

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

СОБОЛЕВА АННА АЛЕКСАНДРОВНА

УДК 616.314.18-002.4-031.81-036.12:616.71-007.234+618.173

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО
ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У ЖЕНЩИН С
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ**

14.01.14 – Стоматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Чайковская Илона Владиславовна

*Экземпляр диссертации идентичен всем,
находящимся у учёного секретаря
Диссовета Д 01.026.06
Коценко Ю.И.*

Донецк – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Актуальность хронического пародонтита: распространённость и медико-социальная значимость	13
1.2. Патогенетические аспекты хронического пародонтита	18
1.3. Клинико-патогенетические ассоциации между пародонтитом и постменопаузальным остеопорозом	24
1.4. Общность ключевых иммунных механизмов, гуморальных факторов в патогенезе пародонтита и остеопороза	30
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1. Характеристика обследованных женщин	40
2.2. Клинико-anamnestическое исследование женщин	49
2.3. Инструментальные и лабораторные методы исследования	49
2.4. Традиционные методы лечения	53
2.5. Предложенные методы лечения	56
2.6. Статистические методы исследования	58
РАЗДЕЛ 3. КЛИНИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПАРОДОНТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ	60
3.1. Клиническое состояние тканей пародонта у женщин с хроническим генерализованным пародонтитом в постменопаузе	60
3.2. Клинические проявления и состояние тканей пародонта у женщин с хроническим генерализованным пародонтитом в постменопаузе в зависимости от остеопоротических изменений	66

РАЗДЕЛ 4. БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И УРОВНИ ОТДЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ КОСТНОГО ОБМЕНА У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСТЕОПОРТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ 69

4.1. Биохимические параметры у женщин с хроническим генерализованным пародонтитом в постменопаузе в зависимости от остеопоротических изменений 69

4.2. Маркеры костного обмена у женщин с хроническим генерализованным пародонтитом в постменопаузе в зависимости от остеопоротических изменений 80

4.3. Корреляционные связи между степенью остеопоротических изменений скелета и сывороточными уровнями маркеров костного метаболизма у женщин с хроническим генерализованным пародонтитом в постменопаузе 87

РАЗДЕЛ 5. СИСТЕМНАЯ И МЕСТНАЯ ПРОДУКЦИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ 90

5.1. Сывороточные уровни отдельных цитокинов у женщин постменопаузального возраста с хроническим генерализованным пародонтитом 91

5.2. Уровни отдельных цитокинов в сыворотке крови женщин постменопаузального возраста с хроническим генерализованным пародонтитом в зависимости от остеопоротических изменений 97

5.3. Уровни отдельных цитокинов в ротовой жидкости женщин постменопаузального возраста с хроническим генерализованным пародонтитом в зависимости от остеопоротических изменений 105

5.4. Ассоциации остеопоротических изменений различных участков скелета с уровнями отдельных цитокинов в сыворотке крови и ротовой

жидкости у женщин с хроническим генерализованным пародонтитом в постменопаузе	107
---	-----

РАЗДЕЛ 6. ОТДЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ	116
---	-----

6.1. Динамика основных индексов состояния пародонта у женщин в постменопаузе, имеющих хронический генерализованный пародонтит II степени на фоне терапии	117
--	-----

6.2. Отдельные лабораторные показатели у женщин в постменопаузе с хроническим генерализованным пародонтитом II степени в динамике терапии	120
---	-----

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	132
ВЫВОДЫ	145
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	148
СПИСОК СКРАЩЕНИЙ	150
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	152

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В настоящее время заболевания тканей пародонтального комплекса являются одной из наиболее дискуссионных проблем в стоматологическом сообществе. И не смотря на значительное количество высказанных концептуальных подходов и внедрения инновационных методов лечения и профилактики, количество пациентов, обратившихся за стоматологической помощью, к сожалению, не имеет тенденции к снижению. Это свидетельствует о многогранности сложных и до конца не выясненных механизмов развития пародонтита [1-2].

Особую значимость приобретает проблема обращения женского контингента за стоматологической помощью в период постменопаузы [3]. Постменопауза является особым периодом в жизни каждой женщины. Она характеризуется нарушениями в системе гомеостаза – гормональными и метаболическими сдвигами. Возрастные особенности женщин в постменопаузе сопровождаются нарушениями метаболизма костной ткани, микроциркуляции и иммунного статуса. Это приводит к развитию остеопороза и повышенной резорбции альвеолярной кости [4-5].

Проблемы взаимосвязи метаболизма альвеолярной кости и костной системы организма в целом остаются предметом дискуссий. Руководствуясь накопленными данными, Американская Стоматологическая ассоциация рассматривает остеопороз как фактор риска развития воспалительных заболеваний пародонта. Однако существуют исследования, авторы которых отрицают связь потери минеральной плотности кости скелета с развитием генерализованного пародонтита в постменопаузе [6]. Таким образом, противоречивость результатов исследований показывает многофакторность ассоциаций альвеолярной потери костной массы и генерализованного остеопороза и требует дальнейшего изучения.

Углубленное исследование, поиск методов регуляции костного метаболизма при пародонтите обратил пристальное внимание стоматологов на антирезорбтивные средства. Учитывая эффекты бисфосфонатов, представляется возможным использования данной категории препаратов для лечения и профилактики костной резорбции у женщин в постменопаузе. По всей видимости, бисфосфонаты позволяют достичь эффекта в лечении пародонтита за счёт ингибиции резорбции костной ткани и остановки прогрессирующей убыли альвеолярного гребня [7-8].

В связи с вышеизложенным, очевидна актуальность углубленного изучения патогенетических особенностей течения хронического генерализованного пародонтита у женщин в постменопаузе на основании проведения комплексных исследований, включающих изучение плотности костной ткани, клинических и биохимических параметров, маркеров костного метаболизма и иммунных факторов.

Связь работы с научными программами, планами, темами.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы кафедры стоматологии ФИПО и кафедры аллергологии, иммунологии, вирусологии и микробиологии ГОУ ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО «Изучение влияния постменопаузального остеопороза на стоматологический статус и медикаментозная коррекция нарушений в зависимости от минеральной плотности костной ткани» (шифр работы УН 21.04.12). Соискателем выполнен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по тематике проведенного исследования, проведен набор материала, создана база полученных данных, представлены материалы собственных исследований.

Цель исследования. Повысить эффективность комплексного лечения генерализованного пародонтита у пациентов с постменопаузальным остеопорозом путём использования препаратов, снижающих резорбтивные процессы в костной ткани.

Задачи исследования:

1. Проанализировать клинические особенности течения хронического генерализованного пародонтита средней тяжести у женщин постменопаузального возраста, в том числе в зависимости от результатов остеоденситометрии скелета.

2. Изучить биохимические параметры и маркеры костного обмена при хроническом генерализованном пародонтите II степени у женщин постменопаузального возраста, в том числе в зависимости от остеопоротических нарушений скелета.

3. Исследовать сывороточные уровни отдельных цитокинов у женщин постменопаузального возраста с хроническим генерализованным пародонтитом II степени, в том числе в зависимости от результатов остеоденситометрии скелета.

4. Определить уровни отдельных цитокинов в ротовой жидкости у женщин постменопаузального возраста с хроническим генерализованным пародонтитом II степени, в том числе в зависимости от результатов остеоденситометрии скелета.

5. Разработать алгоритм ведения женщин постменопаузального возраста с хроническим генерализованным пародонтитом II степени с учетом биохимических параметров, маркеров костного обмена, системной и местной продукции цитокинов, состояния костной системы, а также оценить его эффективность.

Объект исследования: хронический генерализованный пародонтит II степени.

Предмет исследования: клиническая характеристика хронического генерализованного пародонтита II степени, биохимические параметры, маркеры костного обмена, уровни цитокинов в сыворотке крови и ротовой жидкости, эффективность лечения.

Научная новизна полученных результатов. Впервые на современном методологическом, научном уровне выполнен комплексный анализ биохимических параметров, маркеров костного метаболизма, системной и

местной продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у женщин постменопаузального возраста, имеющих хронический генерализованный пародонтит II степени. Это позволило расширить наши представления о патогенезе вышеуказанного заболевания.

Впервые изучен комплекс вышеуказанных клинических и лабораторных показателей у женщин постменопаузального возраста с различным состоянием костной ткани (норма, остеопения, остеопороз).

Впервые апробированы схемы комплексной терапии женщин с хроническим генерализованным пародонтитом II степени с различными показателями остеоденситометрии (норма, остеопения, остеопороз) с использованием насыщающих доз витамина D дифференцированно в зависимости от его исходного уровня (дефицит и недостаточность).

Впервые произведена оценка результатов лечения женщин с хроническим генерализованным пародонтитом II степени с использованием дифференцированного подхода, предполагающего назначение в зависимости от статуса витамина D и результатов денситометрии, препаратов витамина D, кальция и ибандроновой кислоты.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные результаты существенно расширяют наши знания о патогенезе хронического генерализованного пародонтита и свидетельствуют о важной роли биохимических параметров, маркеров костного обмена, иммунных факторов и витамина D в развитии вышеуказанной стоматологической патологии. Установлена связь между развитием хронического генерализованного пародонтита и дефицитом витамина D, повышенными системными и местными уровнями отдельных провоспалительных цитокинов.

Предложенный на основании полученных результатов алгоритм обследования и лечения женщин с хроническим генерализованным пародонтитом с учетом состояния костной системы и статуса витамина D позволяет существенно повысить эффективность лечения стоматологических больных.

Результаты исследований внедрены в деятельность кафедры стоматологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО и ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Государственное бюджетное учреждение «Городская клиническая стоматологическая поликлиника №6 г. Донецка», Государственное бюджетное учреждение «Городская стоматологическая поликлиника №5 г. Донецка», Государственное бюджетное учреждение «Городская стоматологическая поликлиника №2 г. Макеевки», Государственное бюджетное учреждение «Городская больница № 12 г. Донецка», Государственное бюджетное учреждение «Городская стоматологическая поликлиника г. Снежное», Государственное бюджетное учреждение «Городская стоматологическая поликлиника г. Шахтёрска».

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на профильных кафедрах ГОО ВПО «Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького».

Положения, выносимые на защиту:

1. Развитие хронического генерализованного пародонтита у пациентов в постменопаузе является многофакторным процессом, в котором принимают участие как традиционные факторы (биопленка на поверхности корня зуба - резервуар патогенной флоры, ткани пародонта - источник воспалительных медиаторов, общие факторы, регулирующие метаболизм тканей полости рта, от которых зависит ответная реакция на патогенные воздействия), так и специфические (генерализованный остеопороз и нейрогуморальный дисбаланс).

2. Клинических индексы и пробы (Грина-Вермильона, РМА, Рассела, СРІТN, Кулаженко) у женщин с ХГП II степени в постменопаузальном периоде имеют важное клинико-диагностическое значение, использование их целесообразно для оценки степени воспалительного процесса в полости рта, в том числе в динамике терапии для определения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

3. Наиболее выраженные изменения патогенетических факторов хронического генерализованного пародонтита (повышение активности ЩФ, остеокальцина, СТХ-1, системная и местная гиперпродукция провоспалительных цитокинов и т.д.) регистрируются у женщин постменопаузального возраста, имеющих остеопоротические нарушения.

4. У женщин с ХГП II степени в постменопаузальном периоде вне зависимости от результатов остеоденситометрии снижена насыщенность организма витамином D. Пероральное использование витамина D и кальция в комплексном лечении необходимо для улучшения состояния тканей пародонта и сохранения структуры зубного ряда.

5. У женщин с ХГП II степени при наличии остеопороза, необходимо использование препарата ибандроновой кислоты в сочетании с витамином D и кальцием, как препаратов оказывающих индуцируемую пролонгацию в ремиссии тканей пародонта и стабилизацию метаболических процессов в костной ткани.

Личный вклад соискателя. Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автором под руководством научных руководителей сформулирована идея работы, обоснована актуальность и необходимость проведения исследования, определены цель и задачи исследования. Автором самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, анализ современного состояния проблемы по данным научной литературы, определена программа работы.

Диссертантом лично проведен отбор пациентов в исследование с учетом критериев включения и исключения, их опрос и клинический осмотр, собраны, проанализированы и обобщены их клинические данные. Соискателем лично осуществлялось наблюдение за пациентами в динамике лечения.

Соискателем самостоятельно проведена статистическая обработка полученных в ходе исследования данных, проанализированы результаты исследования, написаны все разделы диссертации, сформулированы ее основные положения, выводы и практические рекомендации, оформлен

автореферат. В работах, выполненных в соавторстве, реализованы научные идеи диссертанта. В процессе написания работы не использованы идеи и разработки соавторов.

Апробация результатов исследования. Материалы диссертации были представлены и обсуждены на научно-практической конференции Результаты диссертационного исследования доложены на Республиканской междисциплинарной научно-образовательной сессии им. профессора Донского Г.И. «Стоматология: проблемы, поиски, решения» (Донецк 2020, 2021, 2022), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Хронический стресс – вызов психическому здоровью человека» (Донецк 2020), Научно-методической конференции студентов стоматологов, молодых ученых и ординаторов стоматологических специальностей «Современные возможности стоматологии» (Луганск 2021), II Республиканской научно-практической интернет-конференции «Республиканский и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи», приуроченный к международному дню защиты детей (Донецк 2021, 2022), Республиканской научно-практической конференции с международным участием (в On-Line режиме) «Инновационные подходы диагностики, лечения и профилактики стоматологических заболеваний» (Донецк 2021, 2022), IV Международном Медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк 2021), XII международной научно-практической интернет-конференции «Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты» (Чита, Семей, Донецк 2022).

Апробация работы состоялась 16 марта 2022 г. на заседании кафедры стоматологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО ПРОТОКОЛ № 11 от 14.03.2022 года. 24 мая 2022 г., на апробационном семинаре при Диссертационном Совете Д01.026.06 Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий

национальный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава Донецкой Народной Республики.

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного клинико-лабораторного материала, использованием современных средств и методов исследований, адекватных целям и задачам работы, выбором современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 15 (из них 5 под грифом ВАК) научных работ: 3 статьи в журналах, 7 тезисов в сборниках материалов научно-практических конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 179 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, пяти разделов собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Список литературы содержит 220 литературных источников, из которых 39 – написано кириллицей, 181 – латиницей. Диссертация иллюстрирована 39 рисунками, содержит 37 таблиц.

РАЗДЕЛ 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Актуальность хронического пародонтита: распространенность и медико-социальная значимость

В настоящее время к заболеваниям пародонта относят весь спектр воспалительных состояний, основу которых составляет сложное нарушение баланса между воздействием ряда экзо- и эндогенных факторов (микрофлора «зубной» бляшки, повышенная нагрузка и травматизация пародонта, особенности анатомии зубочелюстной системы и мягких тканей преддверия ротовой полости, курение, сопутствующие заболевания, генетическая предрасположенность, характер питания и т.д.) с одной стороны и факторами защиты макроорганизма, ротовой полости и пародонтального комплекса [9-13].

Одной из начальных форм воспалительных заболеваний пародонта является гингивит – воспаление десны обратимого характера, которое развивается в результате неблагоприятного воздействия ряда местных и общих факторов и не сопровождается нарушением целостности зубодесневого соединения (рис. 1.1). Более тяжелая форма – пародонтит – представляет собой хронический воспалительный процесс необратимого характера, который характеризуется прогрессирующим и деструктивными процессами в костной ткани альвеолярного отростка и челюстей [14].



Рисунок 1.1 - Воспалительные заболевания пародонта – гингивит (слева) и пародонтит (справа).

В последние десятилетия отмечается существенный рост заболеваемости пародонтитом. Установлено, что в период с 1990 по 2010 год распространенность заболевания увеличилась на 57,3% [15]. В связи с этим в настоящее время в различных регионах мира патологию пародонта имеют от 20% до 50% населения [16].

Так, в одном из последних эпидемиологических исследований, выполненных в США, показано, что частота встречаемости пародонтита среди американцев достигает 42,2%. Причем, 7,8% граждан США страдают пародонтитом в тяжелой форме [17].

Отмечается неравномерность показателей заболеваемости пародонтитом по регионам и странам мира, а также среди различных возрастных групп. Наряду с этим, обнаружена также положительная корреляция между тяжестью заболевания и возрастом. В исследовании Nazir M. и соавт., 2020 [18] были проанализированы данные подростков (15-19 лет), взрослых (35-44 года) и пожилых людей (65-74 года) из 27 стран с низким и высоким уровнем доходов. Пародонтит среди подростков был наиболее распространен в Норвегии (66%), за которой следуют Иран (30%) и Беларусь (15%). Среди взрослых самую высокую частоту пародонтита продемонстрировали Беларусь (76%), Германия (73%) и Непал (64%). Наибольшие показатели распространенности пародонтита среди пожилых людей были установлены в Германии (88%), Хорватии (83%), Непале (73%) и Тайване (73%). Высокую встречаемость

пародонтита в странах с высоким уровнем дохода можно объяснить экспоненциальным ростом стареющего населения и увеличением сохранности естественных зубов среди населения [19].

Также имеются данные о том, что различные слои населения непропорционально подвержены заболеваниям пародонта [20]. В частности, выявлена обратная зависимость между заболеваемостью и уровнем доходов [21]. Отчет о третьем Национальном обследовании здоровья и питания (NHANES III) в США показал, что люди, живущие в бедных социально-экономических районах, в 1,81 раза чаще болеют пародонтитом, чем жители районов с высоким социально-экономическим положением [22]. На неодинаковую распространенность пародонтита среди лиц с разным уровнем дохода указывают результаты и ряда других исследований [23-24]. Считается, что пациенты с высоким доходом по сравнению с лицами, имеющими низкий доход, в большинстве случаев обладают стоматологической страховкой и получают как профилактическую, так и лечебную стоматологическую помощь в полном объеме. А это в основном и способствует сохранению естественных зубов у материально более обеспеченных лиц [25].

В общей структуре оказания медицинской помощи больным в лечебно-профилактических учреждениях стоматологического профиля Российской Федерации пародонтит встречается в любой возрастной группе пациентов и составляет около 30% от общего числа обращений [26]. Анализ распространенности пародонтита, проведенный в отдельных регионах РФ, показал, что наибольшая выявляемость хронической формы его наблюдалась в возрастной группе от 55 до 64 лет (29,82 % из числа обследованных). При этом у 67,5% пациентов имелась генерализованная форма хронического пародонтита, у 32,5% – локализованная [27].

Чрезвычайно высокая распространенность и серьезные последствия заболеваний пародонта обуславливают высокие материальные затраты на лечение больных с данной патологией. В 2010 г. ежегодная потеря мировой экономики только из-за нетрудоспособности пациентов с тяжелым

периодонтитом оценивалась в 54 миллиарда долларов США. Ожидается, что с каждым годом глобальная распространенность заболеваний пародонта будет только увеличиваться, а вместе с этим будут существенно расти и финансовые расходы на лечение. В первую очередь, это связано с ростом стареющего населения и увеличением сохранности естественных зубов из-за значительного сокращения потери их представителями пожилого населения [25].

Симптомами пародонтита обычно является кровоточивость десен, возникающая на фоне оценки глубины пародонтального кармана градуированным зондом (рис. 1.2).



Рисунок 1.2 - Определение глубины пародонтального кармана фронтальной и боковой группы зубов с помощью градуированного зонда.

Глубина пародонтального кармана ≥ 5 мм, что соответствует 2-й стадии пародонтита, сопровождается отделением ткани десны от зуба, в результате чего в пародонтальный карман проникает зубной камень, остатки пищи и, самое главное, бактерии полости рта, которые приводят к развитию воспалительного процесса. В итоге наблюдается набухание и отек тканей десны, еще более выраженное отделение их от зубов, что сопровождается кровоточивостью при малейшем механическом воздействии. Оголенные поверхности корней зубов характеризуются высокой чувствительностью и появлением болевых ощущений в результате контакта с холодной и горячей пищей. Это обусловлено

высокой чувствительностью расположенного в шейке зуба дентина. На этой стадии начинается резорбция альвеолярной кости. На третьей стадии пародонтита глубина пародонтального кармана увеличивается до 6 мм и более. В результате костной резорбции происходит отделение периодонтальных связок, что является причиной нарушения прикуса и последующей потери зубов [14].

Пародонтит является одной из основных причин потери зубов, которая сопровождается нарушением жевательной функции и эстетичности лица, потерей уверенности в себе, снижением качества жизни и возможности хорошего трудоустройства [25;28]. Проблемы с жеванием, вызванные заболеванием пародонта, приводят к ограничению спектра употребляемых продуктов, снижению качества их механической переработки. В конечном итоге это сопровождается снижением поступления в организм достаточного количества одних нутриентов и чрезмерное поступление других, ухудшением общего состояния здоровья пациентов [25].

Конечно же, страдает пищеварительная функция и повышается риск развития патологии органов желудочно-кишечного тракта. Кроме того, пародонтит способствует развитию и/или более тяжелому течению сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, ревматоидного артрита, хронического обструктивного заболевания легких и т.д. [18;29-33]. Наличие пародонтита ассоциировано со значительным снижением выживаемости от всех причин, в том числе повышает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [34]. Обнаружена также положительная связь между заболеваниями пародонта и риском онкологической патологии легких, поджелудочной железы, полости рта, ротоглотки и пищевода [35].

Следует отметить, что своевременно начатое лечение заболевания пародонта на ранних стадиях позволяет остановить развитие патологического процесса и добиться полного выздоровления больных. Однако пациенты с пародонтитом обычно обращаются за стоматологической помощью с большим опозданием, когда заболевание достигает уже запущенной тяжелой формы и,

кроме того, вовлекаются в процесс другие органы и системы организма человека. В большинстве случаев это обусловлено тем, что начальные стадии пародонтита обычно протекают бессимптомно [15]. Поэтому ранняя диагностика и своевременно начатое лечение имеют решающее значение для сохранения здоровья пародонта.

1.2. Патогенетические аспекты хронического пародонтита

В свете современных знаний хронический генерализованный пародонтит рассматривается как мультифакторное заболевание, которое инициируется пародонтопатогенной микрофлорой [36]. Наиболее агрессивными микроорганизмами, инициирующими развитие пародонтита, считаются *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* и *Tannerella forsythia* [37-39]. Причем, в формировании и прогрессировании пародонтита значительную роль отводят ассоциациям микроорганизмов, а не их единичным представителям [40-41].

Факторы вирулентности бактерий позволяют им быстро размножаться в межклеточном матриксе, а также проникать внутрь клеток за счет эндоцитоза [41;38]. Кроме того, было установлено, что ***P. gingivalis*** обладает способностью внедряться в новые клетки, минуя межклеточное пространство, что позволяет избежать иммунного надзора [42]. Многочисленные пептидазы, продуцируемые пародонтопатогенами, обеспечивают микроорганизмы питательными веществами [37;41]. В процессе развития патологии увеличивается масштаб бактериальной биопленки, в которой нарастает количество анаэробных возбудителей, имеющих наибольшую патогенность [41;38].

В патогенезе заболевания также ключевое значение имеют иммунные нарушения и воспалительная реакция, расстройства микроциркуляции в

пародонте с участием нейроэндокринных и метаболических механизмов [36]. Процесс разрушения зубодесневого соединения, который развивается при пародонтите, в конечном итоге, приводит к образованию пародонтального кармана, появлению патологической подвижности зуба и его потере.

На поверхности эпителиальных и других клеток расположены молекулы toll-рецепторов, относящиеся к семейству паттерн-распознающих рецепторов PRRs. Они осуществляют распознавание молекулярных структур патогенов PAMPs (экзогенные лиганды) и ряда эндогенных лигандов DAMPs (молекулы, которые высвобождаются при повреждении клеток) и обеспечивают быстрый запуск механизмов иммунного ответа [37;41;43]. В норме данные рецепторы не реагируют на микроорганизмы-симбионты, а активация их и развитие воспаления возникает на фоне дисбиоза [37]. В результате начинается синтез клетками цитокинов.

К примеру, в результате действия на макрофаги лейкотоксина **A.Actinomyetemcomitans** наблюдается повышенная секреция ИЛ-1 β . Ряд неиммунных клеток (фибробласты, кератиноциты) также активно продуцируют ИЛ-1 β и ФНО- α [41], которые привлекают лейкоциты в очаг воспаления, а также усиливают синтез провоспалительного ИЛ-6 [44]. Кроме того, указанные медиаторы запускают синтез эйкозаноидов, матриксных металлопротеиназ (ММП), активных форм кислорода в очаге [45;43;44].

В результате иммунного ответа наблюдается системная диссеминация липополисахаридов и, как следствие, миграция в очаг воспаления активированных иммуноцитов. Установлено, что концентрация провоспалительных цитокинов в десневой жидкости взаимосвязана с уровнем микробных липополисахаридов в крови и клинической картиной пародонтита [46-48].

Для костной ткани характерно постоянное ее ремоделирование и обновление составляющих ее веществ, перестройки. Ремоделирование костной ткани обеспечивается участием кальция и фосфора и сложной системой

регуляции множеством факторов. Можно выделить 4 группы факторов, обеспечивающих ремоделирование кости [49]:

- 1) регуляторы обмена кальция (паратгормон, кальцитонин, витамин D и др.);
- 2) системные гормоны (половые гормоны, глюкокортикоиды, инсулин и др.);
- 3) цитокины (ФНО- α , инсулиноподобный фактор роста 1, ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, колониестимулирующий фактор макрофагов, RANKL и др.);
- 4) местные факторы, продуцируемые остеокластами и остеобластами (простагландины E, цАМФ, цГМФ, остеоонектин, протеогликаны и др.).

В механизмах костной деструкции альвеолярной кости при пародонтите важнейшую роль играют клетки, которые отвечают за постоянно протекающий процесс ремоделирования костной ткани и обеспечивают равновесие между костной резорбцией и остеосинтезом [50,45]. К данным клеткам относятся остеобласты, основной функцией которых является продукция костного матрикса и его минерализация. В том числе остеобласты осуществляют синтез коллагена I типа, который является основой органического матрикса. Кроме того, остеобласты синтезируют неколлагеновые белки (остеокальцин, остеоонектин, остеоопонтин), протеогликаны (декорин и бигликан), принимающие участие в метаболизме кальция и регуляции роста гидроксиапатита. Основным ферментом, синтезируемым остеобластами и участвующим в процессе минерализации кости – костная щелочная фосфатаза (КЩФ), которая является маркером активности остеобластов и костеобразования [51]. Данные клетки в дальнейшем могут дифференцироваться в остеоциты — отвечающие за ионный состав костной ткани, за счет регуляции функции остеобластов и остеокластов [45].

Остеобласты синтезируют 2 цитокина, которые обеспечивают остеокластогенез. К ним относится макрофагальный колониестимулирующий фактор, который активирует внутриклеточную тирозинкиназу и запускает пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественниц остеокластов (моноцитов, макрофагов, преостеокластов). Вторым остеокластогенным цитокином является лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа- β

(RANKL). В результате воздействия RANKL на рецепторы RANK в предшественниках остеокластов запускается процесс их слияния, и образуются зрелые гигантские многоядерные клетки – остеокласты. Остеобласты секретируют и остеопротегерин (OPG) – гликопротеин, который блокирует соединение RANKL с RANK и тем самым ингибирует остеокластогенез [50;45]. Установлено, что концентрация RANKL и соотношение RANKL/OPG возрастают при пародонтите как локально, так и системно [38].

На развитие заболеваний костной системы могут влиять мутации, нарушающие синтез цитокинов, в том числе RANK, RANKL и OPG [52], а также возрастные изменения. С возрастом увеличивается продукция RANKL и макрофагального стимулирующего фактора на фоне снижения синтеза OPG, в результате чего усиливается процесс формирования остеокластов [53].

В тканевой деструкции при пародонтите важную роль отводят так называемым малым медиаторам: матриксным металлопротеиназам (ММП), простагландинам (ПГ), лейкотриенам (ЛТ), свободным радикалам.

Ферменты семейства ММП вырабатываются фибробластами, остеобластами, клетками эндотелия, макрофагами. По механизму действия они относятся к коллагеназам и желатиназам, обеспечивая в процессе физиологического ремоделирования кости протеолитическую деградацию компонентов межклеточного матрикса. Активация ММП в тканях происходит под действием микробных факторов, среди которых гингипаины ***P.gingivalis***, ферменты ***Treponema denticola*** [41]. Кроме того, в результате фагоцитоза микробных клеток в ткани из лизосом проникают и ферменты нейтрофилов: сериновые протеазы, эластаза, катепсин G. Происходит смещение баланса между локальными эндогенными ингибиторами (тканевые ингибиторы металлопротеиназ, α 1-антитрипсин, α 2-макроглобулин) и протеолитическими ферментами в пользу последних, что усугубляет деструкцию тканей. Активация индуцированной циклооксигеназы (ЦОГ2) при воспалении усиливает продукцию ПГЕ2 и образование EP4-рецепторов к нему на остеобластах. В то же время, синтез противовоспалительных ПГJ2 и ПГD2, ингибирующих синтез

ядерного фактора каппа- β (NF κ B), снижается [54].

Повышенная концентрация провоспалительных цитокинов, изменение тонуса и проницаемости сосудов, кислородное голодание тканей в очаге воспаления, «кислородный взрыв» в фагоцитах являются причиной нарастания свободнорадикального окисления в тканях пародонта с интенсивным образованием активных форм кислорода [44]. В низких концентрациях в физиологических условиях они обеспечивают антимикробную защиту, являются стимуляторами роста фибробластов и эпителиоцитов [55]. Однако в результате чрезмерной продукции свободных радикалов происходит повреждение клеток на различных уровнях: фосфолипиды мембраны, протеины, нуклеиновые кислоты.

Поддержка деструкции тканей пародонта и воспаления при пародонтите также происходит за счет дефекта апоптоза нейтрофилов. В норме «отработавшие» фагоциты под воздействием противовоспалительных медиаторов (ИЛ-10, липоксины, резолвины) подвергаются запрограммированной гибели без нарушения целостности мембран. Это не влечет за собой повреждение тканей содержимым клеток (лизосомальные ферменты, провоспалительные цитокины и т.д.). В дальнейшем погибшие нейтрофилы фагоцитируются макрофагами (эффероцитоз). При пародонтите может наблюдаться как нарушение запрограммированной гибели нейтрофилов, так и снижение интенсивности эффероцитоза [56].

Воспалительный процесс своевременно не разрешается, если причинный фактор не устранен или способен модулировать воспалительный ответ [41]. При пародонтите внедрение пародонтопатогенов в клетки, так же, как и генетическая вариабельности их, приводят к уходу от иммунного надзора и снижению чувствительности к специфической антибактериальной терапии [57]. Длительное течение воспалительного процесса при пародонтите также связано со свойством пародонтогенов модулировать воспалительный ответ. В частности, лейкотоксин **A. actinomycetemcomitans** провоцирует лизис клеток иммунной защиты – лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов [58]. **P. gingivalis**,

T. forsythia, Tr. denticola, Pr. intermedia посредством различных точек приложения ингибируют или стимулируют комплемент [59].

На прогрессирующую деструкцию тканей при пародонтите также оказывают влияние системные заболевания. Сахарный диабет сопровождается повышенным синтезом провоспалительных цитокинов, что является причиной повышенного остеокластогенеза на фоне выраженного апоптоза остеобластов [41]. При курении наблюдается нарушение секреции нейтрофилами эластазы и свободных радикалов [41]. Для ревматоидного артрита на фоне пародонтита характерна более выраженная потеря околоуставной костной ткани [60].

В этиопатогенезе генерализованного пародонтита в настоящее время важное место отводится гормональной регуляции, однако данный вопрос требует более глубокого изучения. Имеются лишь отдельные, разрозненные, несистематизированные работы [49]. Особенно важное значение в костном обмене отводят половым гормонам, к которым относят эстрогены, прогестерон, тестостерон, дигидротестостерон и др. В патогенезе пародонтита наибольшую роль играют эстрогены, прогестерон и тестостерон.

Эстрогены влияние на альвеолярную костную ткань реализуют через специфические рецепторы на остеобластоподобных клетках. Влияние же на мягкие ткани пародонта реализуется через рецепторы, находящиеся в периостальных фибробластах и фибробластах собственной пластинки и периодонтальной связки. Эффект эстрогенов в клетках-мишенях опосредован через два типа рецепторов (ERs) – ER-alpha и Er-beta [61-62]. Воздействие их на остеобласты заключается в стимуляции локального синтеза факторов роста (инсулиноподобного фактора роста-1, остеопротегерина, трансформирующего фактора роста бета) и угнетении синтеза ИЛ-1 и RANKL [63]. Кроме того, эстрогены принимают участие в дифференцировке клеток многослойного чешуйчатого плоского эпителия, а также синтезе и формировании коллагена, образовании биогенных веществ (факторов роста, простагландинов, цитокинов), регулировке уровня других соединений, участвующих в

ремоделировании костной ткани (паратгормона, кальцитонина, метаболитов витамина D).

Прогестерон стимулирует пролиферацию остеобластов посредством влияния на соответствующие им специфические рецепторы. Это сопровождается конкурентной блокировкой рецепторов остеобластов к глюкокортикоидам, что приводит к усилению их апоптоза и ингибированию провоцируемого глюкокортикоидами остеопороза. Также прогестерон влияет на выработку простагландинов, ФНО-альфа, ангиогенетических факторов и факторов эндотелиального роста.

Кальцитонин повышает функциональную активность остеобластов, подавляет реабсорбцию кальция, фосфата, натрия, магния в почках, снижая содержание кальция в крови, подавляет резорбцию костной ткани остеокластами. А тестостерон обладает анаболическим действием на костную ткань.

1.3. Клинико-патогенетические ассоциации между пародонтитом и постменопаузальным остеопорозом

Хронический пародонтит считается воспалительным заболеванием, вызванным микроорганизмами, колонизирующими поверхность зубов ниже десневого края [64]. Данная пародонтальная инфекция приводит к потере альвеолярной кости и, в конечном итоге, к потере зубов, если не проводить соответствующее лечение [65].

Остеопороз также характеризуется потерей плотности костной массы вместе с микроструктурными изменениями кости, что обуславливает высокий риск ее деструкции. В то же время, для остеопороза не характерна инфекционная этиология [66]. Несмотря на это, оба заболевания неоспоримо связаны хроническим иммунным воспалительным характером течения и

ключевой ролью цитокинов в резорбции костной ткани. Более того, ряд исследователей полагают, что низкая плотность челюстных костей при остеопорозе является фактором, провоцирующим развитие пародонтита [67-68].

Корреляция между этими двумя заболеваниями характеризуется наличием достаточно большого числа общих этиопатогенетических факторов, таких как пожилой или старческий возраст, снижение продукции эстрогенов, нарушения иммунного и гормонального статуса, курение, злоупотребление алкоголем, дефицит кальция и витамина D, генетическая [69;66;70-75]. В связи с этим обращают на себя внимание женщины в постменопаузальном периоде, которые часто страдают одновременно обоими остеолитическими состояниями [76].

Ряд авторов указывает, что пародонтальная патология регистрируется почти у 60 % женщин в постменопаузе [77-78]. Возникновение и прогрессирование заболеваний пародонта у женщин в постменопаузе является следствием увеличения бактериальной обсемененности на фоне нарушений иммунного статуса, расстройства нейротрофической регуляции, сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет и др.). Но в первую очередь и в большей степени развитие пародонтита обусловлено постменопаузальным остеопорозом и, как результат, резорбцией альвеолярной кости [61;8;79-80].

Повышенная экспрессия RANK-лиганда, который играет доминирующую роль в стимуляции постменопаузального остеокластогенеза, выявляется также в эпителиальных клетках ротовой полости человека после инфицирования *Porphyromonas gingivalis* – пародонтопатогена, ответственного за большинство заболеваний пародонта. Существуют исследования, подтверждающие, что степень тяжести пародонтита статистически коррелирует с выраженностью остеопороза.

Имеются доказательства того, что остеопороз выступает в качестве одного из факторов риска пародонтита. Остеопороз еще в 2006 г. Американской

стоматологической ассоциацией был назван фактором риска возникновения воспалительных заболеваний пародонта [81]. В последнее десятилетие многие исследователи даже придерживаются мнения, что хронический пародонтит является локальной версией системного заболевания костной ткани – остеопороза [82]. В работе Арутюнова С.Д. и соавт. [83] представлены результаты трехлетнего наблюдения 3150 пациентов кабинета профилактики и лечения остеопороза на базе стоматологической клиники, средний возраст которых составил $57,6 \pm 17,3$ лет. Проведенное исследование показало, что частота заболеваний пародонта среди пациентов с низкой плотностью костной ткани достигает 95%. При этом была обнаружена обратная зависимость между плотностью кости и пародонтальным индексом. Кроме того, при остеопорозе чаще регистрируется тяжелое течение хронического пародонтита. Остеопороз сочетается с более высокими пародонтальным индексом и глубиной пародонтальных карманов, чем у лиц с нормальной плотностью кости или остеопенией в той же возрастной категории.

Определено, что остеопороз повышает риск возникновения хронического пародонтита на 20%, а риск возникновения тяжелой его формы среди всех пациентов с заболеваниями пародонта – в 5 раз [83-85]. В пародонтальном комплексе одной из составляющих выступает альвеолярная кость. При системном остеопорозе у лиц любого пола обнаруживается прямая корреляционная связь между плотностью альвеолярных костей и МПК остального скелета [86], в том числе и среди лиц молодого возраста [87]. Ayed S.M. и соавт. [88] провели исследование методом случай-контроль и продемонстрировали, что женщины в постменопаузе, страдающие остеопорозом, имеют статистически значимо более тяжелое течение пародонтита, чем группа без остеопороза. Обе группы проходили тщательное клиническое и рентгенологическое обследование, включая клиническую оценку пародонта, двойную энергетическую рентгеновскую абсорбциометрию, стоматологические рентгенограммы.

Поверхность корня удаленных зубов была проанализирована на содержание макроэлементов Са, Р, F, Mg и К. В группе лиц, имеющих остеопороз, была обнаружена статистически более выраженная потеря прикрепления, большее расстояние между дентино-цементной границей и альвеолярным гребнем, а также более низкая плотность альвеолярной кости. Также было обнаружено статистически значимо сниженное содержание Са [88].

Клиническая потеря прикрепления представляет собой расстояние между дентино-цементной границей и самой глубокой точкой пародонтального кармана и, таким образом, является надежным индикатором потери альвеолярной кости и прогрессирования пародонтита. Принимая это во внимание, а также учитывая статистически более выраженную клиническую потерю прикрепления в постменопаузе у женщин с более низкой минеральной плотностью костей, чем у женщин с нормальной МПК, можно сделать вывод о преобладающем влиянии остеопороза и/или остеопении на развитие хронического пародонтита [89].

Другие исследования установили статистическую значимость дополнительных пародонтальных показателей, касающихся воспалительной реакции десен. В частности, было обнаружено, что женщины в постменопаузе с остеопорозом страдают более выраженной кровоточивостью десен и отложением зубного налета, чем женщины с нормальной МПК [90]. Также была установлена прямая корреляция между выраженностью остеопороза и степенью тяжести хронического пародонтита. Более низкая МПК приводит к более тяжелому течению пародонтита – более высоким показателям клинической потери прикрепления и потери альвеолярной кости [91].

Трехлетнее исследование показало выраженную связь между МПК и количеством оставшихся зубов у женщин в постменопаузе, установив связь между остеопорозом и потерей зубов, как конечным результатом тяжелого пародонтита [23]. Аналогичным образом, было продемонстрировано, что лица с нормальной МПК имели значительно большее количество оставшихся зубов, чем те, у кого был диагностирован остеопороз или остеопения независимо от

пола [92]. В то же время, ряд исследователей отрицают взаимосвязь между потерей костной массы и возникновением генерализованного пародонтита в постменопаузе [93]. Либо же относят снижение МПК осевого скелета к факторам риска развития заболеваний пародонта не воспалительного характера, либо триггером рецидивирования и прогрессирования уже имеющегося воспалительно-деструктивного поражения пародонта [94].

Следует отметить, что наряду с наличием доказательств о потенцирующем влиянии остеопороза на стоматологическую патологию установлены и обратные связи. Пародонтит также может выступать в качестве независимого фактора риска постменопаузального остеопороза. Это было подтверждено результатами 10-летнего когортного исследования [95]. 13464 участников были разделены на две группы – тестовую и контрольную. Тестовая группа состояла из пациентов с пародонтитом, которые не отличались от контрольной группы по полу, возрасту, доходу, инвалидности и т.д. Представители двух групп получали одинаковое лечение. Результаты подтвердили, что у пациентов с пародонтитом чаще развивался остеопороз, особенно среди женщин старше 50 лет [95]. Причем, у женщин в постменопаузе при хроническом пародонтите наблюдалось уменьшение кортикального слоя кости в нижней челюсти, что подтверждает их склонность к развитию остеопороза [96].

В другом исследовании под наблюдением находилось 29463 пациента с впервые выявленным пародонтитом, а также 58926 лиц без патологии пародонта. Выполненный анализ показал, что наличие у пациентов пародонтита легкой, средней и тяжелой степени увеличивает риск развития остеопороза соответственно в 1,56, 2,09 и 2,08 раза. На основании полученных данных авторы делают вывод не только о влиянии пародонтита на вероятность формирования остеопороза, но и показывают положительную ассоциацию между степенью тяжести хронического пародонтита и предрасположенностью к остеопорозу [97]. Lee J.H. и соавт. [98] также получили данные о том, что

пациенты с пародонтитом имели статистически более высокий риск остеопороза, чем лица со здоровым пародонтом.

Для исследования возможного влияния лечения пародонтита на развитие остеопороза было обследовано 68 женщин в постменопаузе с остеопенией и хроническим пародонтитом. Часть из них получала стандартную терапию пародонтита с приемом кальция и витамина D (группа 1), остальные же – только кальций и витамин D (группа 2). Через 6 месяцев в первой группе нормальная МПК была достигнута в 4,82 раза большем числе случаев. Полученные результаты подтверждают, что базовая пародонтальная терапия способствует нормализации показателей МПК у женщин. Другое недавнее исследование показало, что пациенты, чья гигиена полости рта не соответствует их пародонтальному статусу (поражение пародонта может иметь место независимо от хорошей гигиены полости рта), следует считать более подверженными остеопорозу. Согласно тому же исследованию, поддержание здорового состояния пародонта, благодаря контролю за гигиеной полости рта, может играть важную роль в предотвращении развития остеопороза [99].

Результаты ряда исследований указывают на то, что хронический пародонтит может быть важным индикатором наличия не диагностированного остеопороза. Стоматологические рентгеновские снимки, например панорамные рентгенограммы, предоставляют достаточную информацию о толщине кортикального слоя кости нижней челюсти и альвеолярной трабекулярной архитектуре, тесно связанных с минеральной плотностью костей скелета. Это поднимает вопрос о возможности использования стоматологических снимков в качестве недорогого и простого диагностического инструмента для остеопороза [96;100]. Наконец, хронический пародонтит считается системным воспалительным заболеванием, которое, при отсутствии лечения, может способствовать прогрессированию остеопороза через цитокиновые сигнальные пути [100].

1.4. Общность ключевых иммунных механизмов, гуморальных факторов в патогенезе пародонтита и остеопороза

В патогенезе генерализованного пародонтита одну из ключевых функций выполняют иммунные механизмы. В развитии хронического воспаления пародонта значительная роль принадлежит цитокинам. Активация пародонтопатогенной микрофлорой моноцитов и макрофагов повышает продукцию этими клетками провоспалительных цитокинов, вызывает дисбаланс между их провоспалительными и противовоспалительными пулами. В то же время, именно провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-17, ФНО и др.) представляют собой основные медиаторы интенсивной костной резорбции у женщин в постменопаузе [101-103]. В таблице 1.1. представлены наиболее значимые медиаторы межклеточного взаимодействия для метаболизма костной ткани и патогенеза остеопороза, для которых определена роль и в развитии пародонтита [104].

Таблица 1.1 - Роль медиаторов межклеточного взаимодействия в воспалительных реакциях пародонта

Медиа-тор	Общие эффекты медиатора	Эффекты воздействия на пародонт
Провоспалительное действие		
ИЛ-1 β	Увеличивает продукцию других провоспалительных медиаторов (PGE ₂ , ИЛ-6); стимулирует активность нейтрофилов	Ключевая роль в патогенных процессах; усиливает резорбцию альвеолярной кости; стимулирует воспалительную реакцию
ИЛ-1 α	Отвечает за развитие воспаления; взаимодействует с ФНО- α ; индуцирует синтез протеазы	Усиливает резорбцию альвеолярной кости, сигнализируя о присутствии бактериальных антигенов и усиливая воспалительную реакцию

ИЛ-6	Регулирует рост и дифференцировку остеобластов, В- и Т-лимфоцитов.	Угнетает рост и функцию остеобластов; увеличивает образование остеокластов из моноцитов
ИЛ-18	Увеличивает активность нейтрофилов и продукцию гамма-интерферона	Влияет на дифференцировку Th1 / Th2 лимфоцитов; взаимодействует с ИЛ-1 β
ИЛ-33	Активирует Th2 и тучные клетки; стимулирует выработку ИЛ-5, ИЛ-13 клетками Th2	Индукция RANKL; вызывает повреждение пародонта за счет стимуляции клеток Th2
ФНО- α	Главный регулятор активности иммунных клеток; участвует в реакции острой фазы	Стимулирует повреждение (остеокластами) и предотвращает восстановление тканей пародонта (гибель фибробластов); запускает синтез ИЛ-1 β , PGE ₂
PGE ₂	Увеличивает выработку других провоспалительных медиаторов (ММП); вызывает лихорадку	Способствует резорбции костей за счет увеличения активности остеокластов
ММП (-1, -8, -9)	Ферментативная деградация коллагена (и других белков внеклеточного матрикса). Стимулируется ИЛ-1 β и ФНО- α . Влияет на миграцию и адгезию иммуноцитов	Повреждение пародонта из-за нарушения выработки коллагена I типа и деградации структурного коллагена; вызывает активацию остеокластов и повреждение соединительной ткани
Противовоспалительное действие		
ИЛ-1Ra	Подавляет активность ИЛ-1 β , ИЛ-1 α , предотвращая клеточную передачу сигналов	Ограничивает резорбцию альвеолярной кости; регулирует ответ на антигены (ЛПС)
TGF- β	Усиливает регенерацию / восстановление эпителия	Стимулирует активность фибробластов десен

ИЛ-10	Уменьшает выработку цитокинов иммунными клетками; снижает воспалительную реакцию	Подавляет воспаление пародонта за счет снижения синтеза цитокинов в иммунных клетках
ИЛ-4	Стимулирует восстановление тканей и регулирует иммунитет; регулирует дифференцировку клеток Th2	Снижает выработку клеток Th2, уменьшая повреждение пародонта

К указанным медиаторам относится ФНО- α – цитокин, оказывающий прорезорбтивный эффект на костную ткань. Было показано, что для данного цитокина характерна повышенная экспрессия в десневой жидкости пародонтальных пациентов и он имеет такие же провоспалительные механизмы, что и ИЛ-1 β [105]. Его основная повреждающая роль при воспалении пародонта – нарушение нормальной репаративной функции фибробластов и стимуляция резорбции альвеолярной кости остеокластами [106;51]. Еще одним механизмом участия ФНО- α в развитии пародонтита является стимуляция синтеза матриксных металлопротеиназ, способных разрушать соединительную ткань. в ответ на внедрение пародонтопатогенов [107].

В достаточно многочисленных работах показано увеличение содержания ФНО- α при пародонтите как в сыворотке крови, так и содержимом пародонтального кармана. В частности, более чем в 2 раза зарегистрировано повышение данного цитокина у 50 пациентов с третьей степенью генерализованного пародонтита в сравнении со здоровыми лицами [108]. Аналогичные данные были представлены и в работе Юдиной Н.А. [109]. В то же время, в отдельных работах не обнаружено системного повышения концентраций ФНО- α при генерализованном пародонтите.

В исследованиях, посвященных анализу местной продукции ФНО- α , также отмечается повышение концентраций цитокина при пародонтите

[110;109;111;112]. Петрухина Н.Б. [107] исследовала уровень ФНО- α в содержимом пародонтального кармана у пациентов с ХГП и метаболическим синдромом. Установлено нарастание концентраций цитокина параллельно со степенью тяжести пародонтита. На основании этого автор предложила прогностическую модель оценки риска развития тяжелой степени ХГП в зависимости от уровня ФНО- α в содержимом пародонтального кармана с использованием ROC-кривой. Также установлено, что содержание ФНО- α в жидкости пародонтальных карманов прямо пропорционально связано со степенью остеопоротических нарушений костной ткани [113].

ИЛ-1 и ФНО- α являются ключевыми провоспалительными цитокинами острой фазы воспаления [114]. ИЛ-1 β привлекает в зону воспаления лейкоциты и активирует фибробласты, эндотелиальные клетки, остеокласты и остеобласты, стимулируя резорбцию кости и препятствуя остеосинтезу. [115] ИЛ-1 β также является индуктором PGE и в синергизме с ним регулирует образование простагландинов в клетках пародонта. Повышенные уровни ИЛ-1 β часто обнаруживаются в слюне и десневой жидкости пациентов с пародонтитом [111;116;48].

Установлено, что уровень данного цитокина в десневой жидкости тесно коррелирует с тяжестью пародонтита [117], а также со степенью снижения минеральной плотности кости [113]. Доказательства повышения концентраций ИЛ-1 β в десневой жидкости приводит в своей работе Stadler A.F. на основании мета-анализа исследований, проиндексированных в MEDLINE и EMBASE [105]. Аналогичное повышение уровня ИЛ-1 α при пародонтите зарегистрировал и Govindarajan K. [118]. Более того, сывороточный ИЛ-1 β у пациентов с хроническим пародонтитом также достигает высокого уровня, вызывая системный эффект [119; 120]. В то же время, существуют работы, не выявившие системного повышения уровня сывороточного ИЛ-1 β при генерализованном пародонтите [121].

ИЛ-6 является важным остеокластогенным цитокином, который оказывает стимулирующее действие на образование и активность остеокластов

[122]. Мета-анализ, включавший 21 исследование, показал, что полиморфизм rs1800795 (-174 G>C) гена *IL-6* связан с предрасположенностью к хроническому пародонтиту [123]. Также было продемонстрировано повышение концентраций ИЛ-6 в десневой жидкости у пациентов с хроническим пародонтитом. Причем, после нехирургического лечения пародонтита не было обнаружено значительного снижения уровней ИЛ-6 [105].

В работе Batool H. [124] зарегистрирована прямая корреляция уровня ИЛ-6 в слюне со степенью тяжести хронического пародонтита. Непрерывное наблюдение уровней ИЛ-6 на экспериментальной модели пародонтита у обезьян также показало, что экспрессия ИЛ-6 индуцируется в фазе инициации, но остается низкой в фазах прогрессирования и разрешения заболевания [125]. Эти результаты свидетельствуют о том, что ИЛ-6 играет решающую роль, главным образом, в инициации и острой фазе периодонтита.

Установлено, что ИЛ-6 является ключевым остеокластогенным цитокином и участвует в ремоделировании костей. ИЛ-6 обладает свойством стимулировать экспрессию RANKL, который обеспечивает активацию остеокластов и резорбцию кости [126-127]. Благодаря своей нарастающей регуляции, связанной с патогенами, большому числу продуцирующих клеток и прямому влиянию на иммунный ответ и остеокластогенную активность, ИЛ-6 широко применялся в качестве репрезентативных провоспалительных цитокинов в экспериментах *in vitro* и исследованиях на животных *in vivo*. Эти исследования показали, что активность ИЛ-6 сопутствует развитию патогенетических механизмов пародонтита, снижается после лечения стоматологического заболевания [128-131].

ИЛ-8 также является провоспалительным цитокином, который играет важную роль в рекрутинге и активации нейтрофилов в очаге воспаления. Является одним из активаторов продукции RANKL и, следовательно, активности остеокластов [115]. Результаты ряда работ указывают на повышение уровня ИЛ-8 в сыворотке [94;109] и в десневой жидкости у пациентов с пародонтитом [132]. Выполненный Finoti L.S. и соавт. [133] мета-

анализ показал, что экспрессия гена ИЛ-8, так же, как и уровни ИЛ-8, была выше в тканях десен у пациентов с хроническим пародонтитом по сравнению со здоровыми лицами. При этом следует учитывать, что мета-анализ исследований, в которых измеряли ИЛ-8 в десневой жидкости, выявил более низкие его уровни у пациентов с хроническим пародонтитом. Кроме того, были получены противоречивые сведения относительно уровня ИЛ-8 в слюне.

Сведения о концентрации ИЛ-4 при пародонтите достаточно противоречивы. Так, Robati M. [134] указывает на достоверное снижение данного цитокина на местном уровне при вышеуказанном заболевании. Acharya A.V. и соавт. [135] обнаружили существенное снижение концентраций ИЛ-4 при пародонтите и в сыворотке крови. При этом в других исследованиях [109;136] было зарегистрировано достоверное системное повышение данного цитокина у больных пародонтитом.

ИЛ-10 представляет собой мощный противовоспалительный цитокин, подавляющий иммунопролиферативные и воспалительные реакции. ИЛ-10 обладает свойством угнетать синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов, в частности ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α [137-138]. Специфическая нейтрализация интерлейкина-10 приводит к усилению синтеза ИЛ-1 и ФНО- α [139-140]. Поэтому ИЛ-10 рассматривается как важный регулятор ремоделирования костной ткани в норме и патологии, при воспалительных состояниях [141-142].

Показано, что полиморфизм гена ИЛ-10, который оказывает влияние на продукцию ИЛ-10, связан со снижением МПК и предрасположенностью к остеопорозу у женщин постменопаузального возраста [143,144]. Установлено, что сывороточные уровни ИЛ-10 значительно ниже у пациентов с остеопорозом в постменопаузе, чем у женщин аналогичного возраста без заболевания костной системы [145]. Низкий уровень ИЛ-10 приводит к недостаточному подавлению провоспалительных цитокинов и коллагеназы, что повышает риск развития остеопороза [146].

Как важный противовоспалительный цитокин, ИЛ-10 играет жизненно важную роль и при заболеваниях пародонта. На моделях мышей доказано, что ИЛ-10 обладает противовоспалительным действием при пародонтите [147]. Блокировка ИЛ-10 может привести к ускорению резорбции альвеолярной кости и уменьшению костеобразования [146;148;149].

ИЛ-17 представляет собой провоспалительный цитокин, секретируемый клетками Th-17. Это мощный активатор нейтрофилов, поскольку он регулирует синтез G-CSF, его рецептор и экспрессию хемокинов [150]. Он участвует в патогенезе различных аутоиммунных и воспалительных заболеваний [151-152], регулирует антимикробную активность таких молекул, как кальгранулины, β -дефензины, муцин [150]. У пациентов с хроническим пародонтитом зафиксирован повышенный уровень ИЛ-17 [153]. Хотя пародонтальная инфекция (*P. gingivalis*) индуцирует синтез ИЛ-17, высказывается предположение о протективной роли ИЛ-17 против резорбции костной ткани [152]. В отечественных работах также указывается, что ИЛ-17 может играть двойную роль в процессах развития хронического пародонтита. С одной стороны, данный цитокин участвует в защитной реакции иммунной системы против патогенных микроорганизмов, а с другой стороны, обладает свойством стимулировать активность остеокластов, посредством чего способствует резорбции альвеолярной кости [14].

Существенную роль в развитии как остеопороза, так и пародонтита играют половые гормоны. Известно, что эстрогеновые рецепторы присутствуют в клетках различных органов и систем организма человека. В том числе эти рецепторы обнаружены и в клетках пародонта человека. Поэтому не вызывает сомнений, что пародонт является одной из тканей-мишеней для этих эстрогенов [154].

Также было установлено, что прямые эффекты эстрогенов опосредуют два различных подтипа рецепторов – ER α и ER β [155]. Классические ткани-мишени для эстрогенов, такие как эндометрий, яичники и молочные железы, содержат преимущественно ER α , тогда как ER β обнаруживаются в

нерепродуктивных тканях, включая периодонтальную связку [62], эпителий десен [156] и слюнные железы [157].

Николаева А.В. [158] в научном обзоре привела результаты ряда исследований и обозначила последствия снижения продукции эстрогенов на состояние пародонта. Отмечено, что дефицит эстрогенов негативно отражается на параметрах слюны, минеральном обмене, состоянии эпителия слизистой. Недостаточная продукция эстрогенов сопровождается нарушениями неспецифической резистентности и развитием дисбиоза ротовой полости. Отмечается низкая минерализация нижнечелюстной кости и дефицит кальция в слюне. Все это обуславливает высокую частоту заболеваний пародонта при патологии яичников и дисменорее. Хирургическая менопауза также сочетается с существенным ухудшением состояния тканей пародонта. У женщин с искусственно вызванной менопаузой регистрируется рост показателей пародонтальных индексов, нарастание кровоточивости десен, выраженности костной деструкции, снижение перфузии слизистой.

Определенное значение в патогенезе остеопороза и пародонтита играют гормоны щитовидной железы. Механизм потери костной массы из-за гипотиреоза включает в себя несколько составляющих. Во-первых, у лиц, страдающих гипотиреозом зарегистрированы более высокие уровни ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке и слюне [158]. С другой стороны, при гипотиреозе в альвеолярной кости обнаруживается увеличение количества остеокластов, что сочетается с усилением резорбции костной ткани [159]. Кроме того, сообщалось о более низкой МПК и более высокой подверженности переломам среди лиц, страдающих гипотиреозом [160].

Ряд исследований указывает повышенную частоту возникновения дефицита витамина D при аутоиммунном тиреоидите [161-162]. А недостаточность витамина D нередко сопровождается повышением уровня ТТГ. Также была установлена тесная связь между аутоиммунным поражением щитовидной железы и полиморфизмом гена рецептора витамина D [69].

Исследования показывают, что дефицит витамина D может быть независимым фактором риска хронического пародонтита [163-165]. Прием витамина D отдельно, либо вместе с препаратами кальция может способствовать сохранению здоровья пародонта, увеличению минеральной плотности челюстных костей и ингибировать воспалительную резорбцию альвеолярной кости [164;166-168]. Кроме того, у пациентов с адекватным уровнем витамина D хирургическое лечение хронического пародонтита более эффективно, чем у пациентов с его дефицитом [169]. Это может быть объяснено несколькими биологическими механизмами.

Во-первых, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, биологически активная форма витамина D, может снижать резорбцию альвеолярной кости с последующим снижением степени тяжести хронического пародонтита благодаря своей положительной роли в поддержании кальциевого и костного гомеостаза, а также свойству стимулировать остеобласты и ингибировать остеокластогенез [170-173].

Во-вторых, передача сигналов $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ через рецепторы витамина D VDR может подавлять транскрипцию генов, кодирующих провоспалительные цитокины, циклооксигеназу-2, простагландины, матриксные металлопротеиназы. В совокупности эти эффекты передачи сигналов $1,25(\text{OH})_2\text{D}/\text{VDR}$ могут подавлять воспалительный процесс в пародонте [172; 174].

В-третьих, передача сигналов $1,25(\text{OH})_2\text{D}/\text{VDR}$ играет определенную вспомогательную роль в заживлении поврежденных тканей. Витамин D стимулирует пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов и рекрутирование моноцитов/макрофагов во время воспалительной фазы для восстановления ткани. Установлено, что у лабораторных животных с дефицитом VDR нарушается формирование грануляционной ткани, что проявляется низкими показателями васкуляризации и внеклеточного матрикса [175]. Таким образом, дефицит витамина D может являться причиной нарушения заживления тканей пародонта.

Наконец, в ответ на бактериальную стимуляцию, передача сигналов $1,25(\text{OH})_2\text{D}/\text{VDR}$ в активированных кератиноцитах, моноцитах и макрофагах пародонта может индуцировать продукцию антибактериальных агентов кателицидина и β -дефензина [170-172;176]. Таким образом, витамин участвует в противобактериальной защите и снижении бактериальной нагрузки. А добавление витамина D в курс лечения пациентов с пародонтитом может усилить местный эффекторный антимикробный ответ против пародонтопатических бактерий [170;172].

Таким образом, многочисленные исследования свидетельствуют о высокой распространенности как хронического пародонтита, так и остеопороза. Особенно высокие показатели частоты вышеуказанных заболеваний отмечаются у женщин постменопаузального возраста. При этом к настоящему времени не вызывает сомнений общность этиопатогенетических характеристик хронического пародонтита и остеопороза. Одни и те же факторы риска, механизмы формирования патологий, в том числе ключевое значение иммунных нарушений, определяют ассоциации и клинических проявлений между стоматологической патологией и системным заболеванием скелета. Исходя из современных данных, хронический пародонтит и остеопороз необходимо рассматривать как взаимосвязанные заболевания, как факторы риска друг для друга. А знания о взаимном влиянии этих двух заболеваний, потенцировании одной патологией другой свидетельствуют о необходимости развития комплексного подхода в диагностике, комбинированного и одновременного лечения и профилактики хронического пародонтита и остеопороза у женщин в постменопаузальном возрасте [79].

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика обследованных женщин

Выполнение работы осуществлялось в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО). Остеоденситометрические исследования проводили в Донецком Республиканском травматологическом центре, а лабораторные обследования пациентов – в медицинской лаборатории ООО «Укрмедсервис» (г. Донецк).

В исследовании приняли участие 257 женщин, которые предоставили письменное добровольное согласие на участие. Во время предварительного отбора все женщины были ознакомлены с целями и характером исследования и проинформированы по всем интересующим аспектам. Проведенное исследование соответствует всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам. Получено разрешение комитета по биоэтике ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО.

Для отбора пациентов в исследование использовали метод случайной выборки.

Критерии включения в исследование: женский пол, хронический генерализованный пародонтит II степени, постменопауза (стойкое отсутствие менструаций сроком минимум 12 месяцев), письменное добровольное информированное согласие пациента.

Критерии исключения: прием заместительной гормональной или антиостеопоротической терапии, системных глюкокортикостероидов, наличие овариэктомии, метаболических или эндокринных расстройств, заболеваний

иммунной системы, системы крови, психических, онкологических заболеваний, хронической патологии печени, почек, системных заболеваний соединительной ткани и другой аутоиммунной патологии, хронических воспалительных заболеваний.

Достижение цели и решение поставленных задач исследования было реализовано в 2 этапа.

Для I этапа исследования, который включал комплексное обследование с типом исследования «случай-контроль», были отобраны 257 женщин в возрасте от 38 до 70 лет с длительностью постменопаузального периода от 1 года до 28 лет. Медиана (Me) и интерквартильный размах (Q1-Q3) возраста обследованных были равны 60,0 (55,0-65,0) лет, продолжительности периода постменопаузы – 10,0 (6,0-17,0) лет. Показатели роста, веса и индекса массы тела (ИМТ) у обследованных были равны соответственно 163,0 (158,0-167,0) см, 75,0 (68,0-88,0) кг и 28,8 (25,2-32,9). ИМТ рассчитывался по формуле $ИМТ = m/h^2$, где m – масса тела (кг), h – рост (м).

Протокол исследования был утверждён Приказом Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики по профилю Стоматология 31.10.2019 № 1934 «Унифицированный клинический протокол стоматологической терапевтической помощи» «Пародонтит. Хронический генерализованный пародонтит». Диагноз. Код МКБ-10: Хронический генерализованный пародонтит (K05.31).

Обследованные получали подробную информацию о проводимом исследовании и давали информированное согласие на участие в исследовании.

Диагностику заболеваний пародонта проводили в соответствии с терминологией и классификацией болезней пародонта по МКБ-10: Хронический генерализованный пародонтит (K05.31).

Клиническое обследование женщин проводилось по общепринятой методике с учётом анамнестических данных состояния зубов и зубного ряда, состояния тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта, результаты

которой вносили в медицинскую карту стоматологического больного (форма первичной учётной документации № 043/у).

При сборе анамнеза выясняли жалобы и сроки их появления. Учитывали наличие боли, наличие и характер кровоточивости дёсен, подвижности и смещения зубов, неприятного запаха изо рта, наличия мягких и твёрдых зубных отложений, а также дефекты пломб и ортопедических конструкций, эстетический дискомфорт.

При сборе анамнеза заболевания отмечали первые симптомы, длительность заболевания, связь с хроническими заболеваниями внутренних органов, наступление процесса менопаузы. Особенности течения процесса, причину утраты зубов, предшествующее лечение и его результативность. При сборе анамнеза жизни интересовались аллергическим статусом, профессией пациентки, перенесенными заболеваниями и имеющимися в настоящее время, а также вредными привычками.

Осмотр начинали с оценки состояния региональных лимфатических узлов, При осмотре полости рта оценивали состояние слизистой оболочки и зубных рядов. О клиническом состоянии десны судили на основании её цвета, консистенции, наличия или отсутствия отёка, кровоточивости, болезненности при пальпации. Отмечали форму межзубных сосочков, их изменения (гипертрофия, атрофия, изъязвления), степень деструкции десны. Особое внимание уделяли наличию пародонтальных карманов (ПК), обнажению шеек зубов и корней зубов. Глубину ПК измеряли градуированным зондом с затуплённым концом, учитывали наличие экссудата и его характер. При оценке зубных отложений обращали внимание на их количество, консистенцию, локализацию. Отмечали особенности прикуса, состояния твёрдых тканей зубов, наличие кариозных поражений, пломб и их анатомо-функциональное состояние. Выявляли возможные местные провоцирующие факторы (глубина преддверия полости рта, места прикрепления уздечки губ, языка, а также наличие тяжёлой слизистой оболочки и др.), состояние прикуса, зубов, наличие дефектов зубного ряда по классификации Кеннеди, а также обращали внимание

на выполненные пломбы и ортопедические конструкции, наличие блокирующих движений и травматическую окклюзию.

Степень распространенности и активности воспалительного процесса, а также гигиеническое состояние полости рта оценивали с помощью стандартных пародонтологических индексов и проб.

Для полноценного, качественного описания пародонтологического статуса, а также с целью объективной оценки состояния пародонта был использован ряд специальных методов, которые отражались в амбулаторной карте обследуемых женщин:

- цвет дёсен (визуальный осмотр): бледно-розовый, розовый, гиперемия, цианоз;
- контуры дёсен (визуальный осмотр): вершины зубных сосочков заострённые, усечённые, валикоподобные утолщения сосочков, полное их отсутствие;
- интенсивность кровоточивости дёсен (визуальный осмотр, зондирование «зондовая проба» на кровоточивость по Мюллеману-Коуэллу (Muhleman Cowell), 1971 (в баллах от 0 до 3);
- консистенция дёсен: нормальный тонус, пастозность или кровоточивость дёсен;
- подвижность зубов (с помощью стоматологического пинцета);
- суммарный гигиенический индекс Грина-Вермильона (ОНИ-S) (Green, Vermillion, 1960) с учётом компонентов зубного налёта и камня (в баллах – от 0 до 3, в сумме – от 0 до 6);
- папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА) (Parma G., 1960), который характеризует наличие воспалительного процесса и интенсивность и распространённость (в баллах – от 0 до 3, в % - от 0 до 100%);
- пародонтальный индекс (ПИ) Рассела (Russel, 1956), характеризующий не только степень воспаления десны, но и степень деструкции костной ткани (в баллах от 0 до 8);

- индекс ВОЗ – CPITN – (Community Periodontal Index of Treatment Needs) индекс нуждаемости в лечении (коды от 0 до 4, глубина карманов более 6 мм);

- вакуумная проба Кулаженко – (аппарат кулаженко – АЛП-2) – определение стойкости капилляров десны (принцип учёта времени, в течение которого образовалась гематома: фронтальный отдел 50-60 секунд; в других отделах - от 1 до 3 минут).

Полученные клинико-диагностические данные вносили в карту пародонтологического обследования.

Из 257 лиц, принявших участие в исследовании, 45 условно здоровых женщин составили группу сравнения. Они характеризовались нормальной минеральной плотностью кости (МПК) и отсутствием пародонтита.

Остальные 212 пациентов страдали ХГП II степени на фоне как нормальной, так и сниженной МПК скелета. Они составили основную группу.

Сравнение основных характеристик здоровых женщин и пациентов, страдающих ХГП II степени, не выявило статистических различий по показателям возраста и длительности постменопаузы (табл. 2.1). В то же время, для женщин из группы сравнения были характерны более высокие показатели роста ($p=0,009$), веса ($p<0,001$) и ИМТ ($p<0,001$).

Таблица 2.1 - Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) основных характеристик женщин, отобранных в исследование

Показатели	Здоровые женщины (n=45)	Женщины с ХГП II степени (n=212)	P
Возраст, лет	60,0 (54,0-64,0)	60,0 (55,0-65,0)	0,702
Рост, см	165,0 (162,0-168,0)	162,5 (158,0-167,0)	0,009
Вес, кг	90,0 (75,0-98,0)	72,0 (65,0-85,0)	<0,001
ИМТ	32,0 (28,4-34,6)	28,3 (24,3-32,3)	<0,001

Длительность постменопаузы, лет	10,0 (3,0-17,0)	11,0 (6,0-18,0)	0,337
------------------------------------	--------------------	--------------------	-------

По результатам остеоденситометрии значения Т-критерия до -1,0 стандартных отклонений от пика костной массы имели 118 женщин (45 здоровых женщин и 73 женщины с пародонтитом). 71 женщина с пародонтитом характеризовалась значениями Т критерия ниже -1,0 до -2,5 стандартных отклонений (остеопения). У 68 пациентов с пародонтитом Т-критерий определялся на уровне -2,5 стандартных отклонений и ниже (остеопороз).

В итоге, исходя из полученных результатов, были сформированы 4 группы: группа сравнения (n=45), группа основная I (наличие ХГП II степени при нормальном состоянии плотности костей, n=73), группа основная II (наличие ХГП II степени и остеопении, n=71), группа основная III (наличие ХГП II степени и остеопороза, n=68).

Множественное сравнение показателей основных характеристик в четырех указанных группах женщин в постменопаузе (табл. 2.2) не выявило достоверных различий между группами по возрасту, росту и длительности постменопаузы ($p > 0,05$).

Таблица 2.2 - Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) основных характеристик женщин с пародонтитом перед терапией в зависимости от плотности костной ткани

Показатели	Здоровые женщины (n=45)	Женщины с ХГП II степени и нормальными результатами остеоденситометрии (n=73)	Женщины с ХГП II степени и остеопенией (n=71)	Женщины с ХГП II степени и ОП (n=68)
Возраст, Лет	60,0 (54,0-64,0)	61,0 (57,0-66,0)	59,0 (55,0-63,0)	60,5 (55,8-65,0)
Рост,	165,0	163,0	163,0	162,0

см	(162,0-168,0)	(158,0-165,0)	(158,5-168,0)	(157,0-165,3)
Длительность постменопауз ы, Лет	10,0 (5,0-17,0)	12,0 (6,0-20,0)	9,0 (5,0-15,0)	13,0 (7,0-18,0)

В то же время группы женщин характеризовались достоверными различиями по показателям веса (рис. 2.1). Группа сравнения и основная группа I отличались от основных групп II и III более высокими значениями массы тела ($p < 0,01$). Значения медианы и интерквартильного размаха указанного показателя у здоровых обследованных составили 90,0 (75,0-98,0) кг, у лиц с ХГП II степени и нормальной МПК – 85,0 (73,0-91,0) кг, с остеопенией – 71,0 (64,0-80,0) кг, с ОП – 69,5 (58,0-75,0) кг.

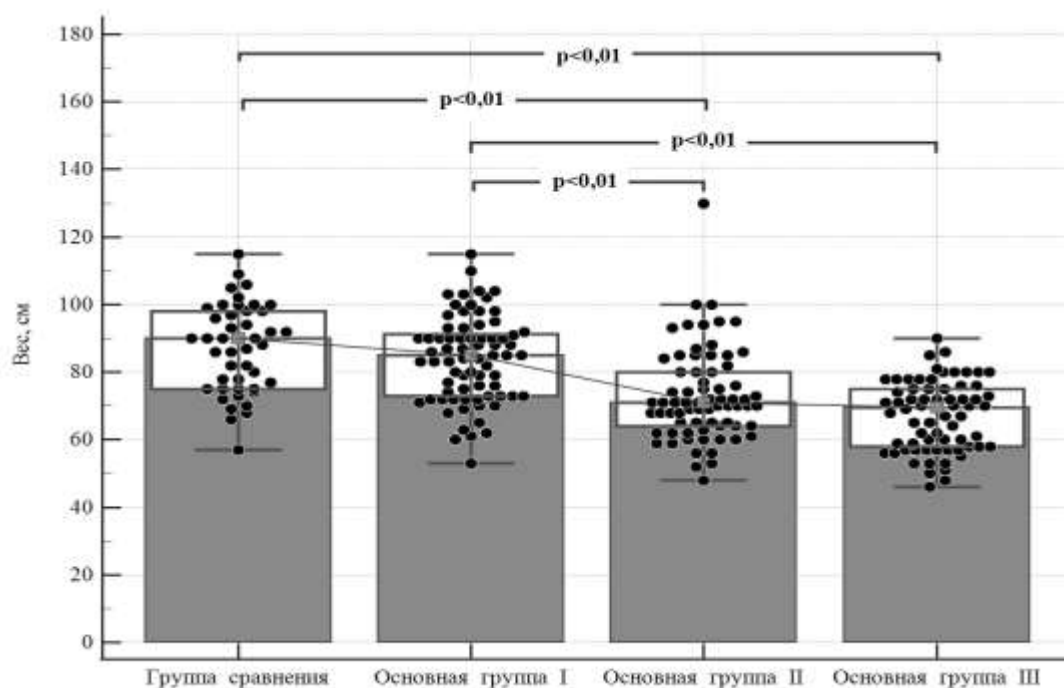


Рисунок 2.1 - Показатели веса (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в зависимости от плотности костной ткани.

Примечание: группа сравнения – здоровые женщины (n=45); основная группа I – женщины с ХГП II степени и нормальными результатами остеоденситометрии (n=73); основная группа II – женщины с ХГП II степени и остеопенией (n=71); основная группа III – женщины с ХГП II степени и ОП (n=68).

Аналогичным образом женщины с ХГП II степени, имеющие либо остеопению (основная группа II), либо остеопороз (основная группа III) характеризовались достоверно более низкими показателями ИМТ, чем лица группы сравнения или основной группы I ($p < 0,01$). Значения указанного индекса у здоровых женщин составили 32,0 (28,4-34,6), у лиц с ХГП II степени и нормальной МПК – 32,4 (28,4-35,2), с остеопенией – 26,9 (24,6-30,0) и у женщин с ОП – 25,4 (22,2-28,8) (рис. 2.2).

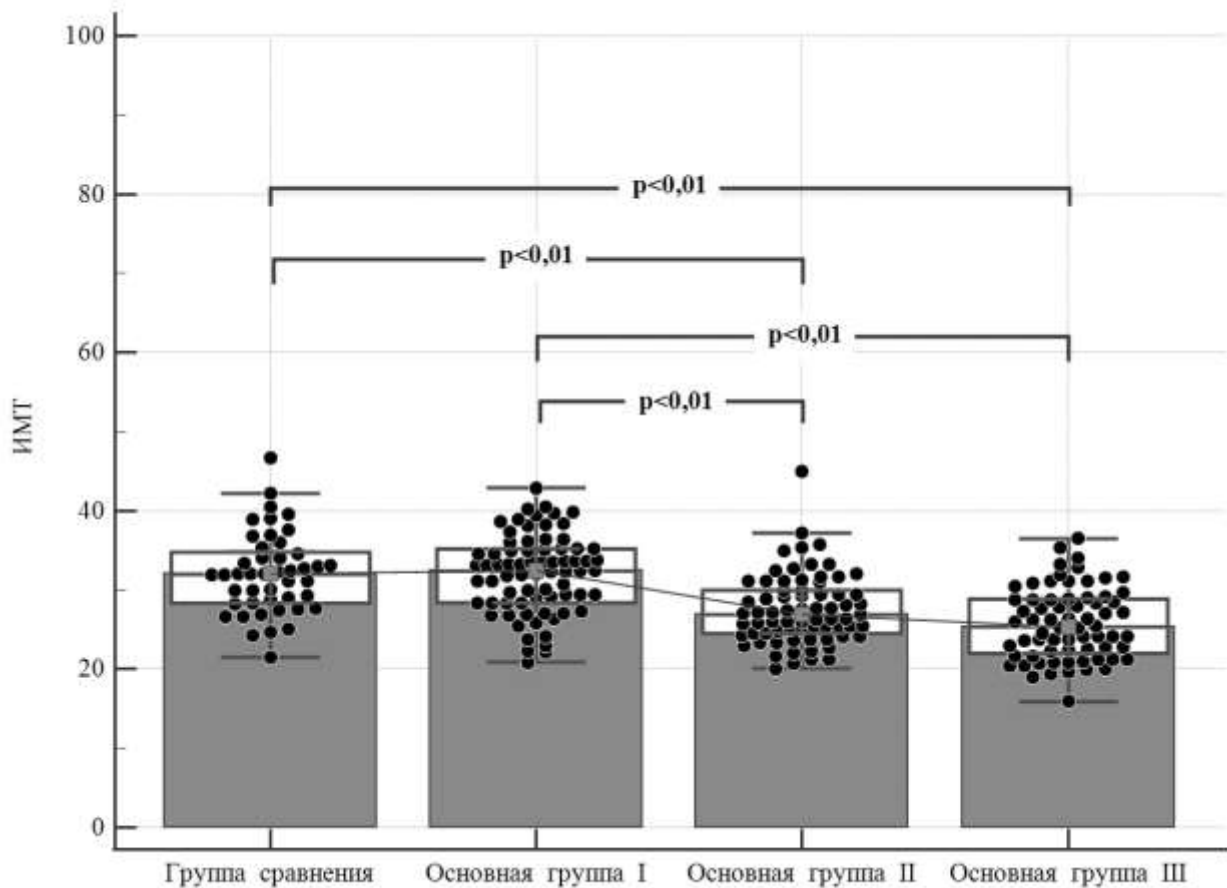


Рисунок 2.2 - Значения ИМТ (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в зависимости от плотности костной ткани.

Примечание: группа сравнения – здоровые женщины (n=45); основная группа I – женщины с ХГП II степени и нормальными результатами остеоденситометрии (n=73); основная группа II – женщины с ХГП II степени и остеопенией (n=71); основная группа III – женщины с ХГП II степени и ОП (n=68).

Все женщины четырех описанных групп прошли клиническое и лабораторное обследование. Статистическое сравнение полученных результатов позволило определить особенности клинических проявлений, биохимических параметров, цитокинового статуса у женщин с пародонтитом при различных характеристиках скелета. На основании выводов, сделанных на I этапе исследования, был разработан дифференцированный подход ведения больных с хроническим генерализованным пародонтитом.

Целью II этапа исследования было провести оценку эффективности предложенных схем терапии хронического генерализованного пародонтита, в том числе в зависимости показателей остеоденситометрии. Для решения поставленной цели было выполнено открытое проспективное неконтролируемое исследование.

Все пациенты спустя 6 месяцев терапии были обследованы повторно. Исследование включало клиническое обследование и лабораторные анализы (табл. 2.3).

Таблица 2.3 - Количество женщин с ХГП II степени, которым выполнены лабораторные исследования в динамике наблюдения

Показатели	Сроки исследования	
	до лечения	через 6 месяцев
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатамино- трансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), глюкоза натощак, холестерин общий, креатинин, мочевина, кальций (Ca), магний (Mg), железо (Fe), калий (K), фосфор (P), цинк (Zn), медь (Cu)	212	0
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	212	191
Интерлейкины -1 β (ИЛ-1 β)*, -6 (ИЛ-6)*, -8 (ИЛ-8), -4 (ИЛ-4), фактор некроза опухоли - α (ФНО- α)*, остеопротегерин (OPG)*, лиганд активатора рецептора ядерного фактора κ B (RANKL)*,	212	191

Интерлейкины -10 (ИЛ-10), -17А (ИЛ-17А), интерферон-гамма (ИФН-γ)	212	0
25(ОН)D, паратгормон интактный, остеокальцин (ОС), карбокси-терминальный телопептид коллагена I типа – β-CrossLaps (СТХ-1)	212	191
Примечание: * - исследовалось также содержание маркера в ротовой жидкости.		

2.2. Клинико-anamнестическое исследование женщин

Вопрос о возможном участии женщин в исследовании решался на основании анализа жалоб, данных анамнеза, объективного осмотра, в том числе в кабинете стоматолога, и, в случае необходимости, дополнительных методов исследования. Женщинам, которые соответствовали критериям включения и исключения в исследование, предлагали пройти процедуру денситометрического исследования костной ткани, а также лабораторное обследование.

2.3. Инструментальные и лабораторные методы исследования

Остеоденситометрию костной ткани женщинам выполняли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA). Измерения осуществляли с помощью денситометра «Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer» (HOLOGIC Inc., США) на уровне поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов левой и правой бедренных костей, включая зоны шейки левого и правого бедра.

Результаты остеоденситометрии представлялись в виде показателей МПК и Т-критерия. Согласно рекомендациям ВОЗ и основываясь на значениях Т-

критерия по результатам денситометрического исследования костной ткани методом DEXA, устанавливали диагноз остеопении или остеопороза. Для оценки интенсивности остеопоротических изменений у конкретного субъекта основополагающим является T-критерий, который представляет собой количество стандартных отклонений выше и ниже среднего показателя пика костной массы молодых женщин в возрасте 30-35 лет. С потерей костной массы наблюдается снижение данного показателя.

При трактовке результатов денситометрии нормальными считали показатели T-критерия в пределах до -1,0 стандартных отклонений от пиковой костной массы. Более низкие значения T-критерия соответствовали остеопении (ниже -1,0 до -2,5 стандартных отклонений) и ОП (-2,5 стандартных отклонений и ниже).

Биологическим материалом для лабораторных исследований являлась сыворотка крови и ротовая жидкость. Периферическую кровь в количестве до 20 мл отбирали с 8.00 до 10.00 часов натощак с помощью вакуумных систем производства «HEBEI XINLE SCI AND TECH CO., LTD» (Китай) с активатором свертывания. Забор ротовой жидкости проводили также утром с 8.00 до 10.00. Перед сбором слюны пациент полоскал ротовую полость 100 мл дистиллированной воды. После этого в течение последующих 10-15 минут обследуемый собирал ротовую жидкость в чистую сухую пробирку в количестве около 3 мл.

Биохимические показатели сыворотки крови (табл. 2.4) определяли с использованием автоматического биохимического анализатора «ChemWell-2910» (Awareness Technology Inc., США) и наборов реагентов «Вектор-Бест» (Россия), «Global Scientific» (США).

Таблица 2.4 - Перечень исследованных биохимических показателей и характеристики наборов реагентов производства «Вектор-Бест» (Россия) и «Global Scientific» (США)

Производители	Показатели	Чувствительность / линейность
«Вектор-Бест» (РФ)	Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	2,0 / 0-600,0 Ед/л
	Аспартатаминотрансфераза (АСТ)	2,0 / 0-800,0 Ед/л
	Глюкоза натощак	0,06 / 0,5-55,5 ммоль/л
	Креатинин	25,0 / 25-1300 мкмоль/л
	Мочевина	0,5 / 0-50 ммоль/л
	Калий (К)	1,0 / 0-10,0 ммоль/л
	Кальций (Са)	0,3 / 0,5-6,0 ммоль/л
	Фосфор (Р)	0,1 / 0,5-7,0 ммоль/л
«Global Scientific» (США)	Щелочная фосфатаза (ЩФ)	1,0 / 0,0-1000,0 Ед/л
	Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП)	1,0 / 0,0-800,0 Ед/л
	Холестерин общий	0,1 / 0,0-18,3 ммоль/л
	Магний (Mg)	0,02 / 0,0-2,0 ммоль/л
	Железо (Fe)	1,0 / 0,0-89,3 мкмоль/л
	Цинк (Zn)	1,0 / 0-61,2 мкмоль/л
	Медь (Cu)	1,0 / 0,0-78,65 мкмоль/л

Определение цитокинов в сыворотке крови и в ротовой жидкости осуществляли с использованием иммуноферментных тест систем производства «Вектор-Бест» (РФ, Новосибирская обл., п. Кольцово), «eBiosciences» (San Diego, CA, США), «Biomedica Medizinprodukte» (GmbH & Co KG, Австрия) в соответствии с инструкциями к наборам. Характеристика наборов представлена в таблице 2.5. Результаты анализов учитывали на анализаторе иммуноферментном «LabLine-022» (LABLINE Diagnostics, Австрия).

Таблица 2.5 - Перечень исследованных цитокинов и характеристики наборов реагентов

Производители	Показатели	Чувствительность / диапазон измерений
«Вектор-Бест»	Интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β)	1,0 / 0-250,0 пг/мл
	Интерлейкин-6 (ИЛ-6)	0,5 / 0-300,0 пг/мл
	Интерлейкин-8 (ИЛ-8)	2,0 / 0-250,0 пг/мл
	Интерлейкин-4 (ИЛ-4)	0,4 / 0-100,0 пг/мл
	Интерлейкин-10 (ИЛ-10)	1,0 / 0-500,0 пг/мл
	Фактор некроза опухоли - α (ФНО- α)	1,0 / 0-250,0 пг/мл
	Интерферон-гамма (ИФН- γ)	1,0 / 0-1000,0 пг/мл
«eBiosciences»	Интерлейкин-17А (ИЛ-17А)	0,5 / 1,6-100,0 пг/мл
«Biomedica Medizinprodukte»	Остеопротегерин (OPG)	1,4 / 0-400,0 пг/мл
	Лиганд активатора рецептора ядерного фактора κ B (RANKL)	0,2 / 0-40,0 пг/мл

Кроме цитокинов и биохимических параметров также определяли в сыворотке крови женщин концентрации β -Crosslaps, остеокальцина, 25(OH)D и паратгормона. Для этого использовали иммуноферментные тест-системы производства «DRG Instruments GmbH» (Германия), «Wuhan Fine Biotech Co., Ltd.» (Китай) и «DIAsource ImmunoAssays S.A.» (Бельгия). Характеристика использованных наборов реагентов представлена в таблице 2.6.

Таблица 2.6 - Характеристики иммуноферментных тест-систем, использованных при выполнении исследований маркеров костного метаболизма

Производитель	Показатели	Чувствительность / диапазон измерений
«DRG Instruments GmbH», Германия	Прогормональная форма витамина D (25(OH)D)	3,22 / 3,22-120,0 нг/мл
«Wuhan Fine Biotech Co., Ltd.», Китай	Карбокси-терминальный телопептид коллагена I типа (β -CrossLaps)	0,075 / 0,075-8,000 нг/мл

DIAsource ImmunoAssays S.A.», Бельгия	Паратгормон интактный	2,0 / 2,0-1400,0 пг/мл
	Остеокальцин (ОС)	0,08 / 0,08-75,0 нг/мл

2.4. Стандартные методы лечения

Женщинам основной группы (n=212) назначали стандартную терапию патологии пародонта, которая включала в себя общность и комплексность подходов лечения и основывалась на протоколах оказания стоматологической помощи при данной патологии. Приказ Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики по профилю Стоматология 31.10.2019 № 1934 «Унифицированный клинический протокол стоматологической терапевтической помощи».

Схема лечения предусматривала выполнение следующих задач:

- 1) купирование воспалительного процесса в пародонте;
- 2) предупреждение дальнейшего развития патологического процесса;
- 3) сохранение и восстановление функции зубочелюстной системы;
- 4) предупреждение развития общих и местных осложнений;
- 5) предупреждение негативного влияния на общее здоровье и качество жизни пациентов.

Лечение представляет собой совокупность этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии. Пародонтит необратим. Болезнь не претерпевает обратного развития, а лишь может быть стабилизирована благодаря значительным усилиям врачей-стоматологов всех профилей, применения комплекса лечебных мероприятий и средств. Выбор средств и методов для лечения хронического пародонтита определяется степенью тяжести и особенностями клинического течения заболевания. В комплексной терапии пародонтита применяют терапевтическое

(немедикаментозное и медикаментозное), хирургическое, ортодонтическое и ортопедическое лечение, направленное на ликвидацию воспаления в тканях пародонта, устранение пародонтального кармана, стимуляцию репаративного остеогенеза, восстановление функции зубочелюстной системы.

Терапевтическое лечение пародонтита основано на применении нехирургических методов и является базовым или начальным этапом комплексного лечения заболеваний пародонта и направлено в первую очередь на устранение одного из этиологических факторов болезни - бактериальной биопленки и факторов, обеспечивающих ее аккумуляцию на зубе, и включает:

- 1) проведение профессиональной гигиены рта;
- 2) обучение и контроль индивидуальной гигиене рта;
- 3) удаление над- и поддесневых зубных отложений (рис. 2.3).



Рисунок 2.3 - Снятие над-и поддесневых зубных отложений.

4) коррекция и устранение факторов, способствующих поддержанию воспалительных процессов в пародонте, таких как: нависающие края пломб, кариозные полости, клиновидные дефекты.

5) устранение преждевременных контактов - функциональное избирательное пришлифовывание. (рис. .2.4, рис.2.5)



Рисунок 2.4 - До избирательного пришлифовывания зубов.



Рисунок 2.5 - После избирательного пришлифовывания зубов.

б) назначение и/или проведение противомикробной и противовоспалительной терапии.

Ортодонтическое лечение (по показаниям) - направлено на устранение зубочелюстных аномалий и вторичных деформаций зубных рядов, стабилизацию патологических процессов в пародонте.

У женщин с ХГП. II степени:

- 1) Устранение местных раздражителей.
- 2) Обезболивание.
- 3) Устранение травматической окклюзии.
- 4) Медикаментозное лечение (направлено на устранение симптоматического гингивита и уменьшение глубины пародонтальных карманов).

5) Хирургическое лечение (в зависимости от глубины кармана 3-4 мм - кюретаж, гингивотомия, при многочисленных карманах - лоскутные операции, направленная остеорегенерация т.д.). Хирургическое лечение направлено на

ликвидацию очагов воспаления, которые не удалось устранить на этапах терапевтического лечения. Проведение плановых хирургических вмешательств недопустимо без предварительной подготовки в рамках базовой терапии и тщательной оценки полученных результатов.

6) Ортопедическое лечение (избирательное шлифовывание, временное шинирование, постоянное шинирование и рациональное протезирование). Ортопедическое лечение направлено на восстановление функции зубочелюстной системы, восстановление целостности зубных рядов, стабилизацию патологических процессов в пародонте, создание условий для функционирования зубочелюстной системы в компенсированном состоянии и включает в себя изготовление съемных и/или несъемных шинирующих ортопедических конструкций. Положительным результатом лечения средних и тяжелых стадий пародонтита можно считать восстановление зубочелюстной системы до субкомпенсированного состояния и стабилизацию патологического процесса. Без ортопедического вмешательства (постоянного шинирования) это невозможно. Динамическое наблюдение проводят через 1, 2, 6 недель для контроля гигиены полости рта и определения пародонтологического статуса, затем каждые 6 месяцев.

7) Физиотерапевтические методы лечения (в зависимости от вида симптоматического гингивита и характера течения).

8) Общее лечение (более выраженное при остроконечной течения).

2.5. Предложенные методы лечения

Наряду с вышеописанными лечебными мероприятиями, женщинам в зависимости от результатов определения сывороточного уровня витамина D и выполнения остеоденситометрии дифференцированно рекомендовали препараты витамина D, кальция и ибандроновой кислоты (табл. 2.7).

Таблица 2.7 - Схемы терапии женщин постменопаузального возраста, имеющих ХГП II степени, в зависимости от плотности костной ткани

Группа женщин	Схема терапии
<p>Основная группа I (ХГП II степени на фоне нормальных результатов остеоденситометрии, n=73/71*):</p> <p>1) группа Ia (n=36/36*)</p> <p>2) группа Ib (n=37/35*)</p>	<p>1) стандартная терапия ХГП II степени;</p> <p>2) стандартная терапия ХГП II степени и препарат витамина D по схеме в зависимости от его исходного уровня, препарат кальция.</p>
<p>Основная группа II (ХГП II степени на фоне остеопении n=71/63*)</p>	<p>Стандартная терапия ХГП II степени, препарат витамина D по схеме в зависимости от исходного уровня, препарат кальция</p>
<p>Основная группа III (ХГП II степени на фоне остеопороза, n=68/57*)</p>	<p>Стандартная терапия ХГП II степени, препарат витамина D по схеме в зависимости от исходного уровня, препарат кальция, препарат ибандроновой кислоты</p>
<p>Примечание: * – в числителе и знаменателе количество обследованных лиц соответственно до начала терапии и через 6 месяцев спустя.</p>	

Коррекцию насыщенности организма женщин витамином D осуществляли с помощью назначения в течение 4-х или 8-ми недель насыщающей дозы витамина. При дефиците витамина D (исходный уровень 25(ОН)D ниже 20 нг/мл) насыщающей суммарной дозой холекальциферола является 400000 МЕ, а при недостаточности витамина D (исходный уровень 25(ОН)D в пределах 20-29 нг/мл) – 200000 МЕ. С целью насыщения нами были выбраны следующие схемы терапии. При дефиците витамина D женщинам рекомендовали ежедневный прием холекальциферола по 14 капель (по 7000

МЕ/сутки) в течение 8 недель. Если исходно у пациентов определялась недостаточность витамина D, то длительность ежедневного приема холекальциферола по 14 капель (по 7000 МЕ/сутки) сокращалась до 4 недель. В дальнейшем рекомендовали переходить на поддерживающие дозы. Для этого использовали «Кальций-Д3 Никомед Форте» по 1 таблетке (500 мг кальция, 400 МЕ холекальциферола) два раза в сутки.

Женщинам, имеющим ХГП II степени в сочетании с остеопорозом, кроме всего прочего, назначали препарат ибандроновой кислоты «Бонвива» по 1 таблетке (150,0 мг ибандроната) 1 раз в месяц.

2.6. Статистические методы исследования

При выполнении статистической обработки полученных результатов использовали электронные таблицы «Microsoft Excel», а также пакеты статистических программ «MedStat» и MedCalc® Statistical Software version 20 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021).. Начальная стадия выполнения исследования включала составление подробного плана сбора данных, определялся дизайн эксперимента. Расчет объема выборки показал, что число включенных в исследование женщин достаточно для реализации поставленных задач.

На этапе математической обработки количественных признаков осуществляли оценку вариационных рядов на нормальность распределения результатов. При этом использовался критерий χ^2 , а при выборке небольшого объема (менее 50) – тест Шапирко-Уилка.

Для большинства исследуемых параметров характер распределения был отличным от нормального. Поэтому описательную статистику осуществляли с применением непараметрических методов.

Описательная статистика включала определение медианы (Me), 25% и 75% квартилей (Q1- Q3). Для сравнения двух независимых выборок использовали U-тест Манна-Уитни, а для выявления статистически значимых изменений показателей в динамике лечения – Т-критерий Вилкоксона. Для множественных сравнений трех и более независимых выборок использовали ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, а затем для парных сравнений – критерий Данна. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$.

РАЗДЕЛ 3

КЛИНИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПАРОДОНТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСТЕОПОРТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ

3.1. Клиническое состояние тканей пародонта у женщин с хроническим генерализованным пародонтитом в постменопаузе

Задачей данного раздела исследования явилось изучение основных клинических проявлений у женщин с хроническим генерализованным пародонтитом II степени период постменопаузы.

У всех обследованных 212 женщин с ХГП II степени, которые вошли в основную группу, преобладали жалобы на кровоточивость дёсен при чистке зубов и приёме твердой пищи, дискомфорт в дёснах, явления галитоза, а также подвижность зубного ряда.

При объективном исследовании пациентов были выявлены выраженные застойные явления в десне, признаки катарального гингивита, отмечалось снижение высоты десневых сосочков и закругление его вершины. Десневой край имел цианотичный оттенок и был отёчным. При пальпации отмечалась болезненность и кровоточивость. Наиболее выраженные изменения наблюдались во фронтальном отделе нижней челюсти.

Используя сравнительный статистический анализ, было установлено (рис. 3.1), что у обследованных пациентов с ХГП II степени был существенно увеличен суммарный гигиенический индекс Грина-Вермильона ($p < 0,0001$).

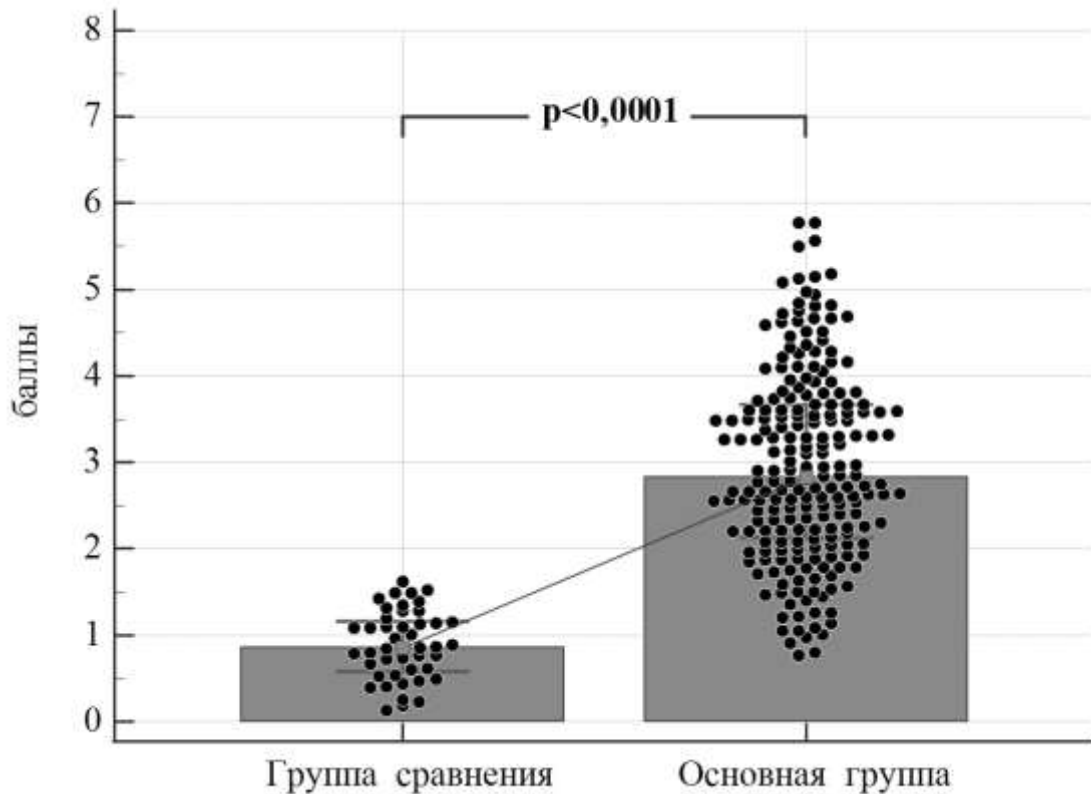


Рисунок 3.1 - Суммарный гигиенический индекс Грина Вермильона у женщин постменопаузального возраста с хроническим генерализованным пародонтитом II степени.

У женщин основной группы ($n=212$) вышеуказанный суммарный гигиенический индекс достигал значения 2,83 (2,13-3,67), тогда как в группе сравнения ($n=45$) он составил 0,85 (0,60-1,15). При этом у здоровых женщин отсутствовали налёт и признаки зубных отложений. Таким образом, у женщин постменопаузального возраста, наличие ХГП II степени обуславливает существенное (в 3,3 раза) увеличение показателя индекса Грина-Вермильона ($p<0,0001$).

Статистически значимо различались и показатели наличия и интенсивности воспалительного процесса по индексу РМА (рис. 3.2).

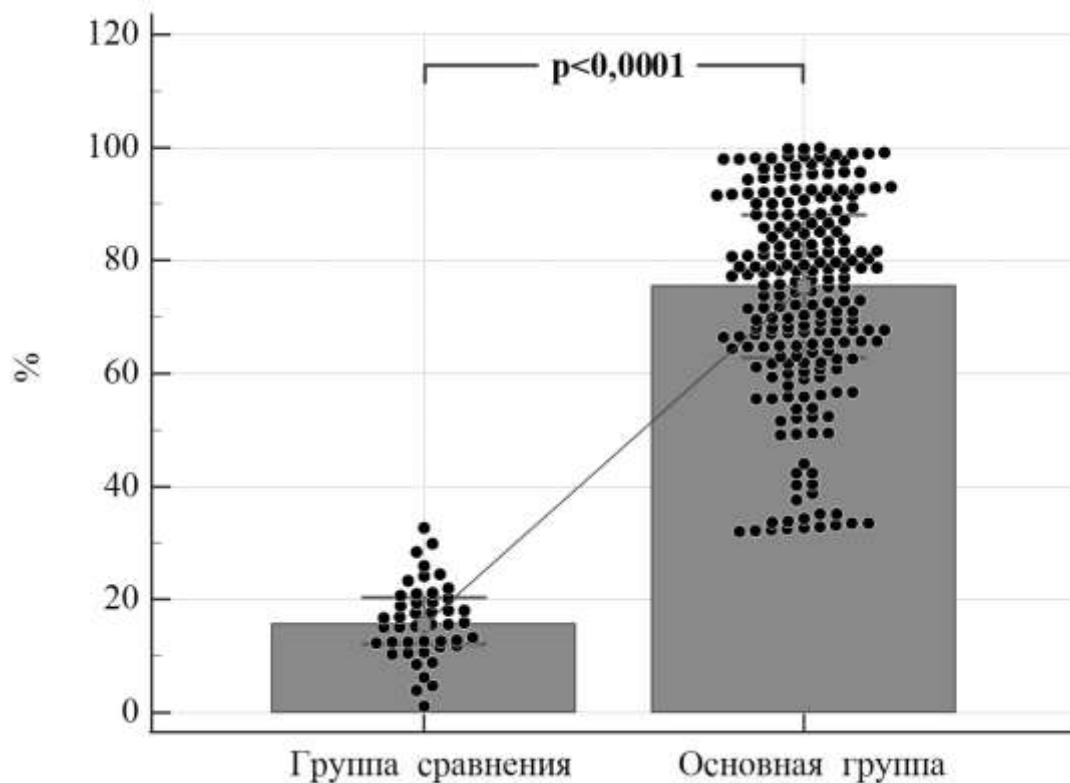


Рисунок 3.2 - Показатель индекса РМА у женщин постменопаузального возраста с хроническим генерализованным пародонтитом II степени.

Проводя сравнительную оценку индекса РМА в представленных группах, было установлено, что в основной группе у женщин с ХГП II степени в период постменопаузы воспалительный процесс значительно выражен, составив 75,5 (62,8-88,1). Индекс воспаления в основной группе в 4,84 раза превышал ($p < 0,0001$) аналогичный показатель, установленный в группе здоровых женщин 15,6 (12,3-20,2).

Выраженность дистрофически-воспалительного процесса в пародонте анализировали на основании показателей пародонтального комплекса. Значения индекса Рассела (рис. 3.3) у женщин основной группы составил 5,6 (4,6-6,8), что значительно и статистически ($p < 0,0001$) значимо превышало данный показатель в группе здоровых женщин 0,3 (0,1-0,4).

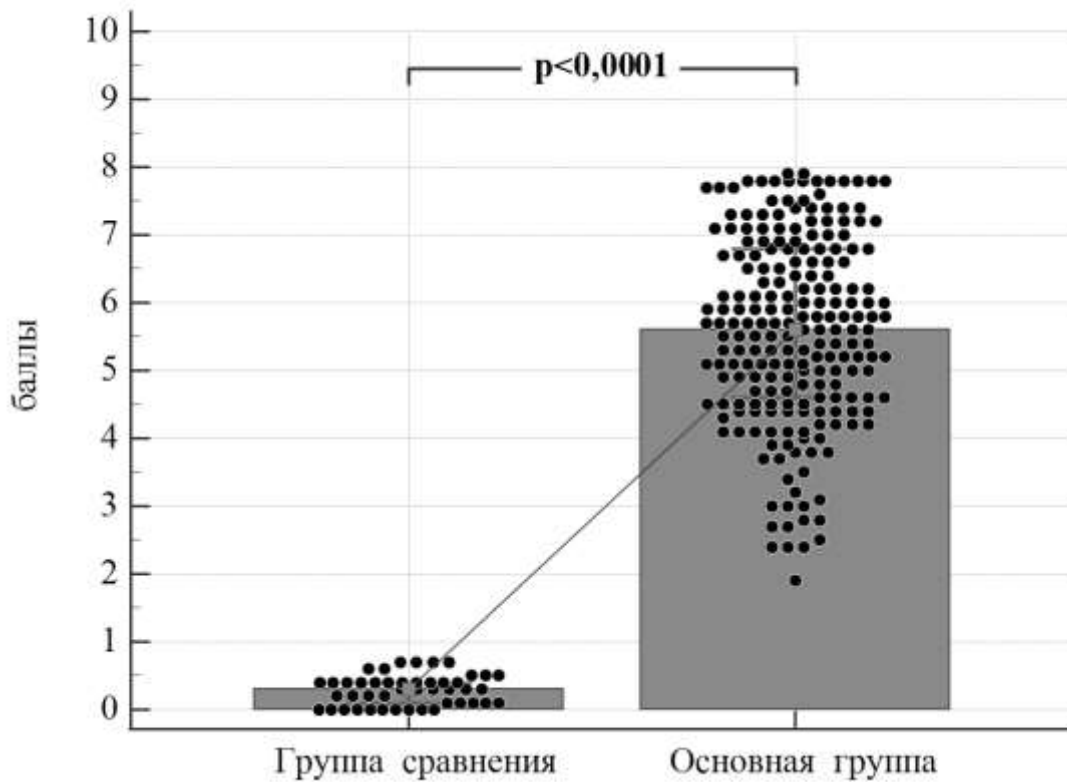


Рисунок 3.3 - Показатель пародонтального индекса Рассела у женщин постменопаузального возраста с хроническим генерализованным пародонтитом II степени.

Происходящие изменения являются отражением интенсивности поражений тканей пародонтального комплекса. Установленный выраженный воспалительный процесс в десне способствует образованию пародонтальных карманов и дальнейшей резорбции костной ткани.

Оценивая нуждаемость в лечении (рис. 3.4) установлено, что у женщин с ХГП II степени в период постменопаузы индекс CRITN, достигнув значения 3,50 (2,26-3,84), в 4,35 раза превышал ($p < 0,0001$) полученные показатели в группе сравнения – 0,52 (0,42-0,62). Это свидетельствует о необходимости проведения коррегирующего лечения с использованием бисфосфонатов как с целью восстановления структуры костной ткани, так и для купирования воспалительных процессов, происходящих в полости рта у женщин с ХГП II степени.

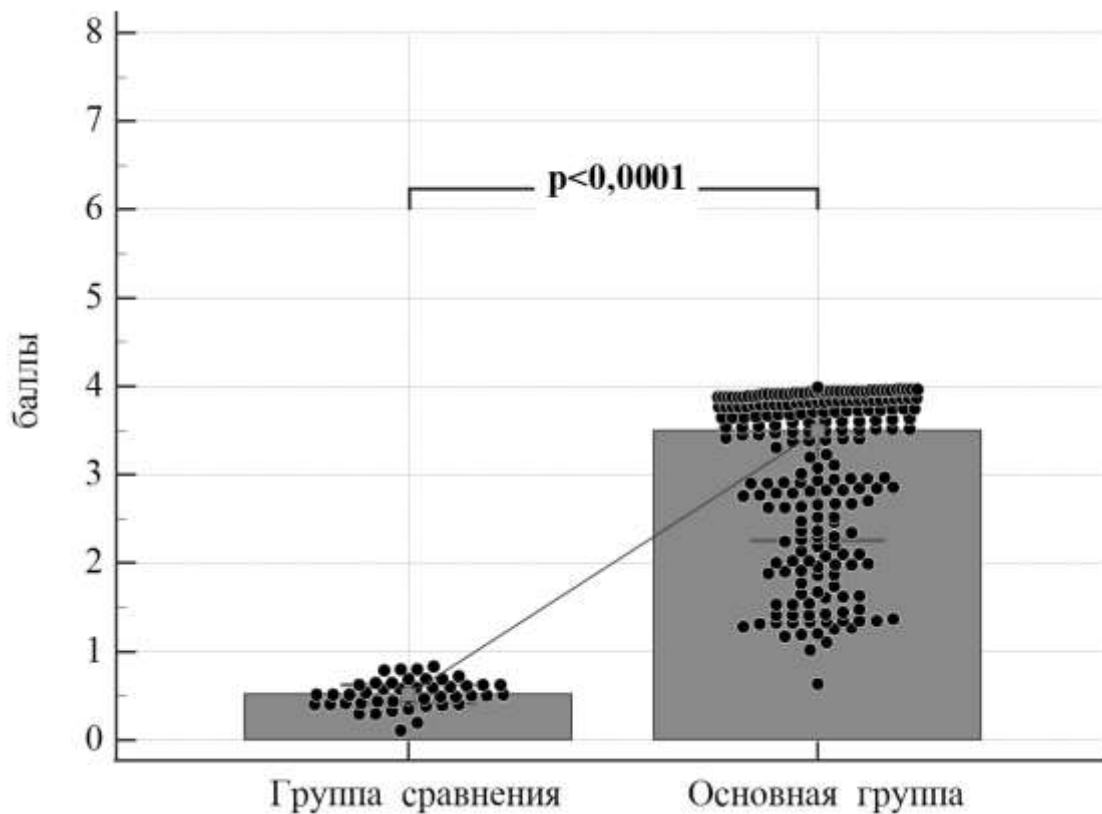


Рисунок 3.4 - Индекс CRITN у женщин постменопаузального возраста с хроническим генерализованным пародонтитом II степени.

При проведении пробы Кулаженко (рис. 3.5) установлено, что проницаемость капилляров дёсен по данным вакуумной пробы имеет статистически значимые отличия у женщин основной группе в сравнении с лицами контрольной группы. Наличие ХГС II степени у женщин ассоциировалось со снижением результатов пробы Кулаженко. Так, при проведении сравнительной оценки в исследуемых группах было установлено, что проницаемость капилляров существенно различается ($p < 0,0001$). У женщин основной группы показатели пробы Кулаженко были в 3,67 раза ниже, чем в группе здоровых женщин – 15,0 (12,0-18,0) против 55,0 (50,0-57,0) соответственно. Статистическая значимость различий между результатами в двух сравниваемых группах была обусловлена наличием у пациентов ХГС II степени не только гиперемии и отёчности десен, но и их кровоточивости.

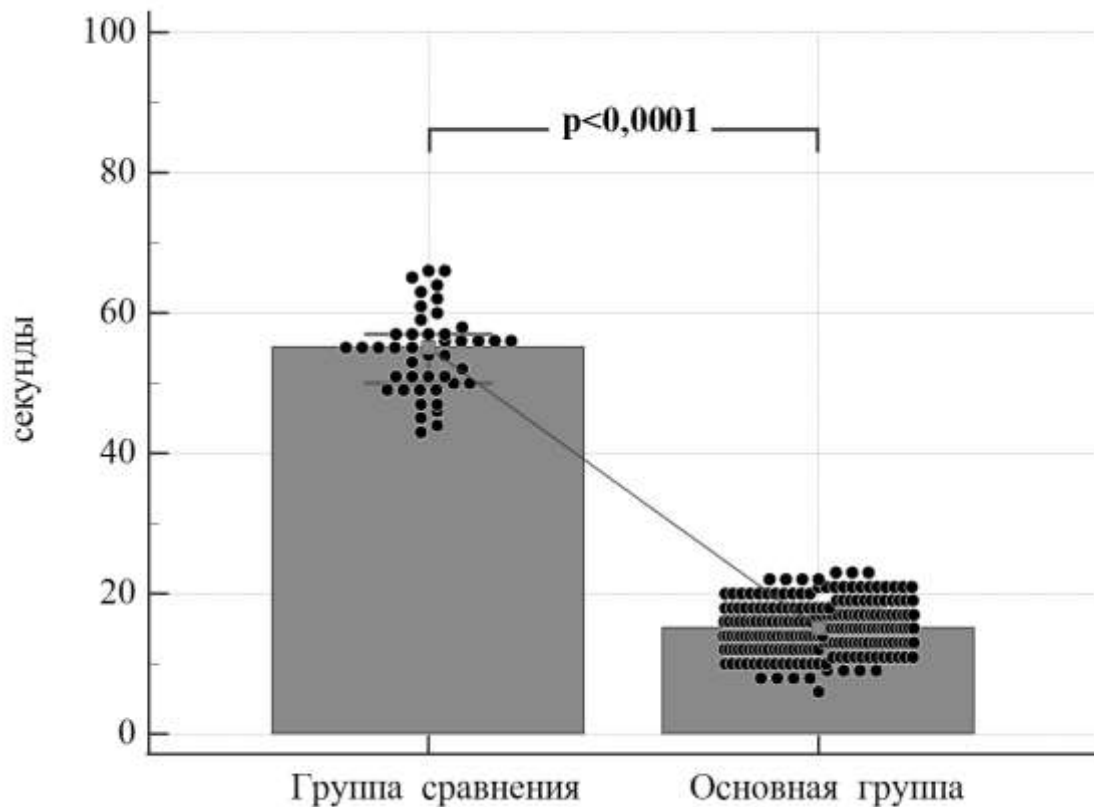


Рисунок 3.5 - Показатель пробы Кулаженко у женщин постменопаузального возраста с хроническим генерализованным пародонтитом II степени.

3.2. Клинические проявления и состояние тканей пародонта у женщин с хроническим генерализованным пародонтитом в постменопаузе в зависимости от остеопоротических изменений

Несмотря на значительное количество ранее выполненных исследований различными авторами, тем не менее, окончательно не решён вопрос о причинах и механизмах развития убыли альвеолярной кости и потери костной ткани осевого скелета. Полученные к настоящему времени результаты имеют определенную противоречивость. Это свидетельствует, с одной стороны, о сложном многофакторном патогенезе хронического генерализованного

пародонтита у пациентов постменопаузального возраста, а с другой – о необходимости дальнейших более глубоких исследований механизмов развития как хронического генерализованного пародонтита, так и остеопороза у женщин в возрасте старше 50 лет. Особый научный интерес представляет сочетанная патология хронического генерализованного пародонтита и постменопаузального остеопороза.

В связи с вышеизложенным, нами было проведено исследование клинических характеристик ХГП II степени у женщин постменопаузального возраста в зависимости от состояния костной ткани. Для этого женщины основной группы, имеющие ХГП II степени (n=212), нами были распределены в три подгруппы. Отдельно была выделена подгруппа лиц, имеющих ХГП II степени при нормальных результатах остеоденситометрии (n=73). Вторую и третью подгруппу составили стоматологические пациенты, у которых ХГП II степени сочетался соответственно с остеопенией (n=71) и остеопорозом (n=68).

У пациентов всех подгрупп оценивали стоматологический статус с позиции состояния тканей пародонта по основным индексам и пробам. Полученные результаты представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 - Основные индексы состояния пародонта (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе с ХГП- II в зависимости от плотности костной ткани

Индексы	Здоровые женщины (n=45)	Женщины с ХГП II степени и нормальными результатами остеоденситометрии (n=73)	Женщины с ХГП II степени и остеопенией(n=71)	Женщины с ХГП II степени и ОП (n=68)
Грина-Вермильона, баллы	0,85 (0,60-1,15)	2,77 * (2,12-3,72)	2,85 * (2,14-3,67)	2,83 * (2,13-3,67)
РМА Parma, %	15,6 (12,3-20,2)	74,4 * (64,1-82,9)	75,3 * (61,2-88,1)	76,5 * (62,8-90,1)

PI (Russel A., 1956), баллы	0,3 (0,1-0,4)	5,4 * (4,4-6,7)	5,6 * (4,9-6,6)	5,7 * (4,6-7,0)
СРITN, баллы	0,52 (0,42-0,62)	3,45 * (2,79-3,77)	3,49 * (2,00-3,84)	3,56 * (2,09-3,86)
Проба Кулаженко, сек	55,0 (50,0-57,0)	15,0 * (13,0-18,0)	15,0 * (12,0-19,0)	14,4 * (12,0-16,5)
Примечание: * - $p < 0,01$ по сравнению с группой здоровых женщин.				

Результаты обследования свидетельствуют о достаточно значительных изменениях стоматологического статуса при ХГП II степени во всех выделенных подгруппах женщин постменопаузального возраста.

По сравнению с группой здоровых женщин наибольшие значения индекса Грина-Вермильона при учёте компонентов зубного налёта были зафиксированы в группах женщин с ХГП II степени, имеющих либо остеопению, либо остеопороз ($p < 0,01$). У пациентов с ХГП II степени и нормальными результатами остеоденситометрии также были существенно (в 3,26 раза) увеличены показатели Грина-Вермильона – 2,77 (2,12-3,72) баллов против 0,85 (0,60-1,15) баллов в контрольной группе ($p < 0,01$).

Статистически значимые отклонения были и по интенсивности воспалительного процесса ($p < 0,01$). Так, наибольшего значения достигали показатели индекса РМА в группах женщин с ХГП II степени и ОП, остеопенией и у пациентов с нормальной плотностью кости (соответственно 76,5 (62,8-90,1) %, 75,3 (61,2-88,1) % и 74,4 (64,1-82,9) % против 15,6 (12,3-20,2) % в контроле; $p < 0,01$).

Наряду с наличием и распространённостью воспалительного процесса, деструктивные процессы в костной ткани были статистически достоверны во всех группах по сравнению со здоровыми женщинами ($p < 0,01$). У пациентов с ХГП II степени, имеющих остеопороз или остеопению, показатель PI достигал 5,7 (4,6-7,0) и 5,6 (4,9-6,6) баллов соответственно, что значительно отличало их от здоровых лиц (0,3 (0,1-0,4) балла).

Также следует обратить внимание на индекс CRITN. Его наибольшие значения достигали у стоматологических пациентов с остеопорозом и остеопенией (3,56 (2,09-3,86) и 3,49 (2,00-3,84) соответственно против 0,52 (0,42-0,62) у здоровых женщин; $p < 0,01$). У женщин с ХГП II степени и нормальными результатами остеоденситометрии количество баллов по индексу CRITN также было снижено ($p < 0,01$).

При изучении стойкости капилляров десны в фронтальном участке было установлено, что у женщин с ХГП II степени образование гематомы наступало достаточно продолжительный промежуток времени и составляло при остеопении 15,0 (12,0-19,0) секунд, при нормальных результатах остеоденситометрии 15,0 (13,0-18,0) секунд, а при остеопорозе 14,4 (12,0-16,5) секунд. Во всех случаях вышеуказанные показатели были значительно ниже ($p < 0,01$), чем у здоровых женщин (55,0 (50,0-57,0) секунд).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что первичными симптомами поражения скелета женщин могут являться заболевания тканей пародонтального комплекса. Поэтому первым специалистом, который может заподозрить и в дальнейшем диагностировать остеопоротические нарушения в раннем периоде, может стать именно стоматолог. Это позволит предотвратить более тяжёлую картину тех необратимых процессов, которые приведут к серьёзным изменениям в структуре костной ткани всего организма, а также возникновению остеопоротических переломов, ухудшающих качество жизни данной категории женщин, а в более тяжелых случаях и приводящих к летальному исходу.

Кроме того, представленные данные на наш взгляд подчёркивают роль проведенных пародонтологических индексов в ранней диагностике остеопороза, когда состояние полости рта как раз и является отражением здоровья костного скелета и открывает новые возможности для поддержания биохимических свойств костной ткани.

РАЗДЕЛ 4

**БИОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И УРОВНИ ОТДЕЛЬНЫХ
МАРКЕРОВ КОСТНОГО ОБМЕНА У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ
ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ В
ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ**

**4.1. Биохимические параметры у женщин с хроническим
генерализованным пародонтитом в постменопаузе в зависимости от
остеопоротических изменений**

С целью оценки основных биохимических показателей в сыворотке крови у женщин в постменопаузе с ХГП II степени на фоне различных показателей МПК было обследовано 212 женщин с ХГП II степени, которые составили основную группу исследования. Из них у 73 результаты остеоденситометрии были в нормальных пределах (основная группа I). У 71 женщины регистрировалась остеопения (основная группа II), а у 68 был выявлен ОП (основная группа III). 45 женщин постменопаузального возраста с нормальными характеристиками МПК и здоровым пародонтом составили группу сравнения. У всех женщин были исследованы показатели АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, глюкозы, общего холестерина, креатинина, мочевины, Ca, Mg, Fe, K, P, Zn и Cu.

Оценка общих характеристик показала, что женщины группы сравнения и женщины основных групп I, II и III существенно не отличались между собой по возрасту (соответственно $60,0 \pm 1,64$ лет, $61,0 \pm 1,18$ лет, $59,0 \pm 1,10$ лет и $60,5 \pm 1,31$ лет; $p > 0,05$) и продолжительности постменопаузального периода (соответственно $10,0 \pm 1,51$ лет, $12,0 \pm 1,29$ лет, $9,0 \pm 1,06$ лет и $13,0 \pm 1,08$ лет, $p > 0,05$).

На первом этапе анализа полученных данных была проведена оценка

результатов биохимических исследований у женщин основной группы (n=212) и группы сравнения (n=45). Установлено, что обследованные женщины в постменопаузе с ХГП II степени характеризовались достоверно (p=0,011) повышенной активностью ЩФ (рис. 4.1). Показатели медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1-Q3) указанного маркера среди обследованных с патологией пародонта составили 68,2 (59,6-77,7) Ед/л, в то время как в группе здоровых женщин активность его была равна 62,7 (53,8-72,3) Ед/л.

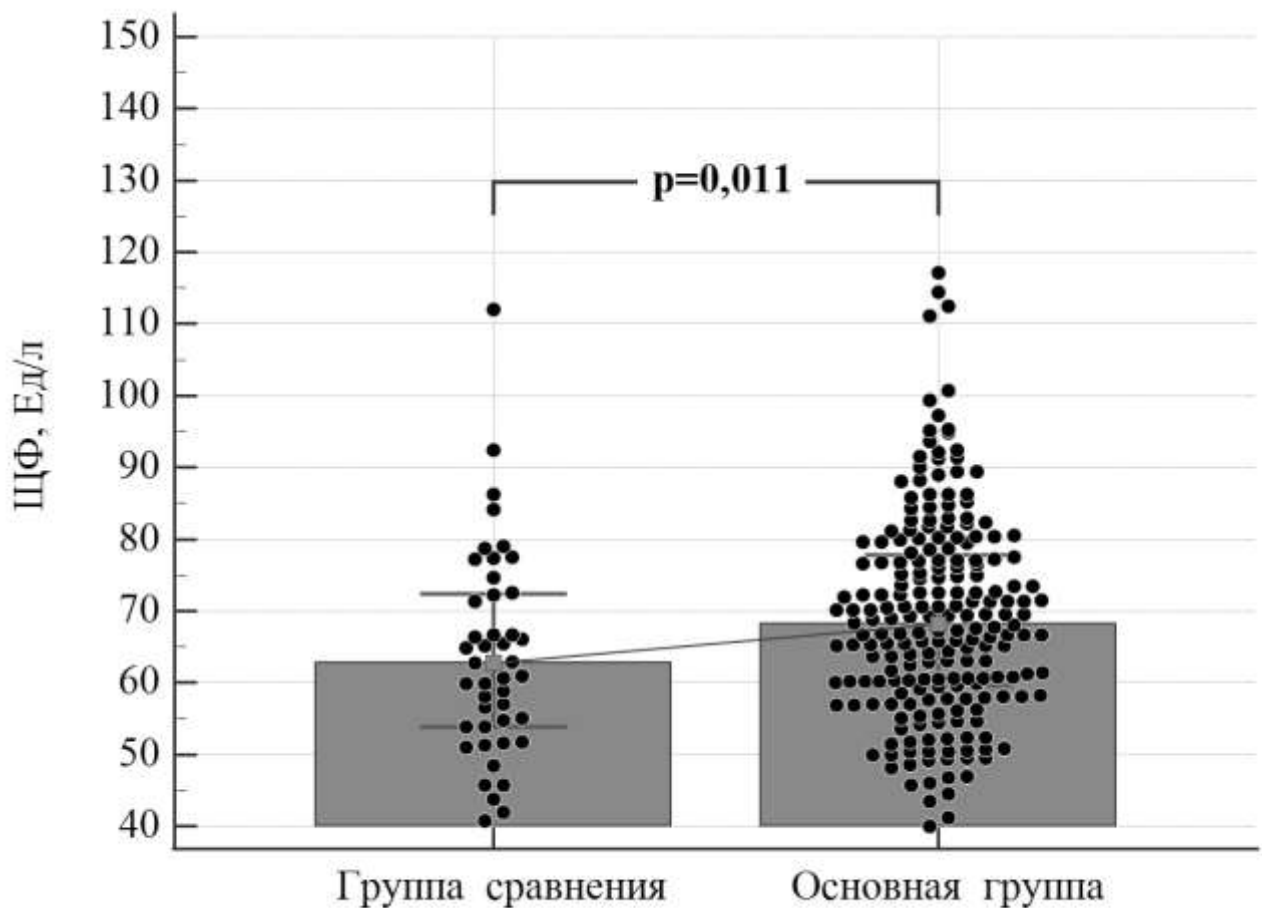


Рисунок 4.1 - Активность ЩФ в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени.

Примечание: группа сравнения – здоровые женщины (n=45); основная группа – женщины с ХГП II степени (n=212).

Кроме того, у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, мы зарегистрировали достоверное ($p < 0,05$) снижение сывороточной концентрации глюкозы натощак (рис. 4.2).

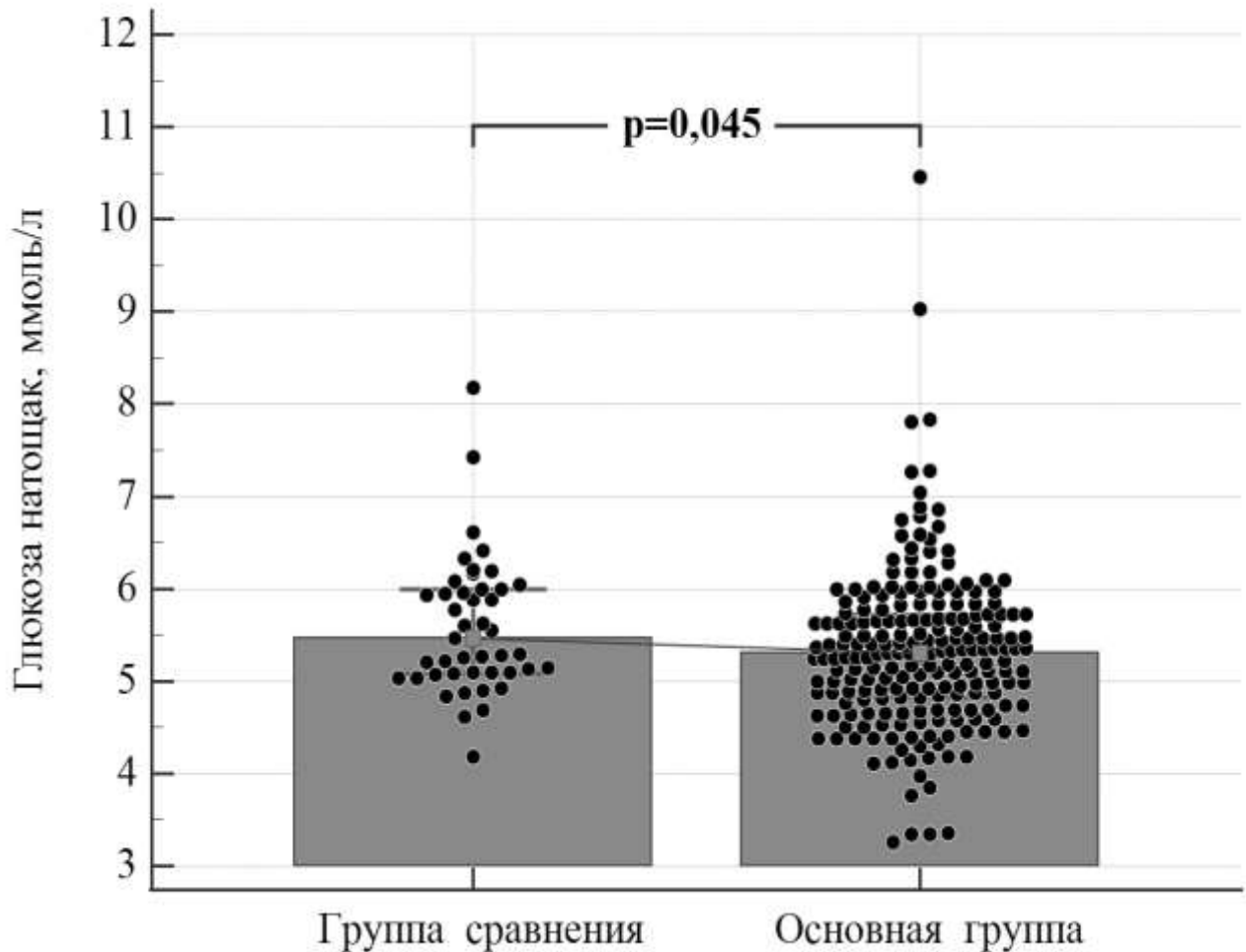


Рисунок 4.2 - Концентрация глюкозы натощак в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени.

Примечание: группа сравнения – здоровые женщины (n=45); основная группа – женщины с ХГП II степени (n=212).

Так, если у здоровых женщин уровень глюкозы составил 5,46 (5,09-5,99) ммоль/л, то аналогичный показателей в группе женщин патологией пародонта был равен 5,31 (4,83-5,72) ммоль/л ($p < 0,05$).

При исследовании содержания микроэлементов в сыворотке крови у женщин с ХГП II степени вне зависимости от состояния МПК также был обнаружен ряд

особенностей биохимического статуса. В частности, нами было зарегистрировано достоверное ($p < 0,01$) снижение уровня Mg (рис. 4.3). Так, значения медианы и первого-третьего квантилей концентрации Mg в группе здоровых женщин составили 0,81 (0,76-0,90) ммоль/л. Аналогичные показатели содержания данного микроэлемента у пациентов с ХГП II степени были существенно ниже ($p < 0,01$), составив 0,77 (0,68-0,84) ммоль/л.

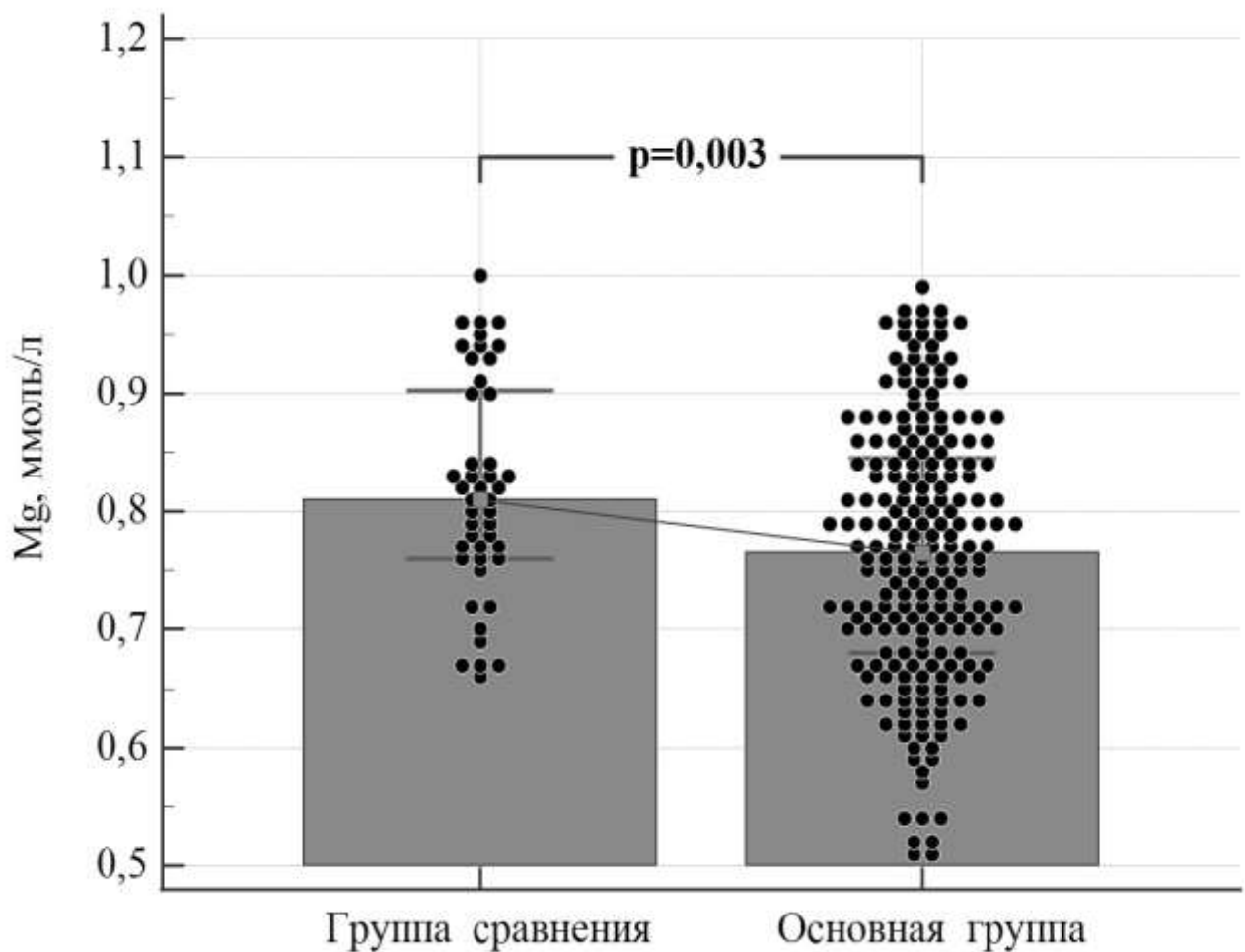


Рисунок 4.3 - Концентрация Mg в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени.

Примечание: группа сравнения – здоровые женщины (n=45); основная группа – женщины с ХГП II степени (n=212).

Аналогичным образом, для лиц с ХГП II степени было характерно

достоверное снижение концентрации в сыворотке крови Fe ($p < 0,01$). В основной группе значение вышеуказанного макроэлемента составило 13,4 (10,7-15,7) мкмоль/л. При этом показатель, зарегистрированный в группе здоровых женщин (группа сравнения), был значительно выше и равнялся 15,2 (12,9-17,2) мкмоль/л (рис. 4.4).

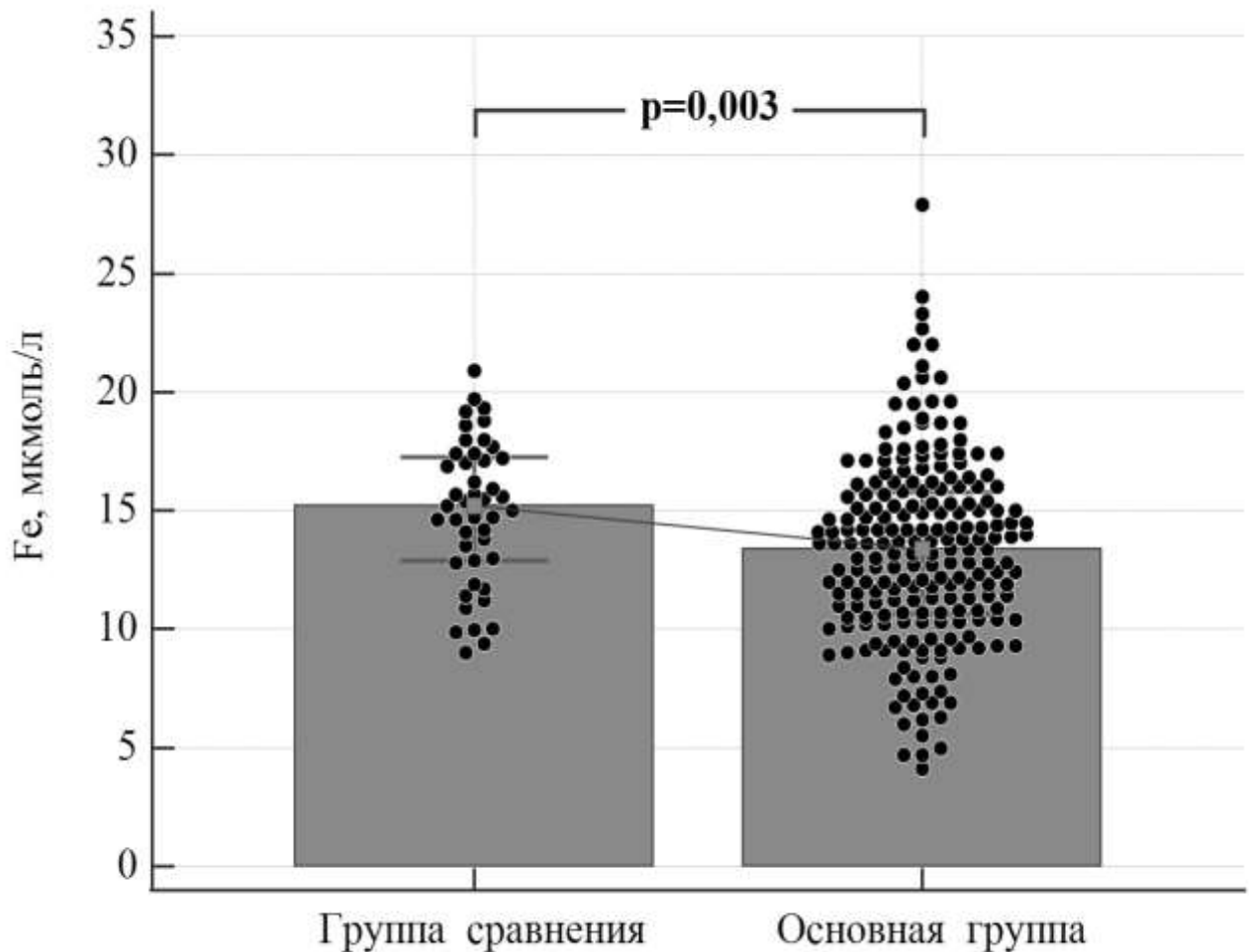


Рисунок 4.4 - Концентрация Fe в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени.

Примечание: группа сравнения – здоровые женщины (n=45); основная группа – женщины с ХГП II степени (n=212).

Результаты исследования других биохимических параметров сыворотки крови у обследованных лиц представлены в таблице 4.1. Полученные данные

свидетельствуют об отсутствии достоверных различий между двумя исследуемыми группами женщин по сывороточным показателям АЛТ, АСТ, ГГТП, общего холестерина, креатинина, мочевины, Са, К, Р, Zn и Cu ($p>0,05$).

Вместе с этим необходимо указать, что в группе обследованных лиц с ХГП II степени, были зарегистрированы тенденции ($p<0,1$) к повышению активности АЛТ и снижению уровня общего холестерина.

Таблица 4.1 - Основные биохимические показатели сыворотки крови (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени

Показатели	Здоровые женщины (n=45)	Женщины с ХГП II степени (n=212)	P
АЛТ, Ед/л	24,8 (18,2-29,1)	25,5 (21,6-31,6)	0,067
АСТ, Ед/л	25,3 (20,4-29,5)	25,4 (21,6-30,3)	0,308
ГГТП, Ед/мл	20,7 (15,1-27,9)	20,6 (16,0-25,9)	0,614
Холестерин, ммоль/л	5,98 (5,04-6,55)	5,72 (5,04-6,25)	0,062
Креатинин, мкмоль/л	76,8 (69,2-85,7)	76,5 (67,4-82,8)	0,693
Мочевина, ммоль/л	5,4 (4,4-7,0)	5,3 (4,5-6,3)	0,362
Са, ммоль/л	2,31 (2,25-2,40)	2,29 (2,17-2,39)	0,175
К, ммоль/л	4,52 (4,20-4,93)	4,41 (4,06-4,75)	0,141
Р, ммоль/л	1,14 (0,88-1,25)	1,13 (0,96-1,36)	0,215
Zn, мкмоль/л	13,4 (11,3-15,2)	13,5 (11,8-15,6)	0,334
Сu, мкмоль/л	16,5 (13,8-18,9)	16,5 (13,9-18,6)	0,800

На втором этапе выполнения работы был проведена оценка биохимических маркеров у женщин с ХГП II степени в зависимости от уровня МПК. Для этого все женщины основной группы (n=212) были распределены в 3 подгруппы – с нормальными показателями остеоденситометрии (основная группа I, n=73), с остеопенией (основная группа II, n=71) и остеопорозом (основная группа III, n=68).

Результаты статистической обработки данных показали, что наиболее

выраженные изменения наблюдались у женщин с ХГП II степени, имеющих остеопороз (рис. 4.5). В данной группе зарегистрировано достоверное повышение активности ЩФ как в сравнении с группой сравнения (72,4 (60,2-82,7) Ед/л против 62,7 (53,8-72,3) Ед/л; $p < 0,01$), так и с женщинами, страдающими ХГП-СТ и имеющими нормальные показатели МПК (72,4 (60,2-82,7) Ед/л против 65,1 (57,8-71,3) Ед/л; $p < 0,05$). Показатель ЩФ в группе больных с остеопенией (70,2 (60,6-77,4) Ед/л) существенно не отличался от аналогичных показателей, установленных как для группы сравнения, так и для основных групп I и II ($p > 0,05$).

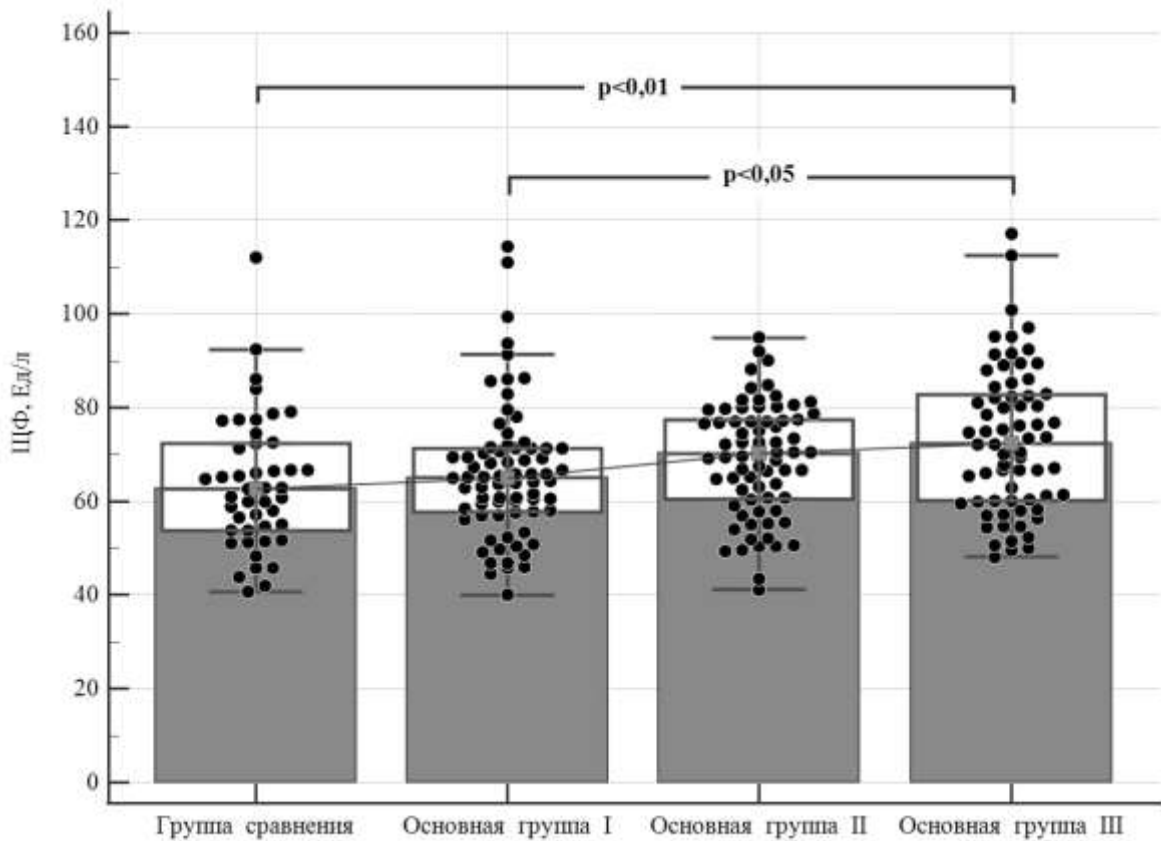


Рисунок 4.5 - Активность ЩФ в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в зависимости от плотности костной ткани.

Примечание: группа сравнения – здоровые женщины (n=45); основная группа I – женщины с ХГП II степени и нормальными результатами остеоденситометрии (n=73); основная группа II – женщины с ХГП II степени и остеопенией (n=71); основная группа III – женщины с ХГП II степени и остеопорозом (n=68).

Наряду с наличием особенностей активности ЩФ пациенты, имеющие ХГП II степени и ОП, характеризовались изменениями и уровнем холестерина общего (рис. 4.6). В этой группе больных вышеуказанный сывороточный показатель липидного обмена составил 5,21 (4,77-6,07) ммоль/л, что было значительно ниже, чем в группе сравнения (5,98 (5,04-6,55) ммоль/л; $p < 0,05$) или у обследованных с ХГП II степени и нормальной МПК (5,92 (5,52-6,42) ммоль/л; $p < 0,01$). Для пациентов, страдающих ХГП II степени на фоне остеопении, отличий по уровням холестерина общего (5,71 (4,94-6,15) ммоль/л) от других групп установлено не было ($p > 0,05$).

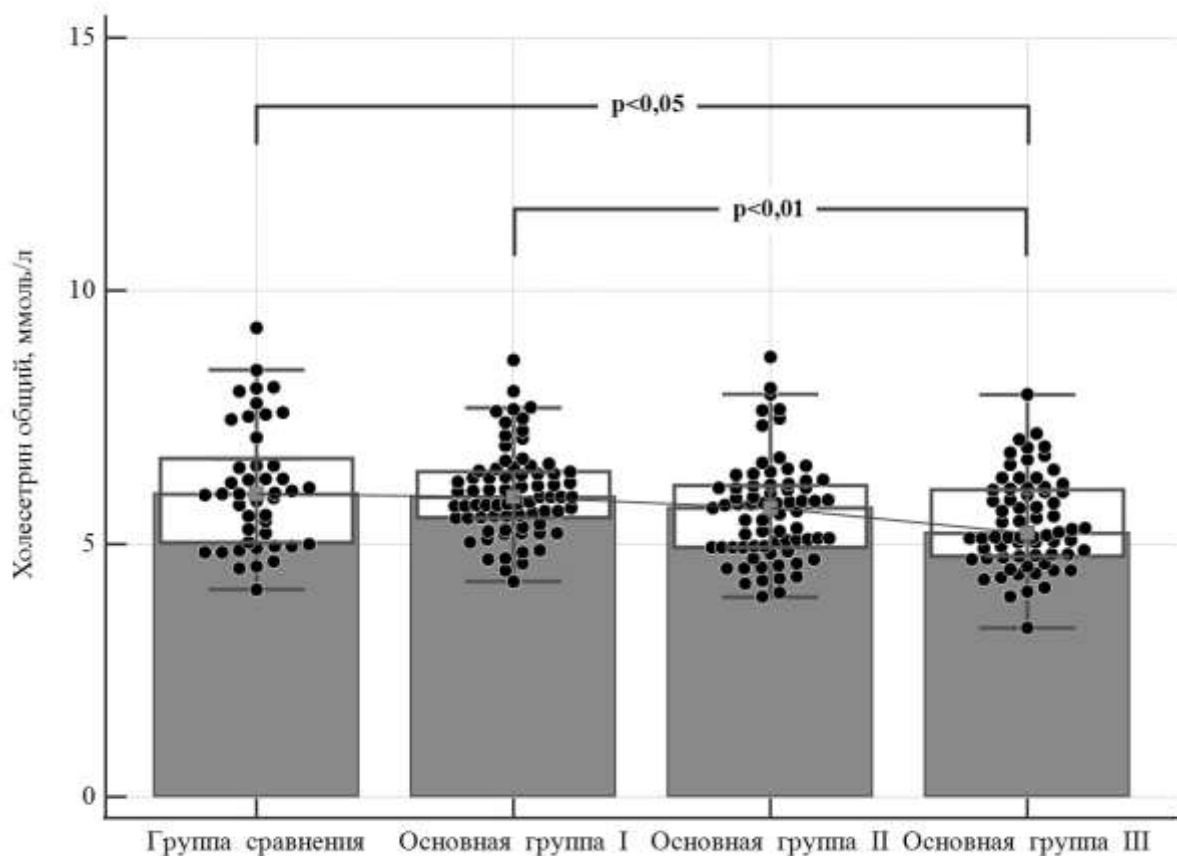


Рисунок 4.6 - Концентрация общего холестерина в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в зависимости от плотности костной ткани.

Примечание: смотри рисунок 4.5.

Кроме того, наличие остеопоротических нарушений у женщин, имеющих ХГП II степени, сочеталось с достоверными изменениями концентраций Mg (рис. 4.7) и Fe (рис. 4.8).

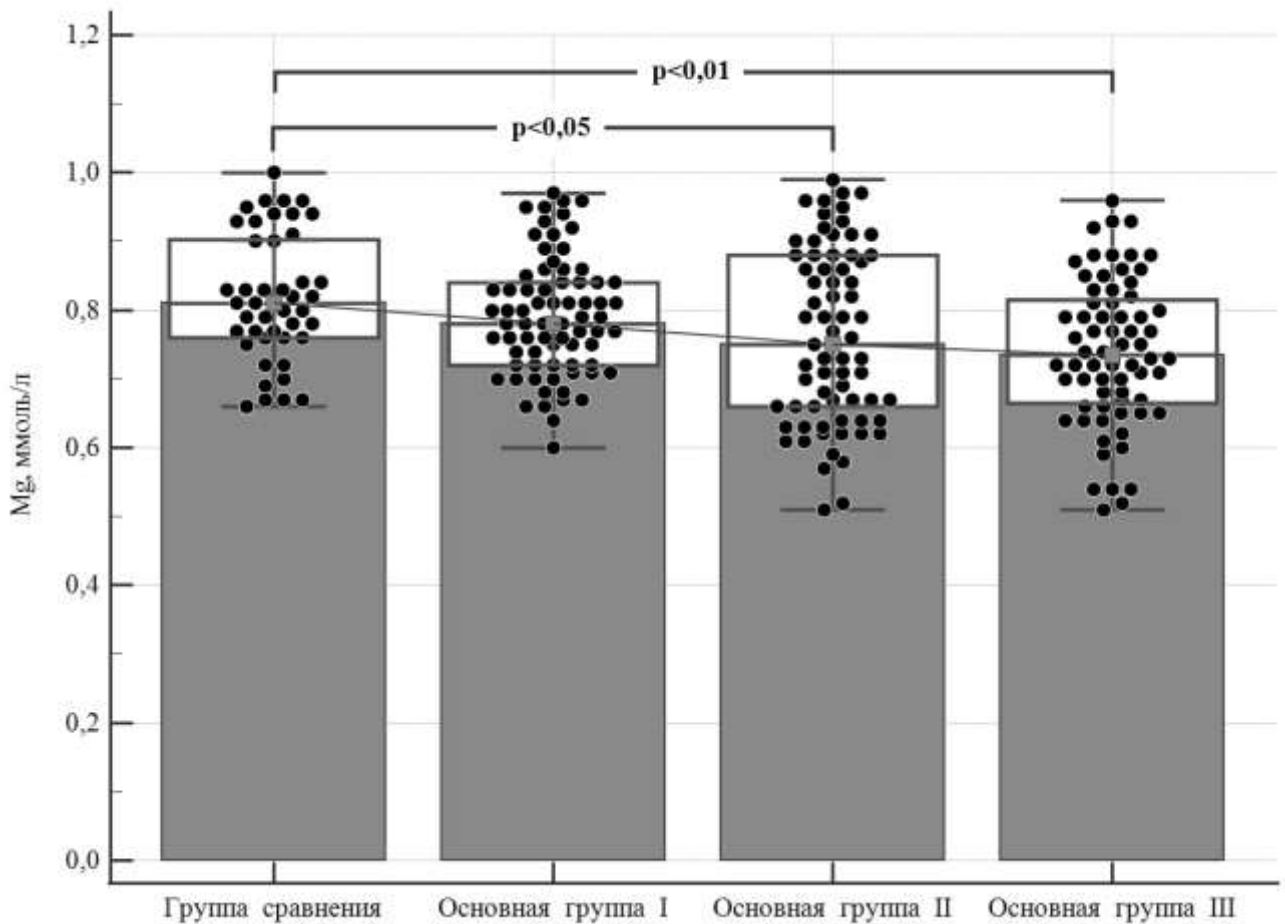


Рисунок 4.7 - Концентрация Mg в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в зависимости от плотности костной ткани.

Примечание: смотри рисунок 4.5.

Так, при сравнении с показателями контрольной группы наблюдалось снижение уровня Mg в группе пациентов с заболеванием пародонта как на фоне остеопении ($p < 0,05$), так и на фоне ОП ($p < 0,01$). Уровни Mg у здоровых составили 0,81 (0,76-0,90) ммоль/л, у лиц с ХГП II степени и нормальной МПК

– 0,78 (0,72-0,84) ммоль/л, с остеопенией – 0,75 (0,66-0,88) ммоль/л, с остеопорозом – 0,74 (0,67-0,81) ммоль/л.

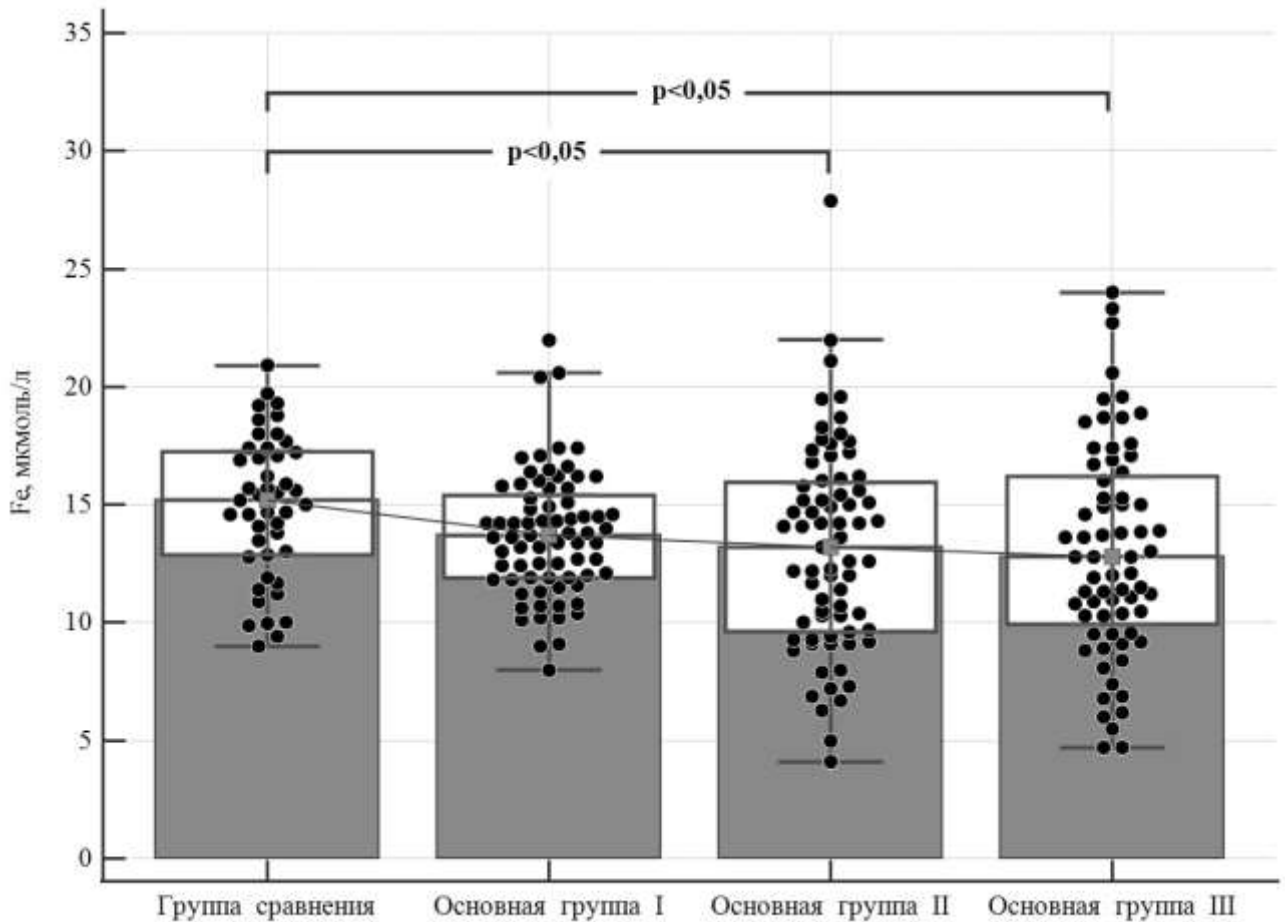


Рисунок 4.8 - Концентрация Fe в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в зависимости от плотности костной ткани.

Примечание: смотри рисунок 4.5.

Аналогично наличие остеопении или ОП у обследованных стоматологических больных сочеталось со сниженными ($p<0,05$) концентрациями в сыворотке крови Fe. Уровни указанного показателя у здоровых женщин составили 15,2 (12,9-17,2) мкмоль/л, у обследованных с ХГП II степени и нормальной МПК – 13,7 (11,9-15,3) мкмоль/л, с остеопенией – 13,2 (9,7-15,9) мкмоль/л, с ОП – 12,8 (10,1-16,1) мкмоль/л.

Следует отметить, что множественные сравнения между группами по

результатам исследования других биохимических маркеров не позволили выявить достоверных различий по сывороточным показателям АЛТ, АСТ, ГГТП, креатинина, мочевины, Са, К, Р, Zn и Cu (табл. 4.2).

Таблица 4.2 - Основные биохимические показатели сыворотки крови (Ме, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе с ХГП II степени в зависимости от плотности костной ткани

Показатели	Здоровые женщины (n=45)	Женщины с ХГП II степени и нормальными результатами остеоденситометрии (n=73)	Женщины с ХГП II степени и остеопенией (n=71)	Женщины с ХГП II степени и остеопорозом (n=68)
АЛТ, Ед/л	24,8 (18,2-29,1)	24,1 (20,1-30,5)	26,4 (23,8-33,1)	25,3 (21,3-32,7)
АСТ, Ед/л	25,3 (20,4-29,5)	25,1 (22,5-30,8)	25,2 (20,6-30,3)	26,1 (23,9-30,1)
ГГТП, Ед/мл	20,7 (15,1-27,9)	20,4 (16,9-24,0)	20,1 (15,3-26,4)	21,8 (16,0-28,6)
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,46 (5,09-5,99)	5,35 (4,98-5,72)	5,25 (4,69-5,85)	5,21 (4,82-5,65)
Креатинин, мкмоль/л	76,8 (69,2-85,7)	76,4 (67,2-81,3)	75,8 (67,1-87,1)	76,6 (68,7-82,8)
Мочевина, ммоль/л	5,4 (4,4-7,0)	5,4 (4,5-6,3)	5,3 (4,3-6,2)	5,2 (4,8-6,8)
Са, ммоль/л	2,31 (2,25-2,40)	2,32 (2,22-2,39)	2,28 (2,14-2,40)	2,28 (2,16-2,39)
К, ммоль/л	4,52 (4,20-4,93)	4,45 (4,30-4,67)	4,41 (3,93-4,90)	4,35 (3,85-4,67)
Р, ммоль/л	1,14 (0,88-1,25)	1,13 (1,02-1,30)	1,12 (0,98-1,36)	1,13 (0,89-1,42)

Zn, мкмоль/л	13,4 (11,3-15,2)	13,2 (12,0-15,3)	13,5 (11,6-15,8)	13,9 (12,0-15,8)
Cu, мкмоль/л	16,5 (13,8-18,9)	16,4 (14,1-18,6)	16,6 (13,5-18,6)	16,5 (13,4-18,6)

4.2. Маркеры костного обмена у женщин с хроническим генерализованным пародонтитом в постменопаузе в зависимости от остеопоротических изменений

С целью оценки костного метаболизма у женщин всех исследуемых групп нами были исследованы концентрации в сыворотке крови основных маркеров костного обмена – СТХ-1, остеокальцина, витамина D (25(OH)D) и паратгормона интактного.

На рисунке 4.9 отображены результаты определения у лиц основной и контрольной групп сывороточных уровней СТХ-1. Было установлено, что у женщин постменопаузального возраста, имеющих ХГП II степени, было выявлено достоверное повышение содержания СТХ-1 ($p < 0,001$). Так, значения СТХ-1 в группе здоровых женщин (0,439 (0,308-0,536) нг/мл) были значительно ниже концентраций вышеуказанного маркера у обследованных лиц с ХГП II степени (0,564 (0,399-0,700) нг/мл).

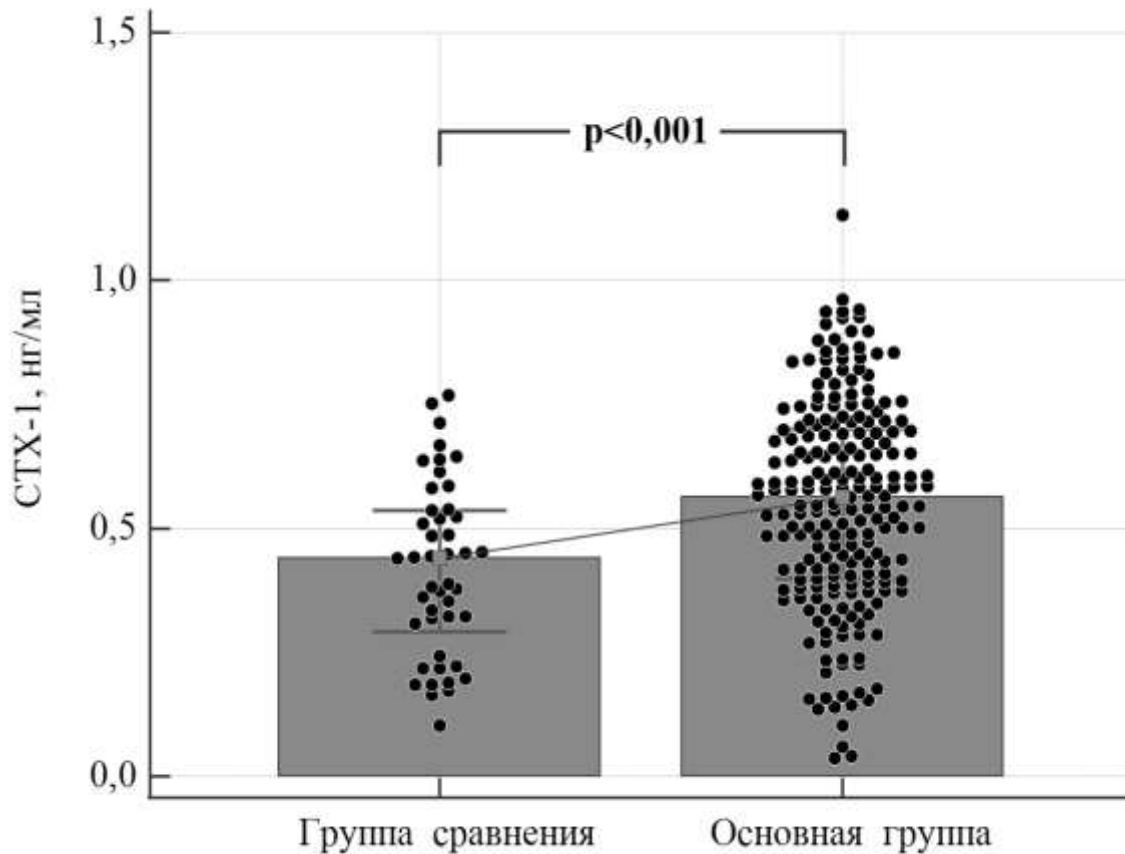


Рисунок 4.9 - Концентрация СТХ-1 в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени.

Примечание: группа сравнения – здоровые женщины (n=45); основная группа – женщины с ХГП II степени (n=212).

Аналогично при ХГП-СТ у женщин постменопаузального возраста были повышены и концентрации остеокальцина (рис. 4.10). Значения остеокальцина в основной группе были в 1,23 раза выше, чем в группе сравнения (26,9 (21,6-33,0) нг/мл против 21,8 (16,1-27,6) нг/мл; $p < 0,001$).

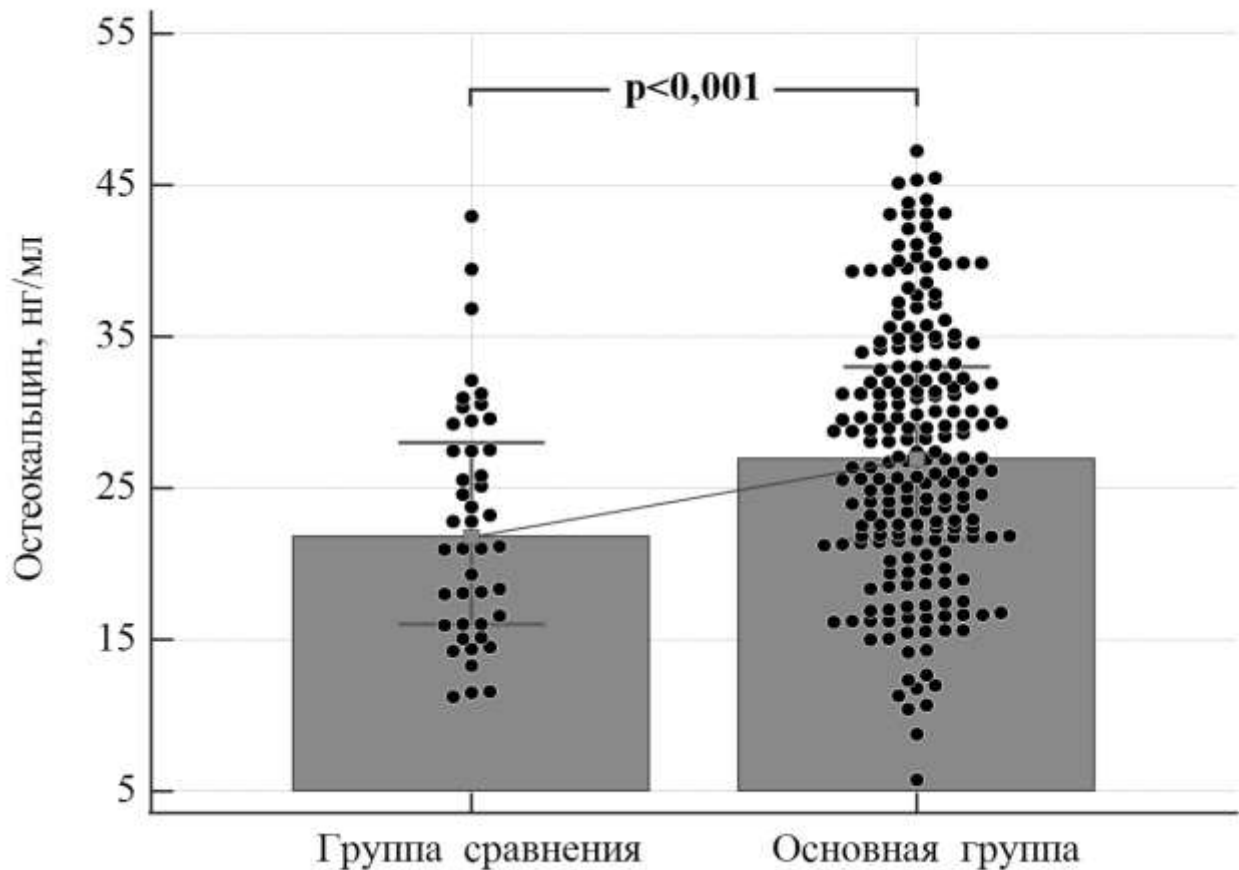


Рисунок 4.10 - Концентрация остеокальцина в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени.

Примечание: группа сравнения – здоровые женщины (n=45); основная группа – женщины с ХГП II степени (n=212).

Повышенные сывороточные уровни СТХ-1 и остеокальцина у больных с ХГП II степени сочетались с существенным снижением концентраций маркера насыщенности организма витамином D – 25(OH)D ($p < 0,001$). Зарегистрированное нами значение концентраций 25(OH)D в группе женщин без патологии пародонта было равно 21,9 (17,8-25,9) нг/мл, в то время как показатель, полученный при обследовании пациентов с ХГП II степени, составил 18,3 (13,6-21,2) нг/мл (рис. 4.11).

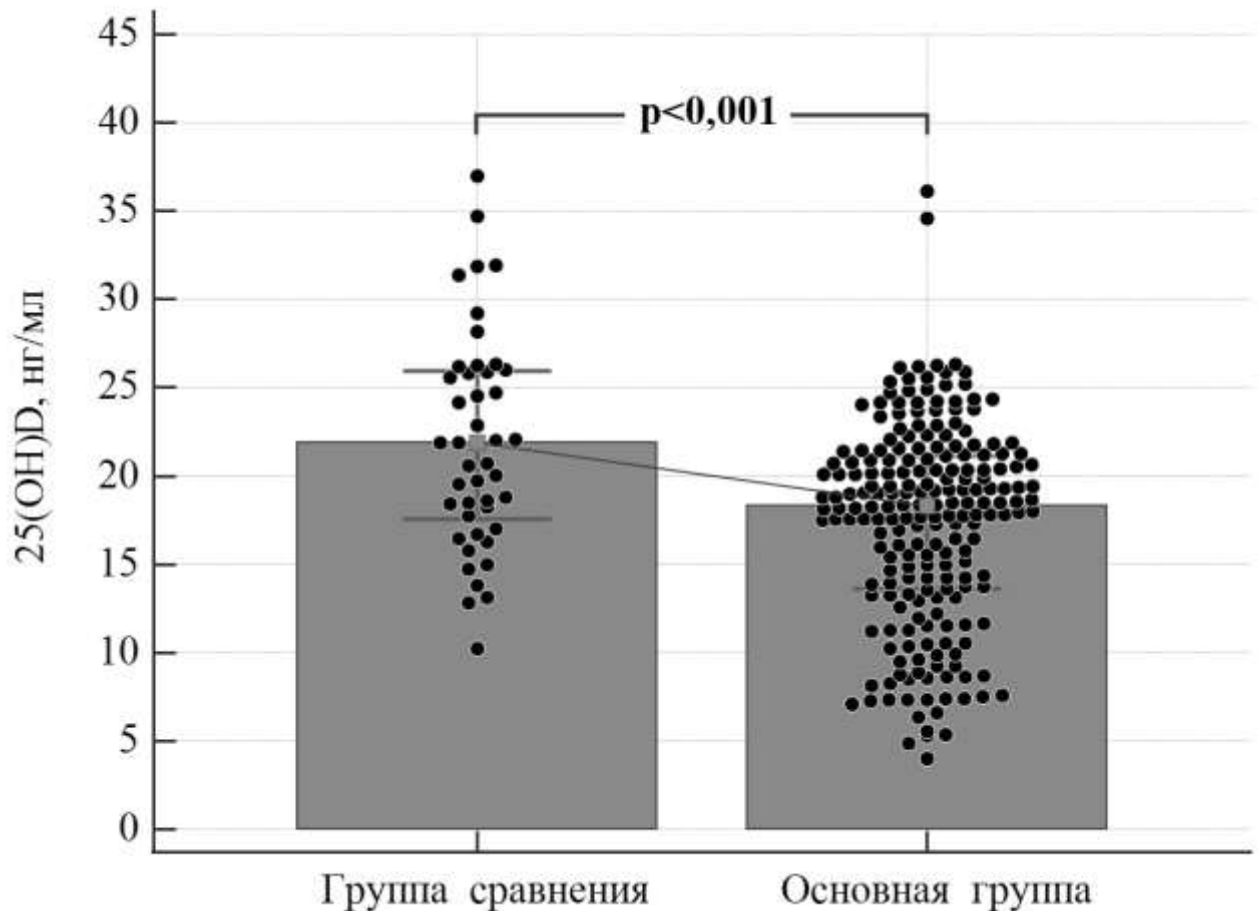


Рисунок 4.11 - Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени.

Примечание: группа сравнения – здоровые женщины (n=45); основная группа – женщины с ХГП II степени (n=212).

Вместе с тем, мы не выявили существенных различий концентрации паратгормона интактного у женщин с ХГП II степени в сравнении со здоровыми ($p=0,758$). Значения медианы и интерквартильного размаха концентраций данного гормона в указанных группах составили 42,5 (26,8-55,2) пг/мл и 42,3 (35,1-50,1) пг/мл соответственно.

После распределения женщин основной группы в три подгруппы и при анализе маркеров костного обмена в зависимости от уровня МПК было установлено, что наиболее выраженные изменения костного метаболизма свойственны стоматологическим пациентам на фоне остеопении и остеопороза.

Содержание в сыворотке крови СТХ-1 было существенно увеличено (рис. 4.12) у пациентов, имеющих как остеопению (0,584 (0,442-0,707) нг/мл), так и остеопороз (0,628 (0,481-0,738) нг/мл). Причем, достоверная разница ($p < 0,01$ – $p < 0,05$) по уровням этого костного маркера была установлена при сравнении и с женщинами группы сравнения (0,439 (0,308-0,536) нг/мл), и с больными основной группы I (0,487 (0,349-0,593) нг/мл).

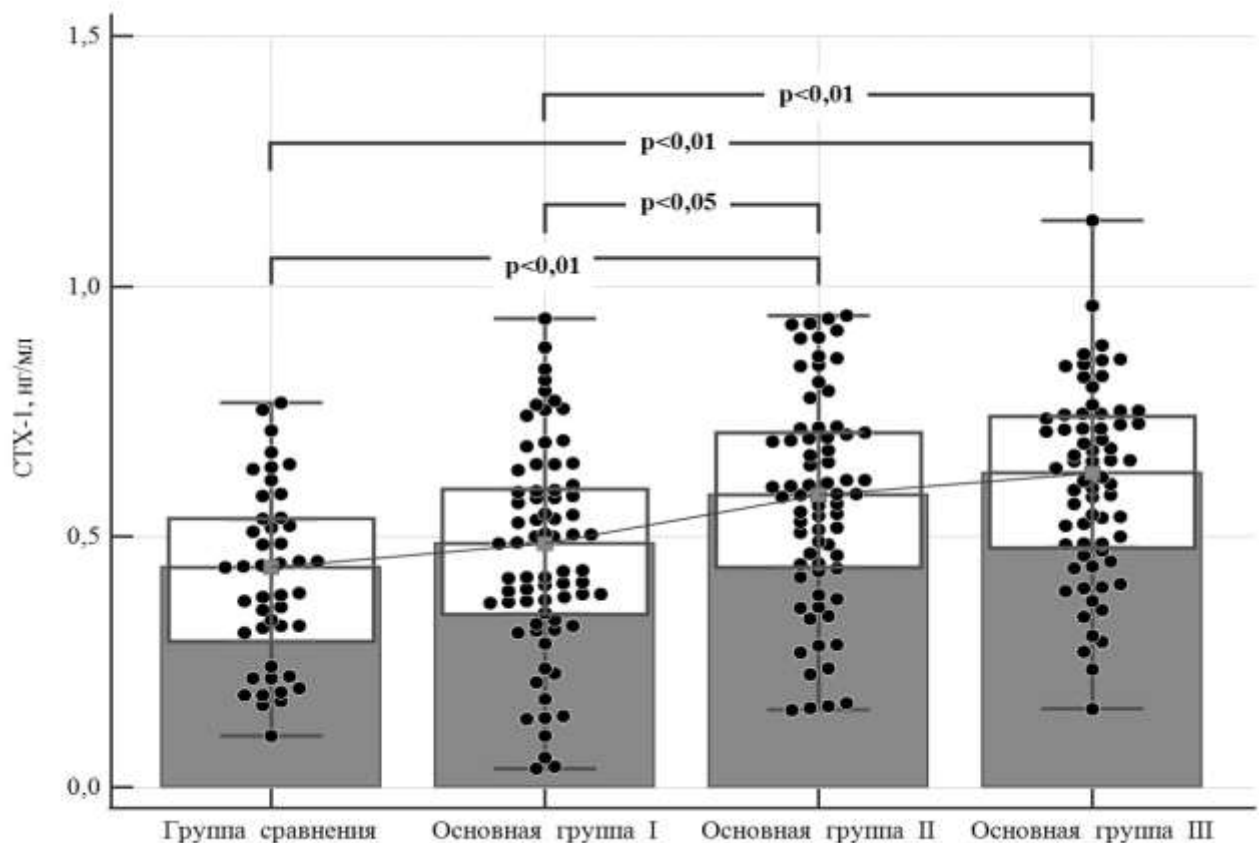


Рисунок 4.12 - Концентрация СТХ-1 в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в зависимости от плотности костной ткани.

Примечание: группа сравнения – здоровые женщины (n=45); основная группа I – женщины с ХГП II степени и нормальными результатами остеоденситометрии (n=73); основная группа II – женщины с ХГП II степени и остеопенией (n=71); основная группа III – женщины с ХГП II степени и остеопорозом (n=68).

Аналогичные изменения при остеопении и остеопорозе были характерны и для продукции остеокальцина (рис. 4.13). Наличие остеопении и ОП при ХГП II степени ассоциировалось с достоверным ($p < 0,01$) повышением содержания в сыворотке остеокальцина по сравнению как с контролем, так и с женщинами, имеющими ХГП- II при нормальных показателях остеоденситометрии. Уровни остеокальцина у здоровых составили 21,8 (16,1-27,6) нг/мл, у лиц с ХГП II степени и нормальной МПК скелета – 22,4 (16,8-28,1) нг/мл, с остеопенией – 28,3 (23,3-34,5) нг/мл, с остеопорозом – 30,7 (24,2-38,7) нг/мл.

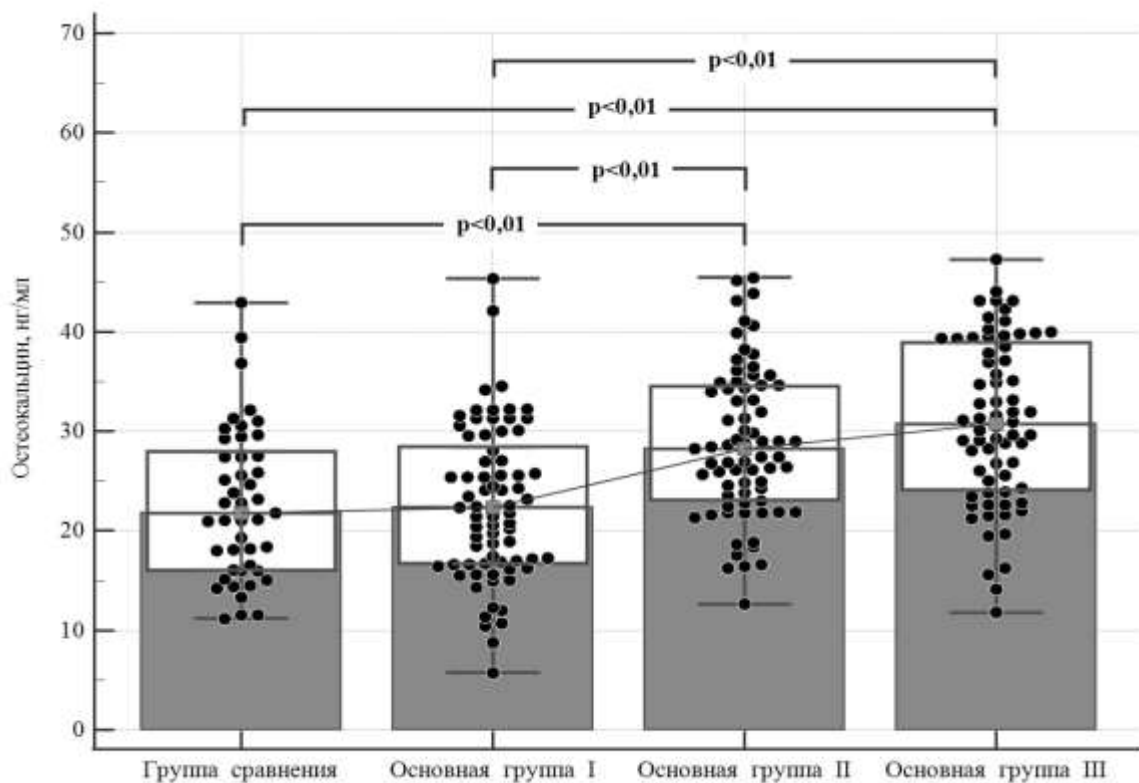


Рисунок 4.13 - Концентрация остеокальцина в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в зависимости от плотности костной ткани.

Примечание: смотри рисунок 4.12.

Кроме вышеизложенного необходимо указать, что нами было зарегистрировано снижение ($p < 0,01$) сывороточных концентраций 25(OH)D во всех трех группах женщин с патологией пародонта (рис. 4.14). Для здоровых женщин значения указанного показателя составили 21,9 (17,8-25,9) нг/мл. У

обследованных же лиц с ХГП II степени и нормальными результатами остеоденситометрии концентрации 25(OH)D были равны 18,3 (15,8-21,1) нг/мл, у женщин с ХГП II степени и остеопенией – 18,5 (12,1-21,6) нг/мл, остеопорозом – 18,2 (12,6-20,2) нг/мл.

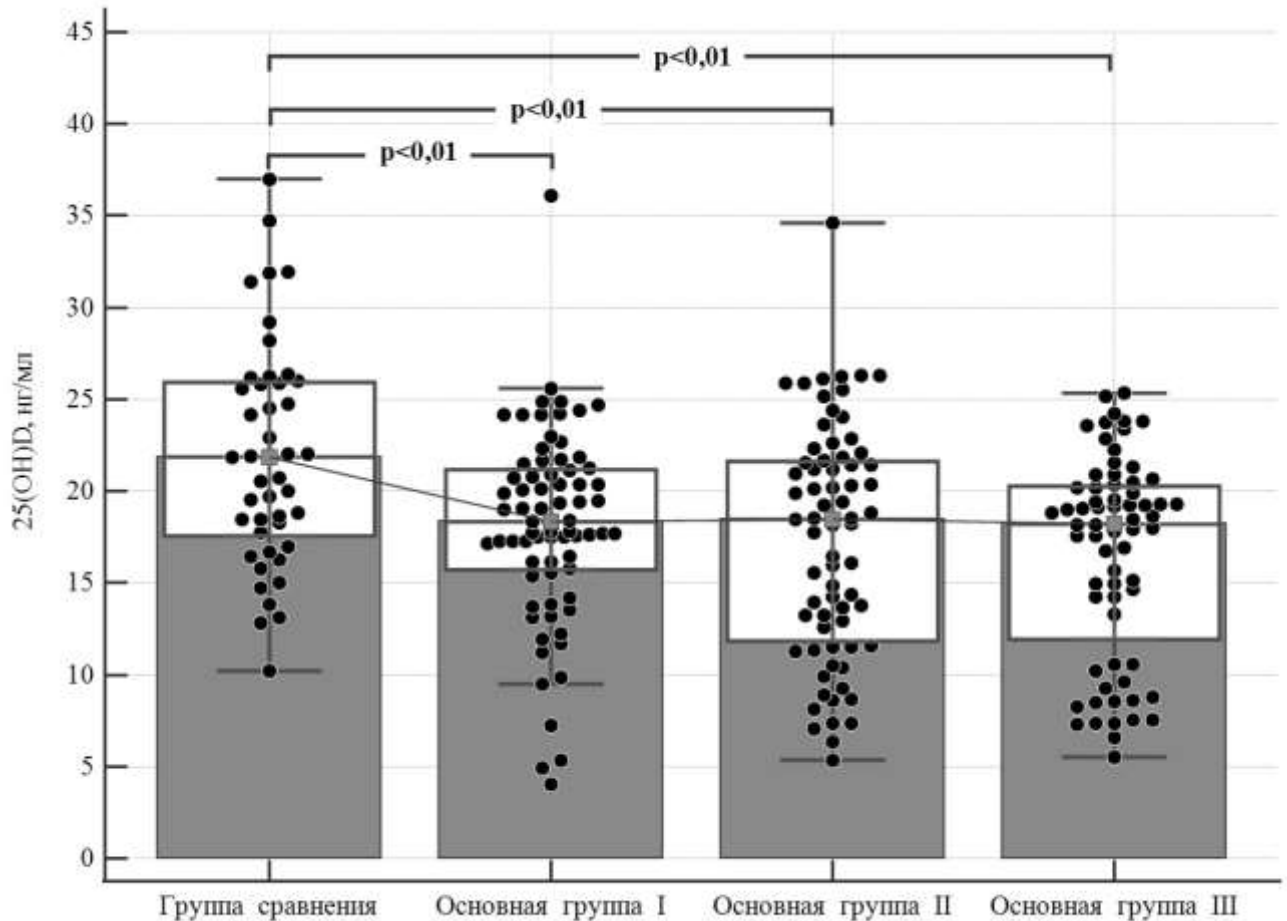


Рисунок 4.14 - Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в зависимости от плотности костной ткани.

Примечание: смотри рисунок 4.12.

В то же время, множественные сравнения уровней паратгормона интактного в четырех исследуемых группах не выявили достоверных различий между ними ($p=0,467$). Уровни указанного гормона составили 42,5 (26,8-55,2) пг/мл у здоровых женщин, 42,8 (38,0-50,0) пг/мл у пациентов с ХГП II степени и нормальными результатами остеоденситометрии, 41,1 (32,0-48,8) пг/мл у

больных с ХГП II степени и остеопенией, 42,9 (29,0; 51,4) пг/мл при сочетании ХГП II степени с ОП.

4.3. Корреляционные связи между степенью остеопоротических изменений скелета и сывороточными уровнями маркеров костного обмена у женщин с хроническим генерализованным пародонтитом в постменопаузе

Вышеописанные особенности концентраций маркеров костного обмена у женщин постменопаузального возраста, страдающих ХГП II степени, с различным состоянием костной ткани в целом согласуются с результатами корреляционного анализа, посредством которого были определены ассоциации МПК различных участков скелета пациентов с уровнями изученных маркеров в сыворотке крови (табл. 4.3).

Значения ЩФ характеризовались отрицательными корреляционными связями ($p < 0,05$) с МПК поясничных позвонков L1-L4 ($r_s = -0,174$), шеек левой и правой бедренных костей ($r_s = -0,167$ и $r_s = -0,170$ соответственно), а также всего проксимального отдела левого бедра ($r_s = -0,136$).

Как для уровня СТХ-1, так и остеокальцина были выявлены корреляционные связи со значениями МПК всех исследованных участков скелета. В частности, концентрации СТХ-1 и остеокальцина имели отрицательные корреляционные связи ($p < 0,05$) с МПК поясничных позвонков L1-L4 ($r_s = -0,216$ и $r_s = -0,384$ соответственно), шеек левой ($r_s = -0,263$ и $r_s = -0,355$ соответственно) и правой бедренной кости ($r_s = -0,342$ и $r_s = -0,327$ соответственно), проксимальных отделов левого ($r_s = -0,250$ и $r_s = -0,388$ соответственно) и правого бедра ($r_s = -0,221$ и $r_s = -0,268$ соответственно).

Таким образом, установлено, что для женщин в постменопаузе, страдающих ХГП II степени, характерны изменения ряда биохимических

маркеров – повышение активности ЩФ, снижение уровня глюкозы крови натощак и концентраций Mg, Fe ($p<0,05$). Достоверные отличия уровней указанных показателей имели место

Таблица 4.3 - Значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между МПК в различных участках скелета и уровнем маркеров костного обмена у женщин, имеющих ХГП II степени ($n=212$)

Показатель	МПК				
	поясничных позвонков L1-L4	левой бедренной кости		правой бедренной кости	
		шейки	всего проксимальн ого отдела	шейки	всего проксимальн ого отдела
ЩФ	-0,174	-0,167	-0,136	-0,170	-
Ca	-	-	-	-	-
25(OH)D	-	-	-	-	-
СТХ-1	-0,216	-0,263	-0,250	-0,342	-0,221
Остеокальцин	-0,384	-0,355	-0,388	-0,327	-0,268
Паратгормон интактный	-	-	-	-	-

Примечание: в таблице представлены только статистически значимые ($p<0,05$) значения коэффициентов корреляции.

При сочетании ХГП II степени с системными остеопоротическими изменениями, и не регистрировались при изолированном течении стоматологического заболевания. Наличие хронической патологии пародонта у женщин постменопаузального возраста сочетается с достоверным ($p<0,01$) увеличением сывороточных уровней СТХ-1 и остеокальцина на фоне снижения концентраций 25(OH)D. В большинстве случаев вышеуказанные изменения показателей были обусловлены пациентами, имеющими сочетание ХГП II либо с остеопенией, либо с ОП. В сравнении с женщинами, имеющими нормальные

показатели денситометрии, независимо от состояния пародонта, в группе женщин с ХГП и ОП было зарегистрировано повышение уровней трех маркеров – ЩФ, СТХ-1 и остеокальцина, а в группе с ХГП II и остеопенией – только СТХ-1 и остеокальцина.

Обращает на себя внимание то, что независимо от наличия остеопоротических изменений, все три группы больных с ХГП II характеризовались достоверным ($p < 0,01$) снижением содержания в сыворотке крови прогормональной формы витамина D – 25(OH)D.

Ассоциации вышеописанных костных маркеров с остеопоротической патологией женщин подтверждались и при корреляционном анализе, который показал наличие достоверных отрицательных связей уровней ЩФ, СТХ-1 и остеокальцина со значениями МПК различных участков скелета ($p < 0,05$).

Полученные данные целесообразно использовать для разработки дифференцированных подходов в лечении женщин с хроническим генерализованным пародонтитом II степени в сочетании с различной степенью выраженности остеопоротических нарушений у женщин постменопаузального возраста.

РАЗДЕЛ 5

СИСТЕМНАЯ И МЕСТНАЯ ПРОДУКЦИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

С целью оценки системной и местной продукции отдельных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, в том числе цитокинов, принимающих участие в регуляции ремоделирования костной ткани, было обследовано 212 женщин в постменопаузе с ХГП II степени (основная группа). 45 женщин постменопаузального возраста с нормальными характеристиками МПК и здоровым пародонтом составили группу сравнения. Медиаторы межклеточного взаимодействия исследовались как в сыворотке крови, так и в ротовой жидкости. В сыворотке определяли концентрации ИЛ-1- β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО- α , ИФН- γ , RANKL и OPG. В ротовой же жидкости исследовали содержание ИЛ-1- β , ИЛ-6, ФНО- α , RANKL и OPG. По результатам исследования как сыворотки, так и ротовой жидкости рассчитывали соотношение OPG/RANKL.

На первом этапе статистического анализа оценивался цитокиновый статус обследованных пациентов с ХГП II степени в общей группе (n=212). На втором этапе работы стоматологические больные основной группы были распределены в 3 подгруппы в зависимости от результатов остеоденситометрии женщины. Лица с нормальными показателями МПК скелета были отнесены к основной группе I (n=73), а больные с остеопенией и остеопорозом составили соответственно основную группу II (n=71) и основную группу III (n=68). На третьем этапе математической обработки результатов лабораторных исследований был выполнен корреляционный анализ.

5.1. Сывороточные уровни отдельных цитокинов у женщин постменопаузального возраста с хроническим генерализованным пародонтитом

Установлено, что обследованные женщины в постменопаузе с ХГП II степени характеризовались достоверно ($p=0,003$) повышенной концентрацией ИЛ-1- β (рис. 5.1). Содержание указанного цитокина среди обследованных с патологией пародонта составило 2,4 (1,5-3,2) пг/мл, в то время как в группе здоровых женщин концентрация его была равна 1,7 (1,1-2,5) пг/мл.

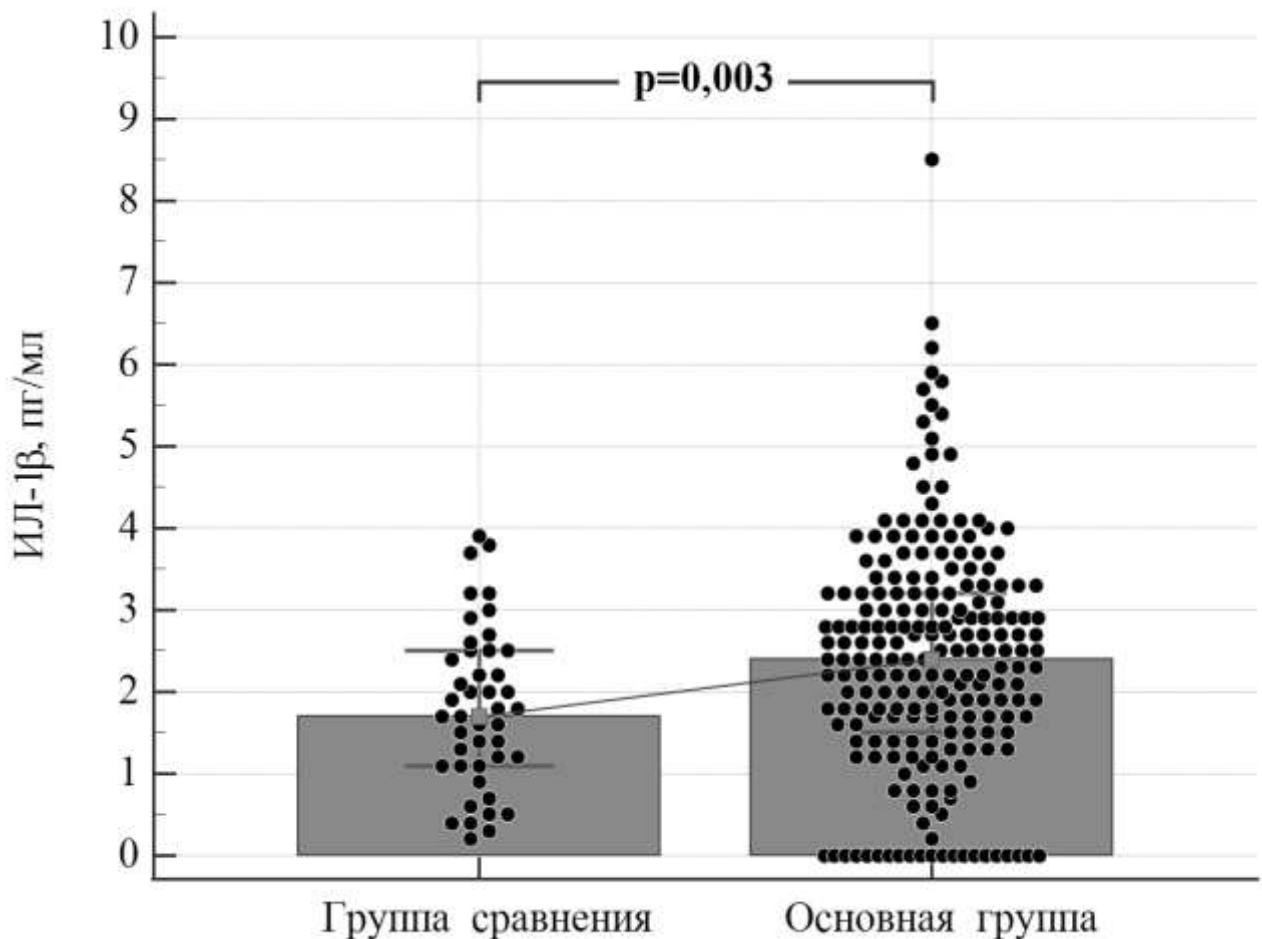


Рисунок 5.1 - Концентрации ИЛ-1- β в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени.

Примечание: группа сравнения – здоровые женщины ($n=45$); основная группа – женщины с ХГП II степени ($n=212$).

Следует отметить, что кроме нарастания системной продукции ИЛ-1- β мы также зарегистрировали при ХГП II степени существенное повышение концентраций и ряда других провоспалительных цитокинов. В частности, стоматологические больные характеризовались достоверным повышением синтеза ИЛ-6 (рис. 5.2). При значениях указанного маркера в группе здоровых женщин 0,5 (0,1-0,8) пг/мл, сывороточное содержание его у женщин с патологией пародонта было значительно повышено и составило 0,9 (0,1-2,2) пг/мл ($p=0,001$).

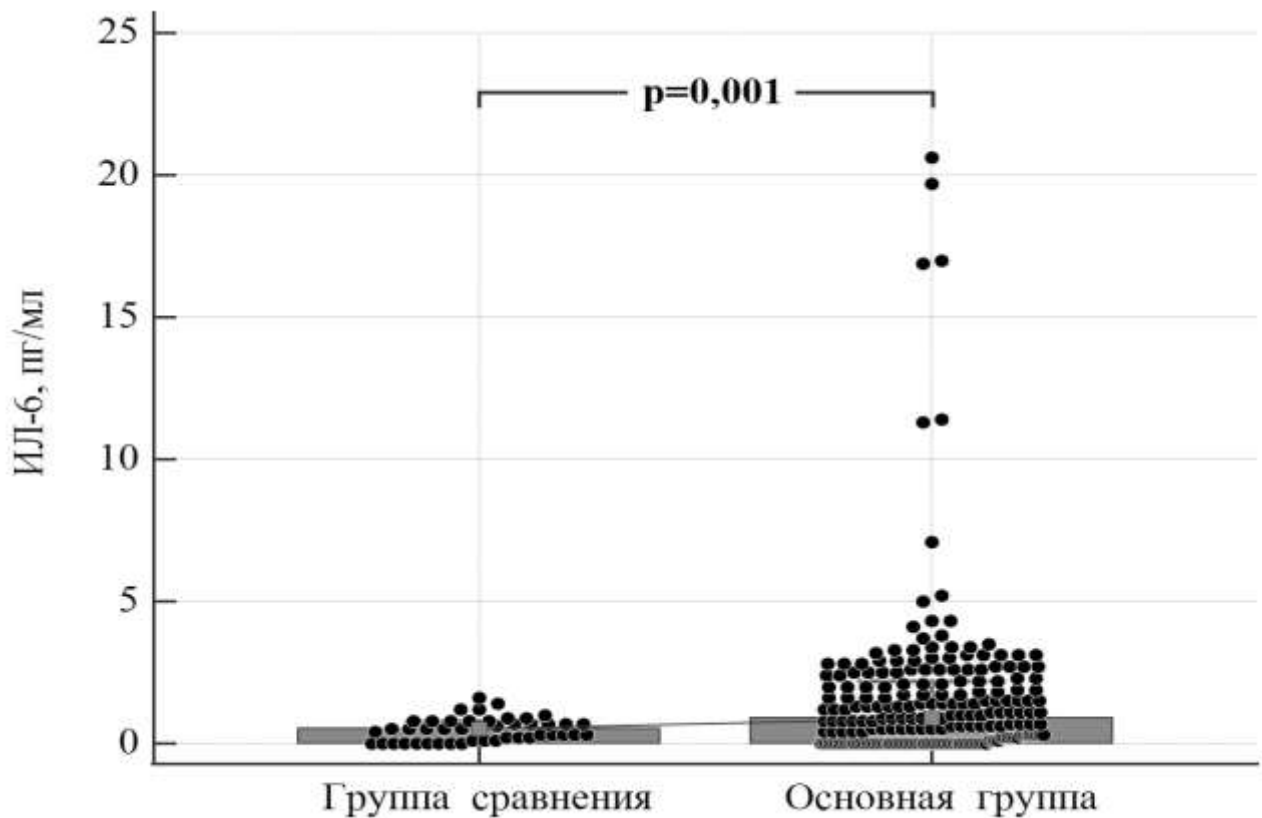


Рисунок 5.2 - Концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени.

Примечание: группа сравнения – здоровые женщины ($n=45$); основная группа – женщины с ХГП II степени ($n=212$).

Аналогичным образом у женщин в постменопаузе с патологией

пародонта мы выявили достоверное повышение сывороточного содержания провоспалительного медиатора ИЛ-8 (рис. 5.3). Значения системной концентрации данного цитокина, зарегистрированные у женщин группы сравнения составили 5,0 (3,4-8,7) пг/мл, в то время как показатели медианы и интерквартильного размаха сывороточного уровня ИЛ-8, полученные при обследовании женщин основной группы, были равны 6,4 (4,3-10,4) пг/мл ($p=0,027$).

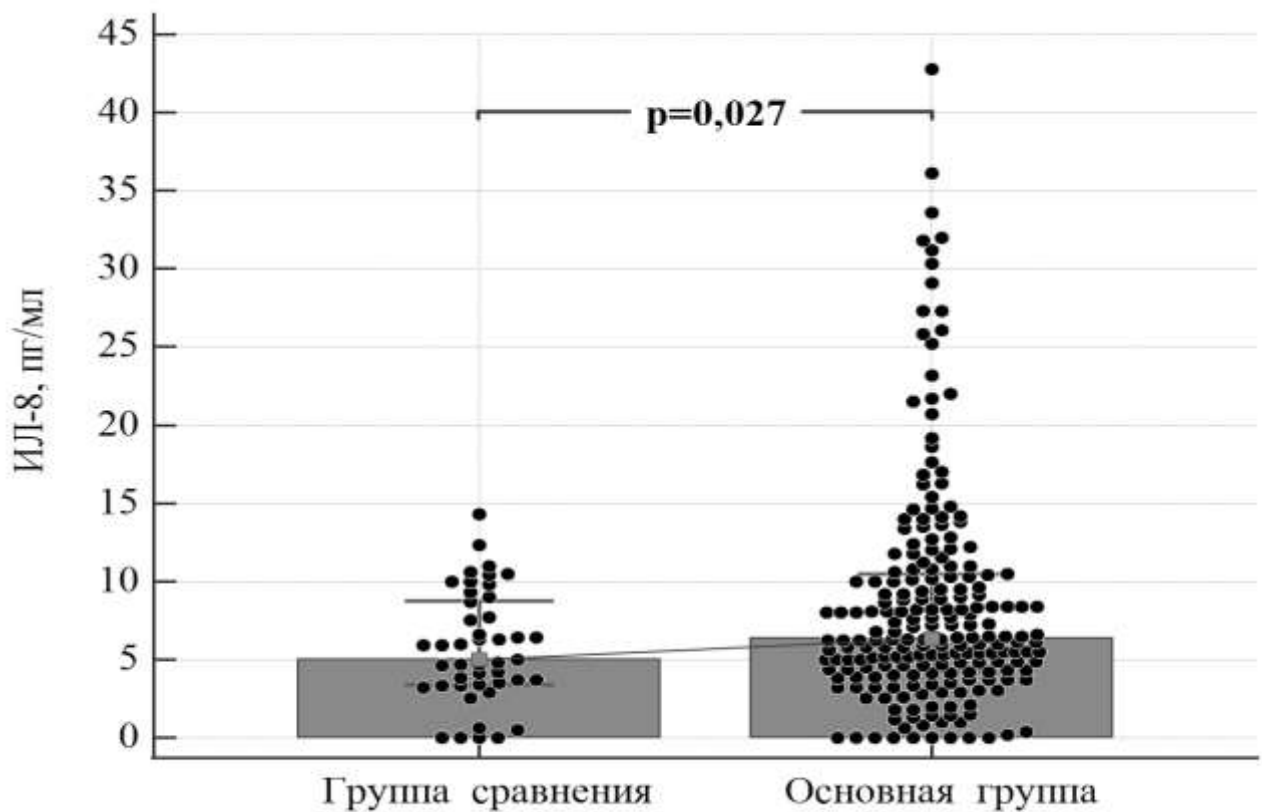


Рисунок 5.3 - Концентрации ИЛ-8 в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени.

Примечание: группа сравнения – здоровые женщины ($n=45$); основная группа – женщины с ХГП II степени ($n=212$).

В отличие от показателей провоспалительных цитокинов ИЛ-1- β , ИЛ-6 и ИЛ-8, для которых было характерно нарастание системной продукции при ХГП II степени, для противовоспалительного ИЛ-4 мы зарегистрировали

достоверное ($p=0,036$) снижение сывороточного содержания у обследованных больных (рис. 5.4). Так, при показателе группы здоровых женщин, составившем 2,1 (1,7-2,9) пг/мл, значение концентраций данного цитокина, зарегистрированное в сыворотке крови женщин в постменопаузе с патологией пародонта, было равно 1,9 (1,1-2,7) пг/мл.

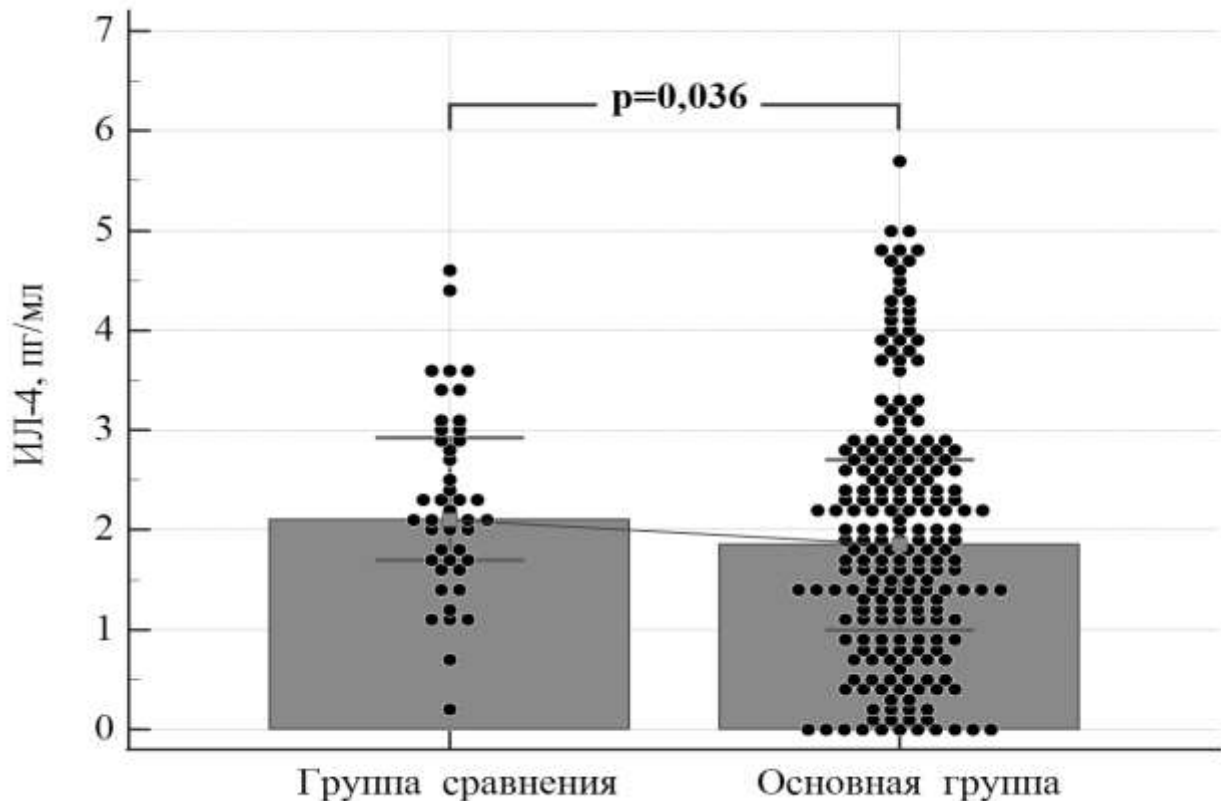


Рисунок 5.4 - Концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени.

Примечание: группа сравнения – здоровые женщины ($n=45$); основная группа – женщины с ХГП II степени ($n=212$).

Сывороточные показатели цитокиновой системы RANK/RANKL/OPG, роль которых особенно важна в ремоделировании костной ткани, у женщин с ХГП II степени вне зависимости от состояния МПК также характеризовалось рядом изменений. В частности, нами было зарегистрировано достоверное повышение уровня RANKL (рис. 5.5). Так, значения сывороточных

концентраций вышеуказанного цитокина, полученные при обследовании пациентов с ХГП II степени (3,5 (2,5-4,8) пг/мл) были существенно выше ($p=0,002$), чем в группе здоровых женщин аналогичного возраста (2,8 (1,8-3,7) пг/мл).

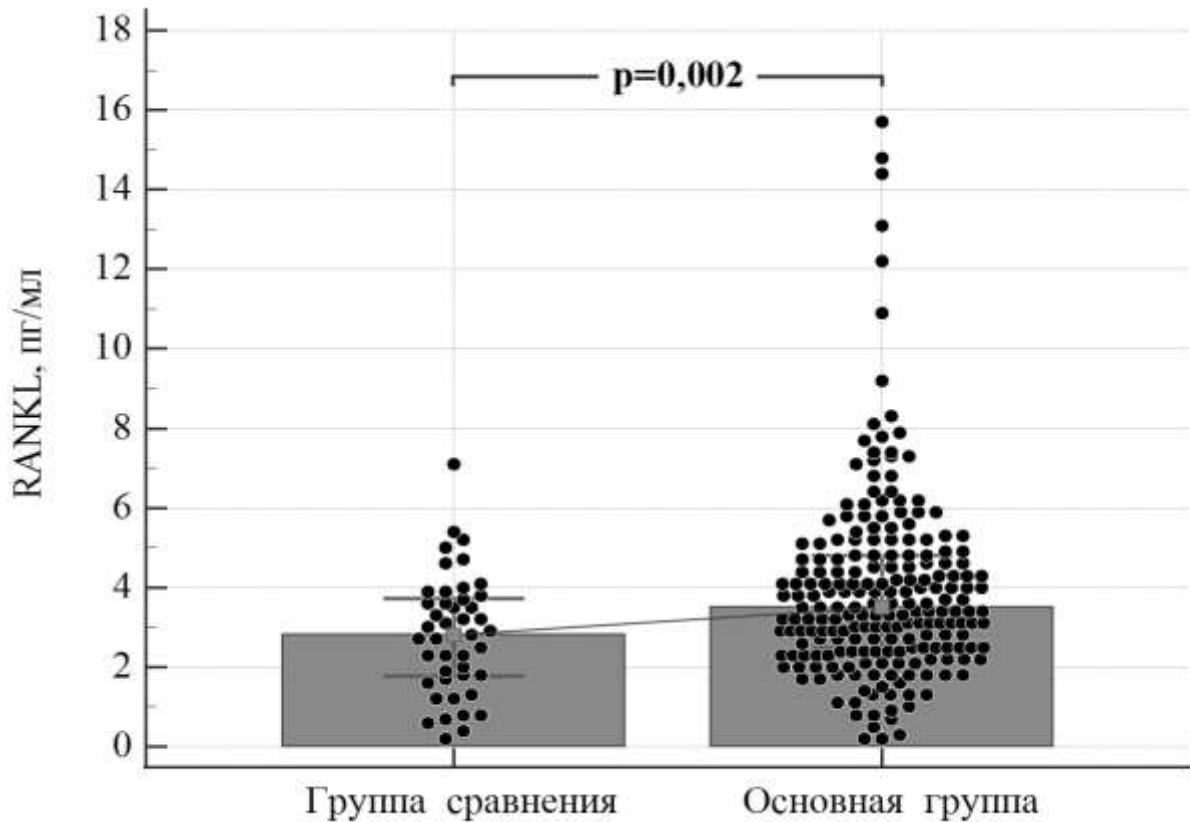


Рисунок 5.5 - Концентрации RANKL в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени.

Примечание: группа сравнения – здоровые женщины (n=45); основная группа – женщины с ХГП II степени (n=212).

На фоне повышения у женщин с ХГП II степени содержания в сыворотке RANKL мы зарегистрировали также достоверное ($p=0,005$) снижение у данной категории обследованных показателя соотношения OPG/RANKL (рис. 5.6). Так, если здоровые женщины имели значения медианы и первого-третьего квантилей указанного соотношения 26,9 (17,9-47,1), то среди лиц основной группы аналогичный показатель был равен 21,9 (13,5-30,5).

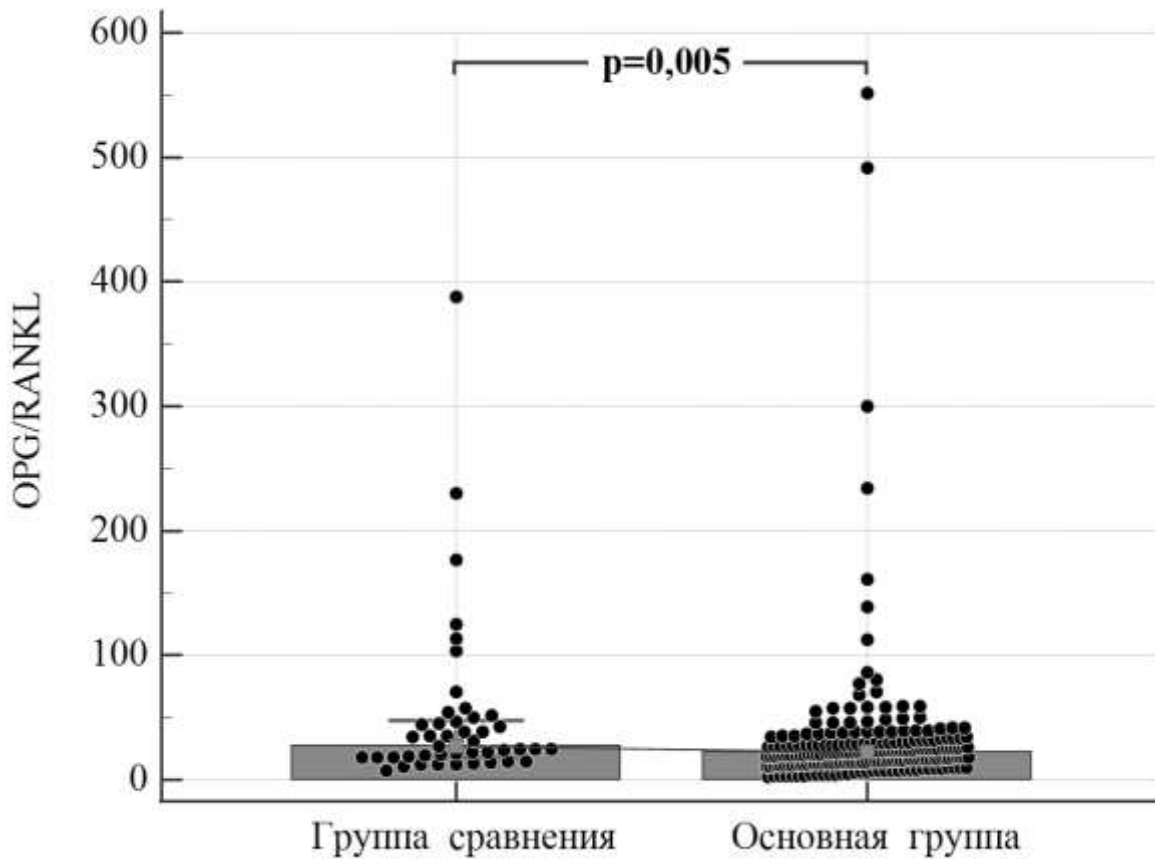


Рисунок 5.6 - Соотношение сывороточных показателей OPG/RANKL (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени.

Примечание: группа сравнения – здоровые женщины (n=45); основная группа – женщины с ХГП II степени (n=212).

Наряду с этим, нами не было установлено достоверных различий между двумя исследуемыми группами женщин по сывороточным показателям ИЛ-10, ИЛ-17А, ФНО- α , ИНФ- γ и OPG (табл. 5.1).

Таблица 5.1 - Сывороточные уровни отдельных цитокинов (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени

Показатели	Здоровые женщины (n=45)	Женщины с ХГП II степени (n=212)	P
ИЛ-10, пг/мл	4,8 (4,0-6,9)	4,3 (2,8-6,1)	0,133

ИЛ-17А, пг/мл	1,5 (0,3-2,5)	1,7 (0,8-2,8)	0,194
ФНО-α, пг/мл	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,440
ИНФ-γ, пг/мл	7,1 (1,9-11,2)	7,5 (3,9-10,3)	0,462
ОРГ, пг/мл	79,7 (65,1-88,7)	78,4 (56,5-97,9)	0,906

5.2 Уровни отдельных цитокинов в сыворотке крови женщин постменопаузального возраста с хроническим генерализованным пародонтитом в зависимости от остеопоротических изменений

Для изучения связи между изменениями продукции цитокинов при ХГП II степени и степенью остеопоротических нарушений скелета была выполнена оценка цитокинового статуса у обследованных женщин с болезнью пародонта, распределенных в три подгруппы – основную группу I (нормальные показатели МПК, n=73), основную группу II (больные с остеопенией, n=71) и основную группу III (больные с остеопорозом, n=68). Выполненные исследования показали, что наибольшее количество изменений в балансе цитокинов регистрировалось у женщин с ХГП II степени на фоне ОП.

В данной группе женщин было выявлено достоверное ($p < 0,01$) повышение концентраций ИЛ-1-β в сравнении с группой здоровых (рис. 5.7). Кроме того, обследованные лица, страдающие ХГП II степени и имеющие нормальные показатели МПК. также характеризовались повышенным уровнем указанного цитокина в сравнении со здоровыми женщинами ($p < 0,05$). Для женщин группы сравнения значения указанного показателя составили 1,7 (1,1-2,5) пг/мл, тогда как у больных, имеющих ХГП II степени, с нормальными результатами остеоденситометрии концентрация ИЛ-1-β была равна 2,5 (1,4-

3,5) пг/мл, с остеопенией – 2,1 (1,3-2,8) пг/мл, с остеопорозом – 2,8 (1,8-3,3) пг/мл.

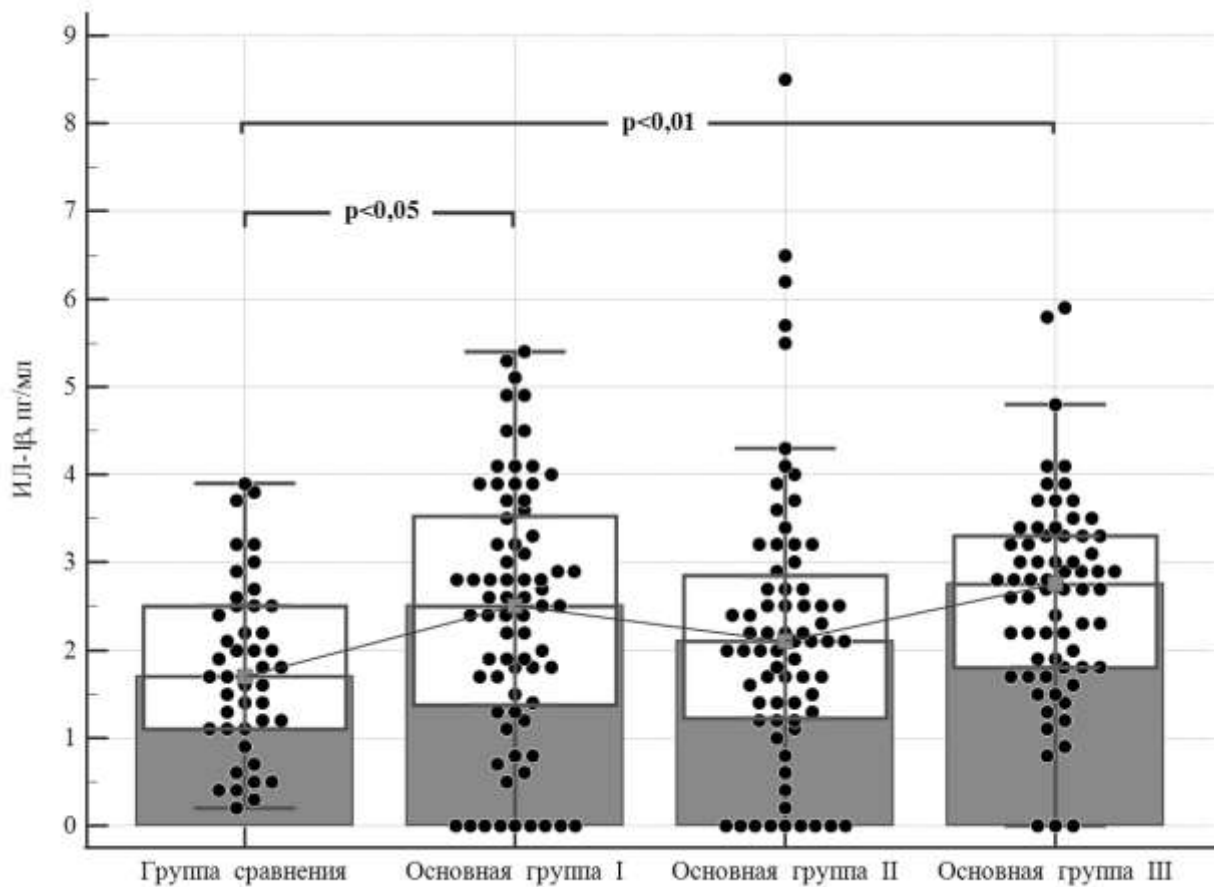


Рисунок 5.7 - Концентрации ИЛ-1-β в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в зависимости от плотности костной ткани.

Примечание: группа сравнения – здоровые женщины (n=45); основная группа I – женщины с ХГП II степени и нормальными результатами остеоденситометрии (n=73); основная группа II – женщины с ХГП II степени и остеопенией (n=71); основная группа III – женщины с ХГП II степени и ОП (n=68).

Аналогичным образом женщины с ХГП II степени на фоне ОП характеризовались ($p < 0,05$) увеличенными концентрациями в сыворотке крови ИЛ-6 (рис. 5.8). При этом существенное ($p < 0,05$) повышение содержания указанного цитокина в сравнении со здоровыми женщинами мы зарегистрировали и в других группах женщин с патологией пародонта

независимо от результатов остеоденситометрии. Значения сывороточных концентраций ИЛ-6 у здоровых женщин составили 0,5 (0,1-0,8) пг/мл, у обследованных с ХГП II степени и нормальной МПК – 0,9 (0,3-2,0) пг/мл, с остеопенией – 0,9 (0,3-2,0) пг/мл, с ОП – 1,1 (0,0-2,7) пг/мл.

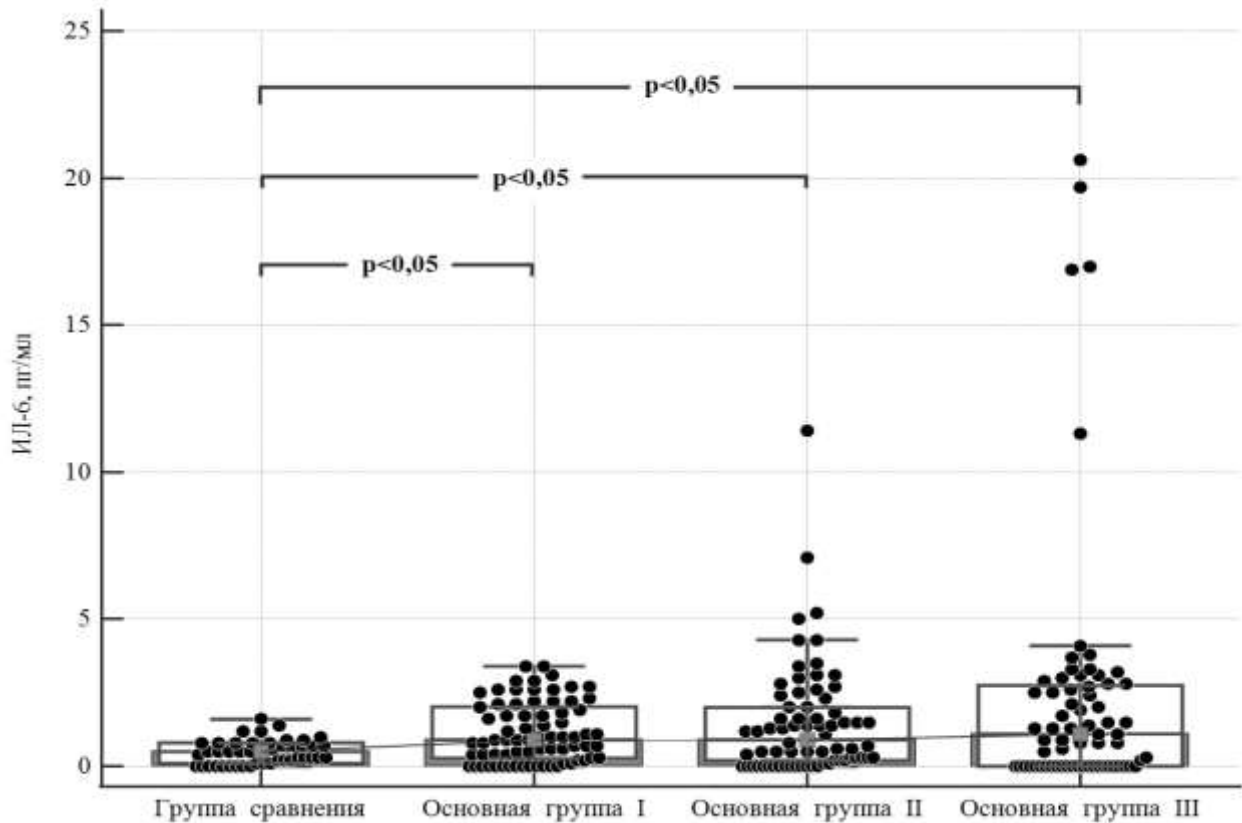


Рисунок 5.8 - Концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в зависимости от плотности костной ткани.

Примечание: смотри рисунок 5.7.

Кроме того, наличие остеопоротических нарушений у женщин, имеющих ХГП II степени, сочеталось с достоверным изменением концентраций ИЛ-8 (рис. 5.9). Так, при сравнении с показателями контрольной группы наблюдалось повышение уровня данного цитокина в группе пациентов с заболеванием пародонта как на фоне остеопении, так и на фоне ОП ($p < 0,01$). Причем, более высокими значениями ИЛ-8 женщины указанных групп отличались и от группы

пациентов со стоматологической патологией, но с нормальными результатами остеоденситометрии ($p < 0,01$). Уровни ИЛ-8 у здоровых обследованных составили 5,0 (3,4-8,7) пг/мл, у лиц с ХГП II степени и нормальной МПК – 5,3 (3,7-6,5) пг/мл, с остеопенией – 8,2 (4,7-12,8) пг/мл, с ОП – 8,3 (5,2-13,9) пг/мл.

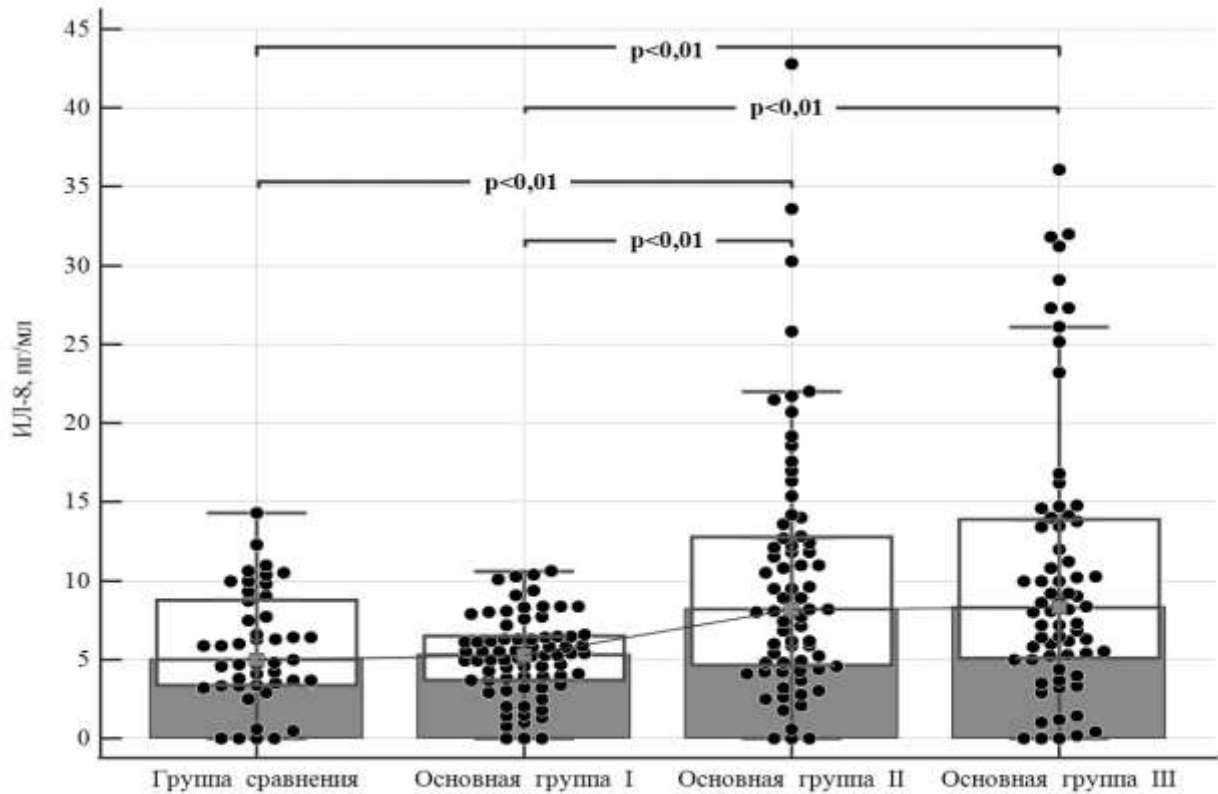


Рисунок 5.9 - Концентрации ИЛ-8 в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в зависимости от плотности костной ткани.

Примечание: смотри рисунок 5.7.

По сравнению с контрольной группой для пациентов с ХГП II степени, имеющих ОП, были характерны повышенные концентрации в сыворотке крови ФНО- α ($p < 0,05$). Причем, более высокими показателями ФНО- α эти женщины отличались ($p < 0,01$) и от группы пациентов со стоматологической патологией, но с нормальными показателями МПК (рис. 5.10). Значения медианы и первого-третьего квантилей сывороточного содержания указанного цитокина у здоровых женщин составили 0,0 (0,0-0,0) пг/мл, у лиц с ХГП II степени и

нормальной МПК – 0,0 (0,0-0,0) пг/мл, с остеопенией – 0,0 (0,0-0,0) пг/мл, с ОП – 0,0 (0,0-3,3) пг/мл.

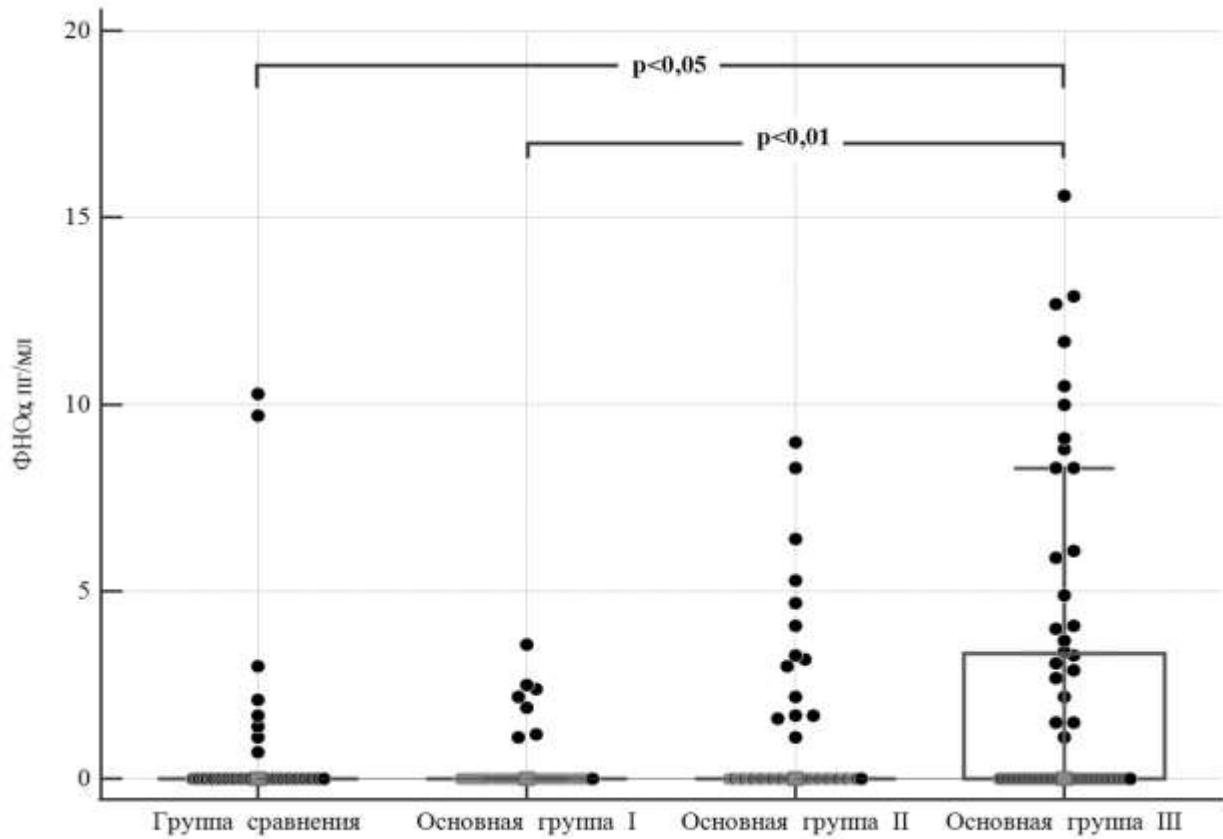


Рисунок 5.10 - Концентрации ФНО- α в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в зависимости от плотности костной ткани.

Примечание: смотри рисунок 5.7.

Для женщин с ХГП II степени в сочетании с остеопорозом были характерны сниженные уровни в сыворотке крови ИЛ-4 ($p < 0,05$). При этом более низкими значениями ИЛ-4 женщины указанной группы отличались также и от группы пациентов со стоматологической патологией, но с нормальными результатами остеоденситометрии (рис. 5.11). Уровни ИЛ-4 у здоровых обследованных составили 2,1 (1,7-2,9) пг/мл, у лиц с ХГП II степени и нормальной МПК – 2,1 (1,3-2,9) пг/мл, с остеопенией – 1,8 (1,1-2,4) пг/мл, с ОП – 1,7 (0,5-2,5) пг/мл.

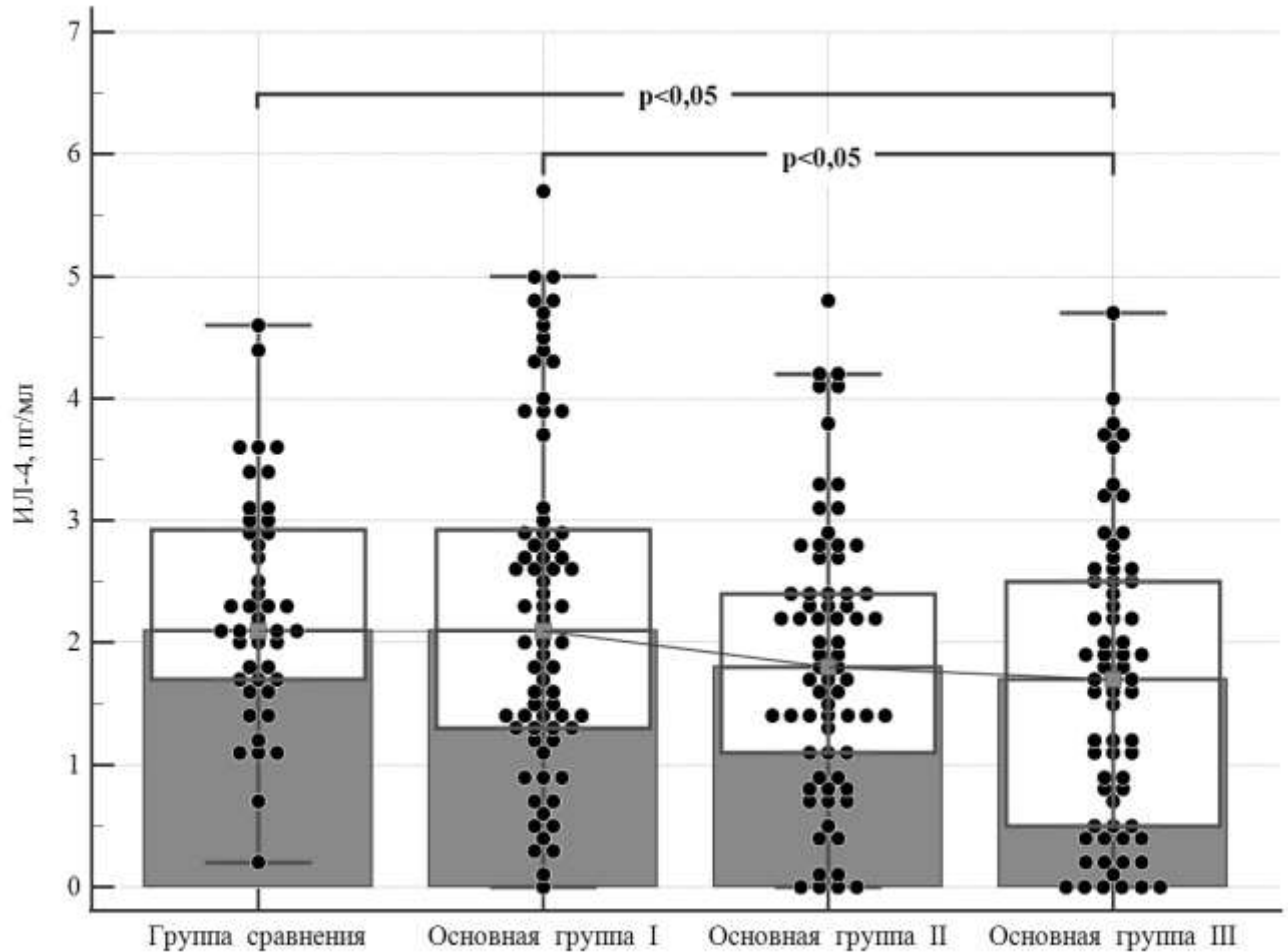


Рисунок 5.11 - Концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в зависимости от плотности костной ткани.

Примечание: смотри рисунок 5.7.

Оценка сывороточных показателей цитокинов позволила установить системное нарастание ($p < 0,05$) продукции RANKL только в двух группах женщин с ХГП II степени – у лиц с нормальными результатами денситометрии и у больных с ОП (рис. 5.12). Показатели сывороточного содержания указанного цитокина у здоровых женщин составили 2,8 (1,8-3,7) пг/мл, у лиц с ХГП II степени и нормальной МПК – 3,6 (2,7-4,5) пг/мл, с остеопенией – 3,4 (2,4-5,1) пг/мл, с ОП – 3,5 (2,3-5,8) пг/мл.

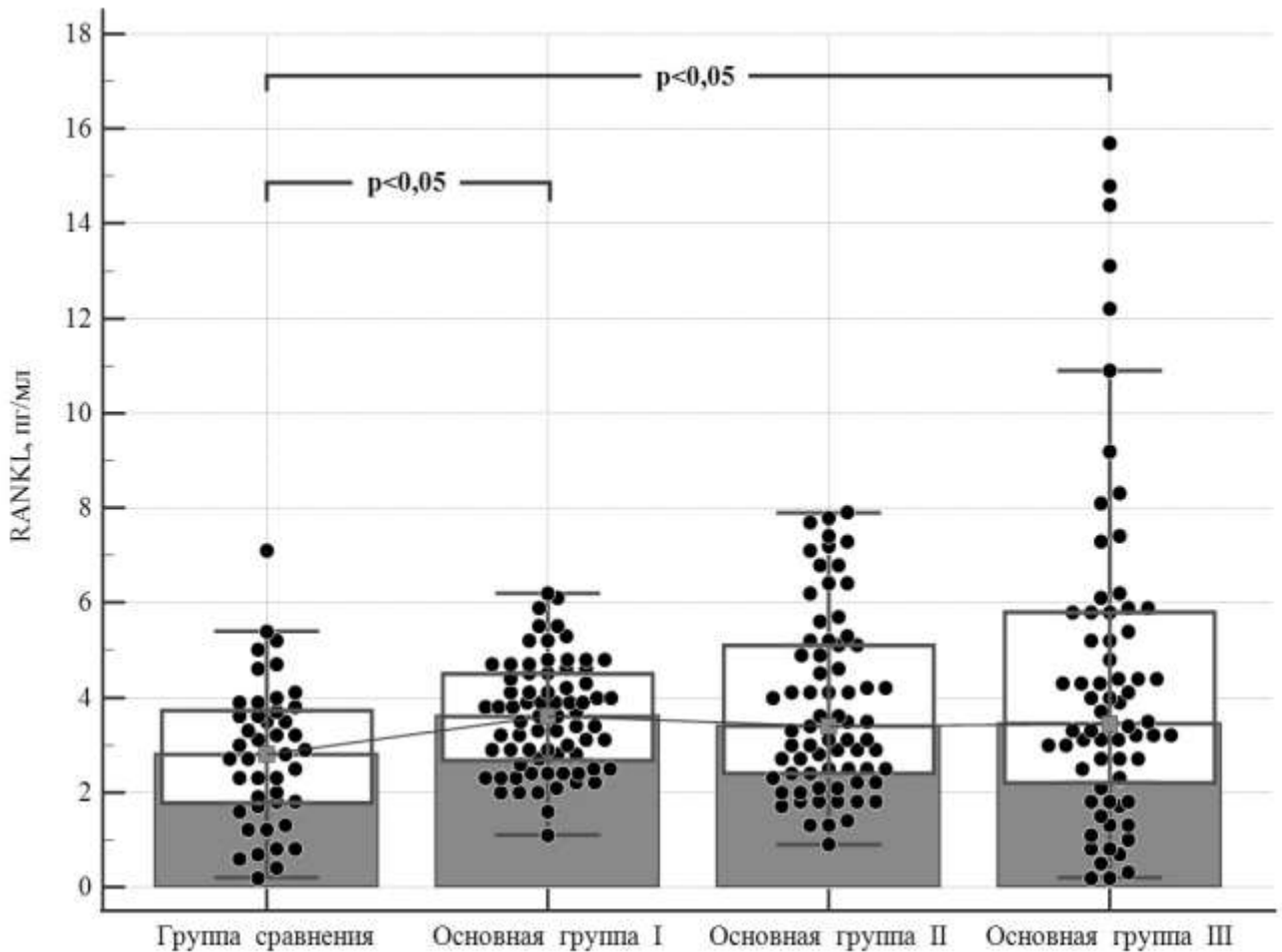


Рисунок 5.12 - Концентрации RANKL в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в зависимости от плотности костной ткани.

Примечание: смотри рисунок 5.7.

Показатели соотношения сывороточных концентраций OPG к уровням RANKL были снижены лишь у пациентов с остеопенией ($p < 0,01$). Значения указанного соотношения у здоровых женщин составили 26,9 (17,9-47,1) пг/мл, у лиц с ХГП II степени и нормальной МПК – 23,3 (16,3-30,4) пг/мл, с остеопенией – 19,5 (9,1-31,2) пг/мл, с ОП – 21,6 (12,7-30,1) пг/мл (рис. 5.13).

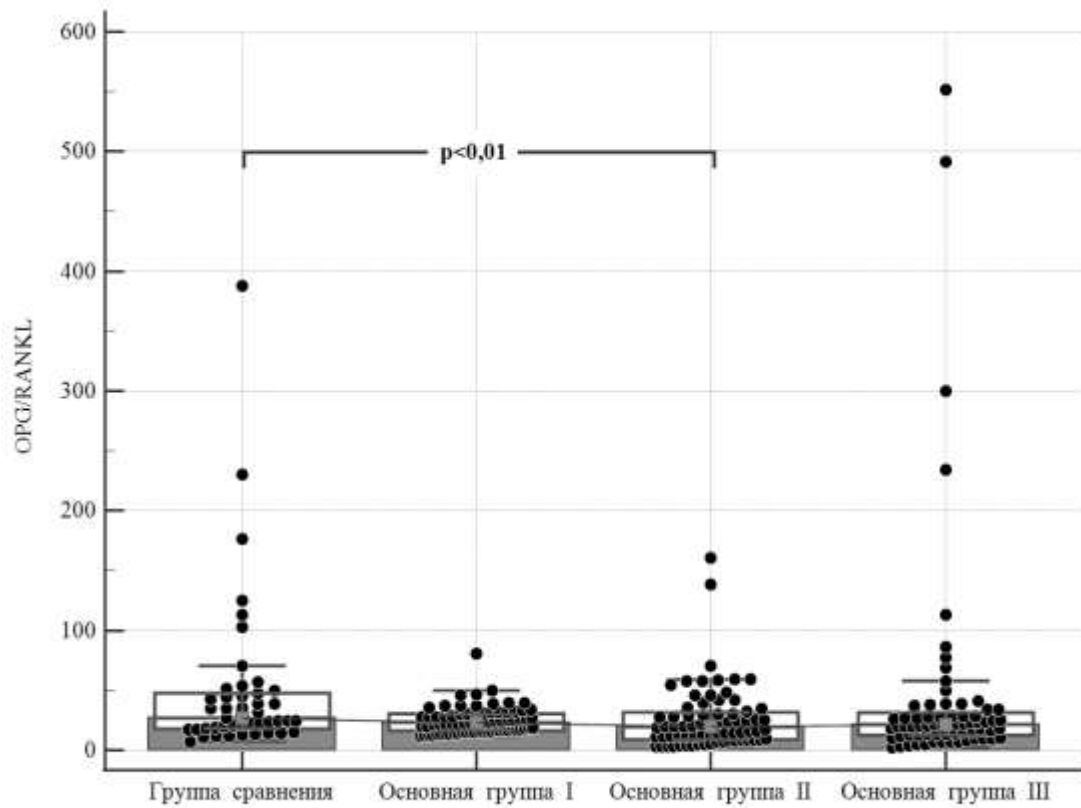


Рисунок 5.13 - Соотношение цитокинов OPG/RANKL в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в зависимости от плотности костной ткани.

Примечание: смотри рисунок 5.7.

Наряду с этим, нами не было установлено достоверных различий между четырьмя исследуемыми группами женщин по сывороточным показателям ИЛ-10, ИЛ-17А, ИНФ- γ и OPG (табл. 5.2).

Таблица 5.2 - Сывороточные уровни цитокинов (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе с ХГП II степени в зависимости от плотности костной ткани

Показатели	Здоровые женщины (n=45)	Женщины с ХГП II степени и нормальными результатами остеоденситометрии (n=73)	Женщины с ХГП II степени и остеопенией (n=71)	Женщины с ХГП II степени и ОП (n=68)
ИЛ-10, пг/мл	4,8 (4,0-6,9)	4,3 (2,6-5,8)	4,2 (2,9-6,4)	4,4 (2,9-6,3)

ИЛ-17А, пг/мл	1,5 (0,3-2,5)	1,7 (0,9-2,4)	1,8 (0,8-2,8)	1,9 (0,9-3,2)
ИНФ-γ, пг/мл	7,1 (1,9-11,2)	6,7 (4,7-8,9)	7,8 (3,8-11,7)	8,1 (3,4-10,4)
OPG, пг/мл	79,7 (65,1-88,7)	79,2 (69,6-93,0)	66,7 (38,5-114,2)	84,7 (54,4-103,3)

5.3. Уровни отдельных цитокинов в ротовой жидкости женщин постменопаузального возраста с хроническим генерализованным пародонтитом в зависимости от остеопоротических изменений

Анализ результатов исследования ротовой жидкости (табл. 5.3) показал, что клинические проявления ХГП II степени у женщин постменопаузального возраста сочетаются с локальным увеличением секреции ИЛ-6 ($p=0,001$) и ФНО- α ($p=0,001$), а также достоверным повышением уровня RANKL ($p<0,001$) на фоне снижения соотношения OPG/RANKL ($p<0,001$). В то же время, нами не было установлено достоверных различий между двумя исследуемыми группами женщин по показателям концентраций в ротовой жидкости ИЛ-1- β и OPG.

Таблица 5.3 - Концентрации отдельных цитокинов в ротовой жидкости (Ме, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени

Показатели	Здоровые женщины (n=45)	Женщины с ХГП II степени (n=212)	P
ФНО- α пг/мл	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-1,5)	0,001
ИЛ-1- β пг/мл	0,0 (0,0-1,3)	0,0 (0,0-1,3)	0,754
ИЛ-6	0,0	0,4	0,001

пг/мл	(0,0-0,7)	(0,0-2,4)	
OPG, пг/мл	63,8 (44,3-82,7)	65,4 (48,7-78,8)	0,740
RANKL, пг/мл	1,2 (0,9-1,4)	2,1 (1,4-2,7)	<0,001
OPG/RANKL	55,1 (39,7-71,1)	30,5 (20,9-44,7)	<0,001

Оценка концентраций цитокинов в ротовой жидкости в зависимости от уровня МПК показала, что имеется достоверное ($p < 0,05$) повышение значений ИЛ-6 и ФНО- α у стоматологических больных всех трех групп независимо от результатов выполненной остеоденситометрии (табл. 5.4). Выявленные в общей группе женщин в постменопаузе изменения концентраций в ротовой жидкости RANKL и индекса OPG/RANKL также не зависели от наличия и степени выраженности остеопоротических изменений. Так, в пробах ротовой жидкости у женщин всех трех групп стоматологических больных было зарегистрировано достоверное повышение содержания RANKL ($p < 0,01$). При этом уровни OPG не отличались от контрольных значений ($p > 0,05$). Это обусловило значительно снижение показателей соотношения OPG/RANKL

Таблица 5.4 - Концентрации отдельных цитокинов в ротовой жидкости (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе с ХГП II степени в зависимости от плотности костной ткани

Показатели	Группа сравнения (n=45)	Основная группа I (n=73)	Основная группа II (n=71)	Основная группа III (n=68)	P между группами
ИЛ-1- β пг/мл	0,0 (0,0-1,3)	0,0 (0,0-1,1)	0,0 (0,0-1,4)	0,0 (0,0-1,6)	-
ИЛ-6 пг/мл	0,0 (0,0-0,7)	0,2 (0,0-2,2)	0,6 (0,0-2,3)	0,2 (0,0-3,1)	1-2: <0,05 1-3: <0,05 1-4: <0,05

ФНО- α пг/мл	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-1,4)	0,0 (0,0-1,4)	0,0 (0,0-1,6)	1-2: <0,05 1-3: <0,05 1-4: <0,05
OPG, пг/мл	45,6 (38,7-54,6)	64,0 (52,3-80,8)	65,2 (48,3-77,3)	55,0 (48,5-81,1)	
RANKL, пг/мл	1,2 (0,9-1,4)	1,9 (1,3-2,5)	2,0 (1,3-2,6)	2,3 (1,7-3,4)	1-2 <0,01 1-3 <0,01 1-4 <0,01 2-4 <0,05
OPG/RANKL	55,1 (39,7-71,1)	32,7 (23,6-47,3)	30,1 (20,8-44,9)	26,0 (18,8-42,6)	1-2 <0,01 1-3 <0,01 1-4 <0,01

Примечание: группа сравнения – здоровые женщины; основная группа I – женщины с ХГП II степени и нормальными результатами остеоденситометрии; основная группа II – женщины с ХГП II степени и остеопенией; основная группа III – женщины с ХГП II степени и ОП. ($p < 0,01$). Следует учесть, что женщины с ХГП II степени на фоне ОП имели более высокие показатели экспрессии RANKL в ротовой жидкости, чем у стоматологических пациентов с отсутствием остеопоротических изменений костей скелета ($p < 0,05$).

5.4. Ассоциации остеопоротических изменений различных участков скелета с уровнями отдельных цитокинов в сыворотке крови и ротовой жидкости у женщин с хроническим генерализованным пародонтитом в постменопаузе

Вышеописанные особенности баланса цитокинов у женщин постменопаузального возраста, страдающих ХГП II степени и имеющих различное состояние костной ткани скелета, подтверждаются результатами корреляционного анализа. При выполнении математической обработки полученных результатов были изучены ассоциации между значениями МПК в различных участках скелета пациентов и концентрациями изученных цитокинов как в сыворотке крови, так и ротовой жидкости (табл. 5.5 и табл. 5.6).

Таблица 5.5 - Значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между МПК в различных участках скелета и уровнем цитокинов в сыворотке крови у женщин в постменопаузе с ХГП II степени (n=212)

Показатели	МПК				
	поясничных позвонков L1-L4	левого бедра		правого бедра	
		шейки	всего проксимального отдела	шейки	всего проксимального отдела
ИЛ-1-β	-	-0,158	-0,193	-	-
ИЛ-4	-	0,202	0,155	-	-
ИЛ-6	-	-	-	-	-0,197
ИЛ-8	-0,267	-0,185	-0,259	-0,213	-0,19
ИЛ-10	-	-	-	-	-
ИЛ-17A	-	-	-	-	-
ФНО-α	-0,235	-0,279	-0,283	-0,249	-0,329
ИНФ-γ	-	-	-	-	-
OPG	-	-	-	-	-
RANKL	-	-	-0,138	-	-
OPG/RANKL	-	-	0,160	-	-

Примечание: указаны только статистически значимые (p<0,05) значения коэффициентов корреляции.

Таблица 5.6 - Значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между МПК в различных участках скелета и уровнем цитокинов в ротовой жидкости у женщин в постменопаузе с ХГП II степени (n=212)

Показатели	МПК				
	поясничных позвонков L1-L4	левого бедра		правого бедра	
		шейки	всего проксимального отдела	шейки	всего проксимального отдела
ФНО-α	-	-	-	-0,180	-0,202
ИЛ-1-β	-	-	-	-	-
ИЛ-6	-	-	-0,192	-	-0,227

OPG	-	-	-	-	-
RANKL	-0,226	-0,155	-0,263	-	-0,179
OPG/RANKL	0,148	0,150	0,189	-	-

Примечание: указаны только статистически значимые ($p < 0,05$) значения коэффициентов корреляции.

Статистический анализ показал, что с показателями МПК во всех зонах остеоденситометрии обнаруживают отрицательные корреляционные связи сывороточные уровни ИЛ-8 ($r_s = -0,185$ – $r_s = -0,267$; $p < 0,05$) и ФНО- α ($r_s = -0,235$ – $r_s = -0,329$; $p < 0,05$). С плотностью же костной ткани в отдельных зонах скелета имели отрицательные ассоциации сывороточные уровни ИЛ-1- β ($r_s = -0,158$ – $r_s = -0,193$; $p < 0,05$) и ИЛ-6 ($r_s = -0,197$; $p < 0,05$), а также значения в ротовой жидкости ИЛ-6 ($r_s = -0,192$ – $r_s = -0,227$; $p < 0,05$) и ФНО- α ($r_s = -0,180$ – $r_s = -0,202$; $p < 0,05$).

Для сывороточных же концентраций ИЛ-4 были свойственные прямые корреляции с МПК шейки и проксимального отдела левого бедра ($r_s = 0,202$ и $r_s = 0,155$ соответственно; $p < 0,05$).

Кроме того, проведенный корреляционный анализ между значениями исследуемых цитокинов и показателями остеоденситометрии в группе женщин с ХГП II степени показал, что большинство установленных связей было характерно для результатов исследования медиаторов межклеточного взаимодействия в ротовой жидкости. Так, содержание в ротовой жидкости RANKL обнаруживало отрицательную связь с МПК поясничных позвонков L1-L4 ($r_s = -0,226$; $p < 0,05$), проксимальных отделов левого и правого бедра ($r_s = -0,263$ и $r_s = -0,179$ соответственно; $p < 0,05$), а также шейки бедренной кости слева ($r_s = -0,155$; $p < 0,05$). По всей видимости, вышеуказанные отрицательные ассоциации RANKL при отсутствии значимых изменений OPG в ротовой жидкости и обусловили наличие положительных корреляций индекса OPG/RANKL с МПК поясничных позвонков L1-L4 ($r_s = 0,148$; $p < 0,05$), а также

шейки и всего проксимального отдела левого бедра ($r_s=0,150$ и $r_s=0,189$ соответственно; $p<0,05$).

Анализ корреляционных связей между уровнями цитокинов (табл. 5.7) показал наличие различной направленности ассоциаций уровней исследуемых медиаторов. Системный синтез ИЛ-4 характеризовался положительной корреляцией ($p<0,05$) с локальной концентрацией OPG и соотношением OPG/RANKL ($r_s=0,168$ и $r_s=0,162$ соответственно), а сывороточные значения ИНФ- γ – с уровнем RANKL в ротовой жидкости ($r_s=0,153$). Уровни в сыворотке крови ИЛ-1- β и ИЛ-6 характеризовались достоверными ($p<0,05$) прямыми корреляциями с сывороточными концентрациями ФНО- α ($r_s=0,139$ и $r_s=0,312$ соответственно) и значениями в ротовой жидкости ИЛ-6 ($r_s=0,282$ и $r_s=0,189$ соответственно), ФНО- α ($r_s=0,139$ и $r_s=0,193$ соответственно). Содержание в сыворотке крови ИЛ-1- β показало также достоверную прямую связь с локальной концентрацией RANKL ($r_s=0,223$; $p<0,05$), а в ротовой жидкости – отрицательную с системными значениями OPG/RANKL ($r_s=-0,143$; $p<0,05$). Кроме того, между собой положительно коррелировали концентрации в сыворотке крови ИЛ-6 и ИЛ-8 ($r_s=0,190$; $p<0,05$). Для указанных цитокинов мы также выявили достоверную ($p<0,05$) положительную корреляцию с сывороточным уровнем ИЛ-17А ($r_s=0,190$ и $r_s=0,225$ соответственно), и отрицательную – с системными показателями OPG/RANKL ($r_s=-0,146$ и $r_s=-0,193$ соответственно). Сывороточные значения ИЛ-6 также положительно коррелировали ($p<0,05$) с системным и локальным синтезом RANKL ($r_s=0,343$ и $r_s=0,159$ соответственно) и локальным синтезом OPG ($r_s=0,193$), а значения ИЛ-8 – только с системным синтезом RANKL ($r_s=0,305$). Были установлены также положительные связи системных показателей ФНО- α с уровнями в сыворотке ИЛ-8 ($r_s=0,263$; $p<0,05$), OPG ($r_s=0,138$; $p<0,05$), RANKL ($r_s=0,267$; $p<0,05$) и уровнем в ротовой жидкости ИЛ-6 ($r_s=0,178$; $p<0,05$). В свою очередь, содержание ФНО- α в ротовой жидкости характеризовалось положительной корреляцией с локальным синтезом ИЛ-6 ($r_s=0,288$; $p<0,05$), OPG ($r_s=0,175$; $p<0,05$), RANKL ($r_s=0,406$; $p<0,05$) и отрицательной – с локальным

соотношением OPG/RANKL ($r_s = -0,199$; $p < 0,05$). Локальный синтез ИЛ-6 при этом характеризовался разнонаправленной корреляцией ($p < 0,05$) с местными показателями RANKL и соотношения OPG/RANKL ($r_s = 0,380$ и $r_s = -0,200$ соответственно). С последним показателем также отрицательно коррелировал системный синтез ИЛ-17А ($r_s = -0,176$; $p < 0,05$).

Также была установлена положительная корреляция ($p < 0,05$) индекса OPG/RANKL с содержанием OPG на фоне отрицательной корреляции с уровнем RANKL. Причем данная закономерность имела место как для сывороточных показателей ($r_s = 0,655$ и $r_s = -0,596$; $p < 0,05$), так и для показателей ротовой жидкости ($r_s = 0,579$ и $r_s = -0,656$; $p < 0,05$). Содержание RANKL в ротовой жидкости характеризовалось прямой корреляцией с уровнем RANKL в сыворотке ($r_s = 0,141$; $p < 0,05$) и концентрацией OPG в ротовой жидкости ($r_s = 0,140$; $p < 0,05$).

Таблица 5.7 - Значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между уровнями цитокинов у женщин в постменопаузе с ХГП II степени (n=212)

Переменные	ИЛ-1-β*	ИЛ-6*	ИЛ-8*	OPG*	RANKL*	ИЛ-1-β**	ИЛ-6**	OPG**	RANKL**	OPG/RANKL**
ИЛ-4*	-	-	-	-	-	-	-	0,168	-	0,162
ИЛ-8*	-	0,190	-	-	0,305	-	-	-	-	-
ИЛ-10*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ИЛ-17A*	-	0,190	0,225	-	-	-	-	-	-	-0,176
ФНО-α*	0,139	0,312	0,263	0,138	0,267	-	0,178	-	-	-
ИНФ-γ*	-	-	-	-	-	-	-	-	0,153	-
RANKL*	-	0,343	-	-	-	-	-	-	0,141	-
OPG/RANKL*	-	-0,146	-0,193	0,655	-0,596	-0,143	-	-	-	-
ФНО-α**	0,139	0,193	-	-	-	-	0,288	0,175	0,406	-0,199
ИЛ-6**	0,282	0,189	-	-	-	-	-	-	0,380	-0,200
OPG**	-	0,193	-	-	-	-	-	-	0,140	0,579
RANKL**	0,223	0,159	-	-	-	-	-	-	-	-0,656

Примечание: указаны только статистически значимые ($p < 0,05$) значения коэффициентов корреляции; * – показатели в сыворотке крови, ** – показатели в ротовой жидкости.

Таким образом, выполненные исследования позволили установить, что у женщин в постменопаузальном возрасте, страдающих ХГП II степени, снижены уровни ИЛ-4 и повышены концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови, а также увеличен уровни ИЛ-6 и TNF- α в ротовой жидкости ($p < 0,05$). Кроме того, как в сыворотке крови, так и в ротовой жидкости повышены показатели RANKL на фоне снижения соотношения OPG/RANKL ($p < 0,05$).

Изменения цитокинов существенно зависят от наличия и степени остеопоротических нарушений у женщин. Больше всего нарушений в балансе межклеточных медиаторов регистрируется ($p < 0,05$) у женщин с ХГП II степени на фоне ОП (снижение уровней ИЛ-4 и повышение – ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- α , RANKL в сыворотке, а также ИЛ-6 и TNF- α в слюне).

Наличие у стоматологических больных остеопении сочетается с увеличением ($p < 0,05$) содержания ИЛ-6 и ИЛ-8 ($p < 0,05$) и снижением индекса OPG/RANKL ($p < 0,01$) в сыворотке крови, ИЛ-6 и TNF- α в ротовой жидкости ($p < 0,05$).

Женщины постменопаузального возраста с хроническим генерализованным пародонтитом средней тяжести, не имеющих остеопоротических нарушений, характеризуются ($p < 0,05$) увеличением концентраций в сыворотке крови ИЛ-1 β , ИЛ-6 и RANKL, в ротовой жидкости – ИЛ-6 и TNF- α .

Изменения в ротовой жидкости показателей RANKL и индекса OPG/RANKL одинаково проявили себя в группах стоматологических больных с нормальными результатами денситометрии, остеопенией и остеопорозом ($p < 0,05$).

С МПК отдельных участков скелета женщин установлена обратная корреляция системных уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- α , RANKL и локальных уровней ИЛ-6 и RANKL, а также прямая связь – сывороточного уровня ИЛ-4 и системного и локального индексов OPG/RANKL ($p < 0,05$). И в сыворотке крови, и в ротовой жидкости выявлена положительная корреляция

($p < 0,05$) значений соотношения OPG/RANKL с уровнем OPG, и отрицательная – с уровнем RANKL, а соотношение OPG/RANKL в ротовой жидкости имеет отрицательную связь с уровнем ИЛ-17А ($p < 0,05$). Местный уровень RANKL показал прямую корреляцию с уровнем RANKL в сыворотке и OPG в ротовой жидкости ($p < 0,05$).

Системный синтез ИЛ-4 характеризовался положительной корреляцией ($p < 0,05$) с локальной концентрацией OPG и соотношением OPG/RANKL, а сывороточные значения ИНФ- γ – с уровнем RANKL в ротовой жидкости. Уровни в сыворотке крови ИЛ-1- β и ИЛ-6 характеризовались достоверными ($p < 0,05$) прямыми корреляциями с сывороточными концентрациями ФНО- α и значениями в ротовой жидкости ИЛ-6, ФНО- α . Содержание в сыворотке крови ИЛ-1- β показало также достоверную прямую связь с локальной концентрацией RANKL, а в ротовой жидкости – отрицательную с системными значениями OPG/RANKL.

Кроме того, между собой положительно коррелировали концентрации в сыворотке крови ИЛ-6 и ИЛ-8. Для указанных цитокинов мы также выявили достоверную ($p < 0,05$) положительную корреляцию с сывороточным уровнем ИЛ-17А, и отрицательную – с системными показателями OPG/RANKL. Сывороточные значения ИЛ-6 также положительно коррелировали ($p < 0,05$) с системным и локальным синтезом RANKL и локальным синтезом OPG, а значения ИЛ-8 – только с системным синтезом RANKL.

Были установлены также положительные связи системных показателей ФНО- α с уровнями в сыворотке ИЛ-8, OPG, RANKL и уровнем в ротовой жидкости ИЛ-6. В свою очередь, содержание ФНО- α в ротовой жидкости характеризовалось положительной корреляцией с локальным синтезом ИЛ-6, OPG, RANKL, и отрицательной – с локальным соотношением OPG/RANKL. Локальный синтез ИЛ-6 при этом характеризовался разнонаправленной корреляцией ($p < 0,05$) с местными показателями уровня RANKL и соотношения OPG/RANKL. С последним показателем также отрицательно коррелировал системный синтез ИЛ-17А.

Полученные результаты необходимо использовать при оценке степени патологического процесса у женщин в постменопаузальном возрасте, страдающих ХГП II степени в том числе в динамике лечебно-профилактических мероприятий. Ассоциации нарушений цитокинового баланса с выраженностью остеопоротических изменений скелета женщин свидетельствует о необходимости дифференцированного подхода в ведении больных с заболеванием пародонта в зависимости от состояния костной системы.

РАЗДЕЛ 6

ОТДЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

С целью оценки эффективности предложенных схем терапии хронического генерализованного пародонтита в зависимости показателей остеоденситометрии было повторно выполнены клинические и лабораторные исследования у женщин спустя 6 месяцев терапии. Анализ результатов осуществлялся в четырех группах больных. Пациенты с ХГП II степени различных выделенных групп отличались схемами терапии, которые зависели от насыщения организма витамином D и состояния плотности костей.

Женщины основной группы Ia (n=36) имели ХГП II степени на фоне нормальных результатов остеоденситометрии и в течение 6 месяцев получали только стандартную терапию заболевания пародонта.

Основная группа Ib (n=35) была также представлена женщинами с ХГП II степени на фоне нормальных результатов остеоденситометрии, однако в дополнение к стандартной терапии пародонтальной патологии принимала препараты витамина D и кальция.

Аналогичный комплекс лечебных мероприятий (стандартная терапия, витамин D и кальций) назначали и женщинам основной группы II (n=63), имеющих ХГП II степени на фоне остеопении.

Основную группу III составили 57 женщин с ХГП II степени на фоне остеопороза. Схема лечения для них включала стандартную терапию, а также препараты витамина D, кальция и ибандроновой кислоты.

6.1. Динамика основных индексов состояния пародонта у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени на фоне терапии

Женщины с ХГП II степени, независимо от состояния МПК и схемы терапии продемонстрировали выраженную положительную динамику всех исследуемых индексов состояния пародонта. Так, через 6 месяцев терапии мы зарегистрировали достоверную ($p < 0,001$) динамику снижения показателей гигиенического индекса Грина-Вермильона по сравнению с исходными данными во всех четырех группах стоматологических больных (табл. 6.1). При этом если в основных группах Iб, II и III значения индекса при повторном обследовании не отличались от показателей здоровых женщин ($p > 0,05$), то в группе Ia, получавших только стандартную терапию ХГП II степени, медиана показателя индекса Грина-Вермильона продолжала достоверно превышать показатель группы сравнения ($p < 0,05$).

Таблица 6.1 - Показатель индекса Грина-Вермильона (Me, Q1-Q3, баллы) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в динамике лечения

Группа обследованных	Срок обследования		P
	до лечения	через 6 месяцев	
сравнения (n=45/-)	0,85 (0,60-1,15)	-	-
основная Ia (n=36/36)	2,73 (2,35-3,98)*	1,14 (0,91-1,61)*	<0,001
основная Iб (n=37/35)	3,05 (2,05-3,63)*	1,02 (0,71-1,28)	<0,001
основная II (n=71/63)	2,85 (2,14-3,67)*	1,11 (0,81-1,34)	<0,001
основная III (n=68/57)	2,83 (2,13-3,67)*	1,06 (0,85-1,32)	<0,001

Примечание: группа сравнения – здоровые женщины; основная группа Ia и Iб – женщины с ХГП II степени и нормальными результатами остеоденситометрии; основная группа II – женщины с ХГП II степени и остеопенией; основная группа III – женщины с ХГП II степени и ОП; указано количество обследованных до лечения/через 6 месяцев; * – $p < 0,01$ - $< 0,05$ в сравнении с группой сравнения; # - $p < 0,01$ - $< 0,05$ в сравнении с показателем основной группы Ia после лечения.

Для всех основных групп женщин на фоне значительного ($p < 0,001$) снижения в результате терапии величины индекса PMA Parma (табл. 6.2) было характерно сохранение достоверно повышенных его показателей в сравнении со здоровыми женщинами ($p < 0,01 - < 0,05$). Обращает внимание зарегистрированное нами при повторном обследовании достоверно повышенное значение данного индекса в основной группе Ia в сравнении с данными как основной группы Ib ($p < 0,05$), так и групп II ($p < 0,01$) и III ($p < 0,05$).

Таблица 6.2 - Показатели индекса PMA Parma (Me, Q1-Q3, %) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в динамике лечения

Группа обследованных	Срок обследования		P
	до лечения	через 6 месяцев	
сравнения (n=45/-)	15,6 (12,3-20,2)	-	-
основная Ia (n=36/36)	71,6 (65,5-81,0)*	27,7 (23,5-35,1)*	<0,001
основная Ib (n=37/35)	78,3 (60,9-89,1)*	21,0 (16,1-25,6)*,#	<0,001
основная II (n=71/63)	75,3 (61,2-88,1)*	19,1 (16,5-24,1)*,#	<0,001
основная III (n=68/57)	76,5 (62,8-90,1)*	21,4 (18,5-24,1)*,#	<0,001
Примечание: см. таблицу 6.1.			

Динамика показателей ПИ Рассела (табл. 6.3) характеризовалась существенным снижением во всех опытных группах ($p < 0,001$). При этом значения данного индекса, зарегистрированные через 6 месяцев в группах, получавших в дополнение к стандартной терапии ХГП II степени, препараты витамина D, кальция и, по показаниям, ибандроновой кислоты, достоверно не отличались от результата здоровых лиц ($p > 0,05$), но были ниже величины, выявленной в опытной группе Ia ($p < 0,01$).

Таблица 6.3 - Показатели ПИ Рассела (Me, Q1-Q3, баллы) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в динамике лечения

Группа обследованных	Срок обследования		P
	до лечения	через 6 месяцев	
сравнения (n=45/-)	0,3 (0,1-0,4)	-	-
основная Ia (n=36/36)	5,2 (4,4-6,4)*	0,6 (0,4-0,7)*	<0,001
основная Ib (n=37/35)	5,8 (4,5-6,9)*	0,3 (0,2-0,4)#	<0,001
основная II (n=71/63)	5,6 (4,9-6,6)*	0,3 (0,2-0,4)#	<0,001
основная III (n=68/57)	5,7 (4,6-7,0)*	0,3 (0,3-0,4)#	<0,001
Примечание: см. таблицу 6.1.			

На фоне достоверного ($p < 0,001$) снижения в динамике терапии значений CRITN, нормализация показателей указанного индекса имела место только в опытной группе Ib (табл. 6.4). В остальных опытных группах величина CRITN продолжала достоверно превышать аналогичный показатель, зарегистрированный у здоровых женщин ($p < 0,01$). При этом повторное обследование выявило достоверно более высокие значения данного индекса в основной группе Ia, чем в основных группах Ib ($p < 0,01$), II ($p < 0,05$) и III ($p < 0,01$).

Таблица 6.4 - Показатели CRITN (Me, Q1-Q3, баллы) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в динамике лечения

Группа обследованных	Срок обследования		P
	до лечения	через 6 месяцев	
сравнения (n=45/-)	0,52 (0,42-0,62)	-	-
основная Ia (n=36/36)	3,38 (2,67-3,82)*	1,24 (1,10-1,46)*	<0,001
основная Ib (n=37/35)	3,58 (2,89-3,77)*	0,61 (0,53-0,76)#	<0,001
основная II (n=71/63)	3,49 (2,00-3,84)*	0,90 (0,65-0,10)*#	<0,001
основная III (n=68/57)	3,56 (2,09-3,86)*	0,89 (0,57-1,19)*#	<0,001
Примечание: см. таблицу 6.1.			

Длительность образования гематом на слизистой оболочке десны, определяемая с помощью пробы Кулаженко, в динамике терапии достоверно ($p < 0,001$) выросла у всех обследованных женщин с ХГП II степени (табл. 6.5). В то же время, показатели данной пробы после терапии продолжали оставаться сниженными в сравнении в группах Ia ($p < 0,01$) и III ($p < 0,05$). Кроме того, у женщин с ХГП II степени и нормальными результатами остеоденситометрии, получавшими только стандартную терапию пародонтальной патологии, имели место более высокие значения пробы Кулаженко в сравнении с женщинами с ХГП II степени и остеопенией ($p < 0,05$).

Таблица 6.5 - Показатели пробы Кулаженко (Me, Q1-Q3, секунд) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в динамике лечения

Группа обследованных	Срок обследования		P
	до лечения	через 6 месяцев	
сравнения (n=45/-)	55,0 (50,0-57,0)	-	-
основная Ia (n=36/36)	16,0 (13,0-19,0)*	42,0 (35,0-51,0)*	<0,001
основная Ib (n=37/35)	15,0 (12,5-17,5)*	50,0 (44,0-59,0)	<0,001
основная II (n=71/63)	15,0 (12,0-19,0)*	50,0 (42,0-63,0)#	<0,001
основная III (n=68/57)	14,4 (12,0-16,5)*	48,0* (41,0-54,0)*	<0,001
Примечание: см. таблицу 6.1.			

6.2. Отдельные лабораторные показатели у женщин в постменопаузе с ХГП II степени в динамике терапии

Показатели активности ЩФ, повышенные в группе женщин с ХГП II степени на фоне ОП, после 6 месяцев комплексной терапии достоверно ($p = 0,001$) снизились до значений, зарегистрированных у здоровых женщин (табл. 6.6).

Таблица 6.6 - Показатели активности ЩФ сыворотки крови (Ме, Q1-Q3, Ед/л) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в динамике лечения

Группа обследованных	Срок обследования		Р
	до лечения	через 6 месяцев	
сравнения (n=45/-)	62,7 (53,8-72,3)	-	-
основная Ia (n=36/36)	64,0 (52,3-79,6)	61,9 (58,3-66,4)	-
основная Ib (n=37/35)	65,2 (60,4-68,2)	63,4 (55,2-70,4)	-
основная II (n=71/63)	70,2 (60,6-77,4)	66,2 (59,7-72,7)	-
основная III (n=68/57)	72,4 (60,2-82,7)*	64,9 (57,5-71,5)	0,001
Примечание: см. таблицу 6.1.			

Было зарегистрировано (табл. 6.7) существенное повышение содержания 25(ОН)D в опытных группах женщин с ХГП II степени, терапия которых включала прием препарата данного витамина, как в сравнении с исходной его концентрацией ($p < 0,001$), так и в сравнении с показателями здоровых женщин ($p < 0,01$) и женщин основной группы Ia ($p < 0,01$). Содержание 25(ОН)D в группе женщин с ХГП II степени и нормальными результатами остеоденситометрии, получавших только стандартную терапию пародонтальной патологии, при обследовании через 6 месяцев оставалось сниженным в сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,01$).

Таблица 6.7 - Концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови (Ме, Q1-Q3, нг/мл) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в динамике лечения

Группа обследованных	Срок обследования		Р
	до лечения	через 6 месяцев	
сравнения (n=45/-)	21,9 (17,8-25,9)	-	-
основная Ia (n=36/36)	18,4 (15,6-21,3)*	17,8 (14,5-21,4)*	-
основная Ib (n=37/35)	17,8 (16,0-20,8)*	37,8 (31,3-42,0)*#	<0,001
основная II (n=71/63)	18,5 (12,1-21,6)*	42,0 (35,0-47,8)*#	<0,001
основная III (n=68/57)	18,2 (12,6-20,2)*	39,2 (34,5-44,1)*#	<0,001
Примечание: см. таблицу 6.1.			

Содержание СТХ-1 в сыворотке женщин в постменопаузе с ХГП II степени на фоне остеопении или ОП, исходно повышенное ($p < 0,01$) в сравнении со здоровыми женщинами, в результате комплексной терапии в течение 6 месяцев показало (табл. 6.8) достоверное ($p < 0,001$) снижение до значений контрольной группы ($p > 0,05$).

Таблица 6.8 - Концентрации СТХ-1 в сыворотке крови (Ме, Q1-Q3, нг/мл) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в динамике лечения

Группа обследованных	Срок обследования		P
	до лечения	через 6 месяцев	
сравнения (n=45/-)	0,439 (0,308-0,536)	-	-
основная Ia (n=36/36)	0,487 (0,380-0,603)	0,475 (0,332-0,562)	-
основная Ib (n=37/35)	0,467 (0,297-0,591)	0,465 (0,403-0,575)	-
основная II (n=71/63)	0,584 (0,442-0,707)*	0,413 (0,348-0,549)	<0,001
основная III (n=68/57)	0,628 (0,481-0,738)*	0,404 (0,318-0,500)	<0,001
Примечание: см. таблицу 6.1.			

Аналогичная динамика наблюдалась и с концентрацией в сыворотке крови остеокальцина (табл. 6.9). Повышенные в сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,01$) уровни его в основных группах II и III, зарегистрированные до начала терапии, в результате комплексного лечения достоверно ($p < 0,001$) снизились до значений, характерных для здоровых женщин.

Таблица 6.9 - Концентрации остеокальцина в сыворотке крови (Ме, Q1-Q3, нг/мл) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в динамике лечения

Группа обследованных	Срок обследования		P
	до лечения	через 6 месяцев	
сравнения (n=45/-)	21,8 (16,1-27,6)	-	-
основная Ia (n=36/36)	25,6 (20,2-31,3)	22,5 (20,3-25,4)	-
основная Ib (n=37/35)	19,2 (15,9-24,2)	22,9 (19,3-24,9)	-

основная II (n=71/63)	28,3 (23,3-34,5)*	20,1 (17,4-23,3)	<0,001
основная III (n=68/57)	30,7 (24,2-38,7)*	19,8 (16,3-24,0)	<0,001
Примечание: см. таблицу 6.1.			

Содержание в сыворотке паратгормона, не отличавшееся ($p > 0,05$) в опытных группах от значений здоровых лиц (табл. 6.10), в результате терапии существенно не изменилось.

Таблица 6.10 - Концентрации паратгормона в сыворотке крови (Me, Q1-Q3, пг/мл) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в динамике лечения

Группа обследованных	Срок обследования		P
	до лечения	через 6 месяцев	
сравнения (n=45/-)	42,5 (26,8-55,2)	-	-
основная Ia (n=36/36)	42,3 (37,9-47,7)	41,4 (31,7-51,3)	-
основная Ib (n=37/35)	41,4 (31,7-51,3)	41,8 (29,9-49,7)	-
основная II (n=71/63)	41,1 (32,0-48,8)	43,2 (34,9-54,4)	-
основная III (n=68/57)	42,9 (29,0-51,4)	42,8 (26,1-51,2)	-
Примечание: см. таблицу 6.1.			

Терапия женщин всех опытных групп привела к достоверному ($p < 0,001$ - $< 0,05$) снижению содержания в сыворотке ИЛ-1 β (табл. 6.11). При этом исходное повышение концентраций данного цитокина в группе III ($p < 0,01$) через 6 месяцев было нивелировано.

Таблица 6.11 - Концентрации ИЛ-1 β в сыворотке крови (Me, Q1-Q3, пг/мл) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в динамике лечения

Группа обследованных	Срок обследования		P
	до лечения	через 6 месяцев	
сравнения (n=45/-)	1,7 (1,1-2,5)	-	-
основная Ia (n=36/36)	2,5 (1,7-3,3)	1,6 (1,1-2,0)	0,001

основная Ib (n=37/35)	2,5 (1,0-3,6)	1,6 (1,1-2,1)	0,039
основная II (n=71/63)	2,1 (1,3-2,8)	1,5 (0,9-1,9)	<0,001
основная III (n=68/57)	2,8 (1,8-3,3)*	1,5 (0,8-2,0)	<0,001
Примечание: см. таблицу 6.1.			

Терапия ХГП II степени не привела к достоверным изменениям содержания в сыворотке ИЛ-4 (табл. 6.12). В то же время, исходно сниженный уровень цитокина в группе женщин с пародонтальной патологией на фоне ОП продемонстрировал тенденцию к росту и через 6 месяцев уже не отличался от значений, характерных для здоровых лиц ($p > 0,05$).

Таблица 6.12 - Концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови (Ме, Q1-Q3, пг/мл) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в динамике лечения

Группа обследованных	Срок обследования		P
	до лечения	через 6 месяцев	
сравнения (n=45/-)	2,1 (1,7-2,9)	-	-
основная Ia (n=36/36)	2,0 (1,3-3,1)	1,9 (1,1-2,6)	-
основная Ib (n=37/35)	2,3 (1,4-2,9)	2,2 (1,6-2,8)	-
основная II (n=71/63)	1,8 (1,1-2,4)	2,2 (1,4-2,8)	-
основная III (n=68/57)	1,7 (0,5-2,5)*	2,0 (1,4-2,5)	0,094
Примечание: см. таблицу 6.1.			

В результате терапии ХГП II степени, включавшей препараты витамина D, кальция и, по показаниям, ибандроновой кислоты, имело место достоверное ($p < 0,001 - < 0,05$) снижение исходно повышенных уровней ИЛ-6 до показателей здоровых женщин (табл. 6.13). В то же время, в группе женщин с ХГП II степени и нормальными результатами остеоденситометрии, получавших только стандартную терапию пародонтальной патологии, сывороточная концентрация данного цитокина продолжала оставаться достоверно повышенной ($p < 0,05$). Важно также подчеркнуть, что зарегистрированные после терапии в указанной группе показатели ИЛ-6

достоверно превышали аналогичные значения, полученные в опытных группах Ia ($p < 0,01$) и II ($p < 0,05$), терапия которых включала прием препаратов витамина D и кальция.

Таблица 6.13 - Концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови (Me, Q1-Q3, пг/мл) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в динамике лечения

Группа обследованных	Срок обследования		P
	до лечения	через 6 месяцев	
сравнения (n=45/-)	0,5 (0,1-0,8)	-	-
основная Ia (n=36/36)	1,0 (0,3-2,1)*	0,9 (0,4-2,0)*	-
основная Ib (n=37/35)	0,9 (0,3-1,8)*	0,0 (0,0-0,5)#	<0,001
основная II (n=71/63)	0,9 (0,2-2,0)*	0,6 (0,2-1,1)#	0,011
основная III (n=68/57)	1,1 (0,0-2,8)*	0,7 (0,1-1,0)	0,001
Примечание: см. таблицу 6.1.			

В результате комплексной терапии ХГП- II на фоне остеопении или ОП отмечалось достоверное ($p < 0,001$) снижение исходно повышенной ($p < 0,01$) сывороточной концентрации ИЛ-8 до значений, характерных для здоровых женщин (табл. 6.14).

Таблица 6.14 - Концентрации ИЛ-8 в сыворотке крови (Me, Q1-Q3, пг/мл) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в динамике лечения

Группа обследованных	Срок обследования		P
	до лечения	через 6 месяцев	
сравнения (n=45/-)	5 (3,4-8,7)	-	-
основная Ia (n=36/36)	5,3 (3,4-7,2)	4,2 (2,8-7,1)	-
основная Ib (n=37/35)	5,4 (4,0-6,2)	5,1 (3,8-7,4)	-
основная II (n=71/63)	8,2 (4,7-12,8)*	5,2 (3,1-7,6)	<0,001
основная III (n=68/57)	8,3 (5,2-13,9)*	5,3 (3,4-7,5)	<0,001
Примечание: см. таблицу 6.1.			

Аналогичным образом, терапия женщин основных групп II и III

сопровождалась достоверным снижением уровней ФНО- α , причем в группе III – до значений здоровых лиц ($p < 0,001$).

Содержание в сыворотке OPG, исходно не отличавшееся ($p > 0,05$) в опытных группах от значений здоровых лиц (табл. 6.15), в динамике терапии существенно не изменилось.

Таблица 6.15 - Концентрации OPG в сыворотке крови (Me, Q1-Q3, пг/мл) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в динамике лечения

Группа обследованных	Срок обследования		P
	до лечения	через 6 месяцев	
сравнения (n=45/-)	79,7 (65,1-88,7)	-	-
основная Ia (n=36/36)	74,8 (62,7-85,6)	75,8 (53,2-94,0)	-
основная Ib (n=37/35)	87,4 (74,1-95,2)	82,6 (66,5-99,0)	-
основная II (n=71/63)	66,7 (38,5-114,2)	75,4 (63,0-93,3)	-
основная III (n=68/57)	84,7 (54,4-103,3)	80,1 (64,0-99,3)	-
Примечание: см. таблицу 6.1.			

Концентрации RANKL, достоверно ($p < 0,05$) повышенные до терапии в группах женщин с ХГП II степени и нормальными результатами остеоденситометрии, а также с пародонтальной патологией на фоне ОП, в результате терапии продемонстрировали достоверное ($p < 0,001 < 0,01$) снижение во всех четырех опытных группах (табл. 6.16) и при обследовании через 6 месяцев не отличались ($p > 0,05$) от показателей группы сравнения.

Таблица 6.16 - Концентрации RANKL в сыворотке крови (Me, Q1-Q3, пг/мл) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в динамике лечения

Группа обследованных	Срок обследования		P
	до лечения	через 6 месяцев	
сравнения (n=45/-)	2,8 (1,8-3,7)	-	-
основная Ia (n=36/36)	3,4 (2,4-4,6)*	1,9 (1,1-3,3)	0,001
основная Ib (n=37/35)	3,7 (2,9-4,5)*	2,3 (1,2-3,3)	<0,001

основная II (n=71/63)	3,4 (2,4-5,1)	2,9 (1,8-4,1)	0,001
основная III (n=68/57)	3,5 (2,3-5,8)*	2,7 (1,9-3,7)	0,004
Примечание: см. таблицу 6.1.			

Также во всех четырех опытных группах в результате терапии ХГП II степени, мы зарегистрировали достоверное ($p < 0,01$) повышение в сыворотке значений соотношения OPG/RANKL (табл. 6.17). Обследование через 6 месяцев не выявило достоверной разницы с показателем здоровых женщин ни в одной из опытных групп, включая женщин с ХГП II степени и остеопенией, у которых величина указанного соотношения до лечения была достоверно снижена ($p < 0,05$).

Таблица 6.17 - Показатели соотношения OPG/RANKL в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в динамике лечения

Группа обследованных	Срок обследования		P
	до лечения	через 6 месяцев	
сравнения (n=45/-)	26,9 (17,9-47,1)	-	-
основная Ia (n=36/36)	23,6 (15,1-30,4)	31,4 (21,8-63,2)	0,005
основная Ib (n=37/35)	23,1 (17,9-30,5)	31,9 (22,6-58,2)	0,002
основная II (n=71/63)	19,5 (9,1-31,2)*	24,8 (16,3-45,2)	0,002
основная III (n=68/57)	21,6 (12,7-30,1)	30,0 (19,8-47,4)	0,009
Примечание: см. таблицу 6.1.			

В группах женщин с ХГП II степени, в дополнение к стандартной терапии пародонтальной патологии принимавших препараты витамина D, кальция и, по показаниям, ибандроновой кислоты, имелось выраженное ($p < 0,001 - < 0,05$) снижение исходно повышенного содержания ИЛ-6 в ротовой жидкости. В результате комплексной терапии локальные уровни ИЛ-6 достигли идентичных здоровым лицам значений (табл. 6.18). Обращает на себя внимание отсутствие динамики снижения концентраций ИЛ-6 в группе

женщин с ХГП II степени и нормальными результатами остеоденситометрии (основная группа Ia). В связи с этим уровни цитокина оставались и после лечения более высокими, чем у здоровых лиц и женщин опытной группы II ($p < 0,05$).

Таблица 6.18 - Концентрации ИЛ-6 в ротовой жидкости (Me, Q1-Q3, пг/мл) у женщин в постменопаузе, имеющих ХГП II степени, в динамике лечения

Группа обследованных	Срок обследования		P
	до лечения	через 6 месяцев	
сравнения (n=45/-)	0,0 (0,0-0,7)	-	-
основная Ia (n=36/36)	0,4 (0,0-1,8)*	1,2 (0,0-2,3)*	-
основная Ib (n=37/35)	0,7 (0,0-2,9)*	0,0 (0,0-1,7)	0,074
основная II (n=71/63)	0,6 (0,0-2,3)*	0,0 (0,0-0,3)#	<0,001
основная III (n=68/57)	0,2 (0,0-3,1)*	0,0 (0,0-0,6)	<0,001
Примечание: см. таблицу 6.1.			

В свою очередь, концентрации в ротовой жидкости ФНО- α , повышенные до терапии во всех опытных группах, продемонстрировали достоверное ($p < 0,001$ - $< 0,05$) снижение и достижение показателей здоровых лиц у всех женщин с ХГП II степени, независимо от состояния МПК и схемы терапии.

Таким образом, стандартная терапия ХГП II степени у женщин в постменопаузе приводит к существенной положительной динамике клинических индексов и ряда лабораторных маркеров, характеризующих тяжесть течения пародонтальной патологии.

Значения всех пяти клинических показателей состояния пародонта при обследовании через 6 месяцев продемонстрировали положительную динамику ($p < 0,001$), заключающуюся в снижении (индекс Грина-Вермильона, индекс РМА Parma, ПИ Рассела, CRITN) или повышении (пробы Кулаженко) их величин. При этом наиболее выраженная динамика была зарегистрирована в группах женщин с ХГП II степени, которые в дополнение к стандартной

терапии получали препараты витамина D, кальция и, при наличии ОП, ибандроновой кислоты. В частности, в данных группах зарегистрирована нормализация показателей индекса Грина-Вермильона и ПИ Рассела. Женщины, принимавшие препараты витамина D и кальция, имеющие ХГП II степени и нормальные показатели остеоденситометрии характеризовались также нормализацией величины СРITN. Обе указанные группы после терапии достигли показателей пробы Кулаженко, характерных для здоровых лиц.

В то же время, использование только стандартной терапии ХГП II степени женщинами с патологией пародонта и нормальными показателями остеоденситометрии не привело к достижению значений, характерных для здоровых лиц, ни по одному из шести клинических показателей состояния пародонта. При этом показатели индекса РМА Parma, ПИ Рассела и СРITN во всех группах женщин с ХГП II степени, получавших комплексную терапию, в группах женщин с ХГП II степени и остеопенией или ОП были достоверно ($p < 0,01 - < 0,05$) ниже аналогичных значений, полученных в группе, получавшей изолированную терапию пародонтальной патологии. Кроме того, женщины, получавшие только стандартную терапию ХГП II степени, характеризовались достоверно более высокими значениями пробы Кулаженко в сравнении с женщинами с ХГП II степени и остеопенией, терапия которых дополнялась препаратами витамина D и кальция ($p < 0,05$).

В результате терапии ХГП II степени во всех опытных группах мы зарегистрировали достоверное ($p < 0,001 - < 0,05$) снижение показателей ИЛ-1 β , RANKL в сыворотке и ФНО- α в ротовой жидкости, а также снижение соотношений OPG/RANKL. Значения всех указанных маркеров у женщин в ХГП II степени, независимо от состояния МПК, при обследовании через 6 месяцев показали отсутствие достоверных различий при сравнении с данными, зарегистрированными у здоровых женщин ($p > 0,05$).

В группах женщин, в лечении которых предусматривался прием препарата витамина D, мы зарегистрировали существенный рост ($p < 0,001$) исходно сниженной концентрации 25(OH)D до значений, превышающих

показатели здоровых лиц ($p < 0,01$), а также достоверное ($p < 0,001 - < 0,05$) снижение содержания ИЛ-6 в сыворотке и ротовой жидкости до значений, зарегистрированных у здоровых женщин ($p > 0,05$).

Достоверное ($p < 0,001$) снижение содержания в сыворотке СТХ-1, остеокальцина, ИЛ-8 и ФНО- α после терапии наблюдалось в группах женщин с ХГП II степени и наличием остеопении или ОП. Следует указать, что первые три маркера до терапии были достоверно ($p < 0,01$) повышены в обеих указанных группах, а системные значения ФНО- α превышали ($p < 0,05$) показатель здоровых женщин только при сочетании ХГП II степени с ОП. В результате терапии все указанные различия были нивелированы ($p > 0,05$).

Кроме того, у женщин с сочетанием ХГП II степени и ОП мы установили достоверное ($p = 0,001$) снижение исходно повышенной активности ЩФ до показателя здоровых женщин, а также тенденцию ($p < 0,1$) к повышению исходно сниженной системной концентрации ИЛ-4 до нормальных цифр.

Сывороточные показатели паратгормона интактного и OPG в результате терапии достоверную динамику не продемонстрировали, сохранив значения, характерные для здоровых женщин.

Обращает на себя внимание отсутствие изменений концентраций 25(OH)D, а также системной и локальной продукции ИЛ-6 в динамике лечения женщин с ХГП II степени и нормальными показателями остеоденситометрии, которые получали только стандартную терапию патологии пародонта. Уровень 25(OH)D через 6 месяцев продолжал оставаться достоверно ($p < 0,05$) ниже концентраций здоровых лиц, а аналогичные показатели, зарегистрированные у женщин с ХГП II степени, получавших комплексное лечение, достигли значений, существенно ($p < 0,01$) его превышающих.

Содержание ИЛ-6 как в сыворотке, так и в ротовой жидкости после изолированной терапии ХГП II степени, оставались повышенными в сравнении со здоровыми женщинами ($p < 0,05$). Повторное обследование выявило у женщин основной группы Ia наличие более высокой системной секреции ИЛ-6, чем у лиц основной группы Ib ($p < 0,01$), а также более

выраженной системной и локальной продукцией вышеуказанного цитокина по сравнению с женщинами основной группой II, которые имели ХГП II степени и остеопению ($p < 0,05$).

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одной из важнейших задач современной стоматологии является поиск эффективных методов лечения и профилактики пародонтита. При этом следует учитывать, что пародонтит сопровождается патологическими изменениями не только в мягких тканях, окружающих зуб. Характерно также и поражение костных структур, в основе которого лежит нарушение функций остеобластов и остеокластов, регулирующих постоянно протекающий процесс ремоделирования костной ткани и обеспечивающих равновесие между остеосинтезом и костной резорбцией [50;45]. В то же время, нарушение баланса между вышеуказанными клеточными элементами с превалированием функции остеокластов характерно не только для пародонтита, но и является ключевым фактором остеопороза, в том числе его постменопаузальной формы.

Следует отметить, что накопленные на сегодняшний день данные указывают на очевидную связь между остеопорозом и пародонтитом. Среди прочего, несколько исследователей указали на взаимосвязь между прогрессированием заболевания пародонта и низкой МПК у женщин в постменопаузе. Так, Reponi D.C. и соавт. [89] представили систематический обзор и показали, что женщины в постменопаузе с остеопорозом или остеопенией демонстрируют большую склонность к возникновению клинической потери прикрепления, чем женщины с нормальными показателями минеральной плотности кости. Приводятся данные, что риск пародонтита увеличивается более чем в два раза у пациентов с остеопорозом.

Понимание мультифакторной природы пародонтита, знание взаимосвязи между пародонтитом и остеопорозом и исследование основных причин их возникновения может быть полезным для предотвращения, выявления, а также своевременного и эффективного лечения патологии пародонта на фоне остеопороза. Одним из проявлений общности между

остеопорозом и деструкцией пародонта является одновременная резорбция как всего скелета, так и альвеолярной кости.

При системном снижении минеральной плотности костной ткани при остеопорозе вовлекаются в процесс также альвеолярные кости верхней и нижней челюстей. Снижение минеральной плотности кости также связано с эффектом неблагоприятной бактериальной флоры полости рта, которая может способствовать более быстрой резорбции альвеолярной кости, исходом чего является развитие деструкции пародонта. Немаловажным связующим звеном остеопороза и пародонтита является и нарушение обмена кальция, в том числе вызванное недостаточностью или дефицитом витамина D.

В то же время, используемая в настоящее время тактика ведения женщин постменопаузального возраста с ХГП II степени, не предусматривает дополнительные диагностические мероприятия и терапевтические подходы, призванные обеспечить выявление и коррекцию системных изменений скелета, а работы, описывающие применение антирезорбтивных препаратов в лечении хронического пародонтита на фоне остеопороза немногочисленны и противоречивы.

Все вышесказанное диктует необходимость комплексного подхода для оценки этиопатогенеза пародонтита, определения влияния наличия системных остеопоротических изменений на тяжесть течения его и, как следствие, построения наиболее эффективной тактики лечения заболевания. Разрабатываемые подходы должны предусматривать не только стандартную стоматологическую терапию, но и воздействие на организм в целом, в том числе и направленную на устранение системной потери костной массы.

В исследованиях последних лет установлено влияние системного остеопороза на состояние зубочелюстной системы. Процессы, происходящие в костной ткани опорного скелета, не могут не оказывать влияния на состояние тканей зубочелюстной системы. Костная ткань альвеолярного гребня, как и скелета в целом, является высокочувствительной к гормональным и иммунным регулирующим и контролирующим механизмам организма.

В проведенном нами исследовании были установлены клинические особенности течения ХГП II степени у женщин в постменопаузальном возрасте. Хотя идеология всех клинических индексов и проб для оценки степени тяжести примерно одинакова, тем не менее, в ходе работы было выявлено, что у женщин с ХГП II степени и остеопенией или остеопорозом в достаточной степени преобладало значительное количество зубного налёта, зубных отложений в области фронтальной группы зубов. Цветовая гамма зубного ряда имела более жёлтое окрашивание, что подтверждается результатами расчета суммарного гигиенического индекса Грина–Вермильона ($p < 0,01$). Это свидетельствует о неудовлетворительном уровне гигиены полости рта у женщин постменопаузального возраста с ХГП II степени.

Интенсивность и выраженность воспалительного процесса является отражением степени поражения тканей пародонта. Воспаление способствует образованию пародонтальных карманов с дальнейшей резорбцией структуры костной ткани челюстной кости. Метаболизм костной ткани альвеолярного отростка, активность процессов ремоделирования кости тесно взаимосвязаны с воздействием местных факторов. Патогенное влияние микробной флоры зубной бляшки на ткани пародонта сопровождается активацией остеокластов и усилением резорбции альвеолярной кости с последующим её разрушением. Это свидетельствует о том, что данная категория женщин нуждается в более тщательной санации и дополнительном введении в схему лечения лекарственных средств, восстанавливающих и препятствующих дальнейшему усугублению процесса. У женщин с ХГП II степени и нормальными результатами остеоденситометрии показатели воспаления существенно не отличаются от аналогичных показателей при остеопении и остеопорозе, но достоверно выше, чем у здоровых женщин ($p < 0,01$).

Полученные результаты, свидетельствуют о том, что первичными симптомами поражения костной ткани являются заболевания тканей пародонтального комплекса. Убыль костной ткани, является результатом превалирования процессов резорбции над остеосинтезом.

Лечебные мероприятия, направленные на снятие воспалительных явлений в пародонте, частично способствуют уменьшению активности дистрофически-резорбтивных процессов в альвеолярной кости, однако для угнетения функции остеокластов и стимулирования остеобластов необходимы другие препараты, которые уменьшают активность костной резорбции и усиливают процессы костеобразования. Несомненно, специалистом, который первым может диагностировать снижение минеральной плотности костной ткани еще на раннем этапе заболевания, является врач стоматолог. Тщательная санация полости рта с обязательной оценкой индексов и проб, позволит предотвратить более тяжёлую картину тех необратимых процессов, которые приведут к серьёзным изменениям в структуре костной ткани всего организма, тем самым ухудшат качество жизни данной категории женщин.

Кроме того, представленные данные на наш взгляд подчёркивают роль проведенных пародонтологических индексов в ранней диагностики остеопороза, когда состояние полости рта как раз и является отражением здоровья костного скелета и открывает новые возможности для поддержания биохимических свойств костной ткани.

Выполненные нами исследования позволили оценить основные биохимические показатели сыворотки крови при ХГП II степени у женщин в постменопаузальном возрасте, в том числе в зависимости от результатов остеоденситометрии и показателей минеральной плотности кости. Полученные нами данные о повышении активности ЩФ в группе женщин с ХГП-СТ согласуются с результатами ряда исследований, в которых авторы также зарегистрировали повышенную активность вышеуказанного фермента у лиц с пародонтальной патологией [177,178].

В то же время необходимо учитывать, что нами не было зарегистрировано достоверного изменения показателей ЩФ при ХГП II степени на фоне нормальной МПК. Повышение уровня ЩФ в группах обследуемых женщин с ХГП II степени было характерно лишь для обследованных лиц, имеющих сниженные значения МПК. Это

подтверждается выводами отдельных авторов, указывающих на высокую активность ЩФ при остеопении и ОП [179-180].

Снижение уровня глюкозы натощак, зарегистрированное в общей группе обследованных с ХГП II степени также подтверждается работами, указывающими на взаимосвязь тяжести течения пародонтита с уровнем глюкозы крови [181]. При этом для ОП также характерно снижение данного показателя [179].

Повышение уровня холестерина было подтверждено рядом исследователей при пародонтите [182-183], а также при ОП [143]. Однако, полученные нами данные, напротив, свидетельствуют о снижении уровня холестерина у пациенток в ХГП II степени на фоне ОП.

Исследование минерального обмена выявило ряд особенностей, которые, в целом, совпадают с литературными данными. Так, Meisel P. и соавт. [184] указывают на повышение риска развития пародонтита у лиц со снижением уровня сывороточного Mg, а Tagu S.C. и соавт. [185] выявил снижение уровня Mg и Zn у пациентов с пародонтитом. В нашей работе не было выявлено достоверных изменений концентраций Zn. Однако, в группах обследованных с ХГП II степени на фоне остеопении и ОП было обнаружено статистически значимое снижение содержание в сыворотке крови Mg.

В нашем исследовании не было зарегистрировано изменений уровня Са. Следует отметить, что в доступной литературе имеются неоднозначные сведения о концентрации данного макроэлемента при пародонтите. Так, Narsha L. и соавт. [186] указывают на повышение сывороточных значений Са при пародонтите. В то же время в работе Казаковой А.В. и соавт. [187] изменение уровня Са при данном заболевании выявлено не было.

Снижение концентраций сывороточного железа, зарегистрированное нами у пациентов с ХГП II степени на фоне остеопении и ОП, в целом согласуется с данными отдельных авторов, указывающих на наличие дефицита данного элемента как при пародонтите [188], так и при ОП [189]. В

то же время, в работе Ghaleb A. и соавт. [190] не было зарегистрировано изменение уровня сывороточного Fe при ОП.

В проведенном нами исследовании были установлены особенности отдельных маркеров костного обмена у женщин в постменопаузальном периоде с ХГП II степени и различной степенью снижения МПК. Установлено, что наличие указанной пародонтальной патологии у женщин постменопаузального возраста сочетается с достоверным увеличением сывороточных уровней СТХ-1 ($p < 0,01$) и остеокальцина ($p < 0,01$) на фоне снижения концентраций 25(OH)D ($p < 0,01$).

В большинстве случаев вышеуказанные изменения показателей были обусловлены пациентами, имеющими сочетание ХГП II степени с остеопенией либо ОП. В сравнении с женщинами, имеющими нормальные показатели денситометрии, независимо от состояния пародонта, в группе женщин с ХГП II степени и ОП было зарегистрировано повышение уровней трех маркеров – ЩФ, СТХ-1 и остеокальцина, а в группе с ХГП II степени и остеопенией – только СТХ-1 и остеокальцина. В то же время, независимо от наличия остеопоротических изменений, все три группы обследованных с ХГП II степени характеризовались достоверным ($p < 0,01$) снижением содержания в сыворотке 25(OH)D.

Обнаруженный нами дефицит 25(OH)D во всех группах женщин с ХГП II степени подтверждается выводами отдельных научных работ, указывающими на связь недостатка данного витамина с повышенным риском развития хронического пародонтита [191-192]. Также есть данные, что прием витамина D отдельно, либо вместе с препаратами кальция может способствовать сохранению здоровья пародонта, а хирургическое лечение хронического пародонтита более эффективно у пациентов с адекватным уровнем витамина D, чем у пациентов с его дефицитом [193].

Это может быть объяснено несколькими биологическими механизмами. Витамин D, благодаря своей положительной роли в поддержании кальциевого и костного гомеостаза [194], может снижать резорбцию альвеолярной кости с

последующим снижением степени тяжести хронического пародонтита [195]. Кроме того, передача сигналов через рецептор витамина D может подавлять воспалительный процесс в пародонте [196], способствовать заживлению тканей пародонта [175], а также усиливать местный иммунный ответ на бактериальные агенты [191;176].

Повышение уровня СТХ-1 в группе женщин с ХГП II степени подтверждается работами, свидетельствующими о высокой его концентрации при пародонтите в сравнении со здоровыми [197], либо лицами с гингивитом [198]. В то же время, нами не было обнаружено изменение уровня данного маркера в сыворотке женщин с ХГП II степени на фоне нормальной МПК. Очевидно, на степень повышения уровня СТХ-1 оказывает влияние наличие системных остеопоротических нарушений. Это согласуется с результатами исследования, установившего, что при ХГП II без ОП уровень указанного маркера повышался только при тяжелой степени пародонтита с выраженной резорбцией костной ткани десны [94].

Нами было выявлено повышение концентраций остеокальцина в общей группе женщин с ХГП II степени. Причем, это было обусловлено пациентами с пародонтальной патологией, которые имели сочетанную стоматологическую патологию с остеопенией или ОП. Изолированное же течение пародонтита не сопровождалось изменением уровня остеокальцина. Поэтому, по всей вероятности, повышение концентраций данного костного маркера было обусловлено наличием системных остеопоротических нарушений.

Следует отметить, что данные об изменении сывороточных показателей остеокальцина при пародонтите достаточно противоречивы. Так, результаты нашего исследования согласуются с данными ряда авторов, не выявивших изменение уровня остеокальцина при изолированном течении пародонтита. В частности, не было установлено различий между средними значениями концентраций остеокальцина в слюне в группах лиц со здоровым пародонтом и пациентами, страдающими пародонтитом различной степени тяжести [199].

Исследование вышеуказанного костного маркера в слюне, сыворотке и десневой щелевой жидкости у здоровых пациентов и пациентов с пародонтитом показало отсутствие значимой корреляции между глубиной пародонтального кармана, индексом зубного налета, кровотечением при зондировании и уровнями остеокальцина. Кроме того, не было установлено достоверной корреляции между продукцией остеокальцина и прогрессированием, тяжестью заболевания пародонта [200]. При этом Yarmoshuk I. [201] сообщает о снижении уровня остеокальцина в сыворотке у пациентов с хроническим пародонтитом.

Вопреки нашим результатам, в работе Betsy J. и соавт. [202] было обнаружено повышение концентраций остеокальцина в слюне у пациентов с пародонтитом, а также значимая положительная корреляция остеокальцина с кровотечением при зондировании, глубиной пародонтального кармана и потерей костной массы. Аналогичным образом, Daily Z. и соавт. [203] сообщили о значительной связи остеокальцина в слюне с тяжестью течения пародонтита. Bullon P. и соавт. [204] оценили уровень остеокальцина в слюне у 39 женщин в постменопаузе и обнаружили снижение его уровня на фоне лечения пародонтита. Однако это исследование проводилось на пациентах с уже измененным метаболизмом костей, что могло повлиять на уровень данного маркера.

Значимость изменений уровней вышеописанных костных маркеров у женщин постменопаузального возраста с хроническим генерализованным пародонтитом подтверждалась и результатами выполненного нами корреляционного анализа. Нами было установлено наличие достоверных ($p < 0,05$) отрицательных связей уровней ЩФ, СТХ-1 и остеокальцина со значениями МПК различных участков скелета женщин.

Кроме оценки маркеров костного обмена нами были исследованы и уровни отдельных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости и сыворотке крови у женщин в постменопаузе с ХГП II степени в зависимости от минеральной плотности кости. Полученные нами

данные о повышении содержания провоспалительных цитокинов при ХГП II степени согласуются с представлениями о патогенезе заболевания пародонта.

В частности, высокие уровни сывороточного IL-1 β у пациентов с хроническим пародонтитом были установлены и в других исследованиях [119-120]. Повышенные уровни IL-1 β у больных пародонтитом часто выявлялись в слюне и десневой жидкости [111;205;116;206], а уровень данного цитокина в десневой жидкости тесно коррелировал с тяжестью заболевания пародонта [117]. В то же время, выраженные изменения концентраций IL-1 β у женщин с хроническим пародонтитом на фоне снижения МПК могут свидетельствовать о более интенсивном воспалительном процессе именно при наличии сочетанной патологии – патологии пародонта и системных остеопоротических нарушений. Об этом, по всей видимости, и свидетельствуют данные, подтверждающие тесную связь уровня IL-1 β со степенью снижения минеральной плотности кости [113].

В нашей работе мы обнаружили снижение системной концентрации IL-4, что согласуется с данными Acharya A.B. и соавт. [135], установившими значительное снижение в сыворотке IL-4 при пародонтите. В то же время, наши результаты не совпадают с результатами Xu Ch. и соавт. [136] и Юдиной Н.А. и соавт. [109], выявивших достоверное системное повышение данного цитокина у больных пародонтитом.

Повышение концентраций IL-6 в десневой жидкости при хроническом пародонтите было продемонстрировано в выполненном мета-анализе [105]. Более того, была зарегистрирована и прямая корреляция уровня IL-6 в слюне со степенью тяжести хронического пародонтита [124]. Также есть доказательства того, что кроме регуляции иммунного ответа, IL-6 участвует и в гомеостазе костей, регулируя в остеобластах экспрессию активатора рецептора RANKL, что приводит к увеличению активности остеокластов и усилению резорбции кости [126-127]. Указанные данные объясняют более высокие уровни IL-6 в группах женщин с ХГП II степени при наличии остеопороза.

Нами было зарегистрировано повышение системной продукции IL-8. Причем, степень увеличения продукции данного провоспалительного цитокина была более выражена в группах женщин с ХГП II степени, имеющих остеопению или ОП. Это согласуется с выводами ряда исследований, указывающих на повышение при пародонтите уровня IL-8 в сыворотке крови [94;109] и в десневой жидкости [132]. Высокие концентрации IL-8 при сочетании патологии пародонта с остеопоротическими нарушениями костей скелета можно объяснить тем, что данный цитокин, помимо участия в рекрутинге и активации нейтрофилов в очаге воспаления, также играет важную роль в увеличении пролиферации остеокластов и их активации за счет усиления экспрессии RANKL [115].

В то же время, нами не был зафиксирован повышенный уровень IL-17A, обнаруженный отдельными исследователями у пациентов с хроническим пародонтитом [153].

Увеличение системной и локальной продукции TNF α при пародонтите было зарегистрировано в достаточно многочисленных работах как отечественных, так и зарубежных авторов [108-112], в которой проводился анализ иммунометаболических показателей у больных различными заболеваниями пародонта. В то же время, в отдельных работах указывают на отсутствие системного повышения концентраций TNF α при генерализованном пародонтите [121].

Как и в случае повышения уровня IL-1 β , сывороточная концентрация TNF α , по нашим данным, была повышена, в первую очередь, при сочетании ХГП II степени с ОП. Это свидетельствует о потенцировании воспаления у данной категории больных и согласуется с данными ряда авторов, установивших рост концентраций TNF α при постменопаузальном ОП [113;207]. В то же время мы обнаружили, что на местном уровне повышенные значения данного цитокина наблюдались во всех трех группах женщин с ХГП II степени. Можно предположить, что местная концентрация TNF α с достаточной степенью объективности отражает степень выраженности

воспалительного процесса непосредственно в тканях пародонта. Сходное положение отражено в работе Петрухиной Н.Б. [208], предлагающей прогностическую модель оценки риска развития тяжелой степени ХГП II в зависимости от местного уровня TNF α с использованием ROC-кривой.

Полученные нами данные о повышенной секреции RANKL при ХГП II степени согласуются с исследованиями ряда авторов. Увеличение концентраций данного цитокина и снижение соотношения OPG/RANKL у пациентов с хроническим пародонтитом регистрировалось как в сыворотке [209], так и в ротовой жидкости [210,211,212]. А взаимосвязь синтеза RANKL и отношения OPG/RANKL с наличием системных остеопоротических изменений у женщин в постменопаузе подтверждается работами других авторов [213].

Следует отметить, что локальные изменения пародонта могут быть вызваны системными медиаторами воспаления, которые влияют на ремоделирование кости. К ним, в первую очередь, относятся цитокины, такие как RANKL, ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6. С одной стороны, эти цитокины способствуют образованию зрелых остеокластов из их клеток-предшественников. А это, в свою очередь, обуславливает ускоренную резорбцию костной ткани и снижение ее массы. С другой стороны, повышенная выработка вышеуказанных провоспалительных цитокинов будет способствовать локальной реакции тканей при возникновении пародонтальной патологии, стимулируя как воспалительный процесс, так и активность местных остеокластов.

Стандартная терапия ХГП II степени у женщин в постменопаузе приводит к существенной положительной динамике клинических индексов и ряда лабораторных маркеров, характеризующих тяжесть течения пародонтальной патологии. Значения всех шести клинических показателей состояния пародонта при обследовании через 6 месяцев продемонстрировали достоверную ($p < 0,001$) динамику, заключающуюся в снижении (индекс Грина-Вермильона, индекс РМА Parma, ПИ Рассела, СРITN) или повышении (пробы

Кулаженко) их величин. При этом наиболее выраженная динамика зарегистрирована в группах женщин с ХГП II степени, которые в дополнение к стандартной терапии получали препараты витамина D, кальция и, при наличии ОП, ибандроновой кислоты.

Положительная клиническая динамика течения пародонтальной патологии у женщин в постменопаузе, принимавших в дополнение к стандартному стоматологическому лечению только препараты Са и витамина D согласуется с данными отдельных авторов, показавших, что пероральный прием указанных медикаментов улучшает состояние пародонта и помогает сохранить зубы [79]. Выявленное нами влияние ибандроната на клинические индексы, характеризующие состояние пародонта, согласуется с данными **Островской Л.Ю. и соавт.**, продемонстрировавших эффект назначения золедроновой кислоты пациенткам с пародонтитом в постменопаузе, который заключался в длительной ремиссии заболевания пародонта с восстановлением альвеолярной кости и зубодесневого прикрепления [94]. На значительное улучшение большинства клинических показателей при использовании бисфосфонатов в лечении стоматологической патологии у женщин даже с нормальной МПК указывают и другие исследователи [214]. При этом приводятся данные, что применение алендроната сопровождалось снижением глубины зондирования и увеличением клинического прикрепления по сравнению с золедронатом или алендронатом/ризедронатом, а местное применение алендроната в виде геля было более эффективным, чем пероральное введение.

У женщин с ХГП II степени в сочетании с остеопенией или ОП мы установили достоверную динамику снижения содержания в сыворотке СТХ-1 и остеокальцина, а в группе стоматологических пациентов, имеющих ОП – еще и снижение до контрольных значений исходно повышенной активности ЩФ. Эти результаты согласуются с данными Naylor К.Е. и соавт. [215], зарегистрировавшими аналогичную динамику указанных маркеров костного

обмена в результате комплексной антиостеопоротической терапии с использованием препаратов витамина D, кальция и бисфосфонатов.

В группах женщин, в лечении которых предусматривался прием препарата витамина D, мы зарегистрировали существенный рост ($p < 0,001$) исходно сниженной концентрации 25(OH)D до значений, превышающих показатели здоровых лиц ($p < 0,01$), что является закономерным результатом заместительной терапии. В то же время, в группе женщин с ХГП II степени, получавших только стоматологическое лечение, сывороточное содержание 25(OH)D продолжало оставаться сниженным, что согласуется с данными других авторов [216].

Лечение ХГП II степени с использованием препаратов витамина D и кальция, независимо от приема ибандроновой кислоты, сопровождалось достоверным снижением содержания ИЛ-6 в сыворотке и ротовой жидкости на фоне отсутствия его динамики у женщин, получавших только стандартную терапию патологии пародонта. Кроме того, комплексное лечение стоматологической патологии сопровождалось также и уменьшением концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α (в случае повышенных уровней до лечения). Как известно, витамин D может подавлять воспалительный процесс в пародонте за счет угнетения транскрипции генов, кодирующих провоспалительные цитокины, подавления циклооксигеназы-2 и синтеза простагландинов, а также ингибирования продукции матриксных металлопротеиназ [172;173;174].

Полученные результаты согласуются с результатами ряда исследований, указывающих на повышенную продукцию провоспалительных цитокинов на фоне дефицита 25(OH)D, а также на снижение содержания указанных медиаторов воспаления в результате использования заместительной терапии препаратами витамина при различной патологии [217-220].

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено теоретическое обоснование и достигнуто решение научной задачи современной стоматологии – на основании комплексного анализа клинических и лабораторных (биохимические параметры, маркеры костного обмена, цитокины) данных расширены представления о патогенезе хронического генерализованного пародонтита у женщин постменопаузального периода и на основании полученных данных предложен алгоритм ведения стоматологических больных, который позволяет существенно повысить эффективность оказания лечебной помощи.

1. Клиническая картина ХГП II степени у женщин в постменопаузальном возрасте характеризуется существенным ($p < 0,0001$) ухудшением показателей клинических проб (увеличение индексов Грина-Вермильона, РМА Parma, PI, CPITN и снижение результатов пробы Кулаженко). Изменения вышеуказанных показателей одинаково выражены у женщин с нормальными результатами остеоденситометрии, с остеопенией и остеопорозом.

2. Наличие хронического генерализованного пародонтита сочетается у женщин в постменопаузальном периоде с увеличением активности ЩФ ($p = 0,011$), уровней СТХ-1 ($p < 0,001$), остеокальцина ($p < 0,001$), снижением концентраций глюкозы натощак ($p = 0,045$), Mg ($p = 0,003$), Fe ($p = 0,003$) и 25(OH)D ($p < 0,001$). Повышение активности ЩФ при ХГП II степени обусловлено стоматологическими больными, имеющими постменопаузальный остеопороз ($p < 0,01$), а снижение сывороточных уровней Mg и Fe, также как повышение значений СТХ-1 и остеокальцина – регистрируется у больных с хроническим генерализованным пародонтитом в сочетании как с остеопенией ($p < 0,05$ – $p < 0,01$), так и остеопорозом ($p < 0,05$ – $p < 0,01$). Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови у женщин с ХГП II степени не зависела от плотности костной ткани и была одинаково снижена по

сравнению с контрольными данными как в группе больных с нормальными показателями остеоденситометрии ($p < 0,01$), так и у пациентов с остеопенией ($p < 0,01$) и остеопорозом ($p < 0,01$).

3. У женщин постменопаузального возраста, имеющих хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, отмечается увеличение концентраций в сыворотке крови ИЛ-1- β ($p = 0,003$), ИЛ-6 ($p = 0,001$), ИЛ-8 ($p = 0,027$), RANKL ($p = 0,002$) и снижение – ИЛ-4 ($p = 0,036$), индекса OPG/RANKL ($p = 0,005$). Исследование связей между вышеуказанными изменениями цитокинов и состоянием скелета женщин показало, что выявленные нарушения в продукции части медиаторов (ИЛ-1- β , ИЛ-6, RANKL) характерны для стоматологических больных и с нормальными показателями остеоденситометрии, и с остеопорозом ($p < 0,05$ – $p < 0,01$). Особенностью сочетанной патологии ХГП- II с остеопорозом является увеличение системной продукции ИЛ-8 ($p < 0,01$), ФНО- α ($p < 0,05$) и снижение – ИЛ-4 ($p < 0,05$).

4. В ротовой жидкости у женщин постменопаузального возраста с ХГП II степени установлена гиперсекреция ФНО- α ($p = 0,001$), ИЛ-6 ($p = 0,001$), RANKL ($p < 0,001$) при снижении индекса OPG/RANKL ($p < 0,001$). Изменения вышеуказанных 4-х маркеров были свойственны как пациентам с нормальным состоянием костной ткани, так и больным с остеопорозом ($p < 0,05$ – $p < 0,01$). При этом наличие остеопоротических нарушений обуславливает более выраженное увеличение концентраций RANKL ($p < 0,05$).

5. Разработанный алгоритм ведения женщин постменопаузального возраста с ХГП II степени в зависимости от исходного статуса витамина D и состояния костной системы пациентов, предполагающий наряду со стандартной терапией использование препаратов витамина D (по схеме насыщения), кальция, а также при наличии остеопороза ибандроновой кислоты, увеличивает эффективность лечения. Дифференцированный подход обеспечивает спустя 6 месяцев терапии улучшение ($p < 0,001$) всех клинических индексов (Грина-Вермильона, PMA Parma, PI, SPITN, Кулаженко). В отличие

от предлагаемых подходов после стандартной стоматологической помощи остаются повышенным по сравнению с контрольными данными индексы Грина-Вермильона и PI Рассела ($p < 0,05$ – $p < 0,01$). Дифференцированный подход обеспечивает нормализацию всех измененных до лечения лабораторных показателей (биохимических параметров, маркеров костного обмена, цитокинов). При применении же только стандартных стоматологических мероприятий и после терапии остаются сниженными в сыворотке крови концентрации 25(OH)D ($p < 0,05$) и повышенными уровни системной и локальной продукции провоспалительного цитокина ИЛ-6.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления патологии пародонта, установления диагноза, определения характера и степени воспалительного процесса и последующего назначения дополнительных методов исследования у женщин постменопаузального возраста с ХГП II степени необходимо проводить тщательный осмотр полости рта и использовать пародонтологические индексы и пробы.

2. Для повышения качества диагностической и лечебной помощи женщинам постменопаузального возраста, имеющим ХГП II степени, необходимо рекомендовать выполнение остеоденситометрии. При интерпретации результатов исследования следует руководствоваться тем, что:

-женщины со значениями Т-критерия до $-1,0$ стандартных отклонений от пиковой костной массы считаются здоровыми;

-уровни Т-критерия ниже $-1,0$ до $-2,5$ стандартных отклонений соответствуют остеопении;

-пациенты, имеющие показатели Т-критерия $-2,5$ стандартных отклонений и ниже, имеют остеопороз.

3. Для ранней диагностики наличия остеопоротических нарушений и определения степени их прогрессирования у женщин с ХГП II степени в постменопаузальном периоде целесообразно использовать маркеры костного обмена – СТХ-1, остеокальцин и ЩФ.

4. Всем женщинам с ХГП II степени в постменопаузальном периоде необходимо определять уровень в сыворотке крови $25(\text{ОН})\text{D}$, учитывая, что наличие дефицита или недостаточности витамина D является фактором риска хронического генерализованного пародонтита и свидетельствует о необходимости нормализации насыщенности витамином организма стоматологического больного.

5. В комплексной терапии ХГП II степени у женщин в постменопаузальном периоде целесообразно вводить в схему терапии препараты кальция, витамина D, а при наличии остеопороза – ибандроновой кислоты:

– при ХГП II степени на фоне нормальной МПК или остеопении дополнять общепринятое лечение препаратом витамина D в зависимости от исходного уровня (при уровне 25(OH)D <20 нг/мл - по 14 капель холекальциферола в течение 8 недель, достигая суммарной дозы 400000 МЕ; при уровне 25(OH)D в пределах 20-29 нг/мл – по 14 капель холекальциферола в течение 4 недель, достигая суммарной дозы 200000 МЕ) с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы при помощи комплексного препарата «Кальций-Д3-Никомед» по 1 таблетке 2 раза в сутки;

– при ХГП II степени на фоне остеопороза рекомендовать в дополнение к основному лечению стоматологической патологии препарат ибандроновой кислоты «Бонвива» по 1 таблетке (150 мг ибандроната) 1 раз в месяц, препарат холекальциферола в дозах насыщения по вышеуказанной схеме в зависимости от исходного уровня 25(OH)D в течение 1-го или 2-х месяцев с последующим переходом на прием «Кальций-Д3-Никомед» по 1 таблетке 2 раза в сутки.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВЗП - воспалительные заболевания пародонта
- ХГП II - степени хронический генерализованный пародонтит II степени
- ИМТ - индекс массы тела
- СТХ-1 – карбокси-терминальный телопептид коллагена I типа (β CrossLaps
- РМА - папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс в модификации Parma
- OPG – остеопротегерин
- ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
- ОHI-S - гигиенический индекс Грина-Вермильона
- PI - пародонтальный индекс по Russel
- CPITN - Community Periodontal Index of Treatment Needs индекс ВОЗ
- ПК - пародонтальный карман
- ОП - остеопороз
- ЩФ - щелочная фосфатаза
- IL - интерлейкин
- ФНО-а - фактор некроза опухоли
- RANKL - лиганд рецептора активатора ядерного фактора кО
- Mg - магний
- Fe - железо
- АЛТ - аланинаминотрансфераза
- АСТ - аспартатаминотрансфераза
- ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
- МПК - минеральная плотность кости
- 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D (прогормональные формы витамина D – кальцидиол 25(OH)D3 и эргокальцидол 25(OH)D2)
- РЖ - ротовая жидкость
- Q1-Q3 - показатель интерактивного размаха 25 и 75 квартилей
- Me - медиана
- χ^2 - критерий Хи-квадрат

U-тест - Манна-Уитни

R_s - коэффициент ранговой корреляции Спирмена

T - критерий Вилкоксона

p - уровень значимости критерия

СПИСОК СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Горбунова, И. Л. Особенности структурно-метаболических нарушений процессов костного ремоделирования при хроническом генерализованном пародонтите [Текст] / И. Л. Горбунова, О. И. Маршалок // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 44–48.
2. Атрушкевич, В. Г. Этиопатогенез хронического генерализованного пародонтита и нарушение форфорно-кальциевого обмена [Текст] / В. Г. Атрушкевич // Российский стоматологический журнал. – 2007. – № 5. – С. 42–45.
3. Ермакова, И. П. Диагностическая значимость биохимических маркеров резорбции и формирования костной ткани у женщин с постменопаузальным остеопорозом [Текст] / И. П. Ермакова, И. А. Пронченко, В. П. Бузулина // Остеопороз и остеопатии. – 2008. – № 2. – С. 10–12.
4. Lopez, B.C. Dental considerations in pregnancy and menopause [Text] / B. C. Lopez, M. G. Perez, Y. J. Soriano // J. Clin. Exp. Dent. – 2011. – N 3. – P. 135–144.
5. Marjanovic, E. J. Do patietnts with osteoporosis have an increased prevalensed prevalence of periodontal disease? A cross-sectional study [Text] / E. J. Matjanovic, H. N. Southern, P. Coates // Osteoporos Int. – 2013. – Vol. 24, N 7. – P. 1973–1979.
6. An observational study to assess the association between osteoporosis and periodontal disease[Text] / J. Darcey [et al.] // Br. Denta. J. – 2013. – Vol. 215, N 12. – P. 617–621.

7. Palomo, L. Skeletal bone diseases impact the periodontium: a review of bisphosphonate therapy [Text] / L. Palomo, J. Liu, N.F. Bissada / Expert Opin Pharmacother. – 2007. – Vol. 8, N 3. – P. 309–315.

8. Ханина, А. И. Клинико-диагностические критерии и оценка эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита у женщин в постменопаузе [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. Наук : 14.01.14 : защищена 21.10.2015 г. / Ханина Анастасия Игоревна ; Саратовский Медицинский университет. –Саратов, 2015. – 19 с.

9. Блашкова, С. Л. Распространенность микробных ассоциаций при пародонтите у больных с сердечно-сосудистой патологией [Текст] / С. Л. Блашкова, Е. М. Василевская, Е. Н. Жадько // Пародонтология. – 2015. – Т. XX, № 1 (74). – С. 3–6.

10. Булгакова, А. И. Иммунологические аспекты пародонтита. Патогенез, методы лечения [Текст]/ А. И. Булгакова, Ю. А. Медведев, Г. Ш. Зубаирова. – Уфа: Изд-во БГМУ, 2012. – 125 с.

11. Булгакова, А. И. Клинико-иммунологическая характеристика местного иммунитета у больных с хроническим катаральным гингивитом [Текст]/ А. И. Булгакова, Н. А. Васильева, Э. А. Имельбаева // Пародонтология. – 2018. – Т. XXIII, № 2 (87). – С. 29–35.

12. Герасимова, Л. П. Особенности состояния стоматологического и микробиологического статуса полости рта у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта в зависимости от возраста [Текст] / Л. П. Герасимова, И. Н. Усманова, И. Р. Усманов // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 7. – С. 5–9.

13. Имельбаева, Э. А. Состояние локальных факторов защиты у больных хроническим генерализованным пародонтитом [Текст] / Э. А.

Имельбаева, Н. А. Васильева // РАЖ, Органоиммунология и иммунокоррекция. – 2007. – № 3. – С. 208.

14. Пародонтит - предвестник ревматоидного артрита? [Текст] / А. В. Гордеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 5. – С. 613–621.

15. Global burden of oral diseases: emerging concepts, management and interplay with systemic health [Text] / L. Jin [et al.] // Oral Diseases. – 2016. – Vol. 22, N 7. – P. 609–619.

16. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease—scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: a review of the literature [Text] / M. Sanz [et al.] // European Heart Journal. – 2010. – Vol. 12, Issue suppl. B. – P. B3–B12.

17. Eke, P. I. Recent epidemiologic trends in periodontitis in the USA [Text] / P. I. Eke, W. S. Borgnakke, R. J. Genco // Periodontol. – 2000. – Vol. 82, N 1. – P. 257–267.

18. Nazir, M. A. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention [Text] / M. A. Nazir // International Journal of Health Sciences. – 2017. – Vol. 11, N 2. – P. 72–80.

19. Petersen, P. E. Global oral health of older people--call for public health action [Text] / P. E. Petersen // Community Dental Health. – 2010. –Vol. 27, N 4, Suppl. 2. – P. 257–267.

20. Borrell, L. N. Socioeconomic position indicators and periodontitis: examining the evidence [Text] / L. N. Borrell, N. D. Crawford // Periodontology. – 2000. – Vol. 58, N 1. – P. 69–83.

21. Borrell, L. N. Social disparities in periodontitis among United States adults 1999–2004 [Text] / L. N. Borrell, N. D. Crawford // Community Dentistry and Oral Epidemiology. – 2008. – Vol. 36, N 5. – P. 383–391.
22. Borrell, L. N. Socioeconomic disadvantage and periodontal disease: the dental atherosclerosis risk in communities study [Text] / L. N. Borrell, J. D. Beck, G. Heiss // American Journal of Public Health. – 2006. – Vol. 96, N 2. – P. 332–339.
23. Relationship between bone mineral density, its associated physiological factors, and tooth loss in postmenopausal Korean women [Text] / C. S. Kim [et al.] // BMC womens health. – 2015. – Vol. 15. – P. 65.
24. Social gradients in oral and general health [Text] / W. Sabbah [et al.] // Journal of Dental Research. – 2007. – Vol. 86, N 10. – P. 992–996.
25. Dental caries and periodontal diseases in the ageing population: call to action to protect and enhance oral health and well-being as an essential component of healthy ageing - Consensus report of group 4 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases [Text] / M. S. Tonetti [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2017. – Vol. 44, Suppl. 18. – P. 135–144.
26. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе «Пародонтит» [Текст] : утверждены Решением Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» 23 апреля 2013 г. с изменениями и дополнениями на основании Постановления № 18 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30 сентября 2014 г., актуализированы 02 августа 2018 г. – Москва, 2018. – 124 с.
27. Ретроспективный анализ обращаемости пациентов с хроническим пародонтитом в лечебные учреждения стоматологического профиля г. Самара

[Текст] / А. М. Нестеров [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2020. – Т. 16, № 2. – С. 75–80.

28. Reynolds, I. Periodontal disease has an impact on patients' quality of life [Text] / I. Reynolds, B. Duane // Evidence-Based Dentistry. – 2018. – Vol. 19, N 1. – P. 14–15.

29. Cronin, A. Periodontal disease is a risk marker for coronary heart disease? [Text] / A. Cronin // Evidence-Based Dentistry. – 2009. – Vol. 10, N 1. – P. 22.

30. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes an update of the EFP-AAP review [Text] / F. Graziani [et al.] // Journal of Clinical Periodontology. – 2018. – Vol. 45, N 2. – P. 167–187.

31. Ide, M. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes—systematic review [Text] / M. Ide, P. N. Papapanou // Journal of Periodontology. – 2013. – Vol. 84, N 4-s. – S181–S194.

32. Schenkein, H. A. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases [Text] / H. A. Schenkein, B. G. Loos // J. Clin. Periodontol. – 2013. – Vol. 40, Suppl. 14. – S51–S69.

33. Nagpal, R. E two-way association of periodontal infection with systemic disorders: an overview [Text] / R. Nagpal, Y. Yamashiro, Y. Izumi // Mediators of Inflammation. – 2015. – Vol. 2015. – Article ID 793898.

34. Sharma, A. Clinical efficacy of 1% alendronate gel in adjunct to mechanotherapy in the treatment of aggressive periodontitis: a randomized controlled clinical trial [Text] / A. Sharma, A. R. Pradeep // J. Periodontol. – 2012. – Vol. 83, N 1. – P. 19–26.

35. Periodontal Disease, Tooth Loss, and Cancer Risk [Text] / D. S. Michaud [et al.] // *Epidemiol. Rev.* – 2017. – Vol.39, N 1. – P. 49–58.
36. Патогенетические особенности формирования хронической воспалительной патологии пародонта (обзор) [Текст] / Л. М. Цепов [и др.] // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2018. – Т. 17, №3. – С. 206–214.
37. Грудянов, А. И. Заболевания пародонта [Текст] / А. И. Грудянов. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2009. – 336 с.
38. Ушаков, Р. В. Механизмы тканевой деструкции при пародонтите [Текст] / Р. В. Ушаков, Т. П. Герасимова // *Стоматология.* – 2017. – Т. 96, № 4. – С. 63–66.
39. Bashiardes, S. Use of metatranscriptomics in microbiome research [Text] / S. Bashiardes, G. Zilberman-Schapira, E. Elinav // *Bioinform. Biol. Insights.* – 2016. – Vol. 10. – P. 19–25.
40. Rajkarnikar, J. Inter-relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis [Text] / J. Rajkarnikar, B. Thomas, S. Rao // *Kathmandu Univ Med J.* – 2013. – Vol. 41, N 1. – P. 22–26.
41. Bose, A. Molecular biology of host microbial interaction in periodontal disease [Text] / A. Bose, S. Shetty, V. Ajila. – Chisinau : LAP LAMBERT Academic Publishing, 2013. – 160 p.
42. Intercellular spreading of *Porphyromonas gingivalis* infection in primary gingival epithelial cells [Text] / Q. Yilmaz [et al.] // *Infect. Immun.* – 2006. – Vol. 74. – P. 703–710.
43. Yadav, K. Role of pro-inflammatory mediators in periodontal diseases [Text] / K. Yadav, A. Sharma, A. Wadhawan. – Chisinau : LAP LAMBERT Academic Publishing, 2014. – 52 p.

44. Sunkavalli, A. The role of cytokines in periodontal diagnosis [Text] / A. Sunkavalli. – Chisinau : LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012. – 97 p.
45. Hienz, S. A. Mechanisms of bone resorption in periodontitis [Text] / S. A. Hienz, S. Paliwal, S. Ivanovski // J. of Immunology research. – 2015. – Vol. 2015. doi.org/10.1155/2015/615486
46. Local inflammatory markers and systemic endotoxin in aggressive periodontitis [Text] / L. M. Shaddox [et al.] // J. Dent. Res. – 2011. – Vol. 90, N 9. – P. 1140–1144.
47. Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment [Text] / W. M. Sexton [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2011. – Vol. 38, N 5. – P. 434–441.
48. Salivary IL-1 β and PgE2 as biomarkers of periodontal status, before and after periodontal treatment [Text] / G. A. Sanchez [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2013. – Vol. 40, N 12. – P. 1112–1117.
49. Якушева, Л. В. Гормонозависимые механизмы развития воспалительно-деструктивных процессов в пародонтальных тканях [Текст] / Л. В. Якушева // Acta Medica Eurasica. – 2019. – № 2. – С. 29–43.
50. Вавилова, Т.П. Исследование растворимого остеокластактивирующего фактора и остеопротегерина в смешанной слюне пациентов с пародонтитом [Текст] / Т. П. Вавилова, Г. С. Пашкова, В. М. Гринин // Российский стоматологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 11–14.
51. Роль цитокиновой системы RANKL/RANK/OPGB Регуляции минерального обмена костной ткани [Текст] / Д. С. Аганов [и др.] // Гены и клетки. – 2014. – № 9. – С. 50–52.

52. Kobayashi, Y. Action of RANKL and OPG for osteoclastogenesis [Text] / Y. Kobayashi, N. Udagawa, N. Takahashi // Crit. Rev. Eukaryot Gene Exp. – 2009. – Vol. 19, N 1. – P. 61–75.
53. Aging increases stroma / osteoblastic cell-induced osteoclastogenesis and alters the osteoclast precursor pool in mouse [Text] / J. J. Cao [et al.] // J. Bone Miner Res. – 2005. – Vol. 20, N 9. – P. 1659–1668.
54. Scher, J. U. The anti-inflammatory effects of prostaglandins [Text] / J. U. Scher, M. H. Pillinger // J. Investig. Med. – 2009. – Vol. 57, N 6. – P. 703–708.
55. Reactive oxygen species in periodontitis [Text] / P. D. Dahiya [et al.] // J Indian Soc Periodontol. – 2013. – Vol. 17, N 4. – P. 411–416.
56. Gilroy, D. The resolution of acute inflammation: a ‘tipping point’ in the development of chronic inflammatory diseases [Text] / D. Gilroy, T. Lawrence // The resolution of inflammation. – Birkhauser- Basel-Boston-Berlin, 2008. – P. 1–19.
57. Ушаков, Р. В. Механизмы тканевой деструкции при пародонтите [Текст] / Р. В. Ушаков, Т. П. Герасимова // Стоматология. – 2017. – Т. 96, № 4. – С. 63–66.
58. Aberg, C. H. A actinomicetemcomitans: virulence of its leukotoxin and association with aggressive periodontitis [Text] / C. H. Aberg, P. Kelk, A. Johansson // Virulence. – 2015. – Vol. 6, N 3. – P. 188–195.
59. Porphyromonas gingivalis manipulates complement and TLR signaling to uncouple bacterial clearance from inflammation and promote dysbiosis [Text] / T. Maekawa [et al.] // Cell Host. Microbe. – 2014. – Vol. 15, N 6. – P. 768–778.
60. P. gingivalis stimulates bone resorption by enhancing RANKL (receptor activator NFkB) through activation of Toll-like receptor 2 in osteoblasts [Text] / A. Kassem [et al.] // J. Bio Chem. – 2015. – Vol. 33. – P. 20147–20158.

61. Suri, V. Menopause and oral health [Text] / V. Suri, V. Suri // *J. Midlife Health.* – 2014. – Vol. 5, N 3. – P. 115–120.
62. Nebel, D. Functional importance of estrogen receptors in the periodontium [Text] / D. Nebel // *Swed. Dent. J Suppl.* – 2012. – Vol. 221. – P. 11–66.
63. Imai, Y. Bone metabolism by sex hormones and gonado-tropins [Text] / Y. Imai // *Clin Calcium.* – 2014. – Vol. 4, N 6. – P. 815–819.
64. Lindhe, J. Clinical periodontology and implant dentistry [Text] / J. Lindhe, N.P. Lang, T. Karring. – 5th edition. – N.Y. : Blackwell Publishing Ltd., 2008. – 1340 p.
65. Mantzavinos, Z. S. Clinical periodontology [Text] / Z. S. Mantzavinos, I. A. Vrotsos. – Litsas : Athens, 2002. – 1033 p.
66. Lyritis, G. P. Bone metabolic diseases [Text] / G. P. Lyritis. – 5th edition. – Hylonome : Athens, 2013.
67. The relationship between periodontal disease, tooth loss and decreased skeletal bone mineral density in ageing women [Text] / I. Savić Pavičin [et al.] // *Gerontology.* – 2017. – Vol. 34, N 4. – P. 441–445.
68. Wactawsky-Wende, J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms [Text] / J. Wactawsky-Wende // *Annals periodontology.* – 2001. – Vol. 6, N 1. – P. 197–208.
69. Wang, Y. Oxidative Stress and Antioxidant System in Periodontitis [Text] / Y. Wang, O. Andrukhov, X. Rausch-Fan // *Frontiers in physiology.* – 2017. – N 8. – P. 910.
70. Stabholz, A. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis [Text] / A. Stabholz, W. A. Soskolne, L. Shapira // *Periodontology 2000.* – 2010. – Vol. 53. – P. 138–153.

71. Greenhill, C. Unravelling the genetics of osteoporosis. Nature reviews [Text] / C. Greenhill // Endocrinology. – 2019. – Vol. 15, N 3. – P. 129.
72. Differential Mechanism of Periodontitis Progression in Postmenopause [Text] / D. J. Lee [et al.] // Frontiers in physiology. – 2018. – N 9. – P. 1098.
73. Shapiro, L. F. The relationship between estrogen, estrogen receptors and periodontal disease in adult women: a review of the literature [Text] / L. F. Shapiro, K. Freeman // The New York state dental journal. – 2014. – Vol. 80, N 3. – P. 30–34.
74. Bijelic, R. Correlation of Osteoporosis and Calcium Urolithiasis in Adult Population [Text] / R. Bijelic, S. Milicevic, J. Balaban // Med. Arch. – 2016. – Vol. 70, N 1. – P. 66–68.
75. Щербаков, И. В. Изменение состояния показателей стоматологического здоровья у женщин в ранний период хирургической менопаузы [Текст] / И. В. Щербаков, О. В. Орешака // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2017. – Т. 19, № 8. – С. 138–141.
76. Straka, M. Parodontitis and osteoporosis [Text] / M. Straka // Progresdent. — 2001. — Vol. 2. — P. 6–8.
77. Association among menopause, hormone replacement therapy, and periodontal attachment loss in southern Brazilian women [Text] / A. N. Haas [et al.] // J. Periodontol. – 2009. – Vol. 80, N 9. – P. 1380–1387.
78. Baelum, V. Periodontal disease epidemiology - learned and unlearned? [Text] / V. Baelum, R. Lopez // Periodontol. – 2000. – 2013. – Vol. 62, N 1. – P. 37–58.
79. Wang, C. J. Osteoporosis and Periodontitis [Text] / C. J. Wang, L. K. McCauley // Curr Osteoporos Rep. – 2016. – Vol. 14, N 6. – P. 284–291.

80. Dodd, D. Z. The relationship between postmenopausal osteoporosis and periodontal disease [Text] / D. Z. Dodd, D. J. Rowe // J. Dent. Hyg. – 2013. – Vol. 87, N 6. – P. 336–344.
81. Women's Oral Health Issues. American Dental Association Council on Access, Prevention and Interprofessional Relations [Electronic resource] / edit. : William Carpenter [et al.]. – 2006. – 44 p. – URL: <http://www.ada.org/sections/professionalResources>
82. Local administration of calcitonin inhibits alveolar bone loss in an experimental periodontitis in rats [Text] / C. Wada-Mihara [et al.] // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2018. – Vol. 97. – P. 765–770.
83. Риск заболеваний пародонта у больных с остеопенией и остеопорозом [Текст] / С. Д. Арутюнов [и др.] // Клиническая геронтология. – 2010. – № 3-4. – С. 26–31.
84. Клинические и рентгенологические особенности хронического генерализованного пародонтита у женщин в период менопаузы с учетом минеральной плотности костной ткани [Текст] / Н. В. Еремина [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – № 4. – С. 586–588.
85. Намханов, В. В. Влияние потери минеральной плотности костной ткани на пародонтальный статус пациентов [Текст] / В. В. Намханов // Acta Biomedica Scientifica. – 2015. – № 2 (102). – С. 93–96.
86. Ruskin J. D. Medical risk factors — myth and reality [Text] / J. D. Ruskin // Forum implantologicum. — 2007. — Vol. 3, N 2. — P. 114–117.
87. Antonenko, M. Generalized lesions of periodontal tissues: particular qualities of development in young adults [Text] / M. Antonenko, V. Revych, L. Sayapina // World science. – 2016. – Vol. 4, N 11 (15). – P. 30–35.

88. Evaluating the possible association between systemic osteoporosis and periodontal disease progression in postmenopausal women [Text] / M. S. Ayed [et al.] // *Disease-a-month*. – 2018. – pii: S0011-5029(18)30151-2.
89. Bone Den-sity and Clinical Periodontal Attachment in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / D. C. Penoni [et al.] // *Journal of dental research*. – 2017. – Vol. 96, N 3. – P. 261–269.
90. Richa, R. Y. Association between osteoporosis and periodontal disease among postmenopausal Indian women [Text] / R. Y. Richa, M. P. Puranik, A. Shrivastava // *Journal of investigative and clinical dentistry*. – 2017. – Vol. 8, N 3. – P. 101.
91. Association of Postmenopausal Osteoporosis and Periodontal Disease: A Double-Blind Case-Control Study [Text] / R. Juluri [et al.] // *Journal of international oral health*. – 2015. – Vol. 7, N 9. – P. 119–123.
92. Tooth loss and bone mineral density in postmenopausal South Korean women: The 2008-2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey [Text] / K. M. Jang [et al.] // *Maturitas*. – 2015. – Vol. 82, N 4. – P. 360–364.
93. An observational study to assess the association between osteoporosis and periodontal disease [Text] / J. Darcey [et al.] // *Br. Dent. J.* – 2013. – Vol. 215, N 12. – P. 617–621.
94. Островская, Л. Ю. Лечение хронического генерализованного пародонтита у женщин в постменопаузе [Текст] / Л. Ю. Островская, А. И. Ханина // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2015. – № 1. – С. 69–73.
95. Effect of periodontitis on the development of osteoporosis: results from a nationwide population-based cohort study (2003-2013) [Text] / J. K. Choi [et al.] // *BMC womens health*. – 2017. – Vol. 17, N 1. – P. 77.

96. Kolte, R. A. Risk assessment of osteoporosis in pre- and postmenopausal periodontally healthy and chronic periodontitis women with digital panoramic radiographs [Text] / R. A. Kolte, A. P. Kolte, A. M. Potey // Journal of Indian Society of Periodontology. – 2017. – Vol. 21, N 6. – P. 461–465.

97. Patients with chronic periodontitis present increased risk for osteoporosis: A population-based cohort study in Taiwan [Text] / L. P. Mau [et al.] // Journal of Periodontal Research. – 2017. – Vol. 52, N 5. – P. 922–929.

98. Association between periodontal disease and non-communicable diseases: A 12-year longitudinal health-examinee cohort study in South Korea [Text] / J. H. Lee [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 96, N 26. – e7398.

99. The Impact of Oral Hygiene Maintenance on the Association Between Periodontitis and Osteoporosis: A Nationwide Population-Based Cross Sectional Study [Text] / Y. F. Huang [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95, N 6. – e2348.

100. Reddy, M. S. Decreased bone mineral density and periodontal management [Text] / M. S. Reddy, S. L. Morgan // Periodontology 2000. – 2013. – Vol. 61, N 1. – P. 195–218.

101. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза [Текст] / Г. А. Игнатенко [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 6–18.

102. Майлян, Э. А. Сывороточные уровни цитокинов при постменопаузальном остеопорозе [Текст] / Э. А. Майлян, Н. А. Резниченко, Г. А. Игнатенко // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2018. – № 1. – С. 36–42.

103. Srivastava, R. K. Immunoporosis: Immunology of Osteoporosis-Role of T Cells [Text] / R. K. Srivastava, H. Y. Dar, P. K. Mishra // *Front Immunol.* – 2018. – N 9. – P. 657.
104. Preshaw, P. M. Periodontal disease pathogenesis [Text] / P. M. Preshaw // *Carranza's Clinical Periodontology* / editors : H. H. Takei [et al.]. – 13th ed. – Philadelphia : Elsevier Saunders, 2018. – P. 89–111.
105. Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: A meta-analysis [Text] / A. F. Stadler [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology.* – 2016. – Vol. 43, N 9. – P. 727–745.
106. The effects of tumour necrosis factor- α on bone cells involved in periodontal alveolar bone loss; osteoclasts, osteoblasts and osteocytes [Text] / K. Algate [et al.] // *Journal of Periodontal Research.* – 2016. – Vol. 51, N 5. – P. 549–566.
107. Петрухина, Н. Б. Нарушение микробиоценоза рта у пациентов с метаболическим синдромом (часть 1) [Текст] / Н. Б. Петрухина, И. М. Рабинович, О. А. Зорина // *Институт стоматологии.* – 2014. – № 1 (62). – С. 54–57.
108. Борисенко, А. В. Порушення місцевого імунітету та цитокінового статусу у хворих на генералізований пародонтит [Текст] / А. В. Борисенко, Ю. Г. Коленко, Т. О. Тімохіна // *Сучасна стоматологія.* – 2019. – № 1. – С. 34–37.
109. Степень и характер иммунометаболических нарушений у больных с воспалительными заболеваниями пародонта и острым одонтогенным остеомиелитом челюстно-лицевой области [Текст] / Н. А. Юдина [и др.] // *Фундаментальные исследования.* – 2012. – № 5-2. – С. 397–400.

110. Назарова, Н. Ш. Состояние местного иммунитета полости рта при хроническом генерализованном парадонтите [Текст] / Н. Ш. Назарова, Н. Р. Рахманова // Достижения науки и образования. – 2020. – № 6 (60). – С. 35–40.
111. Таминдарова, Р. Р. Обоснование использования мелоксикама в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита в стадии обострения [Текст] / Р. Р. Таминдарова, Г. И. Ронь, Л. И. Самигуллина // Проблемы стоматологии. – 2017. – № 2. – С. 22–27.
112. Tumor necrosis factor-alpha in gingival crevicular fluid as a diagnostic marker for periodontal diseases: a systematic review [Text] / D. F. Madureira [et al.] // J. Evid. Based Dent. Pract. – 2018. – Vol. 18. – P. 315–331.
113. Диагностическая ценность определения биохимических маркеров метаболизма костной ткани у ортодонтических пациентов [Текст] / Г. Ф. Шаймарданова [и др.] // Практическая медицина. – 2014. – № 4 (80). – С. 160–163.
114. Luppanapornlar, S. Orthodontic force, tooth movement, and interleukin-1 β [Text] / S. Luppanapornlar, J. Iida // Hokkaido Journal of Dental Science. – 2017. – Vol. 38. – P. 20–27.
115. Cytokines' Involvement in Periodontal Changes [Text] / P. Surlin [et al.]. – Boston, 2020. – 26 p. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.89999>.
116. Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression [Text] / J. S. Kinney [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2014. – Vol. 41. – P. 113–120.
117. Faizuddin, M. Estimation of interleukin-1beta levels in the gingival crevicular fluid in health and in inflammatory periodontal disease [Text] / M. Faizuddin, S. H. Bharathi, N. V. Rohini // J. Periodontal. Res. – 2003. – Vol. 38. – P. 111–114.

118. Govindarajan, K. Relationship between interleukin 1 α levels in the gingival crevicular fluid in health and in inflammatory periodontal disease and periodontal inflamed surface area: A correlative study [Text] / K. Govindarajan, S. Muthukumar, S. Rangarao // J. Indian. Soc. Periodontol. – 2015. – Vol. 19. – P. 618–623.
119. GCF IL-1beta profiles in periodontal disease [Text] / S. P. Engebretson [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2002. – Vol. 29. – P. 48–53.
120. Kusuhara, M. Interleukin-1 and occlusive arterial diseases [Text] / M. Kusuhara, K. Isoda, F. Ohsuzu // Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. – 2006. – N 4. – P. 229–235.
121. Ассоциация между провоспалительными цитокинами и хроническим генерализованным пародонтитом у больных сахарным диабетом 2 типа [Текст] / О. Ю. Балицкая [и др.] // АТЖ. – 2019. – № 4. – С. 19–24.
122. Biomarkers in orthodontic tooth movement. Review article [Text] / A. Anand Kumar [et al.] // Dental Science. – 2015. – Vol. 7, N 6. – P. 325–330.
123. Interleukin-6-174G/C polymorphism contributes to periodontitis susceptibility: an updated meta-analysis of 21 case-control studies [Text] / J. Zhu [et al.] // Dis. Markers. – 2016. – N 9612421.
124. Salivary Levels of IL-6 and IL-17 Could Be an Indicator of Disease Severity in Patients with Calculus Associated Chronic Periodontitis [Text] / Husniah Batool [et al.] // BioMed Research International. – 2018. – Vol. 2018. – ArticleID 8531961.
125. Cytokine gene expression profiles during initiation, progression and resolution of periodontitis [Text] / J. L. Ebersole [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2014. – Vol. 41. – P. 853–861.

126. Impaired skeletal development in interleukin-6–transgenic mice: a model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system [Text] / F. De Benedetti [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P. 3551–3563.
127. IL-6 enhances osteocytemediated osteoclastogenesis by promoting JAK2 and RANKL activity in vitro [Text] / Q. Wu [et al.] // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2017. – Vol. 41. – P.1360–1369.
128. Pan, W. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis [Text] / W. Pan, Q. Wang, Q. Chen // *Int. J. OralSci.* – 2019. – Vol. 30, N 11. doi.org/10.1038/s41368-019-0064-z
129. Production of interferon gamma, interleukin 6 and interleukin 1 β by human peripheral blood mononuclear cells stimulated with novel Lys-gingipain synthetic peptides [Text] / E. K. Santos-Lima [et al.] // *J. Periodontol.* – 2019. – N 1. – P. 1–12.
130. Macrophage polarization in human gingival tissue in response to periodontal disease [Text] / L. N. Zhou [et al.] // *Oral. Dis.* – 2019. – Vol. 25. – P. 265–273.
131. Systemic inflammatory burden and local inflammation in periodontitis: what is the link between inflammatory biomarkers in serum and gingival crevicular fluid? [Text] / A. Zekeridou [et al.] // *Clin. Exp. Dent. Res.* – 2019. – Vol. 24. – P. 128–135.
132. Anie, M. P. Role of Interleukin-8 in Periodontal Disease [Text] / M. P. Anie, J. V. Dhayanand, P. S. Prakash // *International Journal of Clinical Dental Science.* – 2019. – Vol.3, N 2. – P. 32–38.
133. Association between interleukin-8 levels and chronic periodontal disease [Text] / L. S. Finoti [et al.] // *Medicine.* – 2017. – Vol. 96, Issue 22. – e6932.

134. Detection of IL-4, IL-6 and IL-12 Serum Levels in Generalized Aggressive Periodontitis [Text] / Maryam Robati [et al.] // Iranian Journal of Immunology – 2011. – Vol. 8, N 3. – P. 170–175.
135. Tumor necrosis factor- α , interleukin-4 and -6 in the serum of health, chronic periodontitis, and type 2 diabetes mellitus [Text] / A. B. Acharya [et al.] // J. Indian. Soc Periodontol. – 2016. – Vol. 20. – P. 509–513.
136. Cytokines and Inflammatory Mediators for Monitoring the Status of Periodontitis [Text] / Xu Chunjiao [et al.] // Journal of Dentistry and Oral Biology. – 2020. – Vol. 5, Issue 1. – Art. 1157.
137. IL-10 gene transfer attenuates *P. gingivalis*-induced inflammation [Text] / Y. Hour-Hoddod [et al.] // Journal of Dental Research. – 2007. – Vol. 86, N 6. – P. 560–564.
138. Mosser, D. M. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine [Text] / D. M. Mosser, X. Zhang // Immunological Reviews. – 2008. – Vol. 226, N 1. – P. 205–218.
139. IL-10 is critically involved in mycobacterial HSP70 induced suppression of proteoglycan-induced arthritis [Text] / L. Wieten [et al.] // PLoS ONE. – 2009. – Vol. 4, N 1. – Article ID e4186.
140. Association of interleukin-6 and interleukin-10 genotypes with radiographic damage in rheumatoid arthritis is dependent on autoantibody status [Text] / I. Marinou [et al.] // Arthritis and Rheumatism. – 2007. – Vol. 56, N 8. – P. 2549–2556.
141. Immune response and alveolar bone resorption in a mouse model of *Treponema denticola* infection [Text] / S. F. Lee [et al.] // Infection and Immunity. – 2009. – Vol. 77, N 2. – P. 694–698.

142. Viral interleukin-10 gene inhibition of inflammation, osteoclastogenesis, and bone resorption in response to titanium particles [Text] / E. E. Carmody [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. – 2002. – Vol. 46, N 5. – P. 1298–1308.
143. Tumor necrosis factor α , CYP 17, urokinase, and interleukin 10 gene polymorphisms in postmenopausal women: correlation to bone mineral density and susceptibility to osteoporosis [Text] / H.-Y. Chen [et al.] // *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. – 2005. – Vol. 122, N 1. – P. 73–78.
144. Association of interleukin 10 haplotype with low bone mineral density in Korean postmenopausal women [Text] / L. P. Byung [et al.] // *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*. – 2004. – Vol. 37, N 6. – P. 691–699.
145. Possible pathogenetic role of new cytokines in postmenopausal osteoporosis and changes during calcitonin plus calcium therapy [Text] / A. Gëur [et al.] // *Rheumatology International*. – 2002. – Vol. 22, N 5. – P. 194–198.
146. Cohen, S. L. Interleukin-10 knockout mouse: a model for studying bone metabolism during intestinal inflammation [Text] / S. L. Cohen, A. M. Moore, W. E. Ward // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2004. – Vol. 10, N 5. – P. 557–563.
147. Tang, X. Vitamin D inhibits the expression of interleukin-8 in human periodontal ligament cells stimulated with *Porphyromonas gingivalis* [Text] / X. Tang, Y. Pan, Y. Zhao // *Archives of Oral Biology*. – 2013. – Vol. 58, N 4. – P. 397–407.
148. Interleukin 10-deficient mice develop osteopenia, decreased bone formation, and mechanical fragility of long bones [Text] / R. Dresner-Pollak [et al.] // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 127, N 3. – P. 792–801.

149. Accelerated alveolar bone loss in mice lacking interleukin-10: late onset [Text] / A. Al-Rasheed [et al.] // *Journal of Periodontal Research*. – 2004. – Vol. 39, N 3. – P. 194–198.
150. Gaffen, S. L. An overview of IL-17 function and signaling [Text] / S. L. Gaffen // *Cytokine*. – 2008. – Vol. 43, N 3. – P. 402–407.
151. Lin, D. IL-17 regulates the expressions of RANKL and OPG in human periodontal ligament cells via TRAF6/TBK1-JNK/NF- κ B pathways [Text] / D. Lin, L. Li, Y. Sun // *The Journal of Immunology*. – 2014. – Vol. 144, N 3. – P. 472–485.
152. An essential role for IL-17 in preventing pathogen-initiated bone destruction: recruitment of neutrophils to inflamed bone requires IL-17 receptor-dependent signals [Text] / J. J. Yu [et al.] // *Blood*. – 2007. – Vol. 109, N 9. – P. 3794–3802.
153. Increased expression of interleukin (IL)-35 and IL-17, but not IL-27, in gingival tissues with chronic periodontitis [Text] / A. Mitani [et al.] // *Journal of Periodontology*. – 2015. – Vol. 86, N 2. – P. 301–309.
154. Hort Sequence and expression of human estrogen receptor complementary DNA [Text] / G. L. Greene [et al.] // *Science*. – 1986. – Vol. 231. – P. 1150–1154.
155. Oestrogen regulates proliferation, osteoblastic differentiation, collagen synthesis and periostin gene expression in human periodontal ligament cells through oestrogen receptor beta [Text] / A. Mamalis [et al.] // *Arch. Oral. Biol.* – 2011. – Vol. 56. – P. 446–455.
156. Estrogen receptor- beta is the predominant estrogen receptor subtype in human oral epithelium and salivary glands [Text] / H. Valimaa [et al.] // *J. Endocrinol.* – 2004. – Vol. 180. – P. 55–62.

157. Immunocytochemical demonstration of estrogen receptor β in human periodontal ligament cells [Text] / D. Jonsson [et al.] // Archives of Oral Biology. – 2004. – Vol. 49, N 1. – P. 85–88.
158. Can Thyroid Dysfunction Induce Periodontal Disease? [Text] / A. Monea [et al.] // European Scientific Journal. – 2014. – Vol.10, N 15. – P. 1857–7431.
159. The influence of thyroid hormones on periodontitis-related bone loss and tooth-supporting alveolar bone: a histological study in rats [Text] / D. Feitosa [et al.] // J. Periodont. Res. – 2009. – Vol. 44. – P. 472–478.
160. Tuchendler, D. The influence of thyroid dysfunction on bone metabolism [Text] / D. Tuchendler, M. Bolanowski // Thyroid Research. –2014. – Vol. 7, N 1. – P. 12.
161. Vondra, K. Vitamin D and Thyroid Diseases [Text] / K. Vondra, L. Stárka, R. Hampl // Physiol Res. – 2015. – Vol. 64, N 2. – S95–S100.
162. Crosssectional study of vitamin D and calcium supplementation effects on chronic periodontitis [Text] / D. D. Miley [et al.] // Journal of Periodontology. – 2009. – Vol. 80, N 9. – P. 1433–1439.
163. Dietrich, T. Associations between periodontal disease and systemic disease: evaluating the strength of the evidence [Text] / T. Dietrich, R. I. Garcia // Journal of Periodontology. – 2005. – Vol. 76, N 11S. – P. 2175–2184.
164. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and periodontal disease in postmenopausal women [Text] / A. E. Millen [et al.] // Journal of Periodontology. – 2013. – Vol. 84, N 9. – P. 1243–1256.
165. Hildebolt, C. F. Effect of vitamin D and calcium on periodontitis [Text] / C. F. Hildebolt // Journal of Periodontology. – 2005. – Vol. 76, N 9. – P. 1576–1587.

166. Vitamin D and periodontal health in older men [Text] / E. N. Alshouibi [et al.] // *Journal of Dental Research*. – 2013. – Vol. 92, N 8. – P. 689–693.
167. Calcium and vitamin D use among adults in periodontal disease maintenance programmes [Text] / D. Dixon [et al.] // *British Dental Journal*. – 2009. – Vol. 206, N 12. – P. 627–631.
168. One-year effects of vitamin D and calcium supplementation on chronic periodontitis [Text] / M. N. Garcia [et al.] // *Journal of Periodontology*. – 2011. – Vol. 82, N 1. – P. 25–32.
169. The impact of vitamin D status on periodontal surgery outcomes [Text] / J. D. Bashutski [et al.] // *Journal of Dental Research*. – 2011. – Vol. 90, N 8. – P. 1007–1012.
170. Grant, W. B. Are Hill's criteria for causality satisfied for vitamin D and periodontal disease? [Text] / W. B. Grant, B. J. Boucher // *Dermato-Endocrinology*. – 2010. – Vol. 2, N 1. – P. 30–36.
171. Stein, S. H. Re-evaluating the role of vitamin D in the periodontium [Text] / S. H. Stein, R. Livada, D. A. Tipton // *Journal of Periodontal Research*. – 2014. – Vol. 49, N 5. – P. 545–553.
172. Amano, Y. Vitamin D and periodontal disease [Text] / Y. Amano, K. Komiyama, M. Makishima // *Journal of Oral Science*. – 2009. – Vol. 51, N 1. – P. 11–20.
173. Prospective study of serum 25-hydroxy vitamin D and tooth loss [Text] / Y. Zhan [et al.] // *Journal of Dental Research*. – 2014. – Vol. 93, N 7. – P. 639–644.
174. Tang, X. Vitamin D inhibits the expression of interleukin-8 in human periodontal ligament cells stimulated with *Porphyromonas gingivalis* [Text] / X.

Tang, Y. Pan, Y. Zhao // Archives of Oral Biology. – 2013. – Vol. 58, N 4. – P. 397–407.

175. The role of nuclear hormone receptors in cutaneous wound repair,” [Text] / S. Rieger [et al.] // Cell Biochemistry and Function. – 2015. – Vol. 33, N 1. – P. 1–13.

176. Vitamin D inhibits pro-inflammatory cytokines in the airways of cystic fibrosis patients infected by Pseudomonas aeruginosa- pilot study [Text] / M. Olszowiec-Chlebna [et al.] // Ital. J. Pediatr. – 2019. – Vol. 45, N 1. – P. 41.

177. Estimation and Comparison of Salivary Calcium, Phosphorous, Alkaline Phosphatase and pH Levels in Periodontal Health and Disease: A Cross-sectional Biochemical Study [Text] / R. M. Patel [et al.] // J. Clin. Diagn. Res. – 2016. – Vol. 10, N 7. – P. ZC58–ZC61.

178. Determination of salivary alkaline phosphatase and β glucuronidase in treated periodontal disease patients [Text] / M. A. Koss [et al.] // EC Dent. Sci. – 2019. – Vol.18. – P. 1225–1231.

179. Factor analysis of biochemical markers associated with bone mineral density in adults [Text] / J. H. Cho [et al.] // J. Phys. Ther. Sci. – 2014. –Vol. 26, N 8. – P. 1225–1229.

180. Майлян, Э. А. Уровни гормонов и маркеров костного обмена при постменопаузальном остеопорозе [Текст] / Э. А. Майлян, Г. А. Игнатенко, Н. А. Резниченко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2018. – № 1. – С. 41–48.

181. Relationship of Blood Glucose Level and Severity of Periodontitis in Patients attended the Outpatient Periodontics Clinic of College of Dentistry, King Khalid University, Saudi Arabia [Text] / M. Hossain [et al.] // City Dental College Journal. – 2012. – Vol. 9, N 2. – P. 7–11.

182. Thapa, S. Association Between High Serum Total Cholesterol and Periodontitis: National Health and Nutrition Examination Survey 2011 to 2012 Study of American Adults [Text] / S. Thapa, F. Wei // J. Periodontol. – 2016. – Vol. 87, N 11. – P. 1286–1294.
183. Association of Serum Cholesterol, Triglyceride, High and Low Density Lipoprotein (HDL and LDL) Levels in Chronic Periodontitis Subjects with Risk for Cardiovascular Disease (CVD): A Cross Sectional Study [Text] / R. M. Sandi [et al.] // J. Clin. Diagn. Res. – 2014. – Vol. 8, N 1. – P. 214–216.
184. Magnesium/Calcium Ratio in Serum Predicts Periodontitis and Tooth Loss in a 5-Year Follow-up [Text] / P. Meisel [et al.] // JDR Clin. Trans. Res. – 2016. – Vol. 1, N 3. – P. 266–274.
185. Magnesium and Zinc Levels in Individuals Having Generalized Chronic Periodontitis [Text] / S. C. Taru [et al.] // J. Int. Clin. Dent. Res. Organ. – 2017. – N 9. – P. 71–76.
186. Associating Serum Iron and Magnesium Levels in Hypertensive and Chronic Periodontitis Patients: Do They have a Link? [Text] / A. C. Koregol [et al.] // Journal of Health Sciences & Research. – 2017. – N 8. – P. 61–65.
187. Казакова, А. В. Оценка кальций-фосфорного обмена и маркеров метаболизма костной ткани в комплексном лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом тяжелой степени [Текст] / А. В. Казакова, М. Н. Гуртовая // Проблемы стоматологии. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 25–29.
188. Associating Serum Iron and Magnesium Levels in Hypertensive and Chronic Periodontitis Patients: Do They have a Link? [Text] / A. C. Koregol [et al.] // Journal of Health Sciences & Research. – 2017. – N 8. – P. 61–65.

189. Toxqui, L. Chronic iron deficiency as an emerging risk factor for osteoporosis: a hypothesis [Text] / L. Toxqui, M. P. Vaquero // *Nutrients*. – 2015. – N 7 (4). – P. 2324–2344.
190. Serum Iron Deficiency and 25-hydroxyvitamin D Deficiency as an Independent Risk Factor for Osteoporosis in Postmenopausal Arab Women [Text] / A. Ghaleb [et al.] // *Journal of King Saud University – Science*. – 2021. – Vol. 33. – P. 101217.
191. The association between vitamin D level and periodontal disease in Saudi population, a preliminary study [Text] / M. Madi [et al.] // *The Saudi Dental Journal*. – 2020. – Vol. 33, N 1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2020.08.002>
192. The Relationship between Vitamin D and Periodontal Pathology [Text] / E. Jagelavičienė [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2018. – Vol. 54, N 3. – P. 45.
193. The Effects of 6-Month Vitamin D Supplementation during the Non-Surgical Treatment of Periodontitis in Vitamin-D-Deficient Patients: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study [Text] / M. Perić [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, N 10. – P. 2940.
194. Майлян, Э. А. Регуляция витамином D метаболизма костной ткани [Текст] / Э. А. Майлян, Н. А. Резниченко, Д. Э. Майлян // *Медицинский вестник Юга России*. – 2017. – № 1. – С. 12–20.
195. Almoammar, K. Vitamin D and orthodontics: an insight review [Text] / K. Almoammar // *Clin. Cosmet. Investig. Dent*. – 2018. – N 10. – P. 165–170.
196. Activation of vitamin D in the gingival epithelium and its role in gingival inflammation and alveolar bone loss [Text] / L. P. Menzel [et al.] // *J. Periodontal. Res*. – 2019. – Vol. 54, N 4. – P. 444–452.

197. Quesada, J. G. Pyridinoline (ICTP) levels in gingival crevicular fluid (GCF) in chronic periodontitis [Text] / J. G. Quesada, S. R. Alvarez // *Odvotos-Int. J. Dent. Sci.* – 2016. – Vol. 18. – P. 61–68.
198. Evaluation of salivary levels of pyridinoline cross linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen (ICTP) in periodontal health and disease [Text] / D. Mishra [et al.] // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2015. – N 9. – P. 50–55.
199. Bone Turnover Markers in Chronic Periodontitis: A Literature Review [Text] / Hamda Shazam [et al.] // *Cureus.* – 2020. – Vol. 12, N 1. – e6699.
200. Correlation of Vitamin D with Inflammatory Cytokines, Atherosclerotic Parameters, and Lifestyle Factors in the Setting of Heart Failure: A 12-Month Follow-Up Study [Text] / D. N. Roffe-Vazquez [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, N 22. – P. 5811.
201. Yarmoshuk, I. Correction of disordered mineral bone metabolism in patients affected by chronic periodontitis [Text] / I. Yarmoshuk // *Pharmacia.* – 2020. – Vol. 67, N 1. – P. 1–4.
202. Diagnostic accuracy of salivary biomarkers of bone turnover in identifying patients with periodontitis in a Saudi Arabian population [Text] / J. Betsy [et al.] // *J Dent Sci.* – 2019. – Vol.14, N 03. – P. 269–276
203. Daily, Z. Periodontal Health Status and Assessment of Osteocalcin Levels in Saliva of Diabetic Patients and Systemically Healthy Persons (Comparative Study) [Text] / Z. Daily, A. Mohammed // *Journal of Baghdad College of Dentistry.* – 2017. – Vol. 29, N 1. – P. 89–95.
204. Osteocalcin in serum, saliva and gingival crevicular fluid: their relation with periodontal treatment outcome in postmenopausal women [Text] / P. Bullon [et al.] // *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet).* – 2017. – Vol. 12, N 3. – P. 193–197.

205. Salivary IgA, interleukin-1beta and MMP-8 as salivary biomarkers in chronic periodontitis patients [Text] / V. Rangbulla [et al.] // *Chin. J. Dent. Res.* – 2017. – Vol. 20. – P. 43–51.
206. Ruskin J. D. Medical risk factors — myth and reality [Text] / J. D. Ruskin // *Forum implantologicum.* — 2007. — Vol. 3, N 2. — P. 114–117.
207. Майлян, Э. А. Уровни цитокинов у женщин постменопаузального возраста в зависимости от полиморфизмов генов IL-6, TNFSF11 и TNFRSF11B [Текст] / Э. А. Майлян // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация.* – 2018. – Т. 41, № 2. – С. 235–244.
208. Прогностическая модель для оценки хронического генерализованного пародонтита у пациентов с метаболическим синдромом [Текст] / Н. Б. Петрухина [и др.] // *Вестник РГМУ.* – 2019. – № 2. – С. 48–52.
209. Aldahlawi, Salwa. Evaluation of Serum RANKL and OPG Concentrations in Patients with Periodontitis in Saudi Arabia [Text] / Salwa Aldahlawi // *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences.* – 2019. – Vol. 8, N 1. – P. 45–51.
210. Differential expression of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin mRNA in periodontal diseases [Text] / N. Bostanci [et al.] // *J. Periodontal Res.* – 2007. – Vol. 42. – P. 287–293.
211. Identification of the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand system in gingival crevicular fluid and tissue of patients with chronic periodontitis [Text] / H. K. Lu [et al.] // *J. Periodontol. Res.* – 2006. – Vol. 41. – P. 354–360.
212. Ochanji, A. Association of salivary RANKL and osteoprotegerin levels with periodontal health [Text] / A. Ochanji, N. Matu, T. K. Mulli // *Clin. Exp. Dent. Res.* – 2017. – N 3. – P. 45–50.

213. Майлян, Э. А. Биохимические показатели сыворотки крови у женщин в постменопаузе в зависимости от остеопоротических изменений и генетических полиморфизмов [Текст] / Э. А. Майлян, Н. А. Резниченко, Г. А. Игнатенко // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 44–52.
214. Bisphosphonates as Supplement to Dental Treatment: A Network Meta-Analysis [Text] / V. F. Zymperdikas [et al.] // J. Dent. Res. – 2021. – Vol. 100, N 4. – P. 341–351.
215. Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study [Text] / K. E. Naylor [et al.] // Osteoporos Int. – 2016. – Vol. 27, N 1. – P. 21–31.
216. Vitamin D and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / V. Machado [et al.] // Nutrients. – 2020. – Vol. 12, N 8. – P. 2177.
217. Vitamin D inhibits pro-inflammatory cytokines in the airways of cystic fibrosis patients infected by *Pseudomonas aeruginosa*- pilot study [Text] / M. Olszowiec-Chlebna [et al.] // Ital. J. Pediatr. – 2019. – Vol. 45, N 1. – P. 41.
218. Correlation of Vitamin D with Inflammatory Cytokines, Atherosclerotic Parameters, and Lifestyle Factors in the Setting of Heart Failure: A 12-Month Follow-Up Study [Text] / D. N. Roffe-Vazquez [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, N 22. – P. 5811.
219. Interleukin-10 Inhibits Bone Resorption: A Potential Therapeutic Strategy in Periodontitis and Other Bone Loss Diseases [Text] / Qian Zhang [et al.] // BioMed Research International. – 2014. – Vol. 2014. – Article ID 284836.
220. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and inflammatory cytokines in paediatric sickle cell disease [Text] / S. A. Adegoke [et al.] // Cytokine. – 2017. – Vol. 96. – P. 87–93.