

На правах рукописи



Паскова Елена Владимировна

**Состояние гуморальных факторов иммунитета  
при посттравматическом остеомиелите челюсти**

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Владивосток – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Маркелова Елена Владимировна

Официальные оппоненты:

Назаров Петр Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», отдел иммунологии, ведущий научный сотрудник.

Саркисян Нарине Гришаевна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапевтической стоматологии и протезирования стоматологических заболеваний, доцент.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «02» марта 2020 года в 10:00 часов на заседании объединенного совета по защите диссертаций Д. 999.195.03 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет», Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г. П. Сомова».

Защита диссертации состоится по адресу: 690002, г. Владивосток, проспект Острякова, д. 2. Ознакомиться с диссертацией можно в Библиотечном информационном центре Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации и на сайте: [www.tgmu.ru](http://www.tgmu.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ года

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Зайцева Елена Александровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования, степень ее разработанности

В настоящее время в общей структуре заболеваемости челюстно-лицевой области (ЧЛО) травмы занимают одно из первых мест и составляют до 80% (Артемова А.В. с соавт., 2013, Кирпичников М.В. с соавт., 2017, Gerbino G. et al., 2018). Перелом нижней челюсти в области угла и ее ветви является одной из самых типичных травм, которую получают преимущественно мужчины трудоспособного возраста (Винник Ю.С. с соавт., 2014, Атаев А.Р. с соавт., 2018, Srinivasan V. et al., 2019).

Посттравматический остеомиелит является наиболее частым осложнением переломов челюсти, удельный вес которого составляет до 30% (Петухов В.И. с соавт., 2012, Кирпичников М.В. с соавт., 2017, Hsieh T.Y., et al., 2019). Актуальность проблемы обусловлена тем, что в последние годы наметилась тенденция к росту случаев развития остеомиелита челюсти, хронизации процесса, что приводит к тяжелым эстетическим, функциональным нарушениям и длительной нетрудоспособности пациентов (Лунев М.А. с соавт., 2013, Сивухина О.В. с соавт., 2018).

Развитие деструктивного процесса в костной ткани и его распространенность тесно связаны с состоянием врожденного и адаптивного иммунитета (Долгушин И.И., 2009, Латышина Л.С. с соавт., 2017, Симбирцев А.С., 2018). Воспаление характеризуется нарушением микроциркуляции, венозного и лимфатического оттока (Кулигин Д.А., 2017), что способствует снижению регенерации кости, удлинению сроков консолидации отломков и создает благоприятные условия для развития остеомиелита (Чолахян Р.В., 2013). Развивающаяся при этом хроническая гипоксия служит дополнительным фактором системной воспалительной реакции и иммунной супрессии, способствуя, таким образом, вторичному инфицированию (Баранник Н.Г. с соавт., 2015, Ключин Н.М. с соавт., 2017).

В настоящее время иммунологические аспекты посттравматических осложнений челюстно-лицевой области остаются малоизучены, нет однозначных и систематизированных исследований иммунных механизмов в патогенезе посттравматического остеомиелита челюсти. Механизмы резорбции костной ткани и характер их изменений при развитии остеомиелита челюсти остаются не до конца выясненными. Не установлено зависит ли прогностическая значимость маркеров воспаления от срока определения их в сыворотке крови и смешанной слюне, а также какие предикторы обладают максимальной диагностической ценностью у данной группы пациентов. Не найдено данных об изучении системы протеолиз-антипротеолиз у пациентов с посттравматическим остеомиелитом челюсти.

### **Цель исследования:**

На основе мониторинга гуморальных факторов иммунитета выявить наиболее значимые иммунологические маркеры ранней диагностики посттравматического остеомиелита челюсти.

### **Задачи исследования:**

1. Провести комплексный анализ системы цитокинов (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-17, IL-4, IL-10, TGF $\beta$ 1) в смешанной слюне и сыворотке крови у больных с неосложненными

переломами нижней челюсти и посттравматическим остеомиелитом, а также у людей контрольной группы.

2. Исследовать *in vitro* спонтанную, индуцированную ЛПС и праймированную цитокинами (IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2) продукцию IFN $\gamma$ , IL-4 и IL-13 мононуклеарами пациентов с посттравматическим остеомиелитом нижней челюсти и в контрольной группе.

3. Изучить уровень MMP-1, MMP-2, MMP-8, MMP-9, их тканевого ингибитора TIMP-1 и комплекса MMP-9/TIMP-1 в смешанной слюне и сыворотке крови пациентов с посттравматическим остеомиелитом и у людей контрольной группы.

4. Оценить содержание sIg A в смешанной слюне при посттравматическом остеомиелите и у пациентов с травмой нижней челюсти в сравнении с контрольной группой.

5. Разработать математическую модель вероятного развития посттравматического остеомиелита нижней челюсти.

#### **Научная новизна:**

Впервые проведен комплексный анализ цитокинового профиля и системы матричных металлопротеиназ у пациентов с переломами нижней челюсти и с посттравматическим остеомиелитом, что дало возможность определить особенности реагирования факторов иммунитета на травму, а также выявить их роль в развитии остеомиелита челюсти.

Доказана возможность использования уровня TNF $\alpha$  и IL-17 в сыворотке крови в качестве ранних предикторов развития посттравматического остеомиелита нижней челюсти. Дополнительными критериями диагностики посттравматического остеомиелита явились показатели IL-17 и IL-4 в смешанной слюне, определенные на десятые сутки после травмы. Расширены представления о патогенетической роли нарушений локального и системного иммунитета в развитии острого и хронического остеомиелита.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы:**

Установлена динамика реагирования гуморальных факторов иммунитета у пациентов с переломами нижней челюсти, что позволило расширить представления об иммунопатогенезе заболевания, а на их основе и в сопоставлении с группой пациентов с посттравматическим остеомиелитом, определены наиболее значимые иммунологические маркеры ранней диагностики посттравматического остеомиелита.

Идентифицирован комплекс иммунологических показателей для прогноза неблагоприятного течения болезни, что может служить теоретической основой обоснования дальнейших исследований о включении в комплекс терапии иммуномодулирующих препаратов для профилактики посттравматического остеомиелита челюсти.

Основные результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры нормальной и патологической физиологии, хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (г. Владивосток),

в работу стоматологической службы государственного автономного учреждения здравоохранения «Краевая стоматологическая поликлиника» (г. Владивосток), отделения челюстно-лицевой хирургии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница №2» (г. Владивосток).

### **Методология и методы исследования**

Данная работа является самостоятельным фрагментом плановой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (№ гос. регистрации 114121850032).

Исследование соответствует основным методологическим принципам (комплексность, целостность, объективность и достоверность). Предметом исследования явились иммунные механизмы посттравматического остеомиелита нижней челюсти. Концепция и дизайн исследования основаны на принципах доказательной медицины и выполнены в соответствии с современными представлениями о роли гуморальных факторов иммунитета в развитии посттравматического остеомиелита нижней челюсти. В работе были использованы общеклинические, биохимические, рентгенологические, иммунологические и статистические методы. В исследование было включено 225 пациентов обоего пола в возрасте от 25 до 60 лет и 50 практически здоровых добровольцев.

В соответствии с целью и поставленными задачами, исследование состояло из 2 этапов. В первый этап вошел анализ особенностей цитокинового статуса, действие рекомбинантных цитокинов на продукцию  $IFN\gamma$ , IL-4, IL-13 «in vitro» клетками крови, секреторного иммуноглобулина А и белков острой фазы, влияющих на состояние межклеточного матрикса у пациентов с переломами нижней челюсти и посттравматическим остеомиелитом. Второй этап включал оценку ранних маркеров диагностики посттравматического остеомиелита нижней челюсти.

Исследование носило комплексный характер и проводилось в условиях стационара по стандартной программе, в которую входили клиническое, инструментальное и иммунологическое обследование с целью изучения гуморальных факторов иммунитета, являющихся потенциальными иммунологическими предикторами посттравматического остеомиелита у пациентов с переломами нижней челюсти. Клиническое исследование одобрено локальным Междисциплинарным комитетом по этике ГБОУ ВПО ТГМУ Минздрава России № 4 от 15 декабря 2014 г.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Развитие посттравматического остеомиелита челюсти характеризуется системным воспалительным ответом с увеличением  $TNF\alpha$ ,  $IFN\gamma$ , IL-17, IL-10 и локальной гиперпродукцией  $TNF\alpha$ , IL-17, IL-4, IL-10 и  $TGF\beta 1$ . Дисбаланс уровней матриксных металлопротеиназ (MMP-1, MMP-8, MMP-9) и их тканевого ингибитора (TIMP-1) сопряжен с нарушениями цитокинового профиля.

2. Разработанная на основе определения  $TNF\alpha$  и IL-17 в сыворотке крови пациентов математическая модель, построенная с помощью нейронных сетей, позволяет осуществлять раннюю верификацию посттравматического остеомиелита нижней челюсти.

3. При остеомиелите нижней челюсти зарегистрировано истощение способности лейкоцитов продуцировать IFN $\gamma$  и IL-4 при активации выработки IL-13. Логистическое моделирование позволяет теоретически обосновать применение рекомбинантного IL-1 $\beta$  у пациентов с переломами челюсти с целью профилактики посттравматического остеомиелита.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности результатов обусловлена строгим соответствием дизайна исследования требованием доказательной медицины. Работа проводилась на достаточном объеме наблюдений и характеризовалась репрезентативностью комплексного обследования пациентов с использованием современных лабораторных методов исследования и обработки полученных данных поставленным задачам. Использовались методы статистического анализа пакетов «MedCalc», «SPSS® v.20» и «nnet R-studio».

Статистическая обработка данных проводилась с помощью стандартных методов описательной статистики, логистического моделирования и расчета отношения шансов. Нормальность распределения данных была оценена с помощью расчета критерия Шапиро-Уилка. При неправильном распределении использовались непараметрические тесты. Количественные данные представлены в виде медианы (Me), 25 % и 75 % квартилей (Q25; Q75). Статистическая достоверность различий между сравниваемыми группами определяли с помощью критерия Манна-Уитни-Вилкоксона, Стьюдента, Тьюки. Уровень статистической значимости, при котором отклонялись нулевые гипотезы, составлял менее 0,05. Для определения формы и направления связи между признаками, измерения ее степени и оценки статистической значимости различий полученных результатов использовали методы корреляционного анализа с расчетом коэффициента Спирмена.

Для прогнозирования посттравматического остеомиелита нижней челюсти использовались бинарные классификаторы, построенные с помощью простой однослойной нейронной сети пакета nnet R-studio. Для оценки качества моделей применяли площадь под ROC-кривой (AUC). Выбор лучшей модели выполнялся с помощью информационного критерия Акаике (AIC) и относительной точности классификации (ОТК), которую определяли, как отношение количества корректно установленных модельных диагнозов к общему количеству больных. Ассоциативная связь показателей с признаками оценивалась с помощью отношения шансов и их 95% доверительных интервалов.

Сформулированные задачи соответствуют цели исследования. Результаты исследования, положения, выводы и практические рекомендации аргументированы фактическим материалом и логически вытекают из анализа полученных данных.

Основные положения работы были представлены на XII региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы аллергологии и иммунологии, клинической лабораторной диагностики» (Владивосток, 2014); XV, XVI, XVII, XVIII и XIX Тихоокеанских научно-практических конференциях студентов и молодых ученых с международным участием (Владивосток, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018); VI международной научно-практической конференции «Теоретические и прикладные аспекты современной науки» (Белгород, 2015); всероссийской научно-практической

конференции с международным участием «Актуальные вопросы экологии человека» (Уфа, 2015); XV Всероссийском форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2015); VII Дальневосточном творческом фестивале студентов и молодежи медицинских вузов с международным участием «Город у моря», в рамках работы научного дискуссионного клуба по теме «Гуморальные факторы врожденного иммунитета: диагностический и прогностический потенциал. Перспективы таргетной терапии» (Владивосток, 2016); второй научно-практической школе-конференции «Аллергология и клиническая иммунология (иммунодиагностика, иммунопрофилактика и иммунотерапия)» (Симферополь, 2016); Российской научно-практической конференции молодых ученых «Фундаментальные и прикладные аспекты биотехнологии и иммунофармакологии» (Санкт-Петербург, 2017); заседании Приморского отделения Российского научного общества иммунологов (Владивосток, 2017); XV региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы иммуноопосредованных и аллергических заболеваний» (Владивосток, 2017); XIII Всероссийской конференции с международным участием «Иммунологические чтения в г. Челябинске» (Челябинск, 2018); XV Междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии (Москва, 2019); X Дальневосточном творческом фестивале молодежи и студентов медицинских вузов с международным участием, в рамках круглого стола «Наука и медицина: фундаментальный вклад клинической иммунологии» (Владивосток, 2019).

#### **Личное участие автора**

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования и составляет более 70% клинико-лабораторных исследований, проведение научно-информационного поиска и обобщение данных литературы по профилю исследования, клиническое сопровождение на всех этапах исследования, получение и интерпретация первичных данных, формулировка положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций. Написание и оформление текста диссертации проведено лично соискателем. Планирование научной работы, теоретическое обоснование проблемы, включая формулировку рабочей гипотезы, разработку общей концепции и дизайна диссертационного исследования, подготовка публикаций по теме диссертации осуществлялись автором совместно с научным руководителем д.м.н., профессором Е.В. Маркеловой. Статистическая обработка данных диссертационной работы была проведена при консультации с д.т.н., доцентом, директором Института информационных технологий ФГБОУ ВО «Владивостокский государственный университет экономики и сервиса» К.И. Шахгельдян.

#### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 22 печатных работы, в том числе 8 в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденных ВАК. 2 статьи в журналах, индексируемых в базе данных Scopus и Web of Science, тезисы

докладов – 12. Получен патент на изобретение «Способ ранней верификации посттравматического остеомиелита у пациентов с переломами нижней челюсти», заявка 2019134343, приоритет изобретения 25.10.2019 г.

### **Объем и структура диссертации**

Материал диссертации изложен на 138 страницах текста, включает 47 таблиц и 3 рисунка. Структура работы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 2 главы, содержащие результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы, содержащий 210 источников (из них российских – 134 источника и 76 – зарубежных авторов).

### **Материалы и методы**

Для выполнения поставленных задач было проведено динамическое наблюдение и обследование 225 пациентов с переломами нижней челюсти и посттравматическим остеомиелитом обоего пола в возрасте от 25 до 60 лет и 50 сопоставимых по полу и возрасту практически здоровых добровольцев. Клинические и лабораторные данные пациентов получены на клинической базе ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (ректор д.м.н., проф. Шуматов В. Б.) - ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» г. Владивостока (глав. врач, д.м.н., проф. Бениова С.Н.) за период с 2014 по 2017 годы. Иммунологические исследования выполнялись в научно-исследовательской лаборатории кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (зав. кафедрой д.м.н., проф. Маркелова Е. В.) и Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (зав. лабораторией д.б.н. Плехова Н. Г.)

Пациенты ретроспективно были разделены на 3 исследуемые группы.

В I группу были включены 130 пациентов с односторонними и двусторонними переломами нижней челюсти, в основном, в области угла (66%, S02.66) и тела (34%, S02.61), поступивших на стационарное лечение в течение 24 часов с момента травмы.

II группу составили 50 пациентов с диагнозом острый посттравматический остеомиелит нижней челюсти (K10.21), поступивших в отделение челюстно-лицевой хирургии на 9-12 сутки после травмы ( $10 \pm 0,1$  дней). Клиническими критериями острого остеомиелита явились нарастание признаков интоксикации (84%), интенсивные боли в области одного зуба, ряда зубов или участка нижней челюсти (100%), реактивный отек мягких тканей окологлазничной области (100%), наличие жевательной контрактуры (57%), нарушение поверхностной чувствительности красной каймы нижней губы, слизистой оболочки преддверия рта, кожи подбородка соответствующей стороны (75%). Пациенты были экстренно госпитализированы с целью купирования гнойного очага и, в среднем, стационарное лечение продолжалось  $15 \pm 0,5$  дней.

В III группу включены 45 пациентов с диагнозом хронический посттравматический остеомиелит нижней челюсти (K10.25), поступивших в стационар на 7-9 неделе ( $52 \pm 2$  дня) с момента травмы. Показаниями для плановой госпитализации пациентов явились наличие сформировавшихся секвестров и длительно функционирующих свищей. Фистулосеквестрнекротомия была проведена всем пациентам, поступившим в стационар.

Группу контроля составили 50 практически здоровых человек. На момент исследования участники данной группы не имели воспалительных заболеваний в полости рта и травм челюстно-лицевой области.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ**

#### **Анализ показателей про- и противовоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-17, IL-4, IL-10, TGF $\beta$ 1) в смешанной слюне у пациентов с переломами нижней челюсти и посттравматическим остеомиелитом**

У пациентов с переломами нижней челюсти установлено локальное увеличение TNF $\alpha$ , IL-17, IL-4, IL-10, TGF $\beta$ 1 по сравнению с референсными величинами ( $p < 0,01$ ). К десятым суткам после травмы сохранялись высокие показатели IL-17, IL-10 ( $p < 0,001$ ), тогда как TNF $\alpha$ , IL-4, TGF $\beta$ 1 достигли контрольных значений (Таблица 1).

При остром остеомиелите челюсти выявлены высокие уровни TNF $\alpha$ , IL-17, IL-4, IL-10, TGF $\beta$ 1 в смешанной слюне, при этом TNF $\alpha$ , IL-10 превышали данные пациентов с переломами нижней челюсти ( $p < 0,001$ ). В динамике у пациентов с острым посттравматическим остеомиелитом оставалось высокое содержание TNF $\alpha$ , IL-4 и IL-10. При этом IL-17 стал в 2,5 раза выше результатов группы с травмой челюсти, а IL-4 – в 13 раз. Определена сильная прямая связь уровня TNF $\alpha$  с IL-17 в смешанной слюне ( $r = 0,697$ ,  $p = 0,01$ ). В группе с хроническим остеомиелитом определены изменения уровня цитокинов подобно показателям при острой стадии, однако уровень TNF $\alpha$  был в 19 раз ниже острого остеомиелита ( $p < 0,001$ ), TGF $\beta$ 1 – в 2 раза ( $p < 0,01$ ). В динамике сохранялись высокие показатели IL-17, IL-4 по сравнению с референсными величинами, но были в 2,5 раза и 4,5 раза ниже значений группы с острым остеомиелитом.

Анализ регуляторного коэффициента TNF $\alpha$ :IL-10 в смешанной слюне выявил, что у пациентов с переломами нижней челюсти исходно TNF $\alpha$ :IL-10 был в 2 раза выше референсных значений. Тогда как в группе с острым остеомиелитом его значения соответствовали контрольным величинам, что свидетельствует об одновременной активации в дебюте острого остеомиелита про- и противовоспалительных механизмов. Снижение коэффициента TNF $\alpha$ :IL-10 определено у пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом, он был ниже группы контроля и острой стадии в 14 и в 17 раз соответственно. В динамике величина TNF $\alpha$ :IL-10 у пациентов с травмой челюсти стала ниже контроля. При этом в группе с острым и хроническим остеомиелитом его значения увеличились в сравнении с исходными данными и стали в 1,5 раза выше референсных. Это свидетельствует в целом о раннем включении противовоспалительных механизмов на локальном уровне при остеомиелите челюсти.

#### **Анализ показателей про- и противовоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-17, IL-4, IL-10, TGF $\beta$ 1) в сыворотке крови у пациентов с переломами нижней челюсти и посттравматическим остеомиелитом**

Сывороточные уровни TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-17, IL-4, IL-10 в группе с переломами нижней челюсти были существенно выше контрольных значений ( $p < 0,01$ ). В динамике у пациентов с травмой сохранялось высокое содержание IFN $\gamma$ , IL-17, IL-4 в сыворотке крови, тогда как значения TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-10 достигли референсных величин (Таблица 2).

У пациентов с острым посттравматическим остеомиелитом нижней челюсти определены высокие сывороточные уровни TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-17, IL-10, которые в 2 раза превышали данные группы с переломами челюсти ( $p < 0,001$ ). Уровень IL-4 соответствовал контрольным значениям. В динамике у пациентов с острым остеомиелитом сохранялось высокое содержание TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-17, IL-4 ( $p < 0,001$ ), при этом уровень TNF $\alpha$  стал в 8 раз выше, чем при травме челюсти, а IFN $\gamma$  – в 1,5 раза.

Выявлена прямая корреляционная связь между TNF $\alpha$  и IL-17 в сыворотке крови ( $r = 0,642$ ,  $p = 0,01$ ). В группе с хроническим остеомиелитом зарегистрировано увеличение содержания провоспалительных цитокинов и дефицит IL-10, причем сывороточные уровни TNF $\alpha$ , IL-17 были в 1,5 раза ниже, чем при острой стадии ( $p < 0,01$ ), а IL-10 – в 5 раз ( $p < 0,001$ ). В динамике выявлено сохранение высоких сывороточных уровней TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-17 и низкой концентрации IL-10. Содержание TGF $\beta$ 1 увеличилось в 2 раза по сравнению с исходными данными и достигло референсных значений. IL-4 в течение всего наблюдения не выходил за границы контрольных величин (Таблица 2).

Исследование регуляторного коэффициента TNF $\alpha$ :IL-10 в сыворотке крови у пациентов с переломами нижней челюсти показало его увеличение в 8,5 раз выше контрольных величин. У пациентов с острым остеомиелитом он так же был высоким и не отличался от I группы. Максимальные значения TNF $\alpha$ :IL-10 выявлены в группе с хроническим остеомиелитом, они в 4 раза превышали показатели группы с острым остеомиелитом. На десятые сутки после травмы его значения в группе с переломами нижней челюсти снизились по сравнению с исходными данными, но продолжали сохраняться выше контроля. Тогда как индекс TNF $\alpha$ :IL-10 у пациентов с острым остеомиелитом нижней челюсти увеличился в 3 раза по сравнению с исходными данными. У пациентов с хроническим остеомиелитом коэффициент TNF $\alpha$ :IL-10 в 1,7 раз стал ниже исходных данных и был в 1,5 раза ниже, чем в группе с острым остеомиелитом.

Изучение большого спектра цитокинов было связано со сложностью и каскадностью иммунновоспалительных реакций, и было важно определить особенности цитокиновой регуляции и иммунного ответа по функциональным признакам.

После проведения комплексного изучения концентрации цитокинов в сыворотке крови и смешанной слюне в исследуемых группах нами были построены логистические модели бинарного классификатора с помощью простой однослойной нейронной сети с целью возможной верификации посттравматического остеомиелита нижней челюсти. Этот анализ позволил сузить спектр медиаторов-предикторов посттравматического остеомиелита у пациентов с переломами нижней челюсти.

Моделирование показало высокую прогностическую значимость TNF $\alpha$  и IL-17 в сыворотке крови, что подтверждалось показателями относительной точности классификации (ОТК), информационным критерием Акаике (AIC) и площадью под ROC-кривой (AUC), которые в различных моделях варьировались от 87 до 100%.

Построены прогностические модели на основе показателей TNF $\alpha$  и IL-17, выявленные в сыворотке крови в первые 24 часа после травмы:

$$P = 1 / (1 + 2,71^{-0,38 \times \text{TNF}\alpha + 4,8}) \quad (1)$$

$$P = 1 / (1 + 2,71^{-1,08 \times \text{IL-17} + 17,54}) \quad (2)$$

Таблица 1 - Показатели цитокинового профиля в смешанной слюне пациентов анализируемых групп в динамике болезни и у людей контрольной группы

Показатели (пг/мл)	День	I группа, n=130 Me (Q25; Q75)	II группа, n=50 Me (Q25; Q75)	III группа, n=45 Me (Q25; Q75)	Группа контроля, n=50 Me (Q25; Q75)
TNF $\alpha$	1	5,01(4,75;10,05)** p1-2<0,001	13,45(9,32;15,64)** p2-3<0,001	0,69(0,56;6,96) p1-3<0,01	2,25(1,41;3,42)
	10	3,11(2,65;4,95)## p1-2>0,05	4,54(2,34;6,65) ### p2-3>0,05	2,38(1,96;7,22) ## p1-3>0,05	
IFN $\gamma$	1	11,90(10,41;12,45) p1-2>0,05	15,67(8,76;17,21)* p2-3>0,05	12,88(10,19;15,26) p1-3>0,05	10,42(10,02;11,32)
	10	10,31(9,84;11,11) p1-2>0,05	13,15(9,43;16,65) * p2-3>0,05	11,67(11,02;13,01) p1-3>0,05	
IL-17	1	14,12(9,4;14,69) ** p1-2>0,05	13,54(9,11;16,54) ** p2-3>0,05	14,22(12,11;16,33) ** p1-3>0,05	3,72(1,42;4,44)
	10	8,01(5,13;11,19)** ### p1-2<0,01	19,54(15,43;22,65)** ## p2-3<0,01	8,55(7,10;12,32) * # p1-3>0,05	
IL-4	1	5,24(2,62;9,75) *** p1-2>0,05	4,75(2,21;7,99) * p2-3>0,05	4,66(3,64;5,69) * p1-3>0,05	0,95(0,87;1,12)
	10	1,35(1,01;3,55) ### p1-2<0,001	17,71(14,73;19,67)** ### p2-3<0,001	4,05(2,42;5,56) * p1-3>0,05	
IL-10	1	4,62(2,51;15,14) * p1-2<0,001	19,24(16,54;24,49) ** p2-3>0,05	18,55(11,77;23,32) ** p1-3<0,001	3,88(1,82;5,28)
	10	7,55(6,84;23,20) * # p1-2<0,001	4,73(3,61;8,25) ### p2-3<0,01	2,63(0,70;6,81) ### p1-3<0,001	
TGF $\beta$ 1	1	610,0(517,0;765,0)* p1-2>0,05	560,0(355,0;850,0) * p2-3<0,01	280,0(240,0;460,0) p1-3<0,01	300,0(260,0;580,0)
	10	3370,0(275,0;465,0) p1-2>0,05	290,0(250,0;510,0) p2-3>0,05	310,0(260,0;550,0) p1-3>0,05	

Примечание:

1. Статистическая достоверность различий с контрольной группой: \*<0,05; \*\*<0,001.
2. Статистическая достоверность 1 – 10 сутки: #<0,05; ##<0,01; ###<0,001.
3. Статистическая достоверность различий между группами: p<0,05; p<0,01; p<0,001, где 1,2,3 – исследуемые группы

Таблица 2 - Уровень цитокинов в сыворотке крови у обследованных в динамике болезни и у людей контрольной группы

Показатели	День	I группа, n=130 Me (Q25; Q75)	II группа, n=50 Me (Q25; Q75)	III группа, n=45 Me (Q25; Q75)	Группа контроля, n=50 Me (Q25; Q75)
TNF $\alpha$ (пг/мл)	1	12,35 (11,19;12,55)*** p1-2<0,001	21,54 (17,64;23,87)*** p2-3>0,05	15,45(15,14;22,55) *** p1-3<0,01	1,04(0,38;3,04)
	10	2,24 (1,42;3,28)### p1-2<0,001	18,54(15,21;21,32) *** p2-3<0,01	10,24(9,42;14,8) *** ### p1-3<0,001	
IFN $\gamma$ (пг/мл)	1	21,56 (17,01;40,02) *** p1-2<0,05	41,43(32,54;45,99)*** p2-3<0,05	24,29(21,62;28,2) *** p1-3>0,05	10,77(7,4;14,75)
	10	17,81(13,1;25,60) *** ##p1-2<0,05	27,34 (19,12;30,45) *** ###p2-3>0,05	28,84 (24,94;33,93) *** p1-3<0,01	
IL-17 (пг/мл)	1	10,19 (5,03;13,85)*** p1-2<0,05	19,54(17,34;20,46) *** p2-3>0,05	17,46(16,82;18,1) *** p1-3<0,05	2,81(1,16;5,35)
	10	15,34 (12,2;17,98)*** p1-2>0,05	18,44(16,89;19,88) *** p2-3>0,05	16,42(16,02;17,82) *** p1-3>0,05	
IL-4 (пг/мл)	1	8,92 (5,98;12,17)** p1-2<0,01	1,76 (1,56;3,34) p2-3<0,05	3,59(1,12;6,44) p1-3<0,05	2,19(1,77;4,78)
	10	5,08 (2,80;8,37)* # p1-2>0,05	5,62 (3,21;6,87)* ## p2-3>0,05	3,42(2,10;4,91) p1-3>0,05	
IL-10 (пг/мл)	1	11,95 (3,65;20,62)*** p1-2<0,05	19,65(11,24;22,32)*** p2-3<0,001	3,73(3,59;5,12)** p1-3<0,001	8,82(5,28;10,61)
	10	5,76 (3,59;9,74)### p1-2>0,05	5,32(4,21;10,32)### p2-3>0,05	4,17(3,15;4,82)** p1-3>0,05	
TGF $\beta$ 1 (нг/мл)	1	18,92 (15,55;20,05) p1-2<0,05	9,65(6,32;14,32)** p2-3<0,01	15,61(12,15;17,86)* p1-3>0,05	20,10(17,47;22,2 5)
	10	21,65(17,57;23,05) p1-2>0,05	23,43(18,94;25,21) ###p2-3<0,05	29,44(27,36;42,64)** ### p1-3<0,05	

Примечание:

1. Статистическая достоверность различий с контрольной группой: \*<0,05; \*\*<0,01; \*\*\*<0,001.
2. Статистическая достоверность 1 – 10 сутки: #<0,05; ##<0,01; ###<0,001.
3. Статистическая достоверность различий между группами пациентов: p<0,05; p<0,01; p<0,001, где 1,2,3 – исследуемые группы.

Значимость TNF $\alpha$  (1)  $p=0,0017$ . Модель определяет, что у пациентов с переломами нижней челюсти при содержании TNF $\alpha$  в сыворотке крови выше 20,30 пг/мл повышается шанс иметь неблагоприятный прогноз в 2,5 раза при увеличении его на единицу.

Информационный критерий Акаике AIC=41, относительная точность классификации ОТК=89%, площадь под ROC-кривой AUC=0,89.

Модель (2) имеет значимость  $p<0,001$ . Она определяет, что вероятность развития посттравматического остеомиелита у пациентов с переломами нижней челюсти при сывороточном уровне IL-17 свыше 16,60 пг/мл повышается на 87% при увеличении его на единицу. Информационный критерий Акаике AIC=42,35, ОТК=87%, AUC=0,87.

Была также построена логистическая модель бинарного классификатора на основе показателей IL-4 и IL-17 в смешанной слюне, определенных на десятые сутки после травмы:

$$P=1/(1+2,71^{-0,44*IL-4+2,7}) \quad (3)$$

$$P=1/(1+2,71^{-0,74*IL-17+9,8}) \quad (4)$$

Модель (3) имеет значимость  $p=0,0016$ . Установлено, что при локальном уровне IL-4 свыше 9,41 пг/мл вероятность развития осложненного перелома нижней челюсти составляет 60% при увеличении данного цитокина на единицу. Информационный критерий Акаике AIC=26,7, ОТК=87%, AUC=0,92.

Значимость IL-17 (4)  $p=0,01$ . Модель позволяет с вероятностью 154% предсказать развитие посттравматического остеомиелита нижней челюсти при содержании IL-17 в смешанной слюне выше 15,10 пг/мл. Информационный критерий Акаике AIC=13,4, ОТК=92%, AUC=0,93.

Таким образом, дополнительными критериями диагностики осложненного перелома нижней челюсти можно считать локальные показатели IL-4, IL-17, выявленные на десятые сутки исследования.

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что с помощью методов машинного обучения в виде бинарных классификаторов на основе искусственных нейронных сетей доказана возможность использования иммунологических показателей в качестве предикторов для раннего прогнозирования риска развития посттравматических осложнений.

#### **Уровень секреторного иммуноглобулина А в смешанной слюне у пациентов с переломами нижней челюсти и посттравматическим остеомиелитом**

Исходно уровень sIg А в смешанной слюне у пациентов с переломами нижней челюсти и с хроническим остеомиелитом был в среднем в 2 раза ниже группы контроля (96,59 пг/мл и 80,58 пг/мл против 168,16 пг/мл,  $p<0,01$ ). Тогда как в группе с острым остеомиелитом его концентрация превышала референсные значения (211,23 пг/мл против 168,16 пг/мл,  $p<0,05$ ). В динамике у пациентов с травмой локальный уровень sIg А увеличился (304,19 пг/мл,  $p<0,01$ ) и стал в 2 раза выше контрольных значений ( $p<0,01$ ), что отражает процесс активации выработки иммуноглобулина после воздействия флогогенных факторов и закономерного включения механизмов адаптивного иммунитета. В группе с острым остеомиелитом его содержание также повысилось (305,21 пг/мл,

$p < 0,01$ ), тогда как у пациентов с хроническим остеомиелитом sIg A достиг контрольных величин.

### Продукция $IFN\gamma$ , IL-4, IL-13 «in vitro» клетками крови пациентов с переломами нижней челюсти и с посттравматическим остеомиелитом

Статистический анализ коэффициента продукции  $IFN\gamma$  под влиянием ЛПС, рекомбинантных  $IFN\gamma$ , IL-1 $\beta$  и IL-2 в группе с острым остеомиелитом демонстрирует значимо сниженный ответ по сравнению с контрольными данными. Тогда как у пациентов с переломами нижней челюсти не выявлено достоверных различий аналогичных показателей с референсными величинами (Рисунок 1).

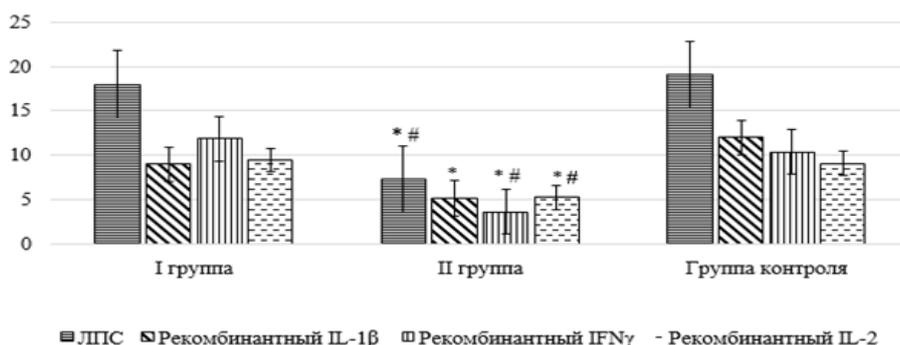


Рисунок 1 – Индекс стимуляции  $IFN\gamma$

Оценка коэффициента стимулированной и спонтанной продукции IL-4 показала, что добавление ЛПС оказывало слабый индуцирующий эффект на его продукцию как в группе с переломами нижней челюсти, так и у пациентов с острым остеомиелитом в сравнении с референсными значениями. При использовании рекомбинантных IL-1 $\beta$ ,  $IFN\gamma$  и IL-2 установлено существенное снижение продукции IL-4 in vitro у больных с посттравматическим остеомиелитом по сравнению с контролем, тогда как при переломах нижней челюсти коэффициент стимуляции IL-4 соответствовал контрольным величинам (Рисунок 2).

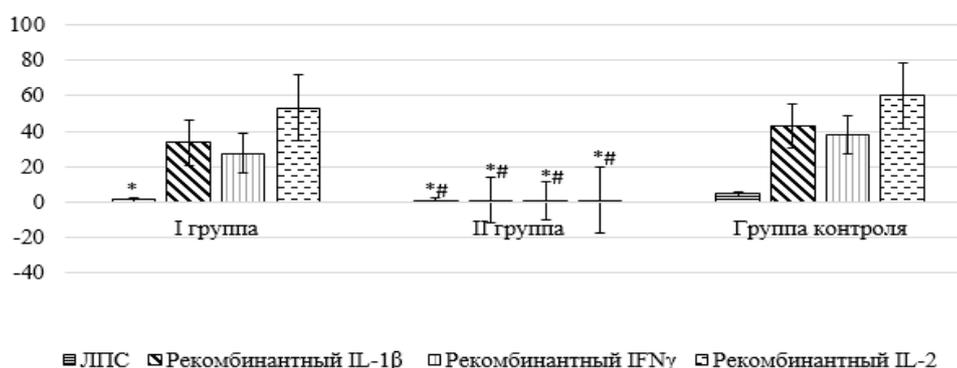


Рисунок 2 – Индекс стимуляции IL-4

Под влиянием ЛПС продемонстрирован высокий цитокиновый ответ по уровню IL-13 как в группе с неосложненными переломами, так и с острым посттравматическим остеомиелитом в сравнении с контрольными данными. Под действием рекомбинантного IL-1 $\beta$  у пациентов с переломами нижней челюсти индекс стимуляции IL-13

соответствовал контролю и был в 2 раза выше значений, чем при посттравматическом остеомиелите. Не зафиксировано существенных изменений прироста уровня цитокина под влиянием рекомбинантного IFN $\gamma$  в исследуемых группах. Использование *in vitro* рекомбинантного IL-2 у пациентов с переломами нижней челюсти и с посттравматическим остеомиелитом приводило к существенному снижению продукции IL-13 в сравнении референсными величинами (Рисунок 3).

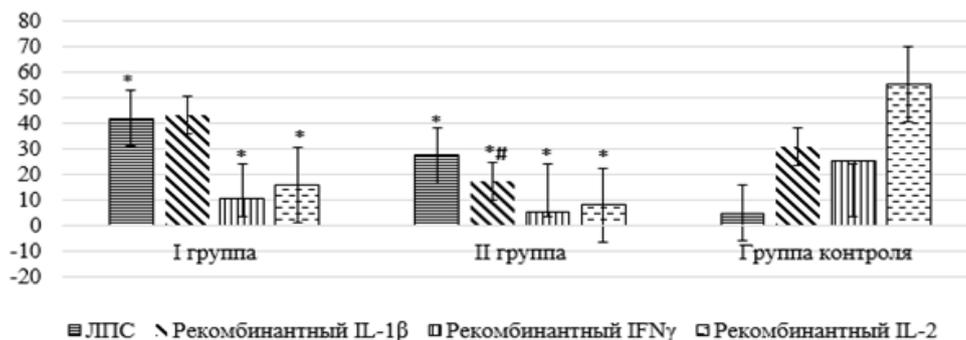


Рисунок 3 – Индекс стимуляции IL-13

Примечание:

1. Статистическая достоверность различий с контрольной группой: \* $<0,01$ .
2. Статистическая достоверность различий между группами пациентов: # $<0,01$ , где 1,2 – исследуемые группы.

Таким образом у пациентов с переломами нижней челюсти выявлено умеренное нарушение ЛПС индуцированной продукции лейкоцитами IL-4 и IFN $\gamma$  при активации IL-13. При остеомиелите зарегистрировано усугубление этого дисбаланса, что свидетельствует об истощении способности клеток продуцировать IL-4 и IFN $\gamma$ . Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что добавление рекомбинантных IL-1 $\beta$  и IFN $\gamma$  *in vitro* модулирует функцию клеток, улучшая цитокиновый профиль.

Нами дополнительно были построены модели бинарного классификатора для рекомбинантного IL-1 $\beta$ , IL-2 и IFN $\gamma$  с целью теоретического обоснования препарата выбора для профилактики посттравматического остеомиелита нижней челюсти. Для рекомбинантного IL-1 $\beta$  значимость модели имеет  $p=0,026$ , информационный критерий Акаике AIC=13,2, площадь под ROC-кривой AUC=0,96. Модель на основе рекомбинантного IL-2 имеет значимость  $p=0,37$ , AIC=11,5, AUC=0,96. Значимость модели для рекомбинантного IFN $\gamma$   $p=0,079$ , информационный критерий Акаике AIC=11, площадь под ROC-кривой AUC=0,96. Полученные данные свидетельствуют о том, что наилучшие результаты получены для модели рекомбинантного IL-1 $\beta$  с высокой значимостью на уровне  $p=0,026$ .

#### **Анализ концентрации MMP-1, MMP-8, MMP-9, TIMP-1, MMP-9/ TIMP -1 в смешанной слюне у пациентов с переломами нижней челюсти и посттравматическим остеомиелитом**

На локальном уровне у пациентов с переломами нижней челюсти установлен дефицит MMP-1 ( $p<0,001$ ) и гиперпродукция MMP-8, MMP-9 ( $p<0,001$ ) по сравнению с группой контроля. На десятые сутки после травмы уровень MMP-1 сохранялся ниже

контроля ( $p < 0,01$ ), при этом показатели ММР-8, ММР-9 достигли границ контрольных значений. Тогда как TIMP-1 и комплекс ММР-9/TIMP-1 не отличались от референсных величин в течение всего наблюдения.

При остром посттравматическом остеомиелите определено низкое содержание ММР-1 с увеличением ММР-8, ММР-9 в смешанной слюне, которые в среднем в 2,5 раза превышали данные пациентов с переломами челюсти ( $p < 0,01$ ). В динамике локальный уровень ММР-1 продолжал оставаться низким ( $p < 0,01$ ) при высоком содержании

ММР-8, ММР-9, что в 3 раза превышало результаты при травме челюсти. Полученные данные свидетельствуют о сохранении процессов повреждения внеклеточного матрикса при остром остеомиелите.

В группе с хроническим остеомиелитом нижней челюсти зарегистрированы подобные изменения системы протеолиз-антипротеолиз, как при острой стадии болезни. Однако показатели ММР-1 и ММР-8 в смешанной слюне при хроническом остеомиелите были 2 раза ниже, чем при острой стадии заболевания. В динамике не выявлено существенных отличий по сравнению с острым остеомиелитом челюсти.

У пациентов с переломами нижней челюсти соотношение ММР-9:TIMP-1 в смешанной слюне было в 2,5 раза выше контрольных значений. Тогда как в группе с острым остеомиелитом его уровень в 2 раза превышал I группу и был в 5 раз выше референсных величин. У пациентов с хроническим остеомиелитом коэффициент ММР-9:TIMP-1 в смешанной слюне было ниже данных II группы, но выше группы контроля. В динамике показатель ММР-9:TIMP-1 в группе с травмами челюсти снизился в сравнении с исходными данными и достиг границ контроля, тогда как у пациентов с посттравматическим остеомиелитом независимо от стадии он продолжал сохраняться выше значений группы пациентов с переломами нижней челюсти в 3 раза.

#### **Анализ концентрации ММР-1, ММР-8, ММР-9, TIMP-1, ММР-9/ TIMP -1 в сыворотке крови у пациентов с переломами нижней челюсти и посттравматическим остеомиелитом**

Сывороточные уровни ММР-1, ММР-8, ММР-9, TIMP-1 у пациентов с переломами нижней челюсти в 2 раза превышали референсные величины ( $p < 0,001$ ). На десятые сутки после травмы установлено сохранение высоких показателей ММР-1, ММР-8, TIMP-1, тогда как ММР-9 достиг границ контрольных значений. Комплекс ММР-9/TIMP-1 не отличался от контрольных величин в течение всего наблюдения.

У пациентов с острым посттравматическим остеомиелитом нижней челюсти количество ММР-1, ММР-8, ММР-9 и комплексов ММР-9/TIMP-1 было еще выше ( $p < 0,001$ ), что в среднем в 2-2,5 раза превышало данные при переломе челюсти. В динамике содержание ММР-1, ММР-8, ММР-9 продолжало сохраняться выше группы с травмами ( $p < 0,05$ ). В ходе корреляционного анализа мы установили, что системная концентрация TGF $\beta$ 1 при остром остеомиелите отрицательно коррелировала с ММР-1 ( $r = -0,598$ ;  $p = 0,01$ ), тогда как значения IFN $\gamma$  прямо коррелировали с ММР-8 ( $r = 0,842$ ;  $p = 0,001$ ). Полученные данные свидетельствуют о выраженном дисбалансе в системе матриксных металлопротеиназ при отсутствии закономерного нарастания TIMP-1 и нарушении его способности

образовывать комплексы с ММР-9, что говорит, как о количественной, так и о функциональной недостаточности ТИМР-1 у пациентов с острым остеомиелитом челюсти. В группе с хроническим остеомиелитом выявлено изменение только исходного сывороточного уровня

ММР-9/ТИМР-1, что в 1,5 раза ниже по сравнению с острой стадией болезни.

При анализе коэффициента ММР-9:ТИМР-1 на системном уровне зарегистрировано, что у пациентов с переломами нижней челюсти он превышал референсные величины, но был ниже группы с посттравматическим остеомиелитом вне зависимости от стадии. Максимальные показатели установлены в группе с острым остеомиелитом. В динамике у пациентов с переломами нижней челюсти и посттравматическим остеомиелитом коэффициент ММР-9:ТИМР-1 в сыворотке крови снизился в сравнении с исходными данными, но продолжал сохраняться выше контрольных значений.

Таким образом, полученные результаты позволили сформулировать следующие выводы.

### ВЫВОДЫ

1. При переломе нижней челюсти выявлено увеличение оппозитных цитокинов в сыворотке крови и смешанной слюне, что характеризует вовлечение про- и противовоспалительных цитокинов в гуморальный ответ на травму. На десятые сутки после травмы челюсти сохранялось умеренное увеличение ИЛ-17, ИЛ-4, ИFN $\gamma$  в сыворотке крови, определялся высокий уровень ИЛ-17 и нарастало содержание ИЛ-10 в смешанной слюне.

2. При остром посттравматическом остеомиелите зарегистрированы высокие сывороточные уровни TNF $\alpha$ , ИFN $\gamma$ , ИЛ-17, ИЛ-10, которые в 2 раза превышали данные при переломе челюсти. Выявлена прямая корреляционная связь между количеством сывороточного TNF $\alpha$  и ИЛ-17 ( $r=0,64$ ,  $p=0,01$ ). В группе с хроническим остеомиелитом повышение TNF $\alpha$ , ИFN $\gamma$  в сыворотке крови было в 1,5 раза ниже значений острой стадии болезни, ИЛ-10 – в 5 раз. В динамике при остром посттравматическом остеомиелите сохранялась системная гиперпродукция провоспалительных цитокинов и ИЛ-4, где ИFN $\gamma$  и TNF $\alpha$  были в 1,5 раза и 8 раз выше результатов при травме челюсти.

3. На локальном уровне при остром остеомиелите определено увеличение TNF $\alpha$ , ИЛ-17, ИЛ-4, ИЛ-10, TGF $\beta$ 1, где TNF $\alpha$  и ИЛ-10 в 2,5 раза и 4 раза выше по сравнению с переломами челюсти. Зафиксирована сильная прямая связь уровня TNF $\alpha$  с ИЛ-17 в смешанной слюне у пациентов с острым остеомиелитом ( $r=0,70$ ,  $p=0,01$ ). При хроническом остеомиелите выявлен дефицит TNF $\alpha$  в смешанной слюне, что в 19 раз ниже острой стадии, при высоком содержании ИЛ-17, ИЛ-4, ИЛ-10. В динамике при остром остеомиелите челюсти сохранялось локальное повышение ИЛ-17, ИЛ-4 в 2,5 и 13 раз соответственно при относительном снижении ИЛ-10 в сравнении с переломами челюсти. В группе с хроническим остеомиелитом установлено изменение уровня ИЛ-17, ИЛ-10, что в 2 раза ниже острой стадии болезни, а ИЛ-4 – в 4,5 раза. При этом только ИЛ-10 достиг референсных величин.

4. При травме нижней челюсти выявлено умеренное нарушение ЛПС индуцированной продукции лейкоцитами ИЛ-4 и ИFN $\gamma$  при активации ИЛ-13.

При остеомиелите зарегистрировано усугубление этого дисбаланса, что свидетельствует об истощении способности клеток продуцировать IL-4 и IFN $\gamma$ . На основе наилучшей логистической модели установлено, что рекомбинантный IL-1 $\beta$  теоретически может являться препаратом выбора для профилактики посттравматического остеомиелита челюсти (AIC=13,2, AUC=0,96, p=0,026).

5. На системном уровне установлено значительное повышение MMP-1, MMP-8, MMP-9 у пациентов с посттравматическим остеомиелитом нижней челюсти по сравнению с контролем и неосложненными переломами нижней челюсти. Деструктивные процессы в костной ткани сопряжены с длительной гиперактивацией MMP-8, что ведет к деградации коллагеновых нитей и ремоделированию экстрацеллюлярного матрикса. Сывороточный уровень IFN $\gamma$  при остром остеомиелите нижней челюсти прямо коррелировал с MMP-8 (r=0,84; p=0,001), тогда как концентрация TGF $\beta$ 1 отрицательно коррелировала с MMP-1 (r=-0,60; p=0,01).

6. При остром остеомиелите челюсти определено высокое содержание sIg A в смешанной слюне. В динамике отмечалось его нарастание по сравнению с исходными данными, что отражает процесс активации выработки иммуноглобулина после воздействия флогогенных факторов и закономерного включения механизмов адаптивного иммунитета. При хроническом остеомиелите выявлен дефицит sIg A, при этом к концу стационарного лечения его уровень достиг контрольных значений.

7. Модель бинарного классификатора, построенная с помощью простой однослойной нейронной сети, подтвердила высокую прогностическую значимость TNF $\alpha$  (AIC=41, AUC=0,89, ОТК=89%, p<0,001) и IL-17 (AIC=42,35, AUC=0,87, ОТК=87%, p<0,001) в сыворотке крови, что позволило разработать способ ранней верификации посттравматического остеомиелита челюсти. Дополнительными маркерами диагностики стали показатели IL-17 (AIC=13,4, AUC=0,93, ОТК=92%, p<0,01) и IL-4 (AIC=26,70, AUC=0,92, ОТК=87%, p<0,001), выявленные в смешанной слюне на десятые сутки после травмы.

### **РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ**

Для определения риска развития посттравматического остеомиелита у пациентов с переломами нижней челюсти рекомендуется оценивать в крови сывороточный уровень TNF $\alpha$ , IL-17 в течение 24 часов с момента травмы. Дополнительные маркеры рекомендуется определять содержание IL-17, IL-4 в смешанной слюне на десятые сутки после травмы нижней челюсти.

Для применения единого математически обоснованного подхода, исключающего субъективность в оценке возможности возникновения посттравматического остеомиелита нижней челюсти, рекомендуется использование математической формулы  $P=1/(1+e^{-z})$ , где  $e=2,71$ , показатель  $z$  определяется через уровень TNF $\alpha$  и IL-17 выявленный в сыворотке крови в первые 24 часа с момента травмы:

$$P=1/(1+2,71^{-0,38 \times \text{TNF}\alpha+4,8});$$

$P=1/(1+2,71^{-1,08 \times \text{IL-17}+17,54}), \quad P>0,80$  позволяет предсказать развития посттравматического остеомиелита челюсти.

Дополнительной прогностической моделью на основе локального уровня П-4, П-17, выявленного на десятые сутки после травмы служит:

$$P=1/(1+2,71^{-0,44 \times \text{П-4}+2,7});$$

$P=1/(1+2,71^{-0,74 \times \text{П-17}+9,8})$ , при  $P>0,80$  определяется вероятность развития острого остеомиелита челюсти.

Предложенные логистические модели позволяют прогнозировать вероятность развития посттравматического остеомиелита челюсти с целью своевременной профилактики и коррекции терапии.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи, опубликованные в изданиях, индексируемых в международных наукометрических БД «Web of Sciense» и «Scopus»

1. Analysis of causative factors and cytokine status in traumatic injuries of the lower jaw and complications thereof / E. V. Popova, E. V. Markelova, V. E. Tolmachev, A. V. Karaulov // Revista Publicando. – Vol. 5, № 15 (1). – P. 355–366.

2. Роль цитокин-опосредованных механизмов в развитии посттравматического остеомиелита нижней челюсти / Е. В. Паскова, Е. В. Маркелова, К. И. Шахгельдян [и др.] // Мед. иммунология. – 2019. – Т. 21, № 5. – С. 953-958.

### Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ

3. Попова, Е. В. Исследование динамики уровня цитокинов и матриксных металлопротеиназ 1 и 8 типов при хроническом посттравматическом остеомиелите нижней челюсти / Е. В. Попова, В. Е. Красников, А. С. Ивасик // Рос. иммунол. журн. – 2015. – Т. 9 (18), № 2 (1). – С. 95–97.

4. Попова, Е. В. Оценка матриксной металлопротеиназы-9 при хроническом посттравматическом остеомиелите нижней челюсти и с неосложненными переломами челюстно-лицевой области / Е. В. Попова, Е. Р. Кувшинова // Рос. иммунол. журн. – 2015. – Т. 9 (18), № 3 (1). – С. 167–169.

5. Попова, Е. В. Мукозальный иммунитет при травматических повреждениях нижней челюсти и их осложнений / Е. В. Попова, Е. В. Маркелова, В. Е. Красников // Рос. иммунол. журн. – 2016. – Т. 10 (19), № 4. – С. 484–486.

6. Патогенетическая и диагностическая значимость интерлейкина-17 при хроническом посттравматическом остеомиелите нижней челюсти / Е. В. Попова, О. М. Семенова, В. Е. Красников, Д. А. Ковалевский // Современ. проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 102. (6 с).

7. Анализ цитокинового статуса при травматических повреждениях нижней челюсти и их осложнениях / Е. В. Попова, М. Н. Тарасов, Е. А. Чагина, В. Е. Толмачев // Цитокины и воспаление. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 55–57.

8. Иммунологические маркеры ранней диагностики посттравматического остеомиелита нижней челюсти / Е. В. Попова, А. В. Костюшко, В. С. Дубов, С. А. Милехина // Рос. иммунол. журн. – 2018. – Т. 12 (21), № 3. – С. 402–406.

9. *Попова, Е. В.* Динамика секреторного иммуноглобулина А и оппозитных цитокинов в смешанной слюне у пациентов с посттравматическим остеомиелитом нижней челюсти / *Е. В. Попова, С. А. Милехина, В. Е. Красников* // Рос. иммунол. журн. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 113–115.

10. *Паскова, Е. В.* Оценка динамики интерлейкина-17 и интерлейкина-4 в сыворотке крови при посттравматическом остеомиелите нижней челюсти / *Е. В. Паскова, К. И. Шахгельдян, Е. В. Маркелова* // Клин. стоматология. – 2019. – № 2 (90). – С. 62–64.

**Статьи, опубликованные в научных сборниках**

11. *Попова, Е. В.* Оценка матричной металлопротеиназы-1 и тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 типа при хроническом посттравматическом остеомиелите нижней челюсти / *Е. В. Попова* // Мед. иммунология. – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 342.

12. *Попова, Е. В.* Исследование динамики ИЛ-4, ИЛ-10 у больных с хроническим посттравматическим остеомиелитом нижней челюсти и с неосложненными переломами челюстно-лицевой области / *Е. В. Попова, Е. А. Чагина, О. Н. Сидорова* // Теоретические и прикладные аспекты соврем. науки: сб. науч. тр. по мат. VI Междунар. науч.-практ. конф., г. Белгород, 31 декабря 2014 г. – Белгород, 2014. – № 6-2. – С. 120–122.

13. *Попова, Е. В.* Матриксные металлопротеиназы и их роль при хроническом посттравматическом остеомиелите нижней челюсти и неосложненных переломах челюстно-лицевой области / *Е. В. Попова, Е. Р. Кувшинова* // Актуальные вопросы экологии человека : в 3-х т. : сб. мат. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, г. Уфа, 21-23 октября 2015 г. / науч. секр. Г. М. Хасанова. – Уфа : Исследовательский центр информационно-правовых технологий, 2015. – Т. 3. – С. 173–176.

14. *Попова, Е. В.* Исследование динамики интерлейкина-10 у больных с острым, хроническим посттравматическим остеомиелитом и с переломами нижней челюсти / *Е. В. Попова* // Актуальные вопросы аллергологии и иммунологии, клинической лабораторной диагностики : сб. ст. и тез. XII регион. науч.-практ. конф., г. Владивосток, 29-30 апреля 2014 г. / отв. ред. Е. В. Просекова, В. А. Сабыныч, Е. В. Маркелова. – Владивосток : МГУ им. Г. И. Невельского, 2014. – С. 58.

15. *Попова, Е. В.* Этиология и структура травматических повреждений в челюстно-лицевой области / *Е. В. Попова* // Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины : тез. докл. XVI Тихоокеанской науч.-практ. конф. студ. и молодых ученых с междунар. участием, г. Владивосток, 10-11 апреля 2014 г. / гл. ред. В. Б. Шуматов. – Владивосток : Медицина ДВ, 2015. – С. 184–185.

16. Исследование интерлейкина-4 у больных с хроническим посттравматическим остеомиелитом нижней челюсти / *Е. В. Попова, А. С. Ивасик* // Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины: тез. докл. XVI Тихоокеанской науч.-практ. конф. студ. и молодых ученых с

междунар. участием, г. Владивосток, 16-17 апреля 2015 г. / гл. ред. В. Б. Шуматов. – Владивосток : Медицина ДВ, 2015. – С. 386–387.

17. *Попова, Е. В.* Оценка роли фактора некроза опухоли-альфа при осложненных переломах нижней челюсти / *Е. В. Попова* // Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины : тез. докл. XVI Тихоокеанской науч.-практ. конф. студ. и молодых ученых с междунар. участием, г. Владивосток, 16-17 апреля 2015 г. / гл. ред. В. Б. Шуматов. – Владивосток : Медицина ДВ, 2015. – С. 388–389.

18. *Попова, Е. В.* Анализ интерлейкина-17 при хроническом посттравматическом остеомиелите нижней челюсти // *Е. В. Попова, О. М. Семенова* // Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины : тез. докл. XVII Тихоокеанской науч.-практ. конф. студ. и молодых ученых с междунар. участием, г. Владивосток, 21-22 апреля 2016 г. / гл. ред. В. Б. Шуматов. – Владивосток : Медицина ДВ, 2016. – С. 446–447.

19. *Попова, Е. В.* Исследование содержания интерферона-гамма при осложненных переломах нижней челюсти / *Е. В. Попова, Д. М. Фрисман, Ю. О. Решетникова* // Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины: тез. докл. XVII Тихоокеан. науч.-практ. конф. студ. и молодых ученых с междунар. участием, г. Владивосток, 21-22 апреля 2016 г. / гл. ред. В. Б. Шуматов. – Владивосток : Медицина ДВ, 2016. – С. 447–448.

20. Ранние иммунологические маркеры развития хронического посттравматического остеомиелита нижней челюсти [Электронный ресурс] / *Е. В. Попова, Д. М. Фрисман, Ю. О. Решетникова, Ю. В. Стрелкова* // Мат. XIII Тихоокеанского мед. конгр. с междунар. участием, г. Владивосток, 14-15 сентября 2016 г. / под общ. ред. В. Б. Шуматова. – (Тихоокеанский мед. журн. – 2016, приложение. – № 3). – С. 94–95. – (CD-ROM).

21. *Попова, Е. В.* Показатели праймированной цитокинами продукции IFN $\gamma$  in vitro клетками крови пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом и неосложненными переломами челюстей / *Е. В. Попова, М. Н. Тарасов* // Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины: тез. докл. XVIII Тихоокеанской науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием, г. Владивосток, 19 апреля 2017 г. / гл. ред. В. Б. Шуматов. – Владивосток : Медицина ДВ, 2017. – С. 501–502.

22. *Попова, Е. В.* Показатели индуцированной продукции IL-4 in vitro клетками крови пациентов с острым и хроническим посттравматическим остеомиелитом нижней челюсти / *Е. В. Попова, Н. С. Мальцева, Е. В. Мамонова* // Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины: тез. докл. XVIII Тихоокеанской науч.-практ. конф. студ. и молодых ученых с междунар. участием, г. Владивосток, 19 апреля 2017 г. / гл. ред. В. Б. Шуматов. – Владивосток : Медицина ДВ, 2017. – С. 712–713.

### Список сокращений

ЛПС - липополисахарид

ОТК - относительная точность классификации

ЧЛО - челюстно-лицевая область

AIC - информационный критерий Акаике

AUC - площадь под ROC-кривой

IFN - интерферон

sIg A - секреторный иммуноглобулин А

IL - интерлейкин

MHC - главный комплекс гистосовместимости

NK - натуральный киллер

NKT - нормальные киллеры

TNF - фактор некроза опухоли

MMP - матриксная металлопротеиназа

TGF - трансформирующий фактор роста

TIMP - тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы

Паскова Елена Владимировна

Состояние гуморальных факторов иммунитета при посттравматическом  
остеомиелите челюсти

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 23.12.2019 г. Бумага писчая

Усл. печ. л. 1,0. Уч-изд. л 1,0.

Формат 60×84/16 Тираж 100 экз

Отпечатано в ООО «Литера В»  
690091, Владивосток, ул. Светланская, 31В  
e-mail: litera\_v@mail.ru