

**Мария Игоревна Мартынова¹, Алексей Юрьевич Миронов²,
Александр Викторович Лепилин³, Надежда Леонидовна Ерокина⁴** ✉

Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, Саратов, Россия

¹ gaichka8@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3036-3534>

² iammironov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2728-5355>

³ lepilins@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6940-5178>

⁴ ✉ nadleo@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9189-4422>

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ЦИТОКИНОВ/ХЕМОКИНОВ И ФАКТОРОВ РОСТА В СТОМАТОЛОГИИ

Аннотация. Развитие воспалительных процессов происходит при нарушении процессов межклеточного взаимодействия с участием цитокинов, хемокинов и факторов роста, содержащихся в биологических жидкостях полости рта. **Цель исследования** – определение диагностической значимости уровня цитокинов/хемокинов и факторов роста в разных биологических жидкостях полости рта. **Материалы и методы исследования.** Обследовано 4 группы по 20 (всего 80) человек: 1 – с интактным пародонтом; 2 – с пародонтитом; 3 – с дентальными имплантатами в динамике ортопедического лечения; 4 – после удаления зубов. Обследование включало определение гигиенического и пародонтальных индексов, а при удалении зуба – боли, отека, гиперемии, эпителизации лунки. Лабораторные исследования включали определение уровня провоспалительных цитокинов/хемокинов и васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF). **Результаты.** Содержание провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6 (IL6), интерлейкина-1-бета (IL1β); хемокинов: интерлейкина-8 (IL-8), моноцитарного хемоаттрактантного протеина (MCP-1); и фактора роста VEGF в пародонтальных карманах, жидкости периимплантатной борозды и лунке зуба отражают выраженность воспалительных и регенераторных процессов. **Заключение.** Уровень биомаркеров биологических жидкостей полости рта может быть использован для диагностики наличия и степени выраженности воспалительно-деструктивных процессов в тканях полости рта.

Ключевые слова: биомаркеры, цитокины, хемокины, фактора роста, полость рта

Maria I. Martynova¹, Aleksey Yu. Mironov², Alexander V. Lepilin³, Nadezhda L. Erokina⁴ ✉

State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

¹ gaichka8@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3036-3534>

² iammironov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2728-5355>

³ lepilins@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6940-5178>

⁴ ✉ nadleo@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9189-4422>

DIAGNOSTIC INFORMATIVITY OF CYTOKINES/CHEMOKINES AND GROWTH FACTORS IN DENTISTRY

Abstract. The development of inflammatory processes occurs when processes of intercellular interaction with the participation of cytokines, chemokines and growth factors contained in biological fluids of the oral cavity are disrupted. **The purpose** of the study is to determine the diagnostic significance of the level of cytokines/chemokines and growth factors in various biological fluids of the oral cavity. **Materials and methods of research.** 4 groups of 20 (total 80) people were examined: 1 – with intact periodontium; 2 – with periodontitis; 3 – with dental implants in the dynamics of orthopedic treatment; 4 – after tooth extraction. The examination included the determination of hygienic and periodontal indices, and during tooth extraction – pain, swelling, hyperemia, and epithelization of the socket. Laboratory studies included determination of proinflammatory cytokines/chemokines and vascular endothelial growth factor (VEGF). **Results.** The con-

tent of pro-inflammatory cytokines: interleukin-6 (IL6), interleukin-1-beta (IL1 β); chemokines: interleukin-8 (IL-8), monocyte chemoattractant protein (MCP-1); and growth factor VEGF in periodontal pockets, peri-implant sulcus fluid and tooth socket reflect the severity of inflammatory and regenerative processes. **Conclusion.** The level of biomarkers of biological fluids of the oral cavity can be used to diagnose the presence and severity of inflammatory and destructive processes in the tissues of the oral cavity.

Keywords: biomarkers, cytokines, chemokines, growth factors, oral cavity

Одним из актуальных направлений научных исследований в стоматологии считается повышение качества диагностики заболеваний, контроля и прогнозирования эффективности лечебно-профилактических мероприятий [1, 2].

Важное значение в защите тканей полости рта от повреждения принадлежит локальной иммунной защите. Развитие воспалительных процессов, как правило, происходит при нарушении процессов межклеточного взаимодействия с участием цитокинов, хемокинов и факторов роста, содержащихся в биологических жидкостях полости рта [3–5]. Процессы репарации включают гемостаз, воспаление, пролиферацию и ремоделирование тканей. Эти явления обусловлены медиаторами, определяющими взаимодействия внутри иммунорегуляторной, цитокиновой сети биологических жидкостей полости рта [3, 6].

Изучение уровня цитокинов, хемокинов и факторов роста в биологических жидкостях широко применяется для оценки различных процессов в организме и эффективности лечебных мероприятий [2, 3]. Результаты исследований цитокинов/хемокинов, факторов роста при стоматологических заболеваниях позволят установить роль медиаторов иммунорегуляторных процессов в развитии и течении процессов воспаления, регенерации тканей и могут стать основой разработки новых стратегий диагностики и лечения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определение диагностической значимости уровня цитокинов/хемокинов и факторов роста в разных биологических жидкостях полости рта.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 80 человек, мужчин и женщин, не имеющих сопутствующих заболеваний, обратившихся в стоматологическую поликлинику ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава РФ (г. Саратов). Возраст обследованных был от 18 до 59 лет [средний возраст (43 \pm 3,2) года]. Из них: 20 человек были с интактным пародонтом, через неделю после проведения профессиональной гигиены полости

рта (они составили группу сравнения, у них однократно исследовалась десневая жидкость); 20 пациентов, у которых был диагностирован пародонтит, у 10 – легкой степени, у 10 – средней степени тяжести (однократно исследовалось содержимое пародонтальных карманов); 20 пациентам проводилось восстановление дефектов зубных рядов с использованием имплантатов (в динамике изучалась жидкость периимплантационной борозды); 20 пациентам проводилось удаление зубов по поводу хронического периодонтита (исследовалось содержимое лунки на следующий и 5-й день после удаления зуба).

Клиническое обследование, кроме стандартных методов (выяснения жалоб, анамнеза, осмотра полости рта, рентгенологического исследования) включало определение гигиенического (Грина – Вермиллиона) и пародонтальных (РМА и Рассела) индексов, глубины пародонтальных карманов или околоимплантатной борозды. А у пациентов, которым проводилось изучение заживления лунки зуба, оценивались локальная боль, отек, гиперемия прилежащих тканей (на следующий и 5-й день после удаления зуба), сроки эпителизации лунки.

Лабораторные исследования включали определение биомаркеров биологических жидкостей. Методом твердофазного иммуноферментного анализа проводили количественное определение уровня провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6 (IL6), интерлейкина-1-бета (IL1 β); хемокинов: интерлейкина-8 (IL-8), моноцитарного хемоаттрактантного протеина (MCP-1); васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF). Для этого применяли коммерческие наборы реагентов АО «Вектор Бест», Новосибирск. Исследования проведены в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протоколы исследования одобрены комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава РФ.

Статистическая обработка данных проведена общепринятыми для медико-биологических

исследований методами. При обработке полученных результатов использовался пакет компьютерной программы IBM SPSS Statistics версии 23.0.0.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для определения значимости исследования цитокинов/хемокинов и факторов роста в содержимом пародонтальных карманов с целью диагностики воспалительных заболеваний пародонта нами обследовано 20 пациентов, у 10 из которых был пародонтит легкой степени, у 10 – средней степени тяжести.

При опросе пациентов с пародонтитом отмечались жалобы на кровоточивость десен при чистке зубов, неприятный запах изо рта, быстрое образование зубного камня. При пародонтологическом обследовании визуализировалась застойная гиперемия маргинальной и альвеолярной части десны, выявлялась кровоточивость при зондировании пародонтальных карманов, определялись зубные отложения. У пациентов с пародонтитом легкой степени глубина пародонтальных карманов была ($3,2 \pm 0,05$) мм, ИГ – ($3,3 \pm 0,5$) (плохой уровень гигиены полости рта), индекс РМА – (31 ± 3) %, ПИ – $0,7 \pm 0,3$. У пациентов с пародонтитом средней степени определялись пародонтальные карманы глубиной ($5,1 \pm 0,1$) мм, неудовлетворительная гигиена полости рта (ИГ) – $4,2 \pm 0,14$; РМА – (46 ± 6) %, ПИ – $1,7 \pm 0,06$. В группах пациентов с пародонтитом легкой и средней степени тяжести отмечено увеличение содержания в пародонтальных карманах IL1 β , IL6, IL8 и MCP1 на фоне подъема содержания VEGF, по сравнению с пациентами с интактным пародонтом (см. табл. 1). То есть у пациентов с пародонтитом подъем уровня провоспалительных цитокинов/хемокинов соответствовал нарушенному локальному иммунному ответу на микробную инвазию. При этом нами выявлены статистически значимые отличия в уровне провоспалительных цитокинов при пародонтите легкой и средней степени. Уровень IL1 β , IL6, IL8 и VEGF был выше, чем в группе сравнения, при пародонтите легкой степени в 3 раза, пародонтите средней степени – в 4 раза, MCP1 в 6 и 8 раз соответственно (табл. 1). Повышенный уровень данных биомаркеров у больных пародонтитом свидетельствует о длительно текущем, вызывающим значимые изменения пародонтальных индексов и клиниче-

ские проявления воспалительном процессе в полости рта. Следовательно, определение содержания провоспалительных цитокинов и фактора роста VEGF в пародонтальных карманах может быть использовано для диагностики не только наличия воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта, но и степени их выраженности.

Для определения диагностической информативности уровня биомаркеров в периимплантационной борозде в динамике ортопедического лечения (до и после протезирования на имплантатах) изучалось состояние окружающих имплантат тканей у 20 пациентов. До установки несъемных ортопедических конструкций на имплантаты пациенты не предъявляли жалоб и не имели значимых изменений гигиенического и пародонтальных индексов (ИГ $1 \pm 0,05$, РМА и ПИ равны 0). При объективном обследовании полости рта до установки ортопедической конструкции на имплантаты десна была плотная, бледно-розового цвета, безболезненная при пальпации, глубина периимплантатной борозды составляла ($1,1 \pm 0,08$) мм. Провоспалительные медиаторы, хемокины и факторы роста, высвобождаемые последовательно на нескольких этапах в процессе остеоинтеграции, выявлены в жидкости околоимплантатной борозды. В ней, перед установкой несъемных ортопедических конструкций на имплантаты, было незначительно повышено содержание IL6 и VEGF, уровень остальных изученных провоспалительных цитокинов/хемокинов достоверно не отличался от группы сравнения (см. табл.). Это свидетельствовало об отсутствии активного воспалительного процесса в околоимплантатных тканях и создании среды для развития остеоинтеграции вокруг имплантатов, то есть о достижении стабильного состояния процессов остеоинтеграции и достаточно высокого уровня доставки биологически активных веществ в окружающие имплантат ткани. Через 10–12 месяцев после установки ортопедических конструкций в жидкости периимплантационной борозды значительно возросло содержание IL1 β – до 166 % от величины до установки, TNFa – до 171,4 % и MCP1 – до 136,0 % соответственно. Также снижалась концентрация VEGF – до 73,0 % от величины до установки ортопедических конструкций. Следовательно, имплантаты в процессе остеоинтеграции имеют иммунную защиту от бактериальной пленки, однако протезирование приводит к ее нарушению и делает возможным развитие воспалительных процессов. Таким образом, результаты определения

концентрации провоспалительных цитокинов/хемокинов в жидкости периимплантационной борозды позволяют оценить состояние околоим-

плантатных тканей на уровне иммуно-эпителиального барьера в динамике ортопедического лечения на имплантатах.

Содержание цитокинов/хемокинов и VEGF в биологических жидкостях полости рта [Медиана, пг/мл (25–75 процентиль)]

Группы обследованных		IL-1 β	TNF α	IL-6	IL-8	MCP1	VEGF
Интактный пародонт, группа сравнения (n = 20)		14,1 (12,6–16,8)	3,7 (3,0–5,2)	1,1 (0,9–1,4)	63,2 (55,2–68,5)	28,2 (25,4–29,3)	9,4 (8,5–12,2)
Пародонтит (n = 20)	легкой степени	43,6* (40,8–49,2)	13,0* (10,4–17,5)	2,9* (2,6–3,2)	188,9* (163,9–201,5)	172,2,0* (153,3–202,8)	29,6,5* (27,3–33,2)
	средней степени	61,9* [^] (47,3–85,1)	13,9* (13,4–14,5)	9,8* [^] (8,9–11,8)	260,3* [^] (235,3–361,9)	242,5* [^] (220,2–248,2)	36,2* [^] (33,2–38,6)
Несъемные ортопедические конструкции на имплантатах (n = 20)	до установки	17,5 (12,2–20,5)	3,5 (2,5–5,5)	2,5* (1,6–3,9)	68,9 (61,4–83,2)	28,3 (22,0–30,9)	18,3* (16,7–20,5)
	через 10–12 месяцев после установки	29,1* [■] (25,5–38,6)	6,0* [■] (5,9–6,6)	2,4* [■] (2,2–2,5)	67,1 (54,3–75,1)	38,5* [■] (32,9–45,1)*	14,9* [■] (6,1–18,2)*
Лунка после удаления зуба (n = 20)	следующий день	59,3* (48,1–68,8)	8,6* (6,8–10,2)	19,6* (18,1–20,9)	392,5* (369,7–410,2)	46,6* (40,8–52,9)	34,4* (33,9–39,8)
	5-й день	36,9* [°] (31,6–40,5)	5,2* [°] (3,8–6,5)	17,4* (15–19,9)	347,9* [°] (330,8–363,7)	23,7* [°] (21,9–24,1)	43,3* [°] (36,9–45,5)

Статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении с: * – группой с интактным пародонтом; [^] – пациентами с пародонтитом легкой степени; [■] – данными до установки ортопедических конструкций на имплантатах; [°] – данными на следующий день после удаления зуба.

Для изучения возможности использования биомаркеров при оценке воспалительных и регенераторных процессов при заживлении лунки зуба нами проведено сравнение биологической жидкости лунки зуба с десневой жидкостью лиц с интактным пародонтом (группа сравнения). Были обследованы пациенты, у которых отмечалось нормальное заживление лунки после удаления зубов (без осложнений). При этом образующийся в лунке после удаления кровяной сгусток постепенно замещался грануляционной тканью, а эпителий разрастался со стороны края лунки. Эпителизация лунки начиналась на 3-и сутки после удаления зуба и заканчивалась на 13–18-й день. Клинические наблюдения на следующий день после экстракции зуба показали отсутствие боли у 65 % и слабую боль у 35 % пациентов. Отек и гиперемия слизистой оболочки лунки были выражены слабо или умеренно у 30 %, отсутствовали у 70 % обследованных. На 5-й день боли, отека и гиперемии десны ни у кого не было.

Биомаркеры в лунке зуба изучались на 1-е и 5-е сутки после удаления, т. к. в последующие дни забор материала был технически не возможен. Через сутки в лунке зуба уровень провоспалительных цитокинов/хемокинов был значительно выше аналогичных показателей десне-

вой жидкости группы сравнения: TNF α и MCP1 – в 2; IL1 β – в 4; IL8 – в 6 и IL6 – в 20 раз; фактор роста VEGF был в 3 раза выше, чем аналогичный показатель десневой жидкости лиц с интактным пародонтом (см. табл.). Эти данные свидетельствуют о значимом участии клеток иммунной системы в репаративных процессах, происходящих в лунке удаленного зуба. На 5-й день после удаления в лунке снижалась активность воспалительных процессов, с чем свидетельствовало уменьшение уровня изучаемых провоспалительных цитокинов/хемокинов по сравнению с 1-м днем после удаления. Содержание IL1 β и TNF α снижалось примерно в 1,5, а MCP1 в 2 раза, уровень IL6 и IL8 достоверно не изменился. Уровень MCP1 при этом приближался к аналогичному группы сравнения. Содержание в лунке удаленного зуба фактора роста VEGF, отражающего активность процессов репарации тканей, повышалось.

Увеличение в лунке зуба провоспалительных цитокинов/хемокинов и фактора роста VEGF на следующий день после удаления соответствовало первой фазе заживления. На 5-й день происходило уменьшение выраженности воспалительных явлений (снижение провоспалительных цитокинов/хемокинов) при активации регенераторных процессов (повышение фактора

роста VEGF). Таким образом, медиаторы иммунорегуляторных процессов: про- и противовоспалительные цитокины/хемокины и фактор роста VEGF, отражают процессы, происходящие при заживлении лунки зуба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровни цитокинов/хемокинов и фактора роста VEGF отражают активность воспалительных и регенераторных процессов в тканях полости рта и могут применяться для диагностики наличия и оценки динамики заболеваний. Повышение выработки провоспалительных цитокинов и фактора роста VEGF играет ведущую роль в развитии местного воспалительного процесса и регенерации тканей.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Лепилин А. В., Островская Л. Ю., Захарова Н. Б., Ерокина Н. Л. Современные технологии и обоснование патогенетического лечения заболеваний пародонта. Саратов: Изд-во СГМУ, 2014. 138 с.
2. Khurshid Z., Mali M., Naseem M. et al. Human gingival crevicular fluids (GCF) proteomics: an overview. *J. Periodontol.* 2017;5:12–7. doi: 10.3390/dj5010012.
3. Ерокина Н. Л., Лепилин А. В., Миронов А. Ю. и др. Роль цитокинов, хемокинов и факторов роста в заживлении лунок удаленных зубов. *Пародонтология.* 2021; 1(26):58–63. doi: 10.33925/1683-3759-2021-26-1-58-63.
4. Рыжкова М. В. Диагностическое и прогностическое значение исследования десневой жидкости у пациентов с катаральным гингивитом и пародонтитом легкой степени тяжести при проведении профессиональной гигиены полости рта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2009. 25 с.

Информация об авторах

М. И. Мартынова – аспирант кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии

А. Ю. Миронов – ассистент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии

А. В. Лепилин – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии

Н. Л. Ерокина – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 14.03.2024; одобрена после рецензирования 24.04.2024; принята к публикации 14.05.2024.

Information about the authors

M. I. Martynova – graduate student of the Department of Surgical and Maxillofacial Surgery Dentistry

A. Yu. Mironov – assistant of the Department of surgical dentistry and maxillofacial surgery

A. V. Lepilin – Doctor, Professor, Head of the Department of Surgical and Maxillofacial Surgery Dentistry

N. L. Erokina – Doctor, Professor of the Department of Surgical and Maxillofacial Surgery Dentistry

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted 14.03.2024; approved after reviewing 24.04.2024; accepted for publication 14.05.2024.

5. Сандлер И. В., Бова Е. В., Нажева З. Р. и др. Диагностическая информативность исследования десневой жидкости для оценки местных и системных воспалительных изменений в организме. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2024;2(69):66–71. doi: 10.51620/0869-2084-2024-69-2-66-71.

6. Rizwan M. S., Priyanka P. J., Kavita P. N. et al. Gingival crevicular fluid an update. *2020 IJRAR December.* 2020;7(4):724–730.

REFERENCES

1. Lepilin A. V., Ostrovskaya L. Yu., Zakharova N. B., Erokina N. L. Modern technologies and rationale for pathogenetic treatment of periodontal diseases. Saratov: Ed. SSMU, 2014. 138. (In Russ.).

2. Khurshid Z., Mali M., Naseem M. et al. Human gingival crevicular fluids (GCF) proteomics: an overview. *J. Periodontol.* 2017;5:12–17. doi: 10.3390/dj5010012.

3. Erokina N. L., Lepilin A. V., Mironov A. Yu. et al. The role of cytokines, chemokines and growth factors in the healing of extracted dental cavities. *Parodontologiya = Periodontology.* 2021;1(26):58–63. doi: 10.33925/1683-3759-2021-26-1-58-63. (In Russ.).

4. Ryzhkova M. V. Diagnostic and prognostic value of studying gingival fluid in patients with catarrhal gingivitis and mild periodontitis during professional oral hygiene: abstract. dis. ...cand. honey. Sci. Saratov, 2009. 25. (In Russ.).

5. Sandler I. V., Bova E. V., Nazheva Z. R. et al. Diagnostic information value of studying gingival fluid to assess local and systemic inflammatory changes in the body. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical laboratory diagnostics.* 2024;2(69):66–71. doi: 10.51620/0869-2084-2024-69-2-66-71. (In Russ.).

6. Rizwan M. S., Priyanka P. J., Kavita P. N. et al. Gingival crevicular fluid an update. *2020 IJRAR December.* 2020;7(4):724–730.