

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Московский государственный медико-
стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России)

На правах рукописи

Еварницкая Наталья Ростиславовна

**Оценка особенностей течения воспалительных заболеваний пародонта у
больных с COVID-19 инфекцией на основе анализа качественных и
количественных показателей ротовой жидкости**

3.1.7. – Стоматология (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Олег Олегович Янушевич

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Определение воспалительных заболеваний пародонта	16
1.2. Воспалительные заболевания пародонта и COVID-19	17
1.2.1. COVID-19 как фактор обострения воспалительных заболеваний пародонта	18
1.2.2. Воспалительные заболевания пародонта как фактор тяжелого течения COVID-19	20
1.2.3. Возможная патогенетическая связь COVID-19 и воспалительных заболеваний пародонта	22
1.3. Диагностика воспалительных заболеваний пародонта	24
1.3.1. Возможность использования смешанной слюны в диагностике воспалительных заболеваний пародонта	26
1.3.2. Диагностическая ценность отдельных маркеров сыворотки крови и ротовой жидкости при воспалительных заболеваниях пародонта	28
1.4. Биомаркеры ротовой жидкости в дифференциальной диагностике воспалительных заболеваний пародонта	35
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Дизайн исследования	38
2.2. Характеристика исследуемых групп	42
2.3. Методы исследования	45
2.3.1. Общеклиническое обследование и сбор анамнеза	45
2.3.2. Оценка пародонтологического статуса	45
2.3.3. Лабораторные методы	46
2.3.4. Статистическая обработка результатов	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	57
3.1. Характеристика клинических показателей в исследуемых группах	57
3.2. Характеристика биохимических показателей в исследуемых группах	59

3.2.1. Характеристика биохимических показателей сыворотки крови в исследуемых группах.....	59
3.2.2. Характеристика биохимических показателей ротовой жидкости в исследуемых группах.....	67
3.3. Характеристика корреляционных взаимосвязей пороговых значений биохимических показателей ротовой жидкости и сыворотки крови в группах пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта с наличием и отсутствием инфекции COVID-19 средней тяжести.....	74
3.4. Динамические изменения биохимических параметров в сыворотке крови и ротовой жидкости у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта и COVID-19 средней тяжести на фоне лечения коронавирусной инфекции..	82
3.5. Оценка биохимических параметров сыворотки крови и ротовой жидкости в группах пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта с наличием и отсутствием инфекции COVID-19 средней тяжести	87
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	107
ВЫВОДЫ	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования

В настоящее время воспалительные заболевания пародонта (ВЗП) являются наиболее часто встречающейся патологией, которую врач-стоматологи могут обнаружить во время клинического приема [32, 37].

Обращаемость населения к врачу-стоматологу с заболеваниями пародонта значительно увеличилась в период с 2000 года по 2009 и достигло 64% от общего амбулаторного приема [7].

По данным Kassebaum и соавт. [126], пародонтит занимает шестое место в мире среди самых распространенных заболеваний. Данные научных исследований свидетельствуют о высокой нуждаемости взрослого населения в пародонтологическом лечении [214].

Согласно заключениям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), большинство людей на земле (80 %) подвержены воспалительным заболеваниям пародонта (ВЗП) [142]. При этом данные отечественной литературы подчеркивают, что у лиц молодого возраста в возрасте 18–24 лет, проживающих на территории Российской Федерации, распространенность данного заболевания составляет от 83,6 % до 96,6 % [1]. Как показали исследования Grant, М.М. и соавт. [103], мужчины молодого возраста примерно в 2,8 раза чаще страдают от поражения тканей пародонта, в сравнении с женщинами. Более того, в последнее время отмечается значительный рост числа встречаемости деструктивных и атрофических изменений пародонта уже и среди молодого населения [168].

Несмотря на то, что данное заболевание в основном диагностируется у пациентов позднего молодого (35–44 года) и среднего возраста (44–60 лет), уже у людей в подростковом и раннем взрослом возрасте (15–35 лет), страдающими сахарным диабетом (СД), при наличии фактора курения, выявляются клинические признаки прогрессирующей формы пародонтита.

Ротовая полость представляет собой сбалансированную биологическую систему, которая отражает взаимодействие микроорганизмов

через адаптацию их друг к другу. Нормальная микробная флора (нормобиота) выполняет функцию «барьера», подавляя рост транзиторной микробной флоры, включая патогенную, и препятствуя их размножению в организме [1, 6]. Современные исследования показывают, что для диагностики слюна является перспективным секретом, позволяющим определять различные параметры состояния организма, в том числе и ВЗП [6].

Эпидемия новой коронавирусной инфекции стала значительным вызовом и для специалистов в области стоматологии. В нескольких доступных исследованиях [58, 71, 75, 107, 108, 109, 139] COVID-19 значимо ассоциируется с пародонтитом. К механизмам связи между двумя заболеваниями относится: воспалительная и инфекционная природа, связанная с влиянием цитокинов, интерлейкинов 1,8,12,35, С-реактивного белка и фактора некроза опухоли α ; путь проникновения через эпителий, который выявляет более высокий уровень рецепторов ангиотензин-превращающего фермента 2 (angiotensin-converting enzyme 2; ACE2) у пациентов с прогрессирующим пародонтитом; увеличение D-димера и ACE2 также может быть путями связи между обоими заболеваниями. Однако несмотря на повышенное внимание к воспалительным заболеваниям пародонта, на сегодняшний день не создан алгоритм ранней диагностики и профилактики патологии воспалительных заболеваний пародонта.

Степень разработанности темы

Данные литературы демонстрируют ценность биомаркеров слюны не только для определения наличия воспалительного процесса в полости рта, но и для дифференциальной диагностики состояния здоровья и гингивита, гингивита и пародонтита, а также для оценки степени тяжести пародонтита [83].

Ebersole и соавт. [91] одни из первых сообщили об использовании нескольких биомаркеров для проведения дифференциальной диагностики ВЗП. Эти авторы использовали метод обнаружения множественных цитокинов.

В 2022 году Grant M.M. и соавт. [103] опубликовали работу, в которой для обнаружения потенциальных биомаркеров в ротовой жидкости был использован подход, основанный на протеомике. В исследование было включено 190 пациентов с ВЗП. Протеом образцов ротовой жидкости был проанализирован количественной масс-спектрометрией для обнаружения биомаркеров. Белки-кандидаты, включенные в короткий список, затем были проверены с помощью иммуноферментного анализа во всех когортах. Для определения наиболее эффективных панелей биомаркеров использовали логистический регрессионный анализ с перекрестной проверкой.

Авторами было идентифицировано 95 белков в образцах и 15 белков-кандидатов были отобраны на основе различий, обнаруженных между группами. Также учитывался возраст и другие клинические параметры. Наибольшую ценность для дифференциальной диагностики здоровья и патологии показали такие маркеры как: матриксная металлопротеиназа-9 (MMP9), протеин S100A8, альфа-1-кислый гликопротеин (A1AGP), пируваткиназа. Особое значение имел фактор возраста (площадь под кривой 0,970). В дифференциальной диагностике пародонтита легкой и средней тяжести высокую достоверность показала панель MMP9, S100A8, A1AGP, пируваткиназа, с учетом фактора возраста (площадь под кривой 0,789). Также, исследователи обнаружили, что между интактным пародонтом и гингивитом показатели MMP9, S100A8, A1AGP и пируваткиназы имели высокую специфичность, не зависящую от возраста (площадь под кривой 0,768). Авторами был сделан вывод, что панели биомаркеров, содержащие четыре белка и учитывающие возраст пациента, могут серьезно облегчить дифференциальную диагностику ВЗП. Все панели с лучшими характеристиками включали MMP9, A1AGP и пируваткиназу с возможным добавлением S100A8.

В работе Гильмиярова Э.М. и соавт. [9] «Метаболические характеристики ротовой жидкости при хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести» было проведено исследование

основных показателей активности ферментов минерального, белкового и липидного обменов в РЖ у клинически здоровых лиц и пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести. Автором было отмечено, что при наличии деструктивных процессов в тканях пародонта отмечается нарушение метаболического профиля смешанной слюны.

В ходе процесса диагностики ВЗП, помимо клинических, рентгенологических и лабораторных методов, врач может также обратить внимание на исследование биохимических параметров ротовой жидкости. Это направление вызывает все больший интерес и представляет значительные перспективы в диагностике и оценке здоровья тканей пародонта.

Несмотря на современные научные достижения в области пародонтологии, до сих пор не существует достаточно четких утвержденных алгоритмов для диагностики воспалительных заболеваний пародонта и их специфики в сочетании с другими заболеваниями. Таким образом, данная тема остается актуальной для современной медицины, но недостаточно изученной и требующей дальнейших научных изысканий.

Цель исследования

Создание критериев ранней диагностики предклинических изменений, на основе анализа биохимических исследований сыворотки крови и ротовой жидкости, а также оценки состояния тканей пародонта в период течения инфекции COVID-19.

Задачи исследования

1. С помощью стандартных лабораторных методов провести сравнительный анализ биохимических параметров в сыворотке крови и ротовой жидкости у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта с показателями полученных результатов у практически здоровых лиц.

2. Сравнить биохимические параметры сыворотки крови и ротовой жидкости в группах пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта с наличием и отсутствием инфекции COVID-19 средней тяжести.

3. Проанализировать влияние выраженности местного воспаления в тканях пародонта и тяжести системного воспаления на биохимические маркеры ротовой жидкости.

4. Оценить динамические изменения биохимических параметров в сыворотке крови и ротовой жидкости у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта и COVID-19 средней тяжести на фоне лечения коронавирусной инфекции.

5. Установить корреляционные взаимосвязи пороговых значений биохимических показателей ротовой жидкости и сыворотки крови.

Научная новизна исследования

Впервые было проведено обследование состояния тканей пародонта у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне течения COVID-19 инфекции средней тяжести.

Впервые было проведено подробное описание биохимических параметров крови и ротовой жидкости, водородного показателя полости рта у здоровых лиц, у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта, а также у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне инфекции COVID-19 средней тяжести.

Путем изучения органических и неорганических веществ сыворотки крови и ротовой жидкости были получены новые данные о патофизиологических сдвигах в данных биологических жидкостях.

Впервые установлено, что в ротовой жидкости у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта отмечаются значительно более высокие уровни аланинаминотрансферазы, креатинина, лактатдегидрогеназы, общего белка, аспаргатаминотрансферазы и водородного показателя, по сравнению с группой контроля (без признаков воспалительных заболеваний пародонта).

Впервые было установлено, что индекс РМА был самым высоким у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне течения инфекции COVID-19, показатели которого снижались после проведенного лечения

инфекции COVID-19, что свидетельствует о том, что течение COVID-19 может служить фактором, негативно влияющим на состояние тканей пародонта, а также приводить к обострению и/или прогрессированию уже существующего заболевания.

У пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта при присоединении COVID-19 инфекции в сыворотке крови были обнаружены признаки синдрома системного воспаления.

В результате проведенных исследований впервые выявлена корреляция между изменениями в биохимическом анализе сыворотки крови и ротовой жидкости.

Впервые были подвергнуты оценке изменения показателей биохимических параметров сыворотки крови и ротовой жидкости и выявлены корреляционные зависимости между ними у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта с наличием и отсутствием COVID-19 инфекции средней тяжести, а также у здоровых людей (показатели креатинина в сыворотке крови коррелируют с показателями креатинина в ротовой жидкости, ровно как показатели щелочной фосфатазы и мочевины), что представляет собой перспективу дальнейших исследований в рамках диагностики заболеваний организма в целом.

Установлено, что ротовая жидкость имеет потенциал не только в качестве метода диагностики воспалительных заболеваний пародонта, но еще и как неинвазивный метод экспресс-диагностики патологических состояний организма.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая ценность работы определяется подробным описанием биохимических параметров крови и ротовой жидкости, водородного показателя полости рта у здоровых лиц, пациентов с воспалительными заболеваниями, а также у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне инфекции COVID-19 средней тяжести. Проведены корреляционный и многофакторный анализ взаимосвязи различных

биохимических параметров с диагнозом и степенью воспаления тканей пародонта.

Полученная теоретическая база может служить основой для разработки новых методов диагностики, профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта.

Практическая значимость работы состоит в разработке и внедрении в учреждения практического здравоохранения неинвазивных методов комплексной экспресс-диагностики как воспалительных заболеваний пародонта, так и предклинических изменений состояния организма.

Методология и методы исследования

Предварительная работа включала изучение, анализ и систематизацию имеющихся литературных данных по вопросу диагностической ценности ротовой жидкости для диагностики воспалительных заболеваний пародонта.

На практическом этапе работы проведено общеклиническое обследование и сбор анамнеза, оценка индекса гигиены полости рта, лабораторное исследование биохимических параметров крови и ротовой жидкости, оценка водородного показателя полости рта.

Полученные данные могут лечь в основу разработки диагностического инструмента для ранней комплексной оценки состояния тканей пародонта, определения степени тяжести воспаления и последующей профилактики развития и прогрессирования заболевания.

В ходе исследования применялись клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы. Исследование проводилось в соответствии с Законодательством РФ и международными этическими принципами Хельсинкской Декларации. Перед началом исследования каждому участнику было предложено ознакомиться с информацией об исследовании и подписать форму информированного согласия.

Для решения поставленных задач производилась статистическая обработка с использованием пакета IBM SPSS, version 26 и Python v3.10.4 (Pandas v1.4.2, Numpy v1.23.1, Matplotlib v3.5.2, Scipy v1.8.1, Seaborn v0.11.2).

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне COVID-19 инфекции установлены высокие значения индекса РМА, показатели которого снижаются после лечения COVID-19 инфекции, что позволяет оценить негативное влияние COVID-19 инфекции на состояние тканей пародонта.

2. В ротовой жидкости у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта статистически значимо повышаются уровни аланинаминотрансферазы, креатинина, лактатдегидрогеназы, общего белка, аспартатаминотрансферазы, в сравнении с пациентами, у которых не было обнаружено клинических признаков воспаления в тканях пародонта.

3. У пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта получены корреляционные зависимости пороговых показателей ротовой жидкости и сыворотки крови: креатинина, щелочной фосфатазы, а также обнаружена корреляция между аспартатаминотрансферазой в сыворотке крови и щелочной фосфатазой в ротовой жидкости.

4. В группе пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне течения инфекции COVID-19 получены корреляционные зависимости пороговых показателей: альбумина в сыворотке крови с креатинином и общим белком в ротовой жидкости; креатинина в сыворотке крови с С-реактивным белком и общим белком в ротовой жидкости.

5. Оценка показателей биохимических параметров сыворотки крови и ротовой жидкости, а также обнаруженные корреляционные зависимости открывают перспективы дальнейших исследований в области диагностики заболеваний организма и могут быть использованы для разработки новых методов диагностики и мониторинга состояния организма.

6. Ротовая жидкость обладает потенциалом в качестве метода экспресс – метода неинвазивной диагностики предклинических изменений.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается объемом полученных клинико-лабораторных исследований, в рамках которых: 1) проведено обследование 165 пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта, в том числе и 49 пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне течения инфекции COVID-19 средней тяжести; 2) набрано 165 проб сыворотки крови, 330 проб ротовой жидкости; 3) проведена статистическая обработка и анализ полученных результатов с использованием современных инструментов обработки данных.

Личный вклад автора

Автор лично сформировала рабочую гипотезу, методологию и дизайн исследования, научно обосновала актуальность диссертационного исследования.

Автор самостоятельно провела анализ литературных данных по теме исследования, организовала сбор научного материала, осуществила статистический анализ результатов исследования, написала статьи, диссертацию и автореферат.

На этапе предварительной работы автором было проведено изучение, анализ и систематизация имеющихся литературных данных по вопросу диагностической ценности ротовой жидкости для диагностики воспалительных заболеваний пародонта.

Автором самостоятельно было проведено обследование 165 пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта и, в том числе, 49 пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне течения инфекции COVID-19 средней тяжести, находящихся на стационарном лечении. Автор лично проводила анкетирование, осмотр полости рта, забор смешанной слюны для биохимического исследования.

Автором проведены: оценка пародонтологического статуса, лабораторное исследование биохимических параметров крови и ротовой жидкости, оценка водородного показателя полости рта.

Автором был проведен сравнительный анализ биохимических показателей ротовой жидкости и сыворотки крови пациентов, выявлены отклонения от референсных значений в каждой группе, проведено межгрупповое сравнение и корреляционный анализ в исследуемых группах.

Автор самостоятельно описывала и интерпретировала результаты полученных данных.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы внедрены в лечебную работу отделений пародонтологии и терапевтической стоматологии клинического центра челюстно-лицевой, пластической хирургии и стоматологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, а также в педагогический процесс у студентов 4 и 5-го курсов в рамках лекционных и семинарских занятий, а также на последипломном уровне обучения с клиническими ординаторами кафедры пародонтологии стоматологического факультета НОИ «Московский институт стоматологии им. А.И. Евдокимова» ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

Апробация работы

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании кафедр пародонтологии, ортопедической стоматологии, пропедевтики ортопедической стоматологии стоматологического факультета НОИ «Московский институт стоматологии им. А.И. Евдокимова» и кафедры биологической химии лечебного факультета НОИ «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава Российской Федерации 23 июня 2023 года.

Основные положения работы представлены на 3-х научно-практических конференциях всероссийского и международного уровня:

- Симпозиум "Принципы междисциплинарного подхода к диагностике, профилактике и лечению стоматологических заболеваний" в рамках 53 Московского международного стоматологического форума и выставки Дентал-Салон, 24.04.2023, Москва;

- Форум Университетской науки МГМСУ им. А.И. Евдокимова «Клиническая медицина и медицинские технологии», 16.05.2023, Москва;

- Финал конкурса постерных докладов на X Международной научно-практической конференции «Стоматология Северной столицы: наука, образование, практика», посвященной 30-летию Стоматологической Ассоциации Санкт-Петербурга 20.06.2023, Санкт-Петербург.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 8 научных публикаций, 6 из них в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 2 статьи в журналах, индексируемых в международной базе Scopus:

1. **Еварницкая, Н.Р.** Оценка особенностей течения воспалительных заболеваний пародонта на основе анализа качественных и количественных показателей ротовой жидкости / Н.Р. Еварницкая. // Сборник научных трудов, XXXX Юбилейная итоговая научная конференция молодых ученых МГМСУ им. А.И. Евдокимова. – Москва, 2018. – С. 13–14.

2. **Еварницкая, Н.Р.** Разработка методики компьютерной рН-метрии слюны / Н.Р. Еварницкая. //Сборник научных трудов, XXXXI Юбилейная итоговая научная конференция молодых ученых МГМСУ им. А.И. Евдокимова. – Москва, 2019. – С. 11–12.

3. Янушевич, О.О. Показатели смешанной слюны у лиц с соматической патологией / О.О. Янушевич, Н.Е. Духовская, Т.П. Вавилова, И.Г. Островская, **Н.Р. Еварницкая.** // **DENTAL FORUM.** – 2019. – Т. 71, №1. – С. 2–5.

4. Янушевич, О.О. Распространенность и прогностическое значение гастроэнтерологических проявлений COVID-19: данные российской университетской клиники / О.О. Янушевич, И.В. Маев, Н.И. Крихели, **Н.Р. Еварницкая** [и др.]. // **Терапевтический архив.** – 2021. – Т. 93, №8. – С. 853–861. (Scopus Indexed) DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200977

5. **Еварницкая, Н.Р.** Особенности течения воспалительных заболеваний пародонта в сочетании с новой коронавирусной инфекцией.

Систематический обзор / Н.Р. Еварницкая, О.О. Янушевич. // **Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.** – 2023. – Т. 12, №1. – С. 90–96. (Scopus Indexed) DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-1-90-96

6. **Еварницкая, Н.Р.** Инфекция COVID-19: стоматологические аспекты и корреляции биохимических показателей / Н.Р. Еварницкая, О.О. Янушевич, Р.А. Айвазова. // Инфекция COVID-19: стоматологические аспекты и корреляции биохимических показателей. **Пародонтология.** – 2023. – Т. 28, №2. – С. 143–151. DOI: 10.33925/1683-3759-2023-28-2-143-151

7. Янушевич, О.О. Исследование маркеров слюны при воспалительных заболеваниях пародонта / О.О. Янушевич, **Н.Р. Еварницкая**, С.Н. Ермольев, Р.А. Айвазова. // **Российская стоматология.** – 2023. – Т. 16, №2. – С. 46–50. DOI: 10.17116/rosstomat20231602146

8. **Еварницкая, Н.Р.** Диагностические возможности анализа ротовой жидкости у лиц с инфекцией COVID-19 на фоне воспалительных заболеваний пародонта / Н.Р. Еварницкая, О.О. Янушевич, Р.А. Айвазова, Т.М. Стурова. // **КАФЕДРА. Стоматологическое образование.** – 2023. – Т. 84, №2. – С. 36–41.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 139 страницах текста компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, характеристик материалов и методов исследования, глав с результатами собственных исследований и обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 43 отечественных и 191 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 20 таблицами и 43 рисунками.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение воспалительных заболеваний пародонта

Пародонт представляет собой комплекс тканей, которые окружают и удерживают в альвеоле зуб. В него включены: десна, надкостница, цемент корня зуба, костная ткань альвеолы и периодонтальная связка [11, 31, 82].

Воспалительные заболевания пародонта характеризуются патологическими изменениями в комплексе тканей пародонта в ответ на негативное воздействие микроорганизмов зубной бляшки [1, 5, 79]. К ВЗП относят гингивит (МКБ-10: K05.0 – K05.19) и пародонтит (МКБ-10: K05.2 – K05.3 – K05.4) [11].

Состояние здорового пародонта определяется отсутствием воспаления и потери соединительной и костной ткани [93, 142].

Клиническое проявление гингивита выражается в наличии симптома воспаления десны – кровоточивости, оцениваемого с помощью зондирования зубодесневого соединения. При этом характерным признаком гингивита является глубина зондирования, которая не должна превышать не более чем 3,5 мм, а также отсутствием определяемой потери соединительной ткани [7, 38, 93, 146, 158].

Пародонтит характеризуется прогрессирующим разрушением опорного аппарата зуба. Клинически это проявляется в виде кровоточивости десны, интерпроксимальной утраты клинического прикрепления более чем 3,5 мм, а также потери опоры соединительной ткани пародонта, что обычно оценивается по рентгенологической картине [93, 114, 212].

За последние десятилетия выросли показатели распространённости ВЗП, существенно меняясь в сторону увеличения числа более тяжёлых форм нозологии [6, 9]. По данным Kassebaum и соавт. (2017) [126], пародонтит занимает шестое место в мире среди самых распространенных заболеваний, что подтверждается и более современными данными исследований [141].

Согласно заключениям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), большинство людей на земле (80 %) подвержены ВЗП [142]. При этом, данные

отечественной литературы подчеркивают, что у лиц молодого возраста в возрасте 18–24 лет, проживающих на территории Российской Федерации, распространенность данного заболевания составляет от 83,6 % до 96,6 % [1]. Более того, в последнее время отмечается значительный рост числа встречаемости деструктивных и атрофических изменений пародонта и среди молодого населения [4, 113].

Исследования Grant M.M. и соавт. [103] показывают, что молодые мужчины страдают от поражений тканей пародонта примерно в 2,8 раза чаще, чем женщины.

Анализ литературы показал, что пародонтит встречается более, чем у 50 % населения в целом [127]. Известно, что распространенность ВЗП тяжелой степени среди пациентов возрастной группы 30–40 лет неуклонно растет, и сегодня составляет 10 % [77]. Факторы, которые влияют на распространение патологии, условно можно поделить на две группы. К первой группе факторов риска относят курение, сахарный диабет (СД), метаболический синдром, ожирение [1, 66, 115, 121]. Вторая группа включает демографические показатели, такие как возраст, пол, этническая принадлежность и социально-экономический статус [4, 113, 121].

1.2. Воспалительные заболевания пародонта и COVID-19

В современных обстоятельствах нельзя не учитывать вклад новой коронавирусной инфекции COVID-19 (возбудитель SARS-CoV-2) в соматическое здоровье людей [59]. Пандемия COVID-19 стала серьезным испытанием для общества и здравоохранения. Все еще остаётся много неизученных вопросов, связанных с этим вирусом [12, 43], однако известно, что вспышка COVID-19 инфекции связана с рядом факторов риска, включая возраст. Очень часто COVID-19 проявляется в мягкой или бессимптомной форме, но самые тяжелые случаи болезни встречаются у пожилых людей и у тех, кто страдает от других хронических заболеваний [26, 108].

С возрастом также увеличивается частота и тяжесть пародонтита.

Воспалительные процессы в пародонтальных тканях могут быть

обусловлены различными факторами, в том числе и хроническими системными заболеваниями, такими как гипертония, атеросклероз, СД 2 типа или ожирение [23, 58].

Таким образом, ВЗП и новая коронавирусная инфекция COVID-19 могут иметь общие факторы риска, такие как возраст и наличие хронических заболеваний [16, 33]. Тем не менее, для подтверждения связи между этими состояниями требуются дальнейшие более подробные исследования.

1.2.1. COVID-19 как фактор обострения воспалительных заболеваний пародонта

Исследование «случай-контроль» Sari A. и соавт. (2023) [183] было посвящено изучению связи между заболеваниями пародонта и COVID-19. В исследование включили 40 пациентов, только что переболевших COVID-19, и 40 пациентов, в анамнезе которых инфекция отсутствовала. В результате проведения работы была проведена оценка клинических параметров пародонта и лабораторных данных биохимических параметров.

Результаты работы показали, что С-реактивный белок (СРБ), ферритин, количество лимфоцитов и соотношение нейтрофилов/лимфоцитов были выше у пациентов перенесших тяжелую инфекцию COVID-19, чем у пациентов с легким и среднетяжелым течением ($p < 0,05$). Все эти лабораторные показатели значительно снизились после лечения COVID-19 ($p < 0,05$) [183].

В исследуемой группе частота встречаемости хронического генерализованного пародонтита (ХГП) была достоверно выше ($p = 0,015$). При осмотре у пациентов, переболевших COVID-19, обнаружено более тяжелое состояние тканей пародонта в сравнении с контрольной группой ($p = 0,002$). Таким образом, обнаружена связь между распространенностью ВЗП и увеличением вероятности заражения COVID-19 (отношение рисков 1,34, 95% доверительный интервал 0,23–2,45). Эта связь осталась значимой даже после корректировки по полу, статусу курения, возрасту и индексу массы тела [183].

В работе Anand и соавт. (2022) [54] было проведено исследование методом случай-контроль. Основная группа состояла из пациентов ($n = 79$), у

которых был положительный результат ПЦР-теста на COVID-19. Контрольная группа включала в себя пациентов ($n = 71$), у которых был отрицательный результат теста.

Всем пациентам проводилось исследование тканей пародонта, включая оценку индексов гигиены, обнаружение кровоточивости десны, подвижности зубов и рецессии десны (CAL). Анализ данных показал значимую связь с COVID-19 для нескольких показателей: средний балл налета ≥ 1 (отношение рисков 7,01; 95 % доверительный интервал от 1,83 до 26,94), присутствие гингивита (отношение рисков 17,65; 95 % доверительный интервал от 5,95 до 52,37), средний CAL ≥ 2 мм (отношение рисков 8,46; 95 % доверительный интервал от 3,47 до 20,63) и тяжелый пародонтит (отношение рисков 11,75; 95 % доверительный интервал от 3,89 до 35,49) [54].

Исходя из ранее описанных наблюдений, авторы отметили наличие связи между тяжестью пародонтита и инфекцией COVID-19. При обследовании пациентов, переболевших COVID-19, чаще можно обнаружить обильное количество зубного налета и, как следствие, кровоточивость десны. Данный фактор подчеркивает необходимость соблюдения гигиены полости рта в качестве дополнительной меры профилактики и лечения COVID-19 [54].

Если говорить в целом о влиянии COVID-19 на состояние полости рта, то в работе М. Villarroel-Dorrego и соавт. (2022) [217] было отмечено, что у пациентов в остром течении инфекции описаны следующие изменения в полости рта : географический язык, гипертрофия сосочков языка, изменение вкуса, сухость, болезненность и жжение во рту. Более чем у половины пациентов отмечены дистрофические изменения и поражения слизистой оболочки полости рта.

В исследовании Dyachenko S.V. и соавт. (2021) «The Condition of the Oral Mucosa of Patients with COVID-19» авторы оценивают состояние тканей пародонта в динамике у больных коронавирусной инфекцией. Всего было обследовано 48 пациентов в возрасте от 34 до 69 лет с различными заболеваниями слизистой оболочки полости рта. В анамнезе пациентов был

отмечен COVID-19, которым они переболели около 2–6 месяцев назад. У большинства людей на слизистой оболочке губ, десны, щек, мягкого неба, зева и языка выявлены множественные афты, эрозии, язвы, налет и бляшки [90].

В 100 % случаев отмечено отсутствие санации полости рта. Авторы утверждают, что коррекция индивидуальной гигиены полости рта должна быть включена в алгоритм лечения COVID-19 в качестве первоочередной задачи для повышения эффективности оказания медицинской помощи больным, перенесшим коронавирусную инфекцию [90].

1.2.2. Воспалительные заболевания пародонта как фактор тяжелого течения COVID-19

Недавно были опубликованы исследования, результаты которых говорили о возможности взаимосвязи между ВЗП и риском осложнений COVID-19 [28, 108]. Анализ литературы показал, что у пациентов с предшествующим пародонтитом наблюдается повышенный риск осложнений при развитии инфекции SARS-CoV-2 [58, 75, 108, 139, 193].

Например, в исследовании Silvestre F.J. и соавт. (2022) отмечено, что госпитализация пациентов пародонтитом и COVID-19 инфекцией негативно сказывается на общем состоянии организма и создает риск ухудшения течения заболевания. Это связано с замедлением натуральной секреции слюны, что приводит к сухости во рту и изменению бактериальной флоры. А ограничения условий ухода и индивидуальной гигиены полости рта приводит к увеличению бактериального налета, что, в свою очередь, затрудняет интубацию и последующее парентеральное питание пациентов стационара [193].

Исследование, проведенное Marouf N. и соавт. в 2021 году [139], было основано на данных национальных электронных медицинских карт города Катара, собранных в период с февраля по июль 2020 года. В исследование было включено 568 пациентов, которые были разделены на две группы – основную и контрольную. Основная группа состояла из пациентов, у которых были осложнения течения COVID-19, включая случаи летального исхода, госпитализацию в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а

также назначения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В то время как контрольную группу составили пациенты с COVID-19, которые были выписаны без серьезных осложнений. Для оценки состояния тканей пародонта использовался обзорный рентгенологический снимок полости рта [139].

По результатам исследования Marouf и соавт. (2021) было обнаружено, что пациенты, страдающие от хронического генерализованного пародонтита (ХГП) в анамнезе, имеют более высокий риск развития тяжелого течения COVID-19. В частности, лечение данных пациентов чаще требует вмешательства вспомогательной вентиляции легких (отношение рисков 4,57, 95 %; доверительный интервал 1,19–17,4). Также у них возрастает риск летального исхода (отношение рисков 8,81, 95 % доверительный интервал 1,00–77,7). Авторы исследования связывают это с повышенными значениями таких показателей в крови, как концентрация D-димера, гликированный гемоглобин, витамин D, цитокины, лейкоциты, лимфоциты, которые характерны для тяжелого течения COVID-19. Авторы также отмечают, что у пациентов с ХГП, значения данных параметров заметно выше по сравнению с пациентами с COVID-19, но без ХГП [139].

Исследование, проведенное Gupta S. и соавт. (2021), показывает, что SARS-CoV-2, вызывающий COVID-19, может быть обнаружен в десневой жидкости. Однако, анализ образцов мазков десневой жидкости показал низкую чувствительность – всего лишь 63,64 %, в то время как мазки слюны имели чувствительность около 64 %. Эти результаты указывают на то, что недостаточная гигиена полости рта может способствовать увеличению количества вируса в ротовой полости. При этом, наличие хронических инфекций и недостаточной гигиены полости рта также могут считаться факторами риска осложнений от вирусных инфекций, включая тяжелые респираторные инфекции, вызванные COVID-19 [107].

Согласно другому исследованию, у пациентов, страдающих от COVID-19 и жалоб на кровоточивость десны, отмечался более высокий риск летального исхода при инфицировании COVID-19 (отношение рисков 1,71, 95

% доверительный интервал 1,05–2,72) [75].

Авторами Aquino-Martinez и Hernández-Vigueras (2021) высказано предположение, что распространение в нижние дыхательные пути микроорганизмов, которые вызывают заболевания тканей пародонта, может способствовать развитию более серьезных форм COVID-19 из-за предварительного повреждения тканей. Кроме того, микроорганизмы могут попадать в нижние дыхательные пути через интубацию, которая может понадобиться пациентам с респираторным дистресс-синдромом [58].

Данные, полученные в ходе работы Митронина А.В. и соавт. (2021) «Взаимосвязь стоматологического статуса пациентов с тяжестью течения респираторной коронавирусной инфекции COVID-19», свидетельствуют о достоверном наличии корреляционной зависимости между заболеваниями полости рта и степенью тяжести течения новой коронавирусной инфекции [19].

Таким образом, не только заражение SARS-CoV-2 может провоцировать прогрессирование и рецидивы заболеваний пародонта, но ВЗП могут быть фактором отягощения течения коронавирусной инфекции.

1.2.3. Возможная патогенетическая связь COVID-19 и воспалительных заболеваний пародонта

Общим звеном патогенеза COVID-19 и ВЗП является выдвинутые, как предположения, общие патофизиологические механизмы этих заболеваний. Входными воротами возбудителя SARS-CoV-2 является эпителий верхних дыхательных путей, в том числе и слизистая оболочка полости рта [39, 60]. Процесс заражения начинается с того, что вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени, которые обладают рецепторами для ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2). Этот этап является первоначальным и ключевым в развитии заболевания [43]. При этом, известно, что в эпителиальных клетках слизистой оболочки полости рта, а также в фибробластах периодонтальной связки, наблюдается высокий уровень экспрессии рецепторов АПФ2 [85]. Эти рецепторы обладают особым

средством с SARS-CoV-2 [193].

Другим фактором, который может объяснить взаимосвязь между ВЗП и COVID-19, является сопутствующая сверхэкспрессия в крови провоспалительных цитокинов, провоцирующих «цитокиновый шторм» – ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-17 и др. Этот патофизиологический механизм отмечался у пациентов с COVID-19 и часто приводил к их госпитализации в ОРИТ [226].

Подобные механизмы отмечаются и при течении ВЗП. Многие исследования демонстрируют увеличение количества клеток, продуцирующих ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-17 в тканях пародонта [84]. Кроме того, повышенные уровни данных провоспалительных цитокинов были обнаружены и в СК пациентов, страдающих ХГП [72]. В работе Campisi G. и соавт. (2021) ВЗП также были признаны как заболевания, вызывающие «цитокиновый шторм», особенно при наличии других хронических заболеваний, таких как сахарный диабет [75].

Тот факт, что у пациентов, страдающих ХГП, отмечалось повышение уровня ИЛ-17 и в тканях пародонта, и в СК, говорит о том, что пародонтит имеет свое отражение на системном здоровье, параметры которого могут быть отражены в ротовой жидкости [40].

Интересно, что общим звеном патогенеза COVID-19 и пародонтита, описываемый многими авторами, является процесс повреждения и гибели клеток посредством гиперответа аутоиммунных механизмов [71, 109, 137, 145].

В данном случае речь идет о нетозе – виде программируемой гибели нейтрофилов для создания хроматиновых паутинообразных ловушек-внеклеточных нитей нейтрофилов (NET), которые удерживают и устраняют внеклеточный патоген. Однако, излишнее выбрасывание NET приводит к повреждению окружающих клеток, что приводит к цитотоксичности и тканевым повреждениям, и в целом негативно сказывается на клеточном восстановлении тканей [109].

Наибольшая концентрация продуктов нетоза определяется при тяжелых

формах заболеваний, что позволяет предположить наличие определенной связи между механизмами иммунного гиперответа при заражении SARS-CoV-2 и пародонтитом тяжелой степени тяжести [71, 108, 136].

Таким образом, инфекция COVID-19 в различных исследованиях значимо ассоциируется с пародонтитом. К механизмам связи между двумя заболеваниями относится: воспалительная и инфекционная природа, связанная с влиянием провоспалительных цитокинов, ИЛ, СРБ и ФНО- α ; путь проникновения через эпителий, который выявляет более высокий уровень рецепторов ACE2 у пациентов с прогрессирующим пародонтитом; увеличение D-димера и ACE2 также может быть путями связи между обоими заболеваниями.

1.3. Диагностика воспалительных заболеваний пародонта

Для проведения диагностики ВЗП используются четыре основных этапа [115]. На первом этапе проводится оценка уровня гигиены полости рта пациента. Врач анализирует наличие налета, зубного камня, воспалительных признаков и других проявлений неудовлетворительного уровня индивидуальной гигиены полости рта.

На втором этапе проводится зондирование пародонтальных карманов с целью определения интерпроксимальной потери прикрепления. Это позволяет провести дифференциальную диагностику между различными воспалительными заболеваниями тканей пародонта [41].

На третьем этапе определяется степень тяжести и оценка сложности заболевания, на четвертом этапе проводится оценка активности протекания заболевания и прогнозирование возможных рисков во время лечения и в будущем [20, 186]. Врач анализирует показатели воспаления, скорость прогрессирования заболевания, возможные осложнения и риски, которые могут возникнуть в процессе лечения и после него.

Все эти этапы диагностики помогают определить текущую клиническую картину в полости рта пациента, выбрать оптимальный метод лечения и прогнозировать возможные последствия в будущем, но как показывает

практика, основными принципами для диагностики ВЗП, мониторинга и контроля лечения являются клинический осмотр в кресле у врача-стоматолога и рентгенологическое обследование [182, 214]. По этим параметрам можно лишь оценить длительность течения процесса и тяжесть пародонтита, однако нельзя получить достоверную информацию относительно активности заболевания и вероятности прогрессирования (Alassiri и соавт., 2018) [50].

И поскольку неинвазивная высокоспецифичная диагностика становится приоритетом современной медицины, исследование слюны, в свою очередь, представляют особый интерес для науки как метод экспресс-диагностики патологических состояний организма.

Несмотря на то, что кровь является самой распространенной биологической жидкостью для осуществления диагностических лабораторных исследований [49, 55, 81, 203], в последние годы стало очевидным, что анализ слюны может послужить достоверным методом оценки состояния организма [67, 101, 188, 233]. Среди очевидных плюсов применения слюны как альтернативу сыворотки крови (СК) можно выделить следующее [225]:

- в слюне нет коагуляционных свойств, поэтому она остается стабильной для исследований в течение 24 часов при комнатной температуре, и до недели при температуре 4°C [81];

- получение и забор материала проходит безболезненно, что уменьшает дискомфорт для пациента, тем самым, стимулируя большинство людей к добровольному участию в своевременных медицинских осмотрах и обследованиях [49];

- доступность получения материала позволяет проводить диагностику у детей, а также у лиц с нарушениями свертываемости крови без препятствий и ограничений со стороны пациента;

- процедура сбора материала экономична, так как слюна легко собирается, транспортируется и хранится, что снижает общие затраты для пациентов и поставщиков медицинских услуг [55].

Нестимулированную слюну (в состоянии покоя) обычно собирают путем пассивного слюноотделения в градуированную пробирку или предварительно взвешенный флакон, чтобы можно было измерить скорость потока в единицу времени [67, 162].

Когда измерение объема и скорости отделения не требуется, слюну можно собрать на ватные тампоны, ватные валики, марлю или полоски фильтровальной бумаги, а затем элюировать и центрифугировать. Также довольно часто используют метод аспирации с помощью пластиковых пипеток [15].

Если для аналитических целей требуются большие объемы слюны, ее стимулируют жевательным или вкусовым раздражителем: размягченный парафин или стерильная резиновая лента являются обычными жевательными стимулами, а 2 % лимонная кислота, нанесенная непосредственно на язык, является стандартным вкусовым стимулом [44].

Как правило, жидкость, собранная для диагностики, представляет собой смешанную слюну (или ротовую жидкость) – смесь, состоящую в основном из секрета больших слюнных желез и небольшого количества малых слюнных желез. В ротовой жидкости присутствуют микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности, различные компоненты пищи, компоненты зубного налета и зубного камня [18], а также десневой жидкости [152].

1.3.1. Возможность использования смешанной слюны в диагностике воспалительных заболеваний пародонта

Ротовая жидкость (РЖ) – это экзокринная секреция, которая состоит примерно из 95–99 % воды, а также из белков (общий белок, альбумин, глобулин), ферментов (альфа-амилаза, трансфераза, пероксидаза, гиалуронидаза, ферменты цикла трикарбоновых кислот, ферменты тканевого дыхания, щелочная и кислая фосфатаза, аргиназа, липаза, ферменты антиоксидантного действия и др.), иммуноглобулинов (Ig) – IgA, IgM, IgG, антимикробных факторов, гликопротеинов слизистой оболочки (муцин), глюкозы, азотных соединений, олигопептидов и электролитов, обладающим

важным значением для здоровья полости рта (таблица 1) [18, 102, 125, 140, 148, 176].

Таблица 1 – Органический состав смешанной слюны человека

Показатель	Норма	Источник
Белок, г/л	2–4 1,58 ± 0,11	Педанов Ю.Ф., 1992. Коробейников Э.Н., Ильиных Е.И., 2001
Белок, г/л (подростки 13–16 лет)	4,41 ± 0,20	Петрушанко Т.А., 2001
Альбумины, %	7,6	Педанов Ю.Ф., 1992.
α-глобулины, %	11,1	
β-глобулины, %	43,5	
γ-глобулины, %	18,5	
Иммуноглобулины, sIgA, г/л	0,9 ± 0,06	Мащенко И.С., Корсак Я.В., 2000
IgA, г/л	1,20 ± 0,65	
IgG, г/л	1,30 ± 0,06	
IGM, г/л	1,08 ± 0,02	
Муцин, г/л	2,0	Педанов Ю.Ф., 1992
Мочевина, ммоль/л	1,83	Педанов Ю.Ф., 1992
Мочевая кислота, ммоль/л	0,03	Педанов Ю.Ф., 1992
Холестерол, ммоль/л	0,96–0,23	Педанов Ю.Ф., 1992
Фосфор липидный, ммоль/л	0,002–0,06	Педанов Ю.Ф., 1992
Глюкоза, ммоль/л	0,06	Педанов Ю.Ф., 1992 Дубовая Л.И., Григоренко В.К., 1990
Женщины	0,02 ± 0,005	
Мужчины	0,023 ± 0,005	
Пировиноградная кислота, мкмоль/л	22,7–45,4	Педанов Ю.Ф., 1992
Молочная кислота, ммоль/л	0,2–0,44	Педанов Ю.Ф., 1992
Лимонная кислота, мкмоль/л	10,4–40,09	Педанов Ю.Ф., 1992
Фукоза, мкмоль/л	1,17 ± 0,04	Петрушанко Т.А., 2001

Слюна, полученная из околоушных желез (26 % от общего объема слюны), содержит амилазу и другие пищеварительные ферменты. Слюна, полученная из подчелюстных желез (69 % от общего объема слюны), содержит гликопротеины, которые являются наиболее важными составляющими биологической жидкости, в том числе муцины и немучиновые белки [55, 163, 225].

Муцины слюны представляют собой скопление больших гликопротеиновых полимеров, которые предотвращают дегидратацию внутренней оболочки. Муцины можно разделить на секретлируемые

растворимые муцины (MUC5B, MUC7) и муцины, ассоциированные с клетками, включая MUC1, MUC4 и MUC16 [174]. Основными секретируемыми компонентами являются высокомолекулярный муцин (MG1) MUC5B, который вырабатывается бокаловидными клетками в подчелюстных и подъязычных железах, и низкомолекулярный муцин (MG2) MUC7, который выделяется подчелюстным, подъязычным и второстепенными железами [164].

1.3.2. Диагностическая ценность отдельных маркеров сыворотки крови и ротовой жидкости при воспалительных заболеваниях пародонта

Известно, что биохимические параметры СК и РЖ изменяются при патологических процессах в организме, в том числе и при ВЗП [18, 45, 55, 222]. Исследование механизмов развития воспалительного процесса в тканях пародонта и анализ содержания определенных молекул РЖ могут выявить множество потенциально полезных биомаркеров заболевания. Биомаркеры должны указывать на состояние физиологического здоровья организма, выявлять наличие патологических процессов или отражать реакцию на проводимую терапию [202, 229]. Исследование диагностических возможностей биомаркера требует разработки конкретного исследования точности и параметров эффективности теста [168]. Удобное измерение этих биомаркеров в кресле врача-стоматолога может стать основой для создания диагностических тестов, которые помогут врачу и пациенту лучше ориентироваться в выборе оптимальных методов лечения ВЗП.

За последние годы накоплено достаточное количество разнородных данных о клиническом применении различных биомаркеров РЖ в диагностике ВЗП [17, 91, 153, 161], тем не менее, подходящий маркер для детального изучения ВЗП до сих пор остается не до конца определенным.

Известно, что **иммуноглобулины** являются важными специфическими защитными факторами РЖ и влияют на микробиоту полости рта. Присутствие иммуноглобулинов в слюне и на поверхности слизистой оболочки полости рта способствует поддержанию баланса микробиоты и предотвращает развитие

инфекционных заболеваний [153, 189]. В составе ротовой жидкости преобладает секреторный иммуноглобулин А (sIgA), в то время как IgG и IgM обнаруживаются в меньшем количестве [169].

В многочисленных исследованиях были предприняты попытки определить взаимосвязь между уровнями sIgA в РЖ и различными формами ВЗП. Была обнаружена положительная корреляция между тяжестью воспаления и концентрацией IgA [138, 171]. При изучении специфических иммуноглобулинов, Eggert и соавт. (2001) [92] обнаружили в слюне пациентов с пародонтитом более высокие уровни IgA и IgG к пародонтальным патогенам (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*) по сравнению с группой контроля. Sandholm и соавт. (1986) [181] выявили у пациентов с агрессивным пародонтитом повышенные концентрации IgG в слюне к *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Подобные результаты так же были получены другими авторами [29, 138, 171].

Интерес в диагностическом плане представляют собой **ферменты слюны** – энзимы. Энзимы, которые определяются в смешанной слюне, продуцируются слюнными железами, микроорганизмами полости рта, лейкоцитами и эпителиальными клетками полости рта [53, 157, 215]. К ним относятся:

– *Лизоцим* – антимикробный фермент, способный расщеплять бактериальную оболочку и некоторые виды патогенных бактерий. Пациенты с низким уровнем лизоцима в слюне более восприимчивы к накоплению зубного налета, что считается фактором риска возникновения пародонтита [56, 209].

– *Пероксидаза* – фермент, продуцируемый ацинарными клетками слюнных желез. Он нейтрализует перекись водорода, вырабатываемую микроорганизмами полости рта, и снижает выработку кислоты в биопленке зубов, уменьшая тем самым накопление зубного налета, следовательно, и вероятность развития гингивита.

Неспецифические белки. В ряде исследований была изучена корреляция между неферментативными, неиммуноглобулиновыми белками в слюне и ВЗП. К ним относятся муцины (MG) [63, 112, 217]. Физиологические функции муцинов MG1 и MG2 это цитопротекция, смазывание, защита от обезвоживания и поддержание необходимой вязкости секрета [166]. Муцин MG2 влияет на агрегацию и прилипание бактерий и, как известно, взаимодействует с *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, таким образом снижение концентрации MG2 в слюне может увеличить колонизацию данного патогена [104, 216].

Лактоферрин представляет собой железосвязывающий гликопротеин, вырабатываемый слюнными железами, который подавляет рост микроорганизмов. При воспалительных процессах активность лактоферрина значительно повышается на слизистой оболочке и в смешанной слюне [118].

Гистатин – белок с антимикробными свойствами, секретлируемый околоушными и поднижнечелюстными железами. Он нейтрализует липополисахариды в мембране грамотрицательных бактерий. Гистатин также блокирует высвобождение гистамина из тучных клеток, тем самым предотвращая развитие процессов воспаления в полости рта [85].

Фибронектин – гликопротеин, который способствует избирательной адгезии и колонизации одних видов бактерий, ингибируя другие. Он опосредует адгезию между клетками и участвует в хемотаксисе, миграции, воспалении, заживлении ран и восстановлении тканей [132].

Цистатины (цистеиновые протеиназы) – представляют собой протеолитические ферменты, синтезируемые патогенными бактериями, воспалительными клетками, остеокластами и фибробластами. Эти ферменты обладают коллагенолитической активностью, которая может вызывать разрушение тканей при пародонтите [98].

Известно, что *фактор активации тромбоцитов* (PAF) – является мощным фосфолипидным медиатором воспаления. Garito ML и соавт. (1995) обнаружили положительную корреляцию между PAF и активностью ВЗП

[100]. Другие исследования показали аналогичные результаты, но ни один из авторов не обсуждал потенциальную диагностическую значимость [62, 65].

В немногочисленных исследованиях изучались уровни *свободных аминокислот* в смешанной слюне больных и здоровых лиц, в зависимости от состояния пародонта. Отмечено, что у некоторых пациентов могут быть повышены уровни отдельных аминокислот, особенно пролина [134, 143], однако другие авторы пришли к выводу, что уровни аминокислот в РЖ не имеют диагностического значения для ВЗП [57, 162].

Факторы роста. Эпидермальный фактор роста (EGF) участвует в заживлении ран в ротовой полости и обладает гормоноподобными свойствами. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) представляет собой многофункциональный ангиогенный цитокин, играющий важную роль в воспалении и заживлении ран [52, 197]. Данный цитокин является компонентом цельной слюны: высокие уровни EGF и VEGF были обнаружены в смешанной слюне пациентов с пародонтитом [167, 219].

Гормоны. Предыдущие исследования показали, что эмоциональный стресс и, следовательно, выброс кортизола является фактором риска повреждения пародонта [61, 196]. Один из механизмов, предложенных для объяснения взаимосвязи, заключается в том, что повышенный уровень кортизола в сыворотке, связанный с эмоциональным стрессом, оказывает сильное ингибирующее действие на воспалительный процесс и иммунный ответ [68]. Хотя высокий уровень кортизола в слюне является фактором риска развития воспалительного процесса в полости рта, попытки диагностировать тяжесть или активность пародонтита на основе уровня кортизола в слюне – являются преждевременными [111, 128]. Для определения диагностической ценности слюнных желез необходимы дополнительные исследования гормона [196, 210].

Бактерии. Доказана роль определенных видов бактерий в патогенезе заболеваний пародонта [170, 177], например, *Streptococcus* и *Actinomyces viscosus* [27, 36]. Исследования также показали наличие микроорганизмов *A.*

actinomycetemcomitans, *P. gingivalis*, *P. intermedia* и *T. denticola* в смешанной слюне, которая служит для них питательной средой [99, 144, 147]. В случае снижения напряженности местного иммунитета избыточный рост бактерий будет приводить к развитию воспаления [10, 48, 69].

Маркеры воспаления мягких тканей пародонта. Существуют биомаркеры, связанные с образованием и резорбцией костной ткани, которые были оценены в смешанной слюне [85, 88, 96]. К ним относят щелочную фосфатазу, остеокальцин, остеоонектин и коллагеновые телопептидазы [185].

Кроме того, провоспалительные цитокины, такие как простагландин E2 (PGE2), ИЛ, и ФНО- α , высвобождаются из клеток соединительного эпителия: фибробластов, макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитов [105, 106, 130]. PGE2 действует как мощный вазодилататор и увеличивает проницаемость капилляров, что вызывает клинические признаки гиперемии тканей пародонта [149, 179]. Он также стимулирует активность фибробластов и остеокластов, в результате чего увеличивается производство матриксных металлопротеиназ (ММР) [46, 150].

Маркеры потери альвеолярной кости. Матриксные металлопротеиназы (ММР) являются протеиназами, которые играют роль в деградации и ремоделировании тканей [159]. Они ответственны за разрушение коллагена в десне и периодонтальной связке клетками организма, что характерно прогрессирующим разрушением тканей пародонта [76, 119].

Анализ литературы показал, что среди всех ММР, наиболее полезным для мониторинга течения воспалительных заболеваний пародонта, а также для отслеживания эффективности терапии, авторы выделяют матриксную металлопротеиназу 8 (ММР8) и желатиназу (ММР9).

Матриксная металлопротеиназа 8 (ММР8) – это наиболее распространенный ММР, обнаруживаемый в пораженных тканях пародонта и GCF. В исследовании Zhang, Y. и соавт. (2021) продемонстрировано, что уровень ММР8 сильно повышен в смешанной слюне пациентов с ВЗП [231].

Желатиназа (ММР9) – член семейства коллагеназ, который продуцируется нейтрофилами и расщепляет межклеточное вещество коллагена. В своем исследовании Teng и соавт. (1992) [208] обнаружили двукратное увеличение среднего уровня ММР9 у пациентов с прогрессирующей потерей соединительной ткани пародонта.

В периоды быстрого обновления костной ткани, например, при остеопорозе, множественной миеломе и во время заживления переломов, было обнаружено повышение уровня остеокальцина в сыворотке крови [64]. Исходя из этого, ряд исследователей изучали взаимосвязь между уровнями остеокальцина в ротовой жидкости и наличием пародонтита [199]. При комплексной оценке комбинации биохимических маркеров: остеокальцина, коллагеназы, простагландина E2, макроглобулина альфа-2, эластазы и щелочной фосфатазы сообщалось о повышении диагностической чувствительности и специфичности на 80 % и 91 % соответственно [110].

Остеопонтин – гликопротеин, вырабатываемый макрофагами и фибробластами, активированными Т-лимфоцитами [74]. Результаты пародонтологических исследований показали, что концентрация остеопонтин в РЖ увеличивалась пропорционально прогрессированию заболевания, а после проведения консервативного лечения, уровни остеопонтин снижались [230].

В смешанной слюне пациентов с ВЗП внимание исследователей Oshanji AA и соавт. (2017) [154], Teodorescu A.C. (2019) [207] привлекли *регуляторы костного ремоделирования* (RANK) в качестве диагностических маркеров пародонтита. RANK – классический участник костного ремоделирования. Авторы отметили взаимосвязь между уровнем RANK и степенью тяжести пародонтита.

По результатам мета-анализа M. Yewale и соавт. (2022), наиболее чувствительным и специфичным костным биомаркером, применяемым в диагностике пародонтита, был также RANKL [228].

Пиридинолиновый карбокситерминальный телопептид коллагена I типа (ICTP) имеет особую специфичность к резорбции кости, а также меняет свою концентрацию в ответ на лечение [155, 232].

Важные данные получены также для лиганда RANK – RANKL и *остеопротегерина* (ОП), входящего в данную систему регуляции костного обмена. По данным ряда работ хорошую диагностическую ценность у пациентов с пародонтитом показало соотношение RANKL и ОП [154].

Системные маркеры. Известно, что С-реактивный белок (СРБ) – это классический маркер системного воспаления. Высокие уровни СРБ связаны с хроническими и агрессивными заболеваниями пародонта и коррелируют с другими воспалительными биомаркерами [192, 224]. Тем не менее, изолированно данный показатель недостаточно специфичен для постановки диагноза [160].

Маркеры окислительного стресса. Окислительный стресс может привести к повреждению ДНК и окислению нуклеозидов, например, 8-гидроксидезоксигуанозин (8-ОНdG) выделяется с жидкостями организма при репарации ДНК [178, 234]. В ряде работ было предложено определение 8-ОНdG в слюне в качестве биомаркера окислительного стресса при диагностике и мониторинге лечения пародонтита [46, 47, 50, 172].

Маркеры, показавшие наибольшую специфичность. В связи с большим количеством разрозненных данных о ценности разных биомаркеров, ученые стали выполнять систематические обзоры и мета-анализы для повышения доказательности своих выводов [173, 180, 204].

В исследовании Arias-Bujanda N. и соавт. (2020) авторами оценивалась специфичность и чувствительность различных биомаркеров на основании данных литературы с помощью математического анализа [56].

Всего по теме было найдено 4511 статей из шести баз данных, однако в связи с качеством методологии работ, только 18 из них было включено в анализ. Авторы сделали вывод, что MMP8, MMP9 [91, 110, 119, 122, 124]; ИЛ-1 β , ИЛ-6 [46, 91, 95, 201] и гемоглобин [151, 165, 202] являются биомаркерами

с хорошими характеристиками для выявления пародонтита у здоровых лиц. MMP8 и ИЛ-1 β являются наиболее исследованными показателями и имеют достаточно высокую эффективность для диагностики пародонтита (70,5 %) [56].

Полученные данные вызывают определённый интерес не только для дальнейшего изучения изолированных биомаркеров, но также и для оценки эффективности применения различных комбинаций и сочетаний биомаркеров, что может значимо повысить как чувствительность, так и специфичность метода.

В 2021 году на профессиональной встрече Continental European and Scandinavian Divisions Meeting (Brussels, Belgium) были представлены тезисы работы Blanco-Pintos Т. и соавт. (2021) [69]. Авторами был выполнен мета анализ комбинаций молекулярных биомаркеров, обнаруженных в слюне лиц с пародонтитом. Комбинации ИЛ-1 β и ИЛ-6 и ИЛ-6 и MMP8 были связаны с оценками чувствительности и специфичности 82 % и 84 %, 84 % и 82 % соответственно.

Комбинация ИЛ-1 β и MMP8 имела предполагаемые значения чувствительности и специфичности 79 % и 83 %. Было определено, что три маркера ИЛ-1 β , ИЛ-6 и MMP8 имеют чувствительность 81 % и специфичность 84 %. Четыре маркера ИЛ-1 β , ИЛ-6, макрофагальный воспалительный белок 1 альфа (MIP1 α) и MMP8 имели предполагаемые значения чувствительности и специфичности в среднем 78 %. Авторами был сделан вывод, что ИЛ-1 β и ИЛ-6, ИЛ-6 и MMP8, а также ИЛ-1 β и MMP8 имеет перспективный потенциал для выявления риска возникновения воспалительных заболеваний пародонта [175].

1.4. Биомаркеры ротовой жидкости в дифференциальной диагностике воспалительных заболеваний пародонта

Данные литературы демонстрируют ценность использования биомаркеров смешанной слюны не только для выявления воспаления в полости рта, но и для дифференциальной диагностики этих воспалительных процессов [151, 211, 216].

В 2022 году Grant M.M. и соавт. [103] были опубликованы результаты работы, в которой для обнаружения потенциальных биомаркеров в РЖ использовали подход, основанный на протеомике, а именно на изучении белков и их взаимодействии в организме. В исследования вошли 190 участников, включая здоровых испытуемых, пациентов с гингивитом и пародонтитом. Для обнаружения биомаркеров протеом образцов РЖ был проанализирован количественной масс-спектрометрией. Белки-кандидаты, включенные в короткий список, затем были проверены с помощью иммуноферментного анализа во всех когортах. Для определения наиболее эффективных биомаркеров использовали логистический регрессионный анализ с перекрестной проверкой [103].

Было идентифицировано 95 белков в образцах, среди которых 15 белков-кандидатов были отобраны на основе различий, обнаруженных между исследуемыми группами. Также учитывался возраст и другие параметры общеклинического статуса. Наибольшую эффективность для дифференциальной диагностики здоровья и патологии показали панели, содержащие матриксную MMP9, S100A8, A1AGP, пируваткиназу. В группе, где оценивались биомаркеры между интактным пародонтом и гингивитом были показательны MMP9, S100A8, A1AGP и пируваткиназа; между пародонтитом легкой и средней степени тяжести высокую достоверность показала панель MMP9, S100A8, A1AGP, пируваткиназа. Ученые сделали вывод, что панели биомаркеров, содержащие четыре белка с учетом возраста могут серьезно облегчить дифференциальную диагностику ВЗП. Все панели с

лучшими характеристиками включали MMP9, A1AGP и пируваткиназу с возможным добавлением S100A8 [103].

О подобных подходах сообщили Davis и соавт. (2016), изучавшие экспериментальную модель гингивита на животных. В работе была исследована слюна собак при естественном прогрессировании гингивита в пародонтит [83]. В работе Filcho и соавт. (2018) обнаружено 270 и 314 белков в ротовой жидкости и слюне соответственно [97]. Kim и соавт. (2020) использовали комбинацию MMP9 и S100A8 для разработки теста диагностики и прогнозирования пародонтита [129].

В исследовании Радышевской Т.Н. и соавт. (2017) [24] «Определение типа микрокристаллизации слюны у лиц с патологией пародонта» было установлено, что при отсутствии ВЗП, ротовая жидкость менее кристаллизованная, по сравнению с лицами с ХГП.

Таким образом, во многих из рассмотренных выше исследований биомаркеры демонстрируют заметные изменения при пародонтите, но их практическая ценность в клиническом контексте остается неясной. Перспектива дальнейших клинических исследований сыворотки крови и смешанной слюны заключается в обнаружении списка биомаркеров, которые будут ассоциироваться с заболеваниями пародонта, отражать степень тяжести заболевания, а также чувствительно реагировать количественным составом в ответ на лечение [206]. Не смотря на современные достижения в области пародонтологии [123], до сих пор не существует достаточно четких утвержденных алгоритмов по диагностике ВЗП и выявления их специфики в сочетании с другими нозологиями, в особенности течения ВЗП на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19. Таким образом, данная тема остается актуальной для современной медицины, но недостаточно изученной и требующей дальнейших научных изысканий.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Поставленные задачи выполнялись на базе клинического центра (КЦ) челюстно-лицевой, пластической хирургии и стоматологии (г. Москва, ул. Вучетича, д. 9а), а также на базе КЦ COVID-19 МГМСУ (г. Москва, ул. Кусковская, 1а) с декабря 2020 г. по март 2022 г.

Дизайн работы был составлен в соответствии с требованиями Руководства по надлежащей клинической практике Международной Конференции по Гармонизации (ICH E6 (R2) GCP; E3 Clinical Study Reports; E8 (R1) General Considerations for Clinical Trials; E9 (R1) Statistical Principles for Clinical Trials [117]) и Правил надлежащей клинической практики Евразийского Экономического Союза от 3 ноября 2016 г. No 79 [25], принципами, изложенными в Хельсинкской декларации [223], а также в соответствии с действующим законодательством и применимыми нормативными требованиями Российской Федерации (Федеральный Закон РФ от 12 апреля 2010 г. No 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [34], Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. – Москва, 2005) [21] и учитывая рекомендации CONSORT к нефармакологическим исследованиям [73].

Дизайн данной работы соответствовал проспективному сравнительному неинтервенционному контролируемому исследованию во 2-й группе, исследованию одномоментного среза в 1-й и 3-й группах.

До проведения любых процедур исследования пациенту, потенциально подходящему в исследование, выдавалась печатная форма информированного согласия (ФИС). После самостоятельного прочтения ФИС проводилась дополнительная беседа, в ходе которой разъяснялись все непонятные формулировки, а также давались ответы на все вопросы, которые могли возникнуть у пациента. Пациенты самостоятельно подписывали ФИС, и уже на основании подписанного информированного согласия начинали проходить процедуры скрининга.

Согласно выбранным критериям, в исследование были включены пациенты мужского и женского пола от 18 до 65 лет ($n = 165$). Исходя из данных анамнеза и осмотра, испытуемые были распределены на три группы в соотношении 1-1-1:

1) пациенты с воспалительными заболеваниями пародонта в стадии обострения и отсутствием в анамнезе верифицированного диагноза COVID-19 в возрасте от 19 до 54 лет ($n = 72$). Диагноз воспалительных заболеваний пародонта ставился на основании визуальной оценки и инструментальной диагностики тканей пародонта;

2) пациенты в возрасте от 26 до 63 лет ($n = 49$), госпитализированные в стационар КЦ COVID-19 с верифицированным диагнозом инфекция COVID-19 средней тяжести (диагноз подтвержден качественно и количественно, диагностическими тест-системами, зарегистрированными и сертифицированными в РФ). В анамнезе пациентов было выявлено раннее обращение к врачу-стоматологу по поводу диагностики и лечения воспалительных заболеваний пародонта;

3) контрольная группа - пациенты в возрасте от 20 до 22 года ($n = 44$), которые были включены в исследование на основании следующих критериев: отсутствие в анамнезе верифицированной инфекции COVID-19, а также отсутствие клинических признаков воспалительных заболеваний пародонта в результате визуальной оценки и инструментальной диагностики тканей пародонта.

Критерии включения в группу 1:

1. Обращение к стоматологу по поводу диагностики и лечения заболеваний тканей пародонта.

2. Наличие верифицированного (по данным клинического осмотра) диагноза воспалительного заболевания пародонта.

Критерии включения в группу 2:

1. Госпитализированные в стационар с верифицированным диагнозом коронавирусная инфекция COVID-19 (среднетяжёлое течение;

диагноз был обязательно подтвержден качественно и количественно, диагностическими тест-системами, зарегистрированными и сертифицированными в РФ).

2. При стоматологическом осмотре выявлены признаки воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Критерии включения в группу 3 (контрольную):

Практически здоровые люди без серьезных хронических заболеваний в анамнезе и/или высокого риска развития пародонтита, что было подтверждено по следующим критериям:

1. Отсутствие острых и хронических заболеваний со слов пациента.
2. Отсутствие острых и хронических заболеваний у пациента по результатам общего осмотра.
3. Отсутствие клинических проявлений острых и хронических заболеваний по результатам обследований, которые пациент проходил самостоятельно, до включения в настоящее исследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови), рентгенограммах ОГК, полученных не позднее, чем за 14 дней до подписания ФИС (начала участия в настоящем исследовании).
4. При стоматологическом осмотре не выявлялось признаков воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Общие критерии невключения в исследование:

1. Возраст младше 18 и старше 66 лет.
2. Отказ подписать ФИС.
3. Пародонтит тяжелой степени.
4. Пациенты, проходящие ортодонтическое лечение.
5. Заболевания с сердечно-сосудистой, дыхательной, печеночной или почечной недостаточностью.
6. Доброкачественные и злокачественные новообразования.

7. Острый психоз, шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства, болезнь Альцгеймера, деменция. Все формы зависимости от психоактивных веществ.

8. Судорожные припадки, умственная отсталость.

9. Беременность, лактация, менопаузные/предменопаузные изменения.

Общие критерии исключения из исследования:

1. Лица, находящиеся под действием алкоголя или наркотиков.
2. Развитие острых воспалительных заболеваний вне полости рта.
3. Развитие состояний и заболеваний, требующих экстренного лечения.

4. Отказ пациента от участия в исследовании.

5. Нарушение пациентом комплаенса к оговоренному графику визитов и отказ от процедур, предусмотренных протоколом исследования.

Подписавшие ФИС пациенты проходили базовый комплекс обследований (оценка пародонтологического статуса, забор ротовой жидкости и сыворотки крови). Во 2й группе проводилось контрольное обследование через 10 ± 3 дней в момент выписки. План проведения исследования представлен в таблице 2.

Таблица 2 – План проведения исследования

Вид исследования	Скрининг	Базовое обследование	Контроль (в группе 2)
<i>Срок</i>	<i>0 день</i>	<i>0 день</i>	<i>10 ± 3 дней</i>
Подписание ФИС	+		
Клинический осмотр и сбор анамнеза	+		
Оценка пародонтологического статуса		+	+
БХ исследование крови		+	+
БХ исследование ротовой жидкости		+	+
рН-метрия ротовой жидкости		+	+
Заполнение ИРК		+	+

2.2. Характеристика исследуемых групп

Всего подписали ФИС 212 человек, предварительно распределенных в группу 1 ($n = 73$), группу 2 ($n = 70$) и группу 3 ($n = 71$). В ходе скрининга и результатов первичного обследования часть пациентов была исключена из протокола. Всего в итоге в работу было включено 165 испытуемых. Ниже приведена схема отбора пациента и включения данных в анализ (рисунок 1).

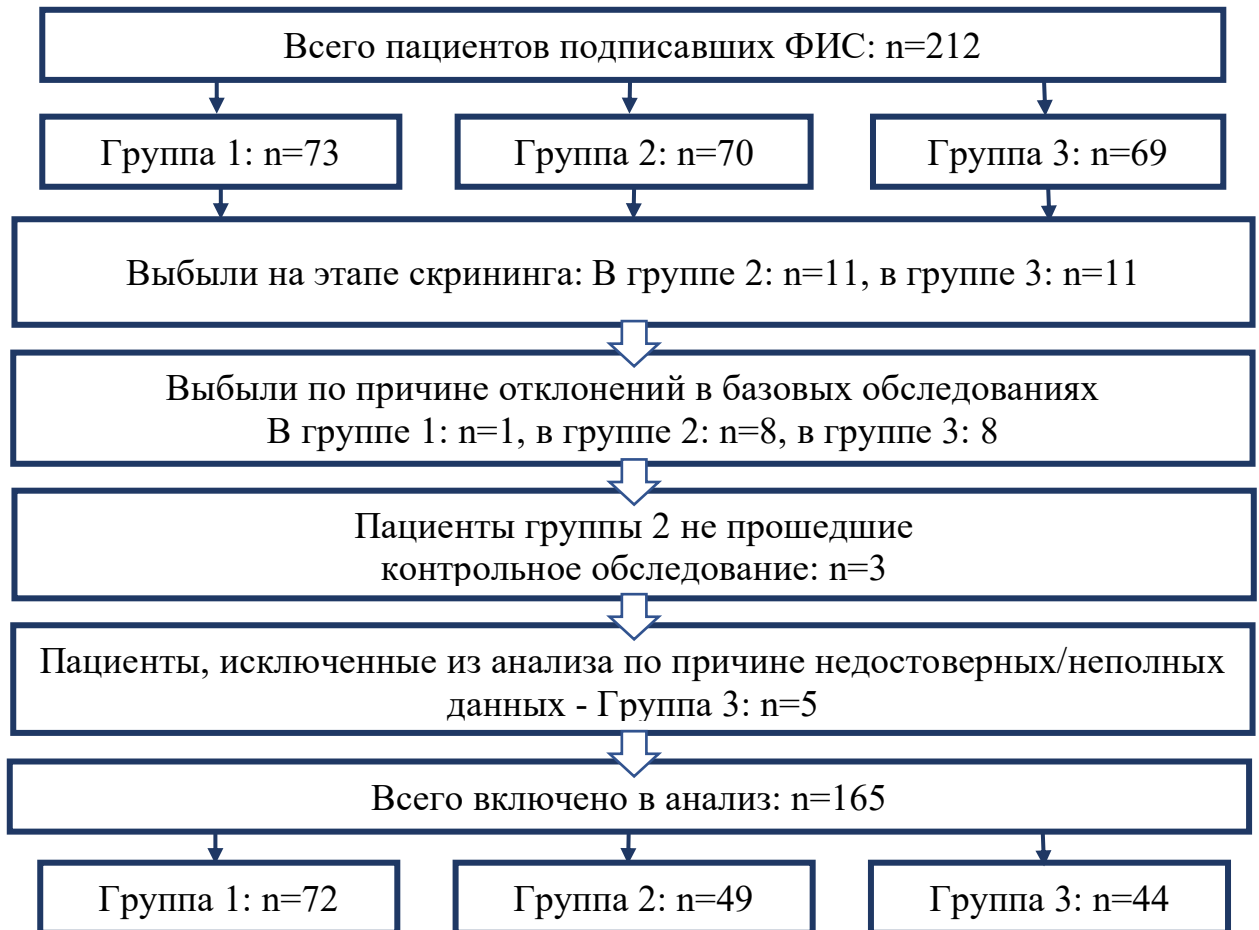


Рисунок 1. Схема включения пациентов в исследование

Таким образом, в исследование было включено 165 пациентов. В общей выборке большинство пациентов были женского пола ($n = 106$), тогда как мужчины составляли меньшую часть ($n = 55$). Средний возраст в общей выборке составил $32 \pm 13,0$ года, медиана 25,0 лет, минимально 19 лет, максимально 63 года.

Характеристика возрастного распределения испытуемых по группам представлена в таблице 3. Характеристика распределения пациентов по полу – на рисунке 2.

Таблица 3 – Данные о возрасте участников по группам

Группа	Кол-во (n)	M±SD	Me [Мин–Макс]
1	73	26,0 ± 6,0	24 [19–54]
2	46	50,0 ± 9,0	52 [26–63]
3	42	21,0 ± 1,0	21,0 [20–22]

Примечания: Me – медиана; мин – минимальное значение; макс – максимальное значение, M ± SD– среднее значение и стандартное отклонение

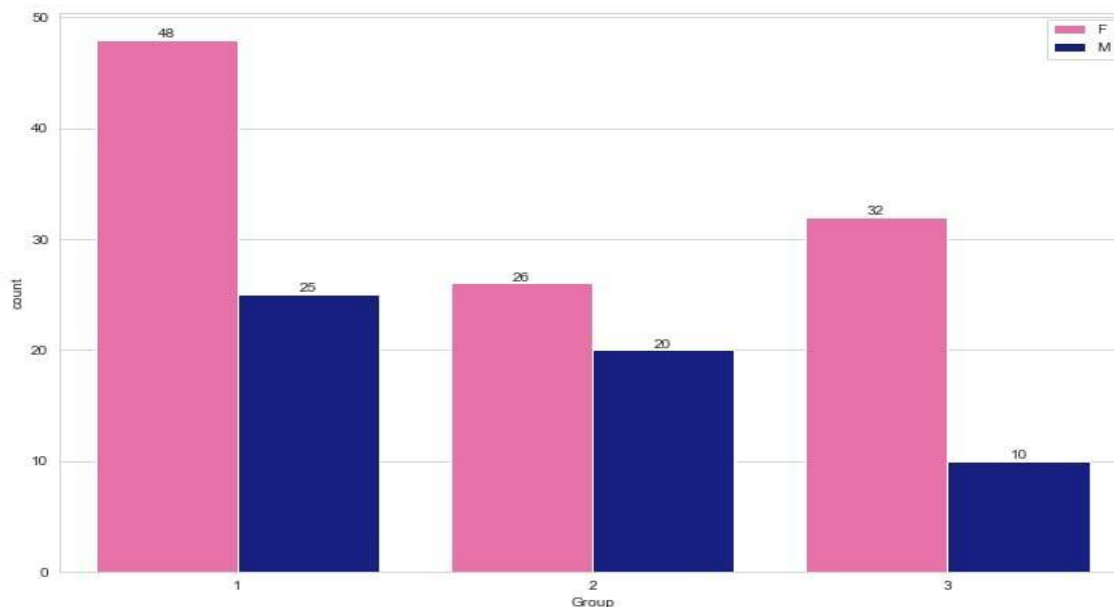


Рисунок 2. Распределение пациентов обоих полов в группах

Примечания: F – женщины; M – мужчины

При проверке правильности распределения (методами Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка) пол и возраст были распределены отлично от нормального. Далее, с помощью непараметрического критерия Краскела Уоллиса группы были сравнены между собой. По результатам тестирования было обнаружено, что группы статистически значимо различались между собой по возрасту (наибольший возраст был определен в 2 группе у пациентов с ВЗП, госпитализированных в КЦ COVID-19 с верифицированным диагнозом COVID-19, что обусловлено дизайном исследования).

При сравнении распределения мужчин и женщин в группах исследования, было установлено что группы равнозначны ($p > 0,05$), таблица 4.

Таблица 4 – Сравнение исследуемых групп по полу и возрасту с помощью критерия Манна-Уитни

Группы	Переменные	Результат	Z-оценка	p-значение
1 и 2	Возраст (лет)	Неравны	89,5	< 0,001
1 и 3	Возраст (лет)	Неравны	2330,0	< 0,001
2 и 3	Возраст (лет)	Неравны	1932,0	< 0,001
1 и 2	Пол	Равны	1524,0	0,32
1 и 3	Пол	Равны	1693,0	0,25
2 и 3	Пол	Равны	1156,0	0,05

Средний возраст и распределение пациентов по полу представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Характеристика исследуемых групп по полу и возрасту

Группа	Пол	M ± SD	Me
1	Ж	26,21 ± 6,64	24,5
1	М	25,36 ± 6,26	23,0
2	Ж	49,96 ± 8,57	51,5
2	М	49,65 ± 9,93	52,5
3	Ж	21,09 ± 1,09	21,0
3	М	21,5 ± 0,97	21,0

Примечания: Me – медиана, M ± SD – среднее значение и стандартное отклонение

В первую группу было включено 72 человека, средний возраст лиц женского пола был $26,21 \pm 6,64$ лет, средний возраст лиц мужского пола был $25,36 \pm 6,26$ лет. В вторую группу было включено 49 пациентов, средний возраст лиц женского пола был $49,96 \pm 8,57$ лет, средний возраст лиц мужского пола был $49,65 \pm 9,93$ лет. В третью группу было включено 44 человека, средний возраст лиц женского пола был $21,09 \pm 1,09$ лет, средний возраст лиц мужского пола был $21,5 \pm 0,97$ года.

Разница в возрасте между группами ожидаема, в связи с дизайном исследования, и обусловлена тем, что частота выявления воспалительных заболеваний пародонта имеет прямую связь с возрастом пациента, а риск госпитализации в стационар по поводу инфекции COVID-19 наиболее высок у пожилых лиц.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Общеклиническое обследование и сбор анамнеза

В беседе врача-исследователя с пациентом были собраны данные о жалобах и анамнезе, а также проанализирована имеющаяся медицинская документация. В ходе анамнеза особое внимание уделялось факторам риска возникновения ВЗП.

2.3.2. Оценка пародонтологического статуса

Протяженность и выраженность воспалительной реакции десны оценивали с помощью **папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса** (РМА, Schour, Massler) [11, 22]. С помощью раствора Шиллера-Писарева проводили окрашивание маргинальной и альвеолярной десны. Оценку воспалительного процесса в десне у каждого зуба производили следующим образом (рисунок 3):

1 балл – воспаление сосочка;

2 балла – воспаление сосочка и края десны;

3 балла – воспаление маргинальной и альвеолярной десны.

Индекс РМА вычисляли по следующей формуле:

$$РМА = \left(\frac{\text{Сумма показателей в баллах}}{3 * \text{число зубов у обследуемого}} \right) * 100\%$$

где 3 – наивысший балл воспаления десны.



Рисунок 3. Оценка пародонтологического статуса с помощью индекса РМА

Чем больше цифровое значение индекса РМА, тем выше интенсивность воспалительного процесса в тканях пародонта. В практической работе индекс РМА можно использовать в ряде случаев:

- 1) при профилактических осмотрах с целью выявления заболеваний на ранних стадиях развития процесса;
- 2) при обследовании пародонта у стоматологических больных;
- 3) при лечении гингивита или пародонтита, для оценки тяжести болезни и эффективности лечения.

2.3.3. Лабораторные методы

Исследование крови. У всех участников исследования был произведен забор венозной крови (интервал забора составлял 9:00–11:00 утра) натощак (последний прием пищи назначался на 18:30–19:30), пациент до этого соблюдал строгую диету, исключая жирную пищу, алкоголь, кофе, копчености; курение запрещалось за 2 часа до исследования (рисунок 4).



Рисунок 4. Забор венозной крови

Исследуемый материал забирался в вакуумную пробирку (5 мл, 13x100 мм, "VACUETTE", для СК, с гелем, "PREMIUM"). Для получения СК полученные пробы центрифугировали со скоростью 3000 об/мин в течение 10 минут на центрифуге CM-6M (рисунок 5).



Рисунок 5. Центрифуга CM-6M

В лаборатории изучали концентрацию таких показателей, как щелочная фосфатаза (ЩФ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза

(АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), глюкоза, общий белок, мочевины, С-реактивный белок (СРБ), креатинин. Для этих целей в лаборатории на базе КЦ ЧЛПХиС использовался биохимический анализатор DIRUI CS-T240 (рисунок 6).



Рисунок 6. Биохимический анализатор DIRUI CS-T240

Исследование ротовой жидкости. Для изучения биохимических показателей РЖ был проведен сбор нестимулированной ротовой жидкости прямым методом сплевывания (рисунок 7).

Поскольку точность результатов напрямую зависит от правильной подготовки пациента к получению биологического материала, перед проведением процедуры пациенту были подробно разъяснена цель и методика исследования: за один час перед взятием РЖ пациенту необходимо полоскать рот кипяченой водой; перед сбором РЖ исключались факторы, влияющие на секрецию слюнных желез (физические нагрузки, эмоциональный стресс, курение).



Рисунок 7. Образцы ротовой жидкости, подготовленные для проведения биохимического анализа

Взятие образцов осуществлялось в утренние часы с 9 до 11 часов, либо через 1,5 часа после приема пищи. Методика сбора проводилась следующим образом: пациента усаживают, просят опустит голову и сидеть в таком положении, не глотать, не двигать языком и губами во время всего периода сбора слюны. Слюна аккумулируется в полости рта в течение 2 минут, затем пациента просят сплюнуть все содержимое полости рта в контейнер для сбора биоматериала объемом 125 мл. Подобную процедуру проводили еще 2 раза, чтобы общее время составляло 6 минут.

Далее собранные образцы центрифугировали (1500 об/мин) в течение 5 минут, после полученный прозрачный супернатант с помощью пипетки перемещали в пробирки для возможности проведения биохимического анализа.

Биохимический анализ показателей слюны включал: общий белок, ЩФ, АСТ, АЛТ, ЛГД, глюкоза, общий белок, мочевины, СРБ, креатинин. Исследования проводились на биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU 5800 (рисунок 8).



Рисунок 8. Биохимический анализатор Beckman Coulter AU 5800

В силу обеспечения всех мер эпидемиологической безопасности, забор и проведение биохимического анализа исследуемого материала у пациентов с подтвержденным диагнозом коронавирусная инфекция COVID-19 проводился строго на базе КЦ COVID-19.

В таблице 6 представлены референсные значения для лабораторных показателей СК.

Таблица 6 – Референсные значения для лабораторных показателей в СК

Переменная	Для групп 1–2	Для группы 3	Ед. измерения
Общий белок	60–83	64–88	г/л
АЛТ	0–41	10–40	Ед/л
АСТ	0–40	0–37	Ед/л
Глюкоза	3,89–5,83	3,89–6,7	ммоль/л
Креатинин	44–106	53–115	мкмоль/л
Мочевина	2,5–6,5	1,7–8,3	ммоль/л
ЩФ	0–115	70–270	Ед/л
ЛДГ	207–414	180–450	Ед/л
СРБ	0–5	0–5	мг/л
Альбумин	35–53	35–53	г/л

Выбранные нами для изучения биохимические параметры в СК соответствовали стандартной практике учреждения в ведении таких пациентов. Параметры для исследования в РЖ были выбраны на основании проведенного обзора зарубежных научных публикаций, как спектр наиболее перспективных биомаркеров для выявления воспаления в тканях пародонта.

Оценка водородного показателя полости рта. Для определения pH РЖ использовали анализатор жидкости ЭКСПЕРТ-001 в режиме «pH-метр-иономер», производство ООО «Эконист-Эксперт» (Россия) (рисунок 9). Диапазон измерения прибора составляет 0,0–14,0 pH, погрешность измерения составляет $\pm 0,03$ –0,05 pH [3].

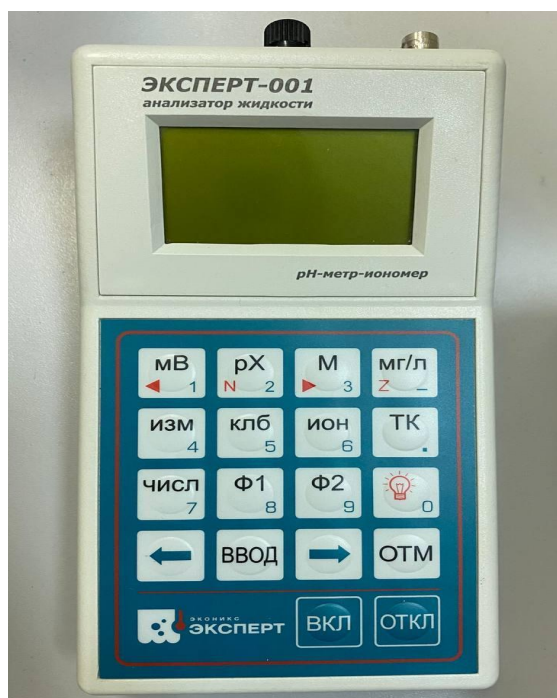


Рисунок 9. Анализатор жидкости ЭКСПЕРТ-001

Измерительные приборы ЭКСПЕРТ-001 предназначены для контроля показателей активности ионов (pH, рХ) в жидкостях и расчёта значений их молярной (С) и массовой (С_м) концентрации, а также для измерения электродвижущей силы электродных систем. Одной из возможных функций прибора является измерение окислительно-восстановительного потенциала (Eh), а также измерение температуры и массовой концентрации растворённого кислорода в воде и некоторых других жидкостях, включая неводные среды [3].

Измерение величины рН, рХ, а также молярной и массовой концентрации ионов в растворах производится потенциометрическим методом при помощи измерительных электродов (стеклянных рН-электродов, ионоселективных электродов). В данном методе измеряется разность потенциалов между измерительным электродом и электродом сравнения, погруженными в раствор, которая позволяет определить электродвижущую силу электродной системы и, соответственно, химические характеристики раствора. Перед выполнением анализа проводилась калибровка прибора в следующей последовательности, согласно руководству по эксплуатации [3]. Сначала на приборе устанавливался режим «рН-метр-иономер», из списка ионов выбирался ион водорода (ион «Н»), кнопкой «КЛБ» осуществлялся переход в состояние градуировки.

Приступая к новой градуировке, в первую очередь выбиралось число точек градуировки (N), равное числу приготовленных буферных растворов. В нашем исследовании было три точки. Для каждой точки градуировки выполнялся ввод значения рХ соответствующего градуированного раствора и измерение электродвижущей силы электродной системы в этом растворе с последующим сохранением (после стабилизации) измеренного значения в памяти анализатора. Нами использовались калибровочные растворы №№ 4, 6 и 9. Градуировку проводили, начиная с растворов с наименьшей концентрацией, последовательно переходя к более концентрированным растворам [3].

После установки точек градуировки, электроды погрузились в первый градуированный раствор (№ 4) и фиксировалось значение ЭДС после того, как дрейф электродвижущей силы стабилизировался (не более +1,5 мВ/мин). Далее электрод извлекался из первого буферного раствора и промывался дистиллированной водой, после чего высушивался бумажной салфеткой. Градуировка по второму (№ 6) и третьему (№ 9) градуированным растворам производилась аналогично с первым [3].

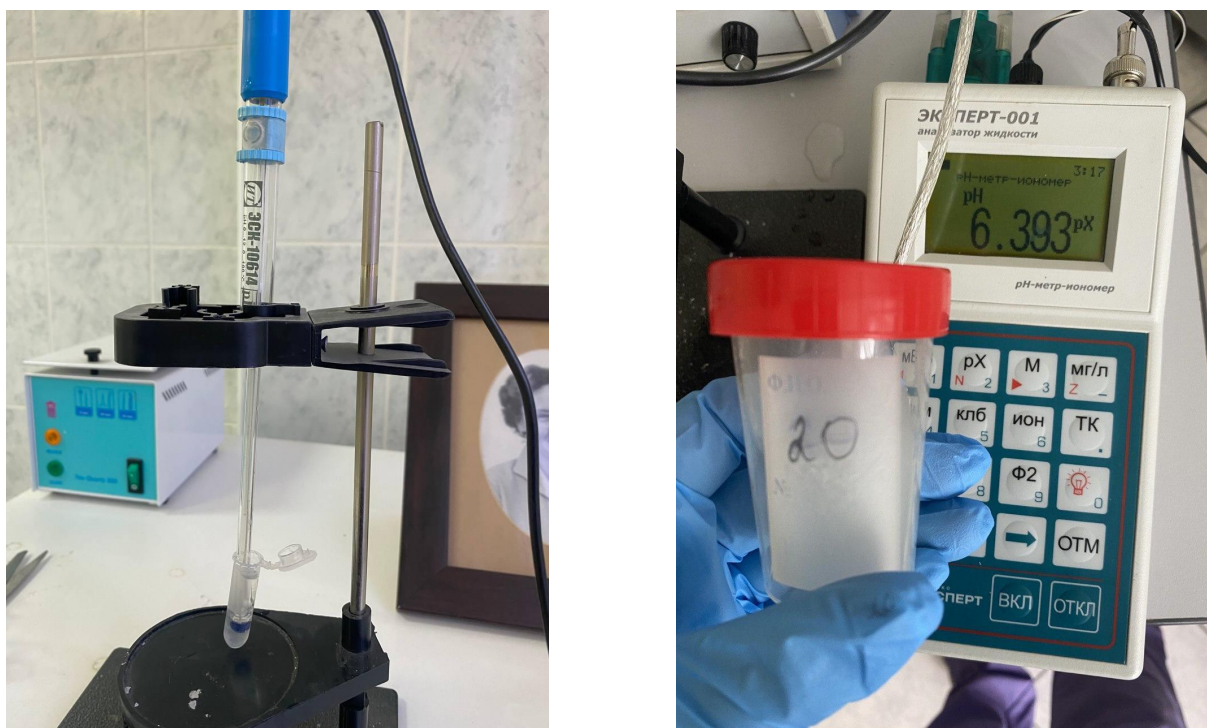
После окончания калибровки исследователь переходил непосредственно к анализу биоматериала. Для анализа использовалась РЖ, собранная по ранее описанной методике, объем для одного пациента на анализ был равен 2,0 мл (рисунок 10).



Рисунок 10. Пробирка с набранным биоматериалом

Открытая пробирка с РЖ фиксировалась на штативе вместе с электродом, подсоединенным к прибору ЭКСПЕРТ-001. Прибор, в свою очередь, подсоединялся через USB-кабель к персональному компьютеру с установленным на нем ПО [3].

Электрод погружался в пробирку с РЖ. Далее на приборе запускался процесс анализа. В режиме реального времени данные передавались на персональный компьютер и в программе формировался график, на котором отражались колебания уровня рН в течение одной минуты на каждый образец (рисунок 11).



а) Электрод и пробирка с ротовой жидкостью

б) Общий вид прибора Эксперт-001

Рисунок 11 (а, б). Измерение рН ротовой жидкости

Для последующего статистического анализа в индивидуальной регистрационной карте пациента фиксировалось наиболее стабильное значение рН за весь период исследования (1 мин) (рисунок 12). После анализа РЖ утилизировалась, электроды промывались [3].

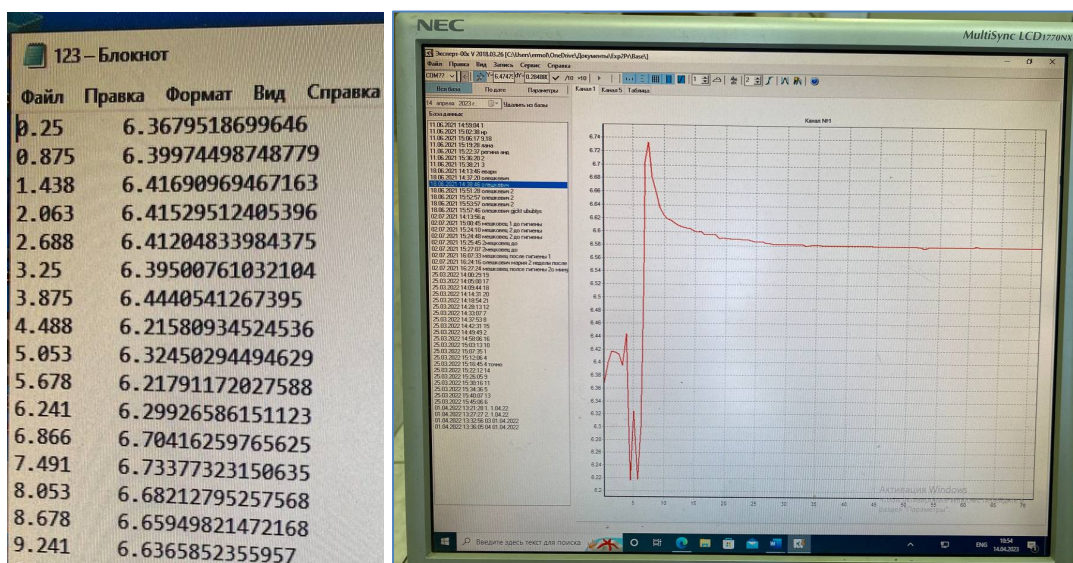


Рисунок 12. Расчет водородного показателя по данным рН-метрии

Нормальные значения рН РЖ соответствуют 6,7–7,4.

2.3.4. Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка производилась с использованием пакета IBM SPSS, version 26 и Python v3.10.4 (Pandas v1.4.2, Numpy v1.23.1, Matplotlib v3.5.2, Scipy v1.8.1, Seaborn v0.11.2).

В данном исследовании были использованы методы описательной статистики, параметрическая и непараметрическая обработка данных. Большинство анализируемых переменных были дискретными, кроме пола (категориальная переменная) и группы (номинальная переменная).

Перед проведением статистического анализа, полученные в ходе исследования данные проверялись на наличие ошибок, оценивались на предмет полноценности, правдоподобности и валидности для анализа.

Значения количественных переменных приведены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm CO$) с учетом, медианы (Me), 25-го и 75-го квартилей [$Q1$; $Q3$], максимальных и минимальных значений [Min ; Max].

Нормальность распределения изначально определялась методами Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В случае расхождении результатов этих двух тестов, для принятия верного и взвешенного решения в отношении нормальности или неоднородности распределения, проводились два дополнительных теста: Kurtosis-test и Skew-test – тесты эксцесса и асимметрии. В тестах происходит сравнение эксцесса и асимметрии по изучаемому параметру, с нормально-распределенной (математически сгенерированной) выборкой и имеющейся выборкой значений изучаемой переменной.

H_0 – нулевая гипотеза состоит, в том, что значения эксцесса или асимметрии (в зависимости от выполняемого теста) взяты из нормально распределенной выборочной совокупности, при $p \geq 0,05$. Следовательно, меньшие значения p – отвергают нулевую гипотезу (аналогично тестам Колмогорова-Смирнова и Шапиро-У.) и свидетельствуют, что значения асимметрии и эксцесса вероятно получены из неоднородного (отличного от нормального) распределения. Тесты асимметрии и эксцесса также

подвержены ложноположительным и ложноотрицательным результатам, для принятия финального решения в отношении нормальности или неоднородности распределения – выводились гистограммы распределения по соответствующим «спорным» группам.

В связи с тем, что все изучаемые переменные имели отличное от нормального распределение в каждой из групп, то сравнения дальше проводились с помощью непараметрических тестов.

Сравнение межгрупповых различий проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни, h-критерия Краскела-Уоллиса. Внутригрупповые сравнения (анализ динамики показателей) производился с использованием критерия Вилкоксона.

Определение линейных взаимосвязей между показателями проводилось при помощи расчёта коэффициента непараметрической ранговой корреляции Чарльза Спирмена (r). На основе корреляционных матриц в программе IBM SPSS v.26 дополнительно были построены тепловые карты (heat-maps).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

На первом этапе работы был проведен описательный анализ исследуемых параметров во всех группах исследований.

На следующем этапе работы были проведены межгрупповые сравнения в трех группах с целью выявить достоверные различия в лабораторных показателях у пациентов с ВЗП, ВЗП на фоне инфекции COVID-19 и практически здоровых лиц. Анализ выполнен с помощью однофакторного *h*-критерия Краскела-Уоллиса, т.к. переменные имели распределение отличное от нормального.

3.1. Характеристика клинических показателей в исследуемых группах

При обследовании пародонтологического статуса пациентов было обнаружено что индекс РМА в группе 1 составил 30,0 [23,0; 34,0], группе 2 – 29,5 [17; 32], в группе 3 – 13 [10,25; 16].

Описательная статистика индекса РМА представлена в таблицах 7 и 8.

Таблица 7 – Индекс РМА в группах, описательные статистики

Переменные	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	М ± SD	Мин–Макс	М ± SD	Мин–Макс	М±SD	Мин–Макс
Индекс РМА	30,03 ± 7,94	17,0–55,0	26,26 ± 11,4	5–51	12,86±3,61	6–19

Примечание: М ± SD – среднее значение и стандартное отклонение; Мин-Макс – минимальное и максимальное значение

При проведении межгрупповых сравнений (таблица 8) было обнаружено, что индекс РМА был статистически значимо выше в группах 1 и 2, по сравнению с группой 3 ($p < 0,001$). Группы 1 и 2 были сопоставимы между собой по уровню воспаления в десне на основании индекса РМА ($p > 0,05$) (рисунок 13), что является диагностическим признаком ВЗП и объясняется критериями формирования групп.

Таблица 8 – Описательные статистики и межгрупповые различия индекса РМА

	Группа 1 Me [Q1;Q3]	Группа 2 Me [Q1;Q3]	Группа 3 Me [Q1;Q3]	P 1 и 2	P 1 и 3	P 2 и 3
Индекс РМА	30,0 [23,0; 34,0]	29,5 [17; 32]	13 [10,25;16]	0,13	< 0,001	<0,001

Примечание: Me – медиана, Q1 – первый квартиль, Q3 – третий квартиль

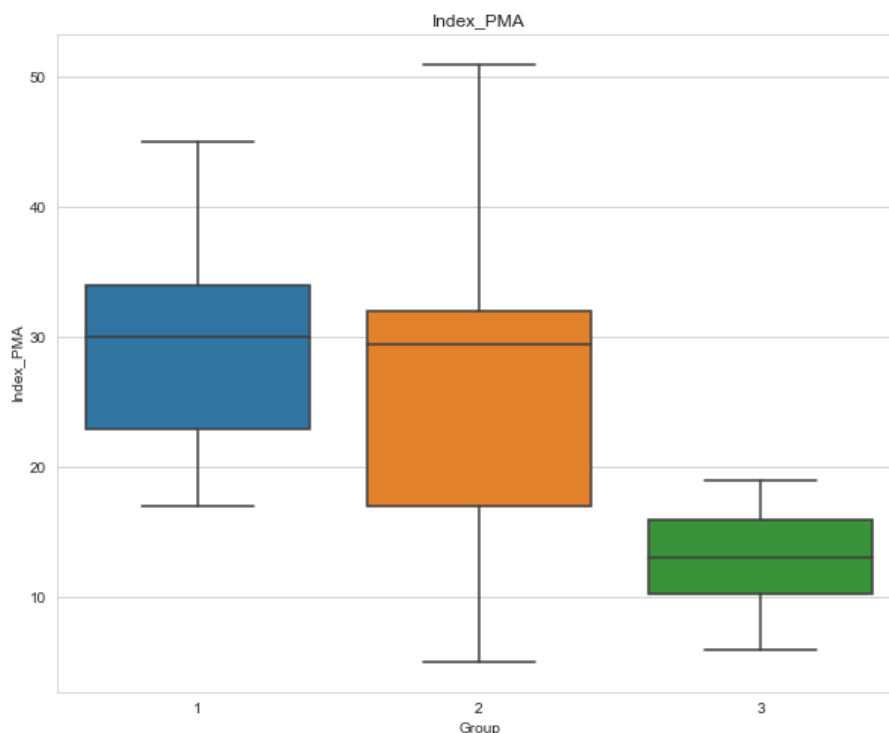


Рисунок 13. Показатели индекса РМА в группах исследований

Оценка водородного показателя полости рта с помощью анализатора жидкости ЭКСПЕРТ-001 выявила, что в 1-й группе уровень рН составил 6,65 [6,3; 6,96], во 2-й группе 6,8 [6,6; 7,1], в 3-й группе – 6,48 [6,24; 6,68]. Описательные статистики уровня рН представлены в таблицах №9 и 10.

Таблица 9. Уровень рН в группах, описательные статистики

Переменные	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	M ± SD	Мин–Макс	M ± SD	Мин–Макс	M ± SD	Мин–Макс
рН РЖ	6,63 ± 0,48	5,36–7,74	6,78 ± 0,57	5,3–7,8	6,45 ± 0,38	4,71–6,97

Примечание: рН РЖ – водородный показатель ротовой жидкости; M ± SD – среднее значение и стандартное отклонение; Мин-Макс – минимальное и максимальное значение

Анализ на межгрупповые различия (таблица 10) выявил, что при сравнении значений рН в группах самые большие значения обнаруживались в

группах 1 и 2, группы 1 и 2 были равны ($p = 0,09$), наименьшее значение – в группе 3. Статистически значимая разница была обнаружена при сравнении групп 2 и 3 ($p < 0,001$) (рисунок 14).

Таблица 10. Описательные статистики и межгрупповые различия уровня рН

	Группа 1 Me [Q1;Q3]	Группа 2 Me [Q1;Q3]	Группа 3 Me [Q1;Q3]	P 1 и 2	P 1 и 3	P 2 и 3
рН РЖ	6,65 [6,3; 6,96]	6,8 [6,6; 7,1]	6,48 [6,24;6,68]	0,09	0,06	<0,001

Примечание: РЖ – ротовая жидкость; Me – медиана, Q1 – первый квартиль, Q3 – третий квартиль

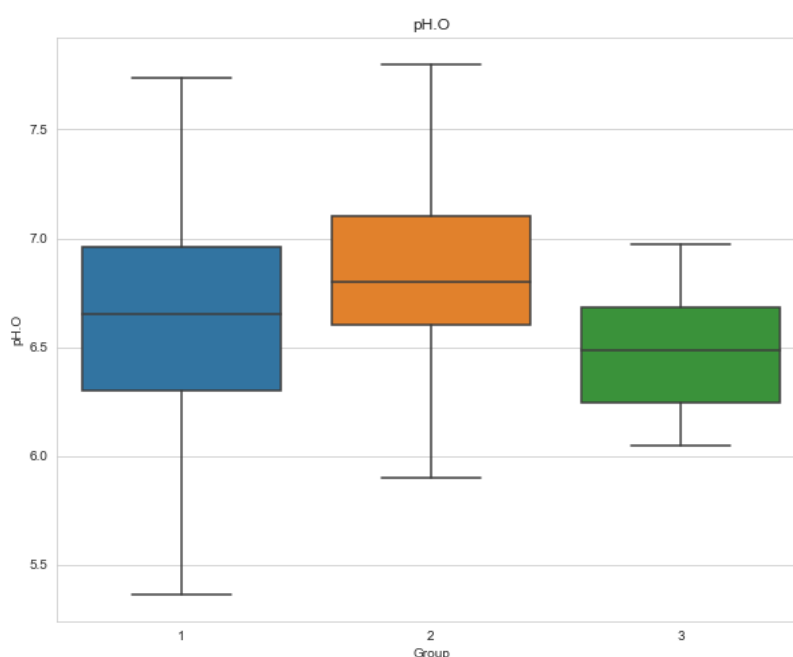


Рисунок 14. Показатели уровня рН ротовой жидкости в группах исследований

3.2. Характеристика биохимических показателей в исследуемых группах

3.2.1. Характеристика биохимических показателей сыворотки крови в исследуемых группах

В группе 1 значение общего белка составило – 73,2 [68,3; 77,0]; АЛТ – 16,1 [12,4; 23,8]; АСТ – 20,3 [16,1; 26,8]; глюкозы – 4,91 [4,38; 5,38]; креатинина – 75,72 [67,73; 87,22]; мочевины – 3,98 [3,28; 4,8]; щелочной фосфатазы – 66,0 [57,0; 88,0]; ЛДГ – 350,0 [310,0; 387,0]; СРБ – 10,1 [8,0; 12,2].

В группе 2 значение общего белка составило – 69,2 [65,33; 73,0]; АЛТ – 46,05 [30,7; 72,7]; АСТ – 40,65 [30,7; 54,3]; глюкозы – 8,52 [6,41; 11,42];

креатинина – 82,9 [69,8; 90,7]; мочевины – 6,01 [4,35; 7,5]; щелочной фосфатазы – 55,5 [45,6; 68,5]; ЛДГ – 303,85 [264,6; 382,23]; СРБ – 26,24 [11,2; 49,23].

В группе 3 значение АСТ составило – 16,9 [15,18;17,68]; общего белка составило – 65,25 [64,33;66,88]; АЛТ – 6,2 [3,1;9,78]; глюкозы – 5,75 [5,45;5,99]; креатинина – 62,5 [43,5;71]; мочевины – 4,3 [3,5;4,85]; щелочной фосфатазы – 55,95 [51,58;58,8]; ЛДГ – 198,5 [189,25;205]; СРБ – 4,15 [3,15;5,15].

Описательные статистики в группах 1, 2 и 3 представлена в таблицах 11 и 12.

Таблица 11 – Базовые параметры в группах, описательная статистика

Переменные	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	М ± SD	Мин–Макс	М ± SD	Мин–Макс	М ± SD	Мин–Макс
Общ. белок СК	72,55 ± 6,32	58,0–86,6	69,71 ± 5,64	58,1–83,5	65,56 ± 1,53	63,1–68,9
АЛТ СК	23,6 ± 26,81	6,6–212,5	57,69 ± 40,54	19,6–231	13,67 ± 5,44	3,6–27,4
АСТ СК	25,48 ± 24,76	11,7–212,8	45,58 ± 24,13	19,7–155	16,67 ± 2,47	11,3–25,4
Глюкоза СК	4,98 ± 1,25	2,69–12,21	9,84 ± 5,26	3,39–25,5	5,7 ± 0,38	4,58–6,33
Креатинин СК	76,7 ± 14,75	40,1–107,3	83,15 ± 16,26	56–129	59,64 ± 14,5	39–87
Мочевина СК	4,11 ± 1,09	2,28–6,69	6,04 ± 2,41	2,46–15,5	4,31 ± 1,01	2,3–6,5
ЩФ СК	73,05 ± 25,71	37,0–161,3	62,02 ± 30,4	25,9–182,2	55,71 ± 4,83	47,5–66,5
ЛДГ СК	376,44 ± 110,5	252,0–836,0	327,26 ± 102,8	84–538,4	198,4 ± 17,57	159–250
СРБ СК	9,63 ± 3,54	0,5–16,7	38,47 ± 38,46	0,54–166,6	4,1 ± 1,46	1,5–6,7

Примечание: СК – сыворотка крови; М ± SD – среднее значение и стандартное отклонение; Мин-Макс – минимальное и максимальное значение

Далее были проведены межгрупповые сравнения значений биохимических показателей сыворотки крови. Результаты статистического анализа представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Описательные статистики и межгрупповые различия в лабораторных показателях

Переменные	Группа 1	Группа 2	Группа 3	P 1 и 2	P 1 и 3	P 2 и 3
	Me [Q1;Q3]	Me [Q1;Q3]	Me [Q1;Q3]			
Общий белок СК	73,2 [68,3; 77,0]	69,2 [65,33; 73,0]	65,25 [64,33;66,88]	0,01	< 0,001	< 0,001
АЛТ СК	16,1 [12,4; 23,8]	46,05 [30,7;72,7]	12,6 [9,63;17]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
АСТ СК	20,3 [16,1; 26,8]	40,65 [30,7; 54,3]	16,9 [15,18;17,68]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Глюкоза СК	4,91 [4,38; 5,38]	8,52 [6,41; 11,42]	5,75 [5,45;5,99]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Креатинин СК	75,72 [67,73; 87,22]	82,9 [69,8; 90,7]	62,5 [43,5;71]	0,08	< 0,001	< 0,001
Мочевина СК	3,98 [3,28; 4,8]	6,01 [4,35; 7,5]	4,3 [3,5;4,85]	< 0,001	0,21	< 0,001
ЩФ СК	66,0 [57,0; 88,0]	55,5 [45,6; 68,5]	55,95 [51,58;58,8]	< 0,001	< 0,001	0,9
ЛДГ СК	350,0 [310,0; 387,0]	303,85 [264,6; 382,23]	198,5 [189,25;205]	0,01	< 0,001	< 0,001
СРБ СК	10,1 [8,0; 12,2]	26,24 [11,2; 49,23]	4,15 [3,15;5,15]	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примечание: СК – сыворотка крови; Me – медиана, Q1 – первый квартиль, Q3 – третий квартиль

Между всеми группами были достигнуты статистически значимые различия по параметру «Общей белок»: между группой 1 и 2 ($p = 0,01$), между группами 1 и 3, а также группами 2 и 3 ($p < 0,001$). При этом наибольшая концентрация общего белка 73,2 [68,3; 77,0] отмечалась в группе 1 у пациентов с ВЗП (рисунок 15).

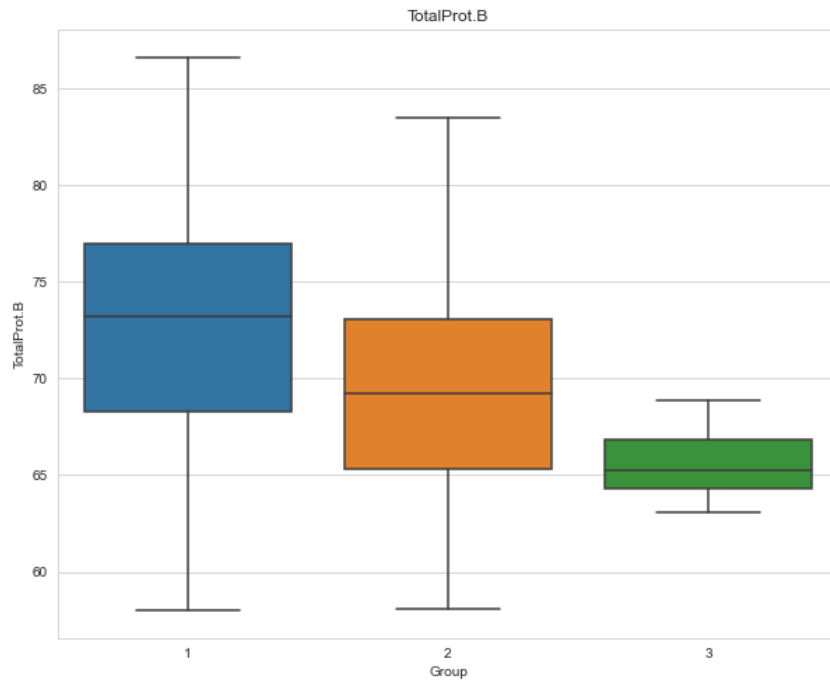


Рисунок 15. Показатель уровня общего белка в группах исследований (сыворотка крови)

Анализ уровня трансаминаз (АЛТ и АСТ) выявил, что статистически значимые различия отмечаются во всех 3 группах ($p < 0,001$). Но, наибольшие концентрации АЛТ 46,05 [30,7; 72,7] и АСТ 40,65 [30,7; 54,3] обнаружены во 2 группе, у пациентов с ВЗП на фоне течения инфекции COVID-19 (рисунки 16, 17).

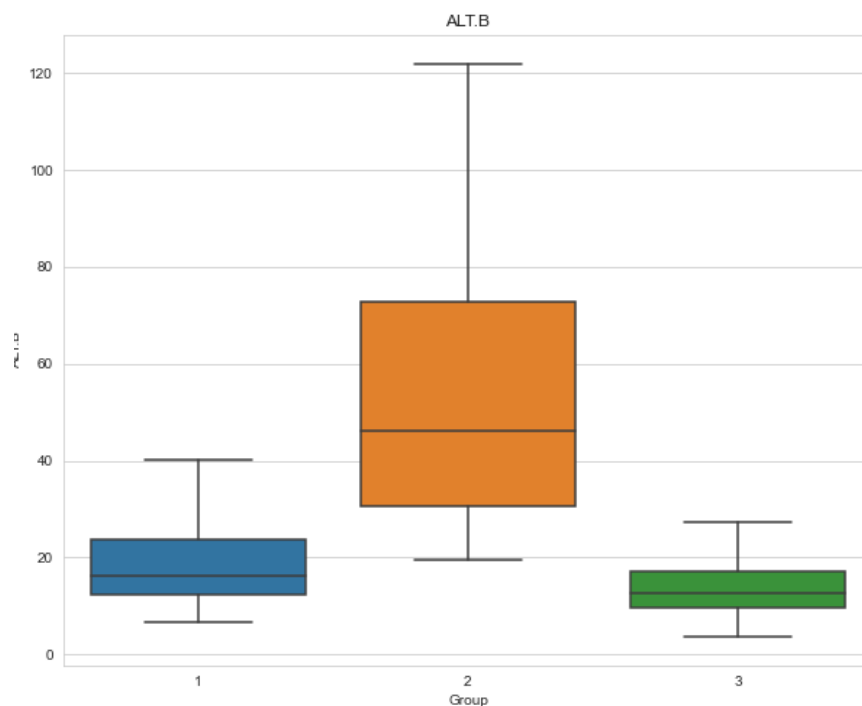


Рисунок 16. Показатель уровня АЛТ в группах исследований (сыворотка крови)

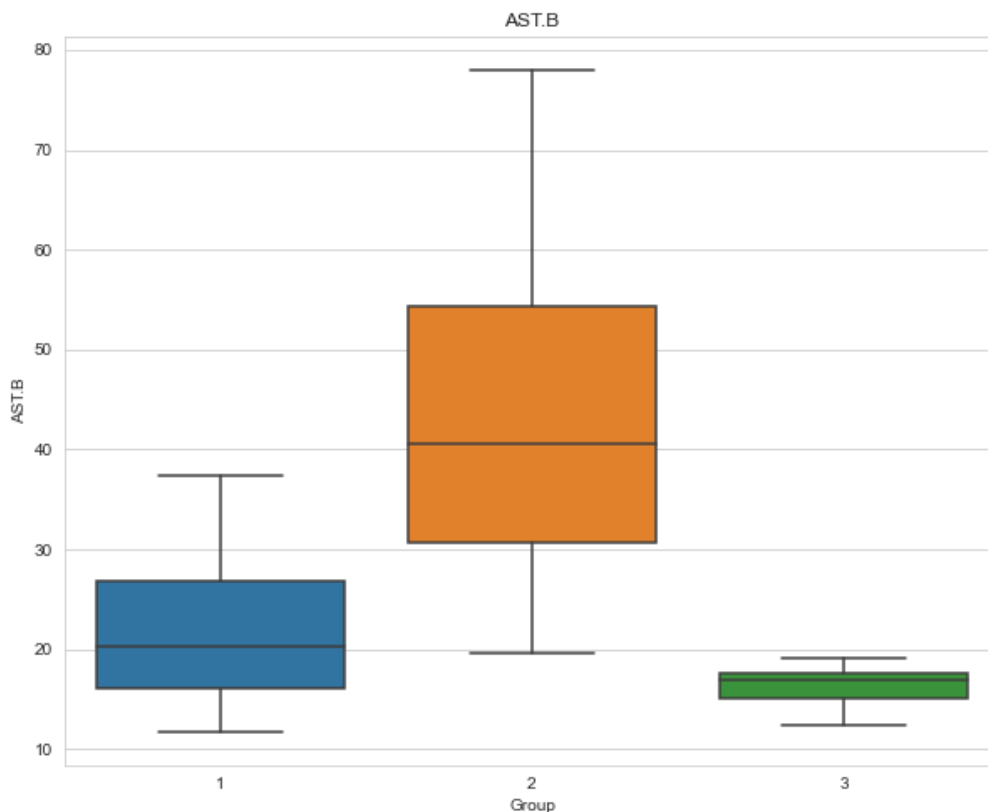


Рисунок 17. Показатель уровня АСТ в группах исследований (сыворотка крови)

Между всеми тремя группами были достигнуты статистически значимые различия по таким параметрам, как СРБ и глюкоза, ($p < 0,001$). Максимальный уровень и СРБ 26,24 [11,2; 49,23] и глюкозы 8,52 [6,41; 11,42] отмечался во 2 группе, у пациентов с ВЗП на фоне течения инфекции COVID-19 (рисунки 18, 19).

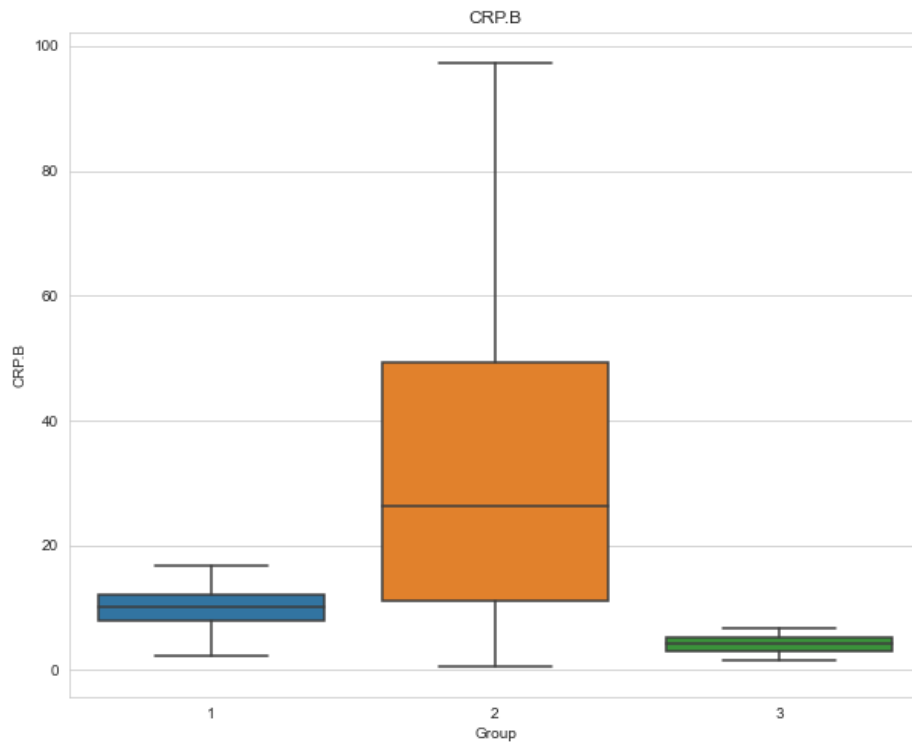


Рисунок 18. Показатель уровня СРБ в группах исследований (сыворотка крови)

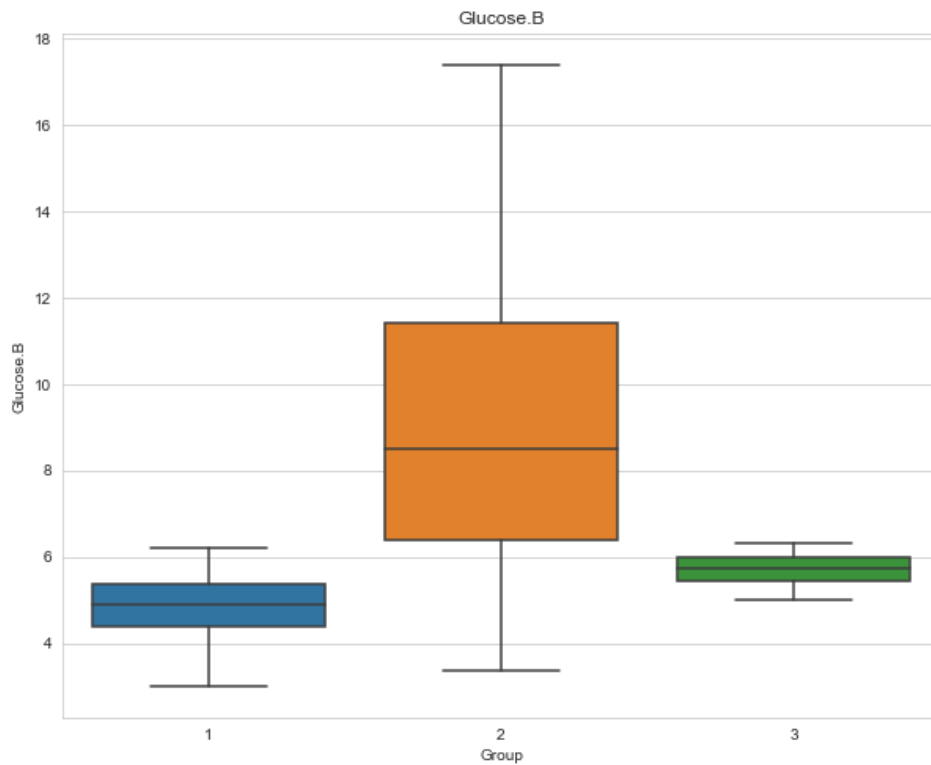


Рисунок 19. Показатель уровня глюкозы в группах исследований (сыворотка крови)

Минимальный уровень креатинина 62,5 [43,5; 71] был обнаружен в контрольной группе, в то время как максимальный 82,9 [69,8; 90,7] – во 2

группе. Между 1 и 3 группами, а также между 2 и 3 группами были достигнуты статистически значимые различия ($p < 0,001$). Группа пациентов с ВЗП (1 группа) и группа пациентов с ВЗП на фоне течения инфекции COVID-19 (2 группа) были сопоставимы между собой по высоким цифрам креатинина в сыворотке крови ($p > 0,05$) (рисунок 20).

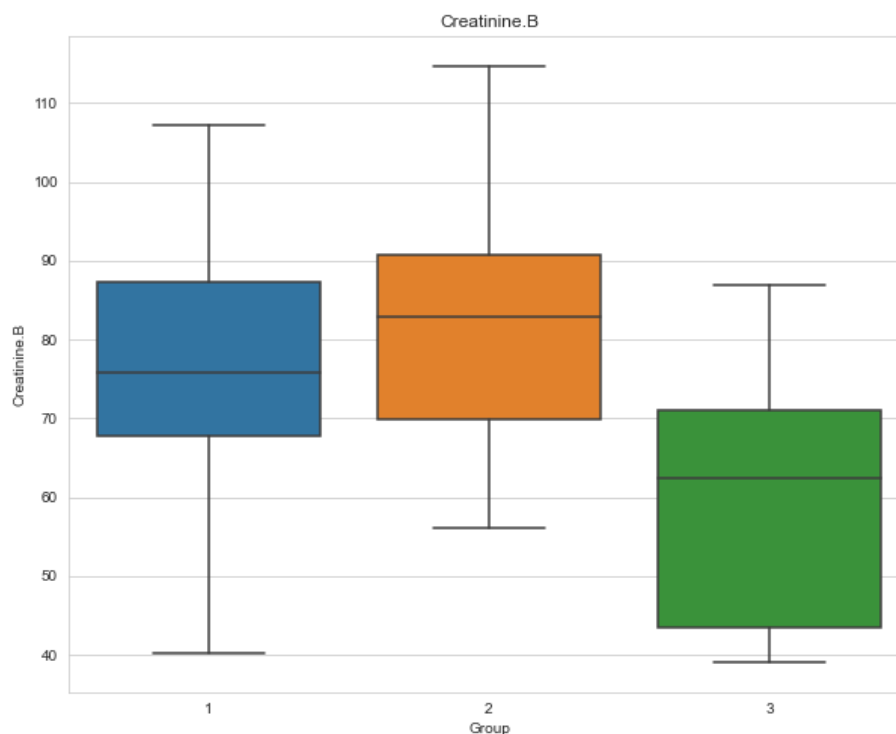


Рисунок 20. Показатель уровня креатинина в группах исследований (сыворотка крови)

Межгрупповой анализ уровня ЛДГ в сыворотке крови выявил статистически значимые различия между всеми тремя группами: между 1 и 2 группами ($p = 0,01$), между 1 и 3 группами ($p < 0,001$), и между 2 и 3 группами ($p < 0,001$). Минимальное количество ЛДГ 198,5 [189,25; 205] отмечалось в контрольной группе (рисунок 21).

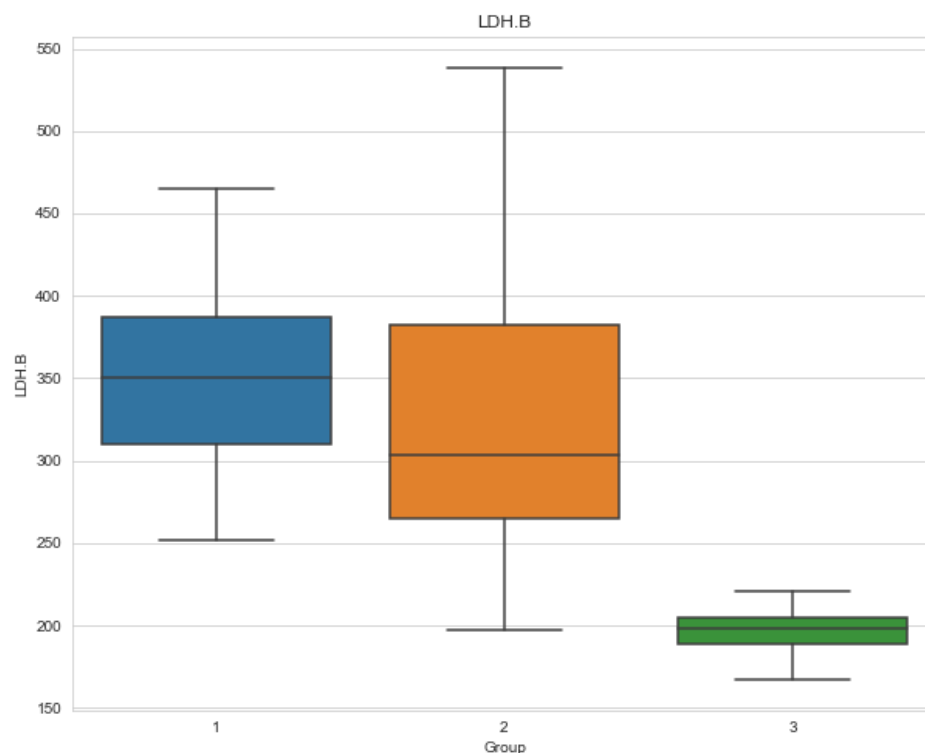


Рисунок 21. Показатель уровня ЛДГ в группах исследований (сыворотка крови)

Максимальный уровень щелочной фосфатазы 66,0 [57,0; 88,0] отмечался в 1 группе, у пациентов с ВЗП. Статистически значимо различались между собой 1 и 3 группы, а также 1 и 2 группы ($p < 0,001$) (рисунок 22).

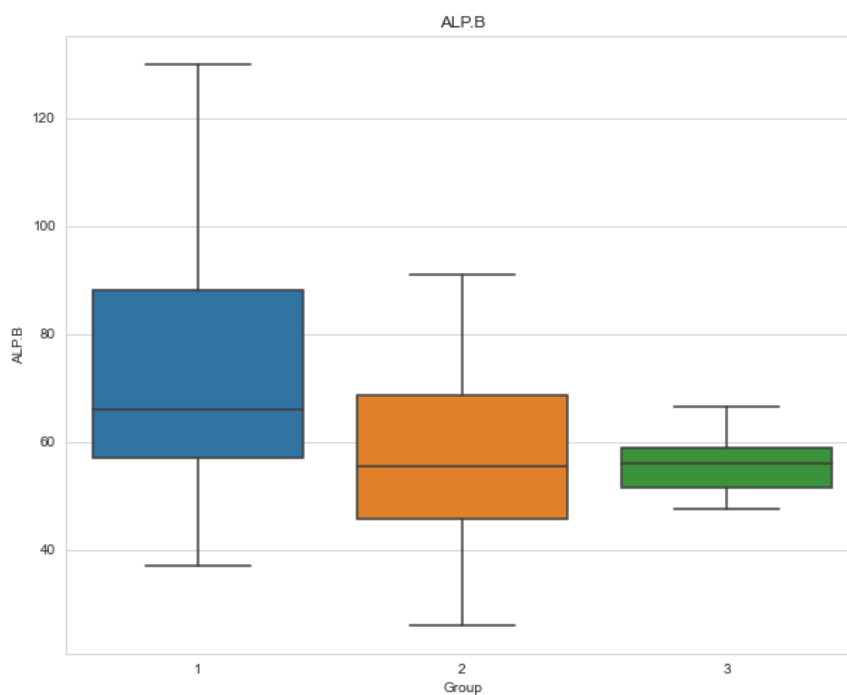


Рисунок 22. Показатель уровня щелочной фосфатазы в группах исследований (сыворотка крови)

3.2.2. Характеристика биохимических показателей ротовой жидкости в исследуемых группах

Согласно дизайну исследования, на первом этапе работы был проведен описательный анализ исследуемых биохимических параметров в ротовой жидкости.

Описательные статистики в группах 1, 2 и 3 представлена в таблицах 13 и 14.

Таблица 13 – Базовые параметры в группах, описательная статистика

Переменные	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	М ± SD	Мин–Макс	М ± SD	Мин–Макс	М ± SD	Мин–Макс
Общ. белок РЖ	4,86 ± 4,93	0,2–35,0	3,09 ± 3,18	0,1–15,2	0,61 ± 0,37	0,2–1,6
АЛТ РЖ	33,87 ± 56,82	0,5–327,0	18,68 ± 28,5	2,5–159,1	7,29 ± 5,72	0,6–29,6
АСТ РЖ	63,96 ± 118,4	0,1–727,0	43,22 ± 67,13	0,2–255	21,26 ± 12,23	7–65,1
Глюкоза РЖ	0,68 ± 0,79	0,01–5,78	0,37 ± 0,93	0–4,1	1,16 ± 0,51	0,34–3,41
Креатинин РЖ	77,48 ± 97,76	3,0–459,08	17,72 ± 22,82	0,7–129	5,01 ± 1,2	2,8–7,1
Мочевина РЖ	4,05 ± 2,67	1,06–13,64	5,62 ± 7,39	0,02–30,37	5,42 ± 1,66	2,1–8,8
ЩФ РЖ	25,06 ± 25,01	3,0–169,0	18,43 ± 39,37	0,2–225,7	20,49 ± 10,46	8–63,5
ЛДГ РЖ	356,19 ± 171,0	120,0–927,0	126,14 ± 160,6	0,3–870	248,31 ± 101,0	101–460
СРБ РЖ	3,53 ± 2,64	0,1–18,0	0,23 ± 0,6	0–3,7	3,99 ± 1,59	1,2–7

Примечание: РЖ – ротовая жидкость; М ± SD – среднее значение и стандартное отклонение; Мин-Макс – минимальное и максимальное значение

В группе 1 значение общего белка составило – 3,4 [2,2; 5,7]; АЛТ – 12,5 [9,9; 21,6]; АСТ – 23,6 [13,0; 51,0]; глюкозы – 0,62 [0,1; 0,98]; креатинина – 48,76 [27,53; 66,56]; мочевины – 3,0 [2,3; 4,8]; щелочной фосфатазы – 18,0 [12,0; 31,0]; ЛДГ – 305,0 [234,0; 444,0]; СРБ – 2,9 [2,1; 4,2].

В группе 2 значение общего белка составило – 1,9 [0,93; 4,3]; АЛТ – 8,85 [5,83; 13,73]; АСТ – 18,8 [4,25; 33,9]; глюкозы 0,05 [0,04; 0,1]; креатинина – 9,5 [4,33; 20,35]; мочевины – 2,28 [0,82; 7,89]; щелочной фосфатазы – 5,75 [2,55; 14,4]; ЛДГ – 57,65 [26,78; 164,95]; СРБ – 0,06 [0,03; 0,12].

В группе 3 значение АСТ составило – 17,15 [15,2; 24,85]; общего белка составило – 0,5 [0,4; 0,8]; АЛТ – 6,2 [3,1; 9,78]; глюкозы – 1,03 [0,99; 1,23]; креатинина – 5 [4,03; 5,98]; мочевины – 5,45 [4,43; 6,5]; щелочной фосфатазы – 19,8 [13,7; 22,55]; ЛДГ – 224 [167,25; 318]; СРБ – 3,95 [2,7; 4,98].

Далее были проведены межгрупповые сравнения значений биохимических показателей ротовой жидкости. Результаты статистического анализа представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Описательные статистики и межгрупповые различия в лабораторных показателях

Переменные	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Р 1 и 2	Р 1 и 3	Р 2 и 3
	Ме [Q1;Q3]	Ме [Q1;Q3]	Ме [Q1;Q3]			
Общий белок РЖ	3,4 [2,2; 5,7]	1,9 [0,93;4,3]	0,5 [0,4;0,8]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
АЛТ РЖ	12,5 [9,9; 21,6]	8,85 [5,83;13,73]	6,2 [3,1;9,78]	0,02	< 0,001	< 0,001
АСТ РЖ	23,6 [13,0; 51,0]	18,8 [4,25; 33,9]	17,15 [15,2;24,85]	0,04	0,07	0,79
Глюкоза РЖ	0,62 [0,1; 0,98]	0,05 [0,04; 0,1]	1,03 [0,99;1,23]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Креатинин РЖ	48,76 [27,53; 66,56]	9,5 [4,33; 20,35]	5 [4,03;5,98]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Мочевина РЖ	3,0 [2,3; 4,8]	2,28 [0,82; 7,89]	5,45 [4,43;6,5]	0,12	< 0,001	0,02
ЩФ РЖ	18,0 [12,0; 31,0]	5,75 [2,55; 14,4]	19,8 [13,7;22,55]	< 0,001	0,65	< 0,001
ЛДГ РЖ	305,0 [234,0; 444,0]	57,65 [26,78; 164,95]	224 [167,25;318]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
СРБ РЖ	2,9 [2,1; 4,2]	0,06 [0,03; 0,12]	3,95 [2,7;4,98]	< 0,001	0,02	0,02

Примечание: РЖ – ротовая жидкость; Ме – медиана, Q1 – первый квартиль, Q3 – третий квартиль

Межгрупповые сравнения С-реактивного белка показали, что абсолютно все группы имеют статистически значимые различия : между 1 и 2 группами ($p < 0,001$), между 1 и 3 группами ($p = 0,02$) и между 2 и 3 группами ($p = 0,02$). И при этом, максимальные цифры СРБ 3,95 [2,7; 4,98] в ротовой жидкости были отмечены в контрольной группе под номером 3 (рисунок 23).

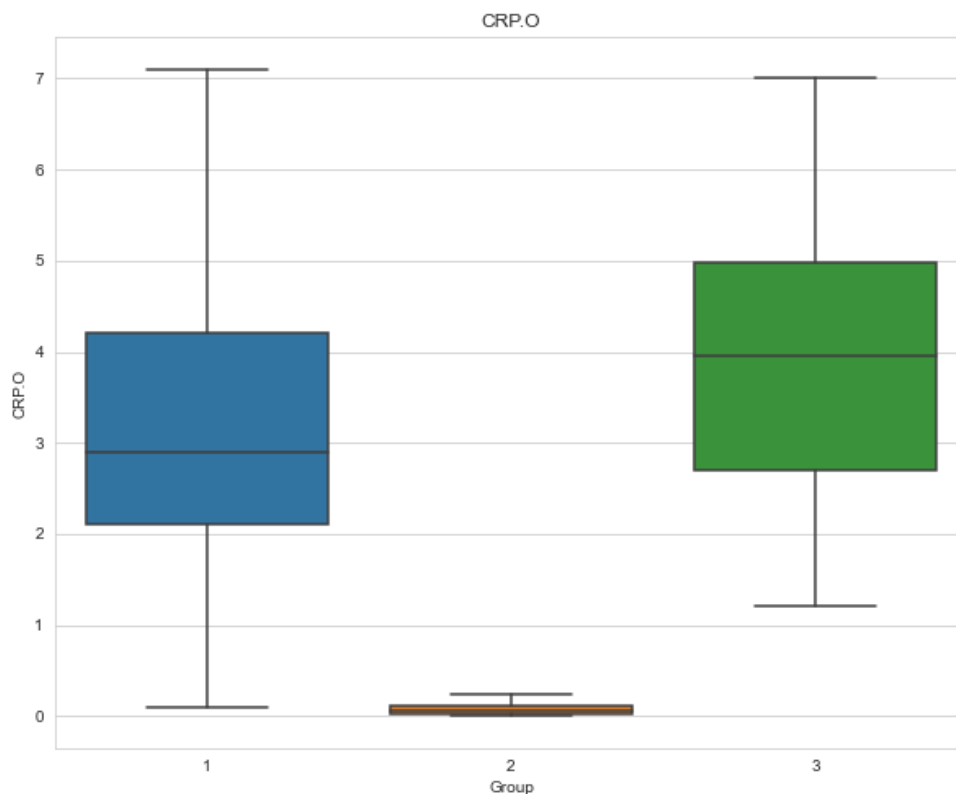


Рисунок 23. Показатель уровня СРБ в ротовой жидкости в группах исследований

Максимальный уровень АЛТ 12,5 [9,9; 21,6] в РЖ был обнаружен среди пациентов 1 группы (рисунок 24). Между всеми группами были достигнуты статистически значимые различия: между группами 1 и 2 ($p = 0,02$), между группами 1 и 3 ($p < 0,001$), а также группами 2 и 3 ($p < 0,001$).

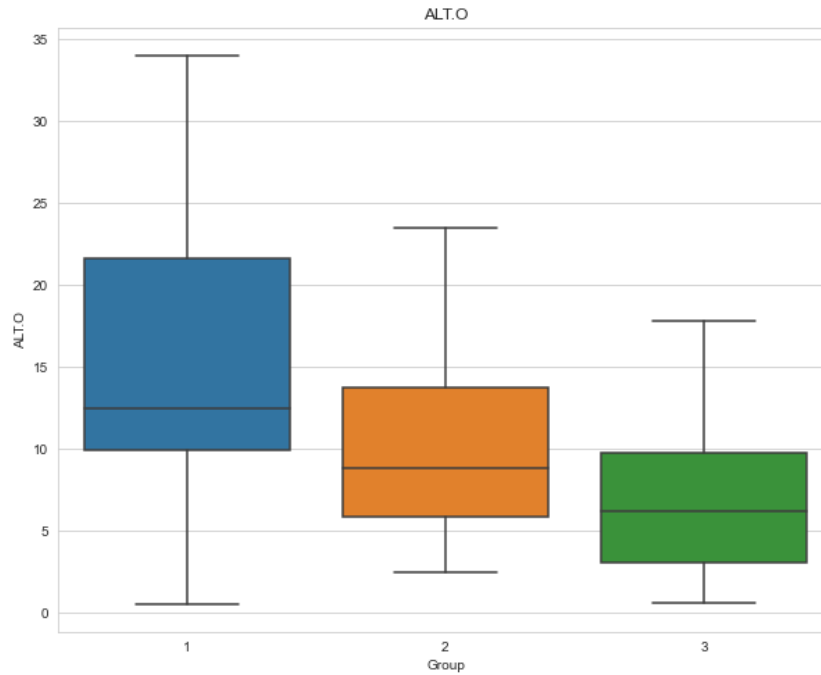


Рисунок 24. Показатель уровня АЛТ в ротовой жидкости в группах исследований

Как и с предыдущим ферментом, максимальный уровень АСТ 23,6 [13,0; 51,0] в РЖ был обнаружен так же среди пациентов 1 группы (рисунок 25). Однако, статистически значимые различия были достигнуты только между группами 1 и 2 ($p = 0,04$), в то время как раз показатели уровня АЛТ в РЖ были сопоставимы между группами 1 и 3 ($p = 0,07$), и группами 2 и 3 ($p = 0,79$).

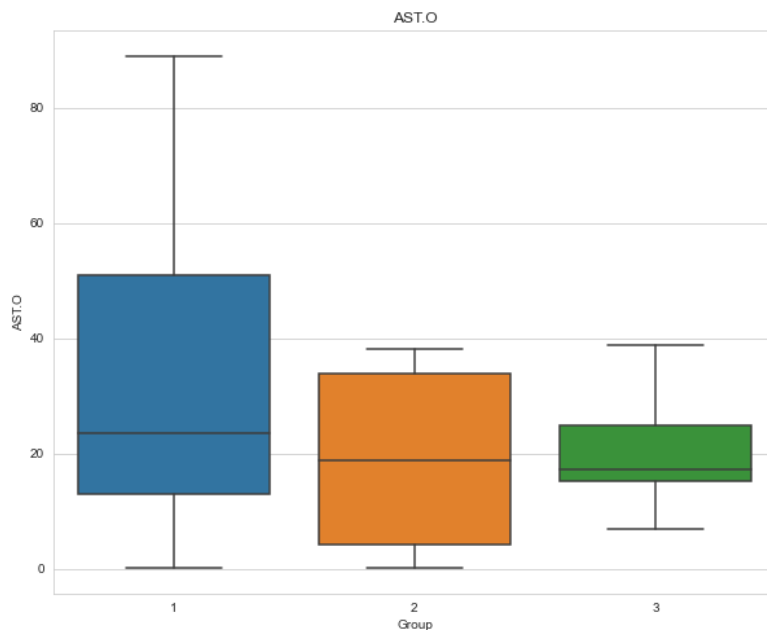


Рисунок 25. Показатель уровня АСТ в ротовой жидкости в группах исследований

Межгрупповой анализ уровня щелочной фосфатазы в РЖ выявил статистически значимые различия между 1 и 2 группами ($p < 0,001$), между 2 и 3 группами ($p < 0,001$). 1 и 3 группа оказались сопоставимы между собой по уровню ЩФ ($p > 0,05$) (рисунок 26).

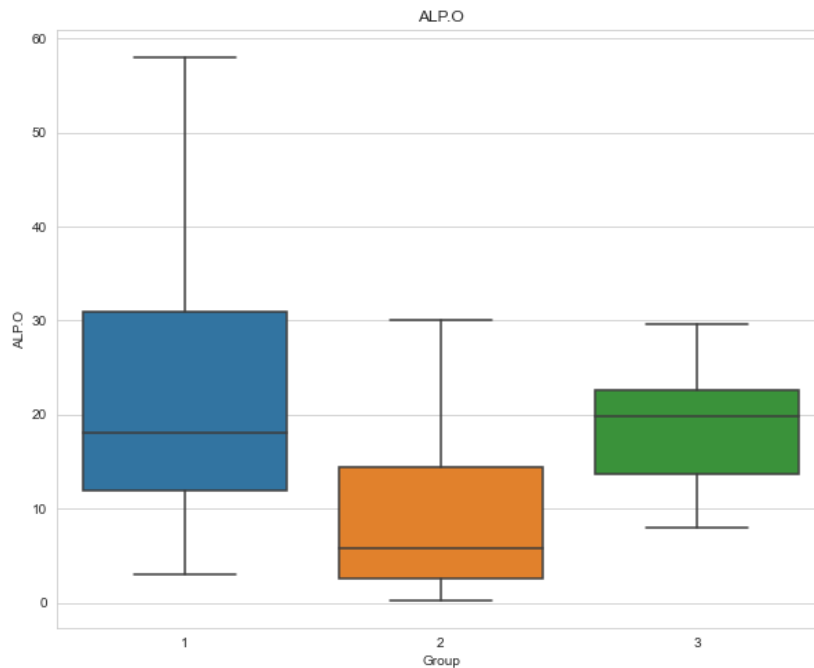


Рисунок 26. Показатель уровня щелочной фосфатазы в ротовой жидкости группах исследований

Межгрупповые сравнения таких показателей, как креатинин, общий белок, ЛДГ и глюкоза показали, что абсолютно все группы имеют статистически значимые различия ($p < 0,001$). При этом отмечается, что максимальные концентрации креатинина 48,76 [27,53; 66,56], ЛДГ 305,0 [234,0; 444,0] и общего белка 3,4 [2,2; 5,7] отмечались в 1 группе, у пациентов с ВЗП (рисунки 27, 28, 29), а максимальные цифры глюкозы были обнаружены среди пациентов 3 группы (рисунок 30).

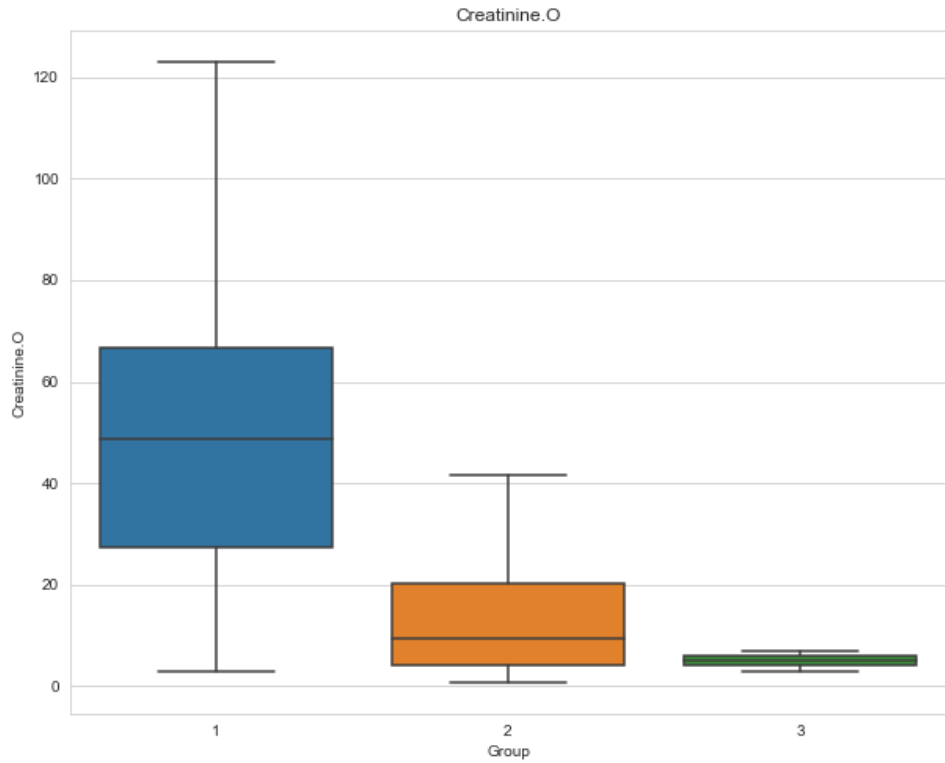


Рисунок 27. Показатель уровня креатинина в ротовой жидкости в группах исследований

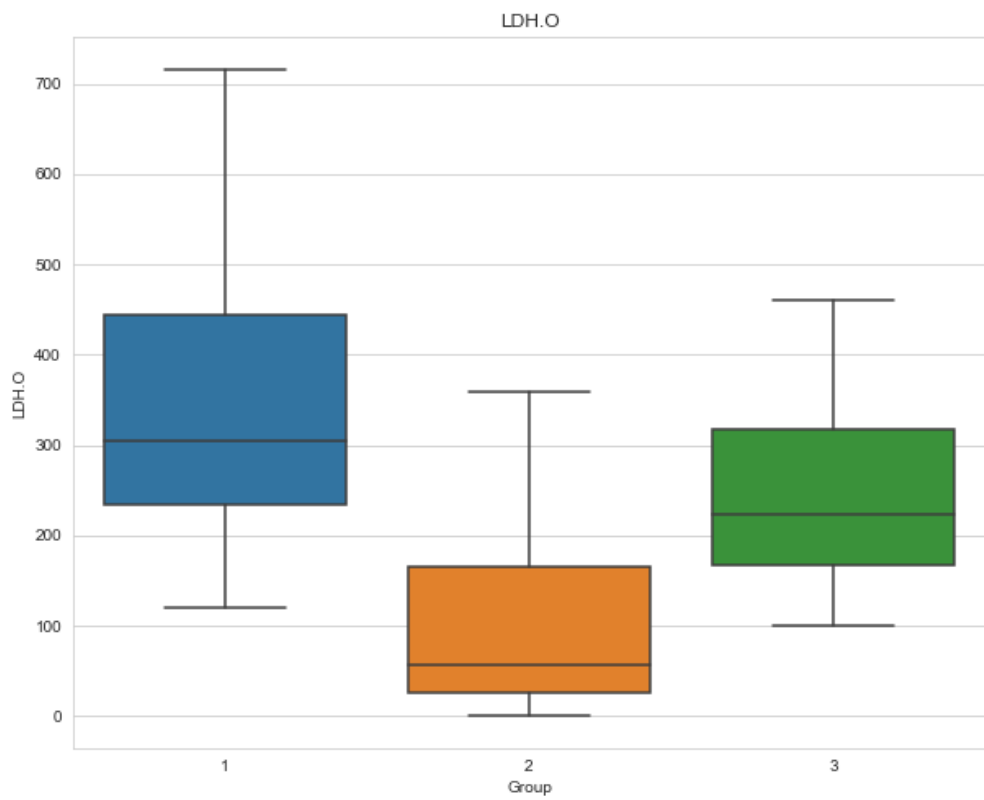


Рисунок 28. Показатель уровня ЛДГ в ротовой жидкости в группах исследований

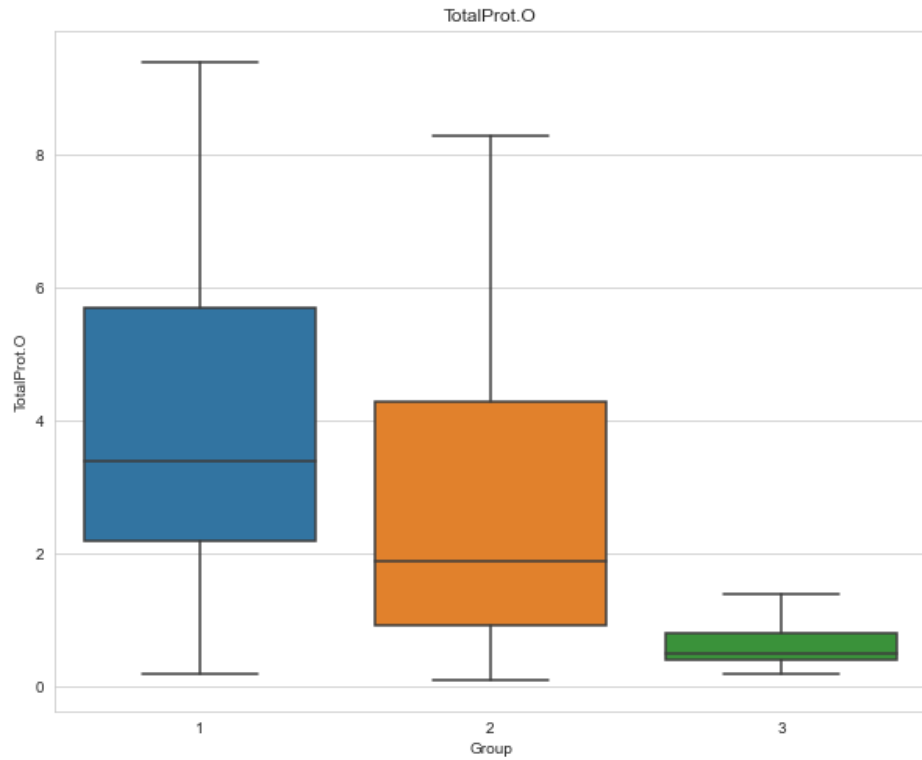


Рисунок 29. Показатель уровня общего белка в ротовой жидкости в группах исследований

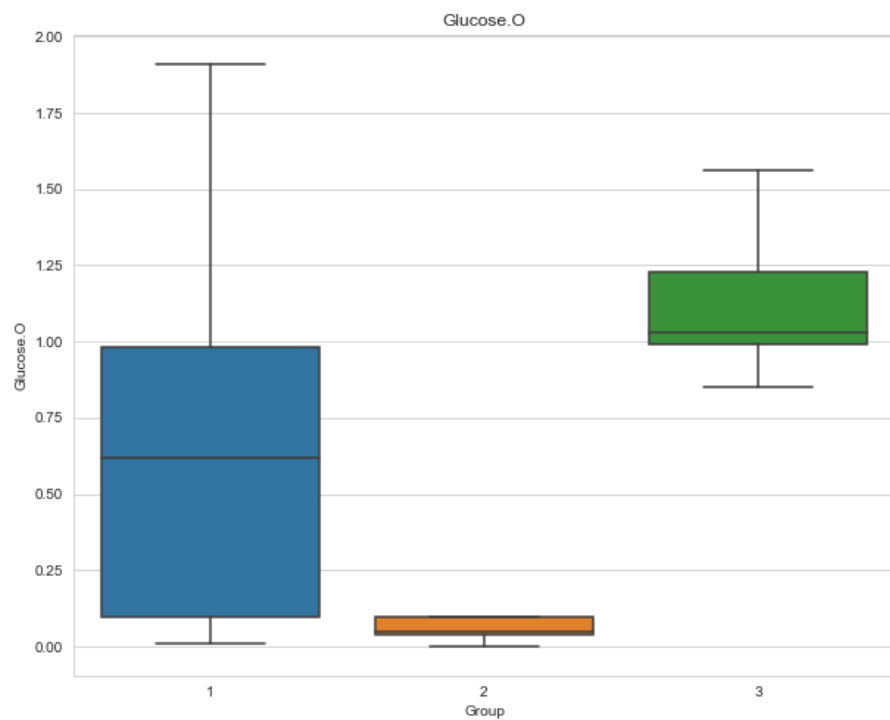


Рисунок 30. Показатель уровня глюкозы в ротовой жидкости в группах исследований

При сравнении медиан значений уровня мочевины в РЖ в группах самые большие значения обнаруживались в группах 2 – 2,28 [0,82; 7,89] и 3 – 5,45 [4,43; 6,5], группы 1 и 2 были равны ($p = 0,12$), наименьшее значение – в группе 1. Статистически значимая разница была обнаружена при сравнении группы и 3 ($p < 0,001$) (рисунок 31).

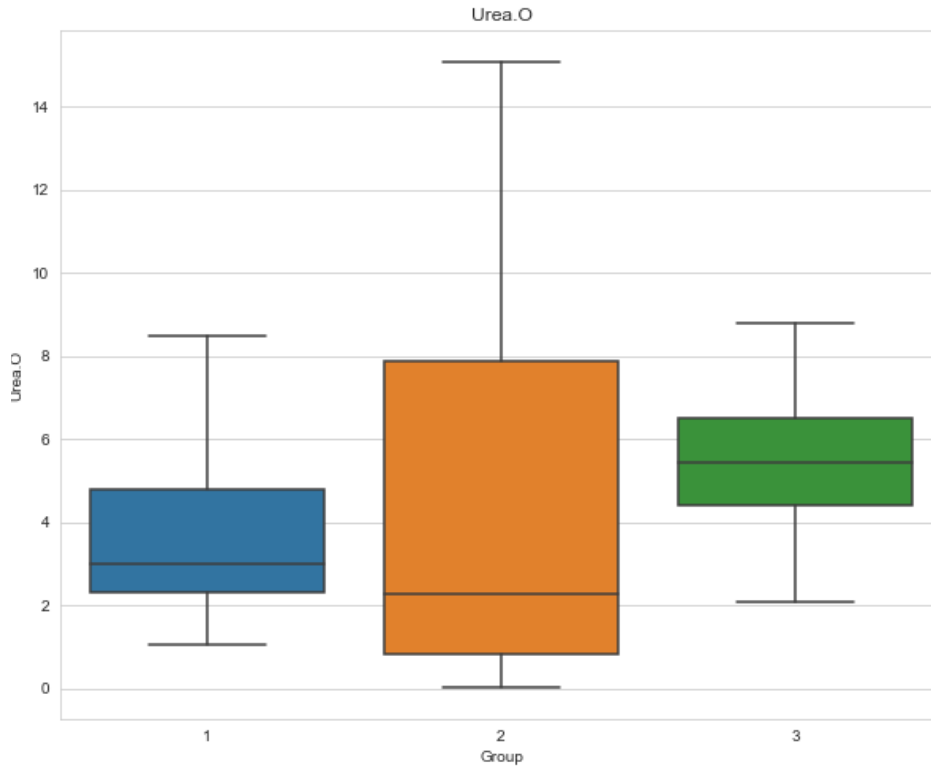


Рисунок 31. Показатель уровня мочевины в ротовой жидкости группах исследований

3.3. Характеристика корреляционных взаимосвязей пороговых значений биохимических показателей ротовой жидкости и сыворотки крови в группах пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта с наличием и отсутствием инфекции COVID-19 средней тяжести

Согласно дизайну исследования, был проведен дополнительный корреляционный анализ внутри каждой группы. С учетом неоднородности распределения переменных был использован метод непараметрической ранговой корреляции Чарльза Спирмена. Результаты имеющие достоверные отличия ($p < 0,05$) представлены в таблицах 15–17 с жированием силы связи от наибольшей к наименьшей.

Таблица 15 – Корреляционный анализ в группе 1

Переменная 1	Переменная 2	ρ Спирмена	p-значение
АЛТ СК	АСТ СК	0,75	< 0,001
pH РЖ	Индекс РМА	0,68	< 0,001
АСТ СК	ЛДГ СК	0,5	< 0,001
АСТ СК	ЩФ СК	0,46	< 0,001
Креатинин СК	ЩФ СК	0,45	< 0,001
АЛТ СК	ЩФ СК	0,44	< 0,001
АЛТ РЖ	Креатинин РЖ	0,44	< 0,001
Мочевина РЖ	ЛДГ РЖ	0,43	< 0,001
АЛТ СК	Креатинин СК	0,39	< 0,001
Общий белок СК	ЩФ СК	0,38	< 0,001
Общий белок РЖ	Креатинин РЖ	0,37	< 0,001
Креатинин СК	Мочевина СК	0,37	< 0,001
Креатинин СК	Креатинин РЖ	0,36	< 0,001
АЛТ РЖ	АСТ РЖ	0,36	< 0,001
ЩФ СК	ЛДГ СК	0,34	< 0,001
ЩФ СК	ЩФ РЖ	0,34	< 0,001
Общий белок СК	Креатинин СК	0,34	< 0,001
АСТ СК	ЩФ РЖ	0,33	< 0,001
АСТ РЖ	ЩФ РЖ	0,32	0,01
АСТ РЖ	Креатинин РЖ	0,32	0,01
АЛТ РЖ	ЩФ РЖ	0,32	0,01
Общий белок РЖ	ЩФ РЖ	0,32	0,01
ЩФ СК	СРБ СК	0,32	0,01
АСТ РЖ	СРБ РЖ	0,31	0,01
АСТ РЖ	Мочевина РЖ	0,3	0,01
АЛТ СК	ЛДГ СК	0,3	0,01

Примечание: СК – сыворотка крови; РЖ – ротовая жидкость

Все корреляции в группе 1 можно представить графически, рисунки 32 и 33. В группе 1 сильная корреляционная связь выявлена между АЛТ и АСТ в СК (ρ Спирмена = 0,75; $p < 0,001$).

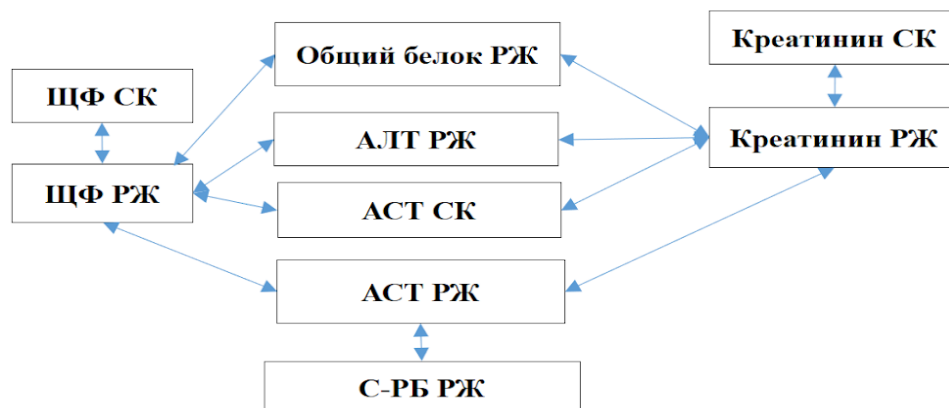


Рисунок 32. Корреляционные связи в группе 1 в виде блок-схемы

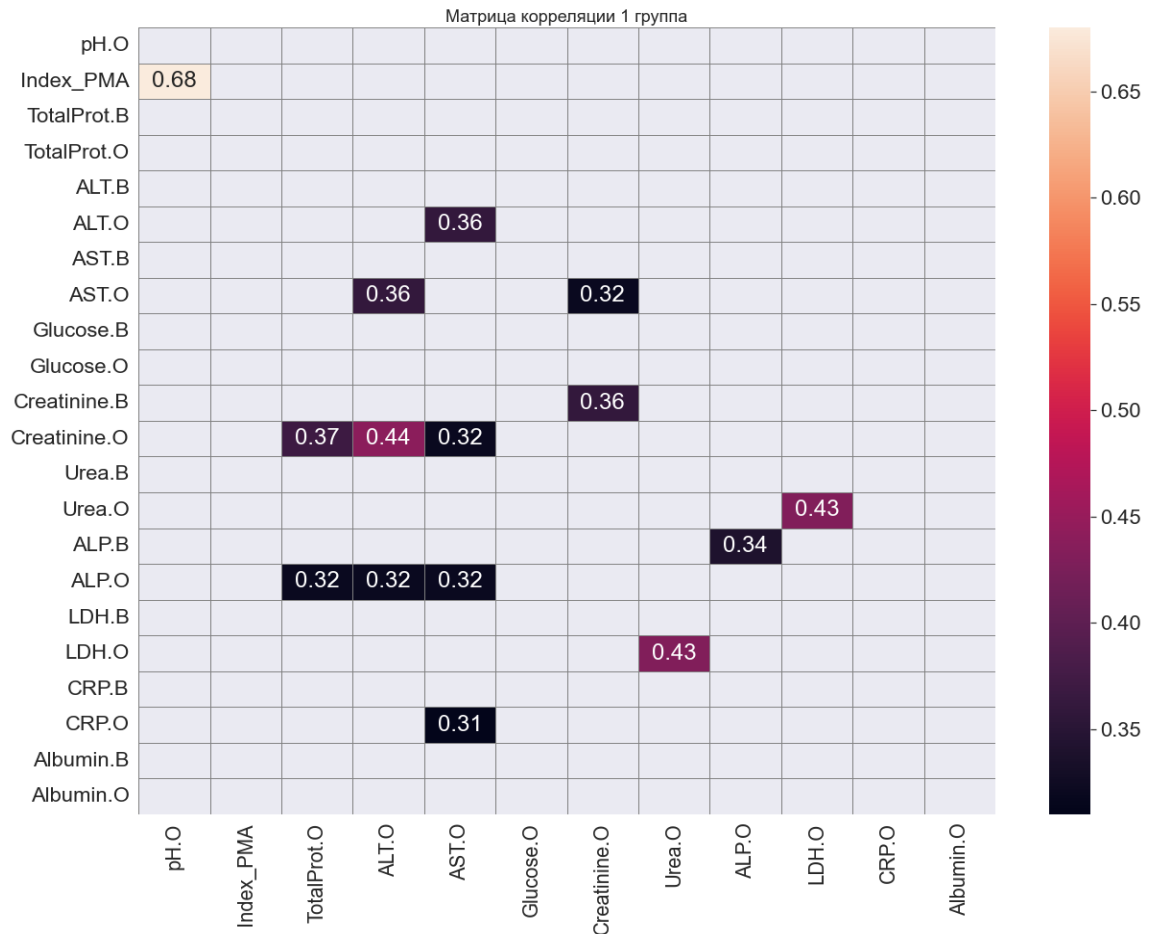


Рисунок 33. Корреляционные связи в группе 1 в виде тепловой карты (heat-map)

Интересно отметить наличие прямой связи между индексом РМА и рН РЖ (p Спирмена = 0,68; $p < 0,001$), что подтверждает предположение о защелачивании слюны на фоне развития ВЗП в зависимости от тяжести местного воспаления (таблица 15).

Стоит отметить наличие в группе 1 корреляций ряда параметров в разных биологических жидкостях, таких как: креатинин в СК и РЖ ($p < 0,001$), ЩФ в СК и РЖ ($p < 0,001$), АСТ в СК и ЩФ в РЖ ($p < 0,001$).

Результаты корреляционного анализа в группе 2 представлены в таблице 16. К сильным связям в данной группе можно отнести ассоциацию между АСТ и АЛТ в РЖ (p Спирмена = 0,75; $p < 0,001$). Остальные корреляции имели слабую, но значимую степень связи (p Спирмена $\geq 0,3 < 0,7$; $p < 0,05$).

Таблица 16 – Корреляционный анализ в группе 2

Переменная 1	Переменная 2	ρ Спирмена	p-значение
АЛТ РЖ	АСТ РЖ	0,75	< 0,001
АСТ РЖ	Мочевина РЖ	0,65	< 0,001
Мочевина РЖ	Мочевина РЖ	0,61	< 0,001
АЛТ СК	АСТ СК	0,61	< 0,001
Мочевина РЖ	Мочевина РЖ	0,59	< 0,001
АСТ РЖ	ЛДГ РЖ	0,59	< 0,001
Креатинин СК	Мочевина СК	0,58	< 0,001
Общий белок РЖ	Креатинин РЖ	0,58	< 0,001
Мочевина РЖ	ЩФ РЖ	0,56	< 0,001
Мочевина РЖ	ЛДГ РЖ	0,52	< 0,001
ЩФ РЖ	ЛДГ РЖ	0,47	< 0,001
АЛТ РЖ	ЛДГ РЖ	0,47	< 0,001
Креатинин СК	Альбумин СК	0,42	< 0,001
АСТ РЖ	ЩФ РЖ	0,42	< 0,001
pH РЖ	СРБ СК	0,41	0,01
Креатинин РЖ	Альбумин СК	0,39	0,01
Общий белок РЖ	ЛДГ РЖ	0,36	0,01
АЛТ РЖ	Креатинин РЖ	0,35	0,02
Креатинин РЖ	ЩФ РЖ	0,35	0,02
Креатинин РЖ	ЛДГ РЖ	0,35	0,02
Общий белок РЖ	Альбумин СК	0,34	0,02
Креатинин СК	СРБ РЖ	0,33	0,02
Общий белок РЖ	Креатинин СК	0,32	0,03
Общий белок РЖ	АЛТ РЖ	0,32	0,03
ЩФ СК	СРБ СК	0,32	0,03
Общий белок СК	Альбумин СК	0,31	0,04
Общий белок РЖ	Мочевина РЖ	0,3	0,04
АСТ РЖ	СРБ РЖ	0,3	0,04

Примечание: СК – сыворотка крови; РЖ – ротовая жидкость

Обращает на себя внимание прямая связь pH РЖ с СРБ СК (ρ Спирмена = 0,41; $p = 0,01$), что может говорить о защелачивании слюны не только на фоне локального воспаления тканей пародонта, но и на фоне системного воспаления, так как СРБ в крови считается высокоспецифичным показателем данного синдрома (рисунки 34 и 35).

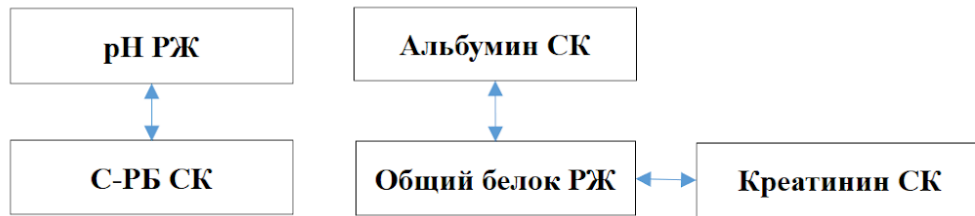


Рисунок 34. Корреляционные связи в группе 2 в виде блок-схемы

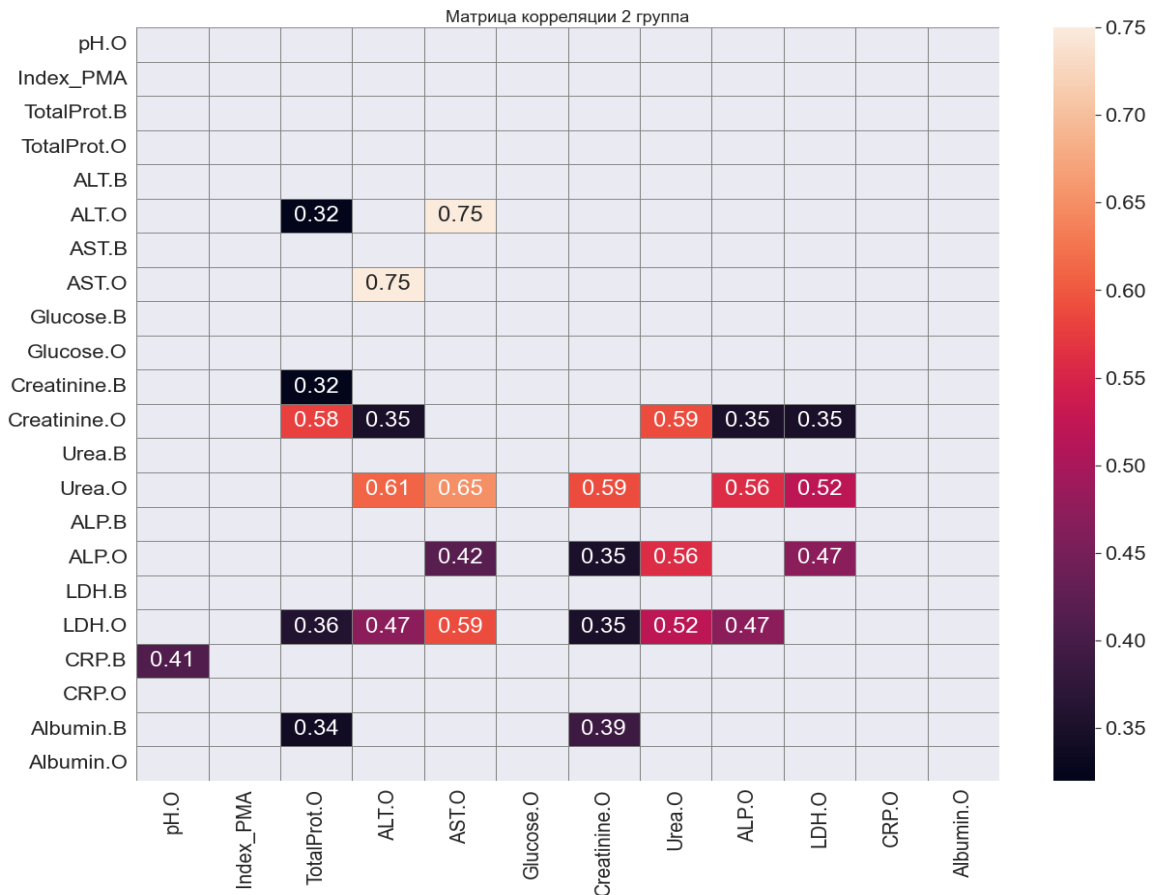


Рисунок 35. Корреляционные связи в группе 2 в виде тепловой карты (heat-map)

В группе 2, как и в группе 1, также выявлены корреляции между биохимическими параметрами в разных биологических жидкостях: альбумин СК с креатинином РЖ ($p = 0,01$) и общим белком РЖ ($p = 0,02$), креатинин СК с СРБ РЖ ($p = 0,02$) и общим белком РЖ ($p = 0,03$).

Результаты корреляционного анализа в группе 3 представлены в таблице 17. В группе 3 не выявлено сильных корреляций (ρ -Спирмена $\geq 0,7 \leq 1$).

Таблица 17. Корреляционный анализ в группе 3

Переменная 1	Переменная 2	ρ Спирмена	р-значение
Индекс РМА	ЩФ СК	0,67	< 0,001
Мочевина РЖ	СРБ РЖ	0,67	< 0,001
Мочевина СК	СРБ РЖ	0,56	< 0,001
Креатинин СК	Креатинин РЖ	0,54	< 0,001
рН РЖ	ЩФ СК	0,49	< 0,001
Индекс РМА	АЛТ РЖ	0,48	< 0,001
ЩФ РЖ	ЛДГ РЖ	0,47	< 0,001
рН РЖ	СРБ СК	0,47	< 0,001
ЩФ СК	СРБ СК	0,46	< 0,001
АЛТ СК	Креатинин СК	0,44	< 0,001
АСТ РЖ	ЛДГ РЖ	0,44	< 0,001
АЛТ РЖ	АСТ РЖ	0,43	< 0,001
Общий белок РЖ	АСТ РЖ	0,42	0,01
АСТ РЖ	ЩФ РЖ	0,42	0,01
АСТ РЖ	Мочевина РЖ	0,39	0,01
СРБ СК	СРБ РЖ	0,39	0,01
Мочевина СК	Мочевина РЖ	0,37	0,02
АСТ РЖ	Креатинин СК	0,34	0,03
АСТ РЖ	СРБ РЖ	0,34	0,03
Мочевина РЖ	ЛДГ РЖ	0,34	0,03
Индекс РМА	Креатинин СК	0,34	0,03
Общий белок РЖ	АЛТ РЖ	0,33	0,03
Общий белок СК	АСТ РЖ	0,33	0,04
рН РЖ	ЛДГ РЖ	0,33	0,03
Общий белок СК	Мочевина РЖ	0,32	0,04
Общий белок РЖ	ЛДГ РЖ	0,31	0,05
Общий белок РЖ	ЩФ РЖ	0,31	0,05
Индекс РМА	СРБ СК	0,31	0,05
рН РЖ	Индекс РМА	0,3	0,05

Примечание: СК – сыворотка крови; РЖ – ротовая жидкость.

Все ассоциации имели слабую, но значимую степень связи ($p < 0,05$). Обнаруженные корреляционные связи в группе 3 можно представить графически, рисунки 36 и 37.

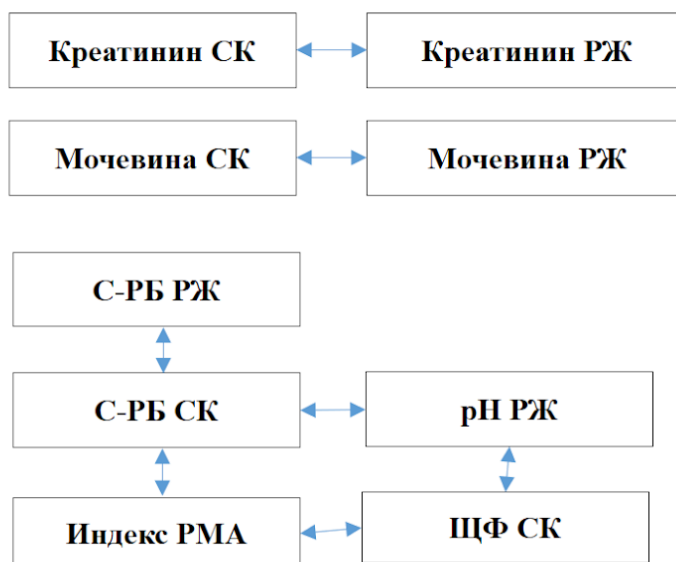


Рисунок 36. Корреляционные связи в группе 3 в виде блок-схемы

Выявленная в группе 1 связь индекса РМА с рН РЖ подтвердилась и в группе 3 ($p = 0,05$). Как и в группе 2, в группе 3 зафиксирована положительная корреляционная индекса РМА с СРБ СК ($p = 0,05$).

Кроме того, индекс РМА был связан с уровнем АЛТ РЖ ($p < 0,001$), креатинина ($p = 0,03$) и ЩФ ($p < 0,001$) в СК. Уровень рН коррелировал с ЛДГ РЖ ($p = 0,03$), СРБ ($p = 0,000$) и ЩФ СК ($p < 0,001$).

В группе 3 тоже обнаружен ряд корреляций между биохимическими параметрами в разных биологических жидкостях: СРБ СК и РЖ ($p = 0,01$), креатинином СК и РЖ ($p < 0,001$), мочевиной СК и РЖ ($p = 0,02$), АСТ РЖ с креатинином СК ($p = 0,03$) и общим белком СК ($p = 0,04$), мочевиной РЖ с общим белком СК ($p = 0,04$), мочевиной СК с СРБ РЖ ($p < 0,001$).

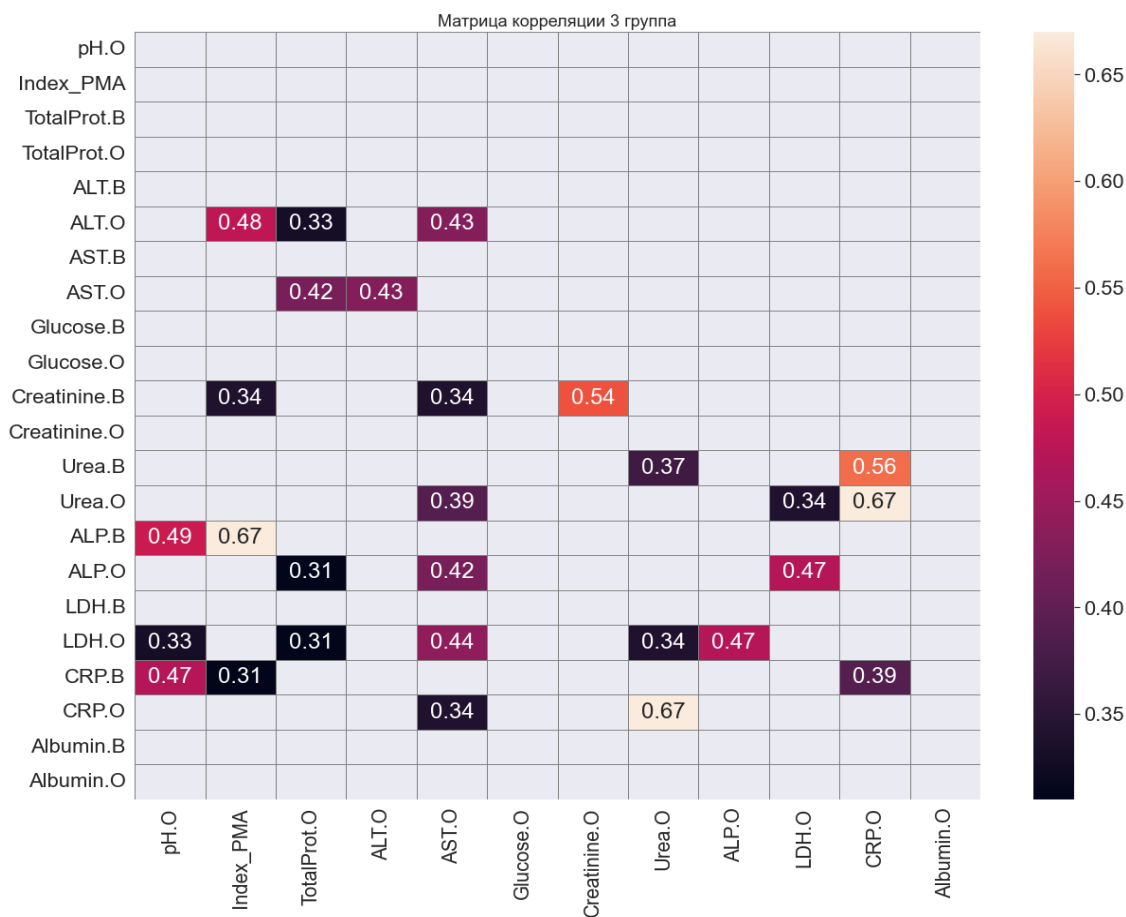


Рисунок 37. Корреляционные связи в группе 2 в виде тепловой карты (heat-map)

Таким образом, из приведенных корреляций данного исследования внутри групп видны тенденции, слабые и средние корреляционные связи между параметрами: СРБ между СК и РЖ, а также с различными биохимическими параметрами (АСТ, ЛДГ) в том числе и рН ротовой жидкости и индексом РМА, что может свидетельствовать о наличии некоторых характерных сдвигов при ВЗП.

Интересным и перспективным представляется показатель рН, с высокой вероятностью, его повышение может с достаточной чувствительностью свидетельствовать о развитии ВЗП.

Материал, приведенный в этой главе, был опубликован в соавторстве с О.О. Янушевичем и Р.А. Айвазовой «Инфекция COVID-19: стоматологические аспекты и корреляции биохимических показателей» в журнале Пародонтология. – 2023. – Т. 28, №2. – С. 143–151 [13].

3.4. Динамические изменения биохимических параметров в сыворотке крови и ротовой жидкости у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта и COVID-19 средней тяжести на фоне лечения коронавирусной инфекции

Отдельно были проанализированы изменения параметров интереса в динамике в группе 2 в динамике на фоне лечения (при выписке в сравнении с моментом поступления в стационар). Описательные статистики показателей представлена в таблице 18.

Таблица 18 – Описательные статистики параметров в группе 2 при выписке

Переменные	Группа 2 после лечения	
	М ± SD	Мин–Макс
рН РЖ	6,78 ± 0,51	5,7–7,5
Индекс РМА	22,78 ± 12,22	0–48
Общий белок СК	64,06 ± 8,31	44–84,1
Общий белок РЖ	2,65 ± 2,0	0,5–7,9
АЛТ СК	64,94 ± 41,94	18,91–227
АЛТ РЖ	12,8 ± 14,5	0,5–66,13
АСТ СК	45,03 ± 32,56	18,5–227
АСТ РЖ	23,28 ± 19,5	1,1–74,13
Глюкоза СК	9,55 ± 4,29	4,38–22,48
Глюкоза РЖ	0,47 ± 1,08	0,01–4,77
Креатинин СК	79,06 ± 14,57	52–115,69
Креатинин РЖ	14,66 ± 14,56	0,4–71,69
Мочевина СК	6,17 ± 1,96	2,99–13,63
Мочевина РЖ	5,3 ± 5,39	0,09–21,77
ЩФ СК	71 ± 29,33	34–199,38
ЩФ РЖ	6,81 ± 9,7	0,2–46,59
ЛДГ СК	255,25 ± 84,75	124,19–439,5
ЛДГ РЖ	75,06 ± 80,86	1,5–366,5
СРБ СК	20,88 ± 28,31	1,52–149,38
СРБ РЖ	0,26 ± 0,49	0,01–2,1

Примечание: СК – сыворотка крови; РЖ – ротовая жидкость; М ± SD – среднее значение и стандартное отклонение; Мин-Макс – минимальное и максимальное значение

На фоне лечения мы видим сохранение высоких цифр СРБ (20,88 ± 28,31 мг/л), АСТ (45,03 ± 32,56), АЛТ (64,94 ± 41,94), глюкозы (9,55 ± 4,29) в СК.

Поскольку эти данные представляют показатели зависимой (связанной) выборки в динамике, следующим этапом, с помощью двустороннего критерия знаковых рангов для зависимых выборок Уилкоксона, были выполнены

межгрупповые сравнения в группе 2, оценка динамики показателей при поступлении и при выписке из стационара, таблица 19.

Таблица 19 – Сравнение показателей в группе 2 в динамике

Переменные	Группа 2 до лечения	Группа 2 после лечения	P
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
pH РЖ	6,8 [6,6; 7,1]	6,7 [6,3; 7,28]	0,67
Индекс РМА	29,5 [17; 32]	25 [12,7; 29,75]	< 0,001
Общий белок СК	69,2 [65,33; 73,0]	62,11 [59,55; 67,17]	< 0,001
Общий белок РЖ	1,9 [0,93; 4,3]	1,9 [1,3; 3,17]	0,93
АЛТ СК	46,05 [30,7; 72,7]	56,91 [35,7; 84,06]	< 0,001
АЛТ РЖ	8,85 [5,83; 13,73]	8,15 [3,25; 15,05]	0,18
АСТ СК	40,65 [30,7; 54,3]	36,95 [28,32; 52,31]	0,58
АСТ РЖ	18,8 [4,25; 33,9]	18,05 [6; 39,22]	0,7
Глюкоза СК	8,52 [6,41; 11,42]	8,46 [6,42; 11,61]	0,62
Глюкоза РЖ	0,05 [0,04; 0,1]	0,05 [0,03; 0,3]	0,26
Креатинин СК	82,9 [69,8; 90,7]	75,31 [68,63; 89,31]	0,06
Креатинин РЖ	9,5 [4,33; 20,35]	10,75 [4,22; 17,93]	0,72
Мочевина СК	6,01 [4,35; 7,5]	6,17 [4,88; 6,99]	0,34
Мочевина РЖ	2,28 [0,82; 7,89]	3,37 [1,61; 7,23]	0,07
ЩФ СК	55,5 [45,6; 68,5]	66,44 [52,09; 76,66]	< 0,001
ЩФ РЖ	5,75 [2,55; 14,4]	4,6 [1,3; 7,75]	0,11
ЛДГ СК	303,85 [264,6; 382,23]	221,63 [194,63; 302,6]	< 0,001
ЛДГ РЖ	57,65 [26,78; 164,95]	49,05 [20,35; 88,92]	< 0,001
СРБ СК	26,24 [11,2; 49,23]	10,1 [4,95; 21,95]	< 0,001
СРБ РЖ	0,06 [0,03; 0,12]	0,04 [0,03; 0,09]	0,45

Примечание: СК – сыворотка крови; РЖ – ротовая жидкость; Me – медиана, Q1 – первый квартиль, Q3 – третий квартиль

Зафиксированы следующие статистически значимые различия между показателями при поступлении и при выписке в сыворотке крови: снижение общего белка, повышение АЛТ, повышение ЩФ, снижение ЛДГ, снижение СРБ. Кроме того, снизились средние значения индекса РМА и уровни СРБ в ротовой жидкости. Все изменения имеют высокую степень достоверности ($p < 0,001$), рисунки 38–41.

Динамика видимого снижения большинства параметров обусловлена значительным снижением активности системного воспаления на фоне инфекции COVID-19. Повышение АЛТ и ЩФ вероятно можно объяснить лекарственной нагрузкой на организм пациентов в ходе лечения.

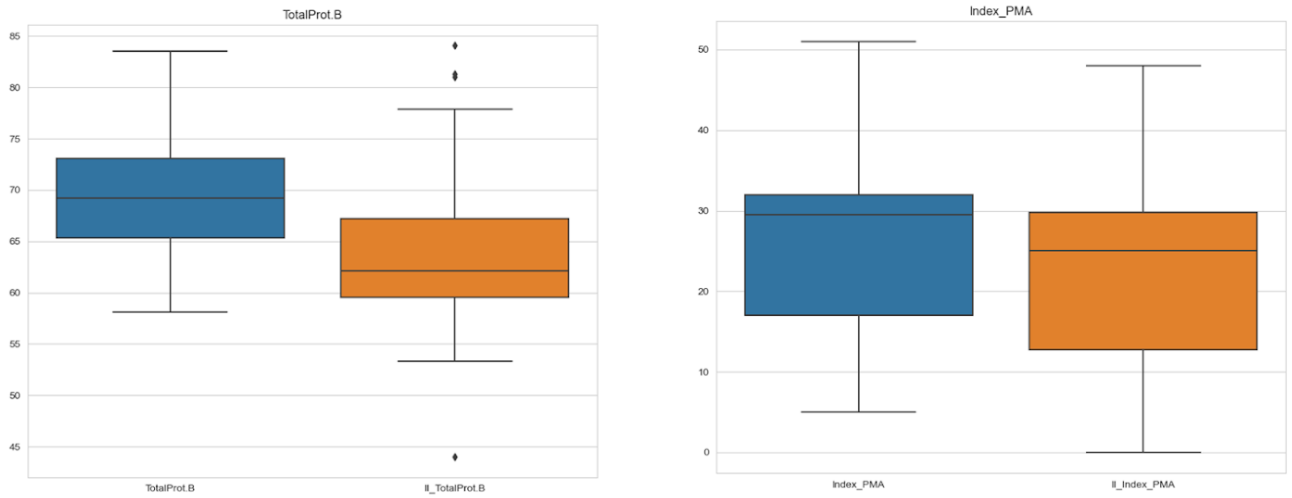


Рисунок 38. Изменение в динамике в группе 2 показателей общего белка СК и индекса PMA

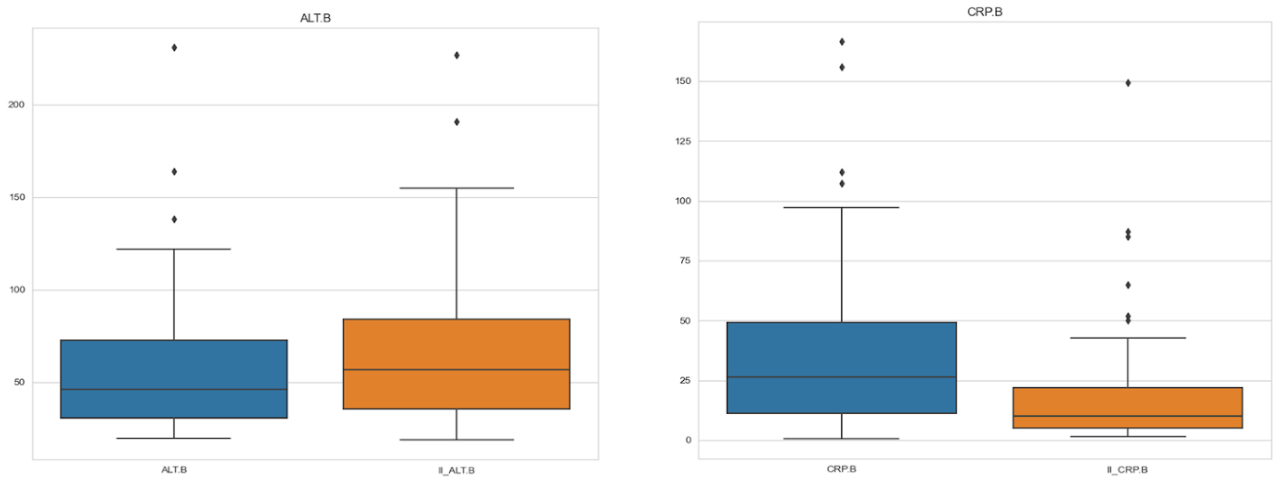


Рисунок 39. Изменения в динамике в группе 2 показателей АЛТ и СРБ СК

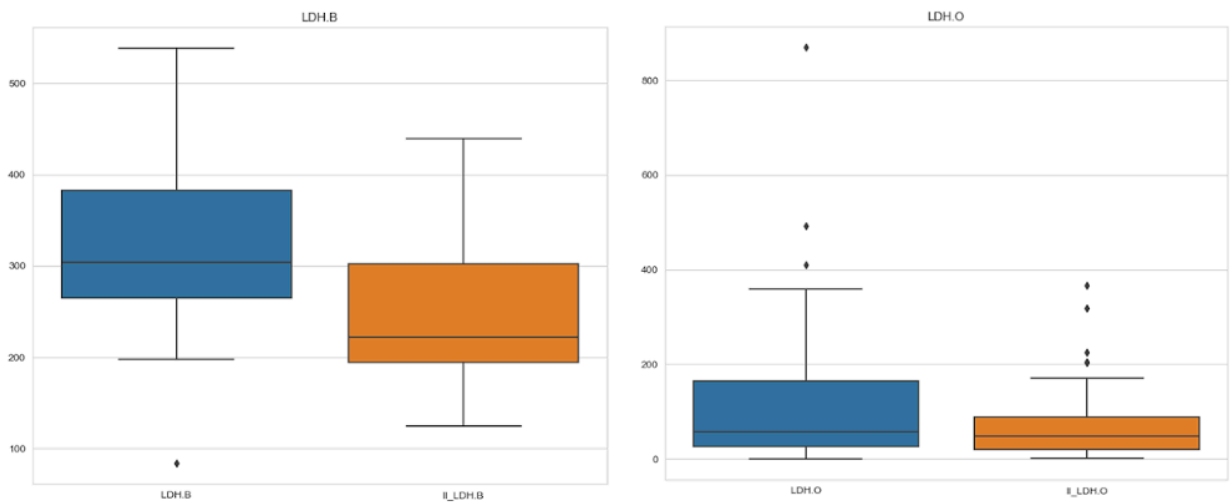


Рисунок 40. Изменения в динамике в группе 2 показателей ЛДГ СК и РЖ

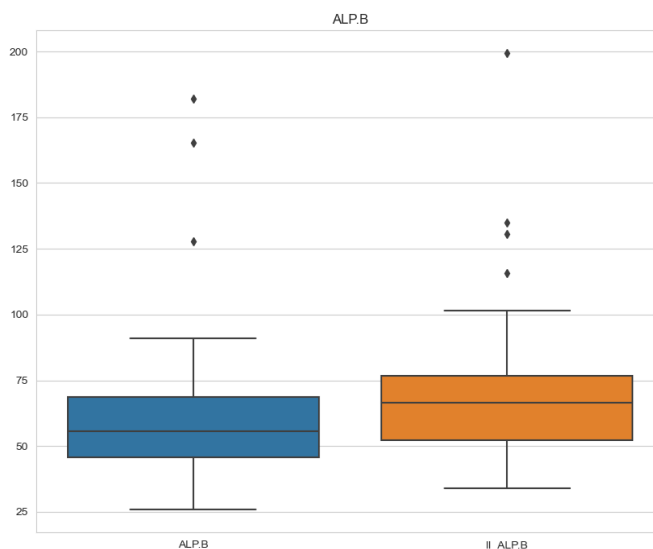


Рисунок 41. Изменения в динамике в группе 2 показателей щелочной фосфатазы (сыворотка крови)

По аналогии с результатами при поступлении был проведен корреляционный анализ всех переменных при выписке. Результаты представлены в таблице 20 с ранжированием силы связи от наибольшей к наименьшей.

Не было выявлено корреляций с сильной связью (ρ -Спирмена $\geq 0,7 \leq 1$), все ассоциации имели слабую, но значимую степень связи ($p < 0,05$).

Таблица 20 – Корреляционный анализ в группе 2 (при выписке)

Переменная 1	Переменная 2	ρ Спирмена	p-значение
АСТ РЖ	Мочевина РЖ	0,69	< 0,001
АСТ РЖ	ЛДГ РЖ	0,65	< 0,001
Мочевина РЖ	ЛДГ РЖ	0,57	< 0,001
АЛТ РЖ	С-РБ РЖ	0,56	< 0,001
АЛТ РЖ	АСТ РЖ	0,56	< 0,001
АЛТ РЖ	Глюкоза РЖ	0,51	< 0,001
АЛТ СК	АСТ СК	0,47	< 0,001
Креатинин РЖ	Мочевина РЖ	0,43	< 0,001
pH РЖ	Мочевина РЖ	0,42	< 0,001
АЛТ РЖ	Мочевина РЖ	0,4	0,01
Общий белок СК	Общий белок РЖ	0,4	0,01
АЛТ РЖ	Креатинин РЖ	0,39	0,01
Креатинин РЖ	ЛДГ РЖ	0,38	0,01
Глюкоза РЖ	ЩФ РЖ	0,37	0,01
АСТ СК	С-РБ РЖ	0,37	0,01
ЛДГ СК	СРБ СК	0,36	0,01
АЛТ РЖ	ЩФ РЖ	0,36	0,01
Общий белок РЖ	Креатинин РЖ	0,36	0,01
ЩФ РЖ	ЛДГ РЖ	0,35	0,02
АЛТ РЖ	ЛДГ РЖ	0,35	0,02
АСТ РЖ	ЩФ РЖ	0,34	0,02
АСТ СК	ЛДГ СК	0,34	0,02
Общий белок СК	СРБ СК	0,34	0,02
Глюкоза РЖ	СРБ РЖ	0,34	0,02
Креатинин СК	Мочевина СК	0,33	0,03
Глюкоза РЖ	Креатинин РЖ	0,32	0,03
ЩФ РЖ	ЛДГ СК	0,31	0,04

Примечание: СК – сыворотка крови; РЖ – ротовая жидкость

Следующие параметры имели значимую корреляционную связь в разных биологических жидкостях: общий белок в СК и РЖ ($p = 0,01$), АСТ СК и СРБ РЖ ($p = 0,01$), ЛДГ СК и ЩФ РЖ ($p = 0,04$).

Обнаруженные корреляционные связи в группе 2 при выписке можно представить графически, рисунки 42 и 43.

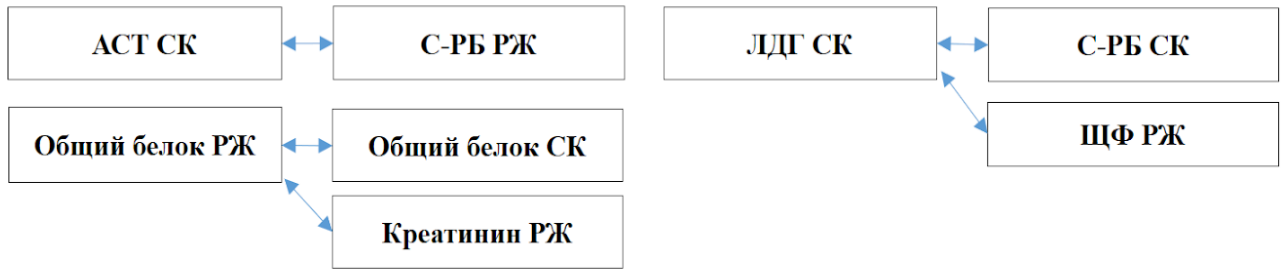


Рисунок 42. Корреляционные связи в группе 2 при выписке в виде блок-схемы

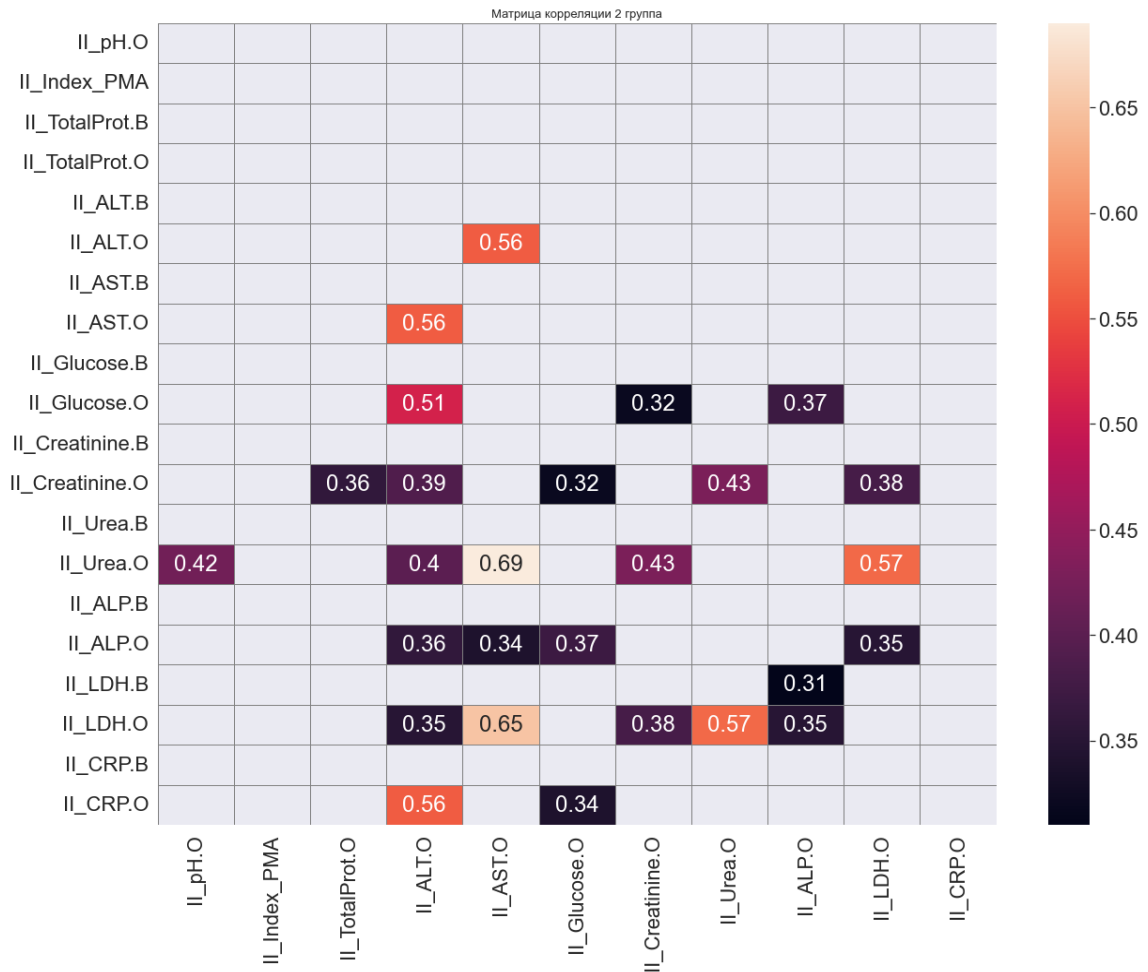


Рисунок 43. Корреляционные связи в группе 2 при выписке в виде тепловой карты (heat-map)

3.5. Оценка биохимических параметров сыворотки крови и ротовой жидкости в группах пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта с наличием и отсутствием инфекции COVID-19 средней тяжести

На основании полученных данных можно сделать вывод, что у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта биохимические показатели ротовой жидкости и сыворотки крови в основном соответствовали

референсным значениям, за исключением повышения АСТ в РЖ ($63,96 \pm 118,45$ Ед/л) и СРБ в СК ($9,63 \pm 3,54$ мг/л).

Зафиксировано повышение значений глюкозы ($9,84 \pm 5,26$ ммоль/л), АСТ ($45,58 \pm 24,13$ Ед/л) и АЛТ ($57,69 \pm 40,54$ Ед/л) и СРБ в СК ($38,47 \pm 38,46$ мг/л), АСТ в РЖ ($43,22 \pm 67,13$ Ед/л), снижение альбумина в СК ($33,16 \pm 2,97$ г/л), что объясняется наличием синдрома острого системного воспаления у лиц группы 2.

Среди практически здоровых лиц не было выявлено отклонений от референсных. Отметим, что показатели pH ротовой жидкости в этой группе имели тенденцию к закислению ($6,45 \pm 0,38$).

Для группы 2 в СК были характерны достоверно наиболее высокие показатели АЛТ ($57,69 \pm 40,54$ Ед/л), АСТ ($45,58 \pm 24,13$ Ед/л), креатинина ($83,15 \pm 16,26$ мкмоль/л), СРБ ($38,47 \pm 38,46$ Ед/л), глюкозы ($9,84 \pm 5,26$ ммоль/л), мочевины ($6,04 \pm 2,41$ ммоль/л). В РЖ – самые высокие показатели ЩФ ($18,43 \pm 39,37$ Ед/л). При этом показатели СРБ ($0,23 \pm 0,6$ Ед/л), глюкозы ($0,37 \pm 0,93$ ммоль/л), ЛДГ ($126,14 \pm 160,64$ Ед/л), мочевины ($5,62 \pm 7,39$ ммоль/л) в РЖ в группе 2 были низкими, в сравнении с другими группами ($p < 0,05$).

В группе 2 зафиксированы наиболее высокие показатели pH РЖ ($6,78 \pm 0,51$), несколько ниже – в группе 1 ($6,63 \pm 0,48$), достоверно ниже pH РЖ был в группе 3 ($6,45 \pm 0,38$, $p < 0,05$, в сравнении с группой 2).

Таким образом, можно сделать вывод, что для лиц с ВЗП характерны более высокие показатели pH, АЛТ, АСТ, креатинина, ЛДГ и общего белка в ротовой жидкости.

На фоне присоединения инфекции COVID-19 происходило достоверное снижение концентрации АЛТ, АСТ, креатинина, ЛДГ и общего белка, СРБ, глюкозы и мочевины в РЖ, параллельно с увеличением их содержания в сыворотке крови.

Материал, приведенный в этой главе, был опубликован в соавторстве с О.О. Янушевичем, Р.А. Айвазовой, Т.М. Стуровой «Диагностические

возможности анализа ротовой жидкости у лиц с инфекцией COVID-19 на фоне воспалительных заболеваний пародонта» в журнале КАФЕДРА. Стоматологическое образование. – 2023. – Т.84, №2. – С. 36–41 [14].

Таким образом, суммируя полученные результаты исследования, можно предполагать, что у пациентов с ВЗП отсутствуют значимые сдвиги биохимических показателей, однако обращает на себя внимание умеренное повышение СРБ в сыворотке крови и значимое повышение АЛТ в ротовой жидкости.

Для пациентов с ВЗП характерны достоверно более высокие показатели рН, АЛТ, АСТ, креатинина, ЛДГ и общего белка в ротовой жидкости в сравнении с практически здоровыми лицами, что может говорить о «защелачивании» слюны на фоне воспаления тканей пародонта.

На фоне присоединения инфекции COVID-19 средней тяжести на первый план выходят признаки синдрома системного воспаления, при котором происходило достоверное снижение концентрации АЛТ, АСТ, креатинина, ЛДГ и общего белка, СРБ, глюкозы и мочевины в ротовой жидкости, параллельно с увеличением их содержания в сыворотке крови.

Лечение коронавирусной инфекции, в свою очередь, приводило к снижению общего белка, ЛДГ и СРБ в сыворотке крови, ЛДГ в ротовой жидкости и индекса РМА.

При базовом обследовании индекс РМА был самым высоким у лиц с ВЗП на фоне течения инфекции COVID-19 (группа 2). Снижение индекса РМА в группе 2 после проведенного лечения свидетельствует о том, что течение COVID-19 средней тяжести может служить фактором, негативно влияющим на состояние пародонта, в также приводить к обострению и/или прогрессированию уже существующего заболевания.

Выявлены слабые и средней степени корреляционные связи между различными биохимическими параметрами в СК и РЖ. Интерес представляет, воспроизведенная несколько раз связь рН ротовой жидкости с биохимическими параметрами СК и РЖ, а также индексом РМА. Эти данные

дают основание предполагать, что повышение рН может с достаточной чувствительностью свидетельствовать о развитии воспалительных заболеваний пародонта.

Для формулировки дальнейших выводов необходимо углубленное изучение вопроса в крупных проспективных исследованиях, где с использованием более сложного дизайна для исключения погрешностей и систематических ошибок, можно будет получить более достоверные данные.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагностика воспалительных заболеваний пародонта является важной задачей в стоматологии, поскольку своевременное выявление и лечение таких заболеваний может предотвратить развитие серьезных осложнений. Современные методы диагностики воспалительных заболеваний пародонта включают использование различных инструментальных, лабораторных и иммунологических методов. На сегодняшний день одним из перспективных направлений является анализ ротовой жидкости.

Существуют различные биомаркеры, которые, согласно данным исследований, могут использоваться для диагностики ВЗП при анализе смешанной слюны. Среди таких молекул можно выделить белки, ферменты, цитокины и метаболиты. Некоторые из наиболее изученных биомаркеров включают ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, металлопротеиназы 8 и 9. Исследования показывают достаточно высокую чувствительность и специфичность данных биомаркеров.

В смешанной слюне у пациентов с пародонтитом также были найдены многие белки, отражающие активность резорбции костной ткани, такие как: щелочная фосфатаза, остеокальцин, остеоонектин и коллагеновые телопептидазы. Эти медиаторы связаны с локальным костным метаболизмом. А поскольку они обнаружены в значительных концентрациях в смешанной слюне, следовательно, они отражают дегенеративные процессы в тканях пародонта.

Кроме возможности использовать ротовую жидкость для выявления и уточнения степени тяжести ВЗП, анализ современных исследований подтверждает, что контрольные исследования могут быть полезными для мониторинга динамики заболевания и эффективности лечения.

Необходимо учитывать некоторые ограничения при использовании смешанной слюны в качестве диагностического материала. Например, на результаты анализа могут влиять разнообразные факторы, такие как: пища, напитки, лекарства, методика забора и др.

Также некоторые сопутствующие заболевания могут сказываться на химическом составе ротовой жидкости, что может привести к неправильной интерпретации результатов. Важно отметить, что не все биомаркеры в смешанной слюне являются специфичными для ВЗП и могут встречаться при других заболеваниях, что подчеркивает необходимость комплексной оценки отклонений и выявления характерных паттернов.

Исследования демонстрируют, что новая коронавирусная инфекция COVID-19 может оказывать влияние на течение ВЗП. Некоторые исследования показали, что у пациентов с COVID-19 наблюдается более высокая частота возникновения ВЗП и более высокий уровень воспаления тканей пародонта по шкалам гигиены полости рта.

Одним из основных звеньев патогенеза в данном случае становится системное воспаление, развивающееся на фоне COVID-19, что может ухудшить состояние тканей пародонта. Ряд исследований показали, что при COVID-19 у пациентов с уже существующими проблемами может наблюдаться обострение или рецидив ВЗП. Наличие фоновых ВЗП у пожилых пациентов, людей с избыточной массой тела, СД2 или гипертонией может послужить причиной тяжелого течения COVID-19 с развитием пневмонии и осложнений.

Этому способствует реакция иммунной системы на бактериальную инфекцию в зубодесневом пространстве. Кроме того, может происходить аспирация смешанной слюны вместе с условно-патогенной и патогенной микрофлорой в дыхательные пути. Не исключено распространение инфекции из хронического очага на фоне ослабленных защитных механизмов иммунитета.

Ассоциация коронавирусной инфекции с ВЗП является достаточно серьезной проблемой, которую необходимо учитывать в процессе лечения пациентов с COVID-19, особенно пожилых и коморбидных лиц, со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания. Дополнительные меры

по профилактике пародонтита является обязательными при наличии вышеуказанных факторов риска.

Использование смешанной слюны в диагностике ВЗП является перспективным и эффективным методом, который мог бы быть полезен в диагностике состояния тканей пародонта, в том числе и у пациентов с коронавирусной инфекцией. Однако данная методика требует дальнейших исследований и совершенствования для достижения более точных и надежных результатов.

В связи с актуальностью проблемы, цель работы заключалась в создании критериев ранней диагностики предклинических изменений, на основе анализа биохимических исследований сыворотки крови и ротовой жидкости, а также оценки состояния тканей пародонта в период течения инфекции COVID-19. Для достижения этой цели были выполнены следующие задачи:

1. С помощью стандартных лабораторных методов проведен сравнительный анализ биохимических параметров в сыворотке крови и ротовой жидкости у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта с показателями полученных результатов практически здоровых лиц.

2. Было проведено сравнение биохимических параметров сыворотки крови и ротовой жидкости в группах пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта с наличием и отсутствием инфекции COVID-19 средней тяжести.

3. Проанализировано влияние выраженности местного воспаления в тканях пародонта и тяжести системного воспаления на биохимические маркеры ротовой жидкости.

4. Была проведена оценка динамических изменений биохимических параметров в сыворотке крови и ротовой жидкости у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта и COVID-19 средней тяжести на фоне лечения коронавирусной инфекции.

5. Установлены корреляционные взаимосвязи пороговых значений биохимических показателей ротовой жидкости и сыворотки крови.

Работа была проведена на базе КЦ челюстно-лицевой, пластической хирургии и стоматологии и КЦ COVID-19 МГМСУ в 2020-2022 гг. В исследование было включено 165 испытуемых, разделенных на три группы:

1-ая группа – пациенты с воспалительными заболеваниями пародонта в стадии обострения и отсутствием в анамнезе верифицированного диагноза COVID-19 в возрасте от 19 до 54 лет ($n = 72$);

2-ая группа – пациенты в возрасте от 26 до 63 лет ($n = 49$), госпитализированные в стационар КЦ COVID-19 с верифицированным диагнозом инфекция COVID-19 средней тяжести (диагноз подтвержден качественно и количественно, диагностическими тест-системами, зарегистрированными и сертифицированными в РФ). В анамнезе пациентов было выявлено раннее обращение к врачу-стоматологу по поводу диагностики и лечения ВЗП;

3-я группа – контрольная, пациенты в возрасте от 20 до 22 года ($n = 44$), которые были включены в исследование на основании следующих критериев: отсутствие в анамнезе верифицированной инфекции COVID-19, а также отсутствие клинических признаков ВЗП в результате визуальной оценки и инструментальной диагностики тканей пародонта.

В общей выборке большинство пациентов были женского пола ($n = 106$), тогда как мужчины составляли меньшую часть ($n = 55$). Средний возраст в общей выборке составил $32 \pm 13,0$ года.

Дизайн протокола соответствовал проспективному сравнительному неинтервенционному контролируемому исследованию во 2-й группе, исследованию одномоментного среза в 1-й и 3-й группах.

Испытуемые всех трех групп, после подписания ФИС, проходили одинаковый комплекс обследований: общеклинический и стоматологический осмотр с оценкой пародонтологического статуса, забор слюны для биохимического анализа и определения pH, забор крови для лабораторного анализа.

Во 2-й группе пациентов обследование проводилось дважды: первый раз при поступлении в стационар (по поводу коронавирусной инфекции средней тяжести) и второй раз через 10 ± 3 дней.

Проводились межгрупповые сравнения, внутригрупповые сравнения во 2-й группе, а также корреляционные связи на предмет взаимосвязи определенных параметров в крови и РЖ между собой.

По результатам анализа полученных в исследовании данных, можно сделать вывод, что пациенты с ВЗП не имеют значительных изменений в биохимических показателях, за исключением умеренного повышения уровня СРБ в крови ($9,63 \pm 3,54$ мг/л) и значительного повышения уровня АЛТ в ротовой жидкости ($63,96 \pm 118,45$ Ед/л).

Однако, пациенты с ВЗП имеют значительно более высокие уровни ряда показателей в РЖ, в сравнении с практически здоровыми людьми ($p > 0,05$) – таких как: рН ($6,6 \pm 0,48$ vs $6,45 \pm 0,38$), АЛТ ($33,87 \pm 56,82$ vs $7,29 \pm 5,72$ Ед/л), АСТ ($63,96 \pm 118,45$ vs $21,26 \pm 12,23$ Ед/л), креатинина ($77,48 \pm 97,76$ vs $5,01 \pm 1,2$ мкмоль/л), ЛДГ ($356,19 \pm 171,02$ vs $248,31 \pm 101,31$ Ед/л) и общего белка ($4,86 \pm 4,93$ vs $0,61 \pm 0,37$ г/л).

Похожие данные были получены в мета-анализе D. Di Lenardo с соавт. (2019) [87]. В этой работе авторы проанализировали данные об уровнях разных биомаркеров в слюне пациентов с ВЗП. Они обнаружили, что пациенты с хроническим пародонтитом имели значительно более высокие уровни АСТ, АЛТ, гамма-глутамилтрансферазы, ЩФ, креатинкиназы общего белка и ЛДГ всех этих параметров по сравнению с контрольной группой. В то время как уровень мочевины крови и уровень остеопротегерина в слюне не имели различий между группами [87].

Ученые из Саудовской Аравии Alsaykhan K и соавт. (2022) [53], провели исследование, куда вошло 45 пациентов, разделенные на три группы по 15 человек (здоровые лица, пациенты с ВЗП). Полученные результаты свидетельствовали о статистически значимом повышении уровня АСТ в слюне у пациентов с ВЗП ($p < 0,01$) по отношению к контрольной группе. При

этом, уровень АСТ в слюне выше у пациентов с деструкцией пародонта и выраженной кровоточивостью при зондировании.

Эти результаты соответствуют и результатам полученных в ходе нашего исследования.

Привлекает внимание более низкий показатель рН ротовой жидкости в группе ВЗП, что может указывать на «защелачивание» слюны в связи с воспалением тканей пародонта, однако в этом вопросе зарубежные научные публикации достаточно неоднозначны.

Многие авторы отмечают, что у пациентов с пародонтитом рН РЖ может снижаться ($< 6,0$), что указывает на более кислую среду. Кроме того, такие показатели рН будут способствовать прогрессированию заболевания, способствуя росту ацидофильных бактерий и ослабляя плотность эмали зуба.

Существует несколько исследований, в которых изучалась взаимосвязь между рН ротовой жидкости и пародонтитом. Исследование 2016 года, проведенное Javed с соавт. [122], выявило, что у пациентов с пародонтитом рН слюны был значительно ниже по сравнению с людьми из контрольной группы. Кроме того, исследование Wei с соавт. (2018) [221] продемонстрировало, что люди с пародонтитом тяжелой степени тяжести имели более низкий уровень рН в слюне по сравнению с теми, у кого был обнаружен пародонтит легкой степени тяжести или вовсе отсутствовал. Исследование, проведенное Jain R. и Pandit N. с соавт. (2020) [120] показывает, что у лиц в ВЗП рН слюны был «кислым», и значительно увеличился на фоне консервативной терапии, что указывает на сдвиг в сторону более щелочной среды.

Тем не менее в работе Pradeep Korpolu с соавт. (2022), где оценивался рН слюны лиц с хроническими ВЗП, приводятся значения, соответствующие щелочному диапазону [131]. Аналогичные данные получены Orozco Páez J (2023) в группе исследуемых пациентов с пародонтитом до лечения [156].

Подобная противоречивость научных данных требует дальнейшего изучения и уточнения. Можно выдвинуть гипотезу, что склонность к «закислению» рН ротовой жидкости будет характерно для активного

воспалительного процесса в тканях пародонта, тогда как «защелачивание» – для хронического процесса. Другая версия, что на рН РЖ может влиять состав микрофлоры и, в зависимости от вида возбудителя, водородный показатель будет сдвигаться в ту или иную сторону. Однако все это требует подтверждения.

Согласно нашим данным, при присоединении инфекции COVID-19 средней тяжести, у пациентов с ВЗП на первый план выходят признаки синдрома системного воспаления: в крови повышается содержание СРБ, АСТ, АЛТ, глюкозы (до $38,47 \pm 38,46$ мг/л, $45,58 \pm 24,13$ Ед/л $57,69 \pm 40,54$ Ед/л, $9,84 \pm 5,26$ ммоль/л, соответственно).

При этом, параллельно с увеличением в содержания в крови, в РЖ снижаются уровни АЛТ ($18,68 \pm 28,5$ Ед/л), АСТ ($43,22 \pm 67,13$ Ед/л), креатинина ($17,72 \pm 22,82$ мкмоль/л), ЛДГ ($126,14 \pm 160,64$ Ед/л), общего белка ($3,09 \pm 3,18$ г/л), СРБ ($0,23 \pm 0,6$ мг/л), глюкозы ($0,37 \pm 0,93$ ммоль/л) и мочевины ($5,62 \pm 7,39$ ммоль/л).

Интересным результатом представляется отчетливое снижение целого ряда показателей в РЖ, особенно крайне низкие уровни СРБ, наиболее чувствительного маркера воспалительного процесса, на фоне присоединения COVID-19.

В нескольких исследованиях изучалась взаимосвязь между уровнями СРБ в крови и слюне. В работе A. Sawhney и M. Ralli [184] сделан вывод о том, что СРБ является важным и надежным маркером в оценке статуса заболевания пародонта, независимо от его роли в различных других системных заболеваниях.

В недавнем систематическом обзоре и мета-анализе V. Machado с соавт. (2021) [135], проанализировали данные 20 исследований и обнаружили умеренную корреляцию между уровнями СРБ в крови и слюне ($r = 0,52$, $p < 0,001$), в отличие от наших данных, корреляция была положительная. Авторы отметили, что корреляция была более сильной в группе пациентов с пародонтитом, по сравнению со здоровыми людьми.

Ряд научных публикаций освещает вопрос уровня СРБ в слюне на фоне развития синдрома системного воспаления. Однако авторами обычно отмечается повышение данного биомаркера как в крови, так и в ротовой жидкости. К. Sakthi SaranyaDevi с соавт. (2022) [86] приводят тест на содержание СРБ в слюне как альтернативу исследования СРБ в крови при инфаркте миокарда.

Похожие данные доступны для других ферментов и молекул, однако в основном это результаты небольших исследований с маленькой выборкой и ограничениями в методологии. Разные авторы отмечают повышение ЛДГ, глюкозы, АСТ, АЛТ, креатинина в слюне на фоне острых инфекций и системного воспаления. Несколько работ, где проводилась оценка в динамике после лечения, так же говорят о нормализации данных показателей.

В крупной работе авторов из Сербии (Popović Ž et al., 2020) [168] также изучались биомаркеры слюны у пациентов с агрессивным пародонитом (АП). По результатам исследования, уровень АЛТ в слюне лиц с АП ($5,48 \pm 5,14$ ЕД/л) был достоверно выше, чем в слюне лиц со здоровым пародонтом ($2,40 \pm 2,51$ ЕД/л, $p = 0,000$). АСТ была снижена у лиц с АП ($28,18 \pm 25,16$ ЕД/л) по сравнению с пациентами контрольной группы ($29,2 \pm 32,67$ ЕД/л), при этом средние значения активности ЩФ ($31,13 \pm 37,79$ ЕД/л), кислой фосфатазы (КФ) ($17,53 \pm 14,77$ ЕД/л) в слюне группы с АП были выше, по сравнению с испытуемыми контрольной группы ($18,31 \pm 12,39$ ед/л и $15,62 \pm 8,52$ ЕД/л, соответственно), но без статистически значимой разницы. Через 8 недель после лечения активность ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ, КФ) в слюне больных АП снизилась, но без статистической значимости.

Не было обнаружено статистической корреляции между состоянием тканей пародонта (при осмотре) и значениями АЛТ, ЩФ, КФ, кальция, фосфора в слюне лиц с АП до начала лечения. Однако корреляционный анализ Спирмена показал статистически значимую связь между значениями АСТ в ротовой жидкости и индексом дебриса ($r = -0,444$; $p = 0,026$) и значениями индекса зубного камня ($r = -0,513$; $p = 0,009$). Авторы отмечают, что с

увеличением значений этих индексов происходит снижение значений АСТ в смешанной слюне больных АП.

После лечения в группе лиц с АП выявилась статистически значимая корреляция между величиной индексом зубного налета и уровнем ЩФ в слюне ($p = 0,020$). При одномерном регрессионном анализе АЛТ признан статистически значимым, поскольку повышенные значения этого фермента всегда присутствуют у пациентов с пародонтитом.

Исследователями сделан вывод, что повышенный уровень внутриклеточных ферментов в РЖ больных ВЗП является следствием выхода из поврежденных клеток и/или метаболических изменений в тканях пародонта, а снижение этих ферментов на фоне лечения, позволяет использовать их для оценки эффективности проводимой терапии.

Стоит отметить, что вышеуказанные исследования не касались прицельно стоматологической практики, кроме исследования, El-Sharrawy EA с соавт. (2006) [94], где сравнивали уровни СРБ в крови и смешанной слюне у пациентов, перенесших операцию по удалению третьих моляров. Исследование показало, что уровни СРБ в смешанной слюне значительно увеличились после операции и положительно коррелировали с уровнями СРБ в крови.

В мета-анализе Tavares L.T. et al. (2022) [205] исследована группа пациентов с сочетанной патологией, а именно ВЗП и хроническая болезнь почек. Авторы обращают внимание на характерное повышение СРБ у данных больных и связь СРБ с выраженностью пародонтита.

При изучении научных источников не удалось выявить аналогичных работ, где бы авторы исследовали уровни биохимических маркеров в смешанной слюне пациентов с ВЗП на фоне любого острого воспаления, что подчеркивает новизну проведенной нами работы и необходимость дальнейшего выяснения причин выявленной тенденции снижения ряда маркеров воспаления в слюне в пациентов с ВЗП на фоне коронавирусной инфекции средней тяжести.

Согласно данным нашей работы на фоне лечения мы видим сохранение высоких цифр АСТ ($45,03 \pm 32,56$ Ед/л), АЛТ ($64,94 \pm 41,94$ Ед/л), глюкозы ($9,55 \pm 4,29$ ммоль/л) в крови у пациентов с ВЗП.

Однако, лечение коронавирусной инфекции приводило к улучшению биохимической картины. В крови происходило достоверное ($p < 0,05$) снижение общего белка (с $69,71 \pm 5,64$ до $64,06 \pm 8,31$ г/л), ЛДГ (с $327,36 \pm 102,81$ до $255,25 \pm 84,75$ Ед/л) и СРБ (с $38,47 \pm 38,46$ до $20,88 \pm 28,31$ мг/л), кроме того снизился ЛДГ в ротовой жидкости (с $126,14 \pm 160,64$ до $75,06 \pm 80,86$ Ед/л) и улучшился индекс РМА (с $26,26 \pm 11,4$ до $22,78 \pm 12,22$).

Зафиксированные нами изменения соответствуют результатам, опубликованным в международных научных работах. Некоторые авторы считают, что снижение активности АСТ в слюне после проведенного лечения является следствием репарации тканей пародонта.

К примеру, результаты исследования, проведенного Yi Li с соавт. (2020), куда вошло 127 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, говорят, что уровень ЛДГ у пациентов, идущих на поправку, был значительно ниже, чем у пациентов с тяжелым течением болезни или умерших [133].

Song F с соавт. (2020) [195] проанализировали данные 51 пациентов с COVID-19, и отметили, что уровень СРБ, общего белка и ЛДГ в крови пациентов восстанавливался в течение 2–3 недель после начала заболевания. В тоже время эту динамику подтвердили Wang X. с соавт. (2020) [220] в исследовании куда вошло 168 пациентов с коронавирусной инфекцией.

Таким образом, данные литературы подтверждают, что уровни СРБ, общего белка и ЛДГ в крови пациентов с COVID-19, независимо от наличия ВЗП, снижаются по мере выздоровления.

Индекс РМА – инструмент оценки уровня гигиены полости рта и пародонтологического статуса пациента, используется при обследовании пациента с подозрением на наличие ВЗП. Кроме того, область применения индекса РМА включает диагностику и оценку эффективности лечения как при гингивите, так и при пародонтите. Таким образом, данный метод может

рассматриваться как неотъемлемая составная часть комплексной неинвазивной диагностики и мониторинга состояния пародонта.

В проведенной нам работе, исходно индекс РМА у пациентов с ВЗП был наиболее высоким в группе пациентов с COVID-19 ($30,03 \pm 7,94$ баллов), в сравнении с группой 1 ($26,26 \pm 11,4$) и группой 3 ($12,86 \pm 3,61$), $p < 0,05$. Данный результат ожидаем, поскольку данный показатель отражает критерии формирования групп.

Улучшение индекса РМА после проведенного лечения указывает на то, что COVID-19 может быть фактором, отяжеляющим течение ВЗП, а именно приводит к обострению и/или прогрессированию существующего заболевания.

На этапе анализа полученных данных нами был проведен дополнительный корреляционный анализ различных биохимических параметров в СК и РЖ и индекса РМА. Были обнаружены корреляционные связи разной степени.

Todorovic T, et al. (2006) [213] выявили связь АЛТ с десневым индексом и предположили, что данный фермент может быть индикатором степени повреждения ткани пародонта, так как значения десневого индекса линейно возрастали с повышением уровня АЛТ в слюне. Также у пациентов с ВЗП была обнаружена корреляция между уровнем АЛТ и глубиной пародонтального кармана, уровнем клинического прикрепления и количеством пародонтопатогенных бактерий в слюне.

В нашей работе наиболее сильные корреляции выявлены между трансаминазами АСТ и АЛТ, что отмечалось ранее. Chambers et al. (1984) опубликовали первое исследование, указывающее на повышение уровня АСТ в десневой жидкости у собак при экспериментальном пародонтите [78]. С тех пор многими исследователями установлено, что активность АСТ в слюне пропорциональна степени повреждения тканей пародонта при хроническом пародонтите и гингивите.

Вследствие патологического процесса в тканях пародонта нарушается целостность клеток и проницаемость их мембран, в связи с чем АСТ активно больше выделяется из цитоплазмы в РЖ. Другими авторами отмечено, что значения АСТ в слюне и десневой жидкости коррелировали со значениями индекса РМА и потребностью в лечении (Deerika V, 2015[84]; Sheth TS, 2011 [190]).

Отдельное внимание исследователи уделяют ЩФ в ротовой жидкости. В нашем исследовании самый высокий уровень был характерен в группе с ВЗП, ЩФ РЖ была связана с ЩФ СК и АСТ СК, имелась связь с индексом РМА.

ЩФ представляет собой фермент, который катализирует гидролиз связи монофосфатного эфира в щелочной среде. По мнению Shetty SR et al. (2017), его повышенное содержание в РЖ также отражает изменения при воспалении и разрушении тканей пародонта [191]. При локализованной и генерализованной форме обнаружена положительная корреляция между изменениями в тканях пародонта, выявленными при осмотре и концентрацией ЩФ в десневой жидкости.

Singh N Ž et al. (2017) [194] продемонстрировали более высокую активность ЩФ в слюне у лиц с ХГП по сравнению с пациентами в острой фазе заболевания. У больных с ХГП значения десневого индекса и глубины пародонтального кармана статистически коррелировали с уровнем ЩФ в слюне и десневой жидкости.

Popović Ž et al. (2020) [168] обосновывают повышение ЩФ в слюне лиц с ВЗП следствием того, что на фоне местного воспаления в тканях скапливаются полиморфноядерные лейкоциты, для которых свойственно высвобождать ЩФ. Авторы считают, что фермент ЩФ может быть предиктором прогрессирования заболеваний пародонта и полезным биомаркером для мониторинга эффективности применяемой терапии.

Особый интерес представляет связь pH ротовой жидкости с СРБ СК (в группе 2: r Спирмена = 0,41, p = 0,01; в группе 3: r Спирмена = 0,31, p = 0,05),

а также индексом РМА (в группе 1: p Спирмена = 0,68, $p < 0,000$; в группе 3: p Спирмена = 0,3, $p = 0,05$).

В работе Sethalakshmi C et al. (2016) [187] изучалась выборка лиц с ВЗП и СД 2 типа. Цель исследования состояла в том, чтобы оценить показатели рН РЖ, наличие кариеса и состояние тканей пародонта у пациентов с наличием и отсутствием СД. Согласно полученным данным, в основной группе наблюдалось снижение среднего значения рН слюны до 6,51 по сравнению с нормальным средним значением рН слюны до 7,88 в контрольной группе. У лиц с СД наблюдалась значимая отрицательная корреляция между рН РЖ и пародонтальным индексом ($r = -0,52$), которая не воспроизводилась в контрольной группе. Таким образом, авторами была выявлена значительная взаимосвязь между сахарным диабетом и повышенным риском возникновения кариеса и ВЗП. Кроме того, у лиц с наличием СД отмечалось значительное снижение рН ротовой жидкости.

Эти данные позволяют предполагать, что повышение рН в ротовой жидкости может с достаточной чувствительностью указывать на наличие патологических процессов в тканях пародонта, однако на данный момент недостаточно информации, чтобы сделать вывод о специфичности применения этого биомаркера. Характерно ли снижение рН для хронического течения и ремиссии ВЗП или является ли предиктором дальнейшего прогрессирования? Специфично ли оно у пациентов с гингивитом и пародонтитом?

Ограниченное количество научных работ освещает корреляции между биохимическими параметрами крови и ротовой жидкости в группе лиц с ВЗП. Subramanian и соавт. (2020) [198] обследовали 18 лиц с СД 1 типа и ВЗП, исследуя уровень гликемического контроля и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) до и после лечения пародонтита. В результате наблюдения отмечалось значительное снижение уровня глюкозы в ротовой жидкости и сыворотке крови ($p < 0,05$) и повышение уровней ФНО- α в ротовой жидкости и сыворотке крови. Отмечены корреляции между глюкозой и ФНО- α в СК и

РЖ. Авторами сделан вывод, что ротовая жидкость является полезным индикатором для оценки уровня глюкозы. Также, исследование показало, что лечение пародонтита приводит к улучшению гликемического контроля. Тем не менее, в течение месяца не наблюдалось снижения ФНО- α .

В исследовании Suzuki Daisuke и соавт. (2020) [200] в группе лиц с ХГП были определены слабые, но значимые корреляции между уровнем триглицеридов (ТГ) в СК и уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) с буферной емкостью РЖ ($p < 0,05$), показателем скрытой крови в РЖ ($p < 0,05$ для ТГ в СК и $p < 0,01$ для ЛПВП в СК), общего белка РЖ ($p < 0,01$), количеством лейкоцитов в РЖ ($p < 0,05$) при однофакторном анализе. Многофакторный анализ показал значимые корреляции между уровнем ТГ СК и буферной емкостью РЖ ($p < 0,05$), а также между уровнем ЛПВП СК и рН РЖ ($p < 0,05$). Значимая корреляция была обнаружена между уровнем HbA1C в СК и буферной емкостью РЖ ($p < 0,01$) и уровнем белка в РЖ. Кроме того, выявлена связь между уровнем креатинина СК и рН РЖ ($p < 0,01$) [200].

Результаты проведенной работы говорят о том, что оценка биохимических параметров смешанной слюны выглядит перспективным методом, но требует проведения дальнейших тщательных исследований, уточнения области применения и интерпретации клинических данных.

В отечественных литературных источниках и базах данных до сих пор имеется дефицит работ по применению анализа ротовой жидкости в диагностике воспалительных заболеваний пародонта. Кроме того, публикаций, которые бы касались сочетания воспалительных заболеваний пародонта и коронавирусной инфекции COVID-19, тоже недостаточно.

Данное исследование в рамках научной было пилотным, нацеленным на первичный поиск параметров интереса и выявления определенных закономерностей в экспериментальной выборке.

Проведенное исследование, основанное на анализе количественных и качественных, клинических и биохимических данных, расширяет теоретические знания в следующих областях:

– патофизиологические изменения, происходящие в ротовой жидкости и сыворотке крови при воспалительных заболеваниях пародонта;

– изменения, которые происходят в ротовой жидкости и сыворотке крови у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта при развитии среднетяжелой формы инфекции COVID-19.

С практической точки зрения, полученные результаты исследования:

– могут служить основой для создания алгоритма ранней диагностики и профилактики развития ВЗП в общей популяции;

– могут служить основой для создания алгоритмов своевременной диагностики и профилактики прогрессирования ВЗП у лиц с уже существующей патологией пародонта на фоне инфекции COVID-19.

Хотя полученная информация представляет значительный интерес, проведенное исследование имеет ряд ограничений, таких как:

– возрастные различия среди участников исследования;

– неравномерное распределение количества пациентов в 1 группе в связи с числом выбывших на этапе скрининга;

– отсутствие разделения пациентов на группы с гингивитом и пародонтитом;

– отсутствие динамического сравнения с группой пациентов, которые болели инфекцией COVID-19, но не имели воспалительные заболевания пародонта.

Весь этот перечень ограничений мог повлиять как на результаты, так и на интерпретацию результатов нашего пилотного исследования.

Исследование ротовой жидкости может иметь потенциал в диагностике воспалительных заболеваний пародонта, таких как пародонтит и гингивит, в том числе и дифференциальной диагностики этих состояний, представляющий собой одну патофизиологическую линию.

В последние годы исследования ротовой жидкости для диагностики ВЗП активно развиваются. Однако, несмотря на многочисленные исследования,

этот метод все еще находится на стадии развития и требует дальнейших исследований и подтверждений его эффективности.

В контексте перечисленных фактов, можно выделить следующие перспективы дальнейшей работы в данной области:

- исследование более широкого спектра биомаркеров в ротовой жидкости, которые могут быть использованы для диагностики не только заболеваний полости рта, но и организма в целом. Это позволит расширить спектр диагностических возможностей в данной области медицины;
- оценка эффективности метода исследования ротовой жидкости в мониторинге эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта. Это поможет определить эффективность применяемых методов лечения и внести соответствующие корректировки в план лечения;
- разработка новых методов анализа биомаркеров в ротовой жидкости с целью повышения чувствительности и специфичности диагностики воспалительных заболеваний пародонта. Это позволит более точно диагностировать наличие и степень развития данных заболеваний.

Для достижения указанных перспектив необходимо провести дальнейшие исследования и разработки. Такие исследования предполагают более глубокое понимание биологических процессов, связанных и с воспалительными заболеваниями пародонта, и с патологическими изменениями в организме. А также проведение валидации и оптимизации методов анализа биомаркеров в ротовой жидкости.

Кроме того, перспективное направление данной работы заключается в разработке портативных устройств для анализа ротовой жидкости, которые могут быть использованы в качестве простых и доступных диагностических инструментов в стоматологических клиниках. Это позволит упростить процесс диагностики и обеспечить доступность данного метода анализа для более широкого круга пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что кровь является самой распространенной биологической жидкостью для осуществления диагностических лабораторных исследований, в последние годы стало очевидным, что биохимический анализ ротовой жидкости может служить достоверным методом оценки состояния организма в целом.

За последние десятилетия выросли показатели распространённости воспалительных заболеваний пародонта, существенно меняясь в сторону увеличения числа более тяжёлых форм нозологии. По данным литературы, пародонтит занимает шестое место в мире среди самых распространенных заболеваний.

Полость рта принято рассматривать как сбалансированную биологическую систему, отражающую результат взаимной адаптации микроорганизмов. Нормальная микробиота (нормобиота) является для организма «биологическим барьером», препятствующем размножению транзитной микробиоты, в том числе, и патогенной. Современные исследования показывают, что ротовая жидкость является возможным диагностическим секретом позволяющим определять различные параметры состояния организма, в том числе и воспалительные заболевания пародонта.

В современных обстоятельствах необходимо учитывать вклад новой коронавирусной инфекции COVID-19 (возбудитель SARS-CoV-2) в соматическое здоровье людей. Пандемия COVID-19 стала серьезным испытанием для общества и здравоохранения.

Учеными было сделано предположение о возможной связи между COVID-19 и воспалительными заболеваниями пародонта. Анализ литературы показал, что у пациентов с предшествующим пародонтитом наблюдается повышенный риск осложнений при развитии инфекции COVID-19. Согласно данным литературы, к механизмам связи между двумя заболеваниями можно отнести воспалительную и инфекционную природу, связанную с влиянием цитокинов, интерлейкинов 1,8,12,35, СРБ и фактора некроза опухоли α , а

также путь проникновения через эпителий, который выявляет более высокий уровень рецепторов ангиотензин-превращающего фермента 2 у пациентов с прогрессирующим пародонтитом.

Кроме того, так называемый цитокиновый шторм отмечался у пациентов с COVID-19 и часто приводил к их госпитализации в отделение интенсивной терапии. Что-то подобное отмечалось и при наличии воспалительных заболеваний пародонта: многие исследования демонстрируют увеличение количества клеток, продуцирующих ИЛ-17 в тканях пародонта. Кроме того, повышенные уровни данного интерлейкина были обнаружены и в сыворотке крови пациентов, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом. Использование ротовой жидкости в диагностике выглядит перспективным, но недостаточно изученным методом.

Представленные в нашей работе новые сведения могут способствовать пониманию биохимических отклонений в сыворотке крови и ротовой жидкости у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта, а также у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне инфекции COVID-19. В том числе, результаты нашего исследования свидетельствуют о потенциале оценки биохимических параметров ротовой жидкости, однако для подтверждения эффективности этого метода требуются дополнительные тщательные исследования, уточнение области применения и интерпретации клинических данных.

ВЫВОДЫ

1. Наличие у пациента воспалительных заболеваний пародонта влияет на количественные биохимические параметры ротовой жидкости. В ротовой жидкости у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта статистически значимо ($p > 0,05$) повышаются уровни АЛТ ($33,87 \pm 56,82$ vs $7,29 \pm 5,72$ Ед/л), АСТ ($63,96 \pm 118,45$ vs $21,26 \pm 12,23$ Ед/л), креатинина ($77,48 \pm 97,76$ vs $5,01 \pm 1,2$ мкмоль/л), ЛДГ ($356,19 \pm 171,02$ vs $248,31 \pm 101,31$ Ед/л) общего белка ($4,86 \pm 4,93$ vs $0,61 \pm 0,37$ г/л), рН ($6,6 \pm 0,48$ vs $6,45 \pm 0,38$) в сравнении с пациентами, у которых не было обнаружено клинических признаков воспаления в тканях пародонта.

2. При присоединении инфекции COVID-19 средней тяжести, у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на первый план выходят признаки синдрома системного воспаления: в крови повышается содержание СРБ, АСТ, АЛТ, глюкозы (до $38,47 \pm 38,46$ мг/л, $45,58 \pm 24,13$ Ед/л $57,69 \pm 40,54$ Ед/л, $9,84 \pm 5,26$ ммоль/л, соответственно). При этом, параллельно с увеличением их содержания в крови, в ротовой жидкости снижаются уровни АЛТ ($18,68 \pm 28,5$ Ед/л), АСТ ($43,22 \pm 67,13$ Ед/л), креатинина ($17,72 \pm 22,82$ мкмоль/л), ЛДГ ($126,14 \pm 160,64$ Ед/л), общего белка ($3,09 \pm 3,18$ г/л), СРБ ($0,23 \pm 0,6$ мг/л), глюкозы ($0,37 \pm 0,93$ ммоль/л) и мочевины ($5,62 \pm 7,39$ ммоль/л).

3. На основании проведенного корреляционного анализа можно предположить, что уровень таких показателей, как щелочная фосфатаза, СРБ, креатинин и водородный показатель ротовой жидкости – ассоциирован с выраженностью воспалительного процесса в тканях пародонта ($p < 0,05$).

4. Лечение коронавирусной инфекции приводит к улучшению биохимической картины: в крови достоверно снижается уровень общего белка (с $69,71 \pm 5,64$ до $64,06 \pm 8,31$ г/л), ЛДГ (с $327,36 \pm 102,81$ до $255,25 \pm 84,75$ Ед/л) и СРБ (с $38,47 \pm 38,46$ до $20,88 \pm 28,31$ мг/л), $p < 0,05$. Кроме того снизился ЛДГ в ротовой жидкости (с $126,14 \pm 160,64$ до $75,06 \pm 80,86$ Ед/л) и улучшился индекс РМА (с $26,26 \pm 11,4$ до $22,78 \pm 12,22$), что подтверждает

негативный вклад COVID-19 в течение воспалительных заболеваний пародонта.

5. В результате исследования получены корреляционные зависимости пороговых показателей ротовой жидкости и сыворотки крови: в группе с воспалительными заболеваниями пародонта: креатинин в СК и РЖ ($p < 0,001$), ЩФ в СК и РЖ ($p < 0,001$), АСТ в СК и ЩФ в РЖ ($p < 0,001$); в группе с инфекцией COVID-19 на фоне воспалительных заболеваний пародонта: альбумин СК – креатинин РЖ ($p = 0,01$) и общий белок РЖ ($p = 0,02$), креатинин СК с СРБ РЖ ($p = 0,02$) и общий белок РЖ ($p = 0,03$). Выявлена связь pH ротовой жидкости с СРБ СК ($p = 0,01$) и индексом РМА ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1) Для врача-стоматолога-пародонтолога исследование комплекса биомаркеров в ротовой жидкости, а также измерение рН ротовой жидкости могут служить важным дополнением к клиническому осмотру, опросу и оценке пародонтологического статуса в рамках программы скрининга и своевременного выявления воспалительных заболеваний пародонта в общей популяции, а также мониторинга эффективности лечения и оценки риска рецидивов заболевания у лиц с существующей патологией.

2) Возможное сочетание новой коронавирусной инфекции и воспалительных заболеваний пародонта требует большего внимания от специалистов здравоохранения и своевременного выявления заболевших, поскольку они подвержены высокому риску развития осложнений COVID-19, наравне с высоким риском обострения и прогрессирования патологии пародонта.

3) Исследование комплекса биомаркеров ротовой жидкости и измерение ее рН может быть использовано в качестве диагностического инструмента в группе лиц с инфекцией COVID-19 и наличием факторов риска заболеваний пародонта для быстрой и неинвазивной диагностики.

4) Назначение своевременного лечения воспалительных заболеваний пародонта у лиц с новой коронавирусной инфекцией и соблюдение правил гигиены полости рта является основополагающим моментом профилактики обострения и прогрессирования патологии тканей пародонта в данной группе, а также косвенно снижает риск тяжелых осложнений и летальных исходов COVID-19.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ВЗП** – воспалительные заболевания пародонта
- ХГП** – хронический генерализованный пародонтит
- СК** – сыворотка крови
- РЖ** – ротовая жидкость
- pH** – водородный показатель
- АСТ** – аспаратаминотрансфераза
- АЛТ** – аланинаминотрансфераза
- ЛДГ** – лактатдегидрогеназа
- СРБ** – С-реактивный белок
- ЩФ** – щелочная фосфатаза
- СД** – сахарный диабет
- ФНО- α** – фактор некроза опухоли α
- РАФ** – фактор активации тромбоцитов
- АСЕ2** – ангиотензин-превращающий фермент 2
- ИЛ** – интерлейкин
- ММР** – матриксные металлопротеиназы
- Ig** – иммуноглобулины
- EGF** – эпидермальный фактор роста
- VEGF** – фактор роста эндотелия сосудов
- PGE2** – простагландин E2
- ICTP** – пиридинолиновый карбокситерминальный телопептид коллагена I типа
- ИБС** – ишемическая болезнь сердца
- АП** – агрессивный пародонтит
- ААР** – Американская академия пародонтологии
- ЕФР** – Европейская федерация пародонтологии
- ВОЗ** – Всемирная организация здравоохранения
- РМА** – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс
- ОРИТ** – отделение реанимации и интенсивной терапии
- 8-OHdG** – 8-гидроксидезоксигуанозин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдрахманов, А.К. Клинические особенности и структура микробиоты тканей пародонта у лиц молодого возраста. / А.К. Абдрахманов. // Диссертация на соискателя ученой степени кандидата медицинских наук. Пермь. – 2019.
2. Амхадова, М.А. Особенности цитокинового состава и костного метаболизма биологических сред полости рта у пациентов с пародонтитом после коронавирусной инфекции. / М.А. Амхадова, Н.Б. Петрухина, И.В. Сандлер [и др.]. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2023. – Т. 68, №4. – С. 210–214.
3. Анализатор жидкости «Эксперт-001». Инструкция по эксплуатации / автор не указан // – 81 с.
4. Апсова, Ф.А. Хирургическое лечение заболеваний пародонта, сопровождающихся деструктивными изменениями костной ткани. / Ф.А. Апсова, Э.А. Мерамова. // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т. 7, №10. – С. 1548–1553.
5. Баранцевич, Н.Е. Роль *Enterococcus faecalis* при апикальном периодонтите. / Н. Е. Баранцевич, Л. Ю. Орехова, Е. П. Баранцевич. // Пародонтология. – 2021. – Т. 26, №4. – С. 275–283.
6. Вавилова, Т.П. Слюна. Аналитические возможности и перспективы. / Т.П. Вавилова, О.О. Янушевич, И.Г. Островская. // М.: Издательство БИНОМ. – 2014. – 29–34 с.
7. Гажва, С.И. и др. Распространенность и интенсивность воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы). / С.И. Гажва, Р.С. Гулуев. // Обозрение. Стоматология. – 2012. – №1. – С. 13–14.
8. Гилева, О.С. Молекулярно-генетическая характеристика микробиоты пародонтальных карманов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, перенесших COVID-19. / О.С. Гилева, Г. М. Акмалова, Ф.З. Мирсаева [и др.]. // Проблемы стоматологии. – 2023. – Т. 19, №1. – С. 30–34.

9. Гильмияров, Э.М. Метаболические характеристики ротовой жидкости при хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести. / Э.М. Гильмияров, С.А. Буракшаев, Т.М. Ткач, С.Е. Швайкина. // Актуальные вопросы стоматологии: сборник научных трудов, посвященный 50-летию стоматологического образования в СамГМУ, Самара, 09 ноября 2016 года. – Самара: Общество с ограниченной ответственностью "Офорт", 2016. – С. 212–217.

10. Глазкова, Е.В. Характеристика микробиоты рта по данным ПЦР-диагностики у пациентов с пародонтитом перед дентальной имплантацией / Е.В. Глазкова, И.С. Лашко, А.Н. Калинина [и др.]. // Современные проблемы науки, технологий, инновационной деятельности: сборник научных трудов по материалам Международной научно–практической конференции / под общ. ред. Е.П. Ткачевой. – Белгород: Агентство перспективных научных исследований, 2017. – С. 12.

11. Дмитриева, Л.А. Пародонтология: национальное руководство / под ред. проф. Л.А. Дмитриевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 712 с.

12. Еварницкая, Н.Р. Особенности течения воспалительных заболеваний пародонта в сочетании с новой коронавирусной инфекцией. Систематический обзор. / Н.Р. Еварницкая, О.О. Янушевич. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 12, №1. – С. 90–96.

13. Еварницкая, Н.Р. Инфекция COVID-19: стоматологические аспекты и корреляции биохимических показателей. / Н.Р. Еварницкая, О.О. Янушевич, Р.А. Айвазова. // Пародонтология. – 2023. – Т. 28, №2. – С. 143–151.

14. Еварницкая, Н.Р. Диагностические возможности анализа ротовой жидкости у лиц с инфекцией COVID-19 на фоне воспалительных заболеваний пародонта. / Н.Р. Еварницкая, О.О. Янушевич, Р.А. Айвазова, Т.М. Стурова. // КАФЕДРА. Стоматологическое образование. – 2023. – Т. 84, №2. – С. 36–41.

15. Кочурова, Е.В. Диагностические возможности слюны. / Е.В. Кочурова, С.В. Козлов. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – №1. – С. 13–15.
16. Кулигин, А.В. Факторы риска развития пародонтита у пациентов в постковидный период. / А.В. Кулигин, Л.Н. Казакова, К.И. Едиханова [и др.]. // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, №5. – С. 38–43.
17. Макарова, О.В. Диагностическая значимость биохимического исследования слюны при заболеваниях пародонта у беременных женщин. / О.В. Макарова, А.Г. Третьякович. // Современная стоматология. – 2017. – Т. 66, №1. – С. 56–59.
18. Микаелян, Н.П. Биохимия ротовой жидкости в норме и при патологии. Учебно-методическое пособие. Под редакцией А.В. Шестопалова / Микаелян Н.П., Комаров О.С., Давыдов В.В. [и др.]. – Москва, 2017. – С. 15–19.
19. Митронин, А.В. Взаимосвязь стоматологического статуса пациентов с тяжестью течения респираторной коронавирусной инфекции COVID-19. / А.В. Митронин, Н.А. Апресян, Д.А. Останина, Е.Д. Юрцева. // Эндодонтия Today. – 2021. – Т. 19, №1. – С. 18–22.
20. Михайлова, И.Г. и др. Оценка индексных показателей больных хроническим пародонтитом легкой и средней степени тяжести. / И.Г. Михайлова. // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2021. – Т. 20, №4. – С. 310–315.
21. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. – Москва, 2005.
22. Полушкина, Н.А. Методика оценки состояния полости рта с помощью упрощенного индекса гигиены ИГР-У. / Н.А. Полушкина, Ж.В. Вечеркина, О.И. Олейник [и др.]. // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 49–53.

23. Проценко, Н.А. Влияние коронавирусной инфекции COVID-19 на состояние слизистой полости рта. / Н.А. Проценко, О.А. Азарова, М.И. Сидорова. // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2021. – Т. 24, №2. – С. 28–31.

24. Радышевская, Т.Н. Комплексное лечение деструктивных форм хронического периодонтита. / Т.Н. Радышевская, И.В. Линченко. // Научный альманах. – 2016. – Т. 1, №2(15). – С. 404–406.

25. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 79 "Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза".

26. Романенко, И.Г. Патоморфологическая характеристика слизистой оболочки десны при проведении ФДТ в лечении пародонтита у больных СД 2 типа. / И. Г. Романенко, Д. С. Петров, И. А. Демьяненко. // Актуальные вопросы стоматологии: сборник тезисов межвузовской конференции. – Москва: Российский университет дружбы народов, 2019. – С. 150–153.

27. Румянцев, А.В. Биопленка в эндодонтии. Часть I. Свойства и методы изучения (обзор литературы). / В.А. Румянцев, Е.Г. Родионова, А.В. Некрасов [и др.]. // Эндодонтия today. – 2018. – №1. – С. 17–21.

28. Рыбовалов, М.В. Цитокиновый статус ротовой жидкости при пародонтите у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. / М.В. Рыбовалов, Т.А. Павленко. // Клиническая стоматология. – 2022. – Т. 25, №2. – С. 45–49.

29. Самохина, В.И. Сравнительная характеристика микробной колонизации апикальной части корня зуба, находящегося в состоянии хронического воспаления. / В.И. Самохина, О.В. Мацкиева, В.Д. Ландинова. // Эндодонтия today. – 2015. – №4. – С. 47–50.

30. Сандлер, И.В. Патофизиологические и клинические аспекты комор-бидности коронавирусной болезни и хронического генерализованного пародонтита (литературный обзор). / И.В. Сандлер, М.А. Амхадова. // Стоматология для всех. – 2023. – №1(102). – С. 48–55.

31. Сидорова, М.И. Влияние коронавирусной инфекции COVID-19 на состояние слизистой оболочки полости рта. / М.И. Сидорова. // Молодежный инновационный вестник. – 2022. – Т. 11, №S1. – С. 447–450.
32. Слажнева, Е.С. Распространенность заболеваний пародонта у пациентов с различным индексом массы тела. / Е.С. Слажнева, В.Г. Атрушкевич, Л.Ю. Орехова, Е.С. Лобода. // Пародонтология. – 2022. – №27(3). – С. 202–208.
33. Трухан, Д.И. Возможные ассоциации патологии пародонта и новой коронавирусной инфекции (COVID-19). / Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л. Ю. Трухан. // Клинический разбор в общей медицине. – 2022. – №2. – С. 6–12.
34. Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств" от 12.04.2010 N 61-ФЗ (последняя редакция).
35. Фомичев, И.В. К вопросу об изучении методов оценки гигиены полости рта населения России. / И.В. Фомичев, Г.М. Флейшер. // Медицинский алфавит. – 2013. – Т. 4, №20. – С. 35–39.
36. Цепов, Л.М. Концепция одномоментной элиминации пародонтопатогенной микрофлоры в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита. Часть 2. Клиническая эффективность различных подходов к комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита легкой степени. / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, Д.А. Наконечный. // Пародонтология. – 2017. – Т. 22, №2(83). – С. 3–8.
37. Цепов, Л.М. Пародонтит: локальный очаг серьезных проблем (обзор литературы). / Л.М. Цепов, Е.Л. Цепова, А.Л. Цепов. // Пародонтология. – 2014. – Т. 19, №3. – С. 3–6.
38. Цепов, Л.М. К вопросу о систематизации и классификациях заболеваний пародонта: бесконечные дискуссии в науке и практике. / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, М.М. Нестерова [и др.]. // Смоленский медицинский альманах. – 2020. – №3. – С. 178–184.

39. Цинеккер, Д.Т. SARS-COV-2 в полости рта и обострение хронической пародонтальной патологии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). / Т.Н. Модина, Д.Т. Цинеккер, М.А. Харитонова [и др.]. // Проблемы стоматологии. – 2021. – Т. 17, №1. – С. 70–75.

40. Цинеккер, Д.Т. Хронический генерализованный пародонтит у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). / Д.Т. Цинеккер, Т.Н. Модина, М.В. Мосеева [и др.]. // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2022. – №4. – С. 44–46.

41. Янушевич, О.О. Показатели смешанной слюны у лиц с соматической патологией. / О.О. Янушевич, Н.Е. Духовская, Т.П. Вавилова [и др.]. // Dental forum. – 2019. – Т. 72, №1. – С. 2–5.

42. Янушевич, О.О. Распространенность и прогностическое значение гастроэнтерологических проявлений COVID-19: данные российской университетской клиники. / О.О. Янушевич, И.В. Маев, Н.И. Крихели, Н.Р. Еварницкая [и др.]. // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, №8. – С. 853–861.

43. Янушевич, О.О. Исследование маркеров слюны при воспалительных заболеваниях пародонта. / О.О. Янушевич, Н.Р. Еварницкая, С.Н. Ермольев, Р.А. Айвазова. // Российская стоматология. – 2023. – Т. 16, №2. – С. 46–50.

44. Abiko, Y. Defensins in saliva and the salivary glands. / Y. Abiko, M. Nishimura, T. Kaku. // Med Electron Microsc. – 2003. – Vol. 36, №4. – P. 247–52.

45. Abiko, Y. Salivary defensins and their importance in oral health and disease. / Y. Abiko, M. Saitoh. // Curr Pharm Des. – 2007. – Vol. 13, №30. – P. 3065–72.

46. Afacan, B. Alarm anti-protease Trappin-2 negatively correlates with proinflammatory cytokines in patients with periodontitis. / B. Afacan, V.Ö. Öztürk, G. Emingil [et al.]. // Journal of Periodontology. – 2017. – №1. – P. 13.

47. Ahsan, H. Biomolecules and biomarkers in oral cavity: bioassays and immunopathology. / H. Ahsan. // *J Immunoassay Immunochem.* – 2019. – Vol. 40. – №1. – P. 52–69.
48. Al Masan, A.A. Antibiotic prescribing for endodontic therapies: a comparative survey between general dental practitioners and final year Bachelor of Dental Surgery students in Cardiff, UK. / A.A. Al Masan, P.M.H. Dummer, D.J.J. Farnell, M.E. Vianna. // *Int. Endod. J.* – 2018. – Vol. 51, №7. – P. 717–728.
49. Al Moharib, H.S. Oral fluid based biomarkers in periodontal disease: part 1. Saliva. / H.S. Al Moharib, A. Al Mubarak, R. Al Rowis [et al.]. // *J Int Oral Health.* – 2014. – Vol. 6, №4. – P. 95–103.
50. Alassiri, S. The Ability of Quantitative, Specific, and Sensitive Point-of-Care/Chair-Side Oral Fluid Immunotests for aMMP-8 to Detect Periodontal and Peri-Implant Diseases. / S. Alassiri, P. Parnanen, N. Rathnayake [et al.]. // *Dis Markers.* – 2018. – №5. – P. 1306396.
51. Al-Rawi, N.H. Oxidative stress, antioxidants, and lipid profile in the serum and saliva of individuals with coronary heart disease: is there a link with periodontal health? / N.H. Al-Rawi, A.M. Shahid. // *Minerva Stomatol.* – 2017. – Vol. 66, №5. – P. 212–225.
52. Alreja, D. Effect of Nonsurgical Treatment on Salivary HGF Levels in Population with Periodontal Disease: A Quasi-Experimental Study. / D. Alreja, J.R. Rao, S. Kataria, D.A. Faterpenkar// *Euroasian J Hepatogastroenterol.* – 2020. – Vol. 10, №2. – P. 51–55.
53. Alsaykhan, K. Comparative Evaluation of Salivary Enzyme in Patients with Gingivitis and Periodontitis: A Clinical-Biochemical Study. / K. Alsaykhan, N.S. Khan, M.I. Aljumah [et al.]. // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14, №1. – P. e20991.
54. Anand, P.S. A case-control study on the association between periodontitis and coronavirus disease (COVID-19). / P.S. Anand, P. Jadhav, K.P. Kamath [et al.]. // *J Periodontol.* – 2022. – T. 93. – P. 584–590.
55. Anizan, S. The potential role of oral fluid in antidoping testing. / S. Anizan, M.A. Huestis. // *Clin Chem.* – 2014. – Vol. 60. – P. 307–322.

56. Arias-Bujanda, N. Accuracy of single molecular biomarkers in saliva for the diagnosis of periodontitis: A systematic review and meta-analysis. / N. Arias-Bujanda, A. Regueira-Iglesias, C. Balsa-Castro [et al.]. // *J Clin Periodontol.* – 2020. – Vol. 47, №1. – P. 2–18.
57. Assinger, A. Periodonto pathogens induce soluble P selectin release by endothelial cells and platelets. / A. Assinger [et al.]. // *Thromb Res.* – 2011. – Vol. 127. – P. e20–6.
58. Aquino-Martínez, R. Severe COVID-19 Lung Infection in Older People and Periodontitis. / R. Aquino-Martínez, S. Hernández-Vigueras. // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, №2. – P. 279.
59. Bachelet, V.C. We must be prepared for this pandemic and the ones to come. / V.C. Bachelet. // *Medwave.* – 2023. – T. 23, №2. – P. 36947737.
60. Badran, Z. Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? / Z. Badran, A. Gaudin, X. Struillou [et al.]. // *Med Hypotheses.* – 2020. – Vol. 143. – P. 109907.
61. Bae, Y.J. Salivary cortisone, as a biomarker for psychosocial stress, is associated with state anxiety and heart rate. / Y.J. Bae, J. Reinelt, J. Netto [et al.]. // *Psychoneuroendocrinology.* – 2019. – Vol. 101. – P. 35–41.
62. Baltacioglu, E. Protein carbonyl levels in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic and aggressive periodontitis. / E. Baltacioglu, E. Sukuroglu. // *Saudi Dent J.* – 2019. – Vol. 31, №1. – P. 23–30.
63. Bandhakavi, S. A dynamic range compression and three-dimensional peptide fractionation analysis platform expands proteome coverage and the diagnostic potential of whole saliva. / S. Bandhakavi [et al.]. // *J Proteome Res* 2009. – Vol. 8, №12. – P. 5590–5600.
64. Barreiros, D. Immunohistochemical and mRNA expression of RANK, RANKL, OPG, TLR2 and MyD88 during apical periodontitis progression in mice. / D. Barreiros [et al.]. // *J. Appl. Oral Sci.* – 2018. – Vol. 26. – P. e20170512.

65. Bartoszewicz, Z.P. Saliva as an alternative diagnostic material in determination of hormone-advantages and limitations. / Z.P. Bartoszewicz, A. Kondracka. // *Wiad Lek.* – 2011. – Vol. 64, №2. – P. 113–7.
66. Bastos, A.S. Diabetes mellitus and oral mucosa alterations: prevalence and risk factors. / A.S. Bastos, A.R. Leite, R. Spin-Neto [et al.]. // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2011. – Vol. 92, №1. – P. 100–5.
67. Bel'skaya, L.V. Correlation interrelations between the composition of saliva and blood plasmain norm. / L.V. Bel'skaya, E.A. Sarf, V.K. Kosenok. // *Klin Lab Diagn.* – 2018. – Vol. 63, №8. – P. 477–482.
68. Blair, J. Salivary cortisol and cortisone in the clinical setting. / J. Blair, J. Adaway, B. Keevil, R. Ross. // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* – 2017. – Vol. 24, №3. – P. 161–168.
69. Blanco-Pintos, T. Update on the Role of Cytokines as Oral Biomarkers in the Diagnosis of Periodontitis. / T. Blanco-Pintos, A. Regueira-Iglesias, C. Balsa-Castro, I. Tomás. // *Adv Exp Med Biol.* – 2022. – №1373. – P. 283–302.
70. Bolfoni, M.R. Antibiotic prescription for endodontic infections: a survey of Brazilian Endodontists. / M.R. Bolfoni, F.G. Pappen, T. Pereira-Cenci, R.C. Jacinto. // *Int. Endod. J.* – 2018. – Vol. 51. – P. 148–156.
71. Borges, L. COVID-19 and Neutrophils: The Relationship between Hyperinflammation and Neutrophil Extracellular Traps. / L. Borges, T.C. Pithon-Curi, R. Curi, E. Hatanaka. // *Mediators Inflamm.* – 2020. – P. 8829674.
72. Botros, N. Is there an association between oral health and severity of COVID-19 complications? / N. Botros, P. Iyer, D.M. Ojcius. // *Biomed J.* – 2020. – Vol. 43, №4. – P. 325–327.
73. Boutron, I. CONSORT Statement for Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatments: A 2017 Update and a CONSORT Extension for Nonpharmacologic Trial Abstracts. / I. Boutron [et al.]. // *Annals of Internal Medicine. American College of Physicians.* – 2017. – Vol. 167, №1. – P. 40.

74. Campbell, L. T cells, teeth and tissue destruction – what do T cells do in periodontal disease? / L. Campbell, E. Millhouse, J. Malcolm, S. Culshaw. // *Mol. Oral Microbiol.* – 2016. – Vol. 31. – P. 445–456.

75. Campisi, G. COVID-19 and periodontitis: reflecting on a possible association. / G. Campisi, M.E. Bizzoca, L. Lo Muzio. // *Head Face Med.* – 2021. – Vol. 17, №1. – P. 16.

76. Cavalla, F. Matrix metalloproteinases as regulators of periodontal inflammation. / F. Cavalla, P. Hernández-Rios, T. Sorsa [et al.]. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18. – P. 440.

77. Caton, J.G. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. / J.G. Caton, G. Armitage, T. Berglundh [et al.]. // *Journal of clinical periodontology.* – 2018. – Vol. 45, Suppl. 20. – P. S1–S8.

78. Chambers, D.A. Aspartate aminotransferase increases in crevicular fluid during experimental periodontitis in beagle dogs. / D.A. Chambers, J.M. Crawford, S. Mukherjee, R.L. Cohen. // *J Periodontol.* – 1984. – Vol. 55, №9. – P. 526–30.

79. Chapple, I.L.C. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. / I.L.C. Chapple [et al.]. // *J Clin Periodontol.* – 2018. – Vol. 45, Suppl. 20. – P. S68–S77.

80. Cheng, Y-S. A review of research on sali- vary biomarkers for oral cancer detection. / Y-S. Cheng, T. Rees, J. Wright. // *Clin Transl Med.* – 2014. – Vol. 3, №1. – P. 3.

81. Chojnowska, S. Human saliva as a diagnostic material. / S. Chojnowska [et al.]. // *Adv Med Sci.* – 2018. – Vol. 63, №1. – P. 185–191.

82. Curtis, D.M. Clinician-centered outcomes assessment of retreatment and endodontic microsurgery using cone-beam computed tomographic volumetric analysis. / D.M. Curtis [et al.]. // *J. Endod.* – 2018. – Vol. 44, № 8. – P. 1251–1256.

83. Davis, E.M. Gene Sequence Analyses of the Healthy Oral Microbiome in Humans and Companion Animals. / E.M. Davis. // *J Vet Dent.* – 2016. – Vol. 33, №2. – P. 97–107.
84. Deepika, V. Salivary AST, ALP and CK Levels in Patients with Periodontitis. / V. Deepika, V. Vishnu Priya, Aroonika Bedre, L. Harsha. // *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* – 2015. – Vol. 7, №6. – P. 341–343.
85. Dessaune, N.N. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine expression in post-treatment apical periodontitis. / N.N. Dessaune, M.T.M. Porpino, H.D.S. Antunes [et al.]. // *J. Appl. Oral Sci.* – 2018. – Vol. 2, №8. – P. 26.e2017045.
86. Devi, SS. Deciphering the immunogenic T-cell epitopes from spike protein of SARS-CoV-2 concerning the diverse population of India. / S.S. Devi, V. Kardam, K.D. Dubey [et al.]. // *J Biomol Struct Dyn.* – 2023. – Vol. 41, №7. – P. 2713–2732.
87. Di Lenardo, D. Evaluation of Biochemical Parameters Present in the Saliva of Patients with Chronic Periodontitis: Results from a Meta-Analysis. / D. Di Lenardo, F.R.P. da Silva, L.F. de Carvalho França [et al.]. // *Genet Test Mol Biomarkers.* – 2019. – №4. – P. 255–263.
88. Donga, M. Osteopontin Promotes Bone Destruction in Periapical Periodontitis by Activating the NF- κ B Pathway. / M. Donga, X. Yua, W. Chena [et al.]. // *Cell Physiol. Biochem.* – 2018. – Vol. 49. – P. 884–898.
89. Dutzan, N. Characterization of the human immune cell network at the gingival barrier. / N. Dutzan [et al.]. // *Mucosal Immunol.* – 2016. – №9. – P. 1163–1172.
90. Dyachenko, S.V. The Condition of the Oral Mucosa of Patients with Covid-19. / S.V. Dyachenko, Yu.A. Makedonova, L.M. Gavrikova [et al.]. // *HRU IJDOR.* – 2021. – Vol. 3, №1. – P. 58–61.
91. Ebersole, J.L. Targeted salivary biomarkers for discrimination of periodontal health and disease(s). / J.L. Ebersole, R. Nagarajan, D. Akers [et al.]. // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* – 2015. – №5. – P. 62.

92. Eggert, F.M. Performance of a commercial immunoassay for detection and differentiation of periodontal marker bacteria: analysis of immunochemical performance with clinical samples. / F.M. Eggert, M.H. McLeod, G. Flowerdew. // *J Periodontol.* – 2001. – Vol. 72, №9. – P. 1201–9.
93. Eke, P.I. Predicting periodontitis at state and local levels in the United States. / P.I. Eke [et al.]. // *Journal of Dental Research.* – 2016. – Vol. 95, №5. – P. 515–522.
94. El-Sharrawy, E.A. Attenuation of C-reactive protein increases after exodontia by tramadol and ibuprofen. / E.A. El-Sharrawy, I.E. El-Hakim, E. Sameeh. // *Anesth Prog.* – 2006. – Vol. 53, №3. – P. 78–82.
95. Ertugrul, A.S. Comparison of CCL28, interleukin-8, interleukin-1 β and tumor necrosis factor-alpha in subjects with gingivitis, chronic periodontitis and generalized aggressive periodontitis. / A.S. Ertugrul [et al.]. // *J Periodontal Res.* – 2013. – Vol. 48, №1. – P. 44–51.
96. Figueredo, C.M. T and B Cells in Periodontal Disease: New Functions in A Complex Scenario. / C.M. Figueredo, R. Lira-Junior, R.M. Love. // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20, №16. – P. E3949.
97. Filho, E.M.M. Correlation between the Periapical Index and Lesion Volume in Cone-beam Computed Tomography Images. / E.M.M. Filho, A.M. Calisto, R.R. De Jesus Tavarez [et al.]. // *Iranian Endodont. J.* – 2018. – Vol. 13, №2. – P. 155–158.
98. Fujita, Y. Correlations between pentraxin 3 or cytokine levels in gingival crevicular fluid and clinical parameters of chronic periodontitis. / Y. Fujita [et al.]. // *Odontology.* – 2012. – Vol. 100, №2. – P. 215–221.
99. Gadekar, N.B. Detection of antibodies against *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in serum and saliva through ELISA in periodontally healthy individuals and individuals with chronic periodontitis. / N.B. Gadekar, J.V. Hosmani, K.G. Bhat [et al.]. // *Microb Pathog.* – 2018. – Vol. 125. – P. 438–442.

100. Garito, M.L. Salivary PAF levels correlate with the severity of periodontal inflammation. / M.L. Garito, T.J. Prihoda, L.M. McManus. // *J Dent Res.* – 1995. – Vol. 74, №4. – P. 1048–56.
101. Goncalves, A.C. Saliva as a potential tool for cystic fibrosis diagnosis. / A.C. Goncalves, F.A. Marson, R.M. Mendonca [et al.]. // *Diagn Pathol.* – 2013. – Vol. 8. – P. 46.
102. González-Hernández, J.M. Influence of Sampling Conditions, Salivary Flow, and Total Protein Content in Uric Acid Measurements in Saliva. / J.M. González-Hernández, L. Franco, D. Colomer-Poveda [et al.]. // *Antioxidants (Basel).* – 2019. – Vol. 8, №9. – P. E389.
103. Grant, M.M. Discovery, validation, and diagnostic ability of multiple protein-based biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid to distinguish between health and periodontal diseases. / M.M. Grant, J.J. Taylor, K. Jaedicke [et al.]. // *Journal of Clinical Periodontology.* – 2022. – Vol. 49, №7. – P. 622–632.
104. Gröschl, M. Saliva: a reliable sample matrix in bioanalytics. / M. Gröschl. // *Bioanalysis.* – 2017. – Vol. 9, №8. – P. 655–668.
105. Gümüş, P. Saliva and serum levels of B-cell activating factors and tumor necrosis factor- α in patients with periodontitis. / P. Gümüş [et al.]. // *J Periodontol.* – 2014. – Vol. 85, №2. – P. 270–80.
106. Gümüş, P. Saliva, Serum Levels of Interleukin-21, -33 and Prostaglandin E2 in Patients with Generalised Aggressive or Chronic Periodontitis. / P. Gümüş [et al.]. // *Oral Health Prev Dent.* – 2017. – Vol. 15, №4. – P. 385–390.
107. Gupta, S. SARS-CoV-2 Detection in Gingival Crevicular Fluid. / S. Gupta, R. Mohindra, P.K. Chauhan [et al.]. // *Journal of Dental Research.* – 2021. – Vol. 100, №2. – P. 187–193.
108. Gupta, S. The clinical association between Periodontitis and COVID-19. / S. Gupta, R. Mohindra, M. Singla [et al.]. // *Clin Oral Investig.* – 2022. – Vol. 26, №2. – P. 1361–1374.

109. Gupta, S. The intriguing commonality of NETosis between COVID-19 & Periodontal disease. / S. Gupta, V. Sahni. // *Med Hypotheses*. – 2020. – Vol. 144. – P. 109968.
110. Gursoy, U.K. Salivary type I collagen degradation end products and related matrix metalloproteinases in periodontitis. / U.K. Gursoy, E. Könönen, S.J. Huuonen [et al.]. // *Clin. Periodontol.* – 2013. – Vol. 40. – P. 18–25.
111. Halama, A. Measurement of 1,5-anhydroglucitol in blood and saliva: from non-targeted metabolomics to biochemical assay. / A. Halama, M. Kulinski, S.A. Kader [et al.]. // *J Transl Med.* – 2016. – Vol. 14, №1. – P. 140.
112. Haririan, H. Comparative Analysis of Calcium-Binding Myeloid-Related Protein-8/14 in Saliva and Serum of Patients with Periodontitis and Healthy Individuals. / H. Haririan, O. Andrukhov, E. Pablik [et al.]. // *J Periodontol.* – 2016. – Vol. 87, №2. – P. 184–92.
113. Hasan, A. A clinical guide to periodontology: pathology of periodontal disease. / A. Hasan, R.M. Palmer. // *Br Dent J.* – 2014. – Vol. 216, №8. – P. 457–61.
114. Hegde, R. Effects of periodontal disease on systemic health. / R. Hegde, K.H. Awan. // *Dis Mon.* – 2019. – Vol. 65, №6. – P. 185–192.
115. Holmstrup, P. Non-plaque unduced gingival diseases. / P. Holmstrup, J. Plemons, J. Meyle. // *J Clin Periodontol.* – 2018. – Vol. 45, Suppl. 20. – P. 28–43.
116. Huang, L.G. Factors associated with the risk of gingival disease in patients with rheumatoid arthritis. / L.G. Huang [et al.]. // *PLoS One* – 2017. – №12. – P. e0186346.
117. ICH Good Clinical Practice E6 (R2). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf (дата обращения: 01.04.2020)
118. Isaza-Guzmán, D.M. Salivary Levels of NLRP3 Inflammasome-Related Proteins as Potential Biomarkers of Periodontal Clinical Status. / D.M. Isaza-Guzmán [et al.]. // *J Periodontol.* – 2017. – Vol. 88, №12. – P. 1329–1338.

119. Izadi Borujeni, S. Activated matrix metalloproteinase-8 in saliva as diagnostic test for periodontal disease? A case-control study. / S. Izadi Borujeni, M. Mayer, P. Eickholz. // *Medical Microbiology and Immunology*. – 2015. – Vol. 204, №6. – P. 665–672.

120. Jain, A. Management of periodontal disease in patients with diabetes-good clinical practice guidelines: A joint statement by Indian Society of Periodontology and Research Society for the Study of Diabetes in India. / A. Jain, M. Chawla, A. Kumar [et al.]. // *J Indian Soc Periodontol*. – 2020. – Vol. 24, №6. – P. 498–524.

121. Javaid, M.A. Saliva as a diagnostic tool for oral and systemic diseases. / M.A. Javaid, A.S. Ahmed, R. Durand, S.D. Tran. // *J Oral Biol Craniofac Res*. – 2016. – №6. – P. 66–75.

122. Javed, F. Whole salivary interleukin-6 and matrix metalloproteinase-8 levels in patients with chronic periodontitis with and without prediabetes. / F. Javed [et al.]. // *J Periodontol*. – 2014. – Vol. 85, №5. – P. e130–5

123. Jingyi, L. Saliva: A potential media for disease diagnostics and monitoring. / L. Jingyi, D. Yixiang. // *Oral Oncol*. – 2012. – Vol. 48. – P. 569–77.

124. Johnson, N. Rapid assessment of salivary MMP-8 and periodontal disease using lateral flow immunoassay. / N. Johnson, J.L. Ebersole, R.J. Kryscio [et al.]. // *Oral Diseases*. – 2016. – Vol. 22, №7. – P. 681–687.

125. Kang, J.H. Clinical factors affecting salivary transferrin level, a marker of blood contamination in salivary analysis. / J.H. Kang, Y.H. Lee, H.S. Kho. // *BMC Oral Health*. – 2018. – Vol. 18, №1. – P. 49.

126. Kassebaum, N.J. Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990–2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. / N.J. Kassebaum, A.G.C. Smith, E. Bernabé [et al.]. // *Journal of Dental Research*. – 2017. – Vol. 96, №4. – P. 380–387.

127. Kaufman, E. The diagnostic applications of saliva- a review. / E. Kaufman, I.B. Lamster. // *Crit Rev Oral Biol Med*. – 2002. – №13. – P. 197–212.

128. Keevil, B.G. Sex hormone-binding globulin has no effect on salivary testosterone. / B.G. Keevil. // *Ann Clin Biochem.* – 2016. – №1(53). – P. 717–720.
129. Kim, H.D. Diagnostic and Prognostic ability of salivary MMP-9 and S100A8 for periodontitis. / H.D. Kim, S. Kim, S. Jeon [et al.]. // *J Clin Periodontol.* – 2020. – Vol. 47, №10. – P. 1191–1200.
130. Könönen, E. Periodontitis: A Multifaceted Disease of Tooth-Supporting Tissues / E. Könönen, M. Gursoy, U.K. Gursoy [et al.]. // *J Clin Med.* – 2019. – Vol. 8, №8. – P. pii: E1135.
131. Koppolu, P. Correlation of Blood and Salivary pH Levels in Healthy, Gingivitis, and Periodontitis Patients before and after Non-Surgical Periodontal Therapy. / P. Koppolu, S. Sirisha, S. Penala [et al.]. // *Diagnostics.* – 2022. – Vol. 12, №1. – P. 97.
132. Korte, D.L. Personalized medicine: an update of salivary biomarkers for periodontal diseases. / D.L. Korte, J. Kinney [et al.]. // *Periodontol 2000.* – 2016. – Vol. 70, №1. – P. 26–37.
133. Li, Y. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. / Y. Li, Z. Wei, Y. Li, Y. Ran. // *Pharmacological Research.* – 2020. – Vol. 157. – 104833.
134. Łopucki, M. Preliminary analysis of the protein profile in saliva during physiological term and preterm delivery. / M. Łopucki, J. Wawrzykowski, T. Gęca [et al.]. // *Mol Med Rep.* – 2018. – Vol. 17, №6. – P. 8253–8259.
135. Machado, V. Association between Dietary Inflammatory Index and Periodontitis: A Cross-Sectional and Mediation Analysis. / V. Machado, J. Botelho, J. Viana [et al.]. // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13, №4. – P. 1194.
136. Magán-Fernández, A. Neutrophil Extracellular Traps in Periodontitis. / A. Magán-Fernández, S.M. Rasheed Al-Bakri, F. O'Valle [et al.]. // *Cells.* – 2020. – Vol. 9, №6. – P. 1494.
137. Magán-Fernández, A. Characterization and Comparison of Neutrophil Extracellular Traps in Gingival Samples of Periodontitis and Gingivitis: A Pilot

Study. / A. Magán-Fernández, F. O'Valle, F. Abadía-Molina [et al.]. // *J. Periodontal Res.* – 2019. – Vol. 54, №3. – P. 218–224.

138. Malamud, D. Saliva as a diagnostic fluid. / D. Malamud. // *Dent Clin North Am.* – 2011. – Vol. 55, №1. – P. 159–78.

139. Marouf, N. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. / N. Marouf, W. Cai, K.N. Said [et al.]. // *Journal of clinical periodontology.* – 2021. – Vol. 48, №4. – P. 483–491.

140. Matczuk, J. Salivary lipids: A review. / J. Matczuk, M. Żendzian-Piotrowska, M. Maciejczyk, K. Kurek. // *Adv Clin Exp Med.* – 2017. – Vol. 6. – P. 1021–1029.

141. Matthews, D.C. Prevention and treatment of periodontal diseases in primary care. / D.C. Matthews. // *Evid Based Dent.* – 2014. – №3. – P. 68–9.

142. Mehrotra, N. Periodontitis. / N. Mehrotra, S. Singh. // In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* – 2023.

143. Messana, I. Facts and artifacts in proteomics of body fluids. What proteomics of saliva is telling us? / I. Messana, R. Inzitari, C. Fanali [et al.]. // *J Sep Sci.* – 2008. – Vol. 31, №11. – P. 1948–1963.

144. Morelli, T. Salivary biomarkers in a biofilm overgrowth model. / T. Morelli, M. Stella, S.P. Barros [et al.]. // *J Periodontol.* – 2014. – Vol. 85, №12. – P. 1770–8.

145. Mozzini, C. The role of Neutrophil Extracellular Traps in Covid-19: Only an hypothesis or a potential new field of research? / C. Mozzini, D. Girelli. // *Thromb Res.* – 2020. – Vol. 191. – P. 26–27.

146. Muniz, F. Correlation between crestal alveolar bone loss with intracanal bacteria and apical lesion area in necrotic teeth. / F. Muniz [et al.]. // *Arch Oral Biol.* – 2018. – Vol. 95. – P. 1–6.

147. Mussano, F. Apical periodontitis: preliminary assessment of microbiota by 16S rRNA high throughput amplicon target sequencing. / F. Mussano [et al.]. // *BMC Oral Health.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 55.

148. Nguyen, T.T. Salivary oxidative stress biomarkers in chronic periodontitis and acute coronary syndrome. / T.T. Nguyen, L.Q. Ngo, A. Promsudthi, R. Surarit. // *Clin Oral Investig.* – 2017. – Vol. 21, №7. – P. 2345–2353.
149. Nizam, N. Salivary cytokines and the association between obstructive sleep apnea syndrome and periodontal disease. // N. Nizam [et al.]. // *J Periodontol.* – 2014. – Vol. 85, №7. – P. e251–8.
150. Nobbs, A.H. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine.* / A.H. Nobbs, H.F. Jenkinson, N.S. Jakubovics. // *J Dent Res.* – 2011. – Vol. 90, №11. – P. 1271–1278.
151. Nomura, Y. A new screening method for periodontitis: an alternative to the community periodontal index. / Y. Nomura, A. Okada, E. Kakuta [et al.]. // *BMC Oral Health.* – 2016. – Vol. 16, №1. – P. 64.
152. Nunes, L.A.S. Reference intervals for saliva analytes collected by a standardized method in a physically active population. / L.A.S. Nunes, R. Brenzikofer, D.V. Macedo. // *Clin Biochem.* – 2011. – Vol. 44. – P. 1440–4.
153. Nunes, L.A. Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. / L.A. Nunes, S. Mussavira, O.S. Bindhu. // *Biochem Med.* – 2015. – Vol. 25, №2. – P. 177–192
154. Ochanji, A.A. Association of salivary RANKL and osteoprotegerin levels with periodontal health. / A.A. Ochanji, N.K. Matu, T.K. Mulli [et al.]. // *Clin Exp Dent Res.* – 2017. – Vol. 3. – P. 45–50.
155. Onizuka, S. Application of Periodontal Ligament-Derived Multipotent Mesenchymal Stromal Cell Sheets for Periodontal Regeneration / S. Onizuka, T. Iwata. // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20, №11. – P. E2796.
156. Orozco Páez J, Contreras de la Rosa L, López Banda J. Salivary pH as an improvement parameter in patients with periodontitis: A pilot study. *Ciencia e Innovación en Salud* [Internet]. 2020 Aug. 25 [cited 2023 Aug. 30];. Available from: <https://revistas.unisimon.edu.co/index.php/innovacionsalud/article/view/4251>

157. Öztürk, V.Ö. The actin-bundling protein L-plastin: a novel local inflammatory marker associated with periodontitis. / V.Ö. Öztürk, G. Emingil, V. Osterwalder, N. Bostanci. // *J Periodontal Res.* – 2015. – Vol. 50, №3. – P. 337–346.

158. Papapanou, P.N. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. / P.N. Papapanou, M. Sanz, N. Buduneli [et al.]. // *J Periodontol.* – 2018. – Vol. 89, Suppl. 1. – P. S173–S182.

159. Parlak, H.M. Analysis of the nano and microstructures of the cervical cementum and saliva in periodontitis: A pilot study. / H.M. Parlak, D. Karaarslan, S. Ide [et al.]. // *Journal of oral biosciences.* – 2021. – Vol. 63, №4. – P. 370–377.

160. Patel, N. Measurement of C-reactive protein, procalcitonin and neutrophil elastase in saliva of COPD patients and healthy controls: correlation to self-reported wellbeing parameters. / N. Patel, J. Belcher, G. Thorpe [et al.]. // *Respir Res.* – 2015. – Vol. 16. – P. 62

161. Patil, P.B. Saliva: A diagnostic biomarker of periodontal diseases. / P.B. Patil, B.R. Patil. // *J Indian Soc Periodontol.* – 2011. – Vol. 15, №4. – P. 310–7.

162. Pedersen, A.M.L. Salivary secretion in health and disease. / A.M.L. Pedersen [et al.]. // *J Oral Rehabil.* – 2018. – Vol. 45, №9. – P. 730–746.

163. Percy, A.J. Multiplexed panel of precisely quantified salivary proteins for biomarker assessment. / A.J. Percy, D.B. Hardie, A. Jardim [et al.]. // *Proteomics.* – 2017. – Vol. 17, №6.

164. Perez-Vilar, J. Gel-forming mucins Notions from in vitro studies / J. Perez-Vilar, R. Mabolo. // *Histol. Histopathol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 455–464.

165. Pham, T.A. Periodontal disease and related factors among Vietnamese dental patients. / T.A. Pham, M. Ueno, K. Shinada [et al.]. // *Oral Health Prev Dent.* – 2011. – Vol. 9, №2. – P. 185–194

166. Ployon, S. The membrane-associated MUC1 improves adhesion of salivary MUC5B on buccal cells. Application to development of an in vitro cellular model of oral epithelium. / S. Ployon, C. Belloir, A. Bonnotte [et al.] // *Arch. Oral Biol.* – 2016. – Vol. 61. – P. 149–155.

167. Polz-Dacewicz, M. Salivary and serum IL-10, TNF- α , TGF- β , VEGF levels in oropharyngeal squamous cell carcinoma and correlation with HPV and EBV infections. / M. Polz-Dacewicz, M. Strycharz-Dudziak, J. Dworzański [et al.]. // *Infect Agent Cancer*. – 2016. – Vol. 20, №11. – P. 45.

168. Popović, Ž. Analysis of biochemical markers in the saliva and correlation with clinical parameters in patients with aggressive periodontitis, before and after the therapy. / Ž. Popović, B. Dožić, M. Popović [et al.]. // *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. – 2021. – Vol. 149, №3–4. – P. 142–148.

169. Pradeep, A.R. Levels of pentraxin-3 in gingival crevicular fluid and plasma in periodontal health and disease. /A.R. Pradeep [et al.]. // *J Periodontol*. – 2011. – Vol. 82, №5. – P. 734–41.

170. Pussinen, P.J. Periodontal pathogen carriage, rather than periodontitis, determines the serum antibody levels. / P.J. Pussinen, E. Könönen, S. Paju [et al.]. // *J. Clin. Periodontol*. – 2011. – Vol. 38. – P. 405–411.

171. Rai, B. Salivary levels vitamin E and C in different histological grading of oral cancer. / B. Rai [et al.]. // *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr*. – 2008. – Vol. 8, №1. – P. 123–125.

172. Rai, B. Salivary lipid peroxidation product malonaldehyde in various dental diseases. / B. Rai, S. Kharb, R. Jain, S.C. Anand. // *World Med J*. – 2006. – №1. – P. 100–101.

173. Rangbulla, V. Salivary IgA, Interleukin-1 β and MMP-8 as Salivary Biomarkers in Chronic Periodontitis Patients. / V. Rangbulla [et al.]. // *Chin J Dent Res*. – 2017. – Vol. 20, №1. – P. 43–51

174. Rathnayake, N. Salivary biomarkers of oral health: a cross-sectional study. / N. Rathnayake, S. Akerman, B. Klinge [et al.]. // *J Clin Periodontol*. – 2013. – Vol. 40, № 2. – P. 140-7

175. Regueira-Iglesias, A. *In-Silico* Detection of Oral Prokaryotic Species With Highly Similar 16S rRNA Sequence Segments Using Different Primer Pairs. / A. Regueira-Iglesias, L. Vázquez-González, C. Balsa-Castro [et al.]. // *Front Cell Infect Microbio*. – 2022. – №11. – P. 770668.

176. Roblegg, E. Saliva: An all-rounder of our body. / E. Roblegg, A. Coughran, D. Sirjani. // *Eur J Pharm Biopharm.* – 2019. – Vol. 142. – P. 133–141.
177. Rôças, I.N. Frequency and levels of candidate endodontic pathogens in acute apical abscesses as compared to asymptomatic apical periodontitis. / I.N. Rôças, J.F. Jr. Siqueira. // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. 0190469.
178. Sakiyama, Y. Detection of oxidized low-density lipoproteins in gingival crevicular fluid from dental patients / Y. Sakiyama, R. Kato, S. Inoue [et al.]. // *J Periodontal Res.* – 2010. – Vol. 45. – P. 216–22.
179. Sánchez, G.A. Salivary IL-1 β and PGE2 as biomarkers of periodontal status, before and after periodontal treatment. / G.A. Sánchez, V.A. Miozza, A. Delgado [et al.]. // *Journal of Clinical Periodontology.* – 2013. – Vol. 40, №12. – P. 1112–1117.
180. Sánchez-Hernández P.E. IL-12 and IL-18 levels in serum and gingival tissue in aggressive and chronic periodontitis. / P.E. Sánchez-Hernández [et al.]. // *Oral Dis.* – 2011. – Vol. 17, №5. – P. 522–9
181. Sandholm, L. Proteases and their inhibitors in chronic inflammatory periodontal disease. / L. Sandholm. // *Journal of Clinical Periodontology.* – 1986. – №13. – P. 19–26
182. Sanz, M. EFP Workshop Participants and Methodological Consultants. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. / M. Sanz [et al.]. // *J Clin Periodontol.* 2020. – Vol. 47. – P. 4–60.
183. Sari, A. Association between periodontal diseases and COVID-19 infection: a case-control study with a longitudinal arm. / A. Sari, N.K. Dikmen, L. Nibali. // *Odontology.* – 2023. – №3. – P. 1–9
184. Sawhney, A. Role of smoking and its impact on periodontium. / A. Sawhney, M. Ralli, S. Dhar [et al.]. // *Journal of the International Clinical Dental Research Organization.* – 2021. – Vol. 13, №1. – P. 3–9.
185. Schafer, C.A. Saliva diagnostics: utilizing oral fluids to determine health status. / C.A. Schafer, J.J. Schafer, M. Yakob [et al.]. // *Monogr Oral Sci.* – 2014. – Vol. 24. – P. 88–98.

186. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. Prevention and Treatment of Periodontal Diseases in Primary Care Dental Clinical Guidelines. June 2014.
187. Seethalakshmi, C. Correlation of Salivary pH, Incidence of Dental Caries and Periodontal Status in Diabetes Mellitus Patients: A Cross-sectional Study. / C. Seethalakshmi, R.C. Reddy, N. Asifa, S.S. Prabhu. // J Clin Diagn Res. 2016. – Vol. 10, №3. – P. ZC12–ZC14.
188. Shah, S. Salivaomics: The current scenario. / S. Shah. // J Oral Maxillofac Pathol. – 2018. – Vol. 22, №3. – P. 375–381.
189. Shankar, A.A. Salivary biomarkers. An update. / A.A. Shankar, R.C. Dandekar. // Dent Update. – 2012. – Vol. 39, №8. – P. 566–8.
190. Sheth, T.S. Analysis of aspartate aminotransferase in gingival crevicular fluid: A study with initial therapy. / T.S. Sheth, S.J. Verma. // Journal of Indian Society of Periodontology. – 2011. – Vol. 15, №3. – P. 235.
191. Shetty, S.R. Salivary alkaline phosphatase and oral health: A review. / S.R. Shetty, S.A. Al-Bayati, M.S. Hamed, H.A. Abdemagyd. // Italian Journal of Dental Medicine. – 2017. – №2. – P. 55–8.
192. Shojaee, M. C-reactive protein levels in patients with periodontal disease and normal subjects. / M. Shojaee [et al.]. // International journal of molecular and cellular medicine. – 2013. – Vol. 2, №3. – P. 151–155.
193. Silvestre, F.J. COVID-19 and Periodontitis: A Dangerous Association? / F.J. Silvestre, C.F. Márquez-Arrico. // Frontiers in pharmacology. – 2022. – Vol.12. – 789681.
194. Singh, N. Effect of scaling & root planing on the activity of ALP in GCF & serum of patients with gingivitis, chronic and aggressive periodontitis: A comparative study. / N. Singh, S. Chandel, H. Singh [et al.]. // J Oral Biol Craniofac Res. – 2017. – Vol. 7, №2. – P. 123–126.
195. Song, J. Relationship between periodontitis and COVID-19: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study. / J. Song, Y. Wu, X. Yin, J. Zhang. // Health Sci Rep. – 2023. – Vol. 6, №8. – P. e1413.

196. Steckl, A.J. Stress Biomarkers in Biological Fluids and Their Point-of-Use Detection. / A.J. Steckl, P. Ray. // *ACS Sens.* – 2018. – Vol. 3, №10. – P. 2025–2044.
197. Streckfus, C.F. Proteomic analysis of saliva for cancer diagnosis. / C.F. Streckfus, W.P. Dubinsky. // *Expert Rev Proteomics.* – 2007. – Vol. 4, №3. – P. 329–332.
198. Subramanian, S.C. Effectiveness of nurse-led intervention on self-management, self-efficacy and blood glucose level among patients with type 2 diabetes mellitus. / S.C. Subramanian, A. Porkodi, P. Akila. // *Journal of Complementary and Integrative Medicine.* – 2020. – Vol. 17, №3. – P. 20190064.
199. Suthanthiran, T. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG after placement of collagen membrane with simvastatin in the treatment of intrabony defects in chronic periodontitis. / T. Suthanthiran, S. Annamalai, S. Chellapandi [et al.]. // *J Pharm Bioallied Sci.* – 2019. – Vol. 11. – P. S301–S304.
200. Suzuki, D. Correlations between the properties of saliva and metabolic syndrome: A prospective observational study. / D. Suzuki, S.I. Yamada, A. Sakurai, [et al.]. // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99, №51. – P. e23688.
201. Suzuki, K. Oxidized low-density lipoprotein increases interleukin-8 production in human gingival epithelial cell line Ca9-22. / K. Suzuki, Y. Sakiyama, M. Usui [et al.]. // *J Periodontal Res.* – 2010. – Vol. 45. – P. 488–495.
202. Taba, M. Jr. Diagnostic Biomarkers for Oral and Periodontal Diseases / M. Taba Jr. [et al.]. // *Dent. Clin. North Am.* – 2005. – Vol. 49, №3. – P. 551–571.
203. Takahama, A. Jr. Association between bacteria occurring in the apical canal system and expression of bone-resorbing mediators and matrix metalloproteinases in apical periodontitis. / Jr. A. Takahama [et al.]. // *Int. Endod J.* – 2018. – Vol. 51, №7. – P. 738–746.
204. Tamaki, N. Periodontal treatment decreases plasma oxidized LDL level and oxidative stress. / N. Tamaki, T. Tomofuji, D. Ekuni [et al.]. // *Clin Oral Investig.* – 2011. – Vol. 15. – P. 953–8

205. Tavares, L.T.R. Blood and Salivary Inflammatory Biomarkers Profile in Patients with Chronic Kidney Disease and Periodontal Disease: A Systematic Review. / L.T.R. Tavares, M. Saavedra-Silva, J.F. López-Marcos [et al.]. // Diseases. – 2022. – Vol. 10, №1. – P. 12.
206. Taylor, J.J. Protein biomarkers of periodontitis in saliva. / J.J. Taylor. // ISRN Inflamm. – 2014. – 593151.
207. Teodourescu, A.C. Assessment of salivary levels of RANKL and OPG in aggressive versus chronic periodontitis. / A.C. Teodourescu, I. Martu, S. Teslaru [et al.]. // J Immunol Res. – 2019. – 6195258.
208. Teng, Y.T. Gingival crevicular fluid gelatinase and its relationship to periodontal disease in human subjects. / Y.T. Teng, Sodek J., C.A. McCulloch. // J Periodontal Res. – 1992. – №27. – P. 544–552.
209. Teubl, B. The oral cavity as a biological barrier system: design of an advanced buccal permeability in vitro model. / B. Teubl, M. Absenger, E. Fröhlich [et al.]. // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2013. – Vol. 84. – P. 386–393.
210. Thieme, D. Significant increase of salivary testosterone levels after single therapeutic transdermal administration of testosterone: suitability as a potential screening parameter in doping control. / D. Thieme [et al.]. // Drug Test Anal. – 2013. – №5. – P. 819–825.
211. Thomson, W.M. The natural history of periodontal attachment loss during the third and fourth decades of life. / W.M. Thomson // J. Clin. Periodontol. – 2013. – Vol. 40. – P.672–680.
212. Thorbert-Mros, S. Age of onset of disease in subjects with severe periodontitis: A 9- to 34-year retrospective study. / S. Thorbert-Mros, B. Cassel, T. Berglundh. // J Clin Periodontol. – 2017. – Vol. 44, №8. – P. 778–783.
213. Todorovic, T. Salivary enzymes and periodontal disease. / T. Todorovic, I. Dozic, M. Vicente-Barrero [et al.]. // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. – 2006. – Vol. 11, №2. – P. E115–119.

214. Tonetti, M.S. Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases. / M.S. Tonetti, I.L.C. Chapple, S. Jepsen [et al.]. // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2015. – Vol. 42. – P. S1–S4.

215. Totan, A. Salivary aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and alkaline phosphatase: possible markers in periodontal diseases? / Totan A., Greabu M., Totan C., Spinu T. // *Clin Chem Lab Med*. – 2006. – Vol. 44, №5. – P. 612–5.

216. Tsuchida, S. Current Status of Proteomic Technologies for Discovering and Identifying Gingival Crevicular Fluid Biomarkers for Periodontal Diseases / S. Tsuchida [et al.]. // *Int J Mol Sci*. – 2018. – Vol. 20, №1. – P. 86.

217. Villarroel-Dorrego, M. Hallazgos bucales en pacientes COVID-19 [Oral Findings in Patients With COVID-19]. / M. Villarroel-Dorrego, L. Chacón, R. Rosas [et al.]. // *Actas Dermosifiliogr*. – 2022. – Vol. 113, №2. – P. 183–186

218. Wang, K. Human salivary proteins and their peptidomimetics: Values of function, early diagnosis, and therapeutic potential in combating dental caries. / K. Wang, X. Zhou, W. Li, L. Zhang. // *Arch Oral Biol*. – 2019. – Vol. 99. – P. 31–42.

219. Wang, Q. Emerging salivary biomarkers by mass spectrometry. / Q. Wang. // *Clinica Chimica Acta*. – 2015. – Vol. 438. – P. 214–221.

220. Wang, X. An increased pretreatment C-reactive protein-to albumin ratio predicts severe novel corona virus infected pneumonia. / X. Wang, Y. Xu, H. Huang [et al.]. // *Research Square*. – 2020. – №5. – P. 12.

221. Wei, L. Strontium ion attenuates lipopolysaccharide-stimulated proinflammatory cytokine expression and lipopolysaccharide-inhibited early osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells. / L. Wei, Y. Jiang, W. Lingfei, J. Yuxi, Z. Wenjuan [et al.]. // *Journal of Periodontal Research*. – 2018. – Vol. 53(6). – P. 999–1008.

222. Williamson, S. Comparison of Biomarkers in Blood and Saliva in Healthy Adults. / Sarah Williamson, Cindy Munro, Rita Pickler [et al.]. // *Nursing research and practice*. – 2012. – 246178.

223. WMA General Assembly. Declaration of Helsinki – ethical principles for medical research involving human subjects. / 64th WMA General Assembly// Fortaleza. – Brazil. – October 2013.

224. Wohlfeil, M. Increased systemic elastase and C-reactive protein in aggressive periodontitis (CLOI-D-00160R2). / M. Wohlfeil [et al.]. // Clin Oral Investig. – 2012. – Vol. 16, №4. – P.1199–1207

225. Wong, D.T. Salivary diagnostics powered by nanotechnologies, proteomics and genomics. / D.T. Wong [et al.]. // J Am Dent Assoc. – 2006. – Vol. 137, №3. – P. 313–321.

226. Wu, D. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. / D. Wu, X.O. Yang. // J Microbiol Immunol Infect. – 2020. – Vol. 53, №3. – P. 368–370

227. Wu, J.Y. Potential biomarkers in saliva for oral squamous cell carcinoma. / J.Y. Wu, C. Yi, H.R. Chung [et al.]. // Oral Oncol. – 2010. – Vol. 46, №4. – P. 226–231.

228. Yewale, M. The role of bone-specific biomarkers in chronic periodontitis diagnosis and treatment outcomes – a systematic review. / M. Yewale, R. Agnihotri. // Evid Based Dent. – 2022. – Vol. 23, №2. – P. 47.

229. Yoshizawa, J.M. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities / J.M. Yoshizawa, C.A. Schafer, J.J Schafer. [et al.] // Clin Microbiol Rev. – 2013. – Vol. 26, №4. – P. 781–791.

230. Yuanita, T. Expression of Osteoprotegrin and Osteoclast Level in Chronic Apical Periodontitis Induced with East Java Propolis Extract. / T. Yuanita, N. Zubaidah, S. Kunarti. // Iranian Endodont. J. – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. 42–46.

231. Zhang, Y. Evaluation of salivary biomarkers for the diagnosis of periodontitis. / Y. Zhang, N. Kang, F. Xue. [et al.] // BMC Oral Health. – 2021 – Vol. 21. – P. 266

232. Zheng, X. Exosome analysis: a promising biomarker system with special attention to saliva / X. Zheng, F. Chen, J. Zhang [et al.] // J. Membr. Biol. – 2014. – Vol. 247. – P.1129–1136.

233. Zian Z. Salivary Biomarkers in Systemic Sclerosis Disease / Z. Zian, J. Bakkach, A. Barakat [et al.] // Biomed Res Int. – 2018. – №12. – 3921247.
234. Zimmermann, B.G. Genomic targets in saliva/ Zimmermann B.G., Park N.J., Wong D.T. // Ann N Y Acad Sci. – 2007. – Vol. 1098, №1. – P.184–191.