

Информативность количественной оценки иммунорегуляторных медиаторов кревикулярной жидкости в прогнозировании характера течения воспалительных заболеваний пародонта

О.В. Еремин¹, Л.Ю. Островская¹, Н.Б. Захарова¹, Л.С. Катханова¹, Ю.А. Кобзева¹, Д.А. Доменюк²

¹Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

²Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Диагностика заболеваний пародонта основывается в основном на клинко-рентгенологических данных. В настоящее время диагностика требует быстроты, чувствительности и специфичности, поскольку определение стадии заболевания, на которой находится пациент, имеет основополагающее значение для эффективного лечения. Биомаркеры кревикулярной жидкости могут быть полезны при мониторинге текущего состояния заболевания, эффективности лечения и, возможно, прогнозировании прогрессирования патологического процесса. Комбинация различных биомаркеров максимально объективно позволит оценить состояние тканей пародонтального комплекса.

Материалы и методы. Обследованы 72 пациента, страдающих воспалительными заболеваниями пародонта, и 25 человек со здоровым пародонтом. Выполнено общепринятое клинко-инструментальное обследование и исследование содержания про- и противовоспалительных интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF- α , VEGF, IL-8, MCP-1, IL-1RA) в кревикулярной жидкости. Полученные материалы обработаны с использованием ROC-анализа.

Результаты. Воспалительные заболевания пародонта сопровождаются увеличением содержания в кревикулярной жидкости провоспалительных цитокинов / хемокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-17, IL-8, MCP-1) и фактора роста VEGF, снижением противовоспалительного цитокина, IL-1RA. Уровни про- и противовоспалительных цитокинов / хемокинов VEGF связаны со степенью тяжести воспалительно-деструктивных процессов в пародонте. Предикторами клинического течения заболевания при гингивите становится накопление в кревикулярной жидкости VEGF, IL-6, IL-1 β , при пародонтите легкой и средней степеней тяжести – VEGF, TNF- α , IL-6, IL-1 β .

Заключение. Настоящее исследование позволяет подтвердить диагностическое значение методов получения и количественного определения в кревикулярной жидкости группы иммунорегуляторных цитокинов в качестве предикторов и показателей прогноза прогрессии заболевания и развития остеодеструктивных изменений в пародонтальном комплексе.

Ключевые слова: гингивит, пародонтит, цитокины, фактор роста эндотелия сосудов, кревикулярная жидкость.

Для цитирования: Еремин ОВ, Островская ЛЮ, Захарова НБ, Катханова ЛС, Кобзева ЮА, Доменюк ДА. Информативность количественной оценки иммунорегуляторных медиаторов кревикулярной жидкости в прогнозировании характера течения воспалительных заболеваний пародонта. *Пародонтология*. 2022;27(3):209-216. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-3-209-216>.

The information value of crevicular fluid immunoregulatory mediator quantitative assessment in predicting the nature of the inflammatory periodontal disease course

O.V. Eremin¹, L.Yu. Ostrovskaya¹, N.B. Zakharova¹, L.S. Kathanova¹, J.A. Kobzeva¹, D.A. Domenyuk²

¹Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

²Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

ABSTRACT

Relevance. Clinical and radiological assessment mainly forms the diagnosis of periodontal diseases. The diagnosis now requires speed, sensitivity and specificity since determining the patient's disease stage is fundamental to effective treatment. Crevicular fluid biomarkers can help monitor the current state of the disease, the effectiveness of treatment, and possibly predict the pathological process progression. The combination of various biomarkers will allow maximum objectivity in periodontal tissue condition assessment.

Materials and methods. The study examined 72 patients with inflammatory periodontal diseases and 25 periodontally healthy subjects. We performed a conventional clinical-instrumental examination and studied pro- and anti-inflammatory interleukins (IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF- α , VEGF, IL-8, MCP-1, IL-1RA) in the crevicular fluid. The obtained materials were processed using ROC analysis.

Results. Inflammatory periodontal diseases demonstrate an increase in pro-inflammatory cytokines / chemokines (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-17, IL-8, MCP-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the crevicular fluid, a decrease in the anti-inflammatory cytokine, IL-1RA. The levels of pro- and anti-inflammatory cytokines, cytokines/chemokines, VEGF are associated with the periodontal destruction severity caused by inflammation. The accumulation of VEGF, IL-6, and IL-1 β in the crevicular fluid predicts the clinical course of gingivitis, VEGF, TNF- α , IL-6, IL-1 β – mild and moderate periodontitis.

Conclusion. The present study allows us to confirm the diagnostic value of methods for obtaining and quantifying a group of immunoregulatory cytokines in the crevicular fluid as predictors and parameters of the disease progression and the development of osteodestructive changes in the periodontium.

Key words: gingivitis, periodontitis, cytokines, vascular endothelial growth factor, crevicular fluid.

For citation: Eremin OV, Ostrovskaya LYu, Zakharova NB, Katkhanova LS, Kobzeva JA, Domenyuk DA. The information value of crevicular fluid immunoregulatory mediator quantitative assessment in predicting the nature of the inflammatory periodontal disease course. *Parodontologiya*. 2022;27(3):209-216 (in Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-3-209-216>.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия в стоматологическую практику внедряются новые концепции прогностического, профилактического и персонализированного лечения пациентов. Разработан протокол диагностики воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП), включающий в основном исследование клинических показателей (определение глубины карманов, уровня клинического прикрепления, кровоточивости при зондировании) и результатов рентгенологических методов, в первую очередь, ведущего метода визуализации – конусно-лучевой томографии. Эти исследования позволяют оценить тяжесть заболевания, однако не отвечают требованиям современной диагностики заболеваний пародонта, прежде всего прогноза течения, оценки эффективности лечения [1]. Мониторинг наиболее распространенных ВЗП на современном этапе основан на комплексной диагностике, включающей исследования микрофлоры и генетически обусловленных иммунных реакций врожденного и приобретенного иммунитета [2–4]. Исследованиями последних лет показано, что в процессе взаимодействия между бактериальными и иммунокомпетентными клетками при ВЗП важное значение приобретают медиаторы иммунорегуляторных процессов, такие как цитокины, хемокины, факторы роста [5, 6]. Изменение их содержания в десневой или кревicularной жидкости (GCF) используется для оценки состояния иммуно-эпителиальной выстилки, соединительнотканых структур и костной ткани альвеолярных отростков пародонта. К наиболее по-

пулярным биомаркерам заболеваний за последние годы отнесены IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF- α (провоспалительные цитокины), IL-10, IL-1RA (противовоспалительные цитокины), IL-8, MCP-1 (хемокины), TGF- β 1, VEGF (факторы роста), RANKL, OPG, MMP-8 (остеоиммунологические цитокины) и др. [7–10].

В соответствии с современной концепцией, в развитии ВЗП ключевую роль играет комбинация таких патогенетических факторов как присутствие пародонтопатогенной микрофлоры, высокая концентрация матричных металлопротеиназ и провоспалительных цитокинов, низкое содержание противовоспалительного IL-10, при этом состояние цитокинового баланса предопределяет характер изменений в сторону воспалительных-деструктивных или репаративных процессов [11].

Установлено, что при избыточной активации пародонтопатогенными микробами иммунокомпетентных клеток происходит инициация таких процессов, как нарушение иммуно-эпителиального взаимодействия с дальнейшим повреждением тканей пародонта, ремоделированием и резорбцией пародонтальных связок, альвеолярной кости. Иммунорегуляторные медиаторы в GCF, слюне, ротовой жидкости рассматриваются в настоящее время в качестве перспективных показателей глубины и тяжести поражения пародонтальных тканей при ВЗП [12, 13]. В настоящее время наибольший интерес представляет исследование значения вышеперечисленных медиаторов как предикторов патологических процессов или ответов на проводимое лечение, прежде всего при прогнозировании прогрессивной убыли костной ткани у пациентов или в качестве остеоиммунологических биомаркеров [14].

Цель исследования – оценка прогностической значимости концентрации восьми медиаторов иммунорегуляторных процессов в GCF при ВЗП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 72 пациента в возрасте от 21 до 55 лет, страдающих ВЗП (с хроническим простым маргинальным гингивитом (ГХ) – 22, с пародонтитом хроническим генерализованным (ПХГ) легкой степени тяжести – 31, ПХГ средней степени тяжести – 19) и 25 человек со здоровым пародонтом (группа сравнения). Всем включенным в исследование пациентам проводили индексную оценку состояния тканей пародонта (ОНИ-s, SBI, РМА, PI).

Группы пациентов с ВЗП составили пациенты, у которых при проведении общепринятого клинико-инструментального обследования были выявлены характерные признаки поражения пародонтального комплекса. В группу сравнения включили лиц, у которых отсутствовали признаки патологии пародонта.

Критериями исключения пациентов из исследования служили: патология внутренних органов с функциональной недостаточностью, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, опухоли любой локализации, заболевания крови, инфекционные заболевания (ВИЧ, гепатит, туберкулез), психическая патология, период беременности и лактации у женщин, отказ больного от обследования.

Исследования проведены на базе Консультативной стоматологической поликлиники Университетской клинической больницы им. С.П. Миротворцева Клинического центра ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Перед началом исследований было получено одобрение комитета по этике этого учреждения (протокол №10 от 11.05.2021 г.).

Определение концентрации иммунорегуляторных медиаторов проводили в GCF. После очищения зубов

от зубного налета их изолировали от слюны ватными валиками и высушивали. Забор материала из десневой борозды и / или пародонтального кармана проводили с помощью специальных мишеней в виде бумажных, абсорбирующих, стерильных эндодонтических штифтов (Absorbent Paper Points, №25). С помощью пинцета и палочка последовательно два штифта погружали в десневую борозду (пародонтальный карман), после пропитывания оба переносили в пробирку типа Eppendorf, в которой содержалось 1000 мкл 0,155M раствора хлорида натрия и 0,2% биоцида ProClin серии 300 [15]. Образцы GCF с разведением 1:200 замораживали при -40°C и хранили до проведения анализа.

Концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов, хемокинов и фактора роста эндотелия сосудов (IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF- α , IL-1RA, IL-8, MCP-1 и VEGF) в образцах GCF определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов реагентов АО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Для статистической обработки результатов исследований использовали набор программ Excel и IBM SPSS Statistic 23.0. Результаты количественного анализа цитокинов представлены в виде медианы с квартильным размахом (25–75 перцентиль). Статистический анализ результатов исследования цитокинов сопоставляемых групп проводили на основе U-критерия Манна – Уитни, графического анализа непараметрических статистических показателей и ROC-анализа. Качество проводимой классификации оценивали по шкале значений площади под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Каждую из выделенных групп пациентов с ВЗП отличали характерные особенности показателей индексной оценки пародонтального комплекса (табл. 1).

Группы пациентов, страдающих ГХ и ПХГ, характеризовали высокие медианы индексов ОНИ-s, РМА

Таблица 1. Результаты индексной оценки состояния тканей пародонта обследованных пациентов

Table 1. Results of the periodontal tissue index assessment in the examined patients

Показатель / Группы обследованных Parameter / Groups of patients	ОНИ-s	SBI	РМА	PI	Глубина пародонтальных карманов, мм Depth Periodontal pockets, mm
Значения медианы, (25–75 % перцентиль) в группе / Median values, (25-75% percentile) in the group					
ГХ (n = 22) Chronic Plaque-Induced Gingivitis (n = 22)	2 (1,8;2,2)	1,5 (1,4; 1,6)	22,1 (21,4;26,3)	1 (0,9; 1,55)	–
ПХГ легкой степени тяжести (n = 31) Mild Chronic Generalized Periodontitis (n = 31)	2,2 (2,1; 2,4)	2,3 (2,1; 2,5)	50,3 (46,7; 52,8)	3,6 (3,4; 3,9)	3,4 (2,7; 3,6)
p-level	0,2	0,015	0,002	0,002	–
ПХГ средней степени тяжести (n = 19) Moderate Chronic Generalized Periodontitis (n = 19)	2,6 (2,5; 2,8)	2,5 (2,3; 2,7)	70 (64,3; 77,1)	5,3 (4,9; 5,4)	4,3 (4; 4,8)
p-level	0,2	0,002	0,08	0,001	0,001
Группа сравнения (n = 25) Comparison group (n = 25)	1,3 (1,2;1,4)	–	–	–	–

и SBI, сопряженные с воспалением. Увеличение глубины пародонтальных карманов и пародонтального индекса по Russel, характеризующие высокий объем деструктивных изменений пародонтального комплекса, выявлялись в группах пациентов с легкой и средней степенями выраженности пародонтита.

Сопоставление результатов исследования цитокинов при разделении пациентов по группам показали, что в GCF при ВЗП имеет место подъем уровня всех провоспалительных цитокинов, снижение содержания противовоспалительного цитокина IL-1RA и нарастание концентрации VEGF (табл. 2).

Определена прямая связь нарастания содержания провоспалительных цитокинов, VEGF и снижения уровня противовоспалительного медиатора IL-1RA с тяжестью клинических проявлений воспалительного процесса. Так, характерной особенностью развития воспалительного процесса при ГХ и ПХГ легкой степени тяжести становится подъем в GCF от величин в группе сравнения таких провоспалительных медиаторов, как IL-1β (в 2,1 раза), IL-6 (в 17,1), IL-8 (в 1,3), IL-17 (в 2,4). Подъем их на фоне увеличения VEGF (в 2,8) и снижение уровня IL-1RA (в 1,2) в GCF у пациентов в группе с ГХ свидетельствовал о нарушении баланса иммунорегуляции в тканях пародонта, прежде всего на уровне иммуноэпителиальной выстилки. У пациентов с ПХГ легкой и средней степеней тяжести дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов в GCF нарастал. Экспрессия содержания в

GCF от величин в группе сравнения TNF-α (в 4,2-8,8 раз), IL-1β (в 4-3,3), IL-6 (в 24,7-55,3), IL-8 (в 2,2-4,3), MCP-1 (в 3,9-8,6), IL-17 (в 2,8-3,8) развивалась на фоне снижения уровня IL-1RA (до 0,52-0,62). Высокие уровни провоспалительных цитокинов / хемокинов сопровождались нарастанием уровня VEGF (в 3,6-3,56) и значимыми изменениями пародонтальных индексов, прежде всего нарастанием PI (в 3,6 и 5,3 раза по сравнению с его величиной у пациентов с ГХ). То есть можно считать, что нарастание дисбаланса про- и противовоспалительных медиаторов и уровня VEGF у пациентов с ВЗП связано с развитием деструктивных процессов в пародонтальном комплексе на уровне соединительнотканых структур и костной ткани. Совершенно очевидно, что выброс в очаг воспаления провоспалительных цитокинов, обладающих аутокринными / паракринными свойствами (IL-1β, TNF-α, IL-6), становится фактором активации остеокластов, секреции ими протеолитических ферментов, активирующих остеорезорбцию ткани альвеолярных отростков, приводящую к потере прикрепления зуба.

Для оценки прогностической ценности значимо измененной концентрации иммунорегуляторных медиаторов проведен ROC-анализ и эффективность каждого из маркеров оценена по величине площади под кривой (AUC). Оценка прогностической значимости определяемых медиаторов в GCF с помощью ROC-кривых показала, что наиболее эффективными показателями участия в воспалительном процессе

Таблица 2. Результаты исследования профиля цитокинов GCF у обследованных пациентов
Table 2. The results of the GCF cytokine profile investigation in the examined patients

Показатель (пг/мл) Parameter (pg/ml)	Группы обследованных / Study groups			
	Группа сравнения Comparison group	ГХ Chronic Plaque-Induced Gingivitis	ПХГ легкой степени тяжести Mild Chronic Generalized Periodontitis	ПХГ средней степени тяжести Moderate Chronic Generalized Periodontitis
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]
TNF-α	1.58 [1.3;1.9]	1.5 [1.4;1.9]	6.7 [4.5;8.9]*	13.9 [12.8;14.9]*
p-level		0.725	0.001	0.001
IL-17	7.45 [6.1;10.8]	18.1 [12.6;21.0]*	15.5 [12.8;22.1]*	28.4 [26.6;33.7]*
p-level		0.001	0.001	0.001
IL-6	0.17 [0.1;0.9]	2.9 [1.7;3.4]*	4.2 [2.1;5.6]*	9.4 [8.1;11.3]*
p-level		0.001	0.001	0.001
IL-1β	4.9 [2.7;5.3]	10.3 [9.6;11]*	19.6 [11.6;23.6]*	16.2 [13.6;20.1]*
p-level		0.001	0.001	0.001
IL-8	57.7 [23.3;69.5]	75.7 [55.9; 189.7]*	122.4 [95.3; 172.0]*	248.1 [213.0; 312.7]*
p-level		0.003	0.001	0.001
MCP1	28.1 [21.2;34.4]	26.7 [21.5; 31.7]	110.0 [84.1; 135.7]*	242.5 [199.1; 265.7]*
p-level		0.919	0.001	0.001
IL-1RA	3724.7 [2900.0;4303.0]	3065.0 [2772.0; 3478.0]*	1940.0 [1559.7; 3750.0]*	2306.1 [1506.0; 2759.0]
p-level		0.034	0.001	0.001
VEGF	9.4 [4.9;12.0]	25.1 [18.9;27.8]*	34.5 [30.9;42.7]*	33.5 [27.8;38.0]*
p-level		0.001	0.001	0.001

*статистически значимые различия ($p < 0,05$); при сопоставлении с группой сравнения значимость различий между группой сравнения и пациентов с ВЗП (U-критерий Манна – Уитни) с уровнем достоверности выше 0,95

*statistically significant differences ($p < 0.05$); compared with the comparison group, the differences between the comparison group and patients with IPD (Mann – Whitney U test) are significant at a confidence level above 0.95

у пациентов с ГХ являются такие медиаторы, как IL-1 β , IL-6, а также VEGF. Их подъем в GCF имеет достаточно высокую диагностическую значимость при предположении о непараметрическом распределении, доверительном уровне 95%, включая значение точек отсечения. Площади под кривыми концентраций данных цитокинов составили (AUC) при ГХ 0,975; 0,985; 0,98 соответственно.

Высокая прогностическая информативность была характерна для данных медиаторов вместе с TNF- α (AUC 0,986-0,999, разделительный уровень – 3,6-10,2 пг/мл) для пациентов с ПХГ легкой и средней степеней тяжести. Определение с помощью ROC-анализа разделительного уровня каждого из перечисленных показателей показало, что для оценки активности воспалительного процесса при ГХ уровни таких медиаторов, как IL-1 β , IL-6, VEGF в GCF должны составлять 6,3 пг/мл, 1,34 пг/мл, 15,8 мг/мл. Превышение их уровня сопряжено для пациентов с ПХГ лег-

кой и средней степеней тяжести с изменениями таких показателей индексной оценки пародонтального комплекса, как увеличение глубины пародонтальных карманов и пародонтального индекса по Russel. Можно считать, что нарастание содержания IL-1 β , IL-6, VEGF в GCF является одним из проявлений развития деструктивных изменений в пародонтальном комплексе, свидетельствующем о переходе гингивита в пародонтит и развитии остеорезорбции альвеолярных отростков / альвеолярной части челюстей.

Оптимальные пороговые значения VEGF, IL-1 β , IL-6 в GCF позволяют классифицировать больных ГХ и лиц с интактным пародонтом с чувствительностью и специфичностью 1,855; 1,909; 1,888 соответственно (рис. 1-2).

Среди всей группы исследованных иммунорегуляторных медиаторов концентрации таких провоспалительных цитокинов, как IL-1 β , IL-6 и VEGF в GCF оказались наиболее чувствительными предикторами развития гингивита.

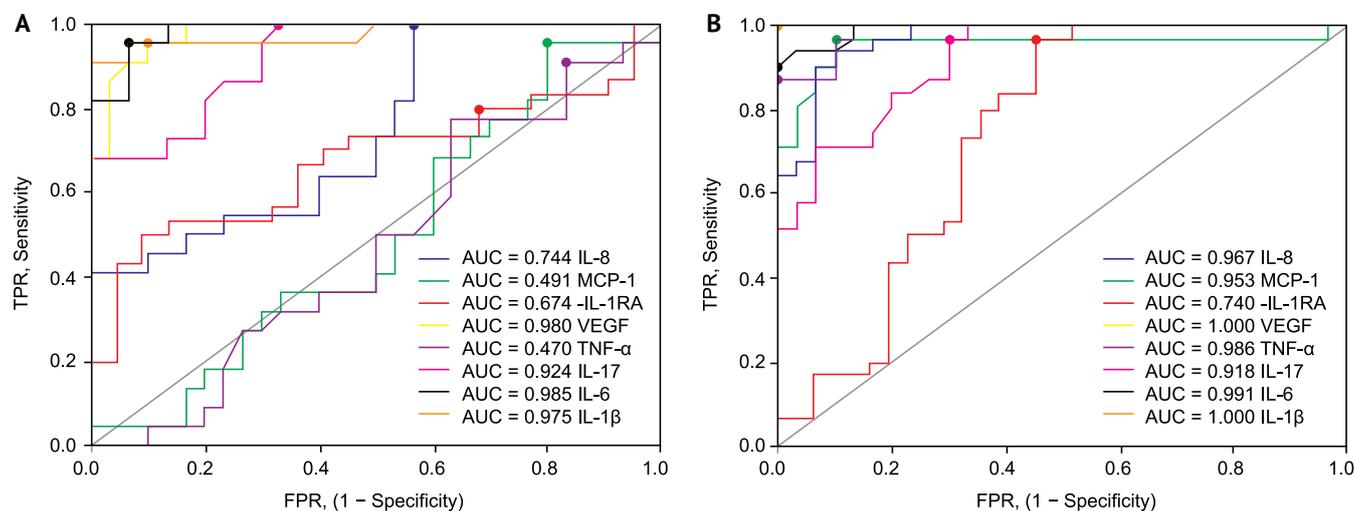


Рис. 1. ROC-кривые следующих групп: А – сравнения и пациентов с ГХ; В – сравнения и пациентов с ПХГ легкой степени тяжести
Fig. 1. ROC curves: A – comparison group and patients with gingivitis; B – comparison group and patients with mild chronic generalized periodontitis

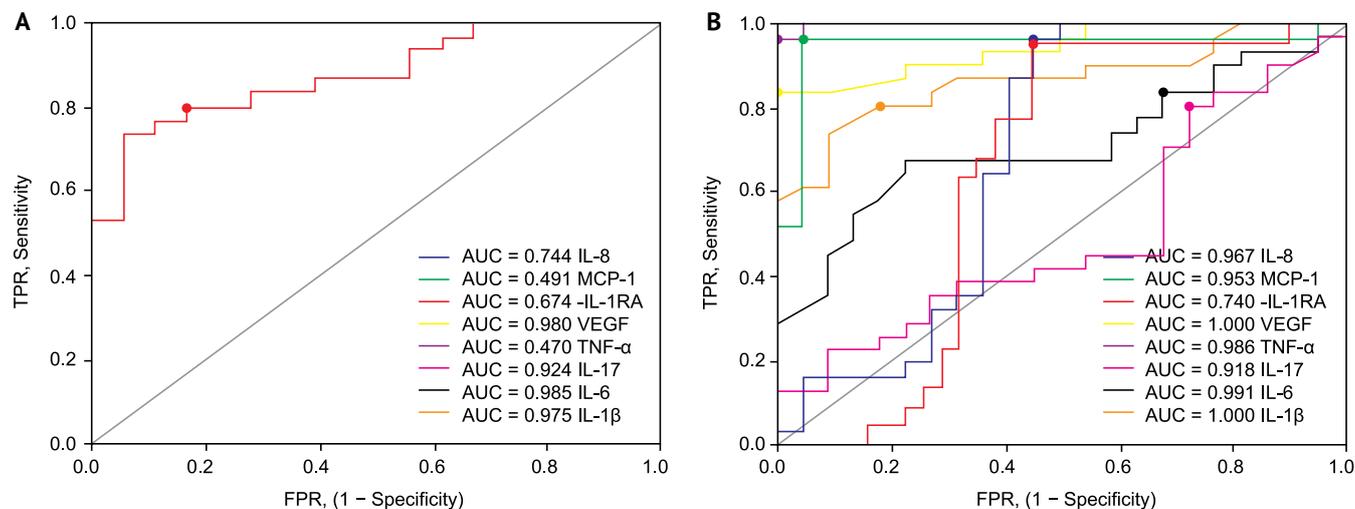


Рис. 2. ROC-кривые следующих групп: А – сравнения и пациентов с ПХГ средней степени тяжести; В – пациентов с ГХ и ПХГ легкой степени тяжести

Fig. 2. ROC curves: A – comparison group and patients with chronic generalized periodontitis of moderate severity; B – patients with gingivitis and mild chronic generalized periodontitis

Как видно из представленных результатов, медиаторы иммунорегуляторных процессов в GCF, характеризующие нарастание активности гуморальных защитных реакций при ВЗП, могут быть отнесены к биомаркерам активности воспалительного процесса в пародонтальных тканях без и с включением в него соединительнотканых структур и костной ткани альвеолярных отростков. Подъем концентрации такой группы медиаторов VEGF, IL-6, IL-1 β (до IL-1 β – 6,3 пг/мл, IL-6 – 1,34 пг/мл, VEGF – 15,8 мг/мл) в GCF можно считать результатом начальных этапов развития воспалительной реакции в тканях пародонта, нарастание TNF- α выше 10,1 пг/мл вместе с VEGF, IL-6 (IL-1 β выше 10,8 пг/мл, IL-6 – 5,6 пг/мл, VEGF – 23,6 мг/мл) – запуском высокоинтенсивной воспалительной реакции с развитием деструктивного компонента в результате активации остеоиммунологических процессов. Отобранные медиаторы с помощью анализа ROC-кривых отличались лучшей чувствительностью и специфичностью: VEGF, TNF- α , IL-6, IL-1 β . Участие данных медиаторов в модуляции воспаления и развитии остеодеструкции позволяет отнести их к предикторам неблагоприятного клинического течения ВЗП или развития цитотоксических клеточно-опосредованных иммунных реакций, результатом которых становится остеорезорбция. Таким образом, при гингивите для формирования прогноза сохранения объема костной ткани у пациентов необходимо определить содержание в GCF таких цитокинов, как VEGF, IL-6, IL-1 β . К биомаркерами воспалительных изменений, захватывающих поддерживающие ткани пародонта и приводящих к убыли костной ткани (что сопровождается нарастанием PI, учитывающего степень деструкции костной ткани в 5,3-4,3 раза), становятся вышеуказанные уровни VEGF, IL-6, IL-1 β , VEGF, TNF- α . Это доказывает возможность их использования в качестве группы показателей для дифференциальной диагностики пародонтита и гингивита, а также мониторинга перехода воспалительных процессов к деструкции периодонтальной связки и костной ткани.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ko TJ, Byrd KM, Kim SA. The Chairside Periodontal Diagnostic Toolkit: Past, Present, and Future. *Diagnostics*. 2021;11(6):932.
doi: 10.3390/diagnostics11060932
2. Атрушкевич ВГ, Орехова ЛЮ, Янушевич ОО, Соколова ЕЮ, Лобода ЕС. Оптимизация сроков поддерживающей пародонтальной терапии при использовании фотоактивированной дезинфекции. *Пародонтология*. 2019;24(2):121-126.
doi: 10.33925/1683-3759-2019-24-2-121-126
3. Faulkner E, Mensah A, Rodgers AM, McMullan LR, Courtenay AJ. The Role of Epigenetic and Biological Biomarkers in the Diagnosis of Periodontal Disease: A Systematic Review Approach. *Diagnostics*. 2022;12(4):919.
doi: 10.3390/diagnostics12040919

Таким образом, определение в GCF группы медиаторов иммунорегуляторных процессов VEGF, TNF- α , IL-6, IL-1 β при ВЗП позволит выявить остеоиммунологические аспекты взаимовлияния двух процессов – воспаления и деструкции в костной ткани воспалительного генеза. Остальные из определенных медиаторов (IL-17, IL-8, MCP-1, IL-1RA) не показали прогностической ценности, однако статистически значимые различия между их концентрациями в группах пациентов с ГХ, ПХГ легкой и средней степени тяжести показывают перспективность их изучения на большей выборке пациентов при проведении дальнейших исследований, и прежде всего при назначении антибактериальных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЗП сопровождаются увеличением содержания в GCF провоспалительных цитокинов / хемокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-17, IL-8, MCP-1) и фактора роста VEGF, снижением противовоспалительного цитокина IL-1RA. Уровни про- и противовоспалительных цитокинов / хемокинов, VEGF связаны со степенью тяжести воспалительно-деструктивных процессов в пародонте. При ГХ в GCF нарастают уровни VEGF, IL-6, IL-1 β , при ПХГ легкой и средней степени тяжести – VEGF, TNF- α , IL-6, IL-1 β . Нарастание уровней вышепредставленных иммунорегуляторных медиаторов в содержимом пародонтальных карманов можно отнести к патогенетическим факторам развития для остеорезорбции. Это позволяет рекомендовать количественное определение группы иммунорегуляторных медиаторов (VEGF, TNF- α , IL-6, IL-1 β) GCF в качестве персонализированных биомаркеров прогноза заболевания.

Источники финансирования. Исследование проведено в рамках внутреннего гранта ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ №SSMU-2021-007 «Математическая модель и программа ЭВМ для персонализированной оценки тяжести поражения тканей пародонтального комплекса у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта».

4. Luan X, Zhou X, Naqvi A, Francis M, Foyle D, Nares S, et al. MicroRNAs and immunity in periodontal health and disease. *International journal of oral science*. 2018;10(3):24.
doi: 10.1038/s41368-018-0025-y
5. Hong I, Pae H-Ch, Song YW, Cha J-K, Lee J-S, Paik J-W, et al. Oral Fluid Biomarkers for Diagnosing Gingivitis in Human: A Cross-Sectional Study. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(6):1720.
doi:10.3390/jcm9061720
6. Schmidl C, Delacher M, Huehn J, Feuerer M. Epigenetic mechanisms regulating T-cell responses. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2018;142(3):728-743.
doi:10.1016/j.jaci.2018.07.014
7. Nascimento GG, Baelum V, Sorsa T, Tervahartiala T, Skottrup PD, López R. Salivary levels of MPO, MMP-8

and TIMP-1 are associated with gingival inflammation response patterns during experimental gingivitis. *Cytokine*. 2019;115:135-141.

doi: 10.1016/j.cyto.2018.12.002

8. Offenbacher S, Jiao Y, Kim SJ, Marchesan J, Moss KL, Jing L, et al. GWAS for Interleukin-1 β levels in gingival crevicular fluid identifies IL37 variants in periodontal inflammation. *Nature communications*. 2018;9(1):3686.

doi: 10.1038/s41467-018-05940-9

9. Ouyang W, O'Garra A. IL-10 Family Cytokines IL-10 and IL-22: from Basic Science to Clinical Translation. *Immunity*. 2019;50(4):871-891.

doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.020

10. Sorsa T, Alassiri S, Grigoriadis A, Räisänen IT, Pärnänen P, Nwhator SO, et al. Active MMP-8 (aMMP-8) as a Grading and Staging Biomarker in the Periodontitis Classification. *Diagnostics*. 2020;10(2):61.

doi.org/10.3390/diagnostics10020061

11. Gemmell E, Yamazaki K, Seymour GJ. Destructive periodontitis lesions are determined by the nature of the lymphocytic response. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*. 2002;13 (1):17-34.

doi: 10.1177/154411130201300104

REFERENCES

1. Ko TJ, Byrd KM, Kim SA. The Chairside Periodontal Diagnostic Toolkit: Past, Present, and Future. *Diagnostics*. 2021;11(6):932.

doi: 10.3390/diagnostics11060932

2. Atrushkevich VG, Orekhova LY, Yanushevich OO, Sokolova EY, Loboda ES. Optimization of the terms of supportive periodontal therapy using photoactivated disinfection. *Periodontology*. 2019;24(2):121-126 (In Russ.).

doi: 10.33925/1683-3759-2019-24-2-121-126

3. Faulkner E, Mensah A, Rodgers AM, McMullan LR, Courtenay AJ. The Role of Epigenetic and Biological Biomarkers in the Diagnosis of Periodontal Disease: A Systematic Review Approach. *Diagnostics*. 2022;12(4):919.

doi: 10.3390/diagnostics12040919

4. Luan X, Zhou X, Naqvi A, Francis M, Foyle D, Nares S, et al. MicroRNAs and immunity in periodontal health and disease. *International journal of oral science*. 2018;10(3):24.

doi: 10.1038/s41368-018-0025-y

5. Hong I, Pae H-Ch, Song YW, Cha J-K, Lee J-S, Paik J-W, et al. Oral Fluid Biomarkers for Diagnosing Gingivitis in Human: A Cross-Sectional Study. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(6):1720.

doi:10.3390/jcm9061720

6. Schmidl C, Delacher M, Huehn J, Feuerer M. Epigenetic mechanisms regulating T-cell responses. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2018;142(3):728-743.

doi:10.1016/j.jaci.2018.07.014.

7. Nascimento GG, Baelum V, Sorsa T, Tervahartiala T, Skottrup PD, López R. Salivary levels of MPO, MMP-8 and TIMP-1 are associated with gingival inflammation response patterns during experimental gingivitis. *Cyto-*

12. Bibi T, Khurshid Z, Rehman A, Imran E, Srivastava KCh, Shrivastava D. Gingival Crevicular Fluid (GCF): A Diagnostic Tool for the Detection of Periodontal Health and Diseases. *Molecules: a journal of synthetic chemistry and natural product chemistry*. 2021;26(5):1208.

doi: 10.3390/molecules26051208

13. Ghallab NA. Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: Review of the current evidence. *Archives of oral biology*. 2018;87:115-124.

doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.12.022

14. Овчаренко ЕС, Еричев ВВ, Рисованный СИ, Аксенова ТВ, Мелехов СВ, Багдасарян НП. Роль пробиотиков в коррекции микробиоциноза и цитокинового баланса полости рта пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта. *Пародонтология*. 2020;25(4):323-330.

doi:10.33925/1683-3759-2020-25-4-323-330

15. Ostrovskaya LYu, Beybulatova D, Zakharova N, Katkhanova L, Lysov A, Heigetyan A, et al. Gingival fluid as a potential object for diagnostics process. *Archiv EuroMedica*. 2020;10(2):104-106.

doi: 10.35630/2199-885X/2020/10/2.27

kine. 2019;115:135-141.

doi: 10.1016/j.cyto.2018.12.002

8. Offenbacher S, Jiao Y, Kim SJ, Marchesan J, Moss KL, Jing L, et al. GWAS for Interleukin-1 β levels in gingival crevicular fluid identifies IL37 variants in periodontal inflammation. *Nature communications*. 2018;9(1):3686.

doi: 10.1038/s41467-018-05940-9

9. Ouyang W, O'Garra A. IL-10 Family Cytokines IL-10 and IL-22: from Basic Science to Clinical Translation. *Immunity*. 2019;50(4):871-891.

doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.020

10. Sorsa T, Alassiri S, Grigoriadis A, Räisänen IT, Pärnänen P, Nwhator SO, et al. Active MMP-8 (aMMP-8) as a Grading and Staging Biomarker in the Periodontitis Classification. *Diagnostics*. 2020;10(2):61.

doi.org/10.3390/diagnostics10020061

11. Gemmell E, Yamazaki K, Seymour GJ. Destructive periodontitis lesions are determined by the nature of the lymphocytic response. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*. 2002;13 (1):17-34.

doi: 10.1177/154411130201300104

12. Bibi T, Khurshid Z, Rehman A, Imran E, Srivastava KCh, Shrivastava D. Gingival Crevicular Fluid (GCF): A Diagnostic Tool for the Detection of Periodontal Health and Diseases. *Molecules: a journal of synthetic chemistry and natural product chemistry*. 2021;26(5):1208.

doi: 10.3390/molecules26051208

13. Ghallab NA. Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: Review of the current evidence. *Archives of oral biology*. 2018;87:115-124.

doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.12.022

14. Ovcharenko ES, Elichev VV, Risovannij SI, Ak-senova TV, Melekhov SV, Bagdasaryan NP. The role of probiotics in correction of microbiocenosis and cyto-kine balance of the oral cavity of patient with chronic inflammatory disease of periodont. *Parodontologiya*. 2020;25(4):323-330. (In Russ.).

doi: 10.33925/1683-3759-2020-25-4-323-330
15. Ostrovskaya LYu, Beybulatova D, Zakharova N, Katkhanova L, Lysov A, Heigetyan A, et al. Gingival fluid as a potential object for diagnostics process. *Archiv Eu-roMedica*. 2020;10(2):104-106.
doi: 10.35630/2199-885X/2020/10/2.27

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Еремин Олег Вячеславович, доктор медицин-ских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедев-тики стоматологических заболеваний Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

Для переписки: ereminoleg.kpsz@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1711-0893>

Автор, ответственный за связь с редакцией:

Островская Лариса Юрьевна, доктор меди-цинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии терапевтической Саратовского го-сударственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

Для переписки: ost-lar@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8674-1931>

Захарова Наталья Борисовна, доктор меди-цинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ИДПО Саратовского го-сударственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

Для переписки: lipidgormon@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9410-2240>

Катханова Лилия Султановна, аспирант кафе-дры пропедевтики стоматологических заболеваний Саратовского государственного медицинского уни-верситета им. В.И. Разумовского, Саратов, Россий-ская Федерация

Для переписки: liliakathanova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1889-8034>

Кобзева Юлия Александровна, кандидат ме-дицинских наук, доцент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний Саратовского го-сударственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация.

Для переписки: uakobzeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8771-0125>

Доменюк Дмитрий Анатольевич, доктор ме-дицинских наук, профессор кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии Ставро-польского государственного медицинского универ-ситета, Ставрополь, Российская Федерация

Для переписки: domenyukda@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4022-5020>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Oleg V. Eremin, DMD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Introductory Course to Den- tal Diseases, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

For correspondence: ereminoleg.kpsz@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1711-0893>

Corresponding author:

Larisa Yu. Ostrovskaya, DMD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Operative Dentistry, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

For correspondence: ost-lar@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8674-1931>

Natalya B. Zakharova, DMD, PhD, DSc, Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnosis, Institute for Continuing Professional Education, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Sara- tov, Russian Federation

For correspondence: lipidgormon@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9410-2240>

Lilia S. Katkhanova, DMD, PhD Student, Depart- ment of Introductory Course to Dental Diseases, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky,

Saratov, Russian Federation

For correspondence: liliakathanova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1889-8034>

Julia A. Kobzeva, DDS, PhD, Associate Professor, Department of Introductory Course to Dental Diseases, Saratov State Medical University named after V.I. Razu- movsky, Saratov, Russian Federation

For correspondence: uakobzeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8771-0125>

Dmitry A. Domyuk, DMD, PhD, DSc, Professor, Department of General and Pediatric Dentistry, Stav- ropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

For correspondence: domenyukda@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4022-5020>

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов / Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 22.06.2022

Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2022

Принята к публикации / Accepted 19.09.2022