

Диагностическая информативность лабораторного контроля тяжести течения воспалительных и остеодеструктивных процессов в пародонте

Шалва Гурамииевич Кипиани, Ксения Валерьевна Миронычева,
Станислав Юрьевич Максюков, Виктория Александровна Проходная*,
Екатерина Станиславовна Максюкова, Константин Дмитриевич Пилипенко
Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия

Реферат

Цель. Предложить комплекс лабораторных тестов и дать оценку его информативности в отношении характеристики тяжести течения воспалительных и остеодеструктивных процессов в пародонте.

Методы. На первом этапе исследования были сформированы две группы: основная (клиническая, $n=95$) и группа контроля (условно здоровых, $n=31$). Далее в зависимости от клинической ситуации клиническая группа была разделена на подгруппы. Первая подгруппа ($n=40$) — пациенты с катаральным и язвенным гингивитом, вторая подгруппа ($n=32$) — с хроническим генерализованным пародонтитом лёгкой степени тяжести, третья подгруппа ($n=33$) — с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести. У пациентов в десневой жидкости или содержимом пародонтальных карманов определяли концентрацию фактора некроза опухоли α , остеотропных медиаторов — лиганда растворимого активатора фактора нуклеации $\kappa\text{В}$ и остеопротегерина иммуноферментным методом.

Результаты. У пациентов при формировании хронического генерализованного пародонтита, а также при усилении тяжести поражения пародонта в десневой жидкости повышается концентрация фактора некроза опухоли α , лиганда растворимого активатора фактора нуклеации $\kappa\text{В}$ и снижается содержание остеопротегерина. Изменение концентрации остеотропных медиаторов в жидкости пародонтальных карманов происходило раньше, чем формировалась остеодеструкция в пародонте. Наиболее широкий спектр статистически значимых корреляционных связей с пародонтологическими индексами был установлен для концентрации фактора некроза опухоли α в содержимом десневого желобка — с глубиной пародонтальных карманов ($R=0,79$; $p < 0,0001$) и величиной потери зубодесневого прикрепления ($R=0,83$; $p < 0,0001$), а также для лиганда растворимого активатора фактора нуклеации $\kappa\text{В}$ — с глубиной пародонтальных карманов ($R=0,75$; $p < 0,0001$) и величиной потери зубодесневого прикрепления ($R=0,87$; $p < 0,0001$).

Вывод. У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом лёгкой степени тяжести снижение концентрации остеопротегерина ($p < 0,05$) и повышение содержания лиганда растворимого активатора фактора нуклеации $\kappa\text{В}$ ($p < 0,05$) в десневой жидкости относительно нормы требуют активного рентгенологического контроля остеорезорбтивных процессов.

Ключевые слова: гингивит, хронический генерализованный пародонтит, цитокины, остеотропные медиаторы, десневая жидкость.

Для цитирования: Кипиани Ш.Г., Миронычева К.В., Максюков С.Ю. и др. Диагностическая информативность лабораторного контроля тяжести течения воспалительных и остеодеструктивных процессов в пародонте. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (5): 844–849. DOI: 10.17816/KMJ2019-844.

Diagnostic informativeness of laboratory control of the severity of inflammatory and osteodestructive processes in periodontium

Sh.G. Kipiani, K.V. Mironycheva, S.Yu. Maksyukov, V.A. Prokhodnaya, E.S. Maksyukova, K.D. Pilipenko
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

Aim. To offer a set of laboratory tests and to assess its informativeness in characterizing the severity of inflammatory and osteodestructive processes in periodontium.

Methods. At the first stage of the study, two groups were formed: the study group (clinical, n=95) and the control group (relatively healthy individuals, n=31). Further, depending on the clinical situation, the clinical group was divided into subgroups. Subgroup 1 (n=40) included patients with catarrhal and ulcerative gingivitis, subgroup 2 (n=32) with mild chronic generalized periodontitis and subgroup 3 (n=33) with moderate chronic generalized periodontitis. In patients' gingival fluid or in the contents of periodontal pockets, the concentration of tumor necrosis factor- α , osteotropic mediators (soluble receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin) were determined by the immunoassay method.

Results. In patients with chronic generalized periodontitis, as well as with increase of severity of periodontal lesions, in the gingival fluid the concentration of tumor necrosis factor- α and soluble receptor activator of nuclear factor- κ B ligand increases and the content of osteoprotegerin decreases. The change in the concentration of osteotropic mediators in the fluid from periodontal pockets occurred prior to osteolysis in the periodontium. The widest range of statistically significant correlations with periodontal indices was established for the concentration of tumor necrosis factor- α in the contents of the gingival sulcus with the depth of periodontal pockets ($R=0.79$; $p<0.0001$) and periodontal attachment loss ($R=0.83$; $p<0.0001$), as well as for soluble receptor activator of nuclear factor- κ B ligand with the depth of periodontal pockets ($R=0.75$; $p<0.0001$) and periodontal attachment loss ($R=0.87$; $p<0.0001$).

Conclusion. In patients with mild chronic generalized periodontitis, a decrease in the concentration of osteoprotegerin ($p<0.05$) and increase in the content of soluble receptor activator of nuclear factor- κ B ligand ($p<0.05$) in the gingival fluid relative to the norm requires active radiological monitoring of bone resorption.

Keywords: gingivitis, chronic generalized periodontitis, cytokines, osteotropic mediators, gingival fluid.

For citation: Kipiani Sh.G., Mironycheva K.V., Maksyukov S.Yu. et al. Diagnostic informativeness of laboratory control of the severity of inflammatory and osteodestructive processes in periodontium. *Kazan medical journal*. 100 (5): 844–849. DOI: 10.17816/KMJ2019-844.

Развитие и прогрессирование остеодеструкции при хроническом генерализованном пародонтите (ХГП) обусловлено несколькими факторами, объединяющими наличие болезнетворных бактерий, высокий уровень провоспалительных цитокинов и простагландинов, активацию медиаторов, стимулирующих активность остеокластов [1]. Полимикробная инфекция при поражениях пародонта посредством иммунологических реакций приводит к костной резорбции.

Иммунокомпетентные клетки и их медиаторы выполняют двоякую функцию — защитную и разрушительную. Защитная роль сводится к активации гуморальных противовоспалительных механизмов [2]. Разрушительная функция состоит в том, что иммунные клетки посредством цитокинов и различных протеолитических систем способствуют деградации соединительной ткани и остеорезорбции за счёт остеотропных медиаторов [3–5]. Очевидно, при ХГП остеорезорбция подключается к провоспалительным механизмам раньше и зависит от скорости элиминации микробного фактора [6].

Одновременное изучение активности провоспалительных и остеотропных медиаторов при различных степенях тяжести ХГП способствует пониманию обозначенных фундаментальных вопросов.

Цель исследования — предложить комплекс лабораторных тестов и дать оценку его информативности для характеристики тяжести течения воспалительных и остеодеструктивных процессов в пародонте.

Исследование проведено в рамках запланированной диссертационной работы, одобренной локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №18/17 от 26.10.2017).

На первом этапе исследования были сформированы две группы: основная (клиническая, n=95) с воспалительными заболеваниями пародонта и группа контроля (условно здоровых, n=31) без стоматологической и соматической патологии. Далее клиническая группа была разделена на подгруппы. Первая подгруппа (n=40) — пациенты с катаральным и язвенным гингивитом, вторая подгруппа (n=32) — с ХГП лёгкой степени тяжести, третья подгруппа (n=33) с ХГП средней степени тяжести.

В первой подгруппе количество мужчин составило 27 (67,5%), женщин — 13 (32,5%), вторая подгруппа включала 14 (43,75%) мужчин и 18 (56,25%) женщин, третья подгруппа — 13 (39,4%) мужчин и 20 (60,6%) женщин (табл. 1). В группе контроля количество мужчин (n=15) и женщин (n=16) было практически

Таблица 1. Гендерные и возрастные параметры пациентов клинических подгрупп и группы контроля

Показатель	Первая подгруппа, гингивит (n=40)	Вторая подгруппа, ХГП ЛСТ (n=32)	Третья подгруппа, ХГП ССТ (n=33)	Группа контроля (n=31)	p
Мужчины, абс. (%)	27 (67,5%)	14 (43,75%)	13 (39,4%)	15 (48,4%)	0,075*
Женщины, абс. (%)	13 (32,5%)	18 (56,25%)	20 (60,6%)	16 (51,6%)	0,075*
Возраст, годы (M±m)	46,7±1,6	41,4±2,1	48,9±1,7	44,8±1,3	0,59**

Примечание: *уровень значимости p оценивали по критерию χ^2 после составления таблиц сопряженности 2×4; **уровень значимости p определяли по критерию Манна–Уитни; ХГП — хронический генерализованный пародонит; ЛСТ — лёгкая степень тяжести; ССТ — средняя степень тяжести.

одинаковым (см. табл. 1). Все четыре группы не имели различий по числу мужчин и женщин ($\chi^2=6,89$, $p=0,075$).

Возраст пациентов варьировал от 18 до 59 лет. Средний возраст в первой подгруппе составил 46,7±1,6 года, во второй подгруппе — 41,4±2,1 года, в третьей подгруппе — 48,9±1,7 года, в группе контроля — 44,8±1,3 года (см. табл. 1). Статистически значимых межгрупповых различий по возрасту не обнаружено ($p=0,59$).

При формировании основной (клинической) группы пользовались следующими критериями включения:

- возраст пациентов старше 18 лет и младше 60 лет;
- отсутствие постменопаузы у пациенток женского пола;
- хронический гингивит (катаральный, язвенный), ХГП лёгкой и средней степеней тяжести;
- информационное согласие пациента на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения: наличие общесоматических заболеваний в стадии обострения, наркотическая либо алкогольная зависимость.

При формировании группы контроля требования по возрасту и полу были теми же, соблюдали такие же критерии исключения. Отличительным требованием к группе контроля было отсутствие стоматологической и соматической патологии.

Все пациенты клинической группы за стоматологической помощью на протяжении 12 мес до включения в исследование не обращались, на диспансерном учёте у врачей общего профиля не состояли.

У пациентов клинической группы характеризовали пародонтологический статус с помощью соответствующих обратимых и необратимых индексов: индекса гигиены по Фёдорову–Володкиной, папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса, индекса кровоточивости Мюллмана, определяли глубину пародонтальных карманов, величину потери зубодесневого прикрепления, рентгенологический индекс Фукса.

У обследуемых в десневой жидкости или содержанием пародонтальных карманов при их наличии определяли концентрацию провоспалительного медиатора фактора некроза опухоли α (ФНО α), остеотропных медиаторов — лиганда растворимого активатора фактора нуклеации κ B (sRANKL — от англ. soluble receptor activator of nuclear factor κ B ligand) и остеопротегерина.

ФНО α в десневой жидкости определяли методом иммуноферментного анализа с применением диагностического набора ФНОИФА-Бест (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Концентрацию остеотропных медиаторов в биологических жидкостях оценивали иммуноферментным методом: концентрацию sRANKL с помощью диагностикумов Ampli-sRANKL (Biomedica, Vienna, Austria) и остеопротегерина набором Osteoprotegerin (Biomedica, Австрия).

Далее путём описательной статистики, дисперсионного анализа, корреляционного анализа оценивали связь между динамикой лабораторных показателей (провоспалительного медиатора ФНО α , остеотропных медиаторов sRANKL и остеопротегерина) и выраженностью клинических проявлений и остеодеструктивных изменений пародонта. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы Statistica 12,0 (StatSoft, США).

Значения обратимых и необратимых индексов пародонтологического статуса пациентов исследуемых групп соответствовали гингивиту, ХГП лёгкой и средней степеней тяжести.

Концентрация ФНО α в десневой жидкости и жидкости пародонтальных карманов у пациентов клинических подгрупп и в группе контроля представлена в табл. 2.

У пациентов первой подгруппы концентрация ФНО α статистически значимо повышалась на 62% ($p=0,029$). Во второй подгруппе концентрация ФНО α в содержимом пародонтальных карманов (54,6±3,65 пг/мл) возросла по сравнению с группой контроля в 2,2 раза ($p<0,001$), а в отличие от аналогичного показателя в первой

Таблица 2. Концентрация фактора некроза опухоли α (ФНО α) в десневой жидкости и жидкости пародонтальных карманов у пациентов клинических подгрупп и в группе контроля

Группа	ФНО α (M \pm m), пг/мл	p*		
		1	2	3
Первая подгруппа (1), гингивит (n=40)	40,7 \pm 1,43	—	—	—
Вторая подгруппа (2), ХГП ЛСТ (n=32)	54,6 \pm 3,65	0,026	—	—
Третья подгруппа (3), ХГП ССТ (n=33)	86,3 \pm 4,56	0,0001	0,0001	—
Группа контроля (n=31)	25,2 \pm 3,89	0,029	0,0001	0,0001

Примечание: *уровень значимости p определяли по критерию Манна–Уитни; ХГП — хронический генерализованный пародонтит; ЛСТ — лёгкая степень тяжести; ССТ — средняя степень тяжести.

Таблица 3. Концентрация остеопротегерина в десневой жидкости и жидкости пародонтальных карманов у пациентов клинических подгрупп и в группе контроля

Группа	Остеопротегерин (M \pm m), пг/мл	sRANKL (M \pm m), нг/мл
Первая подгруппа (1), гингивит (n=40)	472,9 \pm 8,36	11,3 \pm 0,41
Вторая подгруппа (2), ХГП ЛСТ (n=32)	402,3 \pm 9,99	12,3 \pm 0,11
Третья подгруппа (3), ХГП ССТ (n=33)	199,8 \pm 4,56	31,9 \pm 0,78
Группа контроля (n=31)	483,5 \pm 8,19	8,9 \pm 0,23
p	$p_{\text{мн.ср.}}=0,0001$ $p_{1-2}=0,02$, $p_{1-3\text{д.}}=0,84$ $p_{1-3}=0,0001$, $p_{2-3\text{д.}}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$, $p_{3-3\text{д.}}=0,0001$	$p_{\text{мн.ср.}}=0,0001$ $p_{1-2}=0,40$, $p_{1-3\text{д.}}=0,003$ $p_{1-3}=0,0001$, $p_{2-3\text{д.}}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$, $p_{3-3\text{д.}}=0,0001$

Примечание: $p_{\text{мн.ср.}}$ — уровень значимости p по результатам множественного сравнения при дисперсионном анализе и использовании критерия Краскела–Уоллиса, попарное сравнение с помощью критерия Манна–Уитни; 3д. — здоровые; sRANKL — лиганд растворимого активатора фактора нуклеации кВ; ХГП — хронический генерализованный пародонтит; ЛСТ — лёгкая степень тяжести; ССТ — средняя степень тяжести.

подгруппе — на 34% ($p < 0,001$). В третьей подгруппе концентрация ФНО α в содержимом пародонтальных карманов имела наиболее высокое значение (86,3 \pm 4,56 пг/мл) и возрастала по сравнению с группой контроля в 3,4 раза ($p < 0,001$), с первой подгруппой — в 2,1 раза ($p < 0,001$), со второй подгруппой — на 58% ($p < 0,001$).

Таким образом, по мере усиления воспалительных изменений в пародонте и развития остеодеструктивных процессов в экссудате пародонтальных карманов концентрация ФНО α прогрессивно возрастала. ФНО α , накапливаясь локально в тканевом экссудате, выполнял роль как провоспалительного, так и остеотропного медиатора, поскольку уровень повышался как при усилении воспалительных изменений в пародонте, так и при формировании остеодеструктивных процессов.

Концентрация остеотропных медиаторов в клинических подгруппах представлена в табл. 3.

В группе контроля в десневой жидкости в среднем содержание остеопротегерина составило 483,5 \pm 8,19 пг/мл, медиана 490 пг/мл, межквартильный интервал от 476 до 504 пг/мл. У пациентов первой подгруппы со-

держание остеопротегерина в десневой жидкости не изменялось ($p=0,84$) и соответствовало 472,9 \pm 8,36 пг/мл. При формировании ХГП лёгкой степени тяжести во второй подгруппе концентрация остеопротегерина снижалась незначительно: по сравнению со здоровыми на 17% ($p < 0,001$), с первой подгруппой — на 15% ($p=0,02$). Выраженное снижение концентрации остеопротегерина в содержимом пародонтальных карманов произошло у пациентов третьей подгруппы: по сравнению с группой контроля на 59% ($p < 0,001$), с первой подгруппой — на 58% ($p < 0,001$), со второй — на 50% ($p < 0,001$). Поскольку остеопротегерин синтезируется остеобластами, то при ХГП средней степени тяжести можно говорить о снижении функциональной активности остеобластов.

У пациентов в группе контроля в десневой жидкости в среднем содержание sRANKL составило 8,9 \pm 0,23 нг/мл, медиана 8,9 нг/мл, межквартильный интервал от 8,5 до 9,2 нг/мл. У пациентов первой подгруппы по сравнению с группой контроля содержание sRANKL в десневой жидкости повысилось на 27% ($p=0,003$). Между первой и второй подгруппами различий между концентрацией sRANKL

Таблица 4. Коэффициенты корреляции стоматологических индексов и концентрации фактора некроза опухоли α (ФНО α) в содержимом десневого желобка у пациентов клинических подгрупп

Показатели	Связь с ФНО α	Связь с остеопротегерином	Связь с sRANKL
Индекс гигиены	R=0,42, p=0,52	R=-0,36, p=0,08	R=0,26, p=0,53
Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс	R=0,51, p=0,004	R=-0,45, p=0,05	R=0,32, p=0,14
Индекс кровоточивости	R=0,57, p=0,002	R=-0,52, p=0,03	R=0,34, p=0,08
Глубина пародонтальных карманов	R=0,79, p < 0,0001	R=-0,57, p=0,004	R=0,75, p < 0,0001
Величина потери зубодесневого прикрепления	R=0,83, p < 0,0001	R=-0,64, p < 0,0001	R=0,87, p < 0,0001
Рентгенологический индекс Фукса	R=-0,62, p=0,006	R=0,85, p < 0,0001	R=-0,93, p < 0,0001

Примечание: R — коэффициент корреляции Спирмена; p — уровень значимости; sRANKL — лиганд растворимого активатора фактора нуклеации кВ.

в десневом экссудате не было ($p=0,40$). Резкий скачок концентрации sRANKL в содержимом пародонтальных карманов произошёл в третьей подгруппе ($31,9 \pm 0,78$ нг/мл): по сравнению с группой контроля в 3,6 раза ($p < 0,001$), с первой подгруппой — в 2,8 раза ($p < 0,001$), со второй — в 2,6 раза ($p < 0,001$).

Таким образом, концентрация остеотропных медиаторов локально в тканевом экссудате изменялась раньше, чем формировалась остеодеструкция в пародонте. При гингивите в жидкости десневого желобка повышалось содержание sRANKL, а при ХГП лёгкой степени тяжести происходили одновременное снижение содержания остеопротегерина и повышение концентрации sRANKL в содержимом пародонтальных карманов. При ХГП средней степени тяжести формирование остеодеструктивных изменений сопровождалось резким снижением количества остеопротегерина и повышением концентрации sRANKL в содержимом пародонтальных карманов.

Исследование связи провоспалительных и остеотропных медиаторов в жидкости десневого желобка у пациентов с гингивитом и ХГП лёгкой и средней степеней тяжести проводили путём корреляционного анализа.

Наиболее широкий спектр статистически значимых корреляционных связей с пародонтологическими индексами был установлен для концентрации ФНО α в содержимом десневого желобка и sRANKL (табл. 4). Отмечены прямые корреляционные связи концентрации ФНО α в содержимом десневого желобка как с индексами, отражающими выраженность воспаления, так и с индексами, характеризующими деструктивные изменения в пародонте.

Несмотря на широкий спектр установленных взаимосвязей, наиболее сильная связь

была выявлена для ФНО α с необратимыми индексами — глубиной пародонтальных карманов ($R=0,79$; $p < 0,0001$), величиной потери зубодесневого прикрепления ($R=0,83$; $p < 0,0001$).

Для остеотропного медиатора sRANKL прямая и сильная связь была установлена также с необратимыми индексами — глубиной пародонтальных карманов ($R=0,75$; $p < 0,0001$), величиной потери зубодесневого прикрепления ($R=0,87$; $p < 0,0001$), а также обратная и сильная связь с рентгенологическим индексом Фукса ($R=-0,93$; $p < 0,0001$).

Между провоспалительными и остеотропными медиаторами у пациентов с воспалительными изменениями пародонта сформировался тесный паттерн взаимосвязи. Провоспалительные медиаторы способствовали накоплению в местных биологических средах остеотропных медиаторов, то есть воспалительные изменения в пародонте патогенетически связаны с остеодеструктивными изменениями. Как провоспалительные, так и остеотропные медиаторы отражали выраженность клинических симптомов гингивита и ХГП лёгкой и средней степеней тяжести, что имело диагностическую значимость. Лабораторные изменения остеотропных маркеров в жидкости пародонтальных карманов по срокам опережали клинко-рентгенологические признаки остеорезорбции альвеолярного отростка челюстей.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом лёгкой степени тяжести для прогнозирования развития и прогрессирования остеодеструктивных изменений пародонта в десневой жидкости рекомендовано определять концентрацию фактора

некроза опухоли α , лиганда растворимого активатора фактора нуклеации кВ и остеопротегерина.

2. У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом лёгкой и средней степени тяжести прямые сильные связи ($p < 0,0001$) величин пародонтальных индексов, характеризующих остеодеструкцию, установлены с содержанием в жидкости пародонтальных карманов фактора некроза опухоли α , лиганда растворимого активатора фактора нуклеации кВ и остеопротегерина.

3. У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом лёгкой степени тяжести снижение концентрации остеопротегерина ($p < 0,05$) и повышение содержания лиганда растворимого активатора фактора нуклеации кВ ($p < 0,05$) в десневой жидкости относительно нормы требуют активного рентгенологического контроля остеорезорбтивных процессов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ушаков Р.В., Герасимова Р.В. Механизмы тканевой деструкции при пародонтите. *Стоматология*. 2017; (4): 63–66. [Ushakov R.V., Gerasimova R.V. Mechanisms of tissue destruction in periodontitis. *Stomatologiya*. 2017; (4): 63–66. (In Russ.)] DOI: 10.17116/stomat201796463-66.
2. Ошноков А.К., Брагин Е.А., Барычева Л.Ю. Диагностическое и прогностическое значение определения цитокинов в десневой жидкости при хроническом пародонтите. *Мед. вестн. Северного Кавказа*. 2016; (4): 550–553. [Oshnokov A.K., Bragin E.A., Barycheva L.Yu. Diagnostic and prognostic value of the determination of cytokines in the gingival fluid in chronic periodontitis. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2016; (4): 550–553. (In Russ.)] DOI: 10.14300/mnnc.2016.11131.
3. Мухамеджанова Л.Р., Ильина Р.Ю. Изменения маркеров резорбции костной ткани на фоне хронического генерализованного пародонтита. *Остеопороз и остеопатии*. 2016; (2): 66. [Mukhamedzhanova L.R., Il'ina R.Yu. Changes in markers of bone resorption against the background of chronic generalized periodontitis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2016; (2): 66. (In Russ.)] DOI: 10.14341/osteop2016266-66.
4. Kushlinskii N.E., Gershtein E.S., Timofeev Y.S. Osteoprotegerin (OPG) — receptor activator of NF- κ B (RANK) — RANK ligand (RANKL) signaling system components and pro-inflammatory cytokines in blood serum of patients with primary bone neoplasms. *J. Pharmacogenomics & Pharmacoproteomics*. 2015; (2): 71.
5. Герштейн Е.С., Тимофеев Ю.С., Зуев А.А., Кушлинский Н.Е. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG и её роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты). *Успехи молекулярн. онкол.* 2015; (3): 51–59. [Gershteyn E.S., Timofeev Yu.S., Zuev A.A., Kushlinskiy N.E. The ligand-receptor system RANK/RANKL/OPG and its role in primary bone neoplasms (literature analysis and own results). *Uspekhi molekulyarnoy onkologii*. 2015; (3): 51–59. (In Russ.)] DOI: 10.17650/2313-805X-2015-2-3-51-59.
6. Hienz S.A., Paliwal S., Ivanovski S. Mechanisms of bone resorption in periodontitis. *J. Immunol. Res.* 2015; 10: article ID 615486. DOI: 10.1155/2015/615486.