

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.И.ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

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

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

д.м.н., проф. Ганковская Л.В.

д.м.н. Хелминская Н.М.

Москва – 2018

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	8
1.1. Современные представления о иммунопатогенезе пародонтита	8
1.2. Значение факторов врождённого иммунитета в патогенезе пародонтита.....	14
1.2.1. Роль Toll-подобных рецепторов	14
1.2.2. Антимикробная активность бета-дефенсинов при заболеваниях пародонта	18
1.3. Влияние ортопедических конструкций на ткани пародонта при переломах челюстей.....	21
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	27
2.1. Клиническая характеристика исследуемых групп.....	27
2.2. Индексная оценка состояния тканей пародонта.....	34
2.3. Рентгенологическое исследование состояния костной ткани пародонта.....	36
2.4. Иммунологические, молекулярно-биологические и микробиологические методы исследования.....	36
2.4.1. Определение экспрессии генов TLR2 и hBD-2 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ)	38
2.4.2. Определение концентрации цитокинов TNF- α и TGF- β методом иммуноферментного анализа.....	38
2.4.3. Микробиологическое исследование.....	38
2.5. Методы статистического анализа	39
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	40
3.1. Клинико-рентгенологическая и лабораторная характеристика больных с переломами челюстей, с хроническим генерализованным пародонтитом и пациентов группы контроля.....	40
3.2. Сравнительный анализ показателей врождённого иммунитета (экспрессии генов TLR2 и hBD-2; цитокинов TNF- α и TGF- β) у больных пародонтитом различной степени тяжести и пациентов группы контроля	48

3.3. Клиническое исследование состояния пародонта у пациентов с переломами челюстей в динамике..	55
3.4. Анализ показателей врождённого иммунитета (экспрессии генов TLR2 и hBD-2; цитокинов TNF- α и TGF- β) у пациентов с переломами челюстей в динамике..	58
3.5. Разработка алгоритма диагностики и профилактики воспалительных заболеваний пародонта у больных с переломами челюстей при лечении шинирующими конструкциями	71
ВЫВОДЫ..	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..	90
Список условных сокращений..	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..	94

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

По статистике 2016 года переломы костей лицевого черепа составляют около 3% общего количества травм. Основная доля повреждений приходится на переломы нижней челюсти, и составляет до 80% от общего количества повреждений костей лицевого скелета [20].

При лечении переломов нижней челюсти очень часто используют ортопедические методы лечения, предусматривающие закрепление и иммобилизацию отломков челюсти с помощью шинирующих конструкций [35, 37, 111]. Серьёзной проблемой при таком методе лечения являются воспалительные заболевания пародонта.

Имеются многочисленные исследования, которые подтверждают, что травмирующее воздействие шинирующих конструкций и ухудшение гигиены полости рта приводит к развитию гипертрофического гингивита и пародонтита [39, 12, 2, 3, 31, 33].

Причиной пародонтита является хроническая инфекция, течение которой обусловлено, с одной стороны, вирулентностью самого патогена, а с другой - состоянием иммунной системы организма [95]. Ответом организма на инфицирование тканей пародонта является развитие хронического воспалительного процесса [48].

В настоящее время отмечается увеличение числа исследований, посвящённых изучению роли механизмов врождённого иммунитета в защите слизистых оболочек полости рта от патогенных микроорганизмов, принимающих участие в возникновении и развитии пародонтита [60]. Особое внимание при этом уделяется Toll-подобным рецепторам (TLRs), которые распознают консервативные молекулярные структуры патогенных микроорганизмов [27], а также различных эндогенных лигандов, ассоциированных с воспалительным повреждением клеток и тканей, поскольку активация этих рецепторов приводит к запуску экспрессии генов противомикробных пептидов (ПМП), цитокинов и других биологически активных молекул, участвующих в управлении воспалительным процессом [27, 46, 97].

Противомикробные пептиды филогенетически являются самой древней формой врождённой иммунной защиты [87, 126]. Они непосредственно убивают широкий спектр микроорганизмов, включая грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибы и некоторые вирусы. Их дополнительные функции как ингибиторов про-

теиназ, хемокинов и нейропептидов также являются важными для нормальной физиологии слизистых оболочек [77].

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 профилактики 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 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

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 хроническим генерализованным пародонтитом. Выявлен дефект мукозального иммунитета, характеризующийся высоким уровнем экспрессии гена TLR2, и снижением экспрессии гена hBD-2 у больных хроническим генерализованным пародонтитом различных степеней тяжести, по сравнению с группой контроля. У больных с ХГП выявлено повышенное содержание цитокинов (TNF- α и TGF- β) в зубодесневой жидкости, 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 гена 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 группах повышалось на первые сутки после травмы, к 18 суткам наблюдалось снижение этих показателей, и к 28 суткам восстанавливалось 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 быть использовано в качестве про-

гностического маркёра 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 применение курсом пластин для дёсен с коллагеном «Фармадонт-2» 2 раза в день в течение трёх недель, фиксируя на десну под зацепные петли; и назначении Ципрофлоксацина (фторхинолон) – 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, проявляющиеся 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 у 77,5% не отличается от нормы. Лечение переломов челюстей с применением шинирующих конструкций в течение 28-ми суток приводит к развитию воспалительно-деструктивных изменений в пародонте в группе с гингивитом в 82,6% случаев, в группе со здоровым пародонтом в 12,9%. 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 группой контроля.

3. Разработан алгоритм диагностики и профилактики воспалительных заболеваний пародонта у больных с переломами челюстей при лечении шинирующими конструкциями, основанный на определении экспрессии гена hBD2. 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 (фторхинолон) – 400 мг в каплеунице по 100 мг 4 раза в день 10 дней, а также использование коллагеновых пластин для дёсен Фармадонт-2 2 раза в день в течение трёх недель, фиксируя на десну под зацепные петли.

Внедрение результатов исследования

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».

Публикации

По теме диссертации опубликованы 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. Материалы диссертации докладывались на IX и XI Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых учёных.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 3 глав 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления о иммунопатогенезе пародонтита

Общемедицинская и социальная значимость заболеваний пародонта определяется их высокой распространённостью среди населения молодого и трудоспособного возраста, большим процентом связанной с этим потерей зубов и отрицательным влиянием пародонтальных очагов инфекции на организм в целом [1, 6, 30, 82, 112, 151].

К настоящему времени хорошо изучены различные формы пародонтита, стадии его развития, гистологические и биохимические изменения и другие особенности протекания патологического процесса [11, 30].

Основная роль в развитии хронического воспаления в пародонте отводится бактериальной флоре [18, 23]. Бактерии полости рта формируют на поверхности зубов и десны биоплёнку, в которой они успешно обитают и размножаются, используя в качестве источника питания пищевые продукты, особенно содержащие углеводы. Кроме того, важную роль в патогенезе хронического воспаления отводят взаимодействию системы хозяина с микробами, которые входят в состав зубного налёта и находятся в контакте с тканями десны, прежде всего грамположительные кокки [85, 148]. По мере возрастания воспалительного процесса в составе микробного сообщества увеличивается доля анаэробных микроорганизмов [4, 15, 19]. В настоящее время к пародонтопатогенным бактериям относят *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* и др. [23, 101, 141].

В способности тканей пародонта противостоять экзо- и эндотоксинам, продуцируемым пародонтопатогенными бактериями, существенную роль играет анатомическое строение пародонта [9, 141, 157].

В зоне маргинального края десны находится важное анатомическое образование – десневая борозда, расположенная между свободной десной и поверхностью зуба. Ее глубина составляет от 0,1 до 2 мм. Соединительный эпителий борозды является стратегической зоной и обеспечивает защиту тканей пародонта от воздействия патогенных факторов. В соединительном эпителии происходит постоянное перемещение десквамированных эпителиальных клеток и полиморфноядерных лейкоцитов, поступающих из сосудистого русла. Непрерывное движение и выход отмирающих эпителиальных клеток

в десневую борозду является одним из адаптационных механизмов, способствующих поддержанию защитных свойств соединительного эпителия. Обновление соединительного эпителия осуществляется на протяжении всей жизни человека, причём этот процесс идёт с более высокой скоростью, чем в клетках наружного слоя эпителия остальных структур полости рта. Этот процесс не прекращается даже в условиях здорового состояния десны. В десневой борозде находится десневая жидкость. Десневая жидкость является сывороточным экссудатом из сосудистого сплетения, расположенного под соединительным эпителием. Экссудат, диффундируя, проникает на дно борозды. Десневая жидкость участвует в механическом омывании борозды и содержит иммуноглобулины, различные белки и ферменты. При клинически здоровой десне десневая жидкость не обнаруживается или появляется в незначительном количестве. Пародонтит начинается с изменения зубодесневого сочленения. При микробной атаке начинается воспалительный процесс, наблюдается активный приток лейкоцитов, в частности нейтрофилов, из глубинных слоёв пародонта в соединительный эпителий, и через него – в десневую борозду, где они и встречаются с микроорганизмами, что по сути, представляет собой наиболее раннюю защитную реакцию на пародонтальную инфекцию [15, 17, 90]. В десневой жидкости появляются лабораторные признаки пародонтита – увеличение объёма десневой жидкости (углубление борозды) с изменением содержащихся в ней белковых фракций, повышение концентрации провоспалительных цитокинов и пр.

В результате воздействия группы грамотрицательных бактерий, таких как *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* и др., в тканях пародонта запускается ряд воспалительных ответов [74]. Указанные микроорганизмы обладают многочисленными вирулентными механизмами, нацеленными на нейтрализацию местной защиты организма-хозяина и разрушение тканей пародонта. Однако серьёзные и необратимые повреждения пародонта наблюдаются только у ограниченного числа индивидуумов из тех, кто постоянно соприкасается с этими патогенами. Данное обстоятельство указывает на достаточно сложную многофакторную этиологию рассматриваемого заболевания, в основе которого, вероятнее всего, лежит нарушение индивидуального баланса взаимоотношений организма-хозяина и ассоциированных с ним микроорганизмов и, прежде всего, потеря здорового баланса между микробными вирулентными патогенами и иммунитетом организма-хозяина [106].

Парадоксальная особенность взаимодействия организма-хозяина с населяющей его микрофлорой заключается в том, что иммунная система в процессе реализации иммунного ответа на воздействие микробных патогенов, помимо выполнения своей основной защитной функции, вследствие некоторого «разрегулирования», на определённом этапе также начинает принимать участие в атаке на собственные ткани организма-хозяина, что в итоге часто предопределяет тяжесть заболевания и осложнения [116]. Более того, нарушение баланса иммунных механизмов является не только основной причиной потери зубов, но может быть ассоциировано и с рядом других системных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые нарушения, метаболический синдром и диабет [16, 82, 174]. Поэтому исследование взаимодействия между микробными вирулентными факторами и системой врождённого иммунитета, пребывающей в состоянии постоянного «сторожевого» режима, становятся важнейшим направлением в выяснении этиологии заболеваний пародонта.

Несмотря на то, что изначальной причиной пародонтита является бактериальная инфекция, повреждения тканей пародонта в значительной степени обусловлены иммунным механизмом, запускаемым в ответ на ее воздействие [88]. Проводимые исследования показывают, что бактерии, вызывающие пародонтит, в процессе своего воздействия фактически реализуют, как минимум, два патогенетических механизма. Первый из них проявляют *Porphyromonas gingivalis*, которые инициируют апоптоз лимфоцитов, обеспечивая таким образом более широкое распространение инфекции и более серьёзное поражение тканей пародонта [79]. Второй механизм связан со способностью многих бактерий (преимущественно стрептококков и стафилококков) продуцировать суперантигены [173], которые запускают поликлональную активацию и пролиферацию Т-клеток, за счёт неспецифического взаимодействия с вариабельными доменами Т-клеточных рецепторов. Это приводит к индуцированному активацией апоптозу Т-клеток, что в итоге является фактором ухудшения иммунного ответа на данные микроорганизмы.

Ряд исследований указывает на ассоциацию пародонтита с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, невынашиванием беременности и другими заболеваниями вне полости рта. Во-первых, есть данные, что пародонтопатогены, в силу своей вирулентности, могут попадать сквозь эпителий в подлежащую соединительную ткань, а затем выходить в кровоток. Во-вторых, пародонтопатогены обнаруживают и

молекулярно-генетическими методами, вне ротовой полости, в атеросклеротических бляшках, суставах и т.д. И это уже может являться основанием для того, чтобы рассматривать их причиной системных заболеваний [1, 35].

Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, состояние и функционирование иммунной системы при пародонтите меняется в зависимости от течения заболевания (хроническое или агрессивное) и фазы процесса (обострение или ремиссия).

Первичный иммунный ответ при хроническом пародонтите возникает после колонизации десневой борозды пародонтопатическими бактериями, вызывающими пародонтит. Присутствие этих бактерий индуцирует продукцию цитокинов и хемокинов клетками эпителия десны, которые, в свою очередь, стимулируют экспрессию молекул адгезии, увеличение проницаемости капилляров десны и хемотаксис полиморфноядерных нейтрофилов через соединительный эпителий непосредственно в десневую борозду. Специфичные цитокины и хемокины, продуцируемые в ходе первичного иммунного ответа, приводят к формированию в соединительной ткани периваскулярного воспалительного инфильтрата, характеризующегося доминированием Т-клеток и макрофагов. Когда этот инфильтративно-клеточный механизм оказывается неспособным сдерживать микробную атаку, определённую роль играет гуморальный иммунный ответ. Однако продуцируемые плазматическими клетками антитела в одних случаях могут успешно выполнить свою защитную функцию и в итоге подавить инфекцию, а в других – могут оказаться неспособными противостоять бактериальной атаке, которая неизбежно будет приводить к разрушению соединительной и костной ткани пародонта [80, 81]. То есть эффективность защитной реакции может значительно варьировать у разных людей, определяя тем самым их устойчивость (или предрасположенность) к заболеванию.

Как уже отмечалось выше, эпителий зубодесневой борозды, находясь в постоянном непосредственном контакте с обитающими в борозде патогенами, помимо прочего, выполняет функцию прямого физического барьера, препятствующего проникновению инфекции в глубокие ткани, и играет важную роль в системе врождённого иммунитета [71]. В определённых ситуациях проницаемость эпителия увеличивается, и он не справляется со своей физической барьерной функцией, и тогда инфекция из глубокого пародонтального кармана проникает во внутреннюю среду организма, инициируя процесс воспаления, часто приводящий к разрушению

соединительной и костной ткани и, как следствие, к последующей потере зубов. При этом подвергшийся бактериальной атаке эпителий подаёт соответствующие сигналы, которые запускают активные ответы со стороны факторов врождённого и адаптивного иммунитета.

Эпителиальные клетки могут также отвечать на воздействие бактерий усилением своей пролиферации, изменением системы индуцированного сигналинга, процессов дифференцировки и апоптоза, а также изменением гомеостаза в близлежащих тканях [59].

В настоящее время хорошо известно, что эпителий, являющийся составной частью различных органов, продуцирует большое разнообразие противомикробных пептидов, которые в организме человека представлены, по крайней мере, четырьмя семействами – α -дефенсины, β -дефенсины, кателицидины и сапосины [122]. Эти пептиды обнаруживаются как в слюне, так и в области зубодесневого соединения. Эпителий зубодесневой борозды и соединительный эпителий преимущественно экспрессируют β -дефенсины – hBD-1, hBD-2 и hBD-3 [71].

Особенно сильное нарушение целостности эпителиального барьера происходит под воздействием тех микробных патогенов, которые атакуют межклеточные контакты, и нарушают взаимодействие эпителиальных клеток друг с другом [76]. Множество различных пептидов и белков, обладающих свойствами природных антибиотиков, экспрессируются клетками эпителия десны, а также нейтрофилами, присутствующими в нем. Действие этих белков направлено против грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также против дрожжей и некоторых вирусов. Их противомикробные свойства основаны на способности взаимодействовать с анионной поверхностью микроорганизмов, с последующей ее структурной трансформацией, завершающейся образованием ионных пор или прямым нарушением целостности микробной стенки. Правда, последние исследования указывают на то, что у этих белков есть и внутриклеточные мишени [86]. Действие данных пептидов дополняет активность других противомикробных факторов слюны, таких как гистатины, лизоцим и иммуноглобулины, которые выполняют свою специфическую роль во врождённых механизмах защиты организма хозяина от инфекции [54].

Врождённый иммунитет распознает микробы, по наличию в составе их клеточной стенки, характерные молекулярные комплексы, ассоциированные с патогенами

молекулярные паттерны (PAMPs), обнаруживает PAMPs с помощью своих паттерн-распознающих рецепторов (PRRs). PAMPs представляют собой сохраняющиеся в эволюции микроба «консервативные» молекулярные структуры, которые необходимы микроорганизмам для выживания в окружающей среде. К их числу относятся бактериальные ЛПС, пептидиогликаны, флагеллин, ДНК и др. PAMP всех грамотрицательных бактерий – ЛПС (LPS), грамположительных – липотеиховая кислота [54, 72].

Известно, что большинство механизмов врождённого иммунитета активируются через Toll-подобные рецепторы (TLRs), распознающие большинство PAMPs [27]. Воздействие патогенной микрофлоры полости рта приводит к активации TLRs, присутствующих на эпителиальных клетках пародонта. Сигналы с TLRs индуцируют выработку провоспалительных цитокинов и противомикробных пептидов, в частности, β -дефенсинов. Экспрессия Toll-подобных рецепторов, распознающих патогенную микрофлору в области соединения эпителия десны с зубом, и реализуемая этими рецепторами сигнальная функция, сопровождающаяся выработкой дефенсинов и цитокинов, имеет значение как для поддержания здорового состояния пародонта, так и для развития пародонтита [48].

Цитокины представляют собой регуляторные молекулы, задействованные в реакциях врождённого и адаптивного иммунитета. Они определяют длительность и тип иммунного ответа, контролируют воспаление, заживление ран, ангиогенез, гемопоэз и другие процессы [26, 42, 46]. Цитокины подразделяются на две группы: провоспалительные (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , IL-12, IL-18 и др.) и противовоспалительные (IL-4, IL-10, TGF- β) [27, 97].

Важнейшая роль в осуществлении реакций врождённого иммунитета принадлежит продуцируемым активированными моноцитами и макрофагами провоспалительным цитокинам (TNF- α , IL-18, IL-1, IL-6, IL-8, и др.), а также α - и β -хемокинам, интерферонам I типа (α и β) и колониестимулирующим факторам [26, 46].

Провоспалительный цитокин семейства фактора некроза опухоли – TNF- α – активирует фагоциты; индуцирует выработку кислородных радикалов, оксида азота [26, 34], противомикробных пептидов в клетках эпителия [92]; участвует в цитотоксическом действии. IL-1, TNF- α и IL-6 являются цитокинами системного действия. При высоких концентрациях они повышают температуру тела, изменяют поведенческие реакции, снижают аппетит, увеличивают синтез белков острой фазы, активиру-

ют свертывающую систему крови, гемопоэз, изменяют уровень ионов в плазме и др. [26, 34, 46]. Цитокин TGF- β регулирует пролиферацию, дифференцировку, миграцию и апоптоз различных клеток. Иммуносупрессивное действие TGF- β вызвано прямым ингибирующим действием на лимфоидные клетки, на экспрессию медиаторов воспаления и цитотоксических молекул гранзина (перфорина) [172].

Нарушения баланса про- и противовоспалительных цитокинов проявляется при различных заболеваниях. Увеличение концентрации провоспалительных цитокинов наблюдается при острых и хронических воспалительных процессах, аутоиммунных заболеваниях и др. [26].

1.2. Значение факторов врождённого иммунитета в патогенезе пародонтита

1.2.1. Роль Toll-подобных рецепторов

Toll-подобные рецепторы (TLRs) представляют собой достаточно подробно описанный класс PRRs [48, 113]. У млекопитающих к настоящему времени обнаружено 10 TLRs, 9 из которых, например, являются общими для человека и мыши. Каждый из этих рецепторов распознает свой уникальный молекулярный комплекс, который является характерной молекулярной структурой для конкретных классов патогенов. Например, TLR1 распознает триацилированные липопептиды (бактерии, микобактерии), растворимые факторы (*Neisseria meningitidis*), липопротеины/липопептиды (различных патогенов), TLR2 – пептидогликан (грамположительные бактерии), липотейхоевые кислоты (грамположительные бактерии), липоарабиноманнан (микобактерии), гликолипиды (*Treponema maltophilum*), порины (*Neisseria*), зимозан (грибы), ЛПС (*Leptospira interrogans*, *Porphyromonas gingivalis*), ЛПС (*Chlamydia trachomatis*), белок теплового шока HSP70 (эндогенный), вирусные белки (ЦМВ). TLR3 распознает двуцепочечную ДНК (вирусы); TLR4 распознает ЛПС (грамотрицательные бактерии), Env – белок оболочки вируса MMTV, F – протеин вируса RSV, домен А фибронектина (эндогенный), фибриноген (эндогенный), олигосахариды гиалуроновой кислоты (эндогенные), полисахаридные фрагменты гепарансульфата (эндогенные), таксол (растения), белок теплового шока HSP60 (*Chlamydia pneumoniae*), белок теплового шока HSP60 (эндогенный), белок теплового шока HSP70 (эндогенный) [162]. TLR5 распознает флагеллин; TLR6 – диацилированные липопептиды (микоплазмы); TLR7 – имидазокунолин (синтетиче-

ский), локсорибин (синтетический), бропиримин (синтетический), одноцепочечная РНК (грипп, ВИЧ, вирус везикулярного стоматита (VSV)); TLR8 – одноцепочечную РНК; TLR9 распознает неметилированные мотивы CpG бактериальной и вирусной ДНК; у TLR10 лиганд не найден; TLR11 – уропатогенные бактерии [92, 113].

TLRs экспрессируют самые различные клетки, как лимфоидные, так и нелимфоидные, а также эпителиальные и дендритные клетки. TLR2, TLR3, TLR4 и TLR5 по-разному экспрессируются клетками эпителия полости рта, желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей. Распознавание патогенов TLRs, расположенных на эпителиальных клетках, вызывает синтез цитокинов, хемокинов и противомикробных пептидов, которые привлекают все большее число воспалительных клеток в очаг инфекционного поражения [54, 91]. Необходимым фактором поддержания гомеостаза в эпителии десны и полости рта является взаимодействие TLRs с микроорганизмами-симбионтами [146].

Бактериальные липополисахариды могут также взаимодействовать с рецепторами макрофагов и дендритных клеток, например такими, как CD14 и TLRs, что приводит к продуцированию воспалительных цитокинов и других медиаторов [54]. Некоторые авторы предлагают модель деструкции тканей при пародонтите, в соответствии с которой IL-1 является главным медиатором этого процесса, стимулирующим коллагенолитические и разрушающие костную ткань агенты, такие как металлопротеиназа матрикса (MMPs) и простагландины (PGE2) [54, 175]. Необходимо подчеркнуть, что, помимо макрофагов, в зонах повреждения пародонта присутствуют и другие клетки (например, фибробласты), которые также продуцируют цитокины, медиаторы липидного обмена и MMPs и, по-видимому, участвуют в накоплении этих молекул [113, 149, 152].

Компоненты клеточной стенки пародонтопатических бактерий распознаются рецепторами TLR2 и TLR4 организма-хозяина, что приводит к запуску продуцирования провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1-бета (IL-1 β), и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), которые вызывают синтез MMPs и резорбцию кости альвеол.

Многочисленные доказательства указывают на то, что липополисахарид бактерии *Porphyromonas gingivalis* стимулирует TLR2, но не TLR4 [104, 145, 171]. С другой стороны, считается, что грамотрицательные бактерии стимулируют оба рецептора – TLR2 и TLR4 [118]. В то же время Kikkert с соавт. [104] показали, что грамотрица-

тельные пародонтопатогены преимущественно взаимодействуют с TLR2. Только *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Veillonella parvula* были способны стимулировать как TLR2, так и TLR4. В ракурсе настоящей работы важно отметить, что TLR2 все же выступает в качестве универсального рецептора и способен взаимодействовать практически со всеми пародонтопатогенами.

В норме клетки эпителия полости рта постоянно экспрессируют TLR2 и TLR4, однако при воспалении их экспрессия значительно увеличивается [164]. Определено, что в тканях, поражённых хроническим пародонтитом, на эпителии обнаруживаются как TLR2, так и TLR4, тогда как в норме отмечается лишь незначительная экспрессия TLR2 и полное отсутствие экспрессии TLR4 [150]. Также показано, что TLR2 и TLR4 экспрессируются и в других тканях пародонта, причем соотношение клеток, содержащих TLR2, и клеток, содержащих TLR4, было в целом максимальным в соединительной ткани, прилежащей к эпителию пародонтального кармана у пациентов с тяжелой формой пародонтита [129].

В то время как TLR2 и TLR4 распознают липиды, нуклеиновые кислоты (бактерий и вирусов) распознаются другими TLRs (TLR3, -7, -8, -9). TLR5 связывается с белком флагеллин (flagellin). Было показано, что TLR7 и TLR9, так же как TLR2 и TLR4, в большей степени экспрессируются в местах повреждения тканей пародонта, чем в повреждениях остальной части десны [99].

Исследования показали, что, помимо иммунных клеток, TLRs также экспрессируются клетками тканей пародонта [51, 90, 110, 134]. Поскольку слизистая десны постоянно контактирует с микробами, присутствующими в виде налёта на поверхности зубов, сигналы со стороны TLRs играют важную роль в реакциях врождённого иммунитета и поддержания пародонта в здоровом состоянии. Однако избыточная выработка провоспалительных цитокинов, обусловленная хроническим (постоянным) стимулированием TLRs, может приводить также к разрушению тканей пародонта. TLRs, присутствующие на различных клетках тканей пародонта, перечислены в табл. 1.

Таблица 1 – Экспрессия и функции Toll-подобных рецепторов в тканях пародонта

Клетки тканей пародонта	Toll-подобные рецепторы
Эпителиальные клетки десны	TLR 2, 3, 4, 5, 6, 9
Десневые фибробласты	TLR 2, 4, 9
Эндотелий	TLR 1, 3, 4, 5
Остеобласты	TLR 1, 4, 5, 6, 9
Остеокласты	TLR 2, 4
Цементобласты	TLR 2, 4
Фибробласты пародонтальной связки	TLR 2, 4

Здоровье пародонта представляет собой динамическое состояние, в котором провоспалительные и противомикробные процессы, контролирующие инфекцию, оптимально сбалансированы с противовоспалительными механизмами, препятствующими возникновению излишних воспалительных реакций. Это состояние гомеостаза нарушается в том случае, когда патогены, присутствующие в зубном налёте, прорывают средства защиты организма-хозяина. Хроническая стимуляция TLRs в тканях пародонта бактериальными PAMPs может приводить к избыточной продукции провоспалительных медиаторов и, как следствие, к индукции процессов разрушения тканей. Кроме того, для развития пародонтита решающее значение имеют повреждения эпителиального барьера десны внедряющимися бактериями или их цитотоксическими продуктами. После внедрения микроорганизмов в глубокие ткани пародонта происходит активация TLRs, присутствующих на других клетках, таких как макрофаги, фибробласты, остеобласты и антиген-представляющие клетки. При стимуляции этих клеток продуцируются различные провоспалительные цитокины, что приводит к развитию воспаления и инфильтрации тканей пародонта иммунными клетками. Инфильтрующие пародонт клетки, такие как Т-клетки памяти, продолжают выделять цитокины, и усиливают воспалительную реакцию, которая в итоге приводит к разрушению соединительной и костной тканей [140]. Таким образом, TLRs играют двоякую роль в поддержании здоровья пародонта, с одной стороны, обеспечивая его защиту от инфекции, а с другой, участвуя в разрушении его тканей в ходе хронического воспалительного процесса.

1.2.2. Антимикробная активность бета-дефенсинов при заболеваниях пародонта

Эпителий десны представляет собой не только физический барьер, как это было показано выше, но и химический защитный механизм, включающий противомикробные пептиды, которые являются исполнительным инструментом врождённого иммунитета, играют приоритетную роль в первичной защите организма, обеспечивая, как это принято говорить, передовую линию обороны против внедряющихся микробов [77]. Противомикробные пептиды, по-видимому, филогенетически являются самой древней формой врождённой иммунной защиты [87, 126]. Они непосредственно убивают широкий спектр микроорганизмов, включая грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибы и некоторые вирусы. Эти пептиды обнаруживаются как в резидентных (оседлых) клетках эпителия десны, таких как кератиноциты, так и в инфильтрующих десну клетках. Их дополнительные функции как ингибиторов протеиназ, хемокинов и нейропептидов, также являются важными для биологии слизистых оболочек.

Наиболее известными представителями противомикробных белков являются дефенсины [168].

Бета-дефенсины (Human BetaDefensins – hBDs) экспрессируются эпителиальными клетками слизистых оболочек [67]. Хорошо охарактеризованы и детально описаны четыре hBDs (от hBD-1 до hBD-4) [142]. Локализация hBD-1, hBD-2 и hBD-3 в стратифицированном плоском эпителии, включая эпителий слизистой оболочки полости рта, была подтверждена путём непосредственного исследования белков и м-РНК. hBD-1 и hBD-2 локализованы в эпителии десневой борозды, но не в эпителии прикрепления [47, 66]. Напротив, hBD-3, в основном, присутствует в кератиноцитах базального слоя эпителия десны, а также в клетках Лангерганса и клетках Меркеля. Полагают, что hBD-3 облегчает информационное взаимодействие между эпителием и соединительной тканью десны, обеспечивая функциональную связь между врождённым и адаптивным иммунными ответами [96, 114].

Исследования показали, что hBDs являются хемоаттрактантами для незрелых дендритных клеток, Т-клеткам памяти и моноцитам [78, 170]. Экспрессия hBD-1, hBD-2 и hBD-3 обнаруживалась методом полимеразой цепной реакции в реальном времени (ПЦР РВ) в образцах как воспалённой, так и не воспалённой ткани десны.

В образцах тканей, поражённых пародонтитом, экспрессия hBD-2 определялась значительно выше, чем экспрессия hBD-1, тогда как уровни экспрессии hBD-1 и hBD-3 были сравнимы [68]. Экспрессия мРНК для hBD-2 в эпителиальных клетках десны человека в ответ на воздействие *P.gingivalis* усиливалась, по сравнению с экспрессией мРНК для hBD-2 при отсутствии такого воздействия. Эти результаты указывают на то, что экспрессия мРНК для hBD-2 в эпителиальных клетках десны человека индуцируется особым механизмом, реализуемым в частности при взаимодействии с *P.gingivalis*. Аналогичный процесс может иметь место на начальных стадиях воспалительной реакции при воздействии других бактерий, приводящих к пародонтиту [161].

В ряде исследований описывается различие в экспрессии hBD-1 и hBD-2 в различных участках полости рта [66, 124]. Если hBD-1 экспрессируется в большинстве областей полости рта, то hBD-2 обнаруживался только в тканях десны и, особенно, в местах воспаления. Исходный уровень экспрессии мРНК для hBD-1, hBD-2 и hBD-3 существует как у здоровых людей, так и у пациентов с хроническим пародонтитом. Однако более высокий уровень экспрессии hBD-3 наблюдается в здоровых тканях, чем в тканях, поражённых хроническим пародонтитом, что указывает на защитную роль этого пептида [56].

Эпителий десны у здоровых лиц, не имеющих пародонтита, характеризуется существенно более высокой экспрессией гена hBD-2, чем клинически здоровые ткани у пациентов с хроническим пародонтитом. Оценка уровней экспрессии hBD-1 и hBD-2 в тканях одного и того же индивида показала, что экспрессия обоих дефенсинов в эпителии пародонтального кармана диагностировалась выше, чем в прилежащем здоровом эпителии десны [115]. Это указывает на то, что повышенные исходные уровни экспрессии hBDs выполняют защитную роль при хроническом пародонтите. Кроме того, в одном недавнем исследовании отмечено, что экспрессия hBD-1 и hBD-2 несколько повышена в тканях десны, поражённой хроническим пародонтитом или периимплантитом, в сравнении со здоровыми тканями [109].

Исследование тканей десны у пациентов с гингивитом показало дифференцированную экспрессию генов hBD-1 и hBD-2 в эпителии, что возможно, указывает на повышенную предрасположенность пациентов с гингивитом к пародонтальной инфекции [166].

В настоящее время считается доказанным, что для развития хронического пародонтита требуется ряд факторов, таких как наличие пародонтопатических бактерий, высокий уровень провоспалительных цитокинов и простагландина E2, а также низкий уровень ингибирующих воспаление цитокинов, таких как интерлейкин-10(IL-10), TGF- β и тканевые ингибиторы металлопротеиназ (MMPs). Подверженность и степень разрушения тканей пародонта, таким образом по-видимому, определяется сложным балансом цитокинов, индуцированных присутствием множества возможных комбинаций пародонтальных патогенов [80]. Справедливо ли аналогичное утверждение для острого пародонтита – не известно. Однако тот факт, что оба заболевания имеют сходный иммуногистологический профиль, позволяет предположить, что сходные иммунопатологические механизмы могут вполне иметь место [158].

Изменения экспрессии hBDs наблюдается при различных болезнях полости рта, включая воспалительные и опухолевые заболевания. В ряде исследований отмечено увеличение экспрессии hBDs при воздействии многих видов микробов. Связанные с пародонтитом бактерии, такие как *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* и *F. nucleatum*, вызывали усиление экспрессии hBDs в кератиноцитах [68, 108, 135, 138, 161, 165]. hBDs обладают противомикробным действием в отношении всех этих бактерий [63, 117, 139, 142, 165]. Увеличенная экспрессия м-РНК для hBD-1 и hBD-2 под воздействием *A. Actinomycetemcomitans* определялась в эксперименте на крысах [81]. hBDs обладают потенциальным противогрибковым действием, в том числе против разных видов дрожжевого грибка *Candida*, которое усиливается при одновременном воздействии бактериальной инфекции [114, 128, 153]. А также могут действовать против многих видов вирусов, включая вирус иммунодефицита человека [169], аденовирус [83] и вирус папилломы [61]. Следовательно, считается доказанным, что hBDs оказывают свое влияние на механизмы защиты организма-хозяина путем усиления своей экспрессии при микробном и вирусном инфицировании слизистой оболочки полости рта, и что увеличение их экспрессии всегда усиливает противомикробный эффект.

Таким образом, несмотря на большое количество исследований в этой области, ещё существует много «белых пятен», без объяснения которых невозможно сформировать полную картину природы пародонтита и выработать наиболее эффективные способы его профилактики, диагностики и лечения.

1.3. Влияние ортопедических конструкций на ткани пародонта при переломах челюстей

За последние 10 лет количество травм в стране увеличилось на 7,7% [176]. Травматизм является важной социально-экономической проблемой, что связано с перенаселённостью городов, ускорением общего ритма жизни, увеличением дорожно-транспортных происшествий, с распространением новых технологических процессов на производстве и пр.

Статистические показатели 2016 года отражают рост количества пациентов с различными травмами. Переломы костей лицевого скелета составляют 3% общего количества травм. Основная доля повреждений приходится на переломы нижней челюсти, и составляет до 80% от общего количества повреждений костей лицевого скелета [20].

Для иммобилизации отломков нижней челюсти используют консервативные (ортопедические) и хирургические (оперативные) методы лечения. Оперативный метод (остеосинтез) применяют при сложных, оскольчатых и множественных переломах со смещением, при подвижных зубах и при полном отсутствии зубов. В остальных 87% случаев переломов нижней челюсти без смещения костных отломков используют ортопедические методы лечения [32, 35, 37, 45, 111].

Ортопедические методы лечения при переломах челюстей без смещения костных отломков, наиболее распространённые в клинической практике, предусматривают репозицию и иммобилизацию отломков нижней челюсти назубными шинами с зацепными петлями с межчелюстным вытяжением на срок 4–5 недель и более. Чаще всего – это индивидуальные шины, предложенные С.С.Тигерштедтом. На сегодня серьёзной проблемой при данном методе лечения остаются воспалительные заболевания пародонта.

Шинирующая конструкция оказывает неблагоприятное воздействие на ткани пародонта. Наличие лигатур в межзубных промежутках и интенсивное давление на ткани эластичных резиновых тяг вызывает травму маргинальной части тканей пародонтального комплекса [2, 39, 41, 12], способствуют затруднению гигиены полости рта, что приводит к накоплению зубного налёта, размножению и повышению активности патогенных микроорганизмов, которые вызывают воспалительный процесс в тканях пародонта [40, 73]. Микроорганизмы, находящиеся в полости рта, представляют для тканей постоянную угрозу, особенно при нарушении резистентности [10]. По

статистике, при данном методе лечения воспалительные явления в краевом пародонте возникают в 100% случаев, а у пациентов с исходным гингивитом и пародонтитом прогрессирование воспалительно-деструктивных процессов отмечается в 85,17% [31]. Возникающие воспалительные заболевания пародонта, равно как и обострение хронического пародонтита, значительно повышают риск гнойных осложнений при переломах верхней и нижней челюсти [36].

В работе Ерокиной Н.Л приводятся данные исследований и выявление нарушений в деятельности иммунной системы у больных с заболеванием пародонта при лечении переломов нижней челюсти шинирующими конструкциями [21]. Изучались цитоморфологические особенности, а также уровень цитокинов в содержимом пародонтальных карманов. Цитокиновый баланс – соотношение про- и противовоспалительных цитокинов – во многом определяет течение процесса воспаления и регенерации, в том числе в тканях пародонта. Это позволило Иванюшко Т.П. с соавт. в своих работах выдвинуть цитокиновую концепцию развития пародонтита [24]. Цитокины регулируют развитие местных защитных реакций в тканях с участием различных типов клеток крови, эндотелия, соединительной ткани и эпителия. Исследование Ерокиной Н.Л. показало, что у больных с хроническим генерализованным пародонтитом при переломах нижней челюсти под влиянием травмы, а также в период иммобилизации нижней челюсти назубными шинами в активацию защитно-приспособительных реакций (на уровне зубодесневого соединения) локально включаются клетки иммунной системы, вырабатывающие цитокины. При этом усиливается образование провоспалительных цитокинов, таких как IL-1B, IL-8, IF- γ , TNF- α , связанное с дисфункцией клеточно-опосредованных иммунных реакций на уровне зубодесневого соединения [25]. Наибольшее изменение у больных хроническим генерализованным пародонтитом при переломах нижней челюсти происходит в сторону повышения уровня TNF- α ($p < 0,05$), что усугубляет воспалительный процесс. В результате травмирующего воздействия, являющегося стрессорным, запускался провоспалительный каскад, приводящий к изменению функциональной активности клеточных структур, т.е. развивалось опосредованное воспаление на уровне зубодесневого соединения.

В своих работах Быков В.А. отметил, что активация местного иммунного ответа на травмирующий фактор и бактериальную инфекцию, способствует развитию деструктивных процессов на уровне зубодесневого соединения и альвеолярной кости [8].

Также проводилось исследование показателя скорости кровотока в сосудах пародонта, изученное с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии [7, 13]. Нарушение микроциркуляции в пародонтальных тканях является важным патогенетическим звеном в развитии пародонтита [5, 22].

Нарушение процессов межклеточного взаимодействия на уровне зубодесневого соединения является одной из причин возникновения пародонтита [24]. В связи с этим в последнее время все больше внимания уделяется изучению роли факторов врождённого иммунитета в развитии этого заболевания у больных с переломами челюстей, лечение которых осуществляется при помощи внутриротовых шин [44]. Исследования показывают, что целенаправленный контроль состояния некоторых из этих факторов может использоваться как для оценки динамики и тяжести воспаления в пародонте на различных этапах наблюдения, так и для определения эффективности проводимых мероприятий по его профилактике и лечению.

Диагностика и профилактика заболеваний пародонта у больных с переломами челюстей

В настоящее время существующие в отечественной и зарубежной литературе рекомендации по диагностике и профилактике ВЗП у больных с переломами челюстей включают в себя: комплексную оценку состояния тканей пародонта, определение индексов гигиены, пародонтальных индексов при поступлении в стационар до проведения шинирования челюстей, на момент снятия двучелюстных шин, через неделю и месяц после их снятия. В зависимости от состояния тканей пародонта (интактный пародонт, гингивит или пародонтит) рекомендована трёхразовая чистка зубов с заменой щётки раз в неделю, а также использование ирригатора и ополаскивателя для полости рта в течение 10 дней. После снятия двучелюстных шин рекомендовано лечение у пародонтолога, а пациентов с пародонтитом средней и тяжелой степени рекомендовано брать на динамическое наблюдение [38].

Куценко Р.В. в своей работе предложил алгоритм лечения пациентов с переломами нижней челюсти в пределах зубного ряда путём выполнения стабильного остеосинтеза без дополнительной внутриротовой иммобилизации, направленного на максимальное сохранение тканей пародонта [31].

Антибиотики в регуляции воспалительных процессов

Поскольку речь идёт об относительно новом и малоизученном направлении антимикробной терапии, основанном не только на использовании прямого антибактериального действия антибиотиков, но и на особенностях их взаимодействия с системой врождённого иммунитета, представляется целесообразным остановиться на этом явлении несколько подробнее.

Так, в ряде исследований *invitro* и *invivo* отмечено, что антибиотики группы хинолонов обладают вторичным противовоспалительным эффектом, значительно ингибируя продукцию провоспалительных цитокинов [64,65]. В частности, воздействие хинолонов в терапевтических концентрациях на эпителиальные клетки и клетки системы врождённого иммунитета *invitro* сопровождалось уменьшением продукции нескольких провоспалительных цитокинов, а именно IL-1, IL-6, IL-8 и особенно TNF- α [103, 136].

Важное потенциальное терапевтическое значение вторичных эффектов указанных антибиотиков подтверждается и результатами экспериментов на животных, инфицированных микроорганизмами как чувствительными, так и устойчивыми к хинолонам. В обоих случаях применение антибиотиков этого класса сопровождалось уменьшением содержания в крови провоспалительных цитокинов и повышением выживаемости животных [65, 156].

В ходе изучения содержания про- и противовоспалительных цитокинов в крови пациентов с тяжёлой формой пневмококковой пневмонии, антибиотикотерапия которых включала либо цефтриаксон, либо левофлоксацин (аналог ципрофлоксацин), обнаруживалось селективное и значительное уменьшение содержания TNF- α в крови пациентов, принимавших левофлоксацин [58].

Наконец, ещё одним подтверждением иммуномодулирующего эффекта хинолонов является использование ципрофлоксацина в качестве антицитокиновой терапии в комплексной иммуносупрессивной терапии миелодиспластического синдрома [105, 131].

Помимо хинолонов (ципрофлоксацин), подобным свойством обладают также такие классы антибиотиков, как макролиды, имидазольные антибиотики и тетрациклины, которые, в дополнение к их прямому воздействию на целевые патогены,

обладают противовоспалительными свойствами, никак не связанными с их противомикробной активностью. Однако механизм действия этих классов антибиотиков заключается, прежде всего, в модулировании провоспалительной активности нейтрофилов за счет воздействия на продукцию хемоаттрактантов нейтрофилов, тогда как основной эффект хинолонов состоит в ингибировании продукции провоспалительных цитокинов [52].

В связи с важнейшей ролью антибиотиков в терапии инфекционных заболеваний, основанной на понимании тонких молекулярных механизмов врождённого иммунитета, учитывая современные представления о состоянии этой проблемы, следует определить перспективные направления профилактики и лечения заболеваний, возникающих в результате тех или иных дефицитов в функционировании иммунной системы.

Прежде всего, следует отметить, что вторичные эффекты противомикробных препаратов, при взаимодействии с системой врождённого иммунитета, могут быть и позитивными, и негативными. К негативным можно отнести такие вторичные эффекты некоторых антибиотиков, которые усиливают воспалительную реакцию, приводя к избыточным повреждениям тканей и дисфункции органов. К этой группе относятся бактерицидные препараты, основной мишенью действия которых является клеточная стенка бактерий. Её разрушение под действием этих препаратов сопровождается высвобождением многочисленных провоспалительных компонентов и внутриклеточных токсинов. К числу этих провоспалительных компонентов относятся липополисахариды, липотейхоевые кислоты и некоторые ферменты, которые взаимодействуют с Toll-подобными рецепторами, дополнительно активируя механизмы воспалительного процесса [121, 163].

Таким образом, наиболее активными в отношении бактериальной стенки являются бактерицидные антибиотики. Например, бета-лактамы, самым известным среди которых является пенициллин, провоцируют дополнительное усиление воспалительного ответа организма-хозяина на инвазию бактериальных патогенов путём высвобождения провоспалительных внутриклеточных токсинов и компонентов клеточной стенки бактерий. Такой избыточный, плохо контролируемый воспалительный ответ представляет потенциальный риск повреждения под воздействием клеток и тканей организма-хозяина. Нежелательная провоспалительная активность указанных проти-

вомикробных препаратов во многих исследованиях продемонстрирована как путём измерения высвобождения внутриклеточных токсинов после обработки бактерий бактерицидными препаратами *invitro*, так и *invivo* в экспериментах на животных, у которых уровень выживания инфицированных особей коррелировал с антибактериальными и провоспалительными свойствами антибиотиков [94].

В дополнение к вышеописанным провоспалительным эффектам антибиотики бета-лактамового ряда стимулировали продукцию клетками стафилококка внеклеточных белковых токсинов, лейкоцидина и альфа-гемолизина [70, 159].

С учётом вышеизложенного становится очевидным, что выбор антибиотика только по критерию его прямой антимикробной эффективности в некоторых клинических ситуациях может быть не вполне правильным, особенно при инфицировании токсин-продуцирующими патогенами в больших концентрациях. В этих случаях нужны препараты, обладающие иным механизмом прямого угнетающего (цитостатического) воздействия на микроорганизмы, в частности, ингибирующие внутриклеточный белковый синтез в бактериях, и не допускающие высвобождение ими провоспалительных белковых вирулентных факторов, включая компоненты клеточной стенки [100]. К числу таких «противовоспалительных» антибиотиков с указанным механизмом внутриклеточного воздействия на микроорганизмы относятся хинолоны (включающие ципрофлоксацин), которые к тому же, как было указано выше, обладают существенным дополнительным противовоспалительным эффектом, никак не связанным с их прямым противомикробным действием, и обусловленным подавлением продукции провоспалительных цитокинов (TNF- α).

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика исследуемых групп

В ходе выполнения работы было обследовано 137 пациентов, из них:

- 53 человека находились на лечении в ФКУ «Стоматологическая поликлиника» с диагнозом ХГП;
- 54 больных, находившихся на лечении в ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы, с острой травмой челюсти;
- 30 обследуемых, включённых в группу контроля, находились под наблюдением в ФКУ «Стоматологическая поликлиника».

Все участники комплексного исследования были разделены на три группы.

1-я группа – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) разных степеней тяжести (53 человек);

2-я группа – пациенты с острой травмой, переломами челюстей (ПЧ) (54 человека);

3-я группа – группа контроля (30 человек).

Критерии включения

Отбор пациентов для включения в исследуемые группы осуществлялся в соответствии со следующими критериями:

- наличие подтверждённого диагноза «хронический генерализованный пародонтит» (1-я группа);
- перелом челюсти за 1–2 дня до обращения в клинику (2-я группа).

Критерием отбора здоровых лиц (группа контроля) являлось отсутствие острых или хронических воспалительных заболеваний полости рта и других хронических воспалительных заболеваний.

Всех участников исследования ознакомили с информацией для пациентов, и они подписали добровольное информированное согласие, одобренное этическим комитетом ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Выписка из протокола заседания ЭК РНИМУ им. Н.И. Пирогова № 175 от 21 мая 2018 г.).

Критерии исключения

- наличие хронических воспалительных заболеваний;
- беременность и период лактации;
- онкологические заболевания;
- отягощённый аллергический анамнез;
- отказ от участия в исследовании.

Характеристика клинических групп

Во **1-ю группу** входили 53 пациента в возрасте от 31 до 63 лет, обратившихся в ФКУ «Стоматологическая поликлиника», у которых, по данным клинорентгенологического обследования, был выявлен хронический генерализованный пародонтит разных степеней тяжести.

Постановка клинического диагноза и определение степени тяжести хронического воспалительного процесса пародонтита осуществлялись согласно классификации заболеваний пародонта, принятой на заседании Президиума секции пародонтологии Стоматологической ассоциации России в 2001 году, на основе Международной классификации болезней-10 (Приказ Минздрава России № 170 от 27.05.97), а также с использованием рентгенологических критериев оценки тяжести заболевания по Н.А. Рабухиной и А.П. Аржанцеву (2003).

После измерения глубины пародонтальных карманов, оценки степени клинической потери прикрепления десны, изучения рентгенологических данных о деструкции альвеолярной кости методом альвеолярной рентгенографии 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 в возрасте от 31 до 40 лет (10 пациентов); от 41 до 50 лет – 4 человека; от 51 до 63 лет – 2 пациента.

Подгруппа 1В (средняя степень тяжести) составила 18 пациентов, из них в возрасте от 31 до 40 лет – 3 пациента; от 41 до 50 лет – 5 человек; от 51 до 63 лет обследовались 10.

Подгруппа 1С (тяжелая степень проявления заболевания) состояла из 19 пациентов, из них в возрасте от 31 до 40 лет—1 пациент; от 41 до 50 лет – 6 человек; в возрасте от 51 до 63 лет обследовались 12 человек.

В **2-ю группу** входили 54 пациента в возрасте от 18 до 50 лет с переломами нижней челюсти, находившиеся на стационарном лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы, консервативное лечение которых осуществлялось методом фиксации костных отломков шинирующими конструкциями с зацепными петлями с резиновыми тягами в течение не менее 28 дней. 54 пациентам (100% случаев) диагностировались переломы нижней челюсти без смещения.

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 в возрасте от 18 до 50 лет – с удовлетворительным и неудовлетворительным уровнем гигиены, которым был поставлен диагноз «хронический катаральный гингивит».

Подгруппа 2В состояла из 31 человека с хорошим уровнем гигиены полости рта, со здоровым пародонтом, в возрасте от 18 до 40 лет.

После установки шинирующих конструкций больные 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. С целью профилактики воспалительных заболеваний пародонта пациентам подгрупп с гингивитом (2А-I) и со здоровым пародонтом (2В-I) применяли пластины для дёсен с коллагеном «Фармадонт-2» (Премьер-продукт) 2 раза в день в течение трёх недель. Пластины фиксировались на десну в области шины и самостоятельно рассасывались в течение 1,5 часов. Пластины представляют собой губчатые структуры размером 10×14 см, помещённые в смесь растворов природного биополимера коллагена и экстракта лекарственных растений. Пластины абсорбируют жидкость,

являются депо для лекарственных компонентов, способствуют постоянному пролонгированному действию на раневую поверхность, уменьшают кровоточивость, обеспечивают противовоспалительный эффект, оказывают антисептическое действие, уменьшают отёк тканей, обладают болеутоляющими свойствами. Производство ЗАО «Зелёная Дубрава» (Россия, Московская область, г. Дмитров), (ТУ 9391-020-48783520-2012). Медицинские испытания были проведены в соответствии с программой и методикой медицинских испытаний ГОСТ Р15.013.94 на кафедре ЧЛХ и хирургической стоматологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова с 01.03.2012 по 08.06.2012. Оценка эффективности проводилась через 180 дней. Больным подгрупп 2А-II и 2В-II данное лечение не проводилось. Оценка эффективности проводилась через 180 дней.

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, ампицилин+сульбактам (пенициллин) получали 18,5% больных.

В 3-ю группу контроля были включены 30 практически здоровых пациента в возрасте от 18 до 30 лет – 9 человек; от 31 до 40 лет – 16 пациентов; в возрасте от 41 до 50 лет в группе обследовались 4 человека; в группу от 51 до 63 лет входил 1 пациент, 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.

Приведённые выше данные объединены в табл. 2.

Таблица 2 – Распределение пациентов исследуемых групп по возрасту и полу

Возраст и пол	Группа 1 (с ХГП) n=53						Группа 2 (с переломами челюстей) n=54				Группа 3 (контрольная) n=30	
	1А легкая степень n=16		1В средняя степень n=18		1С тяжелая степень n=19		2А гингивит n=23		2В здоровый пародонт n=31			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
от 18 – 30 лет	–	–	–	–	–	–	14	60,8	23	74,1	9	30
мужчины	–	–	–	–	–	–	11	47,8	20	64,5	2	6,6
женщины	–	–	–	–	–	–	3	13	3	9,6	7	23,3
от 31 – 40 лет	10	62,5	3	16,6	1	5,2	6	26	6	19,3	16	53,3
мужчины	5	31,25	2	11,1	1	5,2	6	26	6	19,3	5	16,6
женщины	5	31,25	1	5,5	–	–					11	36,6
от 41 – 50 лет	4	25	5	27,7	6	31,5	3	13	2	6,4	4	13,3
мужчины	3	18,75	4	22,2	6	31,5	3	13	2	6,4	1	3,3
женщины	1	6,25	1	5,5			–	–	–	–	3	10
от 51 – 63 лет	2	12,5	10	55,5	12	63,1	–	–	–	–	1	3,3
мужчины	2	12,5	7	38,8	9	47,3	–	–	–	–	1	3,3
женщины	–	–	3	16,6	3	15,7	–	–	–	–	–	–

При сборе анамнеза заболевания учитывались жалобы пациента (таблица 3) и предположительные сроки начала заболевания (таблица 4). При сборе анамнеза жизни обращалось внимание на наличие наследственных факторов (таблица 5). Также уделялось внимание наличию или отсутствию вредных привычек, уровню гигиены при уходе за зубами. 137 пациентов ответили на вопросы анкеты (рис. 1).

Таблица 3 – Характер жалоб пациентов групп 1, 2 и группы контроля

Жалобы	Группа 1 (с ХГП) n=53								Группа 2 (с переломами челюстей) n=54				Группа 3 (контрольная) n=30
	1А легкая степень n=16		1В средняя степень n=18		1С тяжелая степень n=19		Всего n=53		2А гингивит n=23		2В здоровый пародонт n=31		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Боль, дискомфорт в деснах	4	22,2	5	26,3	11	20,7	4	22,2	—	—	—	—	—
Кровоточивость при чистке зубов	12	66,6	15	78,9	31	58,4	12	66,6	23	100	—	—	—
Запах изо рта	8	44,4	9	47,3	23	43,3	8	44,4	14	60,8	—	—	—
Образование зубного камня	14	77,7	16	84,2	40	75,4	14	77,7	15	65,2	—	—	—
Подвижность зубов	5	27,7	8	42	14	26,4	5	27,7	—		—	—	—

**Таблица 4 – Частота встречаемости заболевания пародонта
по срокам давности (по результатам опроса)**

Срок давности проявления заболевания пародонта	Группа 1 (с ХГП) n=53								Группа 2 (с переломами челюстей) n=54						Группа 3 (контроль- ная) n=30
	1А легкая степень n=16		1В средняя степень n=18		1С тяжелая степень n=19		Всего n=53		2А гингивит n=23		2В здоровый пародонт n=31		Всего n=54		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
До 5 лет	11	68,7	2	11,1	3	15,7	16	30,1	9	39,1	–	–	9	39,1	–
От 5 до 10 лет	3	18,7	7	38,8	7	36,8	17	32	–	–	–	–	–	–	–
Более 10 лет	2	12,5	9	50	9	47,3	20	37,7	–	–	–	–	–	–	–

Таблица 5 – Частота выявления признаков наследственных заболеваний пародонта у пациентов групп 1-й и 2-й и группы контроля (согласно данным анкетирования)

Заболевания пародонта у близких родственников	Группа 1 (с ХГП) n=53								Группа 2 (с переломами челюстей) n=54						Группа 3 (контроль) n=30	
	1А легкая степень n=16		1В средняя степень n=18		1С тяжелая степень n=19		Всего n=53		2А гингивит n=23		2В здоровый пародонт n=31		Всего n=54			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Отмечали	7	43,7	10	55,5	11	47	28	52,8	5	21,7	6	19,3	22	20,3	—	—
Не отмечали	4	25	5	27,7	6	31	15	28,3	7	30,4	15	48,3	21	40,7	30	100
Затруднялись ответить	5	31,3	3	16,6	2	10	10	18,8	11	47,8	10	32,2	11	38,8	—	—

1.	Ф.И.О.
2.	Дата рождения
3.	Страдаете ли Вы хроническими заболеваниями, аллергическими реакциями? Да (какими?) _____ Нет
4.	Принимаете ли Вы какие-нибудь лекарственные препараты? Да _____ Нет
5.	Имеются ли у Вас вредные привычки? (курение, употребление алкоголя) Да _____ Нет
6.	Как регулярно Вы наблюдаетесь у врача стоматолога в целях диагностики и профилактики? 1 раз в 6 месяцев 1 раз в год По мере необходимости
7.	Как давно вы отмечаете, что у Вас проблемы с дёснами? Предположительные сроки начала заболевания. Не отмечаю Менее 5 лет От 5–10 лет Более 10 лет
8.	Имеются ли у Ваших близких родственников проблемы с деснами? Да Нет Затрудняюсь ответить
9.	Как часто вы чистите зубы? 2 раза в день 1 раз в день Как придётся
10.	Используете ли Вы дополнительные средства по гигиене полости рта? Да (какие?) _____ Нет

Рис. 1 – Анкета для опроса пациентов

При внешнем осмотре учитывалось состояние лица в покое и при открывании рта. Обследование полости рта начиналось с осмотра преддверия, уровня прикрепления уздечек верхней и нижней губы, оценки глубины и типа формирования преддверия. Обращалось внимание на расположение зубов, наличие кариеса и его осложнений, неполноценные ортопедические конструкции или реставрации, наличие зубных отложений.

Состояние десны оценивалось в отношении изменения рельефа, толщины, наличия гиперемии, отёчности, их локализации (на уровне десневых сосочков, маргинальной или альвеолярной десны), состояния десневых сосочков, их консистенции, прилегания к шейкам зубов. Обращалось внимание на болезненность десны при пальпации.

Глубина пародонтального кармана измерялась со стороны мезиобуккальной, мезиолингвальной, дистальнобуккальной, дистальнолингвальной, буккальной и лингвальной поверхностей. Клиническая потеря прикрепления определялась путём измерения расстояния от эмалевоцементной границы до дна пародонтального кармана со стороны интерпроксимальных поверхностей.

Патологическая подвижность зубов оценивалась по классификации А.И. Евдокимова [16]. I степень подвижности мы оценивали как 1 балл; II степень подвижности как 2 балла; III степень подвижности – 3 балла. Критерием для определения степени тяжести пародонтита являлась глубина пародонтальных карманов. Лёгкая степень пародонтита определялась в том случае, если глубина кармана не превышала 3 мм; в случае, если пародонтальный карман имел глубину в пределах 3–6 мм, фиксировался пародонтит средней степени тяжести. При глубине кармана свыше 6 мм был диагностирован пародонтит тяжёлой степени.

2.2. Индексная оценка состояния тканей пародонта

У всех включённых в исследование пациентов определялись:

- индекс кровоточивости десневой борозды –РВІ (Muhleman, 1975) [17];
- пародонтальный индекс Russel (1956) [6];
- индекс налёта–ОНІ-S (Green, Vermillion, 1969) [16];
- индекс воспаления пародонта РМА (в модификации Parma (1960)) [16].

Индекс РВІ использовался для определения степени кровоточивости сосочков после осторожного зондирования десневой борозды. Зондирование осуществлялось на язычной поверхности первого и третьего квадрантов и на вестибулярных поверх-

ностях второго и четвёртого квадрантов. Значения индекса определялось отдельно для каждого квадранта, а затем выводилось среднее значение для всего прикуса. Использовалась следующая оценка степени кровоточивости: 0 степень, кровоточивость отсутствовала; I степень, появление отдельных точечных кровотечений; II степень, наличие многочисленных точечных кровотечений или линейного кровотечения; III степень, заполнение кровью межзубного десневого треугольника; IV степень, после зондирования появлялась интенсивная кровоточивость.

Пародонтальный индекс Russel (1956) позволяет учитывать тяжесть заболевания пародонта: 0 – пародонт интактный; 1 – лёгкий гингивит, не распространившийся вокруг зуба, кровоточивости нет; 2 – гингивит средней тяжести вокруг всего зуба, зубодесневое соединение сохранено; 4 – наличие признаков воспаления вокруг десны, начальная стадия резорбции вершин межзубных перегородок; оценка даётся рентгенологически; 6 – гингивит, имеется пародонтальный карман; нарушений функции нет, зуб неподвижен; 7 – выраженная деструкция тканей пародонта, наличие пародонтального кармана, жевательная функция зуба нарушена, зуб подвижен.

Индекс в норме равен 0, вычисляется по формуле:

$$PI = \frac{\text{сумма оценок у каждого зуба}}{\text{число зубов у обследуемого}} \times 100 \quad (1)$$

Оценочные критерии: 0,1–1,0 – начальная и легкая степень заболевания; 1,5–4,0 – деструктивные изменения, характерные для средней степени тяжести заболевания; 4,0–8,3 – тяжелая степень заболевания.

Индекс гигиены ОНI-S представляет собой упрощённый индекс гигиены полости рта, который определяется путём оценки площади поверхности зуба, покрытой налётом и/или зубным камнем, без использования специальных красителей. Для определения ОНI-S исследовалась щёчная поверхность 16-го и 26-го зубов, губная поверхность 11-го и 31-го зуба, язычная поверхность 36 и 46 зубов путём перемещения кончика зонда от режущего края в направлении десны.

Отсутствие зубного налёта – 0, зубной налёт до 1/3 поверхности зуба получал индекс 1, зубной налёт от 1/3 до 2/3 поверхности зуба – 2, зубной налёт, покрывавший более 2/3 поверхности эмали зуба – 3. Затем осуществлялась оценка зубного камня по такому же принципу.

Для расчёта индекса ОНI–S используется следующая формула:

$$\text{ОНI–S} = \sum(\text{ЗН}/n) + \sum(\text{ЗК}/n) \quad (2),$$

где n – количество зубов, ЗН – индекс зубной налёт, ЗК – индекс зубной камень.

В норме (при идеальном гигиеническом состоянии) индекс ОНI–S не должен превышать 1,0; если индекс больше 1, то это является показателем плохого гигиенического состояния полости рта.

Индекс РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс, отражает состояние пародонта. Используется для оценки результатов лечебных и профилактических мероприятий. Оценка индекса проводится по следующим кодам: 0 – отсутствие воспаления; 1 – воспаление только десневого сосочка (Р); 2 – воспаление десневого сосочка и маргинальной десны (М); 3 – воспаление десневого сосочка, маргинальной и альвеолярной десны (А).

Индекс РМА рассчитывается по формуле:

$$\text{РМА} = (\text{сумма показателей} \times 100) : (3 \times \text{число зубов}) \quad (3)$$

2.3. Рентгенологическое исследование состояния костной ткани пародонта

С целью объективной оценки деструкции альвеолярной кости использовались данные рентгенологического обследования:

1. Ортопантомограф Othophos 3 (Sirona, Германия), отличающийся минимальной рентгенологической нагрузкой всего в 0,07 мкЗв;
2. Конусно-лучевой компьютерный томограф GendexGB-500 с нагрузкой 32мкЗв;
3. Спиральный компьютерный томограф SiemensSomatonSensation 40 с нагрузкой 100 мкЗв.

2.4. Иммунологические, молекулярно-биологические и микробиологические методы исследования

Получение биологического материала для иммунологических исследований осуществлялось в группе больных с переломами челюстей и здоровых пациентов путём соскоба слизистой оболочки из зубодесневой борозды (у всех пациентов с ХГП – из пародонтального кармана). Образцы клеток собирались с помощью стерильных браншей фирмы

«Dispodent» (Франция) и переносились в 1,5 мл пробирки типа «Эппендорф» с содержащимся в них физиологическим раствором. Материал в течение 24 часов доставлялся к месту хранения и замораживался. Образцы хранили при температуре -70°C . Материал в дальнейшем использовался для определения исследуемых показателей врождённого иммунитета (рис. 2). Для определения концентрации цитокинов TNF- α и TGF- β использовали зубодесневую жидкость из зубодесневой борозды и пародонтального кармана (рис. 3). Исследование проводили на кафедре иммунологии МБФ РНИМУ имени Н.И. Пирогова.



Рис. 2 – Определение экспрессии гена распознающего рецептора TLR2 и противомикробного пептида hBD-2 в слизистой оболочке десны (схема исследования)

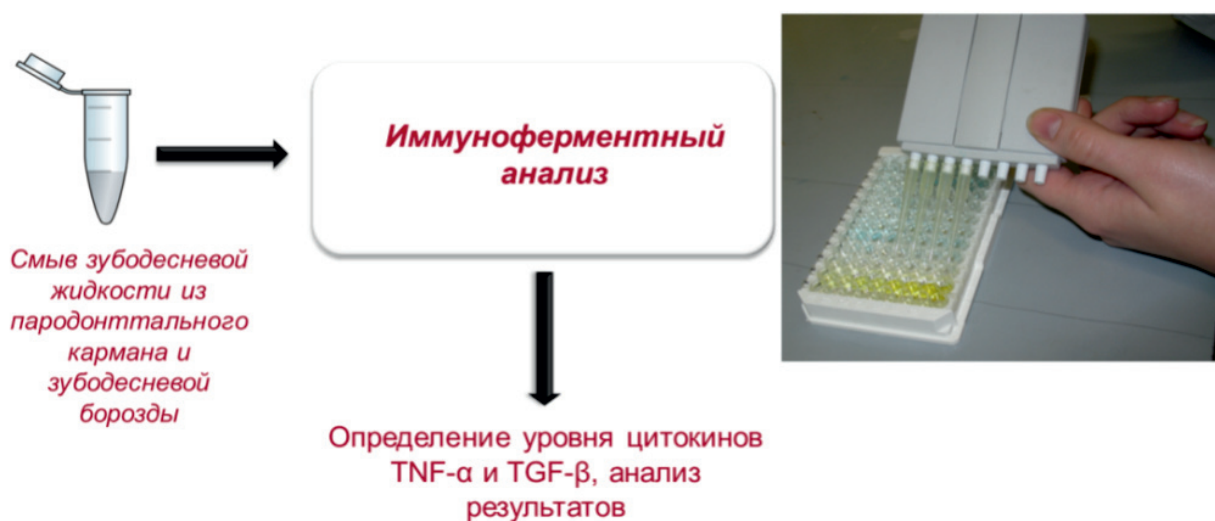


Рис. 3 – Определение продукции цитокинов TNF- α и TGF- β в зубодесневой жидкости (схема исследования)

2.4.1. Определение экспрессии генов TLR2 и hBD-2 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ)

Выделение РНК из соскобов проводили методом аффинной сорбции на частицах силикогеля, используя набор для выделения РНК «АмплиПРФЙМ Рибосорб» (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.

2.4.2. Определение концентрации цитокинов TNF- α и TGF- β методом иммуноферментного анализа

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

2.4.3. Микробиологическое исследование

Анализ микрофлоры из пародонтального кармана у пациентов с ХГП, из зубодесневой борозды у больных с переломами челюстей и у пациентов группы контроля проводился в лаборатории «Инвитро» (г. Москва). Забор материала для микробиологического исследования осуществлялся натошак, до чистки зубов. Содержимое пародонтального кармана забиралось стерильными эндодонтическими абсорберами (AbsorbentPaperPoints) 30-го размера. При заборе исследуемого мате-

риала он немедленно помещался в пробирку с полужидкой транспортной средой. Систему выдерживали при температуре 2–4°C, обеспечивая постоянство данной температуры при транспортировке. В лабораторию забранный материал доставлялся в течение 24 часов.

2.5. Методы статистического анализа

Обработку полученных результатов осуществляли с помощью программных пакетов StatsoftStatistica 6.0 и MicrosoftOfficeExcel. Данные, подчинявшиеся нормальному распределению, представлялись как среднее арифметическое (M), ошибку 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.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Клинико-рентгенологическая и лабораторная характеристика больных с переломами челюстей, с хроническим генерализованным пародонтитом и пациентов группы контроля

На первичном осмотре выявлялись факторы, способствующие развитию процесса воспаления в пародонте. Обращалось внимание на аномалии развития мягких тканей (мелкое преддверие полости рта, высокое прикрепление и аномальное количество соединительнотканых уздечек и тяжёлых губ и щёк), неудовлетворительные реставрации и неполноценные ортопедические конструкции, зубочелюстные аномалии (скученность зубов, мезиальную или дистальную окклюзию, открытый прикус) (табл. 6). Уровень интенсивности поражения зубов кариесом определялся по индексам КПУ и КПУп (табл. 7).

Так как частым осложнением при лечении переломов шинирующими конструкциями является развитие пародонтита, нами была поставлена задача изучить клиническое состояние тканей пародонта при хроническом генерализованном пародонтите.

Клиническое обследование показало, что пациенты с ХГП лёгкой степени тяжести имели неудовлетворительную гигиену (ОHI-S составлял $2,49 \pm 0,2$), а пациенты со средней (ОHI-S $3,84 \pm 1,2$) и тяжёлой (ОHI-S составлял $4,2 \pm 1,2$) степенью тяжести протекания заболевания – плохую гигиену полости рта.

Индекс кровоточивости дёсен РВІ также увеличивался в зависимости от усиления тяжести заболевания. У пациентов с ХГП лёгкой степени ИК РВІ соответствовал значению $1,9 \pm 0,76$. У обследуемых с ХГП средней степени был равен $2,7 \pm 0,15$. Самые высокие значения ИК РВІ были у пациентов с тяжёлой степенью – $3,3 \pm 0,01$.

Значение пародонтального индекса Russel, отражающего тяжесть заболевания пародонта у пациентов с ХГП, соответствовало степени поражения тканей пародонта. ПИ Russel у больных с ХГП лёгкой степени составлял $1,38 \pm 0,03$, у пациентов средней степени тяжести был равен $3,1 \pm 1,1$. Самые высокие показатели были у пациентов с тяжёлой степенью и составляли $6,1 \pm 0,3$.

Индекс РМА, отражающий воспаление в тканях пародонта, у пациентов с ХГП лёгкой степени составлял $32,4 \pm 1,9\%$, у обследуемых с ХГП средней степени тяжести

был равен $44,8 \pm 2,1\%$. Самые высокие значения РМА отмечались у пациентов с тяжёлой степенью пародонтита – $73,4 \pm 2,3\%$.

Степень тяжести пародонтита также соответствовала глубине пародонтальных карманов и подвижности зубов, и достигала 2,5 баллов. Чем больше тяжесть патологического процесса, тем выше значения оцениваемых показателей. Глубина ПК у пациентов с ХГП средней ($4,81 \pm 0,1$) и тяжёлой ($6,8 \pm 0,54$) степени была статистически выше, чем у пациентов с ХГП лёгкой степени тяжести ($3,76 \pm 0,87$). Сводные данные приведены в табл. 8.

Таблица 8 – Индексная оценка уровня гигиены и состояния тканей пародонта у пациентов групп 1, 2 и группы контроля. ($M \pm m$) (25%;75%)

Показатели	Группа 1 (с ХГП) n=53			Группа 2 (с переломами челюстей) n=54		Группа 3 (контроль- ная) n=30
	1А легкая степень n=16	1В средняя степень n=18	1С тяжелая степень n=19	2А гингивит n=23	2В здоровый пародонт n=31	
ОHI-S	$2,49 \pm 0,2$ (2,3;3,5)	$3,84 \pm 1,2^*$ (3,6;4,1)	$4,2 \pm 1,2$ (4,1;4,5)	$1,5 \pm 0,7^{**}$ (1,35;1,9)	$0,24 \pm 0,1$ (0,1;0,9)	$0,19 \pm 0,02$ (0,0;1,1)
ИК РВІ	$1,9 \pm 0,76$ (1,5;2,3)	$2,7 \pm 0,15$ (2,5;3,0)	$3,3 \pm 0,01$ (3,1;3,5)	$0,9 \pm 0,7$ (0,7;1,1)	$0,2 \pm 0,9$ (0,1;0,5)	$0,3 \pm 0,02$ (0,1;0,4)
ПИ Russel	$1,38 \pm 0,03$ (1,4;2,5)	$3,1 \pm 1,1^*$ (2,6;4,5)	$6,1 \pm 0,3^{**}$ (4,7-6,3)	$0,2 \pm 0,2$ (0;0,4)	0	0
РМА (%)	$32,4 \pm 1,9^*$ (23,3;48,5)	$44,8 \pm 2,1$ (40,5-61,2)	$73,4 \pm 2,3$ (62,1-78,3)	$14,3 \pm 1,7$ (12,5;17)	$3,03 \pm 1,41^{**}$ (2,95;3,7)	$0,07 \pm 0,01$ (0,01-0,12)
Глубина ПК, мм	$3,76 \pm 0,87$ (3,4;4,2)	$4,81 \pm 0,1$ (4,3;5,5)	$6,8 \pm 0,54$ (5,9;7,2)	$2,2 \pm 0,48$ (2,1;2,25)	$2,17 \pm 0,1$ (2,1;2,2)	$1,8 \pm 0,15$ (0,9-2,6)
Подвижность зубов (баллы)	$0,25 \pm 0,2$ (0,15;0,86)	$1,26 \pm 0,3$ (0,9;1,7)	$2,4 \pm 0,52$ (1,9;2,5)	—	—	—

Примечание: * – различия достоверно значимы при $p < 0,001$, ** – различия достоверно значимы при $p < 0,05$.

Таблица 6 – Факторы, способствующие развитию процесса воспаления в пародонте, у пациентов 1-й и 2-й групп и группы контроля

Факторы	Группа 1 (с ХГП) n=53						Группа 2 (с переломами челюстей) n=54						Группа 3 (контроль) n=30	
	1A легкая степень n=16		1B средняя степень n=18		1C тяжелая степень n=19		Всего n=53		2A гингивит n=23		2B здоровый пародонт n=31		Всего n=54	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	3	18,7	3	16,6	3	15,7	9	16,9	3	13,0	3	9,6	6	11,1
Аномалии развития мягких тканей													1	3,3
Неудовлетворительные реставрации и ортопедические конструкции	3	18,7	7	38,8	3	15,7	13	24,5	8	43,4	4	12,9	12	22,2
Зубочелюстные аномалии	4	25	6	33,3	4	21	14	26,4	8	43,4	3	9,6	11	20,3
													2	6,6

Таблица 7 – Уровень интенсивности кариеса у исследуемых пациентов (M±m)

Уровень	Группа 1 (с ХГП) n=53			Группа 2 (с переломами челюстей) n=54		Группа 3 (контрольная) n=30
	1A легкая степень n=16	1B средняя сте- пень n=18	1C тяжелая степень n=19	2A гингивит n=23	2B здоровый пародонт n=31	
	n	n	n	n	n	
КПУ	9,1±0,86	13,3±0,9	11,1±1,02	8,9±0,45	7,9±1,15	6,8±1,12
КПУп	15,2±1,12	22,8±1,83	18,6±1,65	14,6±1,44	12,2±1,76*	10,8±1,93
К %	10,2±2,96	15,8±3,1	10,5±3,25*	44,8±2,76	20,1±3,44	15,8±2,57
П %	78,01±3,05	65,4±2,8*	69,61±2,98*	50,02±3,14	75,57±2,53	80,92±2,98
У %	11,74±2,7	18,7±3,13	19,85±2,7	5,18±2,91	4,25±2,75	3,28±3,86

Примечание: * – различия достоверно значимы при $p < 0,05$.

При первичном осмотре, до постановки шинирующих конструкций, больные 2-й группы с переломами челюстей были разделены на две подгруппы в зависимости от степени выраженности воспаления пародонта на момент поступления в стационар. Подгруппа 2А включала 23 пациента, которым был поставлен диагноз «хронический катаральный гингивит»; подгруппа 2В состояла из 31 человека со здоровым пародонтом.

У пациентов подгруппы 2А состояние гигиены полости рта было удовлетворительное (ОНИ-S $1,5 \pm 0,7$), данным больным был поставлен диагноз «хронический катаральный гингивит». Индекс кровоточивости РВІ составил $0,9 \pm 0,7$; ПИ Russel – $0,3 \pm 0,2$; индекс РМА – $14,3 \pm 1,7$.

У пациентов подгруппы 2В ткани пародонта были здоровые, состояние гигиены полости рта в целом было хорошее (ОНИ-S $0,24 \pm 0,1$). Остальные индексы также были в норме: индекс РВІ – $0,2 \pm 0,9$; ПИ Russel – 0; индекс РМА – $3,03 \pm 1,41$.

При клиническом обследовании пациентов группы контроля (3-я группа), признаки воспалительного процесса пародонта отсутствовали. Объективные признаков воспаления и деструкции тканей пародонта не выявлены. Уровень гигиены – хороший (ОНИ-S – $0,19 \pm 0,02$). Все остальные индексы соответствовали норме: РМА – $0,07 \pm 0,01$; РВІ – $0,3 \pm 0,02$; Russel – 0; ПК – $1,8 \pm 0,15$ мм.

При первичном осмотре у пациентов с переломами челюстей и пациентов группы контроля пародонтальные карманы и подвижность зубов отсутствовали.

Индексные показатели пациентов с ПЧ сравнивались с показателями группы контроля. Индексная оценка выявила, что у пациентов с ПЧ с гингивитом показатель ИГ ОНИ-S в 7 раз больше, индекс РВІ – в 3 раза выше; ПИ Russel – больше на 0,3 относительно показателей пациентов и ПЧ со здоровым пародонтом и группой контроля. Оценка воспалительных реакций в тканях десны РМА показала, что на момент осмотра пациентов индекс в подгруппе А с гингивитом был в 14 раз достоверно больше, а в подгруппе В со здоровым пародонтом – в три раза достоверно больше относительно пациентов группы контроля.

Рентгенологическое исследование состояния костной ткани пародонта

Для подтверждения диагноза ХГП и оценки тяжести заболевания использовалась лучевая диагностика.

По данным рентгенологического обследования больных с ХГП обнаружена резорбция опорной кости (табл. 9, рис. 6, 7, 8).

У пациентов с переломами челюстей и у пациентов группы контроля изменений в костной ткани не выявлено (табл. 9, рис. 4, 5).

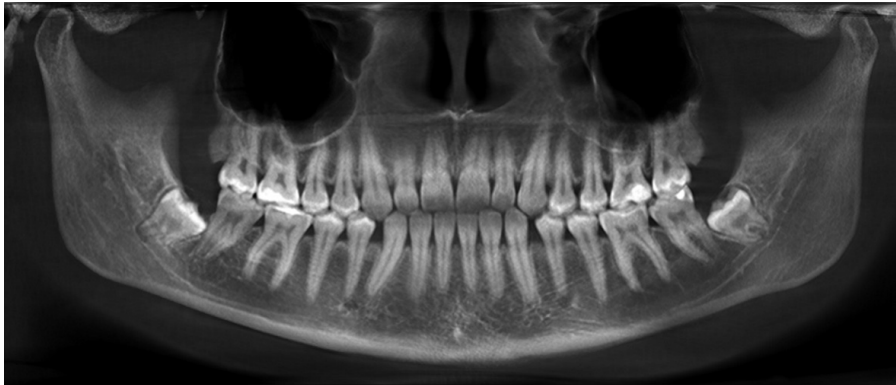


Рис. 4 – КЛКТ пациента С., 35 лет. Состояние тканей пародонта в норме, межальвеолярные пики сохранены

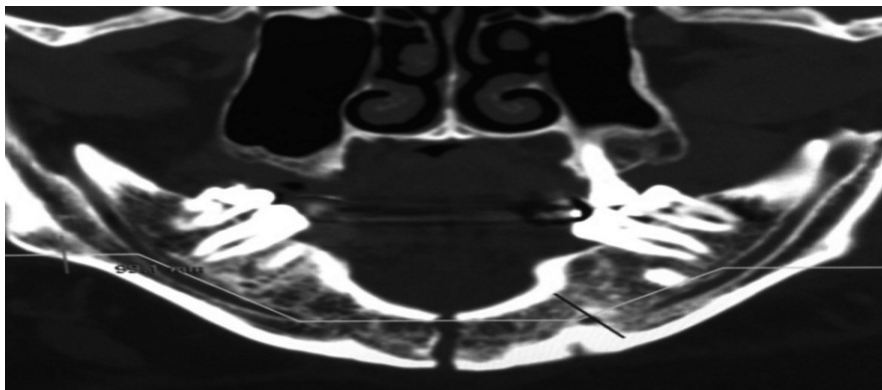


Рис. 5 – СКТ пациента А., 27 лет. Перелом нижней челюсти в области тела. Состояние тканей пародонта в норме, межальвеолярные пики сохранены



Рис. 6 – КЛКТ пациента А., 45 лет. ХГП лёгкой степени. Равномерная атрофия альвеолярного гребня, замыкательные пластинки сохранены. Частичная вторичная адентия. Зуб 3.6 – кистогранулема

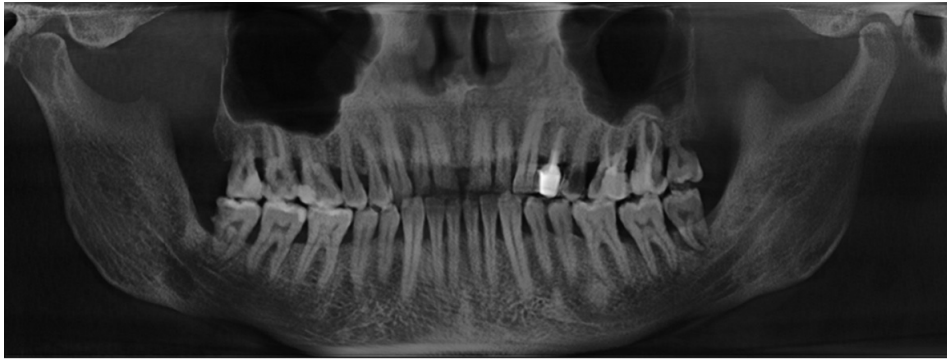


Рис. 7 – КЛКТ пациента Н., 47 лет. ХГП средней степени тяжести. Неравномерная атрофия альвеолярного гребня, имеются горизонтальные и угловые дефекты, замыкательные пластинки сохранены



Рис. 8 – КЛКЛ пациента М., 51 год. Частичная вторичная адентия. Двустороннее затемнение верхнечелюстных синусов. ХГП тяжёлой степени. Неравномерная атрофия альвеолярного гребня, имеются горизонтальные угловые дефекты, дефекты фуркаций, зоны нарушения замыкательных пластинок

Таблица 9 – Деструкция опорной кости у пациентов групп 1, 2 и у пациентов группы контроля

Виды деструкции костной ткани	Группа 1 (с ХГП) n=53								Группа 2 (с переломами челюстей) n=54				Группа 3 (контроль- ная) n=30
	1А легкая степень n=16		1В средняя степень n=18		1С тяжелая степень n=19		Всего n=53		2А гингивит n=23		2В здоровый пародонт n=31		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Равномерная атро- фия альвеолярного ребня, имеются го- ризонтальные дефек- ты, замыкательные пластинки сохранены	13	81,2	8	44,4	2	10,5	23	43,4	–	–	–	–	–
Неравномерная атрофия альвеоляр- ного ребня, имеются горизонтальные и угловые дефекты, замыкательные пла- стинки сохранены	3	18,7	7	38,8	7	36,8	17	32	–	–	–	–	–
Неравномерная атрофия альвеоляр- ного ребня, имеются горизонтальные угло- вые дефекты, дефек- ты фуркаций, зоны нарушения замыка- тельных пластинок	–	–	3	16,6	10	52,6	13	24,5	–	–	–	–	–

Микробиологическое исследование

При микробиологическом исследовании пародонтальных карманов у пациентов 1-й группы с ХГП лёгкой степени в большей степени преобладают грамположительные кокки: *S.salivarius* (56,2%), *S.mitis* (43,7%), *S.sangius* (50%) *S.mutans* (25%). Пародонтопатогены *P.Gingivalis* обнаруживались в 37% случаев, *S.intermedius* (75%), *A.Israelii* (37,5%), *Fusobacterium spp* (43,7%).

У пациентов с ХГП средней степени уменьшалась частота встречаемости факультативных анаэробов: *S.salivarius* (44,4%), *S.mitis* (27,7%), *S.sangius* (38,8%) *S.mutans* (38,8%), а встречаемость пародонтопатогенных видов: *S.intermedius* (77,7%), *P.Gingivalis* (44,4%), *A.Israelii* (66,6%), *P.Intermedia* (27,7%), *Fusobacterium spp* (61%) увеличилась.

С увеличением тяжести заболевания частота выделения анаэробных видов возрастала. У пациентов с ХГП тяжёлой степени часто обнаруживались пародонтопатогенные микроорганизмы и дрожжеподобные грибы, в том числе *S.intermedius* (84,2%), *P.Gingivalis* (52,6%), *A.Israelii* (68,4%), *P.Intermedia* (31,5%), *Fusobacterium spp* (63,1%).

Анализ полученных данных показал, что у пациентов с ХГП различной степени тяжести встречается персистенция пародонтопатогенов (*P.Gingivalis* – 45,2%, *Fusobacterium spp* – 56,6%, *A.Israelii* – 58,4% случаев) и в 38,8% – грамположительных бактерий (табл. 10).

При микробиологическом исследовании содержимого зубодесневой борозды у пациентов с переломами челюстей со здоровым пародонтом (2В) и у пациентов группы контроля преобладали грамположительные кокки – *S.salivarius* обнаруживался в 100% случаев, меньше выделялось *S.sangius* – в группе контроля в 86,6% случаев, в подгруппе 2В с ПЧ – в 70,9% случаев. У пациентов группы контроля выделялись пародонтопатогенные бактерии *P.Intermedia* (6,6%) и *S.intermedius* (6,6%). У 2 больных подгруппы 2В выделялся *S.intermedius* (6,4%).

У пациентов подгруппы с гингивитом (2А), относительно пациентов подгруппы со здоровым пародонтом (2В), наблюдалось увеличение пародонтопатогенов. У пациентов этой подгруппы наблюдалось снижение грамположительных кокков: *S.salivarius* (52,1%), *S.mitis* (39,1%), *S.sangius* (47,8%) *S.mutans* (30,4%).

Анализ данных показал, что у пациентов с ПЧ в 11,6% случаев обнаруживаются пародонтопатогены и в 51% – грамположительные бактерии (см. табл. 10).

Таблица 10 – Микробное содержимое пародонтального кармана и зубодесневой борозды у пациентов групп 1, 2 и группы контроля в %

Виды микроорганизмов	Группа 1 (с ХГП) n=53						Группа 2 (с переломами челюстей) n=54				Группа 3 (контрольная) n=30	
	1А легкая степень n=16		1В средняя степень n=18		1С тяжелая степень n=19		2А гингивит n=23		2В здоровый пародонт n=31			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Резидентная флора. Грамм+ кокки (факультативные анаэробы)</i>												
S.salivarius	9	56,2	8	44,4	7	36,8	12	52,1	31	100	30	100
S.mitis	7	43,7	5	27,7	5	26,3	9	39,1	12	38,7	6	20
S.sangius	8	50	7	38,8	6	31,5	11	47,8	22	70,9	26	86,6
S.mutans	4	25	7	38,8	9	47,4	7	30,4	9	29	5	6,6
<i>Пародонтопатогены</i>												
P.gingivalis	6	37,5	8	44,4	10	52,6	3	13	–	–	–	–
S.intermedius	12	75	14	77,7	16	84,2	4	17,3	2	6,4	2	6,6
A.israelii	6	37,5	12	66,6	13	68,4	2	8,6	–	–	–	–
Fusobacterium spp	7	43,7	11	61	12	63,1	3	13	–	–	–	–
P.intermedia	2	12,5	5	27,7	6	31,5	–	–	–	–	2	6,6

3.2. Сравнительный анализ показателей врождённого иммунитета (экспрессии генов TLR2 и hBD-2; цитокинов TNF-α и TGF-β) у больных пародонтитом различной степени тяжести и пациентов группы контроля

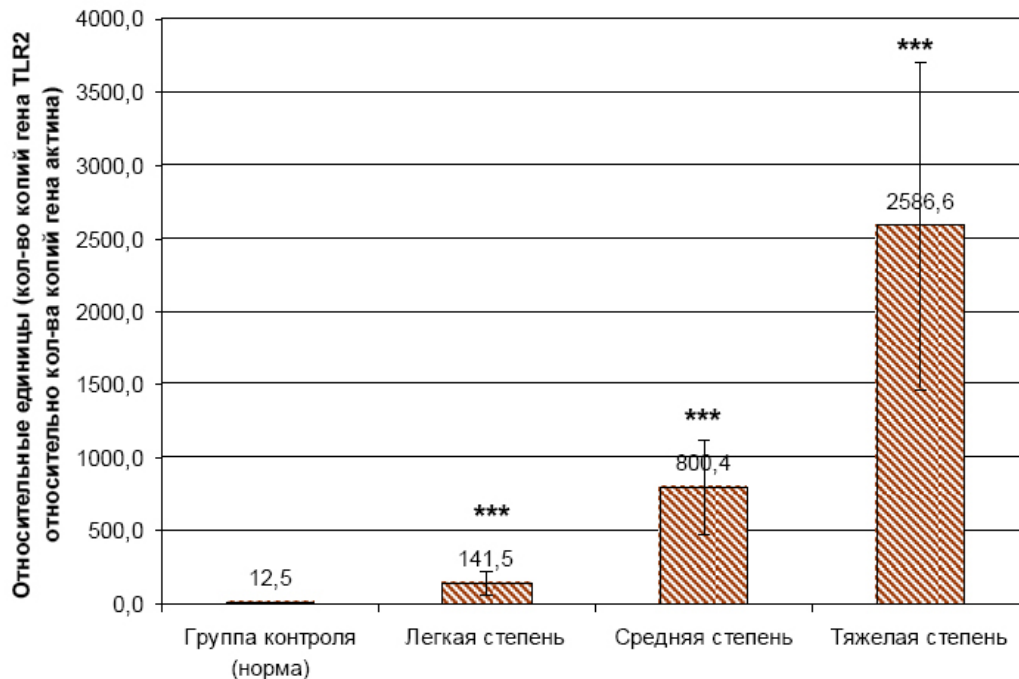
Так как частым осложнением при лечении переломов шинирующими конструкциями является развитие пародонтита, перед нами была поставлена задача изучить показатели врождённого иммунитета при хроническом генерализованном пародонтите. Для оценки врождённого иммунитета на уровне слизистой оболочки десны были выбраны следующие показатели:

- 1) экспрессия гена распознающего рецептора TLR2, который взаимодействует с широким спектром пародонтопатогенов [104];
- 2) экспрессия гена противомикробного пептида hBD-2;

3) определение содержания провоспалительного цитокина TNF- α и противовоспалительного цитокина TGF- β в зубодесневой жидкости. Эти цитокины, помимо обеспечения защитной функции, участвуют в процессах разрушения тканей пародонта [160].

В исследование включали больных с лёгкой, средней и тяжёлой степенью тяжести течения этого заболевания.

При изучении показателей экспрессии гена рецептора TLR2, можно видеть, что уровень экспрессии гена TLR2 в подгруппе пациентов с ХГП лёгкой степени составил $(141,5 \pm 86,1) \times 10^5$, в подгруппе ХГП средней степени – $(800,4 \pm 318) \times 10^5$, в подгруппе ХГП тяжёлой степени – $(2586,6 \pm 1113,8) \times 10^5$. Выявленные изменения уровня экспрессии гена TLR2 достоверно отличаются от группы контроля (рис. 9, табл.11).



По оси абсцисс – исследуемая группа;

по оси ординат – относительные единицы (показатель экспрессии исследуемого гена относительно 1 млн. копий гена актина);

*** – различия достоверны при $p < 0,001$, по сравнению с группой контроля (норма).

Рис. 9 – Уровень экспрессии гена TLR2 в слизистой оболочке пародонтального кармана у больных ХГП различной степени тяжести и в зубодесневой борозде у здоровых лиц.

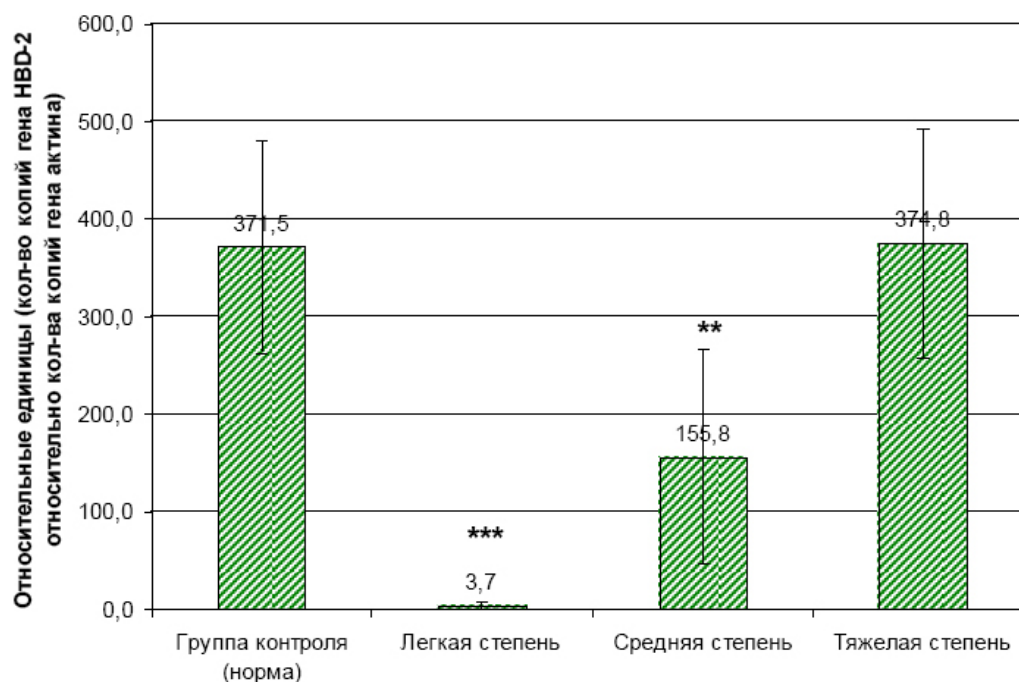
Полученный результат убедительно свидетельствует о несомненной вовлеченности данного типа Toll-подобных рецепторов в патогенез пародонтита.

Изучение экспрессии гена противомикробного пептида hBD-2 показало, что при лёгкой степени ХГП уровень экспрессии гена hBD-2 составляет $(3,7 \pm 2,9) \times 10^5$, что статистически достоверно более, чем в 100 раз ниже, по сравнению с группой контроля $(371,5 \pm 109,7) \times 10^5$ ($p < 0,001$). При средней степени ХГП этот разрыв сокращается, и экспрессия hBD-2 оказывается ниже, всего в 2,4 раза, составляя $(155,8 \pm 109,9) \times 10^5$, при этом различие с группой контроля продолжает оставаться статистически достоверным ($p < 0,01$). В подгруппе пациентов с тяжёлой формой ХГП уровень экспрессии гена hBD-2 достоверно не отличается от группы контроля, и составляет $(374,8 \pm 118) \times 10^5$. (табл. 11, рис. 10).

Недостаточная продукция противомикробных пептидов может быть фактором, поддерживающим хроническое персистирование инфекции на слизистой оболочке полости рта. Кроме того, снижение продукции эпителиальными клетками экспрессии гена противомикробного пептида, в частности экспрессии гена hBD-2, может быть обусловлено фактором генетической предрасположенности некоторых лиц. Согласно данным литературы, некоторые микроорганизмы способны индуцировать защитные механизмы, позволяющие им уклоняться от эволюционно консервативных механизмов системы врождённого иммунитета, например, путём снижения продукции экспрессии гена противомикробного пептида hBD-2 [155].

Уровень экспрессии гена hBD-2 при пародонтите лёгкой и средней тяжести значительно ниже уровня его экспрессии у здоровых лиц, а при тяжёлой форме заболевания достигает уровня нормы. Это в определённой степени подтверждает предположение о наличии функционального дисбаланса в экспрессии гена TLR2 и индуцируемой экспрессии гена hBD-2 у больных пародонтитом. Таким образом, повышенная стимуляция Toll-подобных рецепторов бактериальными компонентами микрофлоры полости рта не приводит к адекватному увеличению экспрессии противомикробных пептидов, что создаёт условия для персистирования инфекции в зубодесневую борозду и пародонтальный карман и, как следствие, может становиться причиной компенсаторного увеличения экспрессии TLR2. В определённом смысле результаты, полученные в подгруппах пациентов с различной степенью тяжести пародонтита, можно рассматривать как отражение динамики патогенеза заболевания, в ходе которой наблюдается

постепенный рост экспрессии гена рецептора TLR2 при одновременном отставании продукции экспрессии гена противомикробного пептида hBD-2.



По оси абсцисс – исследуемая группа;

по оси ординат – относительные единицы (показатель экспрессии исследуемого гена относительно 1 млн. копий гена актина);

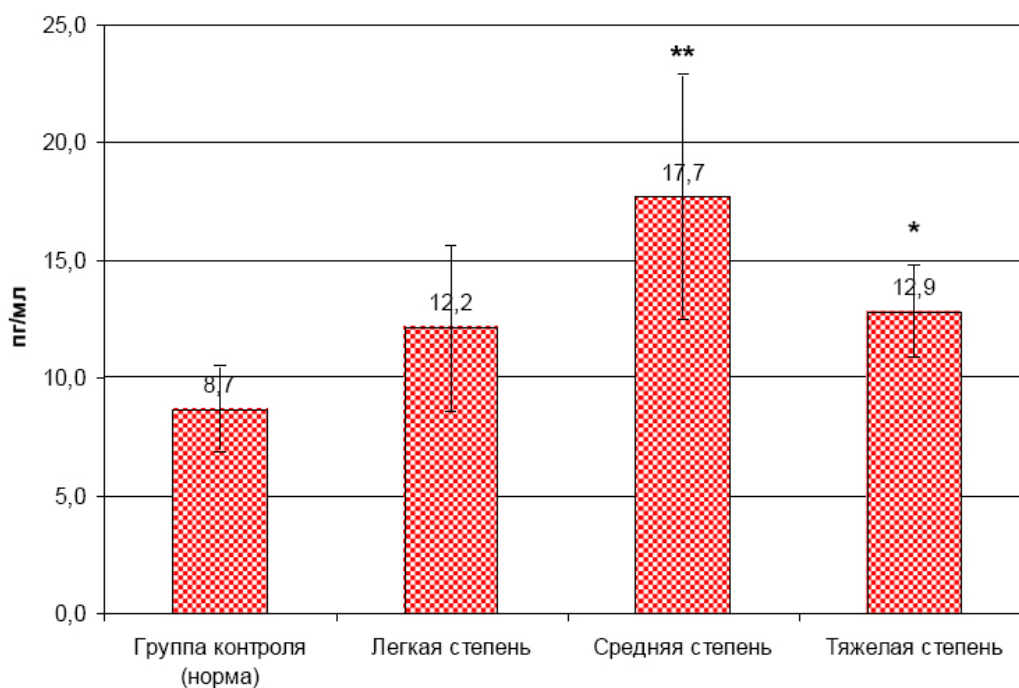
** – различия достоверны при $p < 0,01$;

*** – различия достоверны при $p < 0,001$, по сравнению с группой контроля (норма).

Рис. 10 – Уровень экспрессии гена hBD-2 в слизистой оболочке пародонтального кармана у больных ХГП различной степени тяжести и в зубодесневой борозде у здоровых лиц

Дальнейшее исследование включало в себя определение и анализ уровня концентрации про- и противовоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли TNF- α и трансформирующего фактора роста TGF- β в зубодесневой жидкости, полученной из пародонтального кармана пациентов с ХГП. Синтез и секреция этих цитокинов могут быть индуцированы стимуляцией Toll-подобных рецепторов, в частности TLR2, компонентами клеточной стенки бактериальных микроорганизмов, таких как *P.gingivalis*, *A.Actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* [74].

Оценка данных с учётом степени тяжести воспалительного процесса показывает наиболее значимое повышение уровня TNF- α до $17,7 \pm 5,2$ пг/мл у больных со средней тяжестью ХГП ($p < 0,01$), по сравнению с группой контроля. В подгруппе с тяжёлой степенью ХГП также наблюдается статистически достоверное повышение продукции TNF- α до $12,9 \pm 2,0$ пг/мл ($p < 0,05$). В подгруппе больных с лёгкой степенью ХГП уровень TNF- α повышен до $12,2 \pm 3,5$ пг/мл по сравнению с нормой ($8,7 \pm 1,8$), однако статистическая достоверность этого повышения отсутствует ($p = 0,17$) (рис. 11, табл. 11). Поэтому в данном случае можно говорить лишь о тенденции.



По оси абсцисс – исследуемая группа;

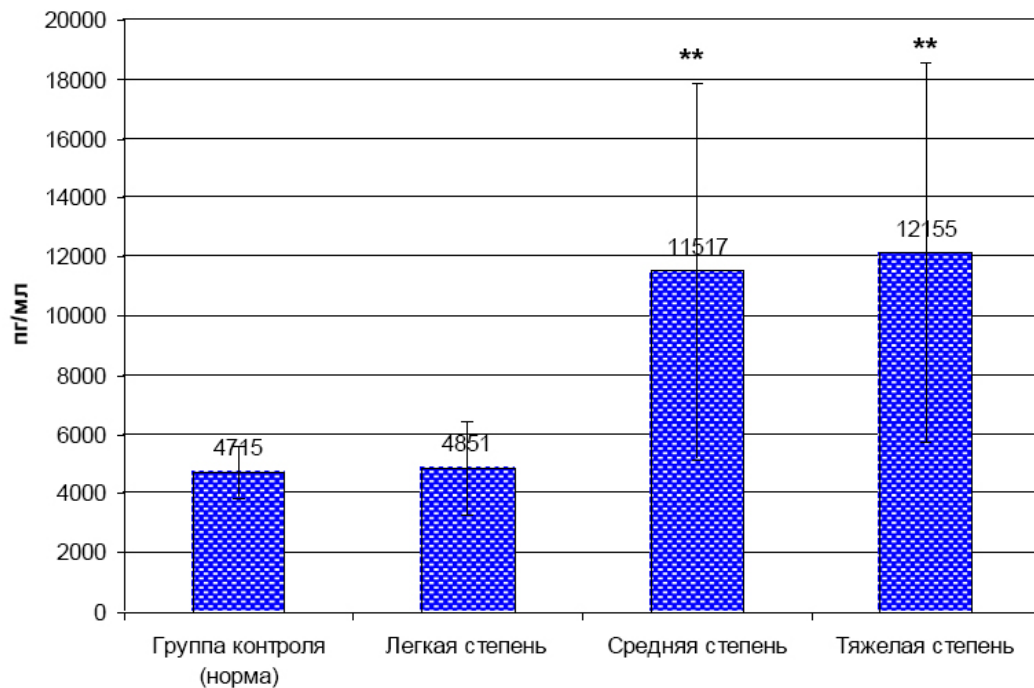
по оси ординат – концентрация цитокина (пг/мл).

* – различия достоверны при $p < 0,05$,

** – различия достоверны при $p < 0,01$ по сравнению с группой контроля (норма).

Рис. 11 – Концентрация TNF- α в слюбодесневой жидкости больных ХГП различной степени тяжести

При оценке содержания противовоспалительного цитокина TGF- β в зубодесневой жидкости у больных пародонтитом, в зависимости от тяжести заболевания, было установлено, что достоверное ($p < 0,01$) повышение уровня TGF- β выявляется в подгруппах со средней и тяжёлой формах заболевания (рис. 12, табл. 11).



По оси абсцисс – исследуемая группа;

по оси ординат – концентрация цитокина (пг/мл)

** – различия достоверны при $p < 0,01$, по сравнению с группой контроля (норма).

Рис. 12 – Концентрация TGF- β в зубодесневой жидкости больных ХГП различной степени тяжести и здоровых пациентов

В подгруппах со средней и тяжёлой степенью ХГП уровень продукции TGF- β составил 11517 ± 6359 пг/мл и 12155 ± 6416 пг/мл, соответственно, в то время как в группе контроля и в подгруппе с лёгкой степенью ХГП этот уровень практически не различался и составлял 4715 ± 891 пг/мл и 4851 ± 1604 пг/мл, соответственно (табл.11).

Повышенная продукция TGF- β может способствовать разрастанию тканей десны, в том числе способствовать развитию фиброза и деструкции костной ткани [132], а также приводить к хронизации воспалительных процессов [167], что также может быть фактором, усиливающим тяжесть заболевания.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных с ХГП имеет место дисбаланс продукции исследуемых цитокинов.

Полученные результаты полностью согласуются с данными литературы. Известно, что повышенная продукция TNF- α , так же как и других провоспалительных цитокинов, у больных пародонтитом может способствовать активации матриксных металлопротеиназ, выработке простагландинов, активации остеокластов [60]. Все эти факторы приводят к усилению деструкции межклеточного матрикса, в том числе соединительной ткани, формирующей пародонт, а также резорбции костной ткани [138].

TGF- β , в отличие от TNF- α , является противовоспалительным цитокином. Его действие приводит к снижению активности воспалительных факторов разрушения соединительной ткани [95,120]. Однако в литературе есть данные, свидетельствующие о значимой роли TGF- β в развитии хронического воспаления. Его потенциальная способность стимулировать хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, благодаря усилению экспрессии интегринов на их поверхности, может приводить к хронизации воспалительных процессов [167].

Таблица 11 – 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			Группа 3 (контрольная) n =30
	n=53			
	Подгруппы			
	1А легкая 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

Примечание:

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.

3.3. Клиническое исследование состояния пародонта у пациентов с переломами челюстей в динамике

На следующем этапе исследования оценивали клинические показатели состояния пародонта и показатели врождённого иммунитета у пациентов с переломами челюстей в динамике. Оценку показателей проводили 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.

Пациенты 2-й группы с переломами челюстей подгруппы 2А с гингивитом и подгруппы 2В со здоровым пародонтом были разделены 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. Больным подгрупп 2А-II и 2В-II данное лечение не проводилось. Оценка эффективности проводилась через 180 дней.

При анализе индексных показателей: индекса налёта ОНI-S, индекса кровоточивости РВI, пародонтального индекса Russel, индекса оценки воспалительных реакций в тканях десны РМА, выявлено достоверное ($p<0,05$) увеличение всех значений у пациентов с гингивитом (2А), относительно показателей у пациентов со здоровым пародонтом (2В). При оценке показателей в подгруппах с гингивитом (2А) и со здоровым пародонтом (2В). между подгруппами I с лечением и II без лечения выявлено, что у пациентов, которые были обучены правилам ухода за полостью рта и применяли для лечения пластины с коллагеном «Фармадонт-2», наблюдалось достоверное ($p<0,05$) снижение индексов.

Через 180 дней на контрольном осмотре отмечено снижение индексов в подгруппах 2А и 2В, но выявлено, что у больных подгрупп 2А-I и 2В-I, применявших для лечения пластины с коллагеном «Фармадонт-2», индексы были достоверно ниже ($p<0,05$), относительно подгрупп 2А-II и 2В-II не применявших лечение.

Данный факт свидетельствует о том, что у пациентов, соблюдавших правила ухода за полостью рта, а также применявших пластины с коллагеном «Фармадонт-2», наблюдалось снижение количества налета и уменьшение воспаления дёсен при лечении переломов шинирующими конструкциями.

При первичном осмотре пародонтальные карманы у пациентов 2-й группы (с переломами челюстей) не определялись. Средние значения ПИ Russel при первичном осмотре в подгруппе с гингивитом составляли $0,25\pm 0,13$ (2А-I) и $0,20\pm 0,07$ (2А-II), а в подгруппе со здоровым пародонтом (2В) до постановки шины равнялся 0. К моменту снятия шинирующих конструкций в подгруппе с гингивитом с лечением (2А-I), в подгруппе с гингивитом без лечения (2А-II), и у 4 (19,9%) больных подгруппы со здоровым пародонтом без лечения (2В-II) отмечалось увеличение индекса. У 3 больных (42%) подгруппы 2А-I и у 16 больных (87,5%) подгруппы 2А-II, а также у 4 больных подгруппы 2В-II (19,9%) определялись пародонтальные карманы. На КТ исследовании у данных больных отмечались размытые контуры вершин межзубных перегородок. Через 180 дней на контрольном осмотре у 5 больных (31,25%) подгруппы с гингивитом без лечения (2А-II) у одного пациента (3,2%) подгруппы со здоровым пародонтом без лечения (2В-II) определялись ПК до 3 мм. Сводные данные размещены в табл. 12.

Таблица 12 – 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
ОHI-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 ($p<0,05$).

3.4. Анализ показателей врождённого иммунитета (экспрессии генов TLR2 и hBD-2; цитокинов TNF- α и TGF- β) у пациентов с переломами челюстей в динамике

При лечении переломов челюстей применяются шинирующие конструкции, что приводит к развитию воспалительных заболеваний пародонта.

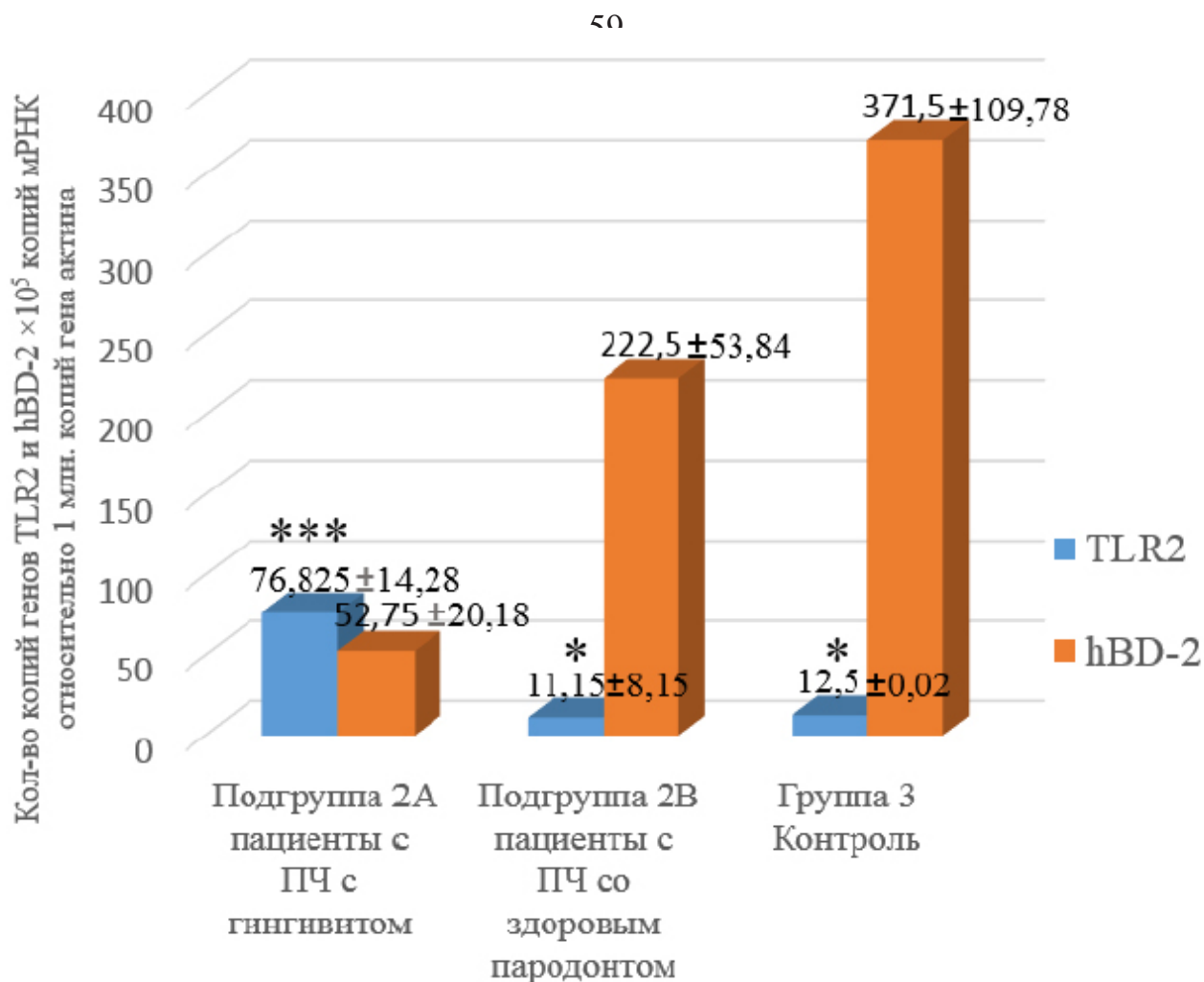
Для решения этой задачи мы провели исследование показателей врождённого иммунитета (экспрессии гена рецептора TLR2, гена противомикробного пептида hBD-2 и содержания цитокинов TNF- α и TGF- β) в динамике у пациентов с переломами челюсти при лечении шинирующими конструкциями.

При сравнении показателей экспрессии гена TLR2 в подгруппах до шинирования (рис. 13) установлено, что у пациентов подгруппы с гингивитом (2А) отмечается достоверное ($p<0,001$) повышение уровня экспрессии гена TLR2, по сравнению с больными подгруппы со здоровым пародонтом (2В) и показателями группы контроля.

При оценке уровня экспрессии гена противомикробного пептида hBD-2 в подгруппах выявлено, что уровень экспрессии гена hBD-2 у больных с гингивитом (2А) был статистически достоверно ($p<0,05$) ниже уровня в подгруппе со здоровым пародонтом (2В) и в группе контроля (рис.13, табл. 13).

У 7 (22,5%) больных со здоровым пародонтом (2В) и у 19 (82,6%) больных с гингивитом (2А) 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 в 5 раз ниже нормы показателей группы контроля.

Исследование показателей уровня цитокинов TNF- α и TGF- β у пациентов с переломами челюстей выявило, что на первые сутки после травмы наблюдалось статистически достоверное ($p<0,05$) увеличение как концентрации провоспалительного цитокина TNF- α , так и противовоспалительного цитокина TGF- β относительно группы контроля, что может быть связано с реакцией на повреждение костной ткани и тканей слизистой полости рта в результате травмы (табл. 13).



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

Примечание: статистически достоверные различия исследуемых групп по сравнению с группой контроля – * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$.

Рис. 13 – Уровень экспрессии гена рецептора TLR2 и гена hBD-2 в слизистой оболочке зубодесневой борозды у больных с переломами челюстей подгруппы 2А, 2В и у группы контроля

Таблица 13 – Уровень экспрессии генов TLR2, hBD-2 и содержания TNF- α и TGF- β у больных с переломами челюстей подгруппы 2А, 2В и у группы контроля. (M $\pm$ m) (25;75)

Показатели	Группа 2 (пациенты с переломами челюстей) n=54		Группа 3 (контроль) n=30
	2А гингивит n=23	2В здоровый пародонт n=31	
Экспрессия гена TLR2 ¹	76,825 $\pm$ 14,28*** (67,58; 102,98)	11,15 $\pm$ 8,15* (9,615; 14,955)	12,5 $\pm$ 0,02 (7,8; 16,4)
Экспрессия гена hBD-2 ¹	52,75 $\pm$ 20,18 (28,635; 92,78)	222,5 $\pm$ 53,84 (68,585; 324,15)	371,5 $\pm$ 109,7 (190,1; 473,2)
TNF- α (пг/л)	12,225 $\pm$ 16,83* (9,45; 1754)	23,45 $\pm$ 4,66* (19,65; 32,24)	8,7 $\pm$ 1,8 (5,9; 12,2)
TGF- β (пг/мл)	5840 $\pm$ 275,48 (5574,2; 6532,1)	6738 $\pm$ 683,52* (5841,95; 8264,45)	4715 $\pm$ 891 (3533; 5128)

Примечания:

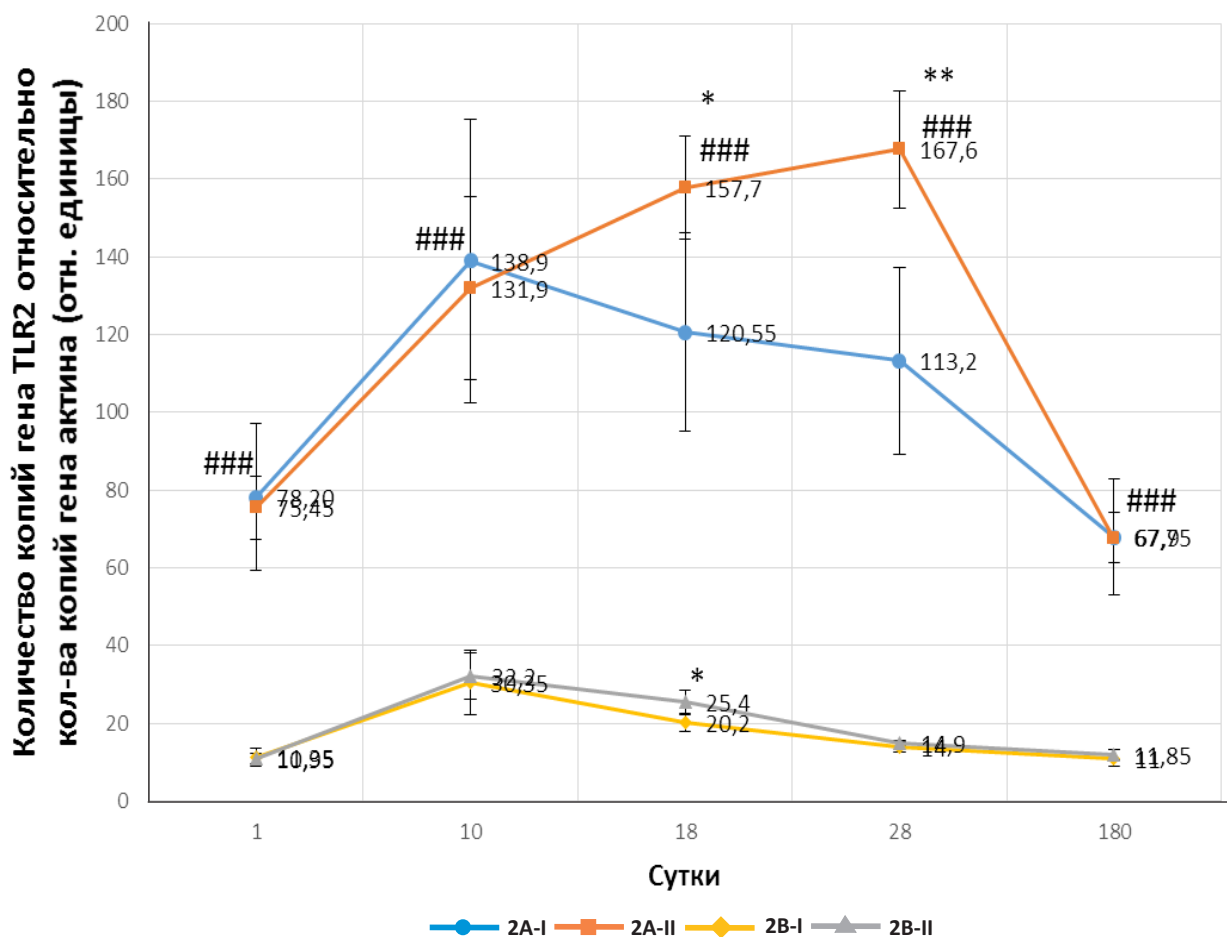
¹ – Показатели экспрессии исследуемого гена представлены в количестве 10⁵ копий мРНК относительно 1 млн. копий гена актина.

Статистически достоверные различия исследуемых групп по сравнению с группой контроля: *p<0,05; ***p<0,001.

На следующем этапе исследования оценивали показатели врождённого иммунитета у пациентов с переломами челюстей в динамике. При сравнении показателей экспрессии гена TLR2 (рис.15) установлено, что у пациентов подгрупп с гингивитом с лечением (2А-I) и с гингивитом без лечения (2А-II) отмечается достоверное (p<0,001) повышение уровня экспрессии гена TLR2 на 1-е и 10-е сутки заболевания. При этом на 18-е сутки уровень экспрессии гена TLR2 в подгруппе с гингивитом с лечением (2А-I) был достоверно ниже, чем в подгруппы с гингивитом без лечения (2А-II) (p<0,001). В день снятия шины на 28-е сутки отмечается достоверное (p<0,001) увеличение уровня экспрессии гена TLR2 в подгруппе с гингивитом без лечения (2А-II), которое составило 167,6 $\pm$ 15,06 $\times$ 10⁵, и снижение уровня экспрессии гена TLR2 в подгруппе с гингивитом с лечением (2А-I) 113,2 $\pm$ 24,05 $\times$ 10⁵, что

также достоверно выше ($p<0,01$) уровня подгруппы со здоровым пародонтом с лечением (2B-I) $14\pm 1,25\times 10^5$ и со здоровым пародонтом без лечения (2B-II) $14,9\pm 0,74\times 10^5$.

Через 180 дней на контрольном осмотре уровень экспрессии гена TLR2 показывает первоначальные значения: у пациентов со здоровым пародонтом показатель достоверно ниже ($p<0,001$) (рис. 14, табл.15).



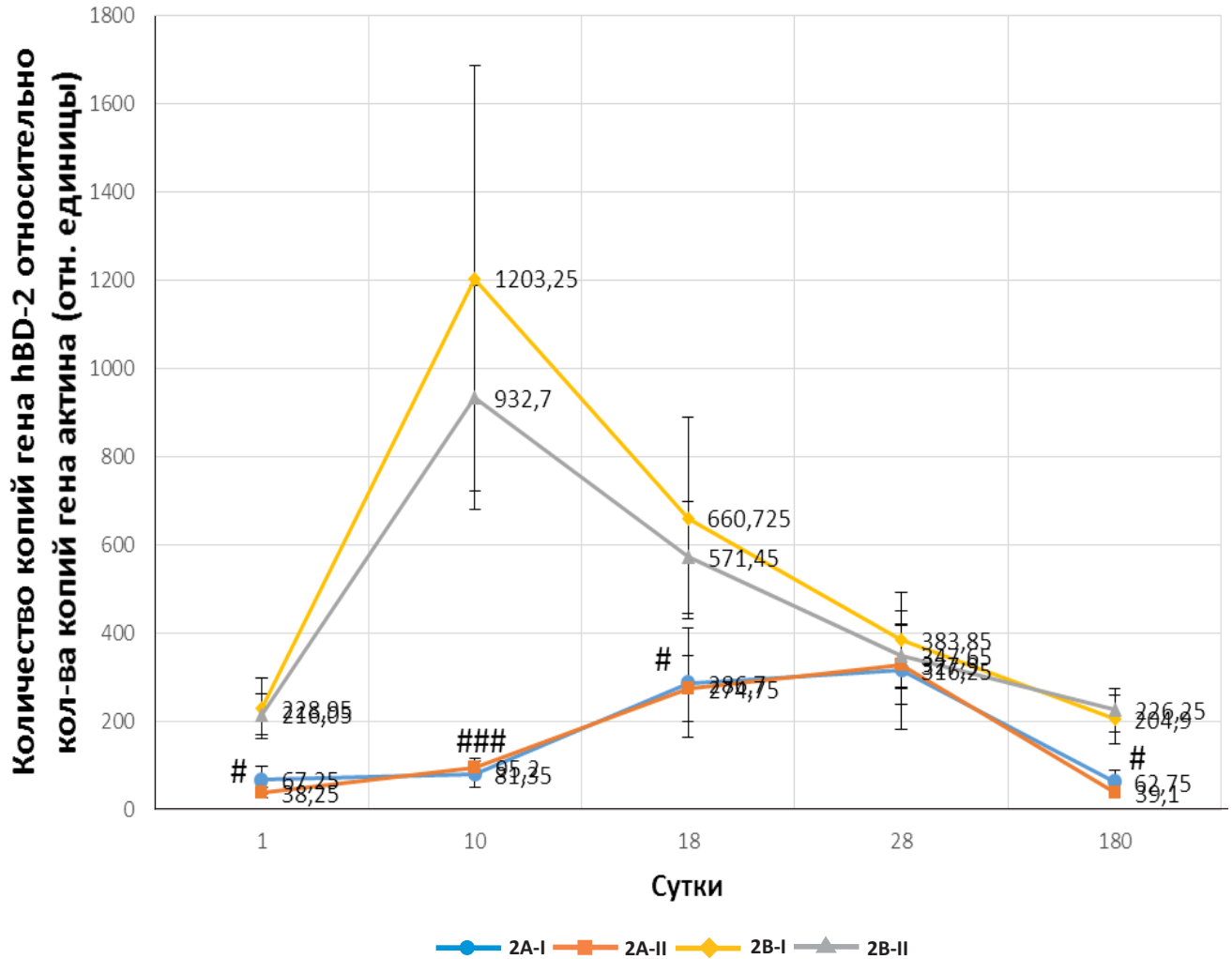
По оси абсцисс – период наблюдения (в сутках); по оси ординат – показатель экспрессии исследуемого гена относительно 1 млн. копий гена актина).

Данные на графике представлены в виде медианы и 25–75 перцентилей.

* – различия между группами I и II, $p<0,05$; ** – различия между группами I и II, $p<0,01$; ### – различия между соответствующими группами 2A и 2B, $p<0,001$.

Рис. 14 – Динамика экспрессии гена TLR2 в слизистой оболочке зубодесневой борозды у пациентов с переломами челюстей: подгруппа 2A-I – с гингивитом с лечением, подгруппа 2A-II – с гингивитом без лечения; подгруппа 2B-I со здоровым пародонтом с лечением и подгруппа 2B-II со здоровым пародонтом без лечения

При оценке уровня экспрессии гена hBD-2 у больных с переломами челюстей установлено, что в подгруппах с гингивитом с лечением (2А-I) и в подгруппе с гингивитом без лечения (2А-II) уровень экспрессии гена hBD-2 в 1-е сутки наблюдения был статистически достоверно ($p < 0,05$) ниже уровня в подгруппе со здоровым пародонтом с лечением (2В-I) и со здоровым пародонтом без лечения (2В-II), при этом показатели между подгруппами 2А-I и 2А-II, 2В-I и 2В-II статистически достоверно не отличались. На 10-е сутки значения hBD-2 в подгруппах с гингивитом с лечением (2А-I) и с гингивитом без лечения (2А-II) были статистически достоверно ($p < 0,001$) ниже уровня значений в подгруппах со здоровым пародонтом с лечением (2В-I) и со здоровым пародонтом без лечения (2В-II). При этом статистические различия между исследуемыми подгруппами отсутствуют. На 18-е сутки ношения шины у больных подгруппы с гингивитом (2А) наблюдалось некоторое увеличение уровня экспрессии гена hBD-2 в обеих подгруппах 2А-I и 2А-II. В этот же период в подгруппах со здоровым пародонтом (2В) наблюдается снижение уровня экспрессии гена hBD-2. При этом уровень экспрессии гена hBD-2 в подгруппе с гингивитом (2А) был статистически достоверно ($p < 0,05$) ниже уровня в подгруппах со здоровым пародонтом (2В). В день снятия шины на 28-е сутки в подгруппах с гингивитом (2А) значения экспрессии гена hBD-2 продолжали повышаться. Значения оставались статистически достоверно ($p < 0,001$) ниже уровней соответствующих показателей подгруппы со здоровым пародонтом (2В). Через 180 дней на контрольном осмотре уровень экспрессии гена hBD-2 в обеих подгруппах с гингивитом (2А) и со здоровым пародонтом (2В) снижался до первоначальных показателей. (рис. 15, табл. 15.)



По оси абсцисс – период наблюдения (в сутках);
по оси ординат – показатели экспрессии исследуемого гена представлены в количестве 10^5 копий мРНК относительно 1 млн. копий гена актина.

Данные на графике представлены в виде медианы и 25–75 перцентилей.

– различия между соответствующими подгруппами 2А и 2В, $p < 0,05$;

– различия между соответствующими подгруппами 2А и 2В, $p < 0,001$.

Рис. 15 – Динамика экспрессии гена рецептора hBD-2 в слизистой оболочке зубодесневой борозды у пациентов с переломами челюстей: подгруппа 2А-I – с гингивитом с лечением, подгруппа 2А-II – с гингивитом без лечения; подгруппа 2В-I со здоровым пародонтом с лечением и подгруппа 2В-II со здоровым пародонтом без лечения

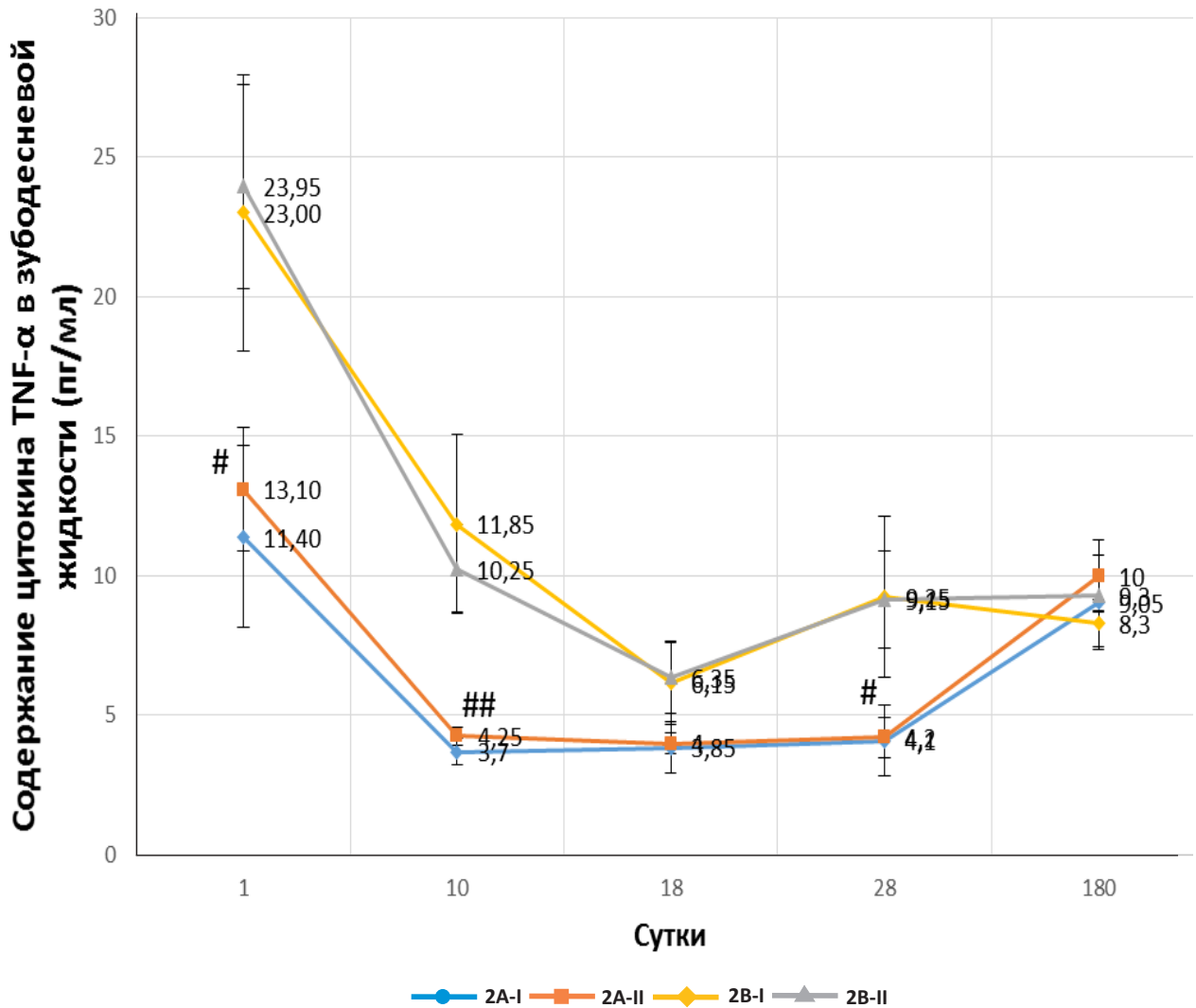
Выявлено, что у 3 больных подгруппы со здоровым пародонтом с лечением (2В-I) и 4 больных подгруппы со здоровым пародонтом без лечения (2В-II) на момент поступления в стационар, до постановки иммобилизующей шины, иммунологическое обследование выявило, что показатели состояния врождённого иммунитета несколько снижены, но тем не менее близки к нормальным значениям группы контроля. Уровень экспрессии гена TLR2 составил $(8,1-10,2) \times 10^5$ (значения у пациентов группы контроля в диапазоне $(7,8-16,4) \times 10^5$, а уровень экспрессии гена hBD-2 – $(46,77-68,71) \times 10^5$, что в 5 раз ниже нормы (группа контроля: $371,5 \pm 109,7 \times 10^5$). Это свидетельствует о наличии дисбаланса факторов врождённого иммунитета, отмеченного нами при пародонтите. У 4 больных подгруппы со здоровым пародонтом без лечения (2В-II), несмотря на хороший уровень гигиены (ОНИ-S – $0,8 \pm 0,1$) на момент снятия шинирующей конструкции, отмечалось усиление кровоточивости (ИК РВІ $1,5 \pm 0,2$), определялись пародонтальные карманы глубиной до 3,5 мм (ПИ Russel $0,7 \pm 0,2$). При этом уровень экспрессии гена TLR2 у этих 4 больных был равен $(10-12) \times 10^5$, а уровень экспрессии гена hBD-2 показывал значения $(60-70) \times 10^5$.

Описанные результаты во многом согласуются с данными, полученными в ходе изучения пациентов с ХГП. На начальных стадиях заболевания отмечался дисбаланс факторов врождённого иммунитета, проявляющийся в повышении экспрессии гена рецептора TLR2 и снижении экспрессии гена противомикробного пептида hBD-2.

Можно констатировать, что такие факторы, как травмирующие шинирующие конструкции, нарушение гигиены полости рта, а также нарастающий дисбаланс уровня экспрессии гена TLR2 и противомикробного пептида hBD-2 являются звеньями патогенеза развития многих хронических воспалительных заболеваний полости рта и, в том числе, хронического генерализованного пародонтита.

Исследование динамики уровня цитокина TNF- α у пациентов с переломами челюстей также выявило некоторые закономерности. На первые сутки после травмы наблюдалось статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение показателя концентрации провоспалительного цитокина TNF- α в подгруппах с гингивитом (2А) и со здоровым пародонтом (2В). На 10-е сутки показатели продукции цито-

кинов снижались в два раза в подгруппе со здоровым пародонтом (2В) и в три раза в подгруппе с гингивитом (2А), при этом снижение в подгруппе со здоровым пародонтом (2В) было статистически достоверным по сравнению с подгруппой с гингивитом (2А). К 18-м суткам наблюдалось дальнейшее снижение уровня исследуемого цитокина в подгруппе со здоровым пародонтом с лечением (2В-I) и со здоровым пародонтом без лечения (2В-II), при этом во всей подгруппе с гингивитом (2А) уровень концентрации TNF- α оставался на прежнем уровне. В день снятия шины на 28-е сутки наблюдалось статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение в подгруппах со здоровым пародонтом с лечением (2В-I) и со здоровым пародонтом без лечения (2В-II) относительно подгрупп с гингивитом с лечением (2А-I) и с гингивитом без лечения (2А-II). Через 180 дней на контрольном осмотре уровень TNF- α в подгруппе с гингивитом с лечением (2А-I) составил $9,05 \pm 1,68$ пг/мл, в с гингивитом без лечения (2А-II) – $10 \pm 1,27$ пг/мл, что отражает увеличение до значений показателей в подгруппах со здоровым пародонтом с лечением (2В-I) ($8,3 \pm 0,85$ пг/мл) и со здоровым пародонтом без лечения (2В-II) ($9,3 \pm 0,59$ пг/мл), (рис. 16, табл. 16).



По оси абсцисс – период наблюдения в сутках;

по оси ординат – концентрация цитокина (пг/мл).

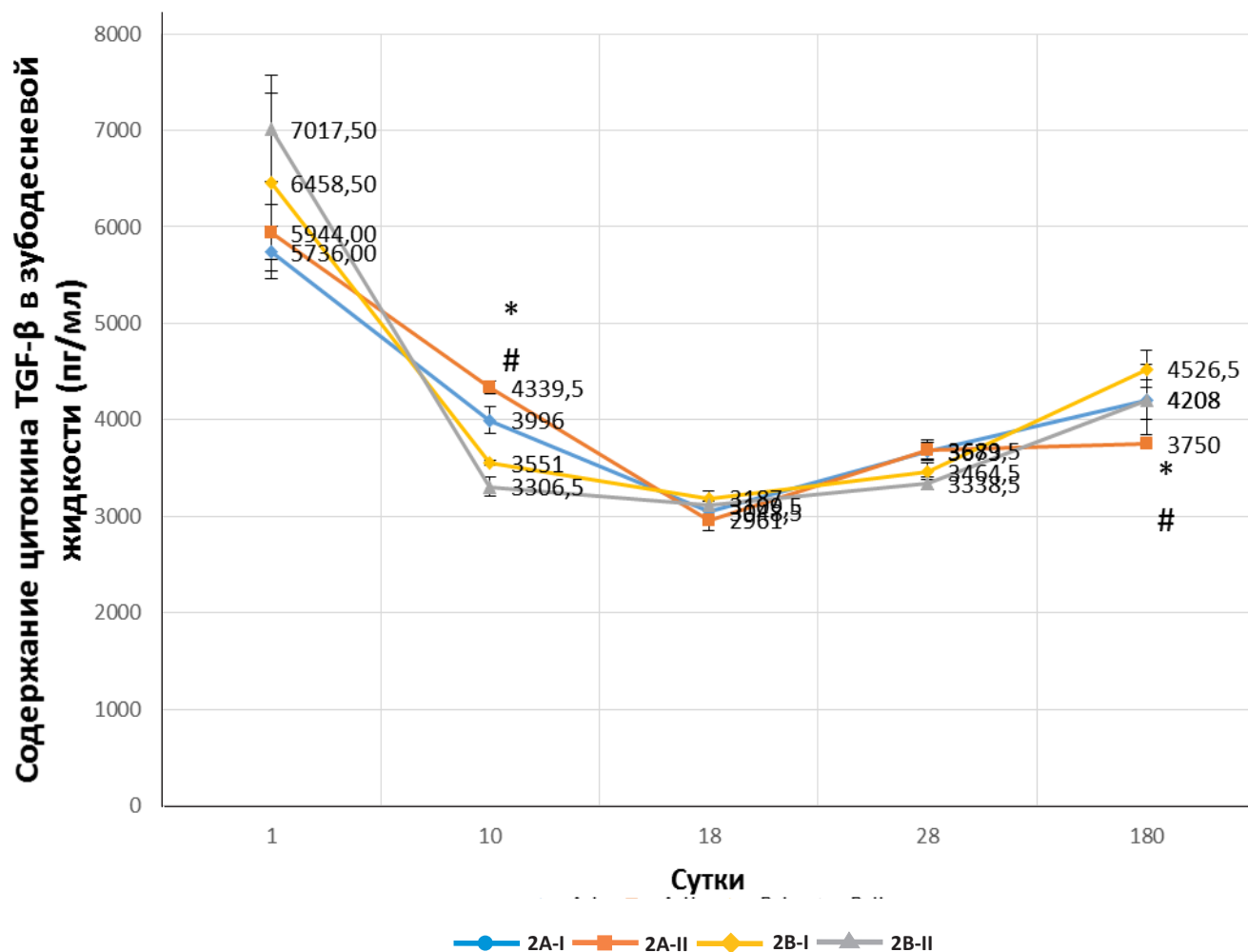
Данные на графике представлены в виде $M \pm m$ и 25–75 перцентилей.

– различия между соответствующими подгруппами 2А и 2В, $p < 0,05$;

– различия между соответствующими подгруппами 2А и 2В, $p < 0,01$.

Рис. 16 – Динамика содержания TNF-α в зубодесневой жидкости у пациентов с переломами челюстей: подгруппа 2А-I – с гингивитом с лечением, подгруппа 2А-II – с гингивитом без лечения; подгруппа 2В-I со здоровым пародонтом с лечением и подгруппа 2В-II со здоровым пародонтом без лечения

Оценка динамики уровня цитокинов TGF- β у пациентов с переломами челюстей в подгруппах с гингивитом (2А) и со здоровым пародонтом (2В) на первые сутки после травмы статистически достоверно не отличалась. На 10-е сутки наблюдалось снижение уровня цитокинов TGF- β как в подгруппе 2А, так и в подгруппе 2В. При этом уровень TGF- β статистически достоверно ($p<0,05$) ниже в подгруппе с гингивитом с лечением (2А-I), по сравнению с гингивитом без лечения (2А-II), а снижение в подгруппе со здоровым пародонтом (2В) статистически достоверно ниже ($p<0,05$), по сравнению с подгруппой с гингивитом (2А). К 18-м суткам в обеих исследуемых подгруппах наблюдалось дальнейшее снижение уровня исследуемых цитокинов, при этом статистические различия между группами отсутствуют. В день снятия шины на 28-е сутки значения показателей в обеих подгруппах 2А и 2В увеличивались. Через 180 дней на контрольном осмотре уровень TGF- β в подгруппах со здоровым пародонтом (2В) статистически достоверно ($p<0,05$) были выше, чем показатели в подгруппах 2В с гингивитом (рис. 17, табл.16).



По оси абсцисс – период наблюдения в сутках; по оси ординат – концентрация цитокина (пг/мл).

Данные на графике представлены в виде $M \pm m$ и 25–75 перцентилей.

* – различия между группами I и II, $p < 0,05$;

– различия между соответствующими группами 2A и 2B, $p < 0,05$.

Рис. 17 – Динамика содержания TGF-β в зубодесневой жидкости у пациентов с переломами челюстей: подгруппа 2A-I – с гингивитом с лечением, подгруппа 2A-II – с гингивитом без лечения; подгруппа 2B-I со здоровым пародонтом с лечением и подгруппа 2B-II со здоровым пародонтом без лечения

Отмечаемое в группе пациентов с травмой снижение уровня продукции цитокинов также может быть объяснено влиянием проводимой антибактериальной терапией в период наблюдения. Наблюдаемые пациенты в период наблюдения принимали (в/в) в течение 5–10 дней антибактериальные препараты, такие как ципрофлоксацин (фторхинолон) в 81,4% случаев, и ампицилин+сульбактам (пенициллин) 18,5% больных. Данные препараты назначались согласно локальному протоколу эмпирической антимикробной терапии ГKB №1 (приказ 507 от 24.11.2015). Сводные данные представлены в табл. 14.

Таблица 14 – Применение антибактериальных препаратов у больных группы 2 с переломами челюстей

Препараты	Группа 2 (с переломами челюстей) n=54				Всего	
	2А (гингивит) n=23		2В (здоровый пародонт) n=31			
	2А-I n=7	2А-II n=16	2В-I n=10	2В-II n=21	n	%
Ципрофлоксацин (фторхинолон)	5	11	8	20	44	81,4
Ампицилин+Сульбактам (пенициллин).	2	5	2	1	10	18,5

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 имеющимся в литературе данным, препараты группы фторхинолонов, обладающие бактериостатическим действием, могут снижать продукцию многих провоспалительных цитокинов [123, 75], в частности, TNF-α. Этот эффект связан с прямым иммуносупрессивным действием ряда антимикробных препаратов, которое приводит к системному ингибированию продукции многих цитокинов клетками иммунной системы [50].

Подтверждением этих данных является также использование ципрофлоксацина и цефатоксима в качестве антицитокиновых агентов в комплексной иммуносупрессивной терапии миелодиспластического синдрома [105,131]. При этом отмечается, что наиболее выраженный эффект проявляется именно в отношении TNF- α , что во многом полностью соответствует данным, полученным в ходе нашей работы, хотя обнаруженное нами снижение TGF- β было достаточно слабо выраженным. В целом же приведённое объяснение выявленного снижения уровня цитокинов у пациентов с ПЧ после начала наблюдения нам представляется наиболее обоснованным.

Таблица 15 – 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	2A-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)
	2A-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)
	2B-I ³ n=10	11,35±2,30 (9,805;14,955)	30,35±8,30 (24,785;43,33)	20,2±2,24 (18,7;23,7)	14±1,25 (13,16;15,96)	11±2,15 (9,56;14,36)
	2B-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	2A-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)
	2A-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)
	2B-I ³ n=10	228,95±68,71 [#] (68,855;336,505)	1203,25±482,09 ^{###} (879,853;1957,843)	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)
	2B-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 2A-I с гингивитом с лечением;

² 2A-II – с гингивитом без лечения;

³ 2B-I со здоровым пародонтом с лечением;

⁴ 2B-II со здоровым пародонтом без лечения.

⁵ Показатели экспрессии исследуемого гена представлены в количестве 10⁵ копий мРНК относительно 1 млн. копий гена актина.

[#] – различия между соответствующими группами 2A и 2B, p<0,05;

^{##} – различия между соответствующими группами 2A и 2B, p<0,01;

^{###} – различия между соответствующими группами 2A и 2B, p<0,001.

Таблица 16 – 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)

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.

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.

3.5. Разработка алгоритма диагностики и профилактики воспалительных заболеваний пародонта у больных с переломами челюстей при лечении шинирующими конструкциями

Таким образом, на основании проведённых исследований нами был разработан алгоритм диагностики и профилактики воспалительных заболеваний пародонта у больных с переломами челюстей с гингивитом и со здоровыми тканями пародонта при лечении шинирующими конструкциями, который включал следующие этапы (Рис.9):

1. Опрос (анкетирование) с целью определения сопутствующей патологии, оценки навыков пациентов по уходу за полостью рта и выявления признаков наследственных заболеваний пародонта.

2. Осмотр полости рта, включающий оценку состояния зубочелюстной системы, и определение гигиенических индексов – ИГ ОНI-S, ИК РВI, ПИ Russel, РМА.

3. Проведение рентгенологического исследования для определения состояния костной ткани (рентгеновская компьютерная томография или панорамная томография).

4. Пациентам со здоровым пародонтом рекомендовано проводить исследования показателей врождённого иммунитета слизистой оболочки десны (определение экспрессии гена противомикробного пептида hBD-2).

5. Пациентов со здоровыми тканями пародонта, у которых при диагностике определялся уровень экспрессии гена hBD-2 ниже $68,71 \times 10^5$, а также пациентов с гингивитом при лечении шинирующими конструкциями рекомендовано отнести к группе риска по развитию воспалительных заболеваний пародонта, так как у них снижена противомикробная защита.

6. С пациентами необходимо проводить обучение индивидуальной гигиене полости рта с обязательным использованием мягкой зубной щётки, ирригатора, зубных ёршиков и применением ополаскивателя для полости рта после каждого приёма пищи.

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 трёх 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.

По результатам исследования разработана **схема диагностики и профилактики** воспалительных заболеваний пародонта у больных с переломами челюстей при лечении шинирующими конструкциями (рис. 18).

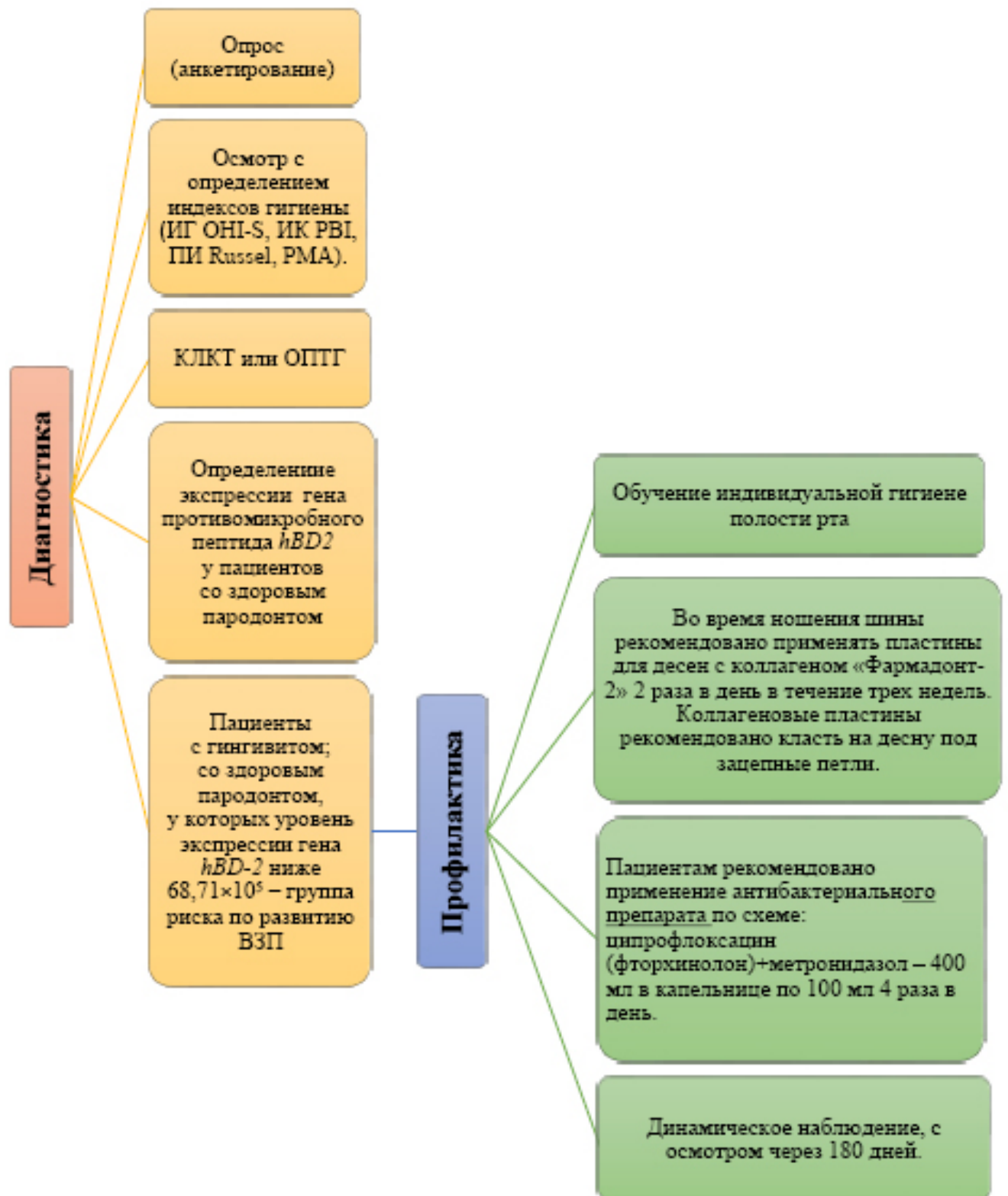


Рис. 18 – Схема диагностики и профилактики воспалительных заболеваний пародонта

Клинический пример №1

Пациентка Э., № истории болезни 35186/014, возраст 28 года, была госпитализирована в ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова с диагнозом «Двусторонний перелом нижней челюсти в области угла слева и тела справа в проекции 4.4–4.5».

Жалобы на боли в области нижней челюсти, ограничение открывания рта. Жалобы, связанные с заболеванием пародонта, пациентка не предъявляла.

Конфигурация лица изменена незначительно за счёт умеренного травматического отёка мягких тканей нижней трети лица. Открывание рта ограничено до 2 см, болезненно. Акт глотания не нарушен. Симптом нагрузки и патологическая подвижность нижней челюсти положительны на нижнюю челюсть и крепитации костных отломков в области угла слева и тела справа. В полости рта определяется разрыв слизистой в проекции 4.4–4.5. Зуб 3.8 ретинирован.

Рентгенологически: Перелом угла нижней челюсти слева и тела справа без смещения отломков. Зуб 3.8 в линии перелома (рис. 19).

При микробиологическом анализе содержимого зубодесневой борозды были выделены *S.salivarius*, *S.sanguis*.

Операция: под м/а Лидокаин 2% репозиция и фиксация костных отломков металлоконструкциями с зацепными петлями. Принудительно физиологически правильное положение фиксировалось резиновыми тягами. Была назначена противовоспалительная терапия (Sol. Ciprofloxacin+Metronidazole 400ml × 4 раза в день внутривенно, №10), обезболивание. Данный больной подгруппы 2В-II соблюдал общепринятые рекомендации по уходу за полостью рта при шинировании челюстей.

На момент поступления в стационар до постановки иммобилизующей шины: ИГ ОНІ-S составлял 0,21; ИК РВІ – 0,1; ПИ Russel – 0; РМА – 0 (рис. 20). Иммунологические показатели состояния врождённого иммунитета близки к нормальным значениям. Уровень экспрессии гена TLR2 составил $10,3 \times 10^5$, что соответствует нормальным значениям ($7,8-16,4 \times 10^5$), уровень экспрессии hBD-2 составил 295×10^5 . Показатели цитокинового статуса отражали развитие воспаления. Уровень TNF-α повышен до 13,4 пг/мл (норма 5,9 – 12,2 пг/мл). Уровень TGF-β в пределах нормы – 3846 пг/мл (норма 3533–4883 пг/мл).

На 10-й день отмечалось увеличение индексов гигиены: ИГ ОНІ-S составлял 0,8; ИК РВІ – 1,2; ПИ Russel – 0,2; РМА – 15,2% (рис. 21). Параллельно отмечалось

значительное увеличение экспрессии гена TLR2 до $190,9 \times 10^5$, гена hBD-2 повысился до 440×10^5 . При этом уровень цитокина TNF- α существенно снизился до 1,74 пг/мл. TGF- β остался в пределах нормы и составлял 3568 пг/мл.

На 18-й день после снятия резиновых тяг гигиена полости рта была удовлетворительной, индекс гигиены уменьшались: ОНI-S – 1,2, ПИ Russel и ИК PBI оставались на прежнем уровне. РМА вырос до 21,4% (рис. 22). Соответствующим образом изменились и показатели врождённого иммунитета. Экспрессия гена TLR2 уменьшилась и составила $13,7 \times 10^5$, а уровень hBD-2 существенно вырос до 1130×10^5 , что свидетельствует об адекватности функционирования противомикробной защиты слизистой десны. Показатели содержания цитокинов изменились незначительно: уровень TNF- α повысился до 3,85 пг/мл, а уровень TGF- β несколько снизился до 3291 пг/мл.

В день снятия шины у пациента отмечалась выраженная тенденция снижения индексов налёта. ИГ ОНI-S – 0,4, ИК PBI – 1,1. ПИ Russel остался на прежнем уровне. РМА – 15,2% (Рис. 23). Уровень экспрессии гена TLR2 сохранился в нормальных пределах – $11,1 \times 10^5$, а уровень экспрессии hBD-2 снизился до $255,5 \times 10^5$, что может свидетельствовать о существенном снижении микробной нагрузки вследствие адекватно проводимой терапии и гигиенических мероприятий. В этот период наблюдалось повышение уровня TNF- α до 6,4 пг/мл, что соответствует нормальным значениям. Уровень TGF- β несколько снизился до 2828 пг/мл.

Через 180 дней у пациента отмечалось снижение всех индексов (Рис. 24). ИГ ОНI-S снизился до 0,2; ИК PBI до 0,4; РМА уменьшилось на 10 % до 5,2%; ПИ Russel – 0. Данные показатели расценены как норма с хорошим уровнем гигиены полости рта.

Данный клинический случай показывает влияние шинирующих конструкций на пародонт при нормальном уровне экспрессии hBD-2, что свидетельствует об адекватности функционирования противомикробной защиты слизистой десны.

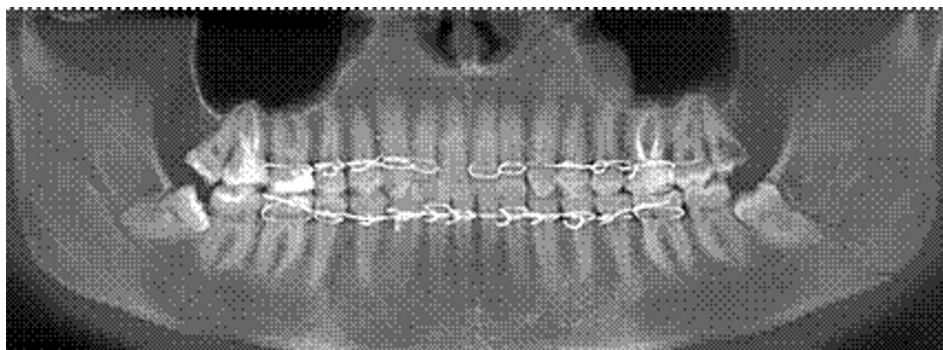


Рис. 19 – Пациент Э., 28 лет. КЛКТ после постановки иммобилизирующей шины. Перелом угла нижней челюсти слева и тела справа без смещения отломков. Зуб 3.8 в линии перелома. Затемнение верхнечелюстного синуса слева. Состояние тканей пародонта в норме, межальвеолярные пики сохранены



Рис. 20 – Пациент Э., 28 лет. Интактные ткани пародонта. Состояние полости рта перед проведением двучелюстного шинирования (фронтальная проекция)



Рис. 21 – Пациент Э., 28 лет. Состояние полости рта с шинирующими конструкциями и резиновыми тягами (фронтальная проекция)



Рис. 22 – Пациент Э., 28 лет. Состояние тканей пародонта после снятия резиновой тяги (фронтальная проекция)

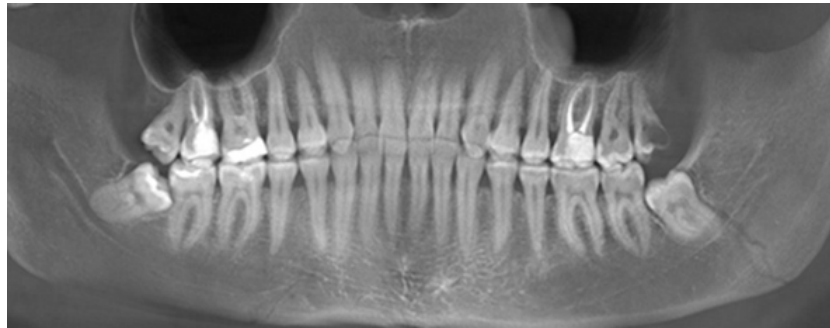


Рис. 23 – Пациент Э., 28 лет. КЛКТ после снятия иммобилизирующей шины. Затемнение верхнечелюстного синуса слева. Зуб 3.8 в линии перелома. Состояние тканей пародонта в норме, межальвеолярные пики сохранены



Рис. 24 – Пациент Э., 28 лет. Состояние тканей пародонта через 180 дней после снятия иммобилизирующей шины (фронтальная проекция)

Клинический пример №2

Пациент А., № истории болезни 35206/014, возраст 24 года, был госпитализирован в ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова с диагнозом «Перелом нижней челюсти в области угла справа».

Жалобы на боли в области нижней челюсти справа. Жалобы, связанные с заболеванием пародонта, – кровоточивость дёсен при чистке зубов.

Со слов пациента, он не регулярно выполняет гигиенические мероприятия полости рта. Чистит один раз в день, не использует дополнительные средства гигиены.

Конфигурация лица изменена за счёт отёка мягких тканей в правой поднижнечелюстной области. Открывание рта болезненно. Акт глотания не нарушен. Симптом нагрузки и патологическая подвижность нижней челюсти положительны в области угла справа. Прикус нарушен. В полости рта: зубные ряды сохранены, 4.8 в линии перелома ретинирован.

Рентгенологически: Перелом угла нижней челюсти без смещения (рис. 25).

При микробиологическом анализе содержимого зубодесневой борозды были выделены *S.salivarius*, *S.sangius*, *A.actinomycetemcomita*.

Операция: под м/а Лидокаин 2% репозиция и фиксация костных отломков металлоконструкциями с зацепными петлями. Принудительно физиологически правильное положение фиксировалось резиновыми тягами. Была назначена противовоспалительная терапия (Sol. Ampicillin+Sulbactam 1,0 × 3 раза в день внутривенно, №7), обезболивание.

Данный больной подгруппы 2А-II соблюдал общепринятые рекомендации по уходу за полостью рта при шинировании челюстей.

На момент поступления в стационар до постановки иммобилизующей шины ИГ ОНІ-S составлял 1,5; ИК РВІ–1,1, ПИ Russel– 0,4; РМА – 14,5% (рис. 26). Оценка иммунологических показателей состояния врожденного иммунитета в этот период отражает повышение экспрессии гена TLR2 до $78,1 \times 10^5$ (нормальные значения в диапазоне $7,8-16,4 \times 10^5$), при этом уровень экспрессии гена hBD-2 составил 45×10^5 (норма $190 - 473 \times 10^5$), что уже свидетельствует о наличии дисбаланса защитных механизмов слизистой, проявляющегося в снижении экспрессии гена hBD-2 при повышенных показателях экспрессии гена TLR2. Показатели цитокинового статуса находились в пределах значений группы контроля. Уровень TNF-α составил 19,44 пг/мл (норма 5,9 – 12,2 пг/мл). Уровень TGF-β составил 4584,71 пг/мл (норма 3533 – 4883 пг/мл).

На 10-й день отмечалось увеличение индексов гигиены. ИГ ОHI-S – 2,2; ИК РВI – 1,7; ПИ Russel – 0,4; РМА – 34,2%. Параллельно отмечалось увеличение экспрессии гена TLR2 – до 120×10^5 , уровень экспрессии гена hBD-2 при этом повысился до $59,8 \times 10^5$ (норма $190 - 473 \times 10^5$). Подобные изменения показателей врождённого иммунитета в большей степени соответствуют картине ХГП лёгкой степени тяжести. Уровень цитокина TNF- α снизился до 4,49 пг/мл. Уровень TGF- β составлял 2874,41 пг/мл, что находится в пределах уровней группы контроля.

На 18-й день после снятия резиновых тяг гигиена полости рта была неудовлетворительной, индексы гигиены увеличились: ОHI-S составлял 2,5, ПИ Russel составил 0,6; ИК РВI вырос до 1,95; РМА увеличился до 38,2% (рис. 27). Экспрессия гена TLR2 по-прежнему оставалась высокой и составляла $90,6 \times 10^5$, а уровень hBD-2 повысился до 68×10^5 , что свидетельствует об усугублении дисбаланса. Также о продолжающемся воспалении свидетельствует повышенный уровень TNF- α , который увеличился в два раза и составил 9,33 пг/мл. Уровень TGF- β при этом снизился до 2503,61 пг/мл.

В день снятия шины (28-й день) у пациента отмечалось небольшое снижение индекса ОHI-S, в связи с улучшением доступа для проведения гигиенических процедур после снятия резиновых тяг и составил 2,2, при этом ИК РВI имел тенденцию к некоторому увеличению и составил 2,2. Определялись пародонтальные карманы глубиной до 3,5 мм, ПИ Russel увеличился до 0,85 (рис. 28); РМА – 39,2% (рис. 29). Уровень экспрессии гена TLR2 имел небольшое снижение до $80,3 \times 10^5$, а уровень экспрессии гена hBD-2 также незначительно повысился до $90,7 \times 10^5$. Это может быть связано с проводимой интенсивной антибактериальной терапией, а также с определённой декомпенсацией защитных механизмов. В то же время в этот период наблюдалось снижение уровня TNF- α до 7,44 пг/мл, что подтверждает снижение уровня воспалительной реакции. Уровень противовоспалительного цитокина TGF- β несколько повысился 2642,70 пг/мл.

Через месяц на контрольном осмотре у пациента отмечалось незначительное снижение индексов (рис. 30). ИГ ОHI-S снизился до 1,6; ИК РВI-1,2 до 1,5; РМА уменьшилось до 25,5%; ПИ Russel снизился до 0,61. Определялись пародонтальные карманы глубиной до 3,5 мм. Данные показатели расценены как пародонтит лёгкой степени с удовлетворительным уровнем гигиены полости рта.

Данный клинический случай позволяет показать влияние шинирующих конструкций на пародонт при наличии дисбаланса защитных механизмов слизистой и плохой гигиене полости рта.

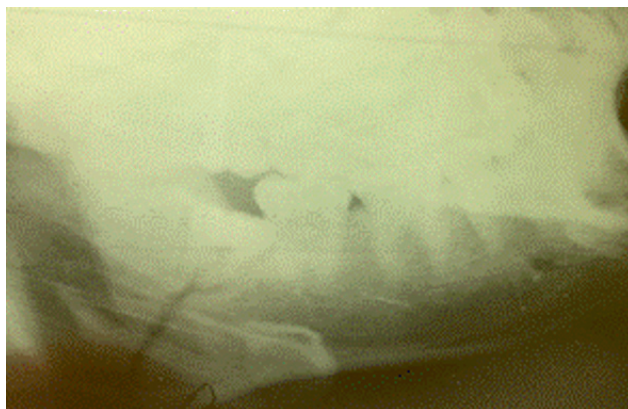


Рис. 25 – Пациент А., 24 года. Рентгенограмма нижней челюсти в боковой проекции до постановки иммобилизирующей шины. Перелом угла нижней челюсти без смещения, зуб 4.8 в линии перелома. Состояние тканей пародонта в норме, межальвеолярные пики сохранены



Рис. 26 – Пациент А., 24 года. Хронический катаральный гингивит. Состояние полости рта перед проведением двучелюстного шинирования (боковая проекция)



Рис. 27 – Пациент А., 24 года. Состояние полости рта после снятия резиновой тяги (боковая проекция)



Рис. 28 – Пациент А., 24 года. Гипертрофия десны в участках механического давления. Состояние тканей пародонта после снятия иммобилизирующей шины (фронтальная проекция)



Рис. 29 – Пациент В., 24 года. КЛКТ после снятия иммобилизирующей шины. Затемнение правого верхнечелюстного синуса на 1/3. Размытые контуры вершин межзубных перегородок в обл. 1.5, 4.7, 4.4. В области угла определяется линия перелома



Рис. 30 – Пациент А., 24 года. Состояние тканей пародонта через 180 дней после снятия иммобилизирующей шины (фронтальная проекция)

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Шинирующие конструкции, которые применяют при лечении переломов челюстей, оказывают неблагоприятное влияние на ткани пародонта, что в некоторых случаях формирует условия, способствующие развитию пародонтита, и требует более глубокого изучения молекулярных механизмов данного заболевания.

Причины возникновения пародонтита до конца не исследованы. К числу основных этиологических факторов относятся хроническая инфекция и состояние врождённого иммунитета, который представляет собой первую линию защиты организма от внешних патогенов [60].

Системе врождённого иммунитета отводится основная роль в защите слизистых оболочек от различных патогенов [60]. Распознавание системой Toll-подобных рецепторов (TLRs) специфических молекулярных паттернов микроорганизмов запускает экспрессию генов провоспалительных цитокинов, противомикробных пептидов (ПМП) и других биологически активных молекул, связанных с воспалением [46, 97].

Применение современных технологий оценки факторов врождённого иммунитета, в частности, определение экспрессии генов TLR, противомикробных пептидов и основных цитокинов в целях диагностики, прогнозирования тяжести течения, лечения и профилактики заболеваний пародонта у пациентов с переломами челюстей представляет важную и актуальную задачу и предопределяет необходимость проведения настоящего исследования.

Вышеизложенное и определило цель настоящей работы: на основании исследования факторов врождённого иммунитета в патогенезе пародонтита совершенствовать диагностику и профилактику воспалительных заболеваний пародонта у больных с переломами челюстей.

Всем участникам исследования проводили тщательный сбор и анализ данных анамнеза: осмотр и оценку состояния полости рта, микробиологическое исследование, рентгенологическое обследование. Иммунологические и молекулярно-биологические методы исследования включали в себя определение экспрессии гена распознающего рецептора TLR2 и гена противомикробного пептида hBD-2 в эпителиальных клетках пародонтального кармана у больных с ХГП и эпителиальных клетках зубодесневой

борозды у больных с переломами челюстей и у пациентов группы контроля, определение продукции цитокинов TNF- α и TGF- β в зубодесневой жидкости.

В исследовании участвовали 137 пациентов, из них 53 – с ХГП разной степени тяжести (группа 1), 54 пациента с переломами челюстей (группа 2), , лечение которых осуществлялось методом иммобилизации двучелюстными назубными шинами. 30 пациентов входили в контрольную группу (группа 3).

На первом этапе нашей работы проводилось клиническое обследование 53 пациентов, у которых, по данным клинико-рентгенологического исследования, был выявлен хронический генерализованный пародонтит разной степени тяжести.

При микробиологическом исследовании выявлено, что у пациентов с ХГП различной степени тяжести встречается персистенция пародонтопатогенов (*P.Gingivalis* 45,2%, *Fusobacterium spp* 56,6%, *A.Israelii* 58,4% случаев) и в 38,8% – грамположительных бактерий.

При клиническом обследовании пациентов группы контроля объективных признаков воспаления и деструкции тканей пародонта не выявлено.

При исследовании показателей врождённого иммунитета, было выявлено, что у всех пациентов с ХГП наблюдается повышенная экспрессия гена TLR2. В подгруппе пациентов с пародонтитом лёгкой степени тяжести наблюдается повышение экспрессии 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.

Оценка экспрессии гена противомикробного пептида hBD-2 показала, что у больных с ХГП лёгкой и средней степенью тяжести данный показатель находится ниже уровня, наблюдаемого в группе контроля, и только у больных с тяжёлой формой ХГП достигает уровня нормальных значений. Зависимость между степенью тяжести ХГП и уровнем экспрессии hBD-2 свидетельствует о том, что система врождённого иммунитета стремится адекватно реагировать на повышающуюся микробную нагрузку, однако эта реакция не является в действительности полноценной, на что указывает снижение исследуемых показателей относительно уровня пациентов контрольной группы.

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

Оценка уровня содержания цитокинов в зубодесневой жидкости пациентов с ХГП показала, что в группе больных пародонтитом наблюдается повышение присутствия как провоспалительного цитокина TNF- α , так и противовоспалительного цитокина TGF- β , что свидетельствует об их вовлеченности в патогенез ХГП. Согласно полученным данным, значимое увеличение присутствия этих цитокинов имеет место при средней и тяжёлой формах пародонтита.

В норме система TLR-рецепторов обеспечивает распознавание компонентов микроорганизмов и адекватную реакцию на них преимущественно в виде продукции экспрессии гена противомикробного пептида и запуска механизма иммунного сигналинга. При нарушении в системе врождённого иммунитета (генетически обусловленном или в результате активности микроорганизмов) развивается дисбаланс, проявляющийся в снижении выработки экспрессии гена противомикробного пептида hBD-2 (что обуславливает ослабление противомикробной защиты) и гиперэкспрессии гена паттерн-распознающего рецептора TLR2 (она может развиваться компенсаторно в результате увеличения количества бактерий). Гиперэкспрессия врождённого иммунитета в дальнейшем могут приводить к повышению продукции провоспалительных цитокинов (в частности, изученного нами TNF- α), хемокинов, активных форм кислорода и других медиаторов воспаления. Все это способствует активации матриксных металлопротеиназ и остеокластов, которые осуществляют разрушение и резорбцию костной ткани, а также деструкцию соединительнотканного межклеточного матрикса периодонта. Противовоспалительные цитокины, такие как TGF- β , также могут быть вовлечены в патогенез, приводя к хронизации воспалительного процесса и дополнительно вызывая разрушение соединительной ткани.

На основе анализа данных, полученных в ходе настоящей работы, предложена общая модель развития ХГП, ключевым элементом которой является дисбаланс факторов врождённого иммунитета, проявляющегося в гиперэкспрессии гена TLR2 и в ингибировании экспрессии гена противомикробного пептида hBD-2, что, по нашему мнению, является важным фактором патогенеза, приводящего к запуску всех последующих процессов, обуславливающих патоморфологические и клинические проявления ХГП.

На втором этапе нашей работы проводилось исследование 54 больных с переломами нижней челюсти (2-я группа), лечение которых осуществлялось методом двухчелюстного шинирования.

В ходе исследования оценка клинических и иммунологических показателей пародонта у пациентов проводилась 5 раз: в день поступления в стационар (до шинирования); через 10 дней, через 18 дней; на 28-й день (при снятии иммобилизующей шин); через 180 дней (на контрольном осмотре).

При первичном осмотре больные с ПЧ были разделены на две подгруппы в зависимости от степени выраженности воспаления пародонта на момент поступления в стационар. В 42,5% случаев (n=23) пациентам (подгруппа 2А) был поставлен диагноз «хронический катаральный гингивит», а у 57,4% (n=31) пациентов (подгруппа 2В) ткани пародонта были здоровые, гигиена полости рта была удовлетворительная.

При микробиологическом исследовании у пациентов с ПЧ в 11,6% обнаруживаются пародонтопатогены и в 51% – грамположительные бактерии.

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 ($p < 0,001$) относительно подгруппы со здоровым пародонтом (2В) и группы контроля.

При оценке уровня экспрессии гена противомикробного пептида hBD-2 до шинирования в подгруппах было определено, что уровень экспрессии гена hBD-2 в подгруппе с гингивитом (2А) был статистически достоверно ($p < 0,05$) ниже уровня в подгруппе со здоровым пародонтом (2В) и у пациентов группы контроля. Иммунологическое обследование 7 (22,5%) больных подгруппы со здоровым пародонтом (2В) и 19 (82,6%) больных подгруппы с гингивитом (2А) на момент поступления в стационар

до постановки иммобилизующей шины показало, что уровень экспрессии гена hBD-2 составил $(46,77-68,74) \times 10^5$ что приблизительно в 5 раз ниже уровня показателей в группе контроля (норма $371,5 \times 10^5$).

В дальнейшем пациенты данной подгруппы 2А с гингивитом и 2В со здоровым пародонтом были разделены на 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). Больным подгрупп 2А-II и 2В-II данное лечение не проводилось.

Таким образом, анализируя все регистрировавшиеся индексные показатели и показатели врождённого иммунитета, выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение всех индексных значений и увеличение экспрессии гена TLR2 у пациентов подгруппы с гингивитом (2А) относительно показателей подгруппы с со здоровым пародонтом (2В). При оценке показателей в подгруппах с гингивитом (2А) и со здоровым пародонтом (2В) между подгруппами I с лечением и II без лечения выявлено, что у пациентов, которые были обучены правилам ухода за полостью рта и применяли пластины для дёсен 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 4 больных подгруппы 2А-II со здоровым пародонтом без лечения на момент поступления в стационар, до постановки иммобилизующей шины, иммунологическое обследование показало, что уровень экспрессии гена TLR2 составил $(8,1-10,2) \times 10^5$ (значения пациентов группы контроля в диапазоне $(7,8-16,4) \times 10^5$) а уровень экспрессии гена hBD-2 составил $(46,77-68,71) \times 10^5$, что в 5 раз ниже нормы (группа контроля: $(371,5 \pm 109,7) \times 10^5$). Это свидетельствовало о наличии дисбаланса факторов врождённого иммунитета, отмеченного нами при пародонтите. У 4 больных подгруппы В-II со здоровым пародонтом без лечения, несмотря на хороший уровень гигиены, на момент снятия шинирующей конструкции отмечалось усиление кровоточивости, определялись пародонтальные карманы глубиной до 3,5 мм. При этом уровень экспрессии гена TLR2 был в пределах нормы, а уровень экспрессии гена hBD-2 был снижен до значений $(58,7-71,3) \times 10^5$.

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.

Учитывая результаты анализа экспрессии гена противомикробного пептида hBD2 в эпителиальных клетках зубодесневой борозды у пациентов со здоровым пародонтом до постановки шинирующих конструкций, можно говорить, что снижение экспрессии гена hBD2 ниже уровня $68,71 \times 10^5$ позволяет рассматривать этот уровень в качестве индикатора, отражающего риск развития пародонтита у пациентов с переломами челюстей.

Значимое повышение уровня цитокинов TNF- α и TGF- β в зубодесневой жидкости (относительно показателей группы контроля) в первые сутки после перелома челюсти может быть обусловлено реакцией системы врождённого иммунитета на перенесённую травму, сопровождавшуюся значительным повреждением как костей черепа (челюсти), так и мягких тканей полости рта [98, 49]. К концу периода наблюдения в день снятия шины (28-й день) показатели в обеих подгруппах пациентов с ПЧ вновь возвращались к норме, поскольку в этот период уже отмечается значительное восстановление повреждённых тканей после перенесённой травмы – наложенная шина снимается, антибиотикотерапия прекращается.

Особый интерес представляет факт снижения уровня исследованных цитокинов к 10–18-м суткам наблюдения.

Как уже отмечалось в разделе «Результаты собственных исследований», в группе пациентов с переломами челюстей снижение уровня продукции цитокинов (особенно TNF- α) было ожидаемым и могло являться следствием проводимой в период наблюдения антибактериальной терапии. 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, пенициллин получали 18,5% больных.

Установлено, что у больных, получавших антибактериальное лечение пенициллином и не получавших лечение пластинами Фармадонт 2, через 180 дней у 5 паци-

ентов (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 имеющимся в литературе данным, препараты группы фторхинолонов, обладающие бактериостатическим действием, могут снижать продукцию многих провоспалительных цитокинов [125, 75], в частности, TNF-а в результате прямого иммуносупрессивного (ингибирующего) воздействия на клетки иммунной системы [50, 161].

Таким образом, можно констатировать, что правильный выбор антибиотика для предупреждения развития инфекции у пациентов с ПЧ способствовал не только прямой защите от широкого спектра патогенных микроорганизмов, но и обеспечивал торможение терминальных стадий воспаления, тем самым способствуя быстрому заживлению повреждений костной ткани у пациентов с ПЧ.

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 бимаксилярной шины позволяет отнести данных пациентов к группе риска по развитию воспалительных заболеваний тканей пародонта.

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.

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 уровнем 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 оценки 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.

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 ХГП 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 условных сокращений

- ВЗП** – воспалительные заболевания пародонта
- ДНК** – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИФА** – метод иммуноферментного анализа
- ПК** – пародонтальный карман
- ПЦР-РВ** – метод полимеразной цепной реакции в реальном времени
- ПЧ** – перелом челюсти
- РНК** – рибонуклеиновая кислота
- ХГП** – хронический генерализованный пародонтит
- CPITN** – (The community periodontal index of treatment need) индекс нуждаемости в пародонтологическом лечении
- hBD-2** – (Human Beta Defensin) дефенсин- β 2
- LPs** – липополисахариды
- MMPs** – металлопротеиназы матрикса
- OHI-S** – (Oral Hygiene Indices-Simplified) гигиенический индекс
- PAMPs** – устойчивые (консервативные) молекулярные комплексы на поверхности микробных клеток
- PBI** – (Papilla bleeding index) индекс кровоточивости дёсен
- PMA** – (Papillar-marginal-alveolar) папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс
- PRRs** – паттерн-распознающие рецепторы
- RANK** – активатор рецептора ядерного фактора- β
- RANKL** – лиганд RANK
- TGF- β** – (Tumor necrosis factor alpha) трансформирующий фактор роста бета
- TLRs** – Toll-подобные рецепторы
- TLR2** – (Toll-like receptor 2) Toll-подобный рецептор 2
- TNF- α** – (Tumor necrosis factor alpha) фактор некроза опухоли альфа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авраамова Т.В. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: Дисс...к.м.н. – М., 2015. – 152 с.
2. Аветикян, В.Г. Влияние метода при переломах нижней челюсти на уровень гигиены и состояние пародонта. / В.Г. Аветикян // Институт стоматологии, 2010. – № 4. – С.54–55.
3. Аветикян, В.Г. Клиникомикробиологическое обоснование показаний к использованию трансмаксиллярных проволоочных швов при лечении переломов челюстей и совершенствование техники этих операций: Дисс. к.м.н. – М., 2006. – 152 с.
4. Барер Г.М. [и др.]. Терапевтическая стоматология. Ч. 2. Болезни пародонта – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 224 с.
5. Беликов П.П. Показатели микроциркуляторного гемостаза при заболеваниях пародонта // Стоматология. – 1987. – №3. С. 22–24.
6. Боровский Е.В., Иванов В.С., Максимовский Ю.М., Максимовская Л.Н. Терапевтическая стоматология. М., Медицина, 1998. – С. 365–458.
7. Булкина Н.В. Нарушение антитромбогенных свойств сосудистой стенки как фактор патогенеза быстро прогрессирующего пародонтита / Н.В.Булкина, Е.В. Понукалина, И.Н. Карпенко // Пародонтология. – 2007. – №1(42). – С. 7–9, 12–17.
8. Быков В.А. Функциональная морфология эпителиального барьера слизистой оболочки полости рта // Стоматология. – 2003. – №3. – С. 43.
9. Воложин А.И. [и др.] Иммунологические нарушения в патогенезе хронического генерализованного пародонтита // Стоматология. – 2005. – №3. – С. 4– 7.
10. Воложин А.И., Порядин Г.В. Патофизиология. В 3-х томах. 2-е издание стереотип. – М.: Издательский центр «Академия», 2007. – 272 с.
11. Вольф Г.Ф., Ратейцхак Э.М., Ратейцхак К. Пародонтология. 2-е изд., пер. с немецк. Под ред. Вольф Г.Ф. – М., изд-во МЕДпресс-информ, 2014.
12. Гавриленко М.С. Комплексное воздействие на ткани пародонта при лечении больных с переломами нижней челюсти: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Пермь, 1999.
13. Голосеев С.Г. Значение нарушений функциональной активности тромбоцитов и тромборезистентности эндотелия сосудов в патогенезе микроциркуляторных

расстройств у больных хроническим генерализованным пародонтитом в сочетании с заболеваниями гастродуоденальной области: Автореф... дис. канд. мед.наук. – Саратов, 2006. – 274 с.

14. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: «Практика», 1999. – 459 с.

15. Грудянов А.И. Заболевания пародонта. – М.: Мед.информ. агенство, 2009. – С. 219, 336, 331.

16. Грудянов А.И. Обследование лиц с заболеваниями пародонта // Пародонтология. – 1998. – №3. – С. 8–12.

17. Грудянов А.И., Григорьян А.С., Фролова О.А. Диагностика в пародонтологии. М.: – МИА, 2004. – 190–194 с.

18. Грудянов А.И. Пародонтология. Современное состояние вопроса и направление научных разработок // Стоматология. – 1999. – № 1. – С. 31–33.

19. Грудянов А.И. Пародонтология. Избранные лекции. – М, 1997. – 32 с.

20. Дробышев А.Ю, Малый А.А., Бирюлев А.А., Меликов Э.А., Гзюнова Ю.А., Рутин И.А., Кечерукова Д.Н. Клинические рекомендации (протоколы лечения) «Переломов нижней челюсти» М.: МГМСУ им. Евдокимова Минздрава РФ, 2016.

21. Ерокина Н.Л. Современные методы обследования и обоснования патогенетического лечения воспалительных заболеваний пародонта у больных с переломами нижней челюсти: Диссерт... д.м.н. – Саратов: 2009. – 265 с.

22. Ефанов О.И. Нарушение микроциркуляции при пародонтите и физические методы их лечения: Автореф... дис. д-ра мед.наук. – М., 1982. – 31 с.

23. Иванов В.С. Заболевания пародонта. – М: Изд. Мед.информ. агентство, 1998. – 294 с.

24. Иванюшко Т.П., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В. и др. Комплексное изучение механизмов развития хронического воспаления при пародонтите // Стоматология. – 2000. – №4. – С. 5–8.

25. Иванюшко Т.П., Ганковская Л.В., Рогова М.А. Роль цитокинов в развитии хронического воспаления в тканях пародонта // Тр. V съезда стоматол. Ассоциации России. – М., 1999. – С.131.

26. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины.- СПб,: Фолиант,2008.

27. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и алергология с основами общей иммунологии. – М., «ГЭОТАР-Медиа», 2011. – С. 16-181.

28. Ковальчук Л.В., Игнатъева Г.А., Ганковская Л.В., Иммунология. Практикум // ГЭОТАР-Медиа; 2010; С.25.
29. Ковальчук Л.В., Хорева М.В., Варивода А.С. Врожденные компоненты иммунитета: Toll-подобные рецепторы в норме и при патологии // ЖМЭИ. – 2005. – 4. – С. 96–104.
30. Курякина Н.В., Кутепова Т.Ф. Заболевания пародонта. М., «Медицинская книга», 2003.
31. Куценко Р.В. Состояние краевого пародонта пациентов при лечении переломов нижней челюсти с применением ортопедических и хирургических методов: Дисс. канд. мед.наук. – М., 2012.
32. Леонтьев В.К., Безруков В.М. Стоматология в XXI веке. Попытка прогноза // Стоматология. – 2000. – №6. – С.4–5.
33. Ляпина, Я. А. Обоснование выбора метода иммобилизации при переломах нижней челюсти у больных хроническим генерализованным пародонтитом тяжелой степени: Дисс.к.м.н. – М., 2012. – 111 с.
34. Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Ганковская О.А. Невынашивание беременности, инфекции, врожденный иммунитет – М., ГЭОТАР-Медиа, 2007, С. 58-74.
35. Мирсаева Ф.З., Изосимов А.А. Бактериальная обсемененность и состояние местного иммунитета полости рта в динамике у больных с переломами нижней челюсти // Проблемы стоматологии. – 2007. – № 4. – С.38–41.
36. Мирсаева Ф.З., Галиева Э.И., Рябых Л.А. Военная челюстно-лицевая хирургия. – Уфа, БГМУ, 2005. – 251 с.
37. Мовшович И. А. Оперативная ортопедия. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 448 с.
38. Побожьева Л. В., Профилактика и лечение воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с травматическими повреждениями челюстно-лицевой области: Дисс. к.м.н.– М., 2014. – 118с.
39. Рединова Т. Л. Влияние шин на состояние твердых тканей зубов и пародонт у больных с переломами челюстей / Т. Л. Рединова, С. Н. Колесников // Стоматология. – 1998. –№ 1. – С. 42 -44.
40. Робустова Т.Г. Хирургическая стоматология. Учебник. – М.: Медицина, 2003. – 268–366 с.

41. Рогатина Т.В., Роль микроциркуляторного и коагуляционного звеньев системы гемостаза и реологических свойств крови в нарушении микроциркуляции у больных с переломами нижней челюсти и их воспалительных осложнениях: Дисс. к.м.н. – С., 2005 – 206 с.
42. Симбирцев А.С.; Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма.// Цитокины и воспаление. – 2002. – №1. – С.30-35.
43. Толстопятова М.А., Буслаева Г.А., Козлов И.Г. Роль рецепторов врождённого иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорождённых детей // Педиатрия. – 2009. – Т. 87. – №3. – С.116–120.
44. Хелминская Н.М., Ганковская Л.В., Молчанова Е.А., Свитич О.А., Греченко В.В. Исследование факторов врождённого иммунитета (TLR2, HBD2, TNF- α , TGF- β) в патогенезе пародонтита // Стоматология для всех. – 2016. – №1. – С.6–10.
45. Шаргородский А.Г., Семки В.А., Ипполитов В.П. и др. Травмы мягких тканей и костей лица. Руководство для врачей. – М., 2004. – С.384.
46. Ярилин А.А. Иммунология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 376–380.
47. Abiko Y., Suraweera A.K., Nishimura M., Arakawa T., Takuma T., Mizoguchi I., Kaku T. (2001) Differential expression of human beta-defensin 2 in keratinized and non-keratinized oral epithelial lesions; immunohistochemistry and in situ hybridization // Virchow Arch. – 438. – P.248 –253.
48. Akira S., Takeda K., Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity // Nat Immunol. – 2001. – 2. – P. 675–680.
49. Akutsu M., Ogura N., Ito K., Kawashima M., Kishida T., Kondoh T. Effects of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α on macrophage inflammatory protein-3 α production in synovial fibroblast-like cells from human temporomandibular joints //J. Oral Pathol. Med. – 2013. – V.42. – №6. – P. 491–498.
50. Almaghlouth A., Cionca N., Cancela J.A., Décaillet F., Courvoisier D.S., Giannopoulou C., Ombelli A. Effect of periodontal treatment on peakserum level so finflammatory markers.//Clin. Oral Investig. – 2014.– V.18. – №9. – P. 2113–2121.
51. Asai Y., Hirokawa Y., Niwa K., Ogawa T. Osteoclast differentiation by human osteoblastic cell line SaOS-2 primed with bacterial lipidA//FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2003 – V. 38. – P. 71–79.

52. Anderson R., Tintinger R., Potjo M., Feldman Ch. "Beneficial and Harmful Interactions of Antibiotics with Microbial Pathogens and the Host Innate Immune System" // *Pharmaceuticals* – 2010. – V.3 – P. 1694-1710.

53. Bacha J., Donini O., Lee K., Scott M. "The Innate Defense" // *Modern Drug Discovery*. – 2004. – P. 43-46.

54. Bascones-Martínez A., Muñoz-Corcuera M., Noronha S., Mota P., Bascones-Ilundain C., Campo-Trapero J. Host defence mechanisms against bacterial aggression in periodontal disease: Basic mechanisms // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*. – 2009. – V.14 – P. 680-685.

55. Benakanakere M., Kinane D.F. Innate cellular responses to the periodontal biofilm. // *Front. Oral Biol*. – 2012. – V.15. – P. 41-55.

56. Bissell J., Joly S., Johnson G.K., Organ C.C., Dawson D., McCray P.B. Jr, Guthmiller J.M. Expression of b-defensins in gingival health and in periodontal disease // *J. Oral Pathol. Med*. – 2004. – V.33. – P. 278–285.

57. Byndloss M.X., Tsois R.M. Chronic Bacterial Pathogens: Mechanisms of Persistence. // *Microbiol. Spectr*. – 2016. – V.4. – №2.

58. Calbo E., Alsina M., Rodríguez-Carballeira M., Lite J., Garau J. Systemic expression of cytokine production in patients with severe pneumococcal pneumonia: Effects of treatment with a β -lactam versus fluoroquinolone. // *Antimicrob. Agents Chemother*. – 2008. – V.52. – P. 2395–2402.

59. Chalermarp N., Azuma M. Identification of three distinct subsets of migrating dendritic cells from oral mucosa within the regional lymph nodes // *Immunology*. – 2009. – V.127. – P. 558–566.

60. Chang Y.C., Yang S.F., Lai C.C., Liu J.Y., Hsieh Y.S. Regulation of matrix metalloproteinase production by cytokines, pharmacological agents and periodontal pathogens in human periodontal ligament fibroblast cultures // *J. Periodontal Res*. – 2002. – V. 37. – №3. – P. 196–203.

61. Chong K.T., Xiang L., Wang X., Jun E.L., Xi L.F., Schweinfurth J.M. High level expression of human epithelial beta-defensins (hBD-1, 2 and 3) in papillomavirus induced lesions // *Virol. J*. – 2006. – V.3. – P.75.

62. Chrzęszczuk D., Konopka T., Ziętek M. Polymorphisms of Toll-Like Receptor 4 as a Risk Factor for Periodontitis: Meta-Analysis // *Adv. Clin. Exp. Med*. – 2015. – V.24. – №6. – P. 1059-1070.

63. Dale BA, Fredericks LP. Antimicrobial peptides in the oral environment: expression and function in health and disease // *Curr Issues Mol. Biol.* – 2005. – №7. P. 119–133.
64. Dalhoff A.; Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolones // *Lancet Infect. Dis.* – 2003. – №3. – P. 359–371.
65. Dalhoff A. Immunomodulatory activities of fluoroquinolones.// *Infection* – 2005. – №33 (Suppl.2). – P. 55–70.
66. Dale B.A., Kimball J.R., Krisanaprakornkit S., Roberts F., Robinovitch M., O’Neal R., Valore E.V., Ganz T., Anderson G.M., Weiberg A. Localized antimicrobial peptide expression in human gingival // *J. Periodont Res.* – 2001. – №35. –P. 1–10.
67. Diamond D.L., Kimball J.R., Krisanaprakornkit S., Ganz T., Dale B.A. Detection of β defensins secreted by human oral epithelial cells // *J. Immunol Methods.* – 2001. – №256. – P. 65–67.
68. Dommisch H., Acil Y., Dunsche A., Winter J., Jespen S. Differential gene expression of human beta-defensins (hBD-1, -2, -3) in inflammatory gingival disease // *Oral Microbial Immunol.* – 2005. – №30. – P. 186–190.
69. Dommisch H., Winter J., Götz W., Miesen J., Klein A., Hierse L., Deschner J., Jäger A., Eberhard J., Jepsen S.. Effect of growth factors on antimicrobial peptides and pro-inflammatory mediators during wound healing // *Clin Oral Investig.* – 2015. – №19(2). – P. 209–220.
70. Dumitrescu O.; Badiou C.; Bes M.; Reverdy M.E.; Vandenesch F.; Etienne, J.; Lina G. Effect of antibiotics, alone and in combination, on Panton-Valentine leukocidin production by a *Staphylococcus aureus* reference strain // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2008. – №14. – P. 384–388.
71. Dunsche A., Açil Y., Dommisch H., Siebert R., Schröder J.M., Jepsen S. The novel human beta-defensin-3 is widely expressed in oral tissues // *Eur J. Oral Sci.* – 2002. – №110. – P. 121–124.
72. Elson G., Dunn-Slegrist I., Daubeuf B., Pugin J. Contribution of Toll- like receptors to the innate immune response to Gram-positive and Gram-negative bacteria // *Blood.* – 2007 – №109. – P. 1574–1583.
73. Feddi P.F. *The Periodontic Syllabus* // Lippincott Williams & Wilkins. – 2000. – P. 287.
74. Feng Z., Weinberg A. Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues // *Periodontol 2000.* – 2006. – №40. – P. 50–76.

75. Fredeking T.M., Zavala-Castro J.E., González-Martínez P., Moguel-Rodríguez W., Sanchez E.C., Foster M.J., Diaz-Quijano F.A. Dengue Patients Treated with Doxycycline Showed Lower Mortality Associated to a Reduction in IL-6 and TNF Levels // *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* – 2015. – №10(1). – P. 51–58.

76. Galán J.E. Alternative strategies for becoming an insider: lessons from the bacterial world // *Cell.* – 2000. – №103. – P. 363-366.

77. Gallo R.L., Nizet V. Endogenous production of antimicrobial peptides in innate immunity and human disease // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2003. – №3. – P. 402–409.

78. García J.R., Jaumann F., Schulz S., Krause A., Rodríguez-Jiménez J., Forssmann U., Adermann K., Klüver E., Vogt-Elmeier C., Becker D., Hedrich R., Forssmann W.G., Bals R. Identification of a novel, multifunctional beta-defensin (human beta-defensin 3) with specific antimicrobial activity. Its interaction with plasma membranes of *Xenopus* oocytes and the induction of macrophage chemoattraction // *Cell Tissue Res.* – 2001. – №306. – P. 257–264.

79. Geatch D.R., Harris J.I., Heasman P.A., Taylor J.J. In vitro studies of lymphocyte apoptosis induced by the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* // *Journal of Periodontal Research.* – 1999. – №334(2). – P. 70–78.

80. Gemmell E., Yamazaki K., Seymour G.J. The role of T cells in periodontal disease: homeostasis and autoimmunity // *Periodontol 2000.* – 2007. – №43. – P. 14–40.

81. Gemmell E., Yamazaki K., Seymour G.J. Destructive periodontitis lesions are determined by the nature of the lymphocytic response // *Crit Rev Oral Biol Med.* – 2002. – №13. – P. 17–34.

82. Gomes L.M., Lopes F.F., Vasconcelos A., Pereira A.L., Alves C.M. The interface between metabolic syndrome and periodontal disease // *RSBO.* – 2012. – №9(4) – P. 434–441.

83. Gropp R., Frye M., Wagner T.O., Bargon J. Epithelial defensins impair adenoviral infection: implication for adenovirus-mediated gene therapy. // *Hum Gene Ther.* – 1999. – №10. – P. 957–964.

84. Guo Y., Nguyen K-A., Potempa J. Dichotomy of gingipains action as virulence factors: from cleaving substrates with the precision of a surgeon's knife to a meat chopper-like brutal degradation of proteins // *Periodontol 2000.* – 2010. – №54. – P. 15–44.

85. Han X., Kawai T., Taubman A. Bacterial-responsive B lymphocytes induce periodontal bone resorption // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176. – №1. – P. 625–631.

86. Hancock R.E. Peptide antibiotics // *Lancet*. – 1997. – №349. – P. 418-422.
87. Hancock R.E., Scott M.G. The role of antimicrobial peptides in animal defenses // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2000. – №97. – P. 8856–8861.
88. Hans M., Hans V.M. Toll-like receptors and their dual role in periodontitis: a review // *Journal of Oral Science* –2011. – №53(3) –P. 263–271.
89. Harjjar A., Mahony D., Ozinsky A. Mucoïd *Pseudomonas aeruginosa* TNF α and IL-1 β , but not IL-6, induce human β -defensin in respiratory epithelia Am // *Respir.Cell.Mol. Biol.* – 2000. – vol.22. – №6 – P. 714–721.
90. Hatakeyama J., Tamai R., Sugiyama A., Akashi S., Sugawara S., Takada H. Contrasting responses of human gingival and periodontal ligament fibroblasts to bacterial cell-surface components through the CD14/Toll-like receptor system // *Oral Microbiol Immunol.* – 2004 – №18. – P. 14–23.
91. Hauber H.P., Tulic M.K., Tsicopoulos A. Toll-like receptors 4 and 2 expression in the bronchial mucosa of patients with cystic fibrosis // *J. Can Respir.* – 2005. – №12. – P. 13–18.
92. Hemmi H., Takeuchi O., Kawai T., Kaisho T., Sato S., Sanjo H., Matsumoto M., Hoshino K., Wagner H., Takeda K., Akira S.. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA // *Nature*. – 2000 – №408(6813). – P. 740–45.
93. Hirota K., Kanitani H., Nemoto K., Ono T., Miyake Y. Cross-reactivity between human sialyl Lewis(x) oligosaccharide and common causative oral bacteria of infective endocarditis // *FEMS Immunol Med Microbiol.* – 1995 – №12(2). – P. 159–164.
94. Hirst R.A., Mohammed B.J., Mitchell T.J., Andrew P.W., O'Callaghan C. *Streptococcus pneumoniae*-induced inhibition of rat ependymal cilia is attenuated by antipneumolysin antibody // *Infect. Immun.* – 2004. – №72. – P. 6694–6698.
95. Honda T., Domon H., Okui T., Kajita K., Amanuma R., Yamazaki K. Balance of inflammatory response in stable gingivitis and progressive periodontitis lesions // *Clin. Exp. Immunol.* – 2006 – №144(1). – P. 35–40.
96. Hosokawa I., Hosokawa Y., Komatsuzawa H., Goncalves R.B., Karimbux N., Napimoga M.H., Seki M., Ouhara K., Sugai M., Taubman M.A., Kawai T. Innate immune peptide LL-37 displays distinct expression pattern from beta-defensins in inflamed gingival tissue // *Clin. Exp. Immunol.* – 2006. – №146. – P. 218–225.
97. Janeway C., Travers J., Walport V. *Immunobiology. The immune system in health and disease* // Garland Science, 2005. – Vol.6, №14. – P. 1–15.

98. Kalkhof S., Förster Y., Schmidt J., Schulz M.C., Baumann S., Weißflog A., Gao W., Hempel U., Eckelt U., Rammelt S., von Bergen M. Proteomics and metabolomics for in situ monitoring of wound healing // *Biomed Res Int.* – 2014. – P. 848–934.

99. Kajita K., Honda T., Amanuma R., Domon H., Okui T., Ito H., Yoshie H., Tabeta K., Nakajima T., Yamazaki K.. Quantitative messenger RNA expression of Toll-like receptors and interferon-alpha1 in gingivitis and periodontitis // *Oral Microbiol Immunol.* – 2007. – №22. – P. 398–402.

100. Karlström A.; Boyd K.L; English B.K.; McCullers J.A. Treatment with protein synthesis inhibitors improves outcomes of secondary bacterial pneumonia after influenza // *J. Infect. Dis.* – 2009. – №199. – P. 311–319.

101. Kesavalu L., Chandrasekar B., Ebersole J.L. In vivo induction of proinflammatory cytokines in mouse tissue by *Porphyromonas gingivalis* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* // *Oral Microbiol. Immunol.* – 2002. – Vol. 17, №3. – P. 177–180.

102. Khan S.A., Kong E.F., Meiller T.F., Jabra-Rizk M.A. Periodontal Diseases: Bug Induced, Host Promoted // *PLoS Pathog.* – 2015. – №11(7). – P. 49–52.

103. Khan A.A.; Slifer T.R.; Remington J.S. Effects of trovoflavoxacin on production of cytokines by human monocytes // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1998. – №42. – P. 1713–1717.

104. Kikkert R., Laine M.L., Aarden L.A., van Winkelhoff AJ. Activation of toll-like receptors 2 and 4 by gram-negative periodontal bacteria // *Oral Microbiol Immunol.* – 2007. – №22. – P. 145–151.

105. Kim MK, Lee JL, Cho HS, Bae SH, Ryoo HM, Lee K.H., Hyun M.S. The hematologic response to anti-apoptotic cytokine therapy: results of pentoxifylline, ciprofloxacin, and dexamethasone treatment for patients with myelodysplastic syndrome // *J. Korean Med Sci.* – 2006. – №21(1). – P.40-45.

106. Kinane D.F., Demuth D.R., Gorr S.U., Hajishengallis G.N., Martin M.H. Human variability in innate immunity // *Periodontol 2000.* – 2007. – №45. – P. 14–34.

107. Koymans K.J., Feitsma L.J., Brondijk T.H., Aerts P.C., Lukkien E., Lössl P., van Kessel K.P., de Haas C.J., van Strijp J.A., Huizinga E.G. Structural basis for inhibition of TLR2 by staphylococcal superantigen-like protein 3 (SSL3) // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2015– №112(35). – P. 1018–1023.

108. Krisanaprakornkit S., Weinberg A., Perez C.N., Dale B.A. Expression of the peptide antibiotic human beta-defensin 1 in cultured gingival epithelial cells and gingival tissue // *Infect Immun.* – 1998. – №66. – P. 4222–4228.

109. Kuula H., Salo T., Pirilä E., Hagström J., Luomanen M., Gutierrez-Fernandez A., Romanos G.E., Sorsa T. Human β -defensin-1 and -2 and matrix metalloproteinase-25 and -26 expression in chronic and aggressive periodontitis and in peri-implantitis // *Arch Oral Biol.* – 2008. – №53. – P. 175–186.

110. Kusumoto Y., Hirano H., Saitoh K., Yamada S., Takedachi M., Nozaki T., Ozawa Y., Nakahira Y., Sato T., Ogo H., Shimabukuro Y., Okada H., Murakami S. Human gingival epithelial cells produce chemotactic factors interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 after stimulation with *Porphyromonas gingivalis* via toll-like receptor 2 // *J. Periodontol.* – 2004. – №75. – P. 370–379.

111. Kyung H.M., Choi J.H., Park Y.S. Development of orthodontic micro-implants for intraoral anchorage // *Journal of Clinical Orthodontics.* – 2003. – № 37(6). – P. 321–328.

112. Lazenby M.G., Crook M.A. The innate immune system and diabetes mellitus: the relevance of periodontitis // *Clinical Science.* – 2010. – №119. – P. 423–429.

113. Liang S., Domon H., Hosur K.B., Wang M., Hajishengallis G. Age-related alterations in innate immune receptor expression and ability of macrophages to respond to pathogen challenge in vitro // *Mech Ageing Dev.* – 2009. – №130. – P. 538–546.

114. Lu Q., Jayatilake J.A., Samaranayake L.P., Jin L. Hyphal invasion of *Candida albicans* inhibits the expression of human beta-defensins in experimental oral candidiasis // *J. Invest Dermatol.* – 2006 – №126. – P. 2049–2056.

115. Lu Q., Samaranayake L.P., Darveau R.P., Jin L. (2005) Expression of human beta-defensin-3 in gingival epithelia // *J. Periodont Res.* – 2005. – № 40. – P. 474–481.

116. Mahanonda R., Pichyangkul S. Toll-like receptors and their role in periodontal health and disease // *Periodontol 2000.* – 2007. – №43. – P. 41–55.

117. Maisetta G., Botani G., Esin S., Raco G., Bottai D., Favilli F., Florio W., Campa M. Susceptibility of *Streptococcus* mutants and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to bactericidal activity of human beta-defensin 3 in biological fluid // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2005. – №49. – P. 1245–1248.

118. Mandell L., Moran A.P., Cocchiarella A., Houghton J., Taylor N., Fox J.G., Wang T.C., Kurt-Jones E.A. Intact gram-negative *Helicobacter pylori*, *Helicobacter felis* and

Helicobacter hepaticus bacteria activate innate immunity via toll-like receptor 2 but not toll-like receptor 4 // *Infect Immun.* – 2004. – №72. – P. 6446–6454.

119. Puthia M., Ambite I., Cafaro C., Butler D., Huang Y., Lutay N., Rydstrom G., Gullstrand B., Swaminathan B., Nadeem A., Nilsson B., Svanborg C. IRF7 inhibition prevents destructive innate immunity – A target for nonantibiotic therapy of bacterial infections // *Science Translational Medicine.* – 2016. – №8(336). – P. 336–359.

120. Marcopoulou C.E, Vavouraki H.N., Dereka X.E., Vrotsos I.A. Proliferative effect of growth factors TGF-beta1, PDGF-BB and rhBMP-2 on human gingival fibroblasts and periodontal ligament cells // *J. Int Acad Periodontol.* – 2003. – №5(3). – P. 63–70.

121. Marriott H.M.; Mitchell T.J.; Dockrel D.H. Pneumolysin: A double-edged sword during the host-pathogen interaction // *Curr. Mol. Med.* – 2008. – №8 – P. 497–509.

122. Marshall R.I. Gingival defensins: linking the innate and adaptive immune responses to dental plaque // *Periodontol 2000.* – 2004. – №35. – P. 14–20.

123. Matera G., Berlinghieri M.C, Foti F., Barreca G.S., Focà A. Effect of RO 23-9424, cefotaxime and fleroxacin on functions of human polymorphonuclear cells and cytokine production by human monocytes // *J. Antimicrob Chemother.* – 1996. – №38(5). – P. 799–807.

124. Mathews M., Jia H.P., Guthmiller J.M., Losh G., Graham S., Johnson G.K., Tack B.F., McCray P.B. Production of β -defensin antimicrobial peptides by oral mucosa and salivary glands // *Infect Immun.* – 1999. – №67. – P. 2740–2745.

125. Matera G., Berlinghieri M.C., Foti F., Barreca G.S., Focà A. Effect of RO 23-9424, cefotaxime and fleroxacin on functions of human polymorphonuclear cells and cytokine production by human monocytes // *J. Antimicrob Chemother.* 1996. – №38(5). – P. 799-807.

126. Medzhitov R., Janeway C.A. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition // *Cell.* – 1997 – №91. – P. 295–298.

127. Mercer-Jones M.A., Hadjiminias D.J., Heinzelmann M., Peyton J., Cook M., Cheadle W.G. Continuous antibiotic treatment for experimental abdominal sepsis: effects on organ inflammatory cytokine expression and neutrophil sequestration // *Br J. Surg.* – 1998. – №85(3). – P. 385–389.

128. Meyer J.E., Harder J., Gorogh T., Weise J.B., Schubert S., Janssen D., Maune S. Human beta-defensin-2 in oral cancer with opportunistic *Candida* infection // *Anticancer Res.* – 2004. – №24. – P. 1025–1030.

129. Mori Y., Yoshimura A., Ukai T., Lien E., Espevik T., Hara Y.. Immunohistochemical localization of Toll-like receptors 2 and 4 in gingival tissue from patients with periodontitis // *Oral Microbiol Immunol.* – 2003. – №18. – P. 54–58.

130. Nakra N.A., Madan R.P., Buckley N., Huber A.M., Freiermuth J.L., Espinoza L., Walsh J., Parikh U.M., Penrose K.J., Keller M.J., Herold B.C.. Loss of Innate Host Defense Following Unprotected Vaginal Sex // *J. Infect Dis.* – 2016. – №213(5). – P. 840–847.

131. Nemunaitis J., Rosenfeld C., Getty L., Boegel F., Meyer W., Jennings L.W., Zeigler Z., Shadduck R.. Pentoxifylline and ciprofloxacin in patients with myelodysplastic syndrome. A phase II trial. *Am J. Clin Oncol.* – 1995 – №18(3). – P. 189–193.

132. Nițulescu E.A., Crăițoiu M.M., Baniță M.I., Drăghici E., Crăițoiu Ș. The involvement of TGF- β 1 and CTGF in regional gingival overgrowth // *Rom J. Morphol Embryol.* – 2012. – №53(1). – P. 143–150.

133. Noh M.K., Jung M., Kim S.H., Lee S.R., Park K.H., Kim D.H., Kim H.H., Park Y.G. Assessment of IL-6, IL-8 and TNF- α levels in the gingival tissue of patients with periodontitis // *Exp Ther Med.* – 2013. – №6(3). – P. 847–851.

134. Nociti F.H., Foster B.L., Barros S.P., Darveau R.P., Somerman M.J. Cementoblast gene expression is regulated by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide partially via toll-like receptor-4/MD-2 // *J. Dent Res.* – 2004. – №83. – P. 602–607.

135. Noguchi T., Shiba H., Komatsuzawa H., Mizuno N., Uchida Y., Ohuara K., Asakawa R., Kudo S., Kawaguchi H., Sugai M., Kurihara H. Syntheses of prostaglandin E2 and E-cadherin and gene expression of beta-defensin-2 by human gingival epithelial cells in response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* // *Inflammation.* – 2003. – №27. – P. 341–349.

136. Ogino H., Fujii M., Maezawa K., Hori S., Kiju J. In vivo and in vitro effects of fluoroquinolones on lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory cytokine production // *J. Infect. Chemother.* – 2009. – №15. – P. 168–173.

137. Olsen I., Yilmaz Ö. Modulation of inflammasome activity by *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis and associated systemic diseases // *J. Oral Microbiol.* – 2016. – №4. – P. 83–85.

138. Ouhara K., Komatsuzawa H., Shibata H., Uchida Y., Kawai T., Sayama K., Hashimoto K., Taubman M.A., Kurihara H., Sugai M. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* outer membrane protein 100 triggers innate immunity and

production of beta-defensin and 18-kilodalton cationic antimicrobial protein through the fibronectin- integrin pathway in human gingival epithelial cells // *Infect Immun.* – 2006. – №74. – P. 5211–5220.

139. Ouhara K., Komatsuzawa H., Yamada S., Shiba H., Fujiwara T., Ohara M., Sayama K., Hashimoto K., Kurihara H., Sugai M. Susceptibilities of periodontopathogenic and cariogenic bacteria to antibacterial peptides, -defensins and LL37, produced by human epithelial cells // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2005. – №55. – P. 888–896.

140. Page R.C., Offenbacher S., Schroeder H.E., Seymour G.J., Kornman K.S. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions // *Periodontol* 2000. – 1997. – №14. – P. 216–248.

141. Park O.J., Choi Y., Chung C.P., Kim K.K., Kim M.H., Ku Y., Shin S.Y. The association of osteoprotegerin gene polymorphisms with periodontitis // *Oral Dis.* – 2008. – Vol. 14, № 5. – P. 440–444.

142. Pazgier M., Hoover D.M., Yang D., Lu W., Lubkowski J. Human beta-defensins // *Cell Mol Life Sci.* – 2006. – №63. – P. 1294–1313.

143. Pomorska-Mol M., Pejsak Z. Effects of antibiotics on acquired immunity in vivo – current state of knowledge // *Pol.J.Vet.Sci.* – 2012. – №15(3). – P. 583–588.

144. Philip N. H., Dillon C. P., Snyder A. G., Fitzgerald P., Wynosky-Dolfi M. A., Zwack E. E., Brodsky I. E. Caspase-8 mediates caspase-1 processing and innate immune defense in response to bacterial blockade of NF- κ B and MAPK signaling // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2014. – №111(20). – P. 7385–7390.

145. Pulendran B., Kumar P., Cutler C.W., Mohamadzadeh M., Van Dyke T., Banchereau J.. Lipopolysaccharides from distinct pathogens induce different classes of immune responses in vivo // *J. Immunol* 2001. – №167. – P. 5067–5076.

146. Rakoff-Nahoum S., Paglino J., Eslami-Varzaneh F., Edberg S., Medzhitov R.. Recognition of commensal microflora by Toll-like receptors is required for intestinal homeostasis // *Cell.* – 2004. – №18. – P. 229–241.

147. Rana R.R., Zhang M., Spear A.M., Atkins H.S., Byrne B.. Bacterial TIR-containing proteins and host innate immune system evasion // *Med Microbiol Immunol.* – 2013. – №202(1). – P. 1–10.

148. Reddi D., Bostanci N., Hashim A., Aduse-Opoku J., Curtis M.A., Huges F.G., Belibasakis G.N. Porphyromonas gingivalis regulates the RANKL-OPG system in bone marrow stromal cells // *Microbes Infect.* – 2008. – Vol. 10, № 14-15. – P. 1459–1468.

149. Ren L., Jiang Z.Q., Fu Y., Leung W.K., Jin L.. The interplay of lipo-polysaccharide-binding protein and cytokines in periodontal health and disease // *J. Clin Periodontol.* – 2009. – №36. – P. 619–626.

150. Ren L., Leung W.K., Darveau R., Jin L.. The expression profile of lipopolysaccharide-binding protein, membrane-bound CD14, and Toll-like receptors 2 and 4 in chronic periodontitis // *J Periodontol.* – 2005. – №76. – P. 1950–1959.

151. Rollins B.J. Monocyte chemoattractant protein 1: a potent regulator of monocyte recruitment in inflammatory disease // *Mol. Med. Today.* – 1996. – №25. – P. 198–204.

152. Ruwanpura S.M., Noguchi K., Ishikawa I. Prostaglandin E2 regulates interleukin-1 β -induced matrix metalloproteinase-3 production in human gingival fibroblasts // *J. Dent Res.* – 2004. – №83. – P. 260–265.

153. Sawaki K., Mizukawa N., Yamaai T., Fukunaga J., Sugahara T. Immunohistochemical study on expression of α -defensin and β -defensin-2 in human buccal epithelia with candidiasis // *Oral Dis.* – 2002. – №8. – P. 37–41.

154. Schutte B.C., Mitros J.P., Bartlett J.A., Walters J.D., Jia H.P., Welsh M.J., Casavant T.L., McCray P.B. Discovery of five conserved β -defensin gene clusters using a computational search strategy // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2002. – №99. – P. 2129–2133.

155. Shaddox L.M., Gonçalves P.F., Vovk A. LPS-induced inflammatory response after therapy of aggressive periodontitis // *J. Dent Res.* – 2013 – №92(8). – P. 702–708.

156. Shalit I., Horev-Azaria L., Fabian I., Blau H., Kariv N., Shechtman I., Alteraz H., Kletter Y. Immunomodulatory and protective effects of moxifloxacin against *Candida albicans*-induced bronchopneumonia in mice injected with cyclophosphamide // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2002. – №46. – P. 2442–2449.

157. Shibata Y., Clin. J.// Analysis of loci required for determination of serotype antigenicity in *Streptococcus mutans* and its clinical utilization // *Microbiol.* – 2003. – Vol. 41. № 9. – P. 4107–4112.

158. Smith M., Seymour G.J., Cullinan M.P. Histopathological features of chronic and aggressive periodontitis // *Periodontol* 2000. – 2010. – №53. – P. 45–54.

159. Stevens D.L.; Ma Y.; Salmi D.B.; McIndoo E.; Wallace R.J.; Bryant A.E. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *J. Infect. Dis.* – 2007. – P.195, 202–211.
160. Sugawara Y., Uehara A., Fujimoto Y., Kusumoto S., Fukase K., Shibata K., Sugawara S., Sasano T., Takada H. Toll-like receptors, NOD1 and NOD2 in oral epithelial cells // *J. Dent Res.* – 2006. – №85. – P. 524–529.
161. Taguchi Y., Imai H. Expression of beta-defensin-2 in human gingival epithelial cells in response to challenge with *Porphyromonas gingivalis* in vitro // *J. Periodont Res.* – 2006. – №41. – P. 334–339.
162. Takeda K., Akira S. Toll-like receptors in innate immunity // *Int Immunol.* – 2005. – №17. – P. 1–14.
163. Takeuchi O.; Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation // *Cell.* – 2010. – №140. – P. 805–820.
164. Trevani A.S., Chorny A., Salamone G., Vermeulen M., Gamberale R., Schettini J., Raiden S., Geffner J. Bacterial DNA activates human neutrophils by a CpG-independent pathway // *Eur J Immunol.* – 2003. – №33. – P. 3164–3174.
165. Vankeerberghen A., Nuytten H., Dierickx K., Quirynen M., Cassiman J.J., Cuppens H. Differential induction of human beta-defensin expression by periodontal commensals and pathogens in periodontal pocket epithelial cells // *J. Periodontol.* – 2005. – №76. – P. 1293–1303.
166. Vardar-Sengul S., Demirci T., Seng B.H., Erkizan V., Kurulgan E., Baylas H.. Human β -defensin-1 and -2 expression in the gingival of patients with specific periodontal diseases // *J. Periodontal Res.* – 2007. – №42. – P. 429–437.
167. Wahl S.M., Costa G.L., Mizel D.E., Allen J.B., Skaleric U., Mangan D.F. Role of transforming growth factor beta in the pathophysiology of chronic inflammation // *J. Periodontol.* – 1993. – №64(5). – P. 450–455.
168. Weinberg A., Krisanaprakornkit S., Dale B.A. Epithelial antimicrobial peptides: review and significance for oral applications // *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* – 1998. – №9. – P. 399–414.
169. Weinberg A., Quinones-Mateu M.E., Lederman M.M. Role of human beta-defensins in HIV infection // *Adv. Dent. Res.* – 2006. – №19. – P. 42–48.

170. Yang D., Chertov O., Bykovskaia S.N., Chen Q., Buffo M.J., Shogan J., Anderson M., Schroder J.M., Wang J.M., Howard O.M., Oppenheim J.J. Beta-defensins: linking innate and adaptive immunity through dendritic and T cell CCR6 // *Science*. – 1999. – №286. – P. 525–528.

171. Yoshimura A., Kaneko T., Kato Y., Golenbock D.T., Hara Y. Lipopolysaccharides from periodontopathic bacteria *Porphyromonas gingivalis* and *Capnocytophaga ochracea* are antagonists for human toll-like receptor 4 // *Infect Immun*. – 2002. – №70. – P. 218–225.

172. Yoshimura A., Wakabayashi Y., Mori T. Cellular and molecular basis for the regulation of inflammation by TGF- β // *The Journal of Biochemistry*. – 2010. – vol.147. – №6. – P. 781–792.

173. Zadeh H.H., Kreutzer D.L. Evidence for involvement of superantigens in human periodontal diseases: skewed expression of T cell receptor variable regions by gingival T cells // *Oral Microbiological Immunology*. – 2006. – №11(2). – P. 88–95.

174. Zelkha S.A., Freilich R.W., Amar S. Periodontal Innate Immune Mechanisms Relevant to Atherosclerosis and Obesity // *Periodontol-2000*. – 2011. – №54(1). – P. 207–211.

175. Zhou J., Zou S., Zhao W., Zhao Y. Prostaglandin E2 level in gingival crevicular fluid and its relation to the periodontal pocket depth in patients with periodontitis // *J. Chin. Med. Sci*. – 1994. – №9. – P. 52–55.

176. Здравоохранение в России, 2017 г. Статистический сборник. – М., 2017 г. – 48 с.