

Молчанова Елизавета Александровна

**ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ ВРОЖДЁННОГО ИММУНИТЕТА
У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕЛОМАМИ ЧЕЛЮСТЕЙ И БОЛЬНЫХ ПАРОДОНТИТОМ
(КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

14.01.14 – стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор

Ганковская Людмила Викторовна

Доктор медицинских наук

Хелминская Наталья Михайловна

Официальные оппоненты:

Балмасова Ирина Петровна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И Евдокимова» Минздрава России, Научно-исследовательский медико-стоматологического институт, лаборатория патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний, заведующая лабораторией;

Даурова Фатима Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, Медицинский институт, кафедра терапевтической стоматологии, заведующая кафедрой

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Защита состоится « ___ » _____ 2019 г. в ___ ч. на заседании Диссертационного Совета Д 208.040.08 в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д 37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru/>

Автореферат разослан « ___ » _____ 2018 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

д.м.н., профессор

Калюжин Олег Витальевич

Общая характеристика работы

Актуальность исследования

Имеются многочисленные исследования, которые подтверждают, что травмирующее воздействие шинирующих конструкций и ухудшение гигиены полости рта приводит к развитию гипертрофического гингивита и пародонтита [Рединова Т.Л. и др., 1998; Ляпина Я.А. и др., 2012; Куценко Р.В. и др., 2012; Гавриленко М.С. и др., 1999; Аветикян В.Г. и др., 2010]. По статистике 2016 года, переломы нижней челюсти составляют до 80% от общего количества повреждений костей лицевого скелета [Дробышев А.Ю и др., 2016]. При лечении переломов нижней челюсти очень часто используют ортопедические методы лечения, предусматривающие закрепление и иммобилизацию отломков челюсти с помощью шинирующих конструкций [Мирсаева Ф.З. и др., 2007; Мовшович И. А. и др., 2006; Kyung H.M. et al., 2003]. Серьёзной проблемой при таком методе лечения являются воспалительные заболевания пародонта. Причиной пародонтита является хроническая инфекция, течение которой обусловлено, с одной стороны, вирулентностью самого патогена, а с другой – состоянием иммунной системы организма [Honda T. et al., 2006]. Ответом организма на инфицирование тканей пародонта является развитие хронического воспалительного процесса [Akira S. et al., 2001].

В настоящее время отмечается увеличение числа исследований, посвящённых изучению роли механизмов врождённого иммунитета в процессах защиты слизистых оболочек полости рта от патогенных микроорганизмов, принимающих участие в возникновении и развитии пародонтита [Chang Y.C. et al., 2002]. Особое внимание при этом уделяется Toll-подобным рецепторам (TLRs), которые распознают консервативные молекулярные структуры патогенных микроорганизмов [Ковальчук Л.В. и др., 2011], а также различных эндогенных лигандов, ассоциированных с воспалительным повреждением клеток и тканей, поскольку активация этих рецепторов запускает экспрессию генов противомикробных пептидов (ПМП), цитокинов и других биологически активных молекул, участвующих в управлении воспалительным процессом [Ярилин А.А. и др., 2010; Janeway C. et al., 2005].

Противомикробные пептиды филогенетически являются самой древней формой врождённой иммунной защиты [Sugiarto H. et al., 2004]. Они вызывают гибель целого ряда микроорганизмов, включая грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибы и некоторые вирусы. Их дополнительные функции как ингибиторов протеиназ, хемокинов и нейропептидов также являются важными для нормальной физиологии слизистых оболочек [Gallo R.L. et al., 2003].

Применение современных технологий оценки факторов врождённого иммунитета, в частности, определение экспрессии гена TLR2, гена противомикробного пептида hBD-2 и цитокинов TNF- α и TGF- β в целях диагностики, прогнозирования тяжести течения, лечения и профи-

лактики заболеваний пародонта у пациентов с переломами челюстей, представляет важную и актуальную задачу, что и определяет необходимость проведения настоящего исследования.

Цель исследования: исследовать роль факторов врождённого иммунитета у больных с хроническим генерализованным пародонтитом и у больных с переломами челюстей для совершенствования методов диагностики и профилактики воспалительных заболеваний пародонта.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-рентгенологические, микробиологические показатели состояния пародонта у больных с хроническим генерализованным пародонтитом и у пациентов со здоровыми тканями пародонта.

2. Провести анализ показателей врождённого иммунитета (экспрессии гена рецептора TLR2, гена противомикробного пептида hBD-2 в слизистой оболочке пародонтального кармана и содержания цитокинов TNF- α и TGF- β в зубодесневой жидкости) у больных пародонтитом разной степени тяжести.

3. Провести клинико-рентгенологическое исследование, оценить состояния краевого пародонта у пациентов с переломами челюстей до постановки и после снятия шинирующих конструкций.

4. Исследовать в динамике показатели врождённого иммунитета (экспрессию генов TLR2 и hBD-2, содержание цитокинов TNF- α и TGF- β) у пациентов с переломами челюстей при лечении шинирующими конструкциями.

5. Определить роль факторов врождённого иммунитета как возможных индикаторов, отражающих риск развития воспалительных заболеваний пародонта, и разработать алгоритм диагностики и профилактики заболеваний пародонта у пациентов с переломами челюстей при лечении шинирующими конструкциями.

Научная новизна исследования

Впервые проведено комплексное исследование показателей врождённого иммунитета на уровне слизистой оболочки десны, включающее анализ экспрессии гена распознающего рецептора TLR2, гена противомикробного пептида hBD-2 и цитокинов TNF- α и TGF- β у больных с хроническим генерализованным пародонтитом. Выявлен дефект мукозального иммунитета, характеризующийся высоким уровнем экспрессии гена TLR2 и снижением экспрессии гена hBD-2 у больных с хроническим генерализованным пародонтитом различной степени тяжести, по сравнению с группой контроля. Показано, что изменение экспрессии гена противомикробного пептида hBD-2, сочетающееся с гиперэкспрессией гена TLR2, при повышенной микробной нагрузке приводит к увеличению продукции цитокинов (TNF- α и TGF- β), что способствует развитию хронического воспаления и повреждению тканей пародонта.

У больных с переломами челюстей при длительном ношении шинирующих конструкций впервые выявлено нарушение механизмов защиты слизистой оболочки десны. Установлено, что в группе пациентов с гингивитом экспрессия гена TLR2 увеличена на всем протяжении периода наблюдения, в то время как уровень экспрессии гена hBD-2 снижен. В группе со здоровым пародонтом показатели экспрессии генов TLR2 и hBD-2 были близки к нормальным значениям и повышались к 10–18 суткам периода наблюдения, при этом у 22,5% больных уровень экспрессии гена hBD-2 был в 5 раз ниже нормы относительно показателей группы контроля. Содержание цитокинов TNF- α и TGF- β в зубодесневой жидкости в обеих подгруппах повышалось на 1-е сутки после травмы, к 18-м суткам наблюдалось снижение этих показателей, к 28-ми суткам показатели восстанавливались до уровня контроля.

Данное исследование показало, что у пациентов со сниженным уровнем экспрессии гена противомикробного пептида hBD-2 после снятия шинирующих конструкций проявлялись воспалительно-деструктивные изменения в краевом пародонте.

Научно-практическая значимость работы

Разработан подход к оценке мукозального иммунитета, в основе которого лежит изучение экспрессии генов TLR2 и hBD-2 и содержания цитокинов TNF- α и TGF- β в зубодесневой жидкости.

У больных с переломами челюстей со здоровым пародонтом снижение экспрессии гена противомикробного пептида hBD-2 может служить прогностическим маркером развития воспаления в тканях пародонта при лечении переломов челюстей шинирующими конструкциями.

Разработан алгоритм диагностики и профилактики пародонтита у пациентов с хронической травмой пародонта, полученной при ортопедическом лечении переломов челюстей, заключающийся в исследовании экспрессии гена противомикробного пептида hBD-2. При снижении этого показателя более чем в 5 раз по сравнению с группой контроля, рекомендовано лечение курсом пластин для дёсен с коллагеном «Фармадонт-2» 2 раза в день, в течение трёх недель, с фиксацией пластин на десну под зацепные петли, и а также назначение Ципрофлоксацина (фторхинолона): 400 мл в капельнице, по 100 мл 4 раза в день, 10 дней.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных хроническим генерализованным пародонтитом различной степени тяжести выявлено нарушение мукозального иммунитета, проявляющееся в повышении экспрессии гена распознающего рецептора TLR2, снижении экспрессии гена противомикробного пептида hBD-2, увеличении содержания цитокинов TNF- α и TGF- β в зубодесневой жидкости.

2. У больных с переломами челюстей с гингивитом при первичном осмотре в 82,6 % случаев выявлен дисбаланс факторов врождённого иммунитета слизистой оболочки десны, характеризующийся сниженным уровнем экспрессии hBD-2 в 5 раз и повышенной экспрессией TLR2

в 6,7 раз. У больных с переломами челюстей со здоровым пародонтом не выявлено изменений уровня экспрессии TLR2, а экспрессия hBD-2 на уровне 77,5% не отличается от нормы. Лечение переломов челюстей с применением шинирующих конструкций в течение 28 суток приводит к развитию воспалительно-деструктивных изменений в пародонте в группе с гингивитом в 82,6%, в группе со здоровым пародонтом – в 12,9% случаев. Анализ динамики показателей врождённого иммунитета у пациентов с гингивитом выявил увеличение экспрессии гена TLR2 на всем протяжении ношения шины, в то время как уровень экспрессии гена hBD-2 у 82,6% пациентов был в 5,3 раза ниже нормы и увеличивался к 18–28 суткам. У пациентов со здоровым пародонтом показатели экспрессии генов TLR2 и hBD-2 достоверно не отличаются по сравнению с показателями группы контроля.

3. Разработан алгоритм диагностики и профилактики воспалительных заболеваний пародонта у больных с переломами челюстей при лечении шинирующими конструкциями, основанный на определении экспрессии гена hBD-2. При снижении этого показателя ниже уровня $68,74 \times 10^5$ копий мРНК относительно 1 млн. копий гена актина пациентам назначают применение противомикробного препарата Ципрофлоксацина (фторхинолона) – 400 мл в капленице по 100 мл, 4 раза в день, 10 дней, а также использование коллагеновых пластин для дёсен «Фармадонт-2» 2 раза в день в течение трёх недель, фиксируя их на десну под зацепные петли.

Апробация работы. Результаты исследования доложены на IX и XI Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых учёных (Москва, 2014, 2016), а также на совместном заседании кафедр иммунологии медико-биологического факультета и челюстно-лицевой хирургии и стоматологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Внедрение результатов работы в практику. Результаты диссертационной работы внедрены в учебно-педагогический процесс на кафедре челюстно-лицевой хирургии и стоматологии стоматологического факультета и на кафедре иммунологии медико-биологического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, а также используются в практической работе отделения челюстно-лицевой хирургии ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова и ФКУ «Стоматологическая поликлиника».

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, содержащего 176 источников, из них 47 – отечественных и 129 – зарубежных. Работа выполнена на 110 страницах, иллюстрирована 16 таблицами и 30 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика клинических групп. В ходе выполнения работы были обследованы 137 пациентов.

Все участники комплексного исследования были разделены на три группы.

Во **1-ю группу** входили 53 пациента в возрасте от 31 до 63 лет, обратившихся в ФКУ «Стоматологическая поликлиника», у которых, по данным клинико-рентгенологического исследования, был выявлен хронический генерализованный пародонтит разной степени тяжести.

После измерения глубины пародонтальных карманов, оценки степени клинической потери прикрепления десны, изучения рентгенологических данных о деструкции альвеолярной кости пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) были разделены на три подгруппы в соответствии со степенью тяжести заболевания.

Подгруппа 1А (легкая степень тяжести) включала 16 пациентов.

Подгруппа 1В (средняя степень тяжести) составила 18 пациентов.

Подгруппа 1С (тяжелая степень проявления заболевания) состояла из 19 пациентов.

Во **2-ю группу** входили 54 пациента в возрасте от 18 до 50 лет с переломами нижней челюсти, находившихся на стационарном лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии городской клинической больницы №1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы, лечение которых осуществлялось методом иммобилизации двучелюстными назубными шинами с резиновыми тягами в течение не менее 28 дней. В ходе исследования оценка клинических и иммунологических показателей пародонта у пациентов 2-й группы проводилась 5 раз: в день поступления в стационар до шинирования, через 10 дней, через 18 дней и на 28-й день при снятии иммобилизующей шины, через 180 дней.

Больные с переломами челюстей были разделены на две подгруппы в зависимости от степени выраженности воспаления пародонта на момент поступления в стационар:

В **подгруппу 2А** были включены 23 пациента с диагнозом «хронический катаральный гингивит».

Подгруппа 2В состояла из 31 человека со здоровым пародонтом.

В **3-ю группу контроля** были включены 30 практически здоровых пациентов в возрасте от 18 до 63 лет, которые проходили стоматологическую диспансеризацию на базе ФКУ «Стоматологическая поликлиника». На момент исследования участники этой группы не имели никакой стоматологической патологии, травм и каких-либо заболеваний воспалительного генеза в полости рта, а также хронических воспалительных заболеваний.

Клиническое обследование включало осмотр и анкетирование 137 пациентов. При сборе анамнеза заболевания учитывались жалобы пациента и предположительные сроки начала заболевания. При сборе анамнеза жизни обращалось внимание на наличие наследственных факторов, а также уделялось внимание наличию или отсутствию вредных привычек, уровню гигиены при уходе за зубами. Оценивались состояние гигиены полости рта, наличие кариеса зубов, уровень клинического прикрепления десны, патологическая подвижность зубов, глубина пародонтального кармана. У всех включённых в исследование пациентов определялись: индекс кровоточивости десневой борозды – РВІ, пародонтальный индекс Russel, индекс налёта ОНІ-S и индекс воспаления пародонта РМА.

Дополнительные методы обследования включали оценку деструкции альвеолярной кости с помощью цифровой ортопантограммы и конусно-лучевой компьютерной томографии. Анализ микрофлоры из пародонтального кармана и зубодесневой борозды у пациентов проводился в лаборатории «Инвитро» (г. Москва).

Определение экспрессии генов TLR2 и hBD-2 методом полимеразой цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Получение биологического материала осуществлялось путем соскоба со слизистой оболочки из пародонтального кармана у всех пациентов с ХГП, у больных с переломами челюстей (ПЧ) и у пациентов группы контроля соскоб слизистой оболочки получали из зубодесневой борозды.

Выделение РНК из соскобов проводили методом аффинной сорбции на частицах силикогеля, используя набор для выделения РНК «АмплиПрайм РИБО-сорб» (фирмы ИнтерЛабСервис, РФ). Для определения экспрессии исследуемых генов использовали «Набор для проведения ПЦР-РВ в присутствии интеркалирующего красителя SYBR Green I» (Синтол, РФ) в соответствии с протоколом фирмы-производителя, последовательности праймеров были синтезированы на фирме Синтол, РФ. Реакцию ПЦР проводили в приборе «Амплификатор детектирующий ДТ-96» (ООО «НПО ДНК-Технология», РФ). В качестве референсного гена был выбран ген β -актина, уровень экспрессии которого также был измерен во всех исследуемых образцах. Затем относительно полученных значений с использованием калибровочной кривой рассчитывались значения уровня экспрессии непосредственно исследуемого гена. Данные по экспрессии исследуемых генов представлены в количестве $X \times 10^5$ копий мРНК относительно 10^6 копий гена актина. Стандартизация результатов ПЦР-РВ проводилась по уровню экспрессии гена β -актина, который является геном «домашнего хозяйства» и экспрессируется постоянно и во всех клетках организма.

Концентрацию цитокинов TNF- α и TGF- β в зубодесневой жидкости из зубодесневой борозды определяли с помощью метода иммуноферментного анализа, применяя коммерческие тест-системы фирмы «Biosource» (США) для обоих цитокинов. Зубодесневую жидкость получали из зубодесневой борозды и пародонтального кармана.

Исследование проводили на кафедре иммунологии МБФ РНИМУ имени Н.И. Пирогова.

Методы статистической обработки данных. Обработку полученных результатов осуществляли с помощью программных пакетов StatsoftStatistica 6.0 и MicrosoftOfficeExcel. Данные, подчинявшиеся нормальному распределению, представлялись как среднее арифметическое (M), ошибка средней (m), с указанием стандартного отклонения (SD). При не нормальном распределении, данные представлялись в виде медианы и интерквартильного интервала (от 25 до 75 перцентилей). Нормальность распределения и однородность дисперсии проверялись с применением критерия Колмогорова–Смирнова. Для множественного сравнения групп применялся дисперсионный анализ (критерий Краскела–Уоллиса). В качестве апостериорных критериев использовались критерии Вилкоксона (для зависимых групп) и Манна–Уитни (для независимых групп). Различия между группами считали достоверными при уровне значимости менее $p < 0,05$. Для оценки взаимозависимости между показателями использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика больных с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) и пациентов группы контроля. В 1-ю группу входили 53 пациента, у которых, по данным клинико-рентгенологического исследования, был выявлен хронический генерализованный пародонтит разной степени тяжести. Пациенты с лёгкой степенью заболевания имели неудовлетворительную гигиену (индекс ОНI-S составлял $2,49 \pm 0,2$), а пациенты со средней и тяжёлой степенью пародонтита – плохую гигиену (ОНI-S составлял $3,84 \pm 1,2$ и $4,2 \pm 1,2$ соответственно). Индекс кровоточивости РВI также увеличивался в зависимости от увеличения тяжести заболевания – от 2,75 до 3,3. Значение пародонтального индекса Russel у пациентов с ХГП соответствовало степени поражения тканей пародонта: от 1,38 до 6,1. Соответственно степени тяжести пародонтита изменялась и глубина пародонтальных карманов (от 3,5 мм до 8 мм), а подвижность зубов достигала 2,5 балла. Индекс РМА, отражающий воспаление в тканях пародонта, увеличивался в зависимости от тяжести заболевания: от $32,4 \pm 1,9\%$, до $73,4 \pm 2,3\%$.

По данным рентгенологического обследования больных с ХГП, обнаружена резорбция опорной кости, у 56,5% больных отмечается неравномерная атрофия альвеолярного гребня.

При микробиологическом исследовании у больных с ХГП в 52,5% наблюдалось персистирование повышенного количества пародонтопатогенных микроорганизмов (*P.Gingivalis* – 45,2%, *Fusobacterium spp* – 56,6%, *A.Israelii* – 58,4% случаев). В 38,8% случаев у пациентов с ХГП были выделены грамположительные бактерии.

При клиническом обследовании пациентов группы контроля объективных признаков воспаления и деструкции тканей пародонта не выявлено. Уровень гигиены был хорошим (ОНI-S –

0,3±0,2). Все остальные индексы соответствовали норме: РМА – 0,07±0,01; РВІ –0,3±0,02; ПИ Russel – 0; ПК – 1,8±0,15 мм. При микробиологическом исследовании у 100% пациентов встречаются грамположительные бактерии, и у 13% – грамотрицательные бактерии.

Анализ показателей врождённого иммунитета у больных с ХГП различной степени тяжести и у пациентов группы контроля. В подгруппе пациентов с ХГП лёгкой степени тяжести наблюдается повышение экспрессии гена TLR2 более чем в 10 раз; в подгруппе со средней степенью тяжести заболевания – в 65 раз, а в случае тяжёлой степени развития заболевания – более чем в 200 раз. Эти данные однозначно показывают, что в патогенез пародонтита, несомненно, вовлечена система врождённого иммунитета, реагирующая на избыточное присутствие микробной флоры в полости рта и, в частности, в пародонтальных карманах (табл. 1).

Оценка экспрессии гена противомикробного пептида hBD-2 показала, что у больных с ХГП лёгкой и средней степени тяжести данный показатель находится ниже уровня, наблюдаемого в группе контроля, однако у больных с тяжёлой формой ХГП этот показатель не отличается от показателя группы контроля (см. табл. 1).

Таблица 1 – Уровень экспрессии генов TLR2, hBD-2 и содержания TNF-α и TGF-β у больных ХГП различной степени тяжести и у здоровых лиц

Показатели	Группа 1. Больные с ХГП n=53			Группа 3 (контрольная) n =30
	1А лёгкая степень n =16	1В средняя степень n =18	1С тяжелая степень n =19	
Экспрессия гена TLR2 ¹	141,5±86,1 ^{***}	800,4±318,0 ^{***}	2586,6±1113,8 ^{***}	12,5±0,02
Экспрессия гена hBD-2 ¹	3,7±2,9 ^{***}	155,8±109,9 ^{**}	374,8±118,0	371,5±109,7
TNF-α (пг/мл)	12,2±3,5	17,7±5,2 ^{**}	12,9±2,0 [*]	8,7±1,8
TGF-β (пг/мл)	4851±1604	11517±6359 ^{**}	12155±6416 ^{**}	4715±891

Примечания:

¹ Показатели экспрессии исследуемого гена представлены в количестве 10⁵ копий мРНК относительно 1 млн. копий гена актина.

* – различия достоверны при p<0,05, ** – различия достоверны при p<0,01, *** – различия достоверны при p<0,001, по сравнению с группой контроля.

Полученные данные можно рассматривать как проявление некоторого дисбаланса в экспрессии гена TLR2 и индуцируемой им экспрессии гена hBD-2 у больных пародонтитом. Повышенная стимуляция Toll-подобных рецепторов компонентами микрофлоры полости рта не приводит к необходимому уровню экспрессии гена hBD-2, что в итоге проявляется в недостаточной степени защиты и в персистировании инфекции в зубодесневых карманах. Это, в свою очередь, может служить причиной компенсаторного увеличения экспрессии гена TLR2. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о наличии дисбаланса между экспрессией гена распознающего рецептора врождённого иммунитета TLR2 и уровнем экспрессии гена противомикробного пептида hBD-2 как особенности патогенеза пародонтита.

В зубодесневой жидкости больных с ХГП выявлено увеличение концентрации как провоспалительного цитокина TNF- α , так и противовоспалительного цитокина TGF- β , что свидетельствует об их вовлеченности в патогенез ХГП. Согласно полученным данным, значимое увеличение концентрации этих цитокинов имеет место при средней и тяжёлой формах пародонтита (см. табл. 1).

Клинико-рентгенологическое исследование больных с переломами челюстей. На следующем этапе нашей работы проводилось исследование 54 больных с переломами челюстей (ПЧ) (2-я группа), лечение которых осуществлялось методом двучелюстного шинирования. Шинирующие конструкции оказывают неблагоприятное влияние на ткани пародонта, что в некоторых случаях формирует условия, способствующие развитию пародонтита, и требует более глубокого изучения молекулярных механизмов данного заболевания.

При первичном осмотре пациенты 2-й группы были разделены на две подгруппы в зависимости от степени выраженности воспаления пародонта на момент поступления в стационар. В 42,5% случаев (n=23) пациентам (2А) был поставлен диагноз «хронический катаральный гингивит», состояние гигиены полости рта было удовлетворительным (ОНИ-S $1,5\pm 0,7$), ИК РВИ составил $0,9\pm 0,7$, ПИ Russel – $0,3\pm 0,2$, индекс РМА – $14,3\pm 1,7$.

У 57,4% (n=31) пациентов (2В) ткани пародонта были здоровые, состояние гигиены полости рта хорошее (ОНИ-S $0,24\pm 0,1$), индекс РВИ – $0,23\pm 0,9$; ПИ Russel – 0; индекс РМА – $3,03\pm 1,41$.

При первичном осмотре у всех 54 больных с ПЧ пародонтальные карманы и подвижность зубов не отмечались. При рентгенологическом исследовании изменений альвеолярного гребня не выявлено.

При микробиологическом исследовании содержимого зубодесневой борозды у пациентов с ПЧ в 11,6% случаев обнаруживались пародонтопатогены и в 51% – грамположительные бактерии.

Исследование показателей врождённого иммунитета у больных с ПЧ до шинирования. При сравнении показателей экспрессии гена TLR2, до постановки шинирующих конструкций, в подгруппах установлено, что у пациентов с гингивитом (2А) отмечается достоверное повышение уровня экспрессии гена TLR2 ($p < 0,001$) по сравнению со здоровым пародонтом (2В) и группой контроля.

При оценке уровня экспрессии гена противомикробного пептида hBD-2 до шинирования в подгруппах было определено, что уровень экспрессии гена hBD-2 в подгруппе 2А с гингивитом был статистически достоверно ($p < 0,05$) ниже уровня в подгруппе 2В со здоровым пародонтом и у пациентов группы контроля.

У 7 (22,5%) больных подгруппы 2В со здоровым пародонтом и у 19 (82,6%) больных подгруппы 2А с гингивитом на момент поступления в стационар до постановки иммобилизующей шины иммунологическое обследование показало, что уровень экспрессии hBD-2 составил $(46,77-68,71) \times 10^5$, что приблизительно в 5 раз ниже нормы показателей группы контроля (рис. 1).

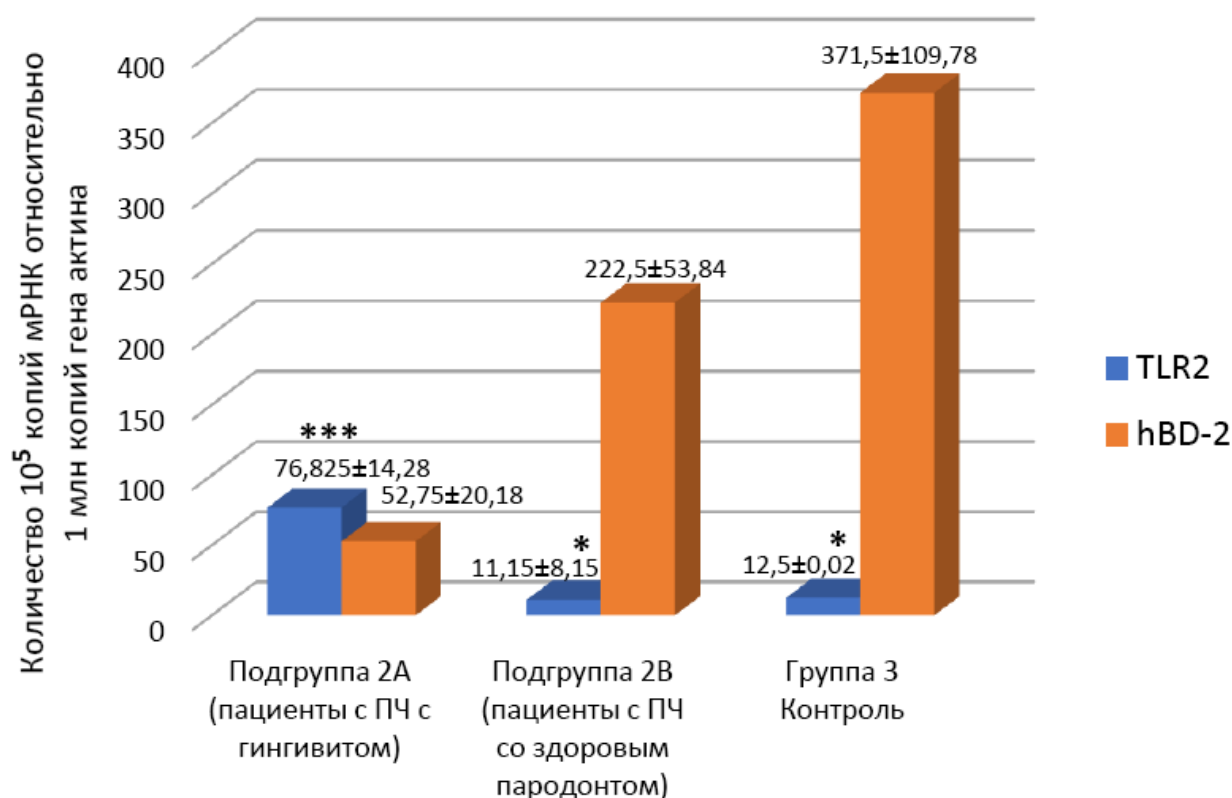


Рисунок 1. Уровень экспрессии генов TLR2 и hBD-2 в слизистой оболочке зубодесневой борозды у больных с переломами челюстей подгруппы 2А, 2В и у группы контроля

По оси абсцисс – подгруппы 2А, 2В и группа контроля; по оси ординат – показатели экспрессии исследуемых генов.

* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$.

Клиническое обследование и анализ показателей врождённого иммунитета пациентов с ПЧ в динамике. Далее пациенты подгрупп 2А и 2В были разделены ещё на две подгруппы 2А-I (n=7), 2А-II (n=16), 2В-I (n=10), 2В-II (n=21). Пациенты подгрупп 2А-I и 2В-I были обучены правилам ухода за полостью рта и им проводили лечение с применением пластин для дёсен с коллагеном «Фармадонт-2» (Премьер-продукт) 2 раза в день в течение трёх недель (ГОСТ Р15.013.94). Пластины представляют собой губчатые структуры размером 10×14 см, насыщенные смесью растворов природного биополимера коллагена и экстракта лекарственных растений, которые фиксируются на десну в области шины и самостоятельно рассасываются в течение 1,5 часов. Больным подгрупп 2А-II и 2В-II данное лечение не проводилось.

Больным назначались антибактериальные препараты по схеме (в/в) в течение 5–10 дней согласно локальному протоколу эмпирической антимикробной терапии ГКБ №1 (приказ 507 от 24.11.2015). Ципрофлоксацин (фторхинолон) назначался в 81,4% случаев, ампициллин+сульбактам (пенициллин) получали 18,5% больных.

Таким образом, анализ индексных показателей (табл. 2) и показателей врождённого иммунитета (табл. 3) показал достоверное ($p<0,05$) увеличение значений всех регистрировавшихся индексных показателей и увеличение экспрессии гена TLR2 у пациентов подгруппы 2А с гингивитом относительно показателей подгруппы 2В со здоровым пародонтом. При оценке показателей в подгруппах с гингивитом и со здоровым пародонтом между подгруппами I с лечением и II без лечения выявлено, что у пациентов, которые были обучены правилам ухода за полостью рта с обязательным использованием дополнительных средств для гигиены, в частности, с помощью пластин с коллагеном «Фармадонт-2», наблюдалось сниженное количество налёта и уменьшение воспаления дёсен при лечении переломов шинирующими конструкциями.

Выявлено, что у 3 больных из подгруппы 2В-I со здоровым пародонтом с лечением и у 4 больных подгруппы 2В-II со здоровым пародонтом без лечения на момент поступления в стационар, до постановки иммобилизующей шины, иммунологическое обследование показало, что уровень экспрессии гена TLR2 практически не отличался от нормы и составил $(8,1-10,2) \times 10^5$, а уровень экспрессии гена hBD-2 составил $(46,77-68,71) \times 10^5$, что в 5 раз ниже нормы. Это свидетельствовало о наличии дисбаланса факторов врождённого иммунитета, отмеченного нами при пародонтите. У 4 больных подгруппы 2В-II со здоровым пародонтом без лечения, несмотря на хороший уровень гигиены (ОНИ-S – $0,8 \pm 0,1$), на момент снятия шинирующей конструкции отмечалось усиление кровоточивости (ИК РВИ $1,5 \pm 0,2$), определялись пародонтальные карманы глубиной до 3,5 мм (ПИ Russel $0,7 \pm 0,2$). При этом уровень экспрессии гена TLR2 не отличался от показателей нормы $(9,7-12,3) \times 10^5$, а уровень экспрессии гена hBD-2 был снижен до значений $(58,7-71,3) \times 10^5$.

Таблица 2 – Оценка индексов гигиены в период ношения шинирующих конструкций у пациентов с переломами челюстей. (M±m) (25;75)

Показатели		Периодичность исследований				
		1-е сутки	10-е сутки	18-е сутки	28-е сутки	180 дней
ОИ-S Норма 0,19±0,02	2А-I ¹ n=7	1,65±0,13 (1,57;1,82)	2,15±0,19 ^{***} (2,04;2,39)	2,75±0,19 (2,64;2,99)	2,4±0,11 ^{**} (2,34;2,54)	1,75±0,11 ^{***} (1,69;1,89)
	2А-II ² n=16	1,5±0,06 (1,47;1,64)	2,2±0,14 ^{***} (2,08;2,48)	3,03±0,15 (2,90;3,33)	2,75±0,12 ^{**} (2,64;2,99)	1,8±0,07 ^{***} (1,74;1,94)
	2В-I ³ n=10	0,20±0,04 (0,17;0,27)	1,7±0,09 ^{***} (1,64;1,84)	1,45±0,04 (1,42;1,52)	0,75±0,16 (0,64;0,99)	0,165±0,03 ^{***} (0,145;0,21)
	2В-II ⁴ n=21	0,25±0,05 (0,20;0,35)	1,64±0,08 ^{***} (1,571;1,816)	1,5±0,06 (1,44;1,64)	0,82±0,12 (0,712;1,087)	0,49±0,11 ^{***} (0,379;0,74)
ИК РВІ Норма 0,3±0,02	2А-I ¹ n=7	0,95±0,08 (0,90;1,05)	1,7±0,11 ^{***} (1,64;1,84)	1,8±0,05 ^{***} (1,77;1,87)	1,95±0,08 [*] (1,90;2,05)	1,1±0,11 ^{***} (1,04;1,24)
	2А-II ² n=16	0,80±0,04 (0,77;0,87)	1,72±0,04 ^{***} (1,68;1,81)	2,05±0,05 ^{***} (2,00;2,15)	2,25±0,09 [*] (2,17;2,42)	1,3±0,07 ^{***} (1,24;1,44)
	2В-I ³ n=10	0,33±0,03 (0,30;0,37)	1,475±0,08 ^{**} (1,422;1,597)	1,305±0,02 ^{**} (1,288;1,343)	0,815±0,07 ^{**} (0,76;0,93)	0,24±0,02 [*] (0,228;0,26)
	2В-II ⁴ n=21	0,38±0,02 (0,35;0,42)	1,485±0,07 ^{**} (1,414;1,649)	1,64±0,06 ^{**} (1,553;1,788)	1,225±0,18 ^{**} (1,05;1,627)	0,9±0,22 [*] (0,69;1,39)
ПИ Russel Норма 0	2А-I ¹ n=7	0,25±0,13 (0,17;0,42)	0,35±0,13 (0,27;0,52)	0,35±0,08 ^{**} (0,28;0,37)	0,3±0,05 ^{**} (0,27;0,37)	0,15±0,08 (0,105;0,25)
	2А-II ² n=16	0,20±0,07 (0,14;0,34)	0,35±0,09 (0,27;0,52)	0,42±0,08 ^{**} (0,35;0,58)	0,705±0,02 ^{**} (0,68;0,743)	0,32±0,04 (0,287;0,412)
	2В-I ³ n=10	0	0,1±0,04 (0,07;0,17)	0,135±0,06 (0,09;0,229)	0,09±0,04 ^{***} (0,06;0,15)	0
	2В-II ⁴ n=21	0	0,15±0,05 (0,105;0,255)	0,2±0,03 (0,17;0,27)	0,125±0,04 ^{***} (0,08;0,212)	0,55±0,17 (0,38;0,935)
РМА(%) Норма 0,07±0,01	2А-I ¹ n=7	14,95±0,94 (14,42;16,17)	32,4±1,12 (31,77;33,87)	34,15±1,04 [*] (33,56;35,51)	35,25±0,51 ^{**} (34,96;35,91)	23,35±0,51 [*] (23,06;24,01)
	2А-II ² n=16	14,7±0,8 (14,07;16,32)	33,4±0,78 (32,74;34,94)	38,7±0,39 [*] (38,3;39,47)	43,3±1,45 ^{**} (42,07;46,17)	25,9±0,78 [*] (25,24;27,44)
	2В-I ³ n=10	3,3±0,16 (3,22;3,47)	15,75±0,69 (15,28;16,83)	18±1,21 [*] (17,19;19,89)	18,5±1,21 (17,69;20,39)	1,77±0,08 [*] (1,722;1,897)
	2В-II ⁴ n=21	3,3±0,08 (3,22;3,47)	16±1,02 (15,01;18,31)	19,2±1,05 [*] (18,18;21,58)	20,85±1,40 (19,48;24,03)	4,2±0,65 [*] (3,57;5,67)

Примечания:

¹ 2А-I – с гингивитом с лечением; ² 2А-II – с гингивитом без лечения; ³ 2В-I со здоровым пародонтом с лечением; ⁴ 2В-II со здоровым пародонтом без лечения.

*** – различия между группами 2А-I и 2А-II, 2В-I и 2В-II (p<0,001), ** – различия между группами 2А-I и 2А-II, 2В-I и 2В-II (p<0,01), * – различия между группами 2А и 2В (p<0,05).

Таблица 3 – Динамика экспрессии генов TLR2 и hBD-2 в слизистой оболочке зубодесневой борозды у пациентов с переломами челюстей. (M±m) (25;75)

Показатели		Периодичность исследований				
		1-е сутки	10-е сутки	18-е сутки	28-е сутки	180 дней
Экспрессия гена TLR2 ⁵ Норма 12,5±0,02	2А-I ¹ n=7	78,20±18,97 ^{###} (67,58;102,98)	138,9±36,61 ^{###} (118,35;186,85)	120,55±25,52 ^{###} (106,225;153,975)	113,2±24,05 ^{###} (99,7;144,7)	67,9±14,81 ^{###} (59,59;80,735)
	2А-II ² n=16	75,45±8,18 ^{###} (68,505;91,655)	131,9±23,55 ^{###} (111,92;178,52)	158,7±13,33 ^{###} (146,39;184,09)	167,6±15,06 ^{###} (154,82;197,42)	67,75±6,56 ^{###} (62,185;80,735)
	2В-I ³ n=10	11,35±2,30 (9,805;14,955)	30,35±8,30 (24,785;43,338)	20,2±2,24 (18,7;23,7)	14±1,25 (13,16;15,96)	11±2,15 (9,56;14,36)
	2В-II ⁴ n=21	10,95±1,37 (9,615;14,065)	32,2±5,86 (26,5;45,5)	25,4±3,06 (22,43;32,33)	14,9±0,74 (14,18;16,58)	11,85±1,40 (10,485;15,035)
Экспрессия гена hBD-2 ⁵ Норма 371,5±109,7	2А-I ¹ n=7	67,25±31,51 (49,565;108,515)	81,35±29,43 (64,835;119,885)	286,7±126,74 (217,25;448,75)	316,25±134,94 (240,515;492,965)	62,75±28,09 (46,985;99,535)
	2А-II ² n=16	38,25±11,33 (28,635;60,685)	95,2±22,31 (76,27;139,37)	274,75±74,79 (211,285;422,835)	327,9±90,33 (251,25;506,75)	39,1±10,39 (30,28;59,68)
	2В-I ³ n=10	228,95±68,71 [#] (68,855;336,505)	1203,25±482,09 ^{###} (879,853;1957,83)	606,725±228,31 [#] (507,56,75;1018,096)	383,85±107,13 (311,985;551,535)	204,9±55,32 [#] (167,79;291,49)
	2В-II ⁴ n=21	216,05±46,77 [#] (64,585;322,135)	932,7±253,83 ^{###} (685,95;1508,45)	571,45±126,88 [#] (448,105;859,255)	374,65±73,31 (276,385;513,935)	226,25±49,36 [#] (167,79;291,49)

Примечания:

^{1, 2, 3, 4} – обозначения такие же, как в табл. 2; ⁵ – показатели экспрессии исследуемого гена представлены в количестве 10⁵ копий мРНК относительно 1 млн. копий гена актина.

[#] – различия между соответствующими группами 2А и 2В, p<0,05; ^{##} – различия между соответствующими группами 2А и 2В, p<0,01; ^{###} – различия между соответствующими группами 2А и 2В, p<0,001.

Полученные результаты во многом согласуются с данными, полученными при изучении врождённого иммунитета у пациентов с ХГП. На начальных стадиях заболевания отмечается дисбаланс факторов врождённого иммунитета, проявляющийся в повышении экспрессии гена рецептора TLR2 и снижении экспрессии гена противомикробного пептида hBD-2.

Значимое повышение уровня цитокинов TNF-α и TGF-β в зубодесневой жидкости (по сравнению с показателями цитокинов группы контроля) в первые сутки после перелома челюсти может быть обусловлено реакцией системы врождённого иммунитета на перенесённую травму [Kalkhof S. et al., 2014; Akutsu M. et al., 2013]. К концу периода наблюдения в день снятия шины (28-й день) и через 180 дней показатели в обеих подгруппах пациентов

с ПЧ вновь возвращались к норме. Снижение уровня концентрации цитокинов на 10–18-е сутки могло являться следствием проводимой в период наблюдения антибактериальной терапии. По имеющимся в литературе данным, препараты группы фторхинолонов, обладающие бактериостатическим действием, могут снижать продукцию многих провоспалительных цитокинов [Fredeking T.M. et al, 2015] (табл. 4).

Установлено, что у больных, получавших антибактериальное лечение пенициллином и не получавших лечение пластинами «Фармадонт-2», через 180 дней у 5 пациентов (31,25%) подгруппы 2А-II с гингивитом без лечения у одного пациента (3,2%) подгруппы 2В-II со здоровым пародонтом без лечения определялись ПК до 3 мм.

По результатам проведённого исследования можно сделать вывод, что уровень экспрессии гена hBD-2 ниже $68,74 \times 10^5$ в слизистой оболочке зубодесневой борозды у пациентов с переломами челюстей со здоровым пародонтом перед постановкой бимаксиллярной шины может рассматриваться в качестве индикатора, отражающего риск развития пародонтита у пациентов с переломами челюстей.

Таблица 4 – Динамика концентрации цитокинов TNF- α и TGF- β в зубодесневой жидкости у пациентов с переломами челюстей. (M \pm m) (25;75)

Показатели		Периодичность исследований				
		1-е сутки	10-е сутки	18-е сутки	28-е сутки	180 дней
TNF- α (пг/мл) Норма 8,7 \pm 1,8	2А-I ¹ n=7	11,40 \pm 3,26 (9,57;15,67)	3,7 \pm 0,48 (3,43;4,33)	3,85 \pm 0,94 (3,325;5,075)	4,1 \pm 1,28 (3,38;5,78)	9,05 \pm 1,68 (8,105;11,255)
	2А-II ² n=16	13,10 \pm 2,23 (11,21;17,51)	4,25 \pm 0,34 (3,965;4,915)	4 \pm 0,39 (3,67;4,77)	4,2 \pm 0,74 [#] (3,57;5,67)	10 \pm 1,27 (8,92;12,52)
	2В-I ³ n=10	23 \pm 4,96 [#] (19,67;30,77)	11,85 \pm 3,20 ^{##} (9,705;16,855)	6,15 \pm 1,5 (5,145;8,495)	9,25 \pm 2,88 (7,315;8,495)	8,3 \pm 0,85 (7,73;9,63)
	2В-II ⁴ n=21	23,95 \pm 3,66 [#] (20,395;32,245)	10,25 \pm 1,56 ^{##} (8,735;13,785)	6,35 \pm 1,28 (5,105;9,255)	9,15 \pm 1,74 [#] (7,455;13,105)	9,3 \pm 0,59 (8,73;10,63)
TGF- β (пг/мл) Норма 4715 \pm 891	2А-I ¹ n=7	5736 \pm 270,47 (5584,2;6090,2)	3996 \pm 142,18 [#] (3916,2;4182,2)	3048,5 \pm 80,45 (3003,35;3153,85)	3673 \pm 98,89 (3617,5;3808,5)	4208 \pm 360,80 [#] (4005,5;4680,5)
	2А-II ² n=16	5944 \pm 285,67 (5701,6;6509,6)	4339,5 \pm 64,17 [#] (4285,05;4466,55)	2961 \pm 108,54 (2868,9;3175,9)	3689,5 \pm 97,4 (3606,85;3882,35)	3750 \pm 32,17 [#] (4005,5;4680,5)
	2В-I ³ n=10	6458,50 \pm 920,59 (5840,95;7899,45)	3551 \pm 26,23 [#] (3535,4;3587,4)	3187 \pm 77,82 (3134,8;3334,8)	3464,5 \pm 87,88 (3405,55;3602,05)	4526,5 \pm 190,74 [#] (4398,55;4825,05)
	2В-II ⁴ n=21	7017,50 \pm 550,09 (6482,75;8265,25)	3306,5 \pm 97,67 [#] (3211,55;3528,05)	3109,5 \pm 47,37 (3063,45;3216,95)	3338,5 \pm 32,80 (3277,45;3480,95)	4208 \pm 208,31 [#] (4005,5;4680,2)

Примечание: Обозначения такие же, как в табл. 3.

По результатам исследования разработан **алгоритм диагностики и профилактики** воспалительных заболеваний пародонта у больных с переломами челюстей с гингивитом и со здоровыми тканями пародонта при лечении шинирующими конструкциями.

1. Опрос (анкетирование).
2. Осмотр полости рта с определением гигиенических индексов – ОНI-S, РВI, Russel, РМА.
3. КЛКТ или ОПТГ для определения состояния костной ткани.
4. Определение экспрессии гена противомикробного пептида hBD-2 у больных со здоровым пародонтом.
5. Пациентов с гингивитом, со здоровыми тканями пародонта, у которых уровень экспрессии гена hBD-2 ниже $68,71 \times 10^5$, рекомендовано отнести к группе риска по развитию воспалительных заболеваний пародонта при лечении шинирующими конструкциями, так как у них снижена противомикробная защита.
6. Обучение индивидуальной гигиене полости рта.
7. Пациентам группы риска со сниженным уровнем экспрессии гена hBD2 с целью профилактики ВЗП во время ношения шины рекомендовано применять пластины для дёсен с коллагеном «Фармадонт-2» (Премьер-продукт) 2 раза в день в течение трех недель. Коллагеновые пластины рекомендовано класть на десну под зацепные петли.
8. Пациентам рекомендовано применение антибактериального препарата группы фторхинолонов: Ципрофлоксацин+метронидазол – 400 мл в капельнице, по 100 мл 4 раза в день.
9. Пациентов группы риска, со сниженным уровнем экспрессии hBD2 после снятия шинирующих конструкций рекомендовано брать на динамическое наблюдение, с осмотром через 180 дней.

ВЫВОДЫ

1. По результатам клинико-рентгенологических и микробиологических исследований состояния пародонта у обследованных больных с хроническим генерализованным пародонтитом наблюдалась выраженная клиническая картина заболевания (над- и поддесневые зубные отложения, отёк, гиперемия, пародонтальные карманы), а также атрофия альвеолярного гребня и повышенное содержание пародонтопатогенных микроорганизмов (*P.Gingivalis* – 45,2%, *Fusobacterium spp* – 56,6%, *A.Israelii* – 58,4% случаев).

2. У больных с хроническим генерализованным пародонтитом различной степени тяжести наблюдался дисбаланс факторов врожденного иммунитета, проявляющийся в увеличении экспрессии гена распознающего рецептора TLR2 и снижении экспрессии гена противомикробного пептида hBD-2. При тяжелой степени тяжести гиперэкспрессия гена TLR2 сочеталась с нормальным уров-

нем экспрессии гена hBD-2. Содержание цитокинов TNF- α и TGF- β в зубодесневой жидкости больных пародонтитом было увеличено, по сравнению со здоровыми пациентами.

3. В группе больных с переломами челюстей клинико-рентгенологическое исследование показывало наличие перелома нижней челюсти без смещения и отсутствие изменений альвеолярного гребня. При этом до лечения шинирующими конструкциями у 42,5% больных диагностировался гингивит, в 57,5% случаев ткани пародонта были здоровыми. После снятия шины наблюдались воспалительно-деструктивные явления в краевом пародонте в 82,6% случаев у пациентов с гингивитом и в 12,9% случаев у больных подгруппы со здоровым пародонтом.

4. В группе пациентов с переломами челюстей до постановки шинирующих конструкций экспрессия гена TLR2 в подгруппе с гингивитом была выше, чем у пациентов подгруппы со здоровым пародонтом и группы контроля. У 22,5% больных со здоровым пародонтом и у 82,6% больных с гингивитом уровень экспрессии гена hBD-2 был в 5–6 раз ниже нормы относительно показателей группы контроля. Содержание цитокинов TNF- α и TGF- β в зубодесневой жидкости в обеих подгруппах было увеличено по сравнению с нормой.

5. У пациентов подгруппы с гингивитом экспрессия гена TLR2 была увеличена на всем протяжении периода ношения шины, в то время как уровень экспрессии гена hBD-2 оставался пониженным. В подгруппе со здоровым пародонтом показатели экспрессии генов TLR2 и hBD-2 были близки к нормальным значениям и повышались к 10–18 суткам. Содержание цитокинов TNF- α и TGF- β в зубодесневой жидкости в обеих подгруппах повышалось на 1-е сутки после травмы, к 18–м суткам наблюдалось снижение этих показателей, к 28-ми суткам показатели восстанавливались до уровня контроля.

6. Разработан алгоритм диагностики и профилактики воспалительных заболеваний пародонта у больных с переломами челюстей с гингивитом и со здоровым пародонтом, включающий обязательное определение уровня экспрессии гена hBD-2 у пациентов со здоровым пародонтом. Пациентам с гингивитом, а также со здоровым пародонтом, у которых уровень экспрессии гена hBD-2 ниже $68,74 \times 10^5$, рекомендовано использовать пластины для дёсен с коллагеном «Фармадонт-2», а также применять в комплексном лечении препарат Ципрофлоксацин и другие препараты группы фторхинолонов, которые способствуют снижению концентрации TNF- α в зубодесневой жидкости и, как следствие, уменьшают риск деструктивных изменений костной ткани альвеолярного отростка в результате воспалительного процесса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработан подход к оценке мукозального иммунитета у больных с воспалительными заболеваниями пародонта, заключающийся в оценке экспрессии гена распознающего рецептора TLR2, гена противомикробного пептида hBD-2 в слизистой оболочке десны методом ПЦР-РВ. Определение этих показателей облегчает уточнение диагноза и прогноз развития течения заболевания. Гиперэкспрессия гена TLR2 и снижение экспрессии гена hBD-2 свидетельствуют о нарушении врождённого иммунитета.

2. Разработанный метод диагностики мукозального иммунитета у пациентов с переломами челюстей при лечении шинирующими конструкциями позволяет ранжировать данных пациентов по прогнозу развития воспалительных заболеваний в тканях пародонта.

К группе риска в данном случае рекомендовано относить пациентов, у которых выявлены нарушения в системе врождённого иммунитета в слизистой десны, характеризующиеся снижением уровня экспрессии гена hBD-2 ниже $68,74 \times 10^5$ кол-ва копий мРНК относительно 1 млн. копий гена актина.

3. Применение разработанного метода профилактики у пациентов с переломами челюстей, основанного на комбинированном использовании пластин для дёсен с коллагеном «Фармадонт-2» и антибактериального препарата (фторхинолон), способствует снижению воспалительных заболеваний пародонта при лечении шинирующими конструкциями.

4. Использование антибиотиков при ПЧ существенно облегчает течение болезни. Исследование динамики содержания цитокинов TNF- α и TGF- β подтвердило данные о противовоспалительном эффекте антибактериального препарата группы фторхинолонов, который проявляется в его ингибирующем воздействии на продукцию провоспалительных цитокинов, предотвращая тем самым резорбцию костной ткани, и способствуя ускорению процессов восстановления ее повреждений в результате переломов челюстей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Молекулярно-генетический анализ В-дефенсинов при хроническом пародонтите / **Е.А. Молчанова**, Л.В. Ганковская, О.А Свитич и соавт. // **Российский иммунологический журнал**. – М., 2014. – № 3. – С. 279–282.
2. **Молчанова Е.А.** Изучение роли факторов врождённого иммунитета (TLR2, hBD-2, TNF- α , TGF- β) в патогенезе пародонтита / **Е.А. Молчанова**, Л.В. Ганковская, Н.М. Хелминская и соавт. // **Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии**. – М., 2015. – № 6. – С. 93–97.
3. **Молчанова Е.А.** Исследование факторов врождённого иммунитета в тканях пародонта у больных с переломами челюстей / **Е.А. Молчанова**, Н.М. Хелминская, Л.В. Ганковская и соавт. // **Стоматология для всех**. – М., 2016. – № 1. – С. 6–11.
4. **Молчанова Е.А.** Роль факторов врождённого иммунитета в патогенезе пародонтита / **Е.А. Молчанова**, Л.В. Ганковская, Н.М. Хелминская и соавт. // **Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии**. – М., 2016. – № 2. – С. 100–107.
5. **Молчанова Е.А.** Исследование роли факторов врождённого иммунитета (TLR2, hBD-2, TNF- α , TGF- β) в патогенезе пародонтита. / **Молчанова Е.А.**, Ганковская Л.В., Хелминская Н.М., Багдасарова Е.А. // Материалы IX Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых учёных. – М., 2014. – С.467–468.
6. **Молчанова Е.А.** Факторы врождённого иммунитета (Толл-подобный рецептор, человеческий бета-дефензин 2, фактор некроза опухоли альфа, трансформирующий фактор роста бета) в патогенезе пародонтита. / **Молчанова Е.А.**, Ганковская Л.В., Хелминская Н.М. // Материалы X Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых учёных. – М., 2015. – С. 802–803.
7. **Молчанова Е.А.** Роль факторов врождённого иммунитета (TLR2, hBD-2, TNF- α , TGF- β) в тканях пародонта у больных с переломами челюстей. / **Молчанова Е.А.**, Ганковская Л.В, Хелминская Н.М., Петушкова Е.В. // Материалы XI Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых учёных. – М., 2016. – С. 569–570.

Список условных сокращений

ВЗП	– воспалительные заболевания пародонта
ПК	– пародонтальный карман
ПЦР-РВ	– метод полимеразной цепной реакции в реальном времени
ПЧ	– перелом челюсти
РНК	– рибонуклеиновая кислота
ХГП	– хронический генерализованный пародонтит
PBI	– (Papilla bleeding index) индекс кровоточивости дёсен
СРITN	– (The community periodontal index of treatment need) индекс нуждаемости в пародонтологическом лечении
hBD-2	– (Human Beta Defensin) дефенсин- β 2
ОHI-S	– (Oral Hygiene Indices-Simplified) гигиенический индекс
PMA	– (Papillar-marginal-alveolar) папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс
TGF- β	– (Transforming growth factor beta) трансформирующий фактор роста бета
TLR2	– (Toll-like receptor 2) Toll-подобный рецептор 2
TNF- α	– (Tumor necrosis factor alpha) фактор некроза опухоли альфа