 642,3 $\pm$ 28,7 пг/мл). В то же время средний уровень ФНО- $\alpha$  в группе пациентов с тяжелой степенью ХГП и МС (1069,9 $\pm$ 34,1 пг/мл) статистически

значимо ( $p < 0,05$ ) превышал среднее значение как в группе пациентов с легкой, так и в группе пациентов со средней степенью (Рис. 15).

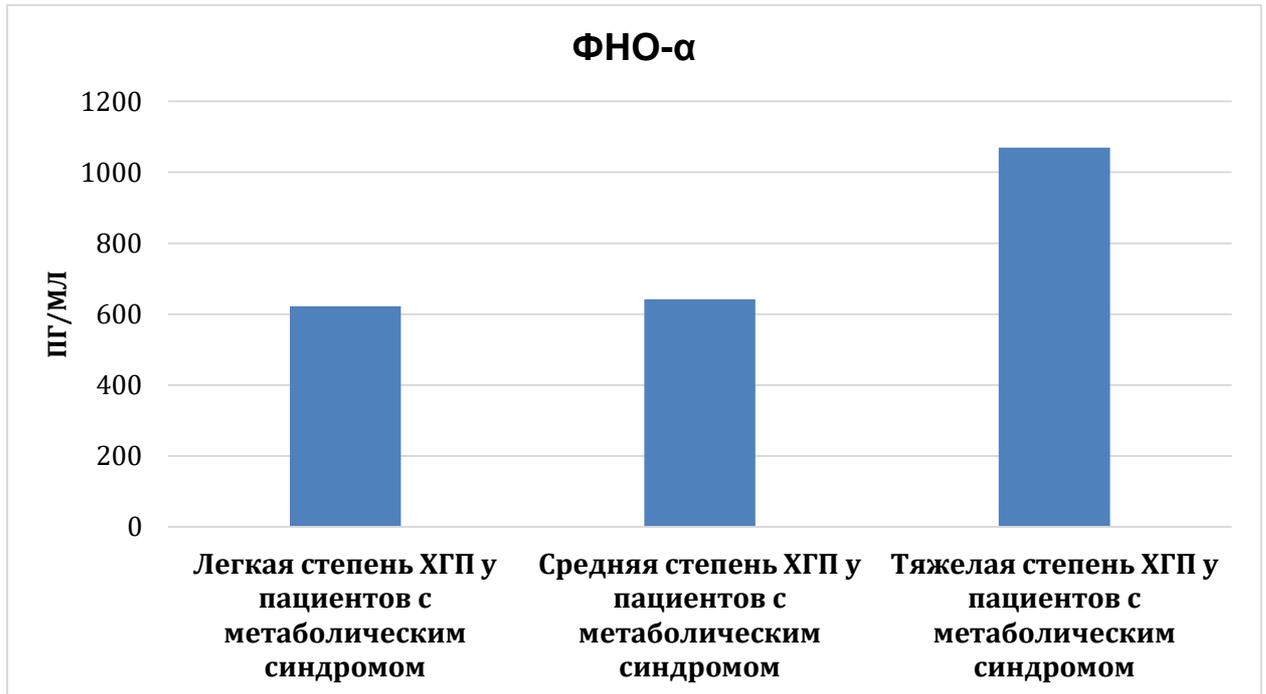


Рисунок 15 - Зависимость уровня ФНО-α в содержимом ПК от степени тяжести ХГП у пациентов с метаболическим синдромом

### **ИЛ-1β**

Анализ результатов измерения ИЛ-1β показал значимое повышение уровня во всех группах анализируемых пациентов в 2-3 раза по сравнению с нормальными физиологическими значениями [28,53]. Практически не выявлено отличий в уровне ИЛ-1β в зависимости от степени тяжести в среднем по группам (легкая -  $147,4 \pm 33,6$  пг/мл, средняя -  $160,3 \pm 34,6$  пг/мл, тяжелая -  $160,5 \pm 30,7$  пг/мл). Различий средних значений по гендерному признаку при разной степени тяжести так же не установлено (Таблица 26). Выявлена обратная коррелятивная зависимость между повышением ИЛ-1β и возрастом: наиболее значимое повышение ИЛ-1β как у мужчин, так и у женщин независимо от степени тяжести выявлено в возрастной группе от 35 до 44 лет (легкая -  $176,5 \pm 28,56$  пг/мл, средняя -  $180,9 \pm 32,3$  пг/мл, тяжелая -  $181,3 \pm 33,9$  пг/мл). В то время в старшей возрастной группе аналогичные значения составили  $125,5 \pm 35,3$  пг/мл,  $133,1 \pm 35,09$  пг/мл и  $131,9 \pm 27,8$  пг/мл (Рис.16).

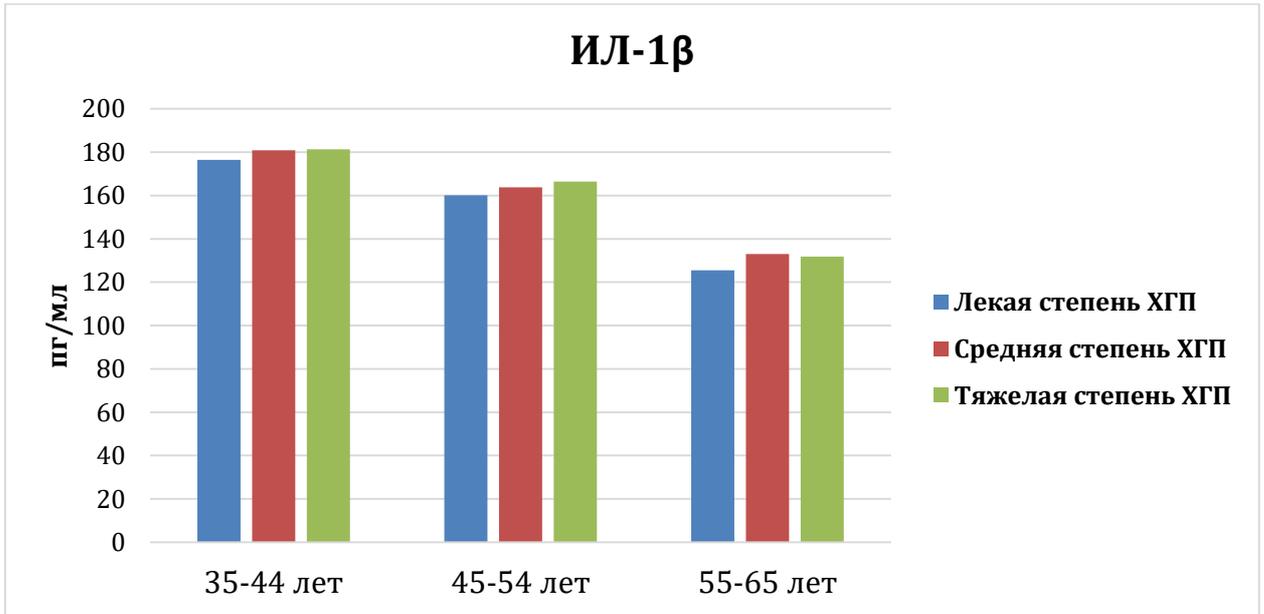


Рисунок 16 - Уровень ИЛ-1β в содержимом ПК у пациентов различных возрастных групп с учетом степени тяжести ХГП

**ИЛ-4**. Выявлено значимое в 2-3 раза повышение уровня ИЛ-4 во всех анализируемых подгруппах пациентов с ХГП и МС [28,53]. Практически не было значимых различий в повышении уровня ИЛ-4 в среднем по группам пациентов с легкой и средней степенью тяжести (соответственно  $17,9 \pm 2,1$  и  $20,2 \pm 2,07$  пг/мл. В группе пациентов с тяжелой степенью выявлено более высокое значение  $21,6 \pm 2,2$  пг/мл, которое статистически значимо не отличалось от значений в среднем по группе пациентов с легкой и средней степенью тяжести ХГП. При анализе значений в зависимости от степени тяжести в различных возрастных группах по гендерному признаку существенных отличий так же не выявлено. Несколько более высокие значения ИЛ-4 выявлены в более молодой возрастной группе: соответственно при легком течении -  $19,9 \pm 2,3$  пг/мл, при среднем -  $22,9 \pm 2,1$  пг/мл, при тяжелом -  $24,8 \pm 2,3$  пг/мл.

**ИЛ-6**. Выявлено значимое повышение уровня ИЛ-6 в содержимом ПК во всех анализируемых подгруппах пациентов с ХГП и МС в 2 -3 раза [28,53]. Выявлена прямая связь между степенью тяжести ХГП и повышением уровня ИЛ6: легкая степень -  $2,45 \pm 0,3$  пг/мл; средняя степень -  $2,75 \pm 0,3$  пг/мл;

тяжелая степень -  $2,96 \pm 0,24$  пг/мл в среднем по группе обследованных пациентов. Анализ повышения уровня ИЛ-6 в возрастном аспекте показал, что наиболее выраженное повышение отмечено при всех степенях тяжести ХГП в возрастной группе от 35 до 44 лет. При анализе результатов с точки зрения гендерного аспекта во всех анализируемых возрастных группах с разной степенью тяжести более выраженное повышение уровня ИЛ-6 имело место у женщин (Рис.17).

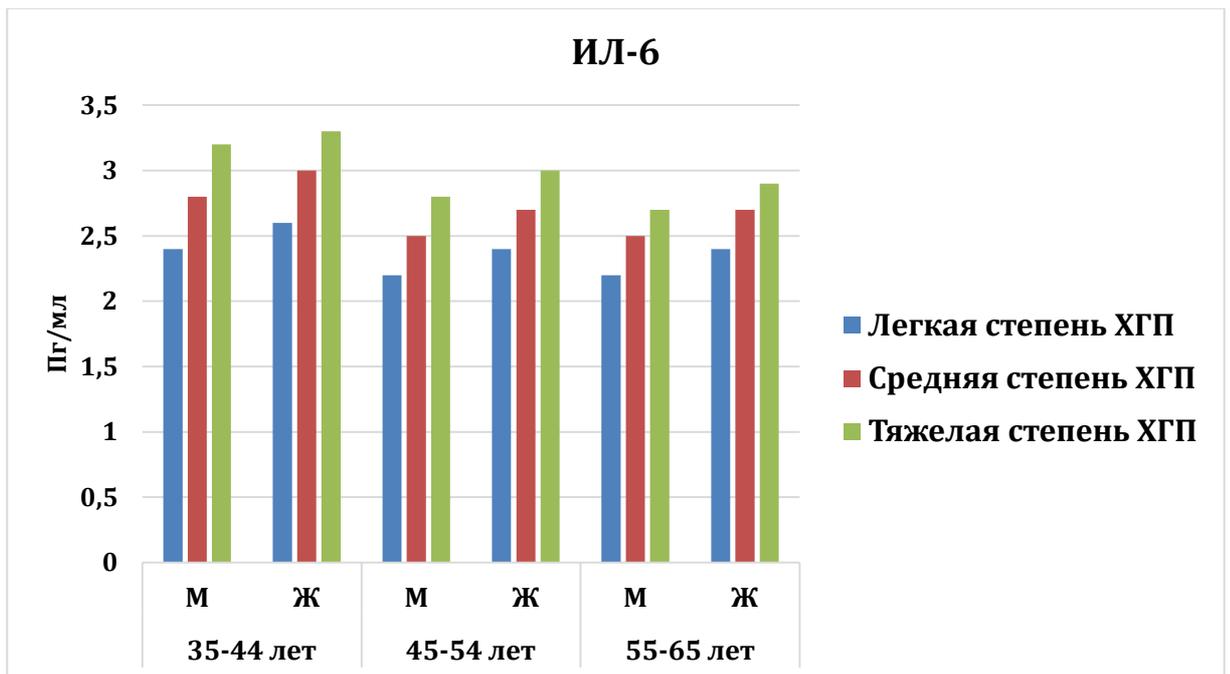


Рисунок 17 - Зависимость уровня ИЛ-6 в содержимом ПК от тяжести течения ХГП в анализируемых группах с учетом возраста и пола

Итак, содержание провоспалительного цитокина острой фазы ФНО- $\alpha$  в содержимом ПК значимо повышено у всех пациентов с ХГП и МС [28,53]. Степень повышения коррелировала с увеличением возраста (коэффициент корреляции  $r=0,82$ ). Средний уровень ФНО- $\alpha$  в группе пациентов с тяжелой степенью ХГП на фоне МС статистически значимо ( $p<0,05$ ) превышал аналогичный показатель в группе пациентов с легкой, а также со средней степенью заболевания. Во всех анализируемых группах у женщин уровень ФНО- $\alpha$  в содержимом ПК был более высоким, чем у мужчин, в возрастной

группе 45-54 года при средней и тяжелой степени ХГП это различие было статистически значимым.

Результаты измерения уровней ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-4 показали повышение значений данных маркеров воспаления в 2-3 раза в содержимом ПК пациентов с ХГП [28,53]. Независимо от степени тяжести ХГП у пациентов с метаболическим синдромом, максимальное повышение значений как ИЛ-1 $\beta$  так и ИЛ-4 выявлено в возрастной группе от 35 до 44 лет.

Значимое повышение уровня ИЛ-6 выявлено во всех анализируемых подгруппах пациентов с ХГП и МС в 2-3 раза [28,53]. Выявлена коррелятивная зависимость между степенью тяжести ХГП и повышением уровня ИЛ-6. Анализ повышения уровня ИЛ-6 в содержимом ПК в возрастном аспекте показал, что наибольшее повышение отмечено при всех степенях тяжести ХГП в возрастной группе от 35 до 44 лет. При анализе результатов с точки зрения гендерного аспекта во всех анализируемых возрастных группах с разной степенью тяжести более выраженное повышение уровня ИЛ-6 имело место у женщин.

Таким образом, уровень повышения в содержимом ПК ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 коррелировал со степенью тяжести ХГП у пациентов на фоне МС: более высокие значения цитокинов соответствовали более тяжелой степени. Для этих цитокинов определялась четкая гендерная зависимость: при всех степенях тяжести и во всех возрастных группах у женщин отмечались более высокие уровни в содержимом ПК ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 по сравнению с мужчинами. Уровень ФНО- $\alpha$  также коррелировал с возрастом обследованных пациентов.

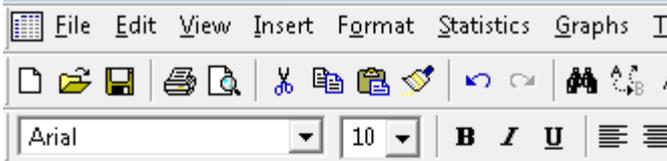
Для цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-4 не установлено сопряжения между степенью тяжести ХГП и уровнем цитокинов в содержимом ПК. У пациентов с тяжелой степенью содержание цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-4 в содержимом ПК более высокое по сравнению с пациентами, имеющими легкую степень ХГП, однако, разница не являлась статистически значимой. Наиболее значимое

повышение уровня цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-4 выявлялось в возрастной группе от 35 до 44 лет при всех степенях тяжести ХГП.

### **3.6 Построение прогностических моделей для оценки риска утяжеления ХГП у пациентов с метаболическим синдромом.**

Для прогнозирования течения ХГП у больных с учетом пола, возраста и наличия метаболического синдрома методом логистической регрессии нами была создана математическая модель.

Для создания модели по прогнозированию неблагоприятного течения ХГП в программе Statistica.10 на первом этапе была создана статистическая матрица первичных данных. Наличие или отсутствие ХГП тяжелой степени маркировали 1/0. Мужской пол больных условно обозначали как 1, женский пол – 0. Возрастные периоды ранжировали следующим образом: 1 – возрастной период 35-44 года, 2 - 45-54 лет и 3 – 55-65 лет. Степень ожирения обозначали в зависимости от величины ИМТ: 0 - избыточная масса тела (ИМТ=25,0 – 29,9 кг/м<sup>2</sup>), 1 - ожирение легкой степени (ИМТ= 30,0 – 34,9 кг/м<sup>2</sup>), 2 – ожирение средней степени (ИМТ= 35,0 – 39,9 кг/м<sup>2</sup>), 3 - ожирение тяжелой степени (ИМТ=40,0 и более кг/м<sup>2</sup>). Общий вид статистической матрицы отражен на рисунке 18.



	1 ХГП т	2 Пол	3 Возраст	4 Ож
1	0	1	1	1
2	0	1	1	1
3	0	1	1	1
4	1	1	3	1
5	0	1	1	1
6	0	1	1	1
7	0	1	1	2
8	0	1	1	1
9	1	1	2	2
10	0	1	1	2
11	0	0	1	2
12	0	0	1	1
13	1	0	3	1
14	0	0	1	1
15	0	0	1	1
16	0	0	1	1
17	n	n	1	2

Рисунок 18 - Общий вид статистической матрицы исследовательской группы

При разработке модели по прогнозированию неблагоприятного течения ХГП использованный метод логистической регрессии позволял индивидуально по каждому больному оценить риск события по коэффициенту  $Z$ . Метод логистической регрессии применяют, когда событие альтернативно описывается двумя состояниями – присутствия или его отсутствия (1/0).

С помощью модуля логистической регрессии в статистической матрице исследовательской выборки осуществляли выбор переменных-предикторов и ранг группирующей переменной (есть ХГП тяжелой степени или нет) (рис. 19). В окне итоговых результатов (рис.20) были рассчитаны коэффициенты логистической регрессионной модели, которые включались в соответствующее математическое выражение.

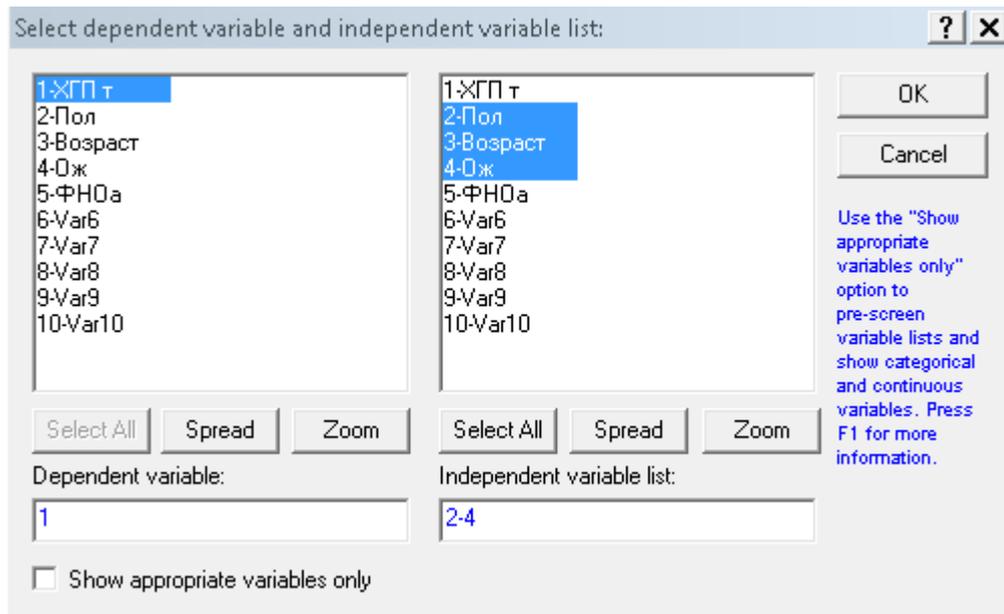


Рисунок 19 - Выбор переменных статистической матрицы в программе Statistica 10.0 для создания модели

		Dep. var: ХГП т Loss: Max likelihood Final loss: 21,960515119 Chi?( 3)=38,187 p=,00000			
N=60		Const.B0	Пол	Возраст	Ож
<b>Estimate</b>		-6,5	0,59	0,75	2,50
Odds ratio (unit ch)		0,0	1,80	2,11	12,18
Odds ratio (range)			1,80	4,45	148,24

Рисунок 20 - Окно результатов расчёта коэффициентов логистической модели и величины относительного риска

Математическое выражение модели по прогнозированию развития тяжелой степени ХГП имело вид:

$$K = \frac{\exp(z)}{1 + \exp(z)}$$

$K$  – прогностический коэффициент

$z$  – коэффициент линейной регрессии, рассчитываемый по формуле:

$$z = (-6,5 + 0,59 \cdot X1 + 0,75 \cdot X2 + 2,5 \cdot X3)$$

где

**X1** – пол: 1 – мужской и 0 – женский

**X2** – возраст: 1 – 35-44 года, 2 – 45-54 лет и 3 – 55-65 лет

**X3** – ожирение: 0 – избыточная масса тела (ИМТ=25,0 – 29,9 кг/м<sup>2</sup>), 1 – ожирение легкой степени (ИМТ= 30,0 – 34,9 кг/м<sup>2</sup>), 2 – ожирение средней степени (ИМТ= 35,0 – 39,9 кг/м<sup>2</sup>), 3 – ожирение тяжелой степени (ИМТ=40,0 и более кг/м<sup>2</sup>)

Статистическая значимость разработанной модели оценивалась по величине критерия  $\chi^2$  Пирсона, 38,2. Высокое значение критерий  $\chi^2$  Пирсона, превышающее критический уровень, и его доверительная вероятность  $p < 0,001$  свидетельствовали о статистической значимости модели.

Методом ROC-анализа был проведен учет ошибок 1 и 2 рода и определено критическое значение **K** (точка cut-off), при превышении которого с максимальными диагностической чувствительностью и специфичностью формировалось заключение о высоком риске развития тяжелой степени ХГП.

Если  $K \geq 0,46$ , то риск развития ХГП тяжелой степени высокий, а при  $K < 0,46$  – низкий.

Согласно разработанной модели при наличии мужского пола, с повышением возраста, ожирения вероятность неблагоприятного течения ХГП повышалась.

На рисунке 21 представлена ROC-кривая, представляющая собой соотношение чувствительности и специфичности при различных значениях коэффициента прогноза **K**. При значении коэффициента **K**, равном 0,46, диагностическая чувствительность имела величину 88,5%, а специфичность – 91,2%. Эти значения были максимальными, что вытекает из таблицы 28. Близость ROC-кривой к верхнему левому углу графика свидетельствовала о высокой информативности показателя для определения риска.

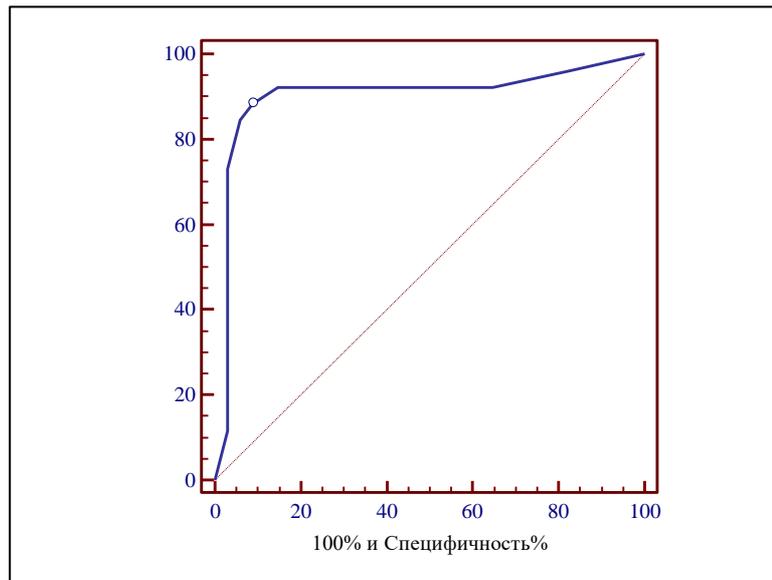


Рисунок 21 - ROC-кривая как соотношение диагностической чувствительности и специфичности для прогноза развития тяжелой степени ХГП по гендерным, возрастным и метаболическим факторам.

Таблица 28 - Соотношение чувствительности и специфичности при различных значениях коэффициента прогноза К для прогноза развития тяжелой степени ХГП

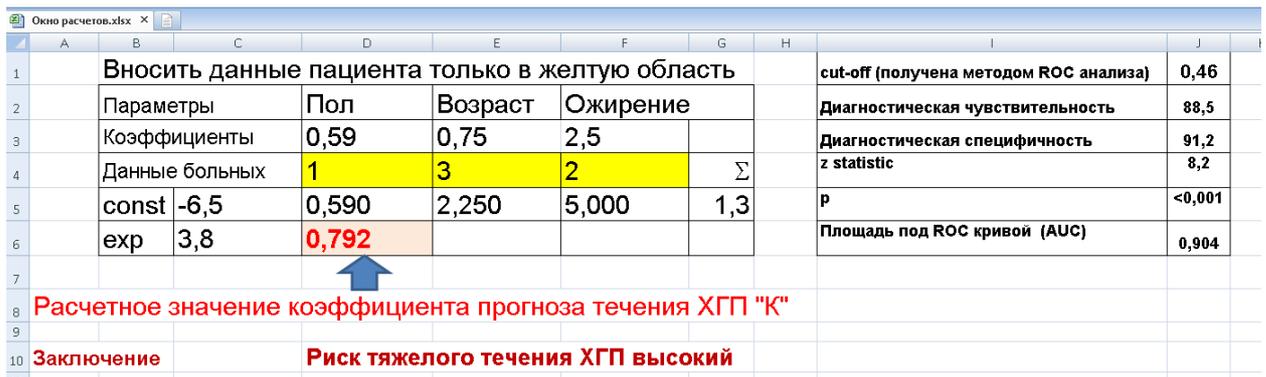
Показатель К	Диагност. чувствительность	ДИ ДЧ	Диагност. специфичность	ДИ ДС
>0,037	96,15	80,4 - 99,9	17,65	6,8 - 34,5
>0,0646	92,31	74,9 - 99,1	35,29	19,7 - 53,5
>0,0749	92,31	74,9 - 99,1	52,94	35,1 - 70,2
>0,1272	92,31	74,9 - 99,1	58,82	40,7 - 75,4
>0,146	92,31	74,9 - 99,1	70,59	52,5 - 84,9
>0,2352	92,31	74,9 - 99,1	76,47	58,8 - 89,3
>0,3186	92,31	74,9 - 99,1	85,29	68,9 - 95,0
>0,4569 *	88,46	69,8 - 97,6	91,18	76,3 - 98,1
>0,4966	84,62	65,1 - 95,6	94,12	80,3 - 99,3
>0,6396	73,08	52,2 - 88,4	97,06	84,7 - 99,9
>0,6754	61,54	40,6 - 79,8	97,06	84,7 - 99,9
>0,7892	46,15	26,6 - 66,6	97,06	84,7 - 99,9
>0,9231	38,46	20,2 - 59,4	97,06	84,7 - 99,9

>0,9558	23,08	9,0 - 43,6	97,06	84,7 - 99,9
>0,962	11,54	2,4 - 30,2	97,06	84,7 - 99,9
>0,978	0,00	0,0 - 13,2	100,00	89,7 - 100

Примечание: \* - разделительная точка cut-off

Площадь под ROC кривой имели высокое значение  $0,904 \pm 0,049$  ( $z=8,2$   $p<0,001$ ) с доверительным интервалом 0,807-1,0, что свидетельствовало о высокой диагностической значимости определения риска развития тяжелой степени ХГП по гендерным, возрастным и метаболическим факторам.

Для автоматического расчета прогноза тяжелого течения ХГП использовали окно в программе Microsoft Excel 2010, куда в маркированную цветом область вводили индивидуальные значения рангов пациента и рассчитывали значение **K** (рис. 22).



1	Вносить данные пациента только в желтую область					cut-off (получена методом ROC анализа)	0,46
2	Параметры		Пол	Возраст	Ожирение	Диагностическая чувствительность	88,5
3	Коэффициенты		0,59	0,75	2,5	Диагностическая специфичность	91,2
4	Данные больных		1	3	2	Σ	z statistic
5	const	-6,5	0,590	2,250	5,000	1,3	P
6	exp	3,8	0,792				Площадь под ROC кривой (AUC)
7							
8	Расчетное значение коэффициента прогноза течения ХГП "К"						
9							
10	Заключение		Риск тяжелого течения ХГП высокий				

Рисунок 22 - Окно в программе Microsoft Excel 2010 для автоматического расчета коэффициента прогнозирования развития тяжелой степени ХГП по гендерным, возрастным и метаболическим факторам.

На следующем этапе при заключении о низком риске утяжеления ХГП по гендерным, возрастным и метаболическим факторам необходимо оценить добавочный риск **W** в зависимости от уровня ФНО-α в содержимом пародонтального кармана.

Для оценки добавочного риска (от 0 до 1) была разработана модель на основе использования для аппроксимации логарифмической функции. Пациенту в содержимом ПК измеряют концентрацию ФНО- $\alpha$ .

Разработанная нами модель добавочного риска в зависимости от местного цитокинового профиля имела математическое выражение:

$$W = -3,2 + 1,2 * \log_{10}(Y),$$

где  $W$  – добавочный риск развития тяжелой степени ХГП в зависимости от цитокинового профиля полости рта,

$Y$  – концентрация ФНО- $\alpha$  в содержимом ПК в пг/мл.

Графическая иллюстрация зависимости риска развития тяжелой степени ХГП от концентрации ФНО- $\alpha$  в содержимом ПК представлена на рис. 23. На рисунке представлено, что с повышением концентрации ФНО- $\alpha$  в содержимом ПК риск усугубления воспалительно-деструктивных изменений при пародонтите возрастает.

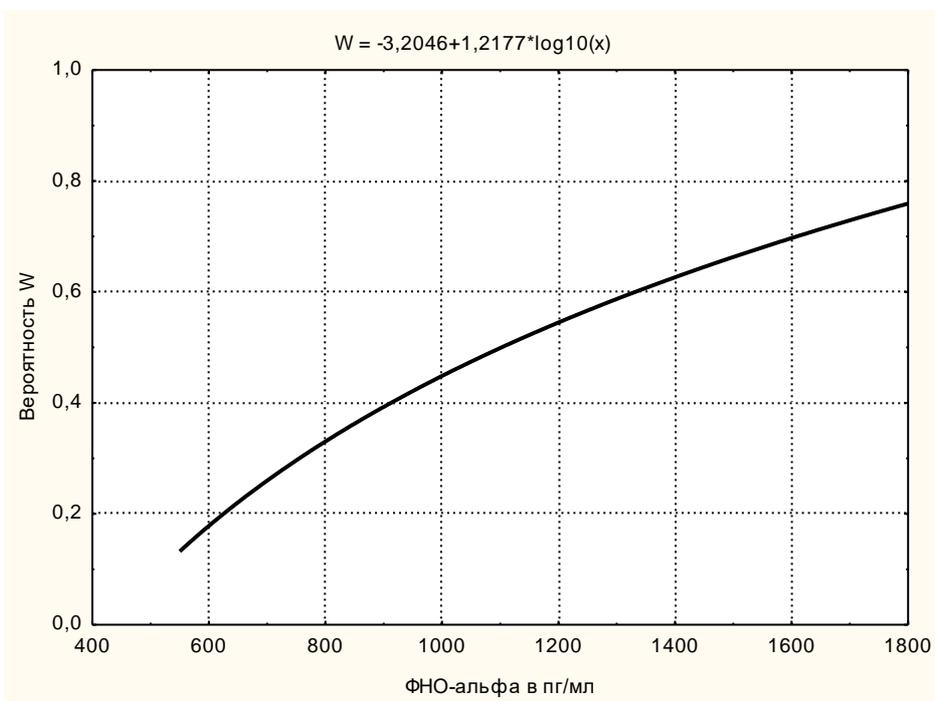


Рисунок 23 - График зависимости риска развития тяжелой степени ХГП от концентрации ФНО- $\alpha$  в содержимом ПК

Для каждого больного в исследовательской группе был рассчитан добавочный риск  $W$  развития тяжелой степени ХГП от концентрации ФНО- $\alpha$  в содержимом ПК. Далее методом ROC-анализа определено критическое значение  $W$  (точка cut-off), равное 0,3, при превышении которого с максимальными диагностической чувствительностью и специфичностью формировалось заключение о высоком добавочном риске развития тяжелой степени ХГП.

Если  $W \geq 0,3$ , то добавочный риск развития тяжелой степени ХГП высокий, а при  $W < 0,3$  – низкий. Данное заключение формируется с диагностической чувствительностью 91,2% и специфичностью 70,8%.

На рис. 24 представлена ROC-кривая при различных значениях коэффициента прогноза  $W$ . В таблице 29 также отражены значения диагностической чувствительности и специфичности, согласно которым величина  $W$ , равная 0,3, имела наибольшую чувствительность и специфичность.

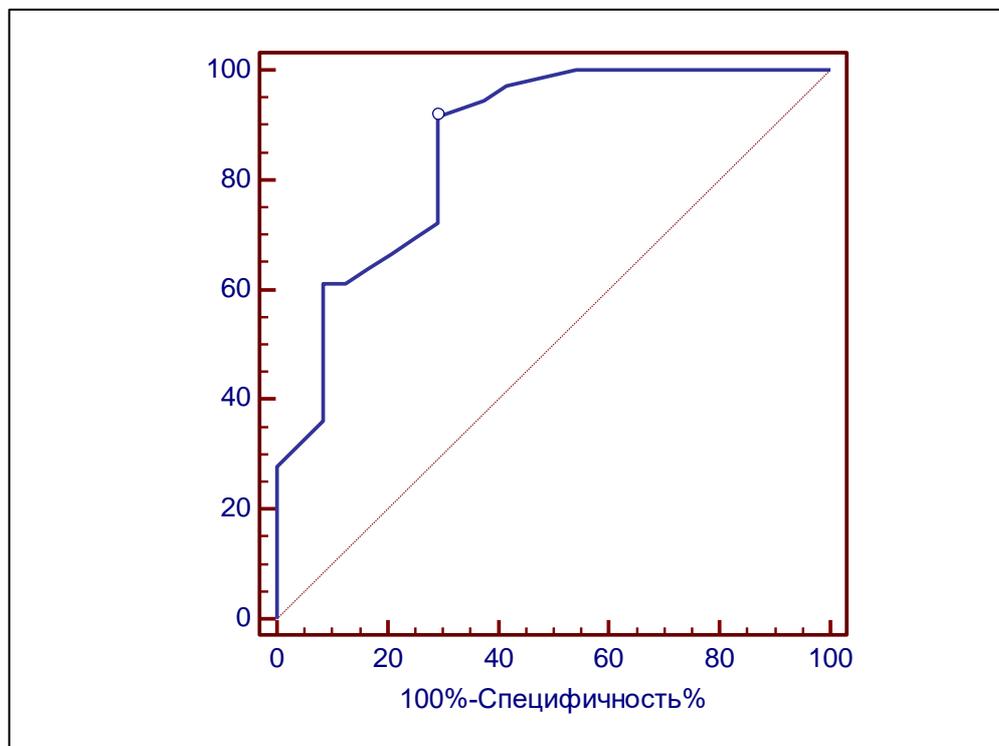


Рисунок 24 - ROC-кривая как соотношение диагностической чувствительности и специфичности для определения добавочного риска развития тяжелой степени ХГП по цитокиновому профилю содержимого ПК.

Таблица 29 - Соотношение чувствительности и специфичности при различных значениях коэффициента прогноза  $W$  для определения добавочного риска развития тяжелой степени ХГП по цитокиновому профилю содержимого ПК.

Показатель $W$	Диагност. чувствительность	ДИ ДЧ	Диагност. специфичность	ДИ ДС
>0,29	94,44	81,3 - 99,3	62,50	40,6 - 81,2
>0,3 *	91,67	77,5 - 98,2	70,83	48,9 - 87,4
>0,32	86,11	70,5 - 95,3	70,83	48,9 - 87,4
>0,33	83,33	67,2 - 93,6	70,83	48,9 - 87,4
>0,34	80,56	64,0 - 91,8	70,83	48,9 - 87,4
>0,35	72,22	54,8 - 85,8	70,83	48,9 - 87,4
>0,36	69,44	51,9 - 83,7	75,00	53,3 - 90,2
>0,38	66,67	49,0 - 81,4	79,17	57,8 - 92,9
>0,4	63,89	46,2 - 79,2	83,33	62,6 - 95,3
>0,41	61,11	43,5 - 76,9	87,50	67,6 - 97,3
>0,45	61,11	43,5 - 76,9	91,67	73,0 - 99,0
>0,46	55,56	38,1 - 72,1	91,67	73,0 - 99,0
>0,5	44,44	27,9 - 61,9	91,67	73,0 - 99,0
>0,51	36,11	20,8 - 53,8	91,67	73,0 - 99,0
>0,52	27,78	14,2 - 45,2	100,00	85,8 - 100,0

Примечание: \* - разделительная точка cut-off

Площадь под ROC кривой имели высокое значение  $0,862 \pm 0,05$  ( $z=7,3$   $p < 0,001$ ) с доверительным интервалом  $0,765-0,959$ , что свидетельствовало о высокой диагностической значимости определения добавочного риска  $W$  развития тяжелой степени ХГП по цитокиновому профилю содержимого ПК.

Для автоматического расчета добавочного риска  $W$  развития тяжелой степени ХГП использовали окно в программе Microsoft Excel 2010, куда в

маркированную цветом область вводили индивидуальные значения концентрации ФНО- $\alpha$  в содержимом ПК и рассчитывали значение  $W$  (рис. 25).

2	<b>Добавочное определение риска при <math>K &lt; 0,46</math></b>				cut-off (получена методом ROC анализа)	0,3
3	<b>ФНО-альфа в содержимом пародонтального кармана</b>				Диагностическая чувствительность	91,7
4	1200 пг/мл		0,50		Диагностическая специфичность	70,8
5					z statistic	7,3
6	Добавочный коэффициент прогноза течения ХГП по ФНО $\alpha$ в ПК				p	<0,001
7					Площадь под ROC кривой (AUC)	0,862
8	Добавочный риск		Добавочный риск высокий			
9						
10						
11						

Рисунок 25 - Окно в программе Microsoft Excel 2010 для автоматического расчета добавочного риска развития тяжелой степени ХГП по цитокиновому профилю содержимого ПК.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность хронического пародонтита и метаболического синдрома среди населения Земли неуклонно растет, и это несмотря на различные современные аппаратные методики обследования и прогрессивные методы лечения в арсенале врачей-стоматологов и врачей лечебного профиля.

Длительные наблюдения, а последние два десятилетия изучение хронического пародонтита и метаболического синдрома в рамках полиморбидной модели развития и течения, привели к накоплению большого объема информации и к открытию новых патофизиологических путей взаимного влияния этих нозологий друг на друга [37].

До недавнего времени хронический пародонтит рассматривался как «очаговое» воспалительно-деструктивное заболевание, не оказывающее значительного воздействия на другие ткани и органы человека.

По данным Проекта Федеральной государственной программы первичной профилактики стоматологических заболеваний среди населения России (2011) на 2008 год средние показатели распространенности признаков воспаления тканей пародонта среди взрослого населения РФ в возрасте от 35 до 44 лет составили более, чем у 80%, тогда как 16% из них имели развившиеся стадии воспаления – пародонтальные карманы.

С подобной проблемой столкнулись и врачи лечебного профиля. Сложившийся и объединивший в себе несколько факторов – метаболический синдром, напрямую связан с социальными изменениями общества. В частности, повышение комфорта и качества жизни привело к увеличению количества употребляемой пищи, снижению динамической нагрузки и, как следствие, к росту количества пациентов с данной патологией. Как было сказано ранее в нашей работе, метаболический синдром представлен целым симптомокомплексом, компоненты которого представлены практически во всех основных системах регуляции функционирования организма.

По уровню распространенности метаболический синдром едва ли уступает хроническому пародонтиту. По различным эпидемиологическим данным на 2003 год представленность его колеблется от 14 до 40% в популяции [45,156]

В работе Ротарь О.П. с соавт. (2012) приведены данные по эпидемиологическим исследованиям распространенности факторов риска развития ССЗ в Москве, проведенной в рамках программы «Целевая диспансеризация населения г. Москвы». Всего было обследовано 3.272.272 мужчин и женщин в возрасте от 35 до 55 лет. У 60,7% пациентов были обнаружены такие факторы, а повышенный ИМТ, который входит в МС, был наиболее представлен в выборке и составил 31,9% всех участников [29].

Шавшин Д.А. с соавт. (2015) провели оценку представленности МС у жителей Калининграда и получили неутешительные данные. Так, в возрастной группе от 25 до 34 лет диагноз МС регистрировался у 53,3% мужчин и 16,6% женщин соответственно. А по мере увеличения возраста выборки – от 65 до 74 лет показатели возрастали еще больше – МС регистрировался у 75,9 % мужчин и 46,7% женщин соответственно [36].

Значительный прорыв и внедрение высокоточных методов в сфере науки, в том числе и в медицине, в конце прошлого века так и не привел к значительному снижению распространенности этих нозологий. Напротив, трудности в диагностике, профилактике и лечении при современном уровне технологий привели к пониманию того, что организм человека это сложный морфофункциональный комплекс, реагирующий на любые изменения в системе, а значит необходимо более пристальное, детальное и широкое рассмотрение патогенеза развития и течения пародонтита и влияния его на общесоматическое состояние.

Как упоминалось в главе «Обзор литературы» последнее десятилетие ознаменовалось подтверждением и открытием новых данных о взаимосвязи ХП и МС.

В работе Sora ND. et al. (2013) оценивали ассоциацию МС и его отдельных компонентов с выраженностью тяжелого пародонтита среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Результаты показали значительную связь МС со степенью пародонтита ( $RR = 2,77$ ,  $p = 0,03$ ). Отдельная многопараметрическая модель, включающая каждый компонент МС, показала незначительно повышенные показатели среди пациентов с большой окружностью талии ( $RR = 2,33$ ,  $p = 0,09$ ), а у пациентов с  $HbA1c \geq 7\%$  ( $RR = 1,73$ ,  $p = 0,06$ ). Многовариантные модели глубины ПК показали незначительно повышенные показатели среди пациентов с метаболическим синдромом ( $RR = 2,18$ ,  $p = 0,06$ ). Метаболический синдром связан с тяжестью хронического пародонтита в исследуемой выборке [197].

Недавнее исследование Jaramillo A. et al. (2017) в очередной раз подтвердило положительную связь между ХП и МС. Авторы приводят данные о том, что МС чаще выявлялся в группе пациентов с ХП – 6,3%, по сравнению со здоровым контролем – 3,2% [127].

Подводя итог, стоит отметить, что данные литературы и нашего собственного обследования пациентов с пародонтитом свидетельствуют о взаимосвязи воспалительных заболеваний тканей пародонта с соматическими заболеваниями. Особенно ярко это выражено у пациентов с избыточной массой тела и ожирением ( $ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$ ).

В работе выявлена корреляционная взаимосвязь между степенью тяжести пародонтита и ИМТ. Таким образом, ожирение является фактором, усугубляющим течение воспалительных заболеваний тканей пародонта. У пациентов с ожирением выраженность воспалительных изменений тканей пародонта находится в прямо пропорциональной зависимости от ИМТ, что подтверждается наличием статистически достоверного по третьему порогу вероятности безошибочности прогноза коэффициентом корреляции  $-r_{ИМТ-ХП} = 0,51$  ( $p < 0,001$ ).

ФНО- $\alpha$  играет ключевую роль в патогенезе заболеваний пародонта. Если липополисахариды бактерий проникают в ткани пародонта, то при

участии лимфоцитов с кластером дифференцировки CD14 макрофаги через специфические для распознавания рецепторы активируют ряд врожденных и адаптивных механизмов защиты (рис. 26). Чрезмерный иммунный ответ является причиной хронического воспаления и развития деструктивных процессов в пародонте. Простагландин E2, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  являются ключевыми воспалительными медиаторами, способствующими посредством

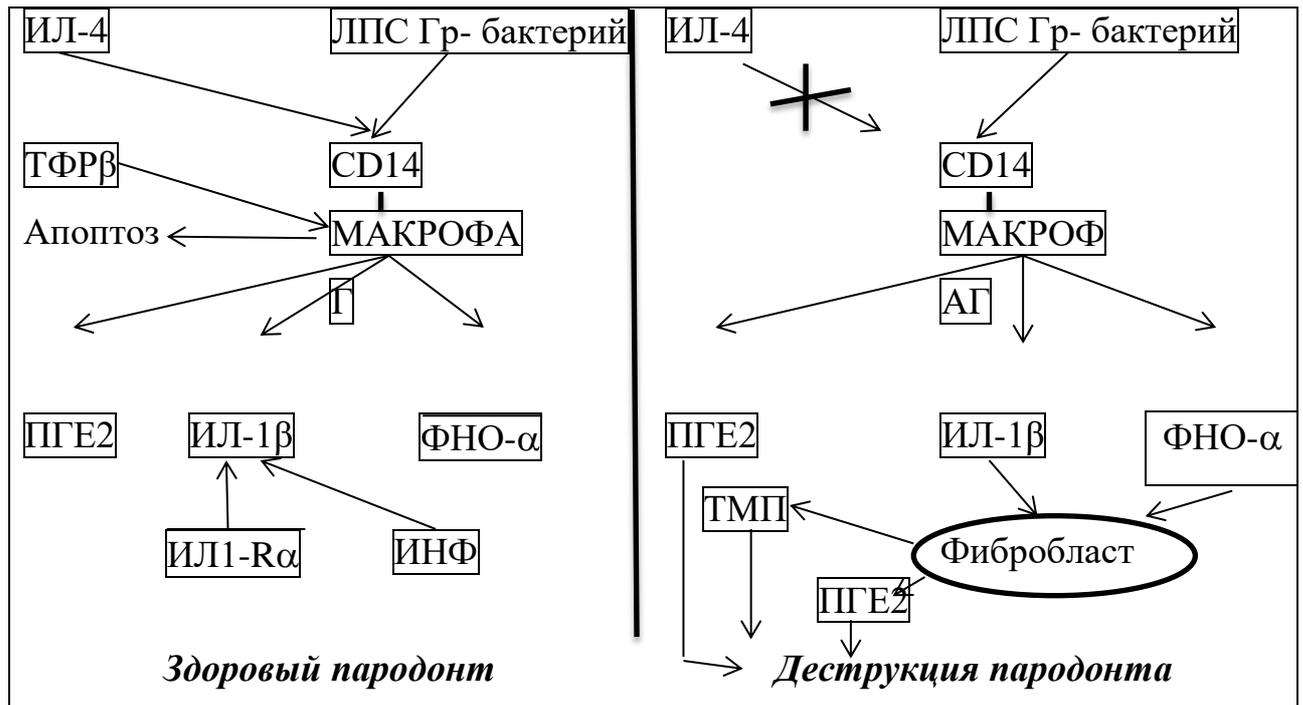


Рисунок 26 - Патогенетическая значимость цитокинов для развития деструкции пародонта

индукции тканевых металлопротеиназ, активации остеокластической резорбции деструкции пародонта. Ряд неиммунных клеток пародонта (эпителиальные клетки, фибробласты) могут распознавать и реагировать на действие воспалительных медиаторов ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ . Тканевые металлопротеиназы, вырабатываясь нейтрофилами, макрофагами, фибробластами, остеокластами, способствуя протеолизу коллагена, желатина, эластина, разрушают в большей мере соединительнотканые элементы опорных структур зуба. К семейству ФНО- $\alpha$  относится остеотропные медиаторы - лиганды рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B (RANKL), сами рецепторы RANKL,

которые синтезируются остеокластами и способствует остеорезорбции [185]. Связывание RANK-лиганда с RANK-рецептором сопровождается слиянием нескольких клеток-предшественников в один зрелый многоядерный остеокласт, который начинает разрушать костную ткань [1] (рис. 27).

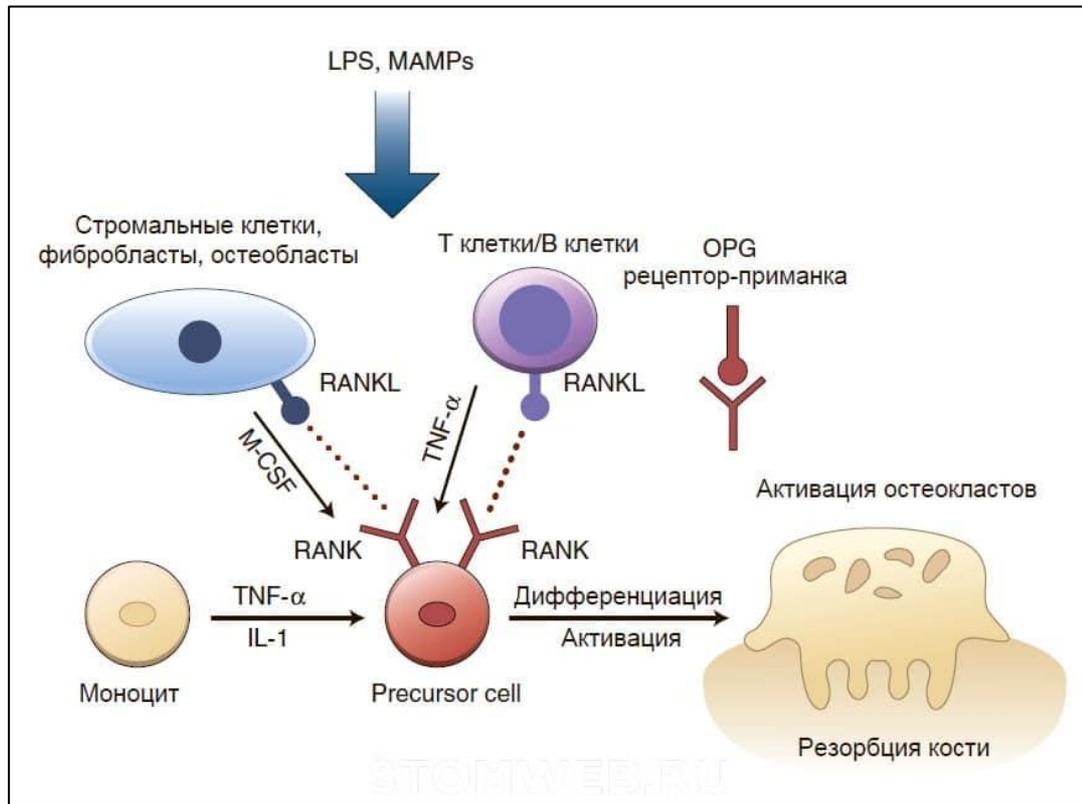


Рисунок 27 - Интеграция провоспалительных и остеотропных медиаторов при резорбции кости

В нашей работе установлено, что повышение цитокина ФНО-α в содержимом ПК в большей мере происходит у женщин с возрастом. Данное обстоятельство может быть причиной дополнительного риска развития тяжелой степени ХГП.

В связи с этим, нами была разработана дополнительная модель, корректирующая сведения о риске неблагоприятного течения заболевания по цитокиновому профилю содержимого ПК.

Итак, в работе было доказано, что возраст, пол, метаболический синдром более точно определяют риск развития тяжелой степени ХГП при учете сразу трех предикторов. Добавочную уточняющую роль для оценки

риска развития тяжелой степени ХГП имела величина концентрации ФНО- $\alpha$  в содержимом ПК. Разработанная двухэтапная оценка риска развития тяжелой степени ХГП позволила предложить стоматологам инструмент для выделения когорты пациентов с неблагоприятным прогнозом заболевания с учетом одновременно гендерных, возрастных, метаболических и местных иммунологических факторов.

В заключение необходимо отметить, что компоненты, определяющие развитие и течение ХГП, объединяют организменный, генетический/эпигенетический уровень, биологический фенотип, что по совокупности формирует индивидуальный клинический фенотип ХГП у больного (рис. 28).



Рисунок 28 - Модель факторов риска, определяющих развитие и течение ХГП

Самым внешним уровнем модели, выступает организменный, который представлен характеристиками поддесневой биопленки и такими факторами

риска как курение, нарушения углеводного и липидного обмена. Факторы генетического/эпигенетического уровня являются немодифицируемыми. К ним относят возраст, пол, генетические и эпигенетические изменения. От характеристик данного уровня складывается специфика иммунновоспалительного ответа (клеточные и молекулярные механизмы, продукция медиаторов воспаления), определяющего клинические проявления заболевания.

Нами была разработана модель, объединяющая ряд факторов организменного, генетического/эпигенетического уровня и биологического фенотипа, позволяющая определить, насколько высок риск неблагоприятного развития ХГП у пациента. В результате изучения прогностической значимости различных факторов было установлено, что мужской пол в возрастном диапазоне 55-65 лет, наличие метаболического синдрома и 3 степени ожирения, выраженное повышение ФНО- $\alpha$  в содержимом пародонтального кармана имели высокий относительный риск для развития тяжелой степени ХГП. Однако, сочетание факторов у каждого пациента различно. В связи с этим, разработанная многофакторная двухэтапная система оценки риска неблагоприятного развития ХГП направлена на систематизацию предрасполагающих факторов по каждому больному.

## ВЫВОДЫ

1. Выраженность воспалительно-деструктивных изменений тканей пародонта находится в прямой зависимости от ИМТ ( $r_{\text{ИМТ-ХГП}} = 0,51$ ,  $p < 0,001$ ) и возраста ( $r = 0,21$   $p = 0,009$ ). У пациентов мужского пола по сравнению с женским кровоточивость десны (индекс Mühlemann-Cowell  $2,38 \pm 0,06$  против  $2,19 \pm 0,11$ ), глубина ПК ( $4,99 \pm 0,25$  мм против  $4,23 \pm 0,15$  мм), подвижность зубов (индекс Miller-Fleszar  $2,08 \pm 0,12$  против  $1,75 \pm 0,11$ ) имеют большую выраженность.

2. У пациентов с ХГП на фоне МС выявлены превышение объема общей фракции воды в организме и массы внеклеточной жидкости, что способствует отекам и застойным явлениям, а также инсулинорезистентность, гиперхолестеринемия без формирования различий по полу.

3. У пациентов с ХГП на фоне МС в содержимом ПК уровень цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  многократно повышен. Со степенью тяжести ХГП сочетанное повышение концентрации в содержимом ПК выявляется только для ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6. Для величин ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 в содержимом ПК имеется четкая гендерная зависимость: при всех степенях тяжести и во всех возрастных группах у женщин отмечаются более высокие уровни концентрации по сравнению с мужчинами. С возрастом пациентов в содержимом ПК повышается только уровень ФНО- $\alpha$ .

4. Возраст старше 55 лет ( $p=0,029$ ), метаболический синдром ( $p<0,0001$ ) и ожирение 3 степени ( $p<0,0001$ ) являются самостоятельными факторами риска развития тяжелой степени ХГП. Пол ( $p=0,59$ ) как предиктор тяжелой степени ХГП не имеет самостоятельного значения и требует одновременного учета возраста ( $p=0,043$  при совместном учете двух факторов). Наиболее высокая значимость для развития тяжелой степени поражения пародонта отмечена для ожирения ( $F=59,73$ ,  $p<0,001$ ), второй по значимости выступает фактор возраста ( $F=4,06$ ,  $p<0,018$ ). Сочетание факторов возраста старше 55 лет и ожирения 3 степени усиливает риск тяжелой степени ХГП ( $F=18,5$ ,  $p<0,001$ ) в отличие от их отдельного влияния.

5. Разработана двухэтапная система оценки риска неблагоприятного развития ХГП на фоне МС с учетом пола, возраста, степени ожирения по ИМТ, позволяющая с диагностической чувствительностью 88,5% и специфичностью 91,2%, а также с учетом концентрации ФНО- $\alpha$  в содержимом ПК, выделить пациентов с потенциально тяжелым деструктивным поражением пародонта. Согласно разработанной модели при

наличии мужского пола, с повышением возраста, ожирения, концентрации ФНО- $\alpha$  в содержимом ПК вероятность неблагоприятного пути развития ХГП повышается.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки риска развития тяжелой степени ХГП рекомендуется учитывать пол, возраст пациента и оценивать его метаболический статус по ИМТ.

2. Для расчета риска развития тяжелой степени поражения пародонта при ХГП необходимо использовать модель логистической регрессии:

$$K = \frac{\exp(z)}{1 + \exp(z)}, \text{ где}$$

**K** – прогностический коэффициент

**z** – коэффициент линейной регрессии, рассчитываемый по формуле:

$$z = (-6,5 + 0,59 \cdot X1 + 0,75 \cdot X2 + 2,5 \cdot X3)$$

**X1** – пол: 1 – мужской и 0 – женский

**X2** – возраст: 1 – 35-44 года, 2 – 45-54 лет и 3 – 55-65 лет

**X3** – ожирение: 0 – избыточная масса тела (ИМТ=25,0 – 29,9 кг/м<sup>2</sup>), 1 – ожирение легкой степени (ИМТ= 30,0 – 34,9 кг/м<sup>2</sup>), 2 – ожирение средней степени (ИМТ= 35,0 – 39,9 кг/м<sup>2</sup>), 3 – ожирение тяжелой степени (ИМТ=40,0 и более кг/м<sup>2</sup>).

Если  $K \geq 0,46$ , то риск ХГП тяжелой степени высокий, а при  $K < 0,46$  – низкий.

3. При заключении о низком риске утяжеления ХГП по гендерным, возрастным и метаболическим факторам необходимо оценить добавочный риск **W** в зависимости от уровня ФНО- $\alpha$  в содержимом пародонтального кармана по разработанной формуле:

$$W = -3,2 + 1,2 \cdot \log_{10}(Y),$$

где  $W$  – добавочный риск развития тяжелой степени ХГП в зависимости от цитокинового профилясодержимого ПК.

$Y$  – концентрация ФНО- $\alpha$  в содержимом ПК в пг/мл.

4. При заключении о высоком риске утяжеления ХГП, пациенту рекомендуется наблюдение у врача общего профиля 1 раз в 6 месяцев для коррекции метаболического синдрома, а также клинические осмотры у врача-стоматолога с периодичностью 1 раз в 3 месяца, для коррекции пародонтологического статуса и своевременного отслеживания динамики заболевания.

При заключении о низком риске утяжеления ХГП, пациенту необходимо проходить плановые осмотры у врача-стоматолога 1 раз в 6 месяцев.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертония  
АД – артериальное давление  
АКМ – активная клеточная масса  
АО – абдоминальное ожирение  
АОС – антиоксидантная система  
БИА – биоимпедансный анализ  
ВЗП – воспалительные заболевания пародонта  
ВКЖ – внеклеточная жидкость организма  
ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов  
ВО – висцеральное ожирение  
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ГИ – гиперинсулинемия  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ЖК – желчные кислоты  
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт  
ЖМТ – жировая масса тела  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИГ – индекс гигиены  
ИК – индекс кровотоковости  
ИЛ (IL) – интерлейкин  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИМТ – индекс массы тела  
ИР – инсулинорезистентность  
ИТБ – индекс отношения объема талии и объема бедер  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
МКБ – международная классификация болезней  
МС – метаболический синдром  
НЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе  
ОБ – окружность бедер  
ОВО – общая вода организма  
ОО – основной обмен  
ОПГ – ортопантомография  
ОТ – окружность талии  
ОХС – общий холестерин  
САД – систолическое артериальное давление  
СД – сахарный диабет  
СЖК – свободные жирные кислоты  
СММ – скелетно-мышечная масса тела  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ССК – сердечно-сосудистый континуум

ССО – сердечно–сосудистые осложнения

ССС – сердечно–сосудистая система

ТГ – триглицериды

ТМ – тощая (безжировая) масса

УОО – удельный основной обмен

ФНО– $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$

ФУ – фазовый угол

ХГП – хронический генерализованный пародонтит

BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) – простое средство поиска локальных соответствий

CGH (comparative genomic hybridization) – сравнительная геномная гибридизация

НОМА-IR (НОmeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – индекс инсулинорезистентности НОМА

SNPs (single nucleotide polymorphisms) - однонуклеотидный полиморфизм

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аганов Д.С., Тыренко В.В., Цыган Е.Н., Топорков М.М., Бологов С.Г. Роль цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG в регуляции минерального обмена костной ткани // Гены и клетки.- 2014.-N 4.-С.50-52.
2. Барер Г., Григорян С., Постнова Н. Роль интерферона и других цитокинов в возникновении и развитии заболеваний пародонта. // Cathedra. – 2006. – Т.5, №3. – С.54-60.
3. Блашкова С.Л., Галявич А.С., Василевская Е.М. Распространённость и структура заболеваний пародонта у пациентов с ишемической болезнью сердца на этапе подготовки к аортокоронарному шунтированию. Казанский медицинский журнал. 2015. Т. 96. № 2. С. 170-174
4. Григорович Э.Ш. Определение взаимосвязи между индивидуальными полиморфными аллелями и гаплотипами генов цитокинов IL-1β и антагониста его рецептора (IL-1RN) для прогноза характера течения хронического воспаления пародонта. // Урал. мед. журнал. - 2010. - №1. - С.34-38.
5. Грудянов А.И., Зорина О.А., Кулаков А.А., Борискина О.А., Ребриков Д.В. Количественная оценка микробиоценозов полости рта при заболеваниях пародонта Пародонтология Т.16 №2 2011 С. 18-21
6. Зайцева Е.М. Клинико-микробиологические параллели и цитокиновый профиль у больных пародонтитом на фоне комплексного лечения с использованием линимент циклоферона: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2007. – 24 с.
7. Зорина О.А, Донников А.Е, Кулаков А.А., Борискина О.А, Ребриков Д.В. Взаимосвязь полиморфизма генов коллагенов COL1A1, COL2A1 и COL3A1 с развитием хронического генерализованного пародонтита у россиян. Уральский медицинский журнал Номер: 3 (81) Год: 2011 Страницы: 5-8;

8. Зорина О.А. Взаимосвязь качественного и количественного состава биоценозов ротовой полости и индивидуального генетического профиля на фоне воспалительных заболеваний пародонта диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / ФГУ "Центральный научно-исследовательский институт стоматологии". Москва, 2011
9. Зорина О.А., Аймадинова Н.К., Басова А.А., Шибаетова А.В., Ребриков Д.В. Гендерные различия в микробиоме пародонтального кармана у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. Стоматология. 2016. Т. 95. № 3. С. 10-16
10. Зорина О.А., Беркутова И.С., Антидзе М.К., Рехвиашвили Б.А. Повышение эффективности лечения хронического и агрессивного пародонтита Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2012. Т. 14. № 2. С. 13-14
11. Зорина О.А., Борискина О.А., Аймадинова Н.К., Ребриков Д.В. Цитокины и их роль в развитии агрессивного пародонтита. Фарматека. 2013. № S4. С. 39-43.;
12. Зорина О.А., Петрухина Н.Б., Беркутова И.С., Борискина О.А., Картышева Е.В. Особенности комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита у пациентов с метаболическим синдромом// **Учебное пособие, 2017**, Москва
13. Зорина О.А., Петрухина Н.Б., Картышева Е.В., Салтовец М.В. Эффективность комплексного лечения с применением симбиотиков и антиоксиданта у пациентов с заболеваниями пародонта и метаболическим синдромом // Вопросы питания, Т.86, №1, 2017, с. 85-91
14. Зорина О.А., Рабинович И.М., Петрухина Н.Б., Кудрявцева Е.В..Сравнительные результаты антропометрии и биоимпедансного исследования у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом // Стоматология, Т.95, №6-2, 2016, с.91-92

15. Казанцев А.В., Суетенков Д.Е. Гендерные особенности агрегационных свойств тромбоцитов у больных с хроническим генерализованным пародонтитом. Пародонтология том: 19 номер: 1 год: 2014 страницы: 7-12
16. Ключникова М.О., Ключникова О.Н., Большедворская Н.Е. К вопросу об этиологии хронического генерализованного пародонтита // Итоги и перспективы научных исследований; Научно-издательский центр Априори. Краснодар, 2014
17. Кулаков А.А., Зорина О.А., Борискина О.А. Генетические факторы в развитии заболеваний пародонта Российский стоматологический журнал номер: 1 год: 2011 страницы: 48-52
18. Лобанова М.В. Метаболический синдром или синдром "Х". Медицинский журнал. 2008. № 2 (24). С. 105-109.
19. Мартиросов Э.Г. Применение антропологических методов в спорте, спортивной медицине и фитнесе. / Э.Г. Мартиросов, Д.В. Николаев, С.Г. Руднев – М.: Физическая культура, 2010. – 120 с.
20. Николаев Д.В. Биоимпедансный анализ состав тела человека. / Д.В. Николаев, А.В. Смирнов, И.Г. Бобринская, С.Г. Руднев – М.: Наука, 2009. – 69 с.
21. Панченков Д.Н. Биоимпедансный анализ в медицине. / Д.Н. Панченков, С.Д. Леонов, А.В. Родин // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – №2. – С.80– 86.
22. Петрухина Н.Б., Зорина О.А., Серебрякова Л.Е., Кудрявцева Е.В. Динамика показателей углеводно-липидного обмена и микробиоценоза пищеварительного тракта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне комплексной терапии метаболического синдрома// Российский стоматологический журнал, Т.19, №5, 2015, с. 18-22
23. Петрухина Н.Б., Зорина О.А., Ших Е.В., Картышева Е.В. Характеристика микробиоценозов поддесневой биопленки и

- содержимого кишечника при хроническом генерализованном пародонтите у пациентов с метаболическим синдромом // Стоматология, Т.96, №4, 2017, с. 11-20
24. Петрухина Н.Б., Зорина О.А., Ших Е.В., Картышева Е.В., Кудрявцев А.В. Изменение провоспалительных цитокинов у пациентов с хроническим пародонтитом на фоне метаболического синдрома в зависимости от пола и возраста // Стоматология, №6, 2018, с. 38-45
25. Петрухина Н.Б., Рабинович И.М., Зорина О.А. Нарушение микробиоценоза рта у пациентов с метаболическим синдромом (часть1) Институт стоматологии. 2014. № 1 (62). С. 54-57
26. Петрухина Н.Б., Рабинович И.М., Зорина О.А. Нарушение микробиоценоза рта у пациентов с метаболическим синдромом (Часть 2) Институт стоматологии. 2014. № 2 (63). С. 76-77
27. Петрухина Н.Б., Ших Е.В., Зорина О.А., Картышева Е.В. Медикаментозная терапия хронического генерализованного пародонтита у пациентов с метаболическим синдромом// Стоматология, №6, Выпуск 2, 2018, с. 45-46
28. Рехвиашвили Б.А. Оценка качественного и количественного состава микробиоценоза пародонтального кармана у пациентов с агрессивным пародонтитом диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова». Москва, 2013
29. Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н., Ерина А.М., Шавшин Д.А., Могучая Е.В., Колесова Е.П., Бояринова М.А., Морошкина Н.В., Яковлева О.И., Солнцев В.Н., Конради А.О., Шляхто Е.В. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. Российский кардиологический журнал. 2012;(2):55-62.
30. Сафонова А.В., Петрин А.Н., Арутюнов С.Д., Царев В.Н., Акуленко Л.В., Зорина О.А., Ребриков Д.В., Рубанович А.В., Боринская С.А., Янковский Н.К. Ассоциация аллелей генов цитокинов со степенью

- тяжести воспалительных заболеваний пародонта у человека. *Acta Naturae* (русскоязычная версия). 2011. Т. 3. № 1 (8). С. 123-129.
31. Царев В.Н., Николаева Е.Н., Плахтий Л.А. и др. Применение новых молекулярно-биологических систем для диагностики и прогнозирования заболеваний пародонтита. // Пособ. для врачей. – М., 2005. – 24 с.
  32. Цепов Л.М. Заболевания пародонта: взгляд на проблему. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 192 с. Грудянов А.И. Заболевания пародонта. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 328с.
  33. Цепов Л.М., Михеева Е.А., Голева Н.А., Нестерова М.М. Хронический генерализованный пародонтит: ремарки к современным представлениям *Пародонтология*. 2010. Т. 15. № 1. С. 3-7
  34. Чаплин А.В., Ребриков Д.В., Болдырева М.Н. Микробиом человека. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2017. № 2. С. 5-13.
  35. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В., Отт А.В. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы *Российский кардиологический журнал* Номер: 3 (107) Год: 2014 Страницы: 63-71
  36. Шавшин Д.А., Ротарь О.П., Солнцев В.Н., Конради А.О., Карпенко М.А. Распространенность метаболического синдрома в выборке жителей Калининграда. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(6):630-638
  37. Шилов А.М., Марьяновский А.А., Петрухина Н.Б. Метаболически ассоциированные заболевания: современный взгляд на проблему и новые возможности в терапии // *Технологии живых систем*. 2014. Т. 11. № 1. С. 25-29.
  38. Широков В.Ю., Иванов А.Н., Данилов А.С. Половые различия изменений функций эндотелия сосудистой стенки в динамике лечения хронического генерализованного пародонтита с использованием

миллиметровых волн Фундаментальные исследования Номер: 9-4 Год: 2013 Страницы: 756-759

39. Янушевич О.О. Стоматологическая заболеваемость населения России. — М.: МГМСУ, 2009. — 228 с.
40. Acharya A, Bhavsar N, Jadav B, Parikh H Cardioprotective effect of periodontal therapy in metabolic syndrome: a pilot study in Indian subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010 Aug; 8(4):335-41.
41. Agerbaek M.R., Lang N.P., Persson G.R. Microbiological composition associated with interleukin-1 gene polymorphism in subjects undergoing supportive periodontal therapy. // *J. Periodontol.* - 2006. - Vol.77, №8. - P.1397-1402.
42. Albandar JM, Rams TE.. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontol 2000*. 2002;29:7-10.;
43. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome — a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-80.
44. Albrink MJ, Meigs JW *Ann N Y* The relationship between serum triglycerides and skinfold thickness in obese subjects. *Acad Sci*. 1965 Oct 8; 131(1):673-83.
45. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM. NCEP — defined metabolic syndrome, diabetes mellitus, and prevalens of coronary heart disease among NHANES 111 participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003;52:1210–4.
46. Allen EM, Matthews JB, O' Halloran DJ, Griffiths HR, Chapple IL Oxidative and inflammatory status in Type 2 diabetes patients with periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2011 Oct; 38(10):894-901.
47. Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke TE, Vita J. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1245–1249.

48. Andriankaja OM, Sreenivasa S, Dunford R, DeNardin E. Association between metabolic syndrome and periodontal disease. *Aust Dent J*. 2010 Sep;55(3):252-9;
49. Andrukhov O, Ulm C, Reischl H, Nguyen PQ, Matejka M, Rausch-Fan X. Serum cytokine levels in periodontitis patients in relation to the bacterial load. *J Periodontol*. 2011 Jun; 82(6):885-92
50. Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N, Oikawa S, Mabuchi H, Teramoto T, Sasaki J, Nakaya N, Itakura H, Ishikawa Y, Ouchi Y, Horibe H, Shirahashi N, Kita T. Prevalence of metabolic syndrome in the general Japanese population in 2000. *J Atheroscler Thromb*. 2006 Aug;13(4):202-8
51. Arimatsu K, et al. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Sci. Rep*. 2014; 4:4828. [PubMed: 24797416]]
52. Armitage G. Classifying periodontal diseases—a longstanding dilemma. *Periodontol 2000*. 2002;30:9–23
53. Arzu Beklen-Tanzer. Characterization of cytokines, matrix metalloproteinases and toll-like receptors in human periodontal tissue destruction. Academic dissertation, Helsinki 2010
54. Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S: Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Pract* 61:29–37, 2003
55. Baltch AL, Pressman HL, Schaffer C, Smith RP, Hammer MC, Shayegani M & Michelsen P (1988). Bacteremia in patients undergoing oral procedures. Study following parenteral antimicrobial prophylaxis as recommended by the American Heart Association, 1977. *Arch Intern Med* 148, 1084–1088.
56. Bartova J, Linhartova PB, Podzimek S, Janatova T, Svobodova K, Fassmann A, Duskova J, Belacek J, Holla LI. The effect of IL-4 gene polymorphisms on cytokine production in patients with chronic periodontitis and in healthy

- controls. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:185757. doi: 10.1155/2014/185757. Epub 2014 Oct 29.
57. Beck JD, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67: 1123–1137.
  58. Benguigui C, Bongard V, Ruidavets JB, Chamontin B, Sixou M, Ferrières J, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance, and periodontitis: A cross-sectional study in a middle-aged French population. *J Clin Periodontol.* 2010;37:601–8. [PubMed]
  59. Birkedal'Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. / *J Periodontol.* — 1993. — 64 (suppl 5):474'484
  60. Brett P.M., Zygogianni P., Griffiths G.S., Tomaz M., Parkar M., D'Aiuto F., Tonetti M. Functional gene polymorphisms in aggressive and chronic periodontitis. // *J. Dent. Res.* - 2005. - Vol.84, №12. - P.1149-1153
  61. Brookes A.J. The essence of SNP. *Gene* 1999. 234:177-186. Collins FS, Brooks LD, Chakravarti A. A DNA polymorphism discovery resource for research on human genetic variation. *Genome Res.* 1998 Dec;8(12):1229-31.
  62. Burt B. Position paper: epidemiology of periodontal diseases. *J Periodontol.* 2005;76:1406–1419. [PubMed].
  63. Carrion J, et al. Microbial carriage state of peripheral blood dendritic cells (DCs) in chronic periodontitis influences DC differentiation, atherogenic potential. *J. Immunol.* 2012; 189:3178–3187. [PubMed: 22891282]
  64. Carroll GC, Sebor RJ Dental flossing and its relationship to transient bacteremia. *J Periodontol.* 1980 Dec;51(12):691-2.
  65. Casanova L, Hughes FJ, Preshaw PM Diabetes and periodontal disease: a two-way relationship. *Br Dent J.* 2014 Oct;217(8):433-7. doi: 10.1038/sj.bdj.2014.907.
  66. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2014 Feb;64(1):57-80. doi: 10.1111/prd.12002.

67. Chaudhari AU, Byakod GN, Waghmare PF, Karhadkar VM Correlation of levels of interleukin-1 $\beta$  in gingival crevicular fluid to the clinical parameters of chronic periodontitis. *J Contemp Dent Pract.* 2011 Jan 1;12(1):52-9.
68. Chen LP, Hsu SP, Peng YS, Chiang CK, Hung KY. Periodontal disease is associated with metabolic syndrome in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:4068–73. [PubMed]
69. Chen YW, Umeda M, Nagasawa T, Takeuchi Y, Huang Y, Inoue Y, Iwai T, Izumi Y, Ishikawa I Periodontitis may increase the risk of peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008 Feb; 35(2):153-8
70. Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am. Heart J.* 1999; 138:S534–536. [PubMed: 10539867]
71. Chrysanthakopoulos NA, Chrysanthakopoulos PA. Association between indices of clinically-defined periodontitis and self-reported history of systemic medical conditions. *J Investig Clin Dent.* 2016;7(1):27–36.
72. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, Wang S, Fortier M, Greenberg AS, Obin MS Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res.* 2005 Nov; 46(11):2347-55
73. Cochran DL Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol.* 2008 Aug; 79(8 Suppl):1569-76.
74. D’Aiuto F, Sabbah W, Netuveli G, Donos N, Hingorani AD, Deanfield J, et al. Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3989–94. [PubMed];
75. Denis F. Kinane Hideki Shiba Thomas C. Hart The genetic basis of periodontitis *Periodontol* 2000 2005;39:91–117
76. Deo V., Bhongade M. Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response // *Dent Today.* – 2010. – Vol. 29, № 9. – P.60-62

77. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993; 306: 688–691.
78. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T et al. Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque. The oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *Stroke* 2003; 34: 2120–2125.
79. Desvarieux M, et al. Changes in clinical and microbiological periodontal profiles relate to progression of carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology study. *J. Am. Heart Assoc.* 2013; 2:e000254. [PubMed: 24166489]].
80. Dietrich T, Sharma P, Walter C, Weston P, Beck J. The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol.* 2013; 84(4 Suppl):S70–S84.
81. Ding C, Ji X, Chen X, Xu Y, Zhong L. TNF- $\alpha$  gene promoter polymorphisms contribute to periodontitis susceptibility: evidence from 46 studies. *J Clin Periodontol.* 2014 Aug;41(8):748-59. doi: 10.1111/jcpe.12279. Epub 2014 Jul 2.
82. Donati M., Berglundh T., Hytonen A.M., Hahn-Zoric M., Hanson L.-A., Padyukov L. Association of the -159 CD14 gene polymorphism and lack of association of the -308 TNFA and Q551R IL-4RA polymorphisms with severe chronic periodontitis in Swedish Caucasians. // *J. Clin. Periodontol.* - 2005. - Vol.32. - P.474-479.
83. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005 Apr 16-22; 365(9468):1415-28.
84. Eder K, Baffy N, Falus A, Fulop AK The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflamm Res.* 2009 Nov; 58(11):727-36

85. Endo A., Watanabe T., Ogata N., et al. Comparative genome analysis and identification of competitive and cooperative interactions in a polymicrobial disease. *ISME Journal*. 2015;9(3):629–642. doi: 10.1038/ismej.2014.155
86. Ertugrul A., Sahin H., Dikilitas A. et al. Comparison of CCL28, interleukin-8, interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor-alpha in subjects with gingivitis, chronic periodontitis and generalized aggressive periodontitis // *J.Periodontal Res.* – 2013. – Vol.48, №1. – P. 44-51.
87. Farina R, Tomasi C, Trombelli L. The bleeding site: a multi-level analysis of associated factors. *J Clin Periodontol*. 2013;40:735–742.
88. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev*. 2003 Jun;24(3):278-301
89. Fiorellini JP.; Ishikawa SO.; Kim DM. Gingival inflammation. In: Carranza, FA., editor. *Clinical periodontology*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 355-361
90. Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 287:356–359, 2002
91. Friedewald VE, et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol*. 2009; 104:59–68. [PubMed: 19576322]
92. Furuta M, Shimazaki Y, Takeshita T, Shibata Y, Akifusa S, Eshima N, Kiyohara Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Mukai N, Nagata M, Yamashita Y Gender differences in the association between metabolic syndrome and periodontal disease: the Hisayama Study. *J Clin Periodontol*. 2013 Aug;40(8):743-52. doi: 10.1111/jcpe.12119
93. Garg MK, Dutta MK, Mahalle N Adipokines (adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1) in metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Jan; 16(1):116-23.

94. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol.* 2005 Nov; 76(11 Suppl):2075-84.
95. Genco RJ, Van Dyke TE. Prevention: Reducing the risk of CVD in patients with periodontitis. *Nature Rev. Cardiol.* 2010; 7:479–480. [PubMed: 20725103],
96. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol.* 1996;67:1041–1049. [PubMed]
97. Gibson FC 3rd, et al. Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation.* 2004; 109:2801–2806. [PubMed: 15123526]
98. Gomes-Filho IS, Freitas Coelho JM, da Cruz SS, Passos JS, Teixeira de Freitas CO, Aragão Farias NS, Amorim da Silva R, Silva Pereira MN, Lima TL, Barreto ML Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. *J Periodontol.* 2011 Jul; 82(7):969-78.
99. Gonzales J.R., Kobayashi T., Michel J., Mann M., Yoshie H., Meyle J. Interleukin-4 gene polymorphisms in Japanese and Caucasian patients with aggressive periodontitis. // *J. Clin. Periodontol.* – 2004. - Vol.31. - P.384-389.
100. Gonzales J.R., Mann M., Stelzig J., Bodeker R., Meyle J. Single-nucleotide polymorphisms in the IL-4 and IL-13 promoter region in aggressive periodontitis. // *J. Clin. Periodontol.* – 2007. - Vol.34. - P.473-479.
101. Grau A, Buggle F, Ziegler C et al. Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Stroke* 1997; 28: 1724–1729.
102. Graves D., Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction // *J. Periodontol.* – 2003. – Vol.74, № 3. – P.391-401.
103. Graves DT, Liu R, Alikhani M, Al-Mashat H, Trackman PC Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis—impact on periodontal pathology. *J Dent Res.* 2006 Jan; 85(1):15-21.

104. Gregor MF, Hotamisligil GS Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol.* 2011; vol 29:415-45
105. Grover V, Jain A, Kapoor A, Malhotra R, Chahal GS. The Gender Bender effect in Periodontal Immune Response. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2016;16(1):12-20
106. Gupta A, Gupta R, Sarna M, Rastogi S, Gupta VP, Kothari K: Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and insulin resistance syndrome in an urban Indian population. *Diabetes Res Clin Pract* 61:69–76, 2003
107. Gurav AN The association of periodontitis and metabolic syndrome. *Dent Res J (Isfahan).* 2014 Jan;11(1):1-10
108. Gürkan A, Emingil G, Saygan BH, Cinarcik S, Atilla G, Köse T, Berdeli A Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2007 Jul; 78(7):1256-63.
109. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA.* 1990 Jun 6; 263(21):2893-8
110. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015 Jan;15(1):30-44. doi: 10.1038/nri3785.
111. Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 Sep; 37(3):753-68
112. Han DH, Lim S, Paek D, Kim HD. Periodontitis could be related factors on metabolic syndrome among Koreans: A case-control study. *J Clin Periodontol.* 2012;39:30–7. [PubMed]]
113. Han DH, Lim SY, Sun BC, Paek D, Kim HD. The association of metabolic syndrome with periodontal disease is confounded by age and smoking in a Korean population: The Shiwha-Banwol Environmental Health Study. *J Clin Periodontol.* 2010;37:609–16. [PubMed]],

114. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J. Periodontol.* 2000; 71:1554–1560. [PubMed: 11063387]
115. Hermann P, Gera I, Borbely J, Fejerdy P, Madlena M. Periodontal health of an adult population in Hungary: findings of a national survey. *J Clin Periodontol.* 2009;36:449–457. [PubMed],
116. Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Meigs JB Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor-alpha with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Aug; 93(8):3165-72
117. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995 May; 95(5):2409-15
118. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science.* 1996 Feb 2; 271(5249):665-8
119. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993 Jan 1; 259(5091):87-91,
120. Hotamisligil GS, Spiegelman BM Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes.* 1994 Nov; 43(11):1271-8.
121. [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases](http://www.who.int/cardiovascular_diseases)
122. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/ru/>
123. Hung H-C, Willet W, Merchant A, Rosner BA, Ascherio A, Joshipura KJ. Oral health and peripheral arterial disease. *Circulation* 2003; 107: 1152–1157.
124. Jacobs M, van Greevenbroek MM, van der Kallen CJ, Ferreira I, Blaak EE, Feskens EJ, Jansen EH, Schalkwijk CG, Stehouwer CD Low-grade inflammation can partly explain the association between the metabolic

- syndrome and either coronary artery disease or severity of peripheral arterial disease: the CODAM study. *Eur J Clin Invest.* 2009 Jun; 39(6):437-44.
125. Jain A, Batista EL Jr, Serhan C, Stahl GL, Van Dyke TE. Role for periodontitis in the progression of lipid deposition in an animal model. *Infect. Immun.* 2003; 71:6012–6018. [PubMed: 14500522]
126. Jansson L, Lavstedt S, Frithiof L, Theobald H. Relationship between oral health and mortality in cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 762–768.
127. Jaramillo A, Contreras A, Lafaurie GI, Duque A, Ardila CM, Duarte S, Osorio L. Association of metabolic syndrome and chronic periodontitis in Colombians. *Clin Oral Investig.* 2017 Jun;21(5):1537-1544
128. Juge-Aubry CE, Henrichot CE, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19 (4):547–66
129. Kamp DW, Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer: the role of the mitochondria. *Oncology (Williston Park).* 2011 Apr 30;25(5):400-10, 413
130. Kaur J A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014;2014:943162. doi: 10.1155/2014/943162. Epub 2014 Mar 11.
131. Kebschull M, Demmer RT, Papapanou PN. "Gum bug leave my heart alone": Epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. *J. Dent. Res.* 2010; 89:879–902. [PubMed: 20639510].
132. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest.* 1995;95:2111–2119.
133. Khader Y, Khassawneh B, Obeidat B, Hammad M, El-Salem K, Bawadi H, et al. Periodontal status of patients with metabolic syndrome compared to those without metabolic syndrome. *J Periodontol.* 2008;79:2048–53. [PubMed]
134. Kinane DF, Hart TC. Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14(6):430-49

135. Kishimoto T Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8 Suppl 2():S2.
136. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, Udagawa N, Takami M, Kotake S, Nakagawa N, Kinoshita M, Yamaguchi K, Shima N, Yasuda H, Morinaga T, Higashio K, Martin TJ, Suda T Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. *J Exp Med.* 2000 Jan 17; 191(2):275-86.
137. Kornman K.S., Crane A., Wang H.Y., di Giovine F.S., Newman M.G. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. // *J. Clin. Periodontol.* – 1997. - Vol.24. - P.72-77.
138. Kornman KS Interleukin 1 genetics, inflammatory mechanisms, and nutrigenetic opportunities to modulate diseases of aging. *Am J Clin Nutr.* 2006 Feb; 83(2):475S-483S
139. Kornman KS, di Giovine FS. Genetic variations in cytokine expression: a risk factor for severity of adult periodontitis. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):327-38.
140. Kozarov EV, Dorn BR, Shelburne CE, Dunn WA Jr, Progulsk-Fox A. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25:e17–e18. [PubMed: 15662025]
141. Kumar P.S. From focal sepsis to periodontal medicine: a century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease. *J Physiol.* 2017 Jan 15;595(2):465-476. doi: 10.1113/JP272427
142. Kuo LC, Polson AM, Kang T Associations between periodontal diseases and systemic diseases: a review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Public Health.* 2008 Apr; 122(4):417-33
143. Kushiya M, Shimazaki Y, Yamashita Y. Relationship between metabolic syndrome and periodontal disease in Japanese adults. *J Periodontol.* 2009;80:1610–5. [PubMed]

144. Kwon YE, Ha JE, Paik DI, Jin BH, Bae KH The relationship between periodontitis and metabolic syndrome among a Korean nationally representative sample of adults. *J Clin Periodontol*. 2011 Sep;38(9):781-6.].
145. Lalla E, Papapanou PN Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Jun 28;7(12):738-48. doi: 10.1038/nrendo.2011.106.
146. Lambert M, Van Hulst A, O'Loughlin J, Tremblay A, Barnett TA, Charron H, Drapeau V, Dubois J, Gray-Donald K, Henderson M, Lagacé G, Low NC, Mark S, Mathieu MÈ, Maximova K, McGrath JJ, Nicolau B, Pelletier C, Poirier P, Sabiston C, Paradis G Cohort profile: the Quebec adipose and lifestyle investigation in youth cohort. *Int J Epidemiol*. 2012 Dec; 41(6):1533-44.
147. Landskron G, De la Fuente M, Thuwajit P, Thuwajit C, Hermoso MA. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. *J Immunol Res*. 2014;2014:149185. doi: 10.1155/2014/149185. Epub 2014 May 13
148. Larsen JM The immune response to Prevotella bacteria in chronic inflammatory disease. *Immunology*. 2017 Aug;151(4):363-374. doi: 10.1111/imm.12760. Epub 2017 Jun 20.
149. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 May; 288(5):H2031-41]
150. Li P, He L, Sha YQ, Luan QX. Relationship of metabolic syndrome to chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2009;80:541–9. [PubMed]
151. Loo WT, Wang M, Jin LJ, Cheung MN, Li GR. Association of matrix metalloproteinase (MMP-1, MMP-3 and MMP-9) and cyclooxygenase-2 gene polymorphisms and their proteins with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol*. 2011 Oct;56(10):1081-90. doi: 10.1016/j.archoralbio.2011.03.011. Epub 2011 Apr 11.

152. Loos BG Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol.* 2005 Nov; 76(11 Suppl):2106-15.
153. López NJ, Quintero A, Casanova PA, Ibieta CI, Baelum V, López R Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2012 Mar; 83(3):267-78
154. Lundin M, Yucel-Lindberg T, Dahllöf G, Marcus C, Modéer T Correlation between TNFalpha in gingival crevicular fluid and body mass index in obese subjects. *Acta Odontol Scand.* 2004 Oct; 62(5):273-7
155. Maedler K, Dharmadhikari G, Schumann DM, Størling J. Interleukin-targeted therapy for metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Handb Exp Pharmacol.* 2011;(203):257-78. doi: 10.1007/978-3-642-17214-4\_11.
156. Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM. Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes.* 2003; (52):2160–7
157. Mercanoglu F, Oflaz H, Oz O et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic periodontitis and its improvement after initial periodontal therapy. *J Periodontol* 2004; 75: 1694–1700.
158. Mirhafez SR, Pasdar A, Avan A, Esmaily H, Moezzi A, Mohebati M, Meshkat Z, Mehrad-Majd H, Eslami S, Rahimi HR, Ghazavi H, Ferns GA, Ghayour-Mobarhan M. Cytokine and growth factor profiling in patients with the metabolic syndrome. *Br J Nutr.* 2015 Jun 28;113(12):1911-9. doi: 10.1017/S0007114515001038. Epub 2015 May 20.
159. Moebus S, Stang A. The metabolic syndrome — a controversial diagnostic concept. *Herz.* 2007;32 (7):529–40
160. Morita T, Ogawa Y, Takada K, Nishinoue N, Sasaki Y, Motohashi M, et al. Association between periodontal disease and metabolic syndrome. *J Public Health Dent.* 2009;69:248–53. [PubMed];
161. Morita T, Yamazaki Y, Mita A, Takada K, Seto M, Nishinoue N, et al. A cohort study on the association between periodontal disease and the

- development of metabolic syndrome. *J Periodontol.* 2010;81:512–9. [PubMed].
162. Nakarai H, Yamashita A, Takagi M, Adachi M, Sugiyama M, Noda H, Katano M, Yamakawa R, Nakayama K, Takumiya H, Nakai Y, Taniguchi A, Nishimura F Periodontal disease and hypertriglyceridemia in Japanese subjects: potential association with enhanced lipolysis. *Metabolism.* 2011 Jun; 60(6):823-9.
163. Nesbitt MJ, Reynolds MA, Shiao H, Choe K, Simonsick EM, Ferrucci L. Association of periodontitis and metabolic syndrome in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Aging Clin Exp Res.* 2010;22:238–42. [PMC free article] [PubMed]
164. Nibali L, D'Aiuto F, Griffiths G, Patel K, Suvan J, Tonetti MS Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. *J Clin Periodontol.* 2007 Nov; 34(11):931-7
165. Nibali L, Fedele S, D'Aiuto F, Donos N Interleukin-6 in oral diseases: a review. *Oral Dis.* 2012 Apr; 18(3):236-43
166. Nikolopoulos GK, Dimou NL, Hamodrakas SJ, Bagos PG. Cytokine gene polymorphisms in periodontal disease: a meta-analysis of 53 studies including 4178 cases and 4590 controls. *J Clin Periodontol.* 2008 Sep;35(9):754-67. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01298.x. Epub 2008 Jul 31
167. Nishimura F, Soga Y, Iwamoto Y, Kudo C, Murayama Y Periodontal disease as part of the insulin resistance syndrome in diabetic patients. *J Int Acad Periodontol.* 2005 Jan; 7(1):16-20
168. Nitta, H.; Katagiri, S.; Nagasawa, T.; Izumi, Y.; Ishikawa, I.; Izumiyama, H.; Uchimura, I.; Kanazawa, M.; Chiba, H.; Matsuo, A.; et al. The number of microvascular complications is associated with an increased risk for severity of periodontitis in type 2 diabetic patients: Results of a multicenter hospital-based cross-sectional study. *J. Diabetes Investig.* 2017

169. Norderyd O, Hugoson A, Grusovin G. Risk of severe periodontal disease in a Swedish adult population. A longitudinal study. *J Clin Periodontol.* 1999;26:608–615.
170. Offenbacher S, et al. Results from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. *J. Periodontol.* 2009; 80:190–201. [PubMed:19186958]
171. Oh H, Hirano J, Takai H, Ogata Y. Effects of initial periodontal therapy on interleukin-1 $\beta$  level in gingival crevicular fluid and clinical periodontal parameters. *J Oral Sci.* 2015 Jun;57(2):67-71. doi: 10.2334/josnusd.57.67
172. Oh JY, Hong YS, Sung YA, Barrett-Connor E Prevalence and factor analysis of metabolic syndrome in an urban Korean population. *Diabetes Care.* 2004 Aug;27(8):2027-32.;
173. Page RC The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res.* 1991 May; 26(3 Pt 2):230-42
174. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med.* 2003;163(4):427-36.
175. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, Febbraio M, Saltin B Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil.* 2003; 24(2-3):113-9
176. Polak D., Wilensky A., Shapira L. et al. Mouse model of experimental periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis*/*Fusobacterium nucleatum* infection: bone loss and host response // *J. Clin. Periodontol.* – 2009. – Vol. 36, № 5. – P.406-410.
177. Pradeep AR, Roopa Y, Swati PP.. Interleukin-4, a T-helper 2 cell cytokine, is associated with the remission of periodontal disease. *J Periodontal Res.* 2008 Dec;43(6):712-6. doi: 10.1111/j.1600-0765.2007.01079.x. Epub 2008 Jun 25.

178. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, Taylor R. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2012 Jan;55(1):21-31. doi: 10.1007/s00125-011-2342-y. Epub 2011 Nov 6.
179. Pyörälä M, Miettinen H, Laakso M, Pyörälä K Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation*. 1998 Aug 4; 98(5):398-404].
180. Razzouk L, Muntner P. Ethnic, gender, and age-related differences in patients with the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2009 Apr;11(2):127-32.
181. Reyes L, Herrera D, Kozarov E, Roldan S, Progulske-Fox A. Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology. *J. Clin. Periodontol*. 2013; 40(Suppl 14):S30–50. [PubMed: 23627333]
182. Reynolds MA. Modifiable risk factors in periodontitis: at the intersection of aging and disease. *Periodontol 2000*. 2014 Feb;64(1):7-19. doi: 10.1111/prd.12047.
183. Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks? *Ann Intern Med* 1999; 130: 933–937
184. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004 Jul 27;110(4):380-5. Epub 2004 Jul 19. .;
185. Sagalovsky S., Schönert M. RANKL-RANK-OPG system and bone remodeling: a new approach on the treatment of osteoporosis. // *Clin. Exptl. Pathol*. -2011. -N2(10). –P.146-153.
186. Sahingur SE, Sharma A, Genco RJ, De Nardin E J Association of increased levels of fibrinogen and the -455G/A fibrinogen gene polymorphism with chronic periodontitis. *Periodontol*. 2003 Mar; 74(3):329-37.
187. Saito T, Shimazaki Y. Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2007;43:254-66.

188. Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler NG, Bergmann A, Struck J, Mosley TH Jr, Kullo IJ Plasma carboxy-terminal provasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jul; 94(7):2558-64.
189. Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect.* 2007 Oct;13 Suppl 4:3-10. Review.
190. Sfyroeras GS, Roussas N, Saleptsis VG, Argyriou C, Giannoukas AD. Association between periodontal disease and stroke. *J Vasc Surg.* 2012; 55(4):1178–1184
191. Shiau HJ, Reynolds MA. Sex differences in destructive periodontal disease: a systematic review. *J Periodontol.* 2010;81:1379–1389. [PubMed].
192. Shiau HJ, Reynolds MA. Sex differences in destructive periodontal disease: exploring the biologic basis. *J Periodontol.* 2010 Nov;81(11):1505-17. doi: 10.1902/jop.2010.100045. Epub 2010 Jul 1.
193. Shiau MY, Lu HF, Chang YH, Chiu YC, Shih YL Characterization of proteins regulated by interleukin-4 in 3T3-L1 adipocytes. *Springerplus.* 2015 Jun 4;4:242. doi: 10.1186/s40064-015-0980-0. eCollection 2015.
194. Shimada Y, Komatsu Y, Ikezawa-Suzuki I, Tai H, Sugita N, Yoshie H The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein. *J Periodontol.* 2010 Aug; 81(8):1118-23.
195. Shimazaki Y, Saito T, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M, Yamashita Y Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama Study. *J Dent Res.* 2007 Mar; 86(3):271-5.
196. Slocum C, et al. Distinct lipid A moieties contribute to pathogen-induced site-specific vascular inflammation. *PLoS Pathog.* 2014; 10:e1004215. [PubMed: 25010102]
197. Sora ND, Marlow NM, Bandyopadhyay D, Leite RS, Slate EH, Fernandes JK Metabolic syndrome and periodontitis in Gullah African Americans with type

- 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2013 Jun;40(6):599-606. doi: 10.1111/jcpe.12104. Epub 2013 Apr 5
198. Sorsa T, Tervahartiala T, Leppilahti J, Hernandez M, Gamonal J, Tuomainen AM, Lauhio A, Pussinen PJ, Mäntylä P Collagenase-2 (MMP-8) as a point-of-care biomarker in periodontitis and cardiovascular diseases. Therapeutic response to non-antimicrobial properties of tetracyclines. *Pharmacol Res.* 2011 Feb; 63(2):108-13
199. Sun WL, Chen LL, Zhang SZ, Wu YM, Ren YZ, Qin GM Inflammatory cytokines, adiponectin, insulin resistance and metabolic control after periodontal intervention in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Intern Med.* 2011; 50(15):1569-7
200. Susin C, Oppermann RV, Haugejorden O, Albandar JM. Tooth loss and associated risk indicators in an adult urban population from south Brazil. *Acta Odontol Scand.* 2005 Apr;63(2):85-93
201. Timonen P, Niskanen M, Suominen-Taipale L, Jula A, Knuuttila M, Ylöstalo P. Metabolic syndrome, periodontal infection, and dental caries. *J Dent Res.* 2010;89:1068–73. [PubMed];
202. Tonetti MS, D’Aiuto F, Nibali L et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007; 356: 911–920.
203. Tonetti MS. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials. *J. Clin.Periodontol.* 2009; 36(Suppl 10):15–19. [PubMed: 19432627]
204. Toyman U, Tüter G, Kurtiş B, Kıvrak E, Bozkurt Ş, Yücel AA, Serdar M. Evaluation of gingival crevicular fluid levels of tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 2, matrix metalloproteinase-3 and interleukin 1- $\beta$  in patients with different periodontal diseases. *J Periodontal Res.* 2015 Feb;50(1):44-51. doi: 10.1111/jre.12179. Epub 2014 Apr 2
205. Trayhurn P, Wood IS Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr.* 2004 Sep; 92(3):347-55.

206. Tremblay M, Gaudet D, Brisson D. Metabolic syndrome and oral markers of cardiometabolic risk. *J Can Dent Assoc.* 2011; 77-125
207. Tsimikas S, Willeit J, Knoflach M, Mayr M, Egger G, Notdurfter M, Witztum JL, Wiedermann CJ, Xu Q, Kiechl S Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, ferritin levels, metabolic syndrome, and 10-year cardiovascular and non-cardiovascular mortality: results from the Bruneck study. *Eur Heart J.* 2009 Jan; 30(1):107-15.
208. Vague J The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr.* 1956 Jan-Feb; 4(1):20-34
209. Valtonen VV. Role of infections in atherosclerosis. *Am Heart J* 1999; 138: S431–S433.
210. Velsko IM, et al. Active invasion of oral and aortic tissues by *Porphyromonas gingivalis* in mice causally links periodontitis and atherosclerosis. *PLoS One.* 2014; 9:e97811. [PubMed: 24836175]
211. Wade W.G. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol. Res.* 2013; 69(1):137-143.
212. Watanabe K, Cho YD Periodontal disease and metabolic syndrome: a qualitative critical review of their association. *Arch Oral Biol.* 2014 Aug;59(8):855-70. doi: 10.1016/j.archoralbio.2014.05.003. Epub 2014 May 14.
213. Weng H, Yan Y, Jin YH, Meng XY, Mo YY, Zeng XT Matrix metalloproteinase gene polymorphisms and periodontitis susceptibility: a meta-analysis involving 6,162 individuals. *Sci Rep.* 2016 Apr 20;6:24812. doi: 10.1038/srep24812
214. Whiteside Theresa L. Introduction to cytokines as targets for immunomodulation. In: House R. V., Descotes J., editors. *Methods in Pharmacology and Toxicology: Cytokines in Human Health: Immunotoxicology, Pathology and Therapeutic Applications.* 2007. pp. 1–12].

215. WHO. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December, 2008. – Geneva: WHO, 2011. – 47 p.
216. Widen C, Holmer H, Coleman M, et al. Systemic inflammatory impact of periodontitis on acute coronary syndrome. *J Clin Periodontol.* 2016;43:713–719.
217. Xydakis AM, Case CC, Jones PH, Hoogeveen RC, Liu MY, Smith EO, Nelson KW, Ballantyne CM Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun; 89(6):2697-703
218. Yin L., Li L., Pan Y. et al. IL-1 beta mRNA and TNF-alpha mRNA expression in gingival tissues of patients with adult periodontitis // *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* – 2001. – Vol. 19, № 5. – P.-318-321.
219. Yu KM, Inoue Y, Umeda M, Terasaki H, Chen ZY, Iwai The periodontal anaerobe *Porphyromonas gingivalis* induced platelet activation and increased aggregation in whole blood by rat model. *T Thromb Res.* 2011 May; 127(5):418-25.
220. Zelkha SA, Freilich RW, Amar S. Periodontal innate immune mechanisms relevant to atherosclerosis and obesity. *Periodontol.* 2000. 2010; 54:207–221. [PubMed: 20712641]
221. Zeng XT, Liu DY, Kwong JS, Leng WD, Xia LY, Mao M. Meta-Analysis of Association Between Interleukin-1 $\beta$  C-511T Polymorphism and Chronic Periodontitis Susceptibility. *J Periodontol.* 2015 Jun;86(6):812-9. doi: 10.1902/jop.2015.140698. Epub 2015 Mar 5
222. Zhang Y., Syed R., Uygur C., Pallos D., Gorry M.C., Firatli E. Evaluation of human leukocyte N-formylpeptide receptor (FPR1) SNPs in aggressive periodontitis patients. // *Genes Immun.* - 2003. - Vol.4. - P.22-29.
223. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, D'Andrea F, Molinari AM, Giugliano D. Reduction of inflammatory

cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*. 2002;105:804–809.