

РОЛЬ ЦИТОКИН-ОПОСРЕДОВАННЫХ МЕХАНИЗМОВ В РАЗВИТИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

**Паскова Е.В.¹, Маркелова Е.В.¹, Шахгельдян К.И.^{2,3}, Гельцер Б.И.³,
Кригер А.Б.^{2,3}**

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

² ФГБОУ ВО «Владивостокский государственный университет экономики и сервиса», г. Владивосток, Россия

³ ФГАУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток, Россия

Резюме. Остеомиелит нижней челюсти является одной из актуальных проблем современной медицины. Причин возникновения гнойно-некротических процессов челюстных костей достаточно много, в том числе играют роль нарушения в системах врожденного и адаптивного иммунитета. Цель исследования состояла в определении содержания TNF α , IL-17, IL-4 в сыворотке крови и смешанной слюне у пациентов с неосложненными переломами нижней челюсти и посттравматическим остеомиелитом для выяснения возможности использования данных показателей для ранней диагностики посттравматических осложнений. В статье представлены результаты исследования оппозитных цитокинов фактора некроза опухоли α (TNF α), интерлейкина-17 (IL-17) и интерлейкина-4 (IL-4) в сыворотке крови и смешанной слюне у больных с неосложненным переломом нижней челюсти и с посттравматическим остеомиелитом на первые и десятые сутки наблюдения. С помощью однослойных нейронных сетей были построены бинарные классификаторы, позволяющие стратифицировать больных по клинической форме заболевания и прогнозировать его течение. Вероятность осложненного перелома нижней челюсти описывается соотношением $P = 1/(1+e^{-z})$, где показатель z определяется через уровень TNF α , IL-17 и IL-4 в первый и десятый день наблюдения. Моделирование подтвердило высокую прогностическую значимость TNF α и IL-17 в сыворотке крови для ранней верификации посттравматического остеомиелита, что подтверждалось показателями ОТК и ROC, которые в различных моделях варьировали от 87 до 100%. К наиболее точным следует отнести модели 4 и 5, где в качестве предикторов использовались TNF α , зафиксированный на десятый день исследования, и комбинация TNF α и IL-17, полученные в первый день госпитализации. Моделирование по результатам исследования иммунологических индикаторов в смешанной слюне показало, что предиктивными свойствами обладают только IL-4 и IL-17, зарегистрированные на десятый день госпитализации, что отличало эти бинарные классификаторы от аналогичных, полученных по уровню концентрации цитокинов в сыворотке крови. Результаты исследования свидетельствуют о важной роли нарушений в системе про- и противовоспалительных цитокинов в патогенезе посттравматического остеомиелита.

Ключевые слова: посттравматический остеомиелит, цитокины, нижняя челюсть, бинарный классификатор, искусственная нейронная сеть

Адрес для переписки:

Паскова Елена Владимировна
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, 4.
Тел.: 8 (950) 288-53-45.
E-mail: popovavl@list

Address for correspondence:

Paskova Elena V.
Pacific State Medical University
690002, Russian Federation, Vladivostok, Ostryakova ave., 4.
Phone: 7 (950) 288-53-45.
E-mail: popovavl@list.ru

Образец цитирования:

Е.В. Паскова, Е.В. Маркелова, К.И. Шахгельдян, Б.И. Гельцер, А.Б. Кригер «Роль цитокин-опосредованных механизмов в развитии посттравматического остеомиелита нижней челюсти» // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 5. С. 953-958.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-5-953-958

© Паскова Е.В. и соавт., 2019

For citation:

E.V. Paskova, E.V. Markelova, K.I. Shakhgeldyan, B.I. Geltser, A.B. Kriger "Role of cytokine-mediated mechanisms in development of post-traumatic mandibular osteomyelitis", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 5, pp. 953-958.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-5-953-958

DOI: 10.15789/1563-0625-2019-5-953-958

ROLE OF CYTOKINE-MEDIATED MECHANISMS IN DEVELOPMENT OF POST-TRAUMATIC MANDIBULAR OSTEOMYELITIS

Paskova E.V.^a, Markelova E.V.^a, Shakhgelyan K.I.^{b,c}, Geltser B.I.^c, Kriger A.B.^{b,c}

^a Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

^b Vladivostok State University of Economics and Service, Vladivostok, Russian Federation

^c Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. Osteomyelitis of the lower jaw is one of the urgent problems of modern medicine. There are many reasons for the involvement of purulent necrotic processes of the jaw bones, including the role of disorders in the systems of innate and adaptive immunity. The aim of the study was to determine the content of TNF α , IL-17, IL-4 in serum and mixed saliva in patients with uncomplicated mandibular fractures and posttraumatic osteomyelitis to determine the possibility of using these indicators for early diagnosis of posttraumatic complications. The article presents the results of a study of tumor necrosis factor α (TNF α), interleukin-17 (IL-17) and interleukin-4 (IL-4) cytokines in serum and mixed saliva in patients with uncomplicated mandibular fracture and post-traumatic osteomyelitis at the first and tenth days of observation. By means of single-layer neural networks, binary classifiers were built, allowing patients to be stratified by the clinical form of the disease and to predict its course. The probability of uncomplicated mandibular fracture is described by the ratio $P = 1/(1+e^{-z})$, where the index z is determined by the level of TNF α , IL-17, and IL-4 at the first and tenth day of observation. The simulation confirmed high prognostic significance of serum TNF α and IL-17 for early verification of posttraumatic osteomyelitis, which was confirmed by the OTC and ROC indices, which varied from 87 to 100% in different models. Models 4 and 5, where TNF α recorded on the tenth day of the study was used as predictors, and a combination of TNF α and IL-17 obtained on the first day of hospitalization, were the most accurate. Modeling the results of the study of immunological indicators in the mixed saliva showed that the predictive properties have only IL-4 and IL-17, was on the tenth day of hospitalization that distinguishes these binary classifiers from similar indexes, derive from the levels of cytokines in blood serum. The results of the study indicate the important role of disorders in the system of pro- and anti-inflammatory cytokines in pathogenesis of post-traumatic osteomyelitis.

Keywords: mandibular osteomyelitis, serum cytokines, TNF α , IL-17, IL-4, prognostic value

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-03131.

Переломы нижней челюсти составляют около 90% всех травм челюстно-лицевой области и 10% от общего уровня травматических заболеваний человека [1, 2, 5]. Посттравматические, в том числе воспалительные, осложнения у этих больных фиксируются в 30% случаев и чаще всего определяются анатомо-физиологическими особенностями нижней челюсти, наличием хронических одонтогенных очагов инфекции, посттравматическим повреждением мягких тканей, гематомами и другими факторами [3, 4]. В последние годы все большее внимание исследователей привлекают цитокин-опосредованные механизмы в развитии широкого круга патофизиологических процессов, в том числе травматических повреждений и воспалении тканей, а также их репарации и регенерации [4, 6].

Известно, что у здоровых лиц метаболизм костной ткани обеспечивается балансом про-

цессов костеобразования и костной резорбции. В регуляции последней важное значение принадлежит продукции фактора некроза опухоли- α (TNF α), активирующего остеокласты и инициирующего воспалительную реакцию [4, 6]. Малоизученной при заболеваниях челюстно-лицевой области остается роль противовоспалительного цитокина интерлейкина-17 (IL-17), к одной из функций которого относят стимуляцию активности нейтрофилов. Кроме того, доказано, что он усиливает дифференцировку остеобластов в зрелые остеокласты [7]. Интерлейкин-4 (IL-4) снижает активность деструктивно-воспалительных процессов в тканях пародонта, ограничивает развитие остеопороза и выполняет противовоспалительные функции. Он стимулирует образование антител, продукцию IgE, угнетает фактор роста В-лимфоцитов, индуцирует противовоспалительные цитокины [4, 10]. IL-4 подавляет синтез IL-1 β и TNF α и является их антагонистом [4].

Цель исследования состояла в определении содержания TNF α , IL-17, IL-4 в сыворотке крови

и смешанной слюне у пациентов с неосложненными переломами нижней челюсти и посттравматическим остеомиелитом для выяснения возможности использования данных показателей для ранней диагностики посттравматических осложнений.

Материалы и методы

Объектом исследования были 40 пациентов, находившиеся на стационарном лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ «Краевой клинической больницы № 2» г. Владивостока. В I группу были включены 18 больных с неосложненными переломами нижней челюсти, во II – 22 пациента с острым посттравматическим остеомиелитом нижней челюсти. Мужчин было 28, женщин – 12. Средний возраст обследованных составил 34,2 года. Группу контроля составили 26 здоровых добровольцев того же возраста и пола. Уровень цитокинов исследовали с применением реактивов фирмы R&D Diagnostics Inc. (США) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа. Забор материала производился в первые сутки госпитализации пациента в стационар и на 10 день лечения. Учет результатов производили с помощью иммуноферментного анализатора Multiscan (Финляндия). Уровень статистической значимости, при котором отклонялись нулевые гипотезы, составлял менее 0,05. Статистическую достоверность различий между

сравняемыми группами определяли методом Манна–Уитни. Были разработаны бинарные классификаторы для стратификации больных с посттравматическим остеомиелитом и неосложненным переломом нижней челюсти. Модели были построены с помощью простой однослойной нейронной сети пакета nnet R-studio. Для оценки качества моделей применяли площадь под ROC-кривой (AUC), критерий Акаике (AIC) и относительную точность классификации (ОТК), которую определяли как отношение количества корректно установленных модельных диагнозов к общему количеству больных.

Результаты и обсуждение

Содержание TNF α в сыворотке крови у обследованных двух групп больных в первые сутки госпитализации было существенно выше контрольных значений ($p < 0,0001$, табл. 1). Вместе с тем при неосложненной форме перелома этот показатель был в 1,5 раза ниже, чем у лиц с посттравматическим остеомиелитом ($p < 0,01$). Известно, что данный цитокин регулирует иммуновоспалительную реакцию при травмах или инфекциях, являясь главным стимулятором для нейтрофилов и эндотелиальных клеток в процессах их взаимодействия, увеличения количества фибробластов при заживлении раны [7].

В ходе исследования было установлено, что у пациентов I и II групп уровень IL-17 более

ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕОСЛОЖНЕННЫМ И ОСЛОЖНЕННЫМ ПЕРЕЛОМОМ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. LEVEL OF CYTOKINES IN THE SERUM OF PATIENTS WITH UNCOMPLICATED AND COMPLICATED FRACTURE OF THE LOWER JAW, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели Parameters	Пациенты с неосложненными переломами челюстей (I группа) Patients with uncomplicated jaw fractures (I group) n = 18		Острый посттравматический остеомиелит нижней челюсти (II группа) Acute post-traumatic osteomyelitis of the lower jaw (II group) n = 22		Группа контроля Control group n = 26
	1 сутки 1 st day	10 сутки 10 th day	1 сутки 1 st day	10 сутки 10 th day	
TNF α (пг/мл) pg/ml	11,8*** (7,2-12,4) $p < 0,01$	2,76*** (1,6-4,3) $p < 0,001$	16,3** (12,6-28,9)	14,35** (13-19)	1,63** (0,40-2,24) $p < 0,0001$
IL-17 (пг/мл) pg/ml	16,19** (15,1-16,2) $p < 0,001$	15,34** (12,2-16,8) $p < 0,001$	19,1** (18,3-19,2)	18,7** (17,7-19,8)	2,81*** (1,2-5,4) $p < 0,0001$
IL-4 (пг/мл) pg/ml	6,2*** (3,6-14,7) $p < 0,05$	6,37** (3,5-9,5) $p = 0,38$	1,56 (1,54-1,76)	5,62 (3,2-6,9)	2,11*** (1,9-4,5) $p = 0,09$ $p = 0,13$

Примечание. Статистическая достоверность выборочной медианы: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Note. Statistical reliability of the sample median: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$.

ТАБЛИЦА 2. УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ В СМЕШАННОЙ СЛЮНЕ ПАЦИЕНТОВ С НЕОСЛОЖНЕННЫМ И ОСЛОЖНЕННЫМ ПЕРЕЛОМОМ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ, Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. LEVEL OF CYTOKINES IN THE MIXED SALIVA OF PATIENTS WITH UNCOMPLICATED AND COMPLICATED FRACTURE OF THE MANDIBLE, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели Parameters	Пациенты с неосложненными переломами челюстей (I группа) Patients with uncomplicated jaw fractures (I group) n = 18		Острый посттравматический остеомиелит нижней челюсти (II группа) Acute post-traumatic osteomyelitis of the lower jaw (II group) n = 22		Группа контроля Control group n = 26
	1 сутки 1 st day	10 сутки 10 th day	1 сутки 1 st day	10 сутки 10 th day	
TNFα (пг/мл) pg/ml	5,01*** (4,87-6,20) p < 0,0001	3,11*** (2,65-3,43) p < 0,01	13,45** (11,23-15,00)	5,32** (4,93-6,65)	2,25* (1,8-2,9) p < 0,01 p < 0,001
IL-17 (пг/мл) pg/ml	12,34** (9,4-13,8) p = 0,49	7,32** (5,4-8,8) p < 0,01	13,21 (11,65-14,70)	18,54 (17,7-19,5)	3,72*** (1,42-4,44) p < 0,0001
IL-4 (пг/мл) pg/ml	7,16*** (2,0-9,9) p = 0,34	2,39*** (1,7-3,4) p < 0,001	3,45 (3,21-3,70)	18,76 (17,5-19,8)	0,95*** (0,95-1,12) p < 0,01 p < 0,001

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

ТАБЛИЦА 3. МОДЕЛИ БИНАРНОГО КЛАССИФИКАТОРА ДЛЯ РАННЕЙ ВЕРИФИКАЦИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА ПО УРОВНЮ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

TABLE 3. BINARY CLASSIFICATION MODELS FOR EARLY VERIFICATION OF POSTTRAUMATIC OSTEOMYELITIS BY CYTOKINE LEVEL IN SERUM

№	Модель Model	День Day	ОТК OTC	AIC	ROC
1	$z = 13,8 * IL-17-4,2$	1	0,875 (0,710-0,960)	42,35	0,87
2	$z = 131,1 * IL-17-59,8$	10	0,97 (0,84-0,99)	9,17	0,99
3	$z = 18,1 * TNF\alpha-2$	1	0,89 (0,76-0,96)	41	0,89
4	$z = 104,5 * TNF\alpha-14,87$	10	1,00 (0,92-1,00)	4,3	1
5	$z = 70 * TNF\alpha + 34 IL-17-14,3$	1	1,00 (0,80-1,00)	10,1	1

ТАБЛИЦА 4. МОДЕЛИ БИНАРНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ДЛЯ РАННЕЙ ВЕРИФИКАЦИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА ПО УРОВНЮ ЦИТОКИНОВ В СМЕШАННОЙ СЛЮНЕ

TABLE 4. BINARY CLASSIFICATION MODELS FOR EARLY VERIFICATION OF POSTTRAUMATIC OSTEOMYELITIS BY CYTOKINE LEVEL IN MIXED SALIVA

№	Модель Model	День Day	ОТК OTC	AIC	ROC
1	$z = 1,48 * IL-17-0,63$	1	0,55 (0,35-0,75)	40	0,62
2	$z = 15,5 * IL-17-2,5$	10	0,92 (0,76-0,99)	13,4	0,93
3	$z = 0,44 * IL-4-2,7$	10	0,875 (0,71-0,96)	26,7	0,92
4	$z = 4,22 * TNF\alpha-1,26$	10	0,67 (0,50-0,81)	48	0,7

чем в 5 раз превышал контрольные значения (p < 0,0001). Его содержание в сыворотке крови у больных с острым остеомиелитом было до-

стоверно выше показателей в группе пациентов с неосложненным переломом нижней челюсти (p < 0,001). При анализе содержания противо-

воспалительного цитокина IL-4 было зафиксировано, что его значения в исследуемых группах существенно различались между собой ($p < 0,05$). Так, в первый день госпитализации максимальный уровень данного показателя имел место у больных I группы, а минимальный – у больных II группы.

К десятому дню исследования в группе больных с неосложненными переломами системный уровень TNF α в сыворотке крови стремился к норме, в то время как у пациентов с острым посттравматическим остеомиелитом он существенно не изменялся. Концентрация IL-17 в динамике наблюдения у больных обеих групп существенно не изменялась, в то время как уровень IL-4 у больных с посттравматическим остеомиелитом на десятый день госпитализации существенно возрастал (табл. 1).

Смешанная слюна относится к биологической жидкости, состоящей из секрета слюнных желез и ряда компонентов неслюнного происхождения (жидкость зубодесневого желобка, бронхиального секрета, сывороточных компонентов и клеток крови, продуктов жизнедеятельности бактерий, вирусов и грибов, слущенного эпителия и других факторов) [1, 3, 9]. Ранее было показано, что динамика изменений микробиоценоза ротовой полости отражает состояние мукозального иммунитета [8, 9].

Было установлено, что максимальная концентрация TNF α в смешанной слюне имела место у больных с посттравматическим остеомиелитом в первые сутки заболевания и превышала в 2,5 раза его уровень у больных с неосложненными переломами нижней челюсти ($p < 0,0001$, табл. 2). На 10-е сутки ее уровень заметно снижался, но существенно превышал контрольные значения. Содержание IL-17 в первые сутки у больных обследованных групп различалось только с контрольными значениями ($p < 0,0001$), а достоверных отличий между пациентами 2-х групп зарегистрировано не было ($p = 0,49$). Однако на десятые сутки наблюдения у больных с посттравматическим остеомиелитом концентрация IL-17 более чем в 2 раза превышала уровень этого показателя у обследованных I группы ($p < 0,01$). Это подтверждает известные данные о том, что IL-17 участвует в обеспечении противомикробной защиты слизистых оболочек, вызывая экспрессию генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов, антимикробных

пептидов в эпителиальных клетках [7]. У больных с неосложненным переломом содержание IL-4 в слюне в первые сутки исследования было в 2,3 раза выше, чем у больных с посттравматическим остеомиелитом. На десятые сутки его концентрация снизилась в 3 раза у больных I группы и резко (в 5,4 раза) возросла во II (табл. 2).

Для более точной оценки диагностического значения показателей TNF α , IL-17 и IL-4 в качестве предикторов развития посттравматического остеомиелита с помощью однослойных нейронных сетей были построены прогностические модели, имитирующие бинарную логистическую регрессию. Построение моделей осуществлялось отдельно для иммунологических параметров, определенных в сыворотке крови и смешанной слюне. Вероятность осложненного перелома нижней челюсти описывается соотношением $P = 1/(1+e^{-z})$, где показатель z определяется через уровень TNF α , IL-17 и IL-4 в первый и десятый день наблюдения (табл. 3, 4). Моделирование подтвердило высокую прогностическую значимость TNF α и IL-17 в сыворотке крови для ранней верификации посттравматического остеомиелита, что подтверждалось показателями ОТК и ROC, которые в различных моделях варьировали от 87 до 100%. К наиболее точным следует отнести модели 4 и 5, где в качестве предикторов использовались TNF α , зафиксированный на десятый день исследования, и комбинация TNF α и IL-17, полученные в первый день госпитализации (табл. 3).

Моделирование по результатам исследования иммунологических индикаторов в смешанной слюне показало, что предиктивными свойствами обладают только IL-4 и IL-17, зарегистрированные на десятый день госпитализации, что отличало эти бинарные классификаторы от аналогичных, полученных по уровню концентрации цитокинов в сыворотке крови (табл. 4).

Результаты исследования доказывают важную роль цитокин-опосредованных механизмов в развитии острого посттравматического остеомиелита нижней челюсти. Применение методов машинного обучения в виде бинарных классификаторов на основе искусственных нейронных сетей позволяет использовать иммунологические показатели в качестве предикторов для раннего прогнозирования клинического течения переломов нижней челюсти.

Список литературы / References

1. Кирпичников М.В., Подольский В.В. К вопросу об этиологических факторах травматического остеомиелита нижней челюсти // Актуальные вопросы стоматологии, 2017. С. 172-176. [Kirpichnikov M.V., Podolsky V.V. On the issue of etiological factors of traumatic osteomyelitis of the mandible. *Aktualnye voprosy stomatologii = Topical Issues of Dentistry*, 2017, pp. 172-176. (In Russ.)]
2. Кулигин Д.А. Этиологические факторы травматического остеомиелита // Бюллетень медицинских Интернет-конференций, 2017. Т. 7, № 10. С. 1536-1537. [Kuligin D.A. Etiological factors of traumatic

osteomyelitis. *Byulleten meditsinskikh Internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences*, 2017, Vol. 7, no. 10, pp. 1536-1537. (In Russ.)

3. Малютина А.В., Николаева Б.В., Пинелис И.С., Турчина Е.В. Причинно-следственные связи развития травматического остеомиелита челюстей // Медицина завтрашнего дня, 2017. С. 137-138. [Malyutina A.V., Nikolaeva B.V., Pinelis I.S., Turchina E.V. Cause-and-effect relations of development of traumatic osteomyelitis of jaws. *Meditsina zavtrashnego dnya = Medicine of Tomorrow*, 2017, pp. 137-138. (In Russ.)]

4. Матчин А.А., Абдуллаев М.Д., Ахмерова Р.И., Рахматуллин Т.Р. Клинический анализ иммунологических факторов риска развития воспалительно-деструктивного процесса в костях лицевого скелета // Современные медицинские исследования, 2018. С. 27-29. [Matchin A.A., Abdullayev M.D., Akhmerova R.I., Rakhmatullin T.R. Clinical analysis of immunological risk factors for the development of inflammatory-destructive process in the bones of the facial skeleton. *Sovremennyye meditsinskie issledovaniya = Modern Medical Research*, 2018, pp. 27-29. (In Russ.)]

5. Сивухина О.В., Горяйнова К.В. Оценка факторов риска в развитии травматического остеомиелита при лечении переломов нижней челюсти // Гигиена: здоровье и профилактика, 2018. С. 194-195. [Sivukhina O.V., Goryaynova K.V. Assessment of risk factors in the development of traumatic osteomyelitis in the treatment of mandible fractures. *Gigiena: zdorovye i profilaktika = Hygiene: Health and Prevention*, 2018, pp. 194-195. (In Russ.)]

6. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант, 2018. 512 с. [Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases]. St. Petersburg: Foliant, 2018. 512 p.

7. Delsing C.E. Th17 cytokine deficiency in patients with Aspergillus skull base osteomyelitis. *BMC Infect. Dis.*, 2015, Vol. 15, p. 140.

8. Kim S.M., Eo M.Y., Cho Y.J. Immunoprecipitation high performance liquid chromatographic analysis of healing process in chronic suppurative osteomyelitis of the jaw. *J. Craniomaxillofac. Surg.*, 2018, Vol. 46, no. 1, pp. 119-127.

9. Kharazmi M., Hallberg P. Mucosal trauma and osteonecrosis. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.*, 2018, Vol. 154, no. 2, p. 155.

10. Morita M. Elevation of pro-inflammatory cytokine levels following antiresorptive drug treatment is required for osteonecrosis development in infectious osteomyelitis. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, 46322. doi: 10.1038/srep46322.

Авторы:

Паскова Е.В. — аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Маркелова Е.В. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Шахгельдян К.И. — д.т.н., доцент, директор института информационных технологий ФГБОУ ВО «Владивостокский государственный университет экономики и сервиса»; заведующая лабораторией анализа больших данных в здравоохранении и биомедицине, Школа биомедицины ФГАУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток, Россия

Гельцер Б.И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор департамента клинической медицины, Школа биомедицины ФГАУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток, Россия

Кригер А.Б. — к.ф.-м.н., доцент, Институт информационных технологий ФГБОУ ВО «Владивостокский государственный университет экономики и сервиса»; старший научный сотрудник лаборатории анализа больших данных в здравоохранении и биомедицине, Школа биомедицины ФГАУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток, Россия

Authors:

Paskova E.V., Postgraduate Student, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Markelova E.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Shakhgeldyan K.I., PhD, MD (Technology), Associate Professor, Director, Institute of Information Technologies, Vladivostok State University of Economics and Service; Head, Laboratory of Big Data Analysis in Healthcare and Biomedicine, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

Geltser B.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Director, Department of Clinical Medicine, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

Kruger A.B., PhD (Physics/Mathematics), Associate Professor, Institute of Information Technology, Vladivostok State University of Economics and Service; Senior Research Associate, Laboratory of Big Data Analysis in Healthcare and Biomedicine, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

Поступила 03.03.2019
Принята к печати 11.03.2019

Received 03.03.2019
Accepted 11.03.2019