

УДК 616.314-77-037-002-008.8-074

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.1.254380>

І.В. Ковач¹,
О.В. Копчак²,
К.А. Бунятян^{1*},
Л.В. Крячкова¹,
Н.В. Алексєєнко¹,
О.Ю. Біндюгін¹

ПРОГНОСТИЧНА МОДЕЛЬ ВИНИКНЕННЯ РАНЬОГО ЗАПАЛЕННЯ В ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА В ПАЦІЄНТІВ З ОРТОДОНТИЧНИМИ КОНСТРУКЦІЯМИ ЗА БІОХІМІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ РОТОВОЇ РІДИНИ

Дніпровський державний медичний університет¹

вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна

ПВНЗ «Київський медичний університет»²

вул. Бориспільська, 2, Київ, 02099, Україна

Dnipro State Medical University¹

V. Vernadskyi str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine

*e-mail: kristinabunyatyan@gmail.com

Kyiv medical university²

Borospilska str., 2, Kyiv, 02099, Ukraine

e-mail: terdent@kmtu.edu.ua

Цитування: Медичні перспективи. 2022. Т. 27, № 1. С. 145-151

Cited: Medicni perspektivi. 2022;27(1):145-151

Ключові слова: хронічний катаральний гінгівіт, раннє запалення, ортодонтичне лікування, ротова рідина, прогнозування

Ключевые слова: хронический катаральный гингивит, раннее воспаление, ортодонтическое лечение, ротовая жидкость, прогнозирование

Key words: chronic catarrhal gingivitis, early inflammation, orthodontic treatment, mouth fluid, forecasting

Реферат. Прогностическая модель возникновения раннего воспаления в тканях пародонта у пациентов с ортодонтическими конструкциями в полости рта по биохимическим показателям ротовой жидкости. Ковач И.В., Копчак О.В., Бунятян К.А., Крячкова Л.В., Алексєєнко Н.В., Біндюгін А.Ю. Одним из основных этиологических факторов риска и патогенетических механизмов развития воспалительных заболеваний пародонта является патология прикуса или зубочелюстные аномалии. Поэтому в последние годы ученые предпринимают попытки поиска новых маркеров, которые позволили бы прогнозировать течение заболевания на доклиническом этапе его диагностики, что позволило бы заниматься превентивным лечением. В последние годы ведущими маркерами следует считать отдельные белки ротовой жидкости, к которым относятся матриксные металлопротеиназы (ММР-8), которые могут гидролизовать основные белки во внеклеточном пространстве, и лактоферрин, кателицидин, белок Klotho. Цель – прогнозирование возникновения раннего воспаления в тканях пародонта у пациентов с несъемной ортодонтической аппаратурой путем изучения содержания белков в ротовой жидкости в динамике лечения. Среди 113 обследованных нами пациентов, которым проводилось ортодонтическое лечение с помощью несъемных конструкций, по данным клинического и лабораторного исследований, у 82 человек (72,57%) имелись признаки раннего воспаления в тканях пародонта. Все обследованные молодые люди были учениками или студентами учебных заведений и обратились за консультацией и лечением в стоматологическую клинику. Биохимические исследования и их анализ проводились в ротовой жидкости пациентов в начале ортодонтического лечения и через 3 и 6 месяцев после установки несъемной ортодонтической аппаратуры. Ротовую жидкость собирали утром натощак, а количественное определение белков в ней проводили методом ИФА. Для предсказания вероятности раннего воспаления в тканях пародонта у пациентов с ортодонтическими конструкциями был проведен ранговый корреляционный анализ с определением коэффициентов корреляции Спирмена (r_s), ROC-анализ с определением оптимальной точки отсечения (Optimal cut-off point – OCP) – значение показателя для прогноза, и простую и множественную логистические регрессии с расчетом отношения шансов и построением прогностической модели (уравнения логистической регрессии). Для анализа факторов, на основании которых можно прогнозировать раннее воспаление тканей пародонта у пациентов с ортодонтическими конструкциями в полости рта, был проведен корреляционный анализ, показавший, что наибольшие изменения имели следующие биохимические показатели ротовой жидкости, а именно: ММР-8 ($r_s=0,58$; $p<0,001$), лактоферрин ($r_s=0,45$; $p<0,001$), кателицидин ($r_s=-0,59$; $p<0,001$) и белок Klotho ($r_s=-0,58$; $p<0,001$), с которыми были установлены статистически значимые корреляционные связи. ROC-анализ применялся для оценки дискриминационной способности исследованных

маркерів, показавших наличие статистически значимых корреляционных связей с ранними признаками воспалительного процесса в тканях пародонта. В результате корреляционного анализа установлено, что наиболее значимые изменения при воспалительном процессе в тканях пародонта имеют такие биохимические показатели ротовой жидкости, как MMP-8 ($rs=0,58$; $p<0,001$), лактоферрин ($rs=0,45$; $p<0,001$), кателицидин ($rs=-0,59$; $p<0,001$) и белок Klotho ($rs=-0,58$; $p<0,001$), с которыми были обнаружены средней силы, статистически значимые корреляционные связи. Шансы у пациентов с несъемными ортодонтическими конструкциями в полости рта по поводу развития воспаления в тканях пародонта увеличиваются в 4,2 раза.

Abstract. Prognostic model of early inflammation development in periodontal tissues by biochemical parameters of oral fluid in patients with orthodontic appliances. Kovach I.V., Kopchak O.V., Buniatian K.A., Kriachkova L.V., Aliexsieienko N.V., Bindugin O.Yu. One of the main etiological risk factors and pathogenetic mechanisms for the development of inflammatory diseases of the periodontal disease is a bite pathology or dentofacial anomalies. Therefore, in recent years, scientists make attempts to find new markers that would allow to predict the course of the disease at the preclinical stage of its diagnostics, which would allow to take preventive treatment. In recent years, individual proteins of the mouth, which include matrix metalloproteinases (MMP-8), which can hydrolyze the main proteins in extracellular space and lactoferrin, catelitsidine, KLOTTHO protein should be considered leading markers. The purpose is to predict the emergence of early inflammation in periodontal tissues in patients with non-removable orthodontic appliance by studying protein content in the oral fluid in the dynamics of treatment. Among the 113 patients surveyed by us, which underwent orthodontic treatment with non-removable appliance, according to clinical and laboratory studies, 82 people (72,57%) had signs of early inflammation of periodontal tissues. All examined young people were students or students of educational institutions who appealed for advice and treatment to a dental clinic. Biochemical studies of oral fluid and their analysis was conducted at the beginning of orthodontic treatment and 3 and 6 months after the delivery of non-removable orthodontic appliance. The oral fluid was collected in the morning, and the quantitative determination of proteins in it was carried out by the IFA method. In order to assess the probability of prognostication of early inflammation in patients with orthodontic appliance, there was made rank correlation analysis with the determination of the correlation coefficients of the disparity (rs), ROC analysis with the determination of Optimal Cut-Off Point (OCP) – the value of the indicator for prediction and simple and multiple logistic regressions with the calculation of the odds ratio and the construction of a prognostic model (logistics regression equation). For the analysis of factors, on the basis of which it is possible to predict early inflammation of periodontal tissues in patients with orthodontic appliance, a correlation analysis was performed, which showed that the largest changes were in the biochemical parameters of the mouth, namely: MMP-8 ($rs=0.58$; $p<0.001$), lactoferin ($rs=0.45$; $p<0.001$), catelitsidine ($rs=-0.59$; $p<0.001$) and KLOTTHO protein ($rs=-0.58$; $p<0.001$), with which statistically significant correlations were established. ROC analysis was used to evaluate the discriminatory capacity of the markers investigated, which showed the presence of statistically significant correlations with early signs of inflammatory process in periodontal tissues. As a result of the correlation analysis, it has been found that the most significant changes in the inflammatory process in periodontal tissues were in the biochemical parameters of the mouth, such as MMP-8 ($rs=0.58$; $p<0.001$), lactoferin ($rs=0.45$; $p<0.001$), catholicidine ($rs=-0.59$; $p<0.001$) and Klotho protein ($rs=-0.58$; $p<0.001$), with which statistically significant correlations of average force were detected. The chances of patients with non-removable orthodontic appliance for the development of inflammation in the periodontal tissues are increased by 4.2 times.

На початку ХХ століття причину розвитку захворювань пародонта науковці вбачали в загальній патології і порушеннях оклюзії. Однак накопичені епідеміологічні і клінічні дані зумовили формування гіпотези про істотну роль певних чинників ризику в розвитку й прогресуванні захворювань тканин пародонта [1-2].

Одним з основних етіологічних чинників ризику та патогенетичних механізмів розвитку запальних процесів пародонта є патологія прикусу або зубощелепні аномалії [3-4]. Відомо, що високий відсоток ускладнень, а саме розвиток запальних захворювань у тканинах пародонта, виявляються під час або після ортодонтичного лікування [5-6].

У численних дослідженнях в останні роки науковці роблять спроби пошуку нових маркерів, які б дозволили прогнозувати перебіг захворювання на етапі його діагностики, що дало б змогу

займатись превентивним лікуванням [7]. В останній час провідними маркерами слід вважати окремі білки ротової рідини, до яких належать матриксні металопротеїнази (ММР-8), які можуть гідролізувати основні білки в позаклітинному просторі, та лактоферин, кателіцидин, білок Klotho [8-13].

Мета роботи – прогнозування виникнення раннього запалення в тканинах пародонта в пацієнтів з незнімною ортодонтичною апаратурою шляхом вивчення вмісту білків у ротовій рідині в динаміці лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Серед 113 обстежених нами пацієнтів, яким проводилось ортодонтичне лікування за допомогою незнімних ортодонтичних конструкцій, за даними клінічного та лабораторного досліджень було виявлено 82 особи (72,57 %), що мали ознаки раннього запалення в тканинах пародонта. Усі обстежені були учнями або студентами

навчальних закладів та звернулись за консультацією і лікуванням до стоматологічної клініки. Біохімічні дослідження та їх аналіз проводилися в ротовій рідині пацієнтів на початку лікування та через 3 і 6 місяців після встановлення незнімної ортодонтичної апаратури. Ротову рідину збирали вранці натще, а кількісне визначення білків у ній проводили методом ІФА. Для передбачення ймовірності раннього запалення в тканинах пародонта в пацієнтів з ортодонтичними конструкціями в порожнині рота було проведено ранговий кореляційний аналіз з визначенням коефіцієнтів кореляції Спірмена (r_s). Для оцінки дискримінаційної здатності досліджених маркерів, що показали наявність статистично значущих кореляційних зв'язків з ранніми ознаками запального процесу, застосовувався ROC-аналіз з визначенням оптимальної точки відсікання (Optimal cut-off point – OCP) – значення показника для прогнозу, та проста й множинна логістичні регресії з розрахунком відношення шансів та побудовою прогностичної моделі (рівняння логістичної регресії).

Процедура суворо відповідала загальноприйнятими нормам моралі, вимогам дотримання прав, інтересів та особистої гідності учасників дослідження. Ризик для суб'єктів дослідження під час виконання роботи був відсутній. Дослідження проведено відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)». Учасники дослідження були поінформовані про всі аспекти, пов'язані з метою, задачами, методиками та очікуваною користю дослідження. Лабораторні та інструментальні методи дослідження були

загальноприйнятими. Експериментальні дослідження на людині не застосовувались.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів біостатистики, реалізованих у пакетах програмних продуктів Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT) та STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA). ROC-аналіз проводився у програмному пакеті MedCalc Statistical Software trial version 19.2.6 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для аналізу чинників, на підставі яких можливо прогнозувати раннє запалення в тканинах пародонта в пацієнтів з ортодонтичними конструкціями, був проведений кореляційний аналіз, який показав, що найбільш значущі зміни на тлі запального процесу мали такі біохімічні показники ротової рідини, а саме: MMP-8 ($r_s=0,58$; $p<0,001$), лактоферин ($r_s=0,45$; $p<0,001$), кателіцидин ($r_s=-0,59$; $p<0,001$) та білок Klotho ($r_s=-0,58$; $p<0,001$), з якими було виявлено статистично значущі кореляційні зв'язки середньої сили.

Значення площі під ROC-кривою інтерпретували в показниках діагностичної точності (Šimundić A-M., 2009): 0,9-1,0 – відмінна, 0,8-0,9 – дуже добра, 0,7-0,8 – добра, 0,6-0,7 – середня, 0,5-0,6 – незадовільна; значення 0,5 вказувало на прогностичну непридатність маркера. Дані ROC-аналізу представляли як середнє значення площі під ROC-кривою (AUC) з її 95% довірчим інтервалом (95% ДІ), показниками чутливості (Sensitivity – Se) та специфічності (Specificity – Sp), що відповідають дискримінаційній точці.

Результати проведеного ROC-аналізу наведено в таблиці 1 та на рисунках 1-4.

Таблиця 1

Оцінка можливостей прогнозування раннього запалення в пацієнтів з ортодонтичними конструкціями в порожнині рота за біохімічними показниками ротової рідини (результати ROC-аналізу та простого логістичного регресійного аналізу)

Показники	AUC	95 % ДІ AUC	p	Se	Sp	OCP	ВШ (95 % ДІ)
MMP-8, нг/мл	0,830	0,748- 0,894	<0,001	73,17	96,77	>3,56	4,22 2,15-8,31
Лактоферин, нг/мл	0,801	0,715- 0,870	<0,001	63,41	93,55	>75,38	1,23 1,12-1,35
Кателіцидин, мкМ	0,851	0,772- 0,911	<0,001	69,51	100,0	>0,45	2,22 1,56-3,45
Білок Klotho, нг/мл	0,833	0,751- 0,896	<0,001	69,51	96,77	>4,53	5,26 2,63-11,11

Примітки: AUC (Area Under Curve) – площа під ROC-кривою; Se (Sensitivity) – чутливість; Sp (Specificity) – специфічність; OCP – Optimal cut-off point (оптимальна точка відсікання).

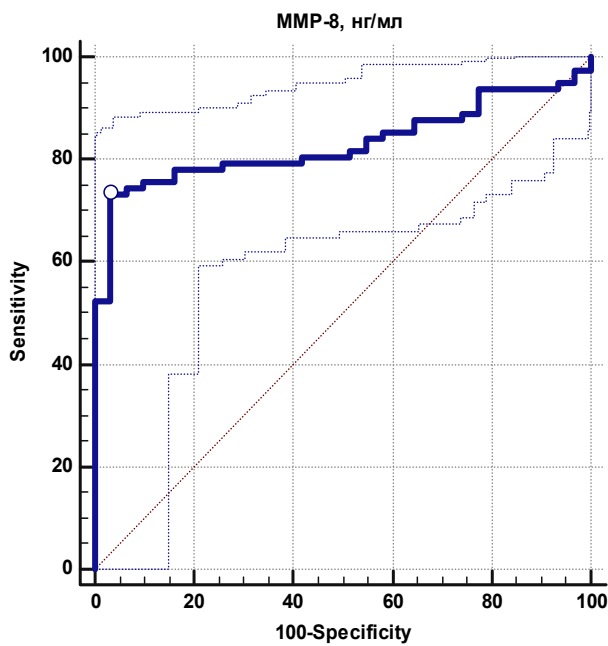


Рис. 1. ROC-крива прогнозування раннього запалення в пацієнтів з ортодонтними конструкціями в порожнині рота за рівнем MMP-8 (нг/мл)

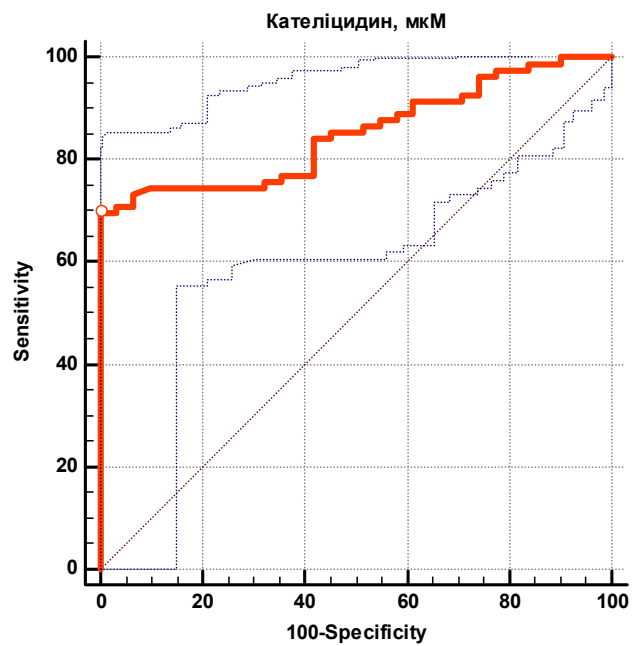


Рис. 3. ROC-крива прогнозування раннього запалення в пацієнтів з ортодонтними конструкціями в порожнині рота за рівнем кателіцидину (мкМ)

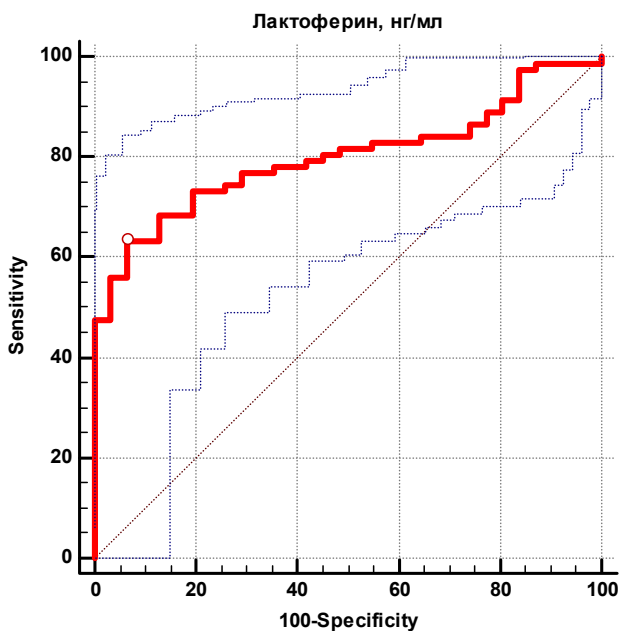


Рис. 2. ROC-крива прогнозування раннього запалення в пацієнтів з ортодонтними конструкціями в порожнині рота за рівнем лактоферину (нг/мл)

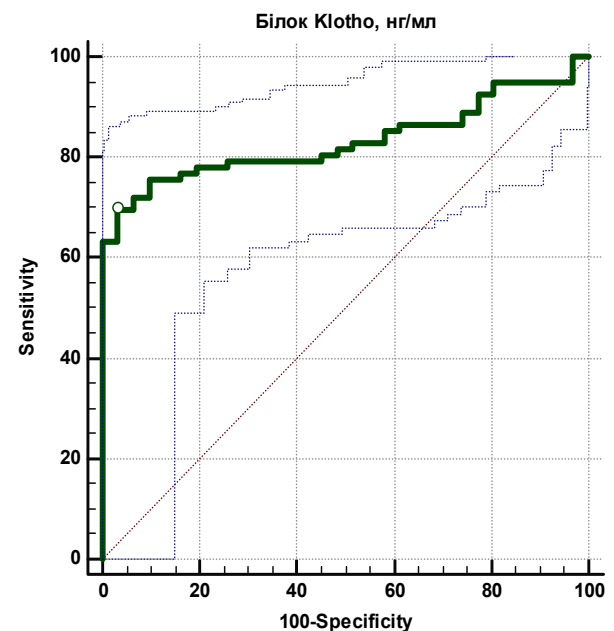


Рис. 4. ROC-крива прогнозування раннього запалення в пацієнтів з ортодонтними конструкціями в порожнині рота за рівнем білка Klotho (нг/мл)

Операційні характеристики площ під ROC-кривими усіх досліджених біохімічних показників набули статистично значущого рівня ($p < 0,001$) і коливалися в межах 0,800-0,900, що за загальноприйнятою класифікацією вказує на дуже добру їх прогностичну цінність щодо передбачення ранніх проявів запалення в тканинах пародонта за наявності ортодонтичних конструкцій у ротовій порожнині.

Статистично значущі дискримінаційні здатності щодо прогнозу раннього прояву запалення виявляють усі досліджені біохімічні маркери, попарне порівняння яких не показало наявності між ними статистично значущих ($p > 0,05$) розбіжностей (рис. 5), однак визначено, що найкращі операційні характеристики мають білок Klotho AUC = 0,833 (95% ДІ 0,751-0,896), чутливість 69,51%, специфічність 96,77%, та кателіцидин AUC = 0,851 (95% ДІ 0,772-0,911), чутливість 69,51%, специфічність 100,0%.

Для оцінки ймовірності розвитку запалення в тканинах пародонта в пацієнтів на етапі лікування ортодонтичними конструкціями в порожнині рота був проведений множинний логістичний регресійний аналіз. У якості основи використане рівняння логістичної регресії, яке передбачає, що набутий ефект (запалення) пов'язаний з рівнем досліджених факторів відповідно до формули:

$$y = \exp(b_0 + b_{1-n} \times x_{1-n}) / [1 + \exp(b_0 + b_{1-n} \times x_{1-n})] \quad (1)$$

де y – результат (ймовірність виникнення запалення); b_0 – коефіцієнт, що вказує на значення результату y випадку, коли предиктор буде дорівнювати 0; b_{1-n} – регресійні коефіцієнти, що показують наскільки в середньому зміниться логарифм шансу розвитку ефекту запалення при зміні незалежної змінної на одиницю свого виміру; x_{1-n} – предикторні змінні, показники кожного окремого пацієнта, для якого розраховується прогноз.

Для визначених предикторів показник у рівняння заноситься в отриманих значеннях одиниць виміру. Отриманий результат y змінюється в діапазоні від 1 (наявне запалення в ротовій порожнині) до 0 (запалення відсутнє).

У таблиці 2 представлені предиктори, що були включені до розробленої моделі прогнозування раннього виникнення запалення тканин пародонта в пацієнтів з ортодонтичними конструкціями в порожнині рота за множинним логістичним регресійним аналізом з покроковим включенням незалежних змінних. Серед досліджених чинників до моделі було включено два біохімічних показники – кателіцидин та білок Klotho. Ураховуючи отримані дані (табл. 2), рівняння прогнозування виникнення раннього запалення в тканинах пародонта в пацієнтів з ортодонтичними конструкціями в

порожнині рота за біохімічними показниками ротової рідини матиме такий вигляд:

$$y = \frac{\exp(5,275 - 0,736 \times x_1 - 0,249 \times x_2)}{1 + \exp(5,275 - 0,736 \times x_1 - 0,249 \times x_2)} \quad (2),$$

де y – ймовірність виникнення запалення; x_1 – рівень кателіцидину (у мкМ) окремого пацієнта, для якого розраховується прогноз; x_2 – рівень білка Klotho (у нг/мл) окремого пацієнта, для якого розраховується прогноз; 5,275 – коефіцієнт b_0 , який вказує на значення результату y випадку, коли змінні x_1 та x_2 будуть дорівнювати 0; -0,736 та -0,249 – регресійні коефіцієнти b , що показують наскільки в середньому зміниться логарифм шансу розвитку ефекту запалення при зміні змінних відповідно кателіцидину та білка Klotho на одиницю свого виміру (табл. 2).

Частка правильного передбачення (рівень конкордації) за результатами логістичної регресійної моделі становить 82,57%. Це достатній ступінь узгодженості реального розподілу спостережень та розподілу на підставі рівняння логістичної регресії.

Побудоване рівняння прогнозу на підставі логістичної регресії (логістична модель) виявилося адекватним. Оцінка рівняння логістичної регресії за значенням Хі-квадрат показала його адекватність, оскільки визначено статистично його значущий рівень: $\chi^2 = 46,73$ ($p < 0,001$).

Загальна оцінка згоди реальних та розрахункових даних на підставі тесту Хосмера-Лемешова показала суттєвий їх збіг, оскільки $p = 0,385$, що дозволяє стверджувати про узгодженість реальних та розрахункових результатів.

За формою ROC-кривої і площі під нею (AUC) проводилася оцінка прогностичної точності рівняння логістичної регресії (рис. 5). Визначено, що прогностична модель у вигляді рівняння логістичної регресії має дуже добрі операційні характеристики: чутливість 70,73%, специфічність 96,77%, площа під ROC-кривою – 0,846 (95,0% ДІ 0,766-0,907; $p < 0,001$).

Незалежно від величин x , передбачене значення результату (y) в цій моделі завжди буде в діапазоні від 0 до 1. Якщо розрахована ймовірність матиме значення більше за 0,5, то можна припустити, що подія настане – розв'ється запалення та навпаки. Уточнення цих значень було проведено на підставі ROC-аналізу. Точка відсікання на ROC-кривій становила 0,56, що дозволяє точно встановити критерії прогнозування за результатом, отриманим на підставі рівняння. Якщо розрахована ймовірність матиме значення менше точки відсікання 0,56, то можна припустити, що подія не настане (не буде розвиватися запалення); у протилежному випадку (значення за рівнянням більше 0,56) прогнозується ранній розвиток запалення в пацієнтів з ортодонтичними конструкціями в порожнині рота.

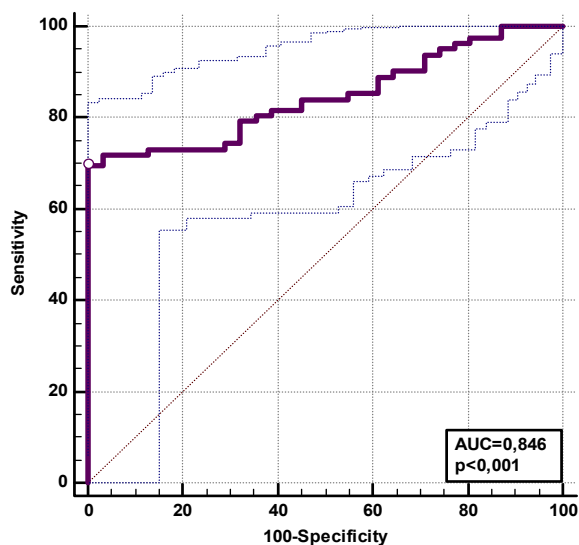


Рис. 5. ROC-крива прогнозування раннього розвитку запалення в пацієнтів з ортодонтними конструкціями в порожнині рота за результатами логістичного регресійного аналізу

Отриманий за результатами регресійного рівняння коефіцієнт детермінації Нейджелкера, який показує частку впливу предикторів моделі на дисперсію залежної змінної, становив $R^2=0,490$. Це означає, що частка сумісного впливу рівня кателіцидину та білка Klotho, включених до моделі, на ранній розвиток запалення в пацієнтів з ортодонтними конструкціями в порожнині рота становить 49%. Інша частка припадає на інші чинники, що не враховувалися в моделі.

Таким чином, шанси у хворих, які лікувались за допомогою незнімних ортодонтних конструкцій у порожнині рота, щодо розвитку запалення збільшуються в 4,2 раза (95% ДІ 2,15-8,31) при рівні ММР-8 більшому за 3,56 нг/мл; в 1,2 раза (95% 1,12-1,35) при рівні лактоферину більшому за 75,38 нг/мл; у 2,2 раза (95% 1,56-3,45) при рівні кателіцидину більшому за 0,45 мкМ; у 5,3 раза (95% 2,63-11,11) при рівні білка Klotho більшому за 4,53 нг/мл.

Таблиця 2

Прогноз виникнення раннього запалення в пацієнтів з ортодонтними конструкціями в порожнині рота за біохімічними показниками ротової рідини (на підставі множинного логістичного регресійного аналізу)

Прогностичні змінні	Коефіцієнт регресії β	Стандартна похибка коефіцієнту β	χ^2 Вальда	p-value χ^2 Вальда
Вільний член рівняння	5,275			
Кателіцидин (x_1)	-0,736	0,361	4,151	0,004
Білок Klotho (x_2)	-0,249	0,315	4,116	0,007
Логістичне рівняння (модель)	$y = \frac{\exp(5,275 - 0,736 \times x_1 - 0,249 \times x_2)}{1 + \exp(5,275 - 0,736 \times x_1 - 0,249 \times x_2)}$			
Хі-квадр	$\chi^2 = 46,73$ (p < 0,001)			
Відсоток конкордації	82,57 %			

Операційні характеристики прогнозування за даними ROC-аналізу

Чутливість, %	70,73
Специфічність, %	96,77
AUC	0,846
95% ДІ AUC	0,766-0,907
p-рівень	< 0,001
Якісна оцінка моделі	дуже добра

ВИСНОВКИ

1. Розроблено модель прогнозування раннього виникнення запалення тканин пародонта в пацієнтів з ортодонтичними конструкціями в порожнині рота.

2. У результаті кореляційного аналізу встановлено, що розвиток запального процесу в тканинах пародонта відбувається на тлі змін таких біохімічних показників ротової рідини, як MMP-8 ($r_s = 0,58$; $p < 0,001$), лактоферин ($r_s = 0,45$; $p < 0,001$), кателіцидин ($r_s = -0,59$; $p < 0,001$) та білок Klotho ($r_s = -0,58$; $p < 0,001$), з якими було виявлено статистично значущі кореляційні зв'язки середньої сили.

3. Рівень конкордації за результатами логістичної регресійної моделі становить 82,57%.

4. Шанси в пацієнтів з незнімними ортодонтичними конструкціями в порожнині рота щодо

розвитку запалення тканин пародонта збільшуються в 4,2 раза (95 % ДІ 2,15-8,31) при рівні MMP-8, більшому за 3,56 нг/мл; в 1,2 раза (95% 1,12-1,35) при рівні лактоферину, більшому за 75,38 нг/мл; у 2,2 раза (95% 1,56-3,45) при рівні кателіцидину, більшому за 0,45 мкМ; у 5,3 раза (95% 2,63-11,11) при рівні білка Klotho, більшому за 4,53 нг/мл.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Перспективи подальших досліджень полягають в більш поглибленій діагностиці раннього запалення в тканинах пародонту у пацієнтів з незнімними ортодонтичними конструкціями в порожнині рота, для попередження ускладнень з боку зубощелепної системи.

REFERENCES

- Borysenko AV, Antonenko MYu, Lynovytska LV, Sidelnikova LF, Nesyn OF, Dikova IH, et al. [Stomatological diseases: therapeutic stomatology]. AV Borysenko, editor. VSV «Medytsyna»; 2017. Ukrainian.
- Jenkins WM, Papapanou PN. Epidemiology of periodontal disease in children and adolescents. *Periodontology* 2000. 2001;26(1):16-32. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2001.2260102.x>
- Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontology* 2000. 2002;29(1):177-206. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2002.290109.x>
- Neely AL, Holford TR, Loe H, Anerud A, Boyesen H. The Natural History of Periodontal Disease in Man. Risk Factors for Progression of Attachment Loss in Individuals Receiving No Oral Health Care. *Journal of Periodontology*. 2001;72(8):1006-15. doi: <https://doi.org/10.1902/jop.2001.72.8.1006>
- Fabián TK, Fejérdy P, Csermely P. Salivary Genomics, Transcriptomics and Proteomics: The Emerging Concept of the Oral Ecosystem and their Use in the Early Diagnosis of Cancer and other Diseases. *Current Genomics*. 2008;9(1):11-21. doi: <https://doi.org/10.2174/138920208783884900>
- Madhwani T, McBain AJ. Compositional modification of nascent in vitro dental plaques by human host-defence peptides. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2012;64(3):374-81. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2011.00922.x>
- Yao Y, Berg EA, Costello CE, Troxler RF, Oppenheim FG. Identification of Protein Components in Human Acquired Enamel Pellicle and Whole Saliva Using Novel Proteomics Approaches. *The Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(7):5300-8. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M206333200>
- Ogawa Y, Miura Y, Harazono A, Kanai-Azuma M, Akimoto Y, Kawakami H, et al. Proteomic Analysis of Two Types of Exosomes in Human Whole Saliva. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2011;34(1):13-23. doi: <https://doi.org/10.1248/bpb.34.13>
- Boman HG. Antibacterial peptides: basic facts and emerging concepts. *Journal of Internal Medicine*. 2003;254(3):197-215. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2003.01228.x>
- Melekhin VV, Makeyev OG. [Klotho gene: modern view on the structure and function. Possible mechanisms of antitumor action]. *Vestnik uralskoi meditsinskoi akademicheskoi nauki*; 2018;15(3):393-404. Russian. doi: <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-3-393-404>
- Imura A, Tsuji Y, Murata M, Maeda R, Kubota K, Iwano A, et al. α -Klotho as a Regulator of Calcium Homeostasis. *Science*. 2007;316(5831):1615-8. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1135901>
- Franco C, Patricia HR, Timo S, Claudia B, Marcela H. Matrix Metalloproteinases as Regulators of Periodontal Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(2):Article 440. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18020440>
- Markelova EV, Zdor VV, Romanchuk AL, Birko ON. [Matrix metalloproteinases: on their relationship with cytokine system, diagnostic and prognostic potential]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2016;(2):11-22. Russian. doi: <https://doi.org/10.14427/jipai.2016.2.23>

Стаття надійшла до редакції
21.10.2021