

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-4-97-101

УДК:612.313.3

## ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЛАСТИЧЕСКИМ ФЕНОТИПОМ

Нагаева М. О.

Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Россия

### Аннотация

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — системный фактор, влияющий на адаптационный потенциал организма, и предиктор ряда хронических заболеваний. Компоненты соединительной ткани широко представлены в структуре пародонтального комплекса и играют значительную роль в функционировании иммунной системы. В связи с этим, научный и практический интерес представляет изучение состояния локальной иммунологической активности и биомаркеров воспаления у пациентов с ДСТ и пародонтитом на фоне ДСТ.

**Цель.** Оценка уровня провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости у пациентов с недифференцированной ДСТ и пародонтитом.

**Материал и методы.** Протокол исследования предполагал выявление и оценку фенотипических и висцеральных признаков ДСТ и оценку стоматологического статуса, на основании результатов которых исследуемые пациенты распределялись на 4 группы: группа сравнения — лица без признаков ДСТ и ВЗП (n = 15), I группа — пациенты без признаков ДСТ с ВЗП (n = 20), II группа — пациенты с ДСТ без ВЗП (n = 20), III группа — пациенты с ДСТ и ВЗП (n = 34). Проводилась оценка содержания ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  в ротовой жидкости.

**Результаты.** У пациентов II группы определялась статистически значимо более высокая (относительно показателей группы сравнения) концентрация ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ . Уровень ИЛ-2, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  при пародонтите и ДСТ достоверно выше аналогичных показателей в группе пациентов с пародонтитом без ДСТ.

**Заключение.** Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, выявили ряд особенностей спектра цитокинов РЖ у пациентов с ДСТ и специфику изменения данных показателей при пародонтите, протекающем на фоне ДСТ. В дальнейших исследованиях требуется уточнение прогностической роли выявленных статистически значимых изменений показателей, а также оценка и анализ их изменений при использовании различных современных методов лечения ВЗП у пациентов с ДСТ.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания пародонта, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, цитокины ротовой жидкости, локальная иммунологическая активность, стоматологический статус

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Марина Олеговна НАГАЕВА ORCID ID 0000-0003-0835-3962

к.м.н., доцент, зав. кафедрой терапевтической стоматологии, Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Россия

Адрес для переписки: Марина Олеговна НАГАЕВА

625023, г. Тюмень, Одесская, 54

+7 (345) 2690794

nagaeva\_m@mail.ru

Образец цитирования:

Нагаева М. О.

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЛАСТИЧЕСКИМ ФЕНОТИПОМ. Проблемы стоматологии. 2024; 4: 97-101.

© Нагаева М. О., 2024

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-4-97-101

Поступила 07.10.2024. Принята к печати 08.11.2024

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-4-97-101

## CYTOKINE PROFILE OF ORAL FLUID IN PATIENTS WITH DYSPLASTIC PHENOTYPE

Nagaeva M.O.

*Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia*

### Annotation

**Relevance.** Connective tissue dysplasia (CTD) is a systemic factor affecting the adaptive potential of the organism and a predictor of a number of chronic diseases. Connective tissue components are widely represented in the structure of the periodontal complex and play a significant role in the functioning of the immune system. In this regard, it is of scientific and practical interest to study the state of local immunological activity and biomarkers of inflammation in patients with CTD and periodontitis on the background of CTD.

**Aim of the study.** To evaluate the level of pro-inflammatory cytokines in oral fluid in patients with undifferentiated CTD and periodontitis.

**Material and methods.** The study protocol involved the identification and evaluation of phenotypic and visceral signs of CTD and assessment of dental status, based on the results of which, the studied patients were divided into 4 groups: comparison group – individuals without signs of CTD and IDP (n = 15), group I – patients without signs of CTD with IDP (n = 20), group II – patients with DST without IDP (n = 20), group III – patients with CTD and IDP (n = 34). The content of IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  in oral fluid was assessed.

**Results.** Group II patients had statistically significantly higher (relative to the comparison group) concentration of IL-8, TNF- $\alpha$ . The level of IL-2, IL-8, TNF- $\alpha$  in periodontitis and CTD was significantly higher than in the group of patients with periodontitis without CTD.

**Conclusion.** The results obtained in the course of this study revealed a number of features of the spectrum of gastric cytokines in patients with DST, as well as the specificity of changes in these indicators in periodontitis occurring against the background of DST. Further studies require clarification of the prognostic role of the identified statistically significant changes in indicators, as well as assessment and analysis of their changes when using various modern methods of treating ICD in patients with CTD.

**Keywords:** *inflammatory periodontal diseases, undifferentiated connective tissue dysplasia, oral fluid cytokines, local immunological activity, dental status*

The authors declare no conflict of interest.

**Marina O. NAGAEVA** ORCID ID 0000-0003-0835-3962

*PhD in Medical Sciences, Associate Professor; Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia*

*nagaeva\_m@mail.ru*

**Correspondence address: Marina O. NAGAEVA**

*625023 Tyumen, Odesskaya st., 54*

*+7 (345) 2690794*

*nagaeva\_m@mail.ru*

### For citation:

*Nagaeva M.O.*

*CYTOKINE PROFILE OF ORAL FLUID IN PATIENTS WITH DYSPLASTIC PHENOTYPE. Actual problems in dentistry. 2024; 4: 97-101. (In Russ.)*

© Nagaeva M.O., 2024

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-4-97-101

Received 07.10.2024. Accepted 08.11.2024

## Введение

Дисплазия соединительной ткани в настоящее время рассматривается как системный фактор, влияющий на иммунологический статус и являющийся фоном и предиктором разнообразных хронических инфекционных и неинфекционных заболеваний. Компоненты соединительной ткани широко представлены в структуре пародонтального комплекса и играют значительную роль в функционировании иммунной системы, что служит предпосылкой к высокой частоте развития воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) на фоне дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Кроме того, в литературе имеются сведения о торпидном течении ВЗП на фоне ДСТ, недостаточной реакции на проводимую терапию и снижении регенераторных возможностей [2, 3].

Большинство иммунных реакций и межсистемных взаимодействий имеют цитокиновую регуляцию. Посредством цитокинов регулируется характер, выраженность и продолжительность воспаления и иммунного ответа. Содержание и соотношение цитокинов в слюне отражает состояние местной модуляции воспалительного и иммунного ответа [1, 4–8].

Таким образом, изучение биомаркеров воспаления у пациентов с ДСТ, а также их изменений при воспалении в пародонте у данной категории пациентов позволит выявить особенности течения ВЗП на фоне ДСТ.

## Цель исследования

Оценка уровня провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости у пациентов с недифференцированной ДСТ и пародонтитом.

## Материал и методы исследования

На базе кафедры терапевтической стоматологии и клинико-диагностической лаборатории УМК Тюменского ГМУ проведено одноцентровое поперечное клиническое исследование, являющееся частью диссертационного исследования, программа которого одобрена локальным этическим комитетом Университета (Протокол № 64 от 28.02.2015 г).

В исследование включено 89 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 44 лет (средний возраст составил  $38,2 \pm 4,7$  года), давших добровольное информированное согласие на обследование.

Проведена оценка фенотипических и висцеральных признаков ДСТ в соответствии с критериями, закрепленными в Клинических рекомендациях Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазией и соединительной ткани [14], и стандартная оценка стоматологического статуса. На данном этапе обследуемые лица распределялись на 4 группы: группа сравнения — лица без признаков ДСТ и ВЗП ( $n = 15$ ), I группа — пациенты без признаков ДСТ с ВЗП ( $n = 20$ ), II группа — пациенты с ДСТ без ВЗП ( $n = 20$ ), III группа — пациенты с ДСТ и ВЗП ( $n = 34$ ).

Критериями невключения в исследование являлись соматические заболевания с декомпенсированным течением, беременность, период лактации, курение или приверженность к альтернативным оральным способам доставки никотина, антибактериальная терапия в предшествующий исследованию период — 3 месяца.

Определено содержание провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) цитокинов в ротовой жидкости (РЖ). Сбор РЖ производился утром с 8 до 11 часов натощак, до гигиены полости рта, путем пассивного сплевывания в пробирку объемом 1,5 мл. В течение 1 часа пробы ротовой жидкости доставлялись в клинико-диагностическую лабораторию университетской многопрофильной клиники (заведующая — к.м.н. Южакова Н.Ю.), подвергались заморозке и хранились при температуре  $-20$  °С не более трех месяцев. После размораживания, перемешивания выполнялось центрифугирование проб при 3000 об/мин в течение 10 минут для осаждения. Надосадочная жидкость использовалась для проведения тестов. Определение концентраций указанных цитокинов выполнялось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов АО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск, и ИФА-спектрофотометра ImmunoChem-2100, HighTechnology, США.

Применялись методы описательной статистики с использованием программы Microsoft Office Excel 10.0, пакета программ SPSS-17.0. Определение достоверности различий между количественными и порядковыми признаками в независимых группах осуществлялось с помощью критерия Манна–Уитни (критический уровень значимости  $p < 0,05$ ).

## Результаты исследования и их обсуждение

Результаты оценки уровня провоспалительных цитокинов в РЖ у исследуемых пациентов представлены в таблице.

Сравнительный анализ и определение статистической значимости различий показателей проводились для выявления особенностей цитокинового спектра РЖ при ВЗП (сопоставление показателей группы сравнения и группы I), при ДСТ (сопоставление показателей группы сравнения и группы II), при ВЗП на фоне ДСТ (сопоставление показателей группы II и группы III, группы I и группы III).

Выявлено отсутствие достоверных различий в содержании ИЛ-1 $\beta$  ( $p = 0,173$ ), ИЛ-2 ( $p = 0,915$ ), ИЛ-6 ( $p = 0,087$ ) в РЖ у пациентов с ДСТ (группа II) и здоровых лиц группа сравнения. В то же время, в РЖ у пациентов с ДСТ выявлено статистически значимое превышение по сравнению с показателями лиц без ДСТ концентрации ИЛ-8 ( $23,0 \pm 3,15$  пг/мл;  $p = 0,035$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $114,4 \pm 26,2$  пг/мл;  $p < 0,001$ ), что соответственно, в 1,4 и 3,3 раза выше. Учитывая основные направления функциональной активности ФНО- $\alpha$  (активация остеокластов, хондроцитов,

Таблица

**Концентрация провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости у пациентов исследуемых групп, М ± SD (пг/мл)**

*Table. Concentration of pro-inflammatory cytokines in oral fluid in patients of the studied groups, M ± SD (pg/ml)*

Показатель	Группа сравнения	Группа I	Группа II	Группа III	p*
ИЛ-1β	23,7 ± 1,4	169,3 ± 3,9	20,3 ± 2,2	126,4 ± 6,7	p <sub>1</sub> = 0,173 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,001 p <sub>4</sub> = 0,012
ИЛ-2	12,7 ± 1,6	16,9 ± 1,2	12,2 ± 1,5	24,0 ± 2,1	p <sub>1</sub> = 0,915 p <sub>2</sub> = 0,083 p <sub>3</sub> = 0,029 p <sub>4</sub> = 0,042
ИЛ-6	0,92 ± 0,03	3,58 ± 0,94	1,27 ± 0,61	3,53 ± 1,1	p <sub>1</sub> = 0,087 p <sub>2</sub> = 0,031 p <sub>3</sub> = 0,048 p <sub>4</sub> = 1,00
ИЛ-8	16,2 ± 2,3	29,7 ± 3,7	23,0 ± 3,15	38,5 ± 4,4	p <sub>1</sub> = 0,035 p <sub>2</sub> = 0,040 p <sub>3</sub> = 0,044 p <sub>4</sub> = 0,047
ФНО-α	34,8 ± 6,1	81,1 ± 12,5	114,4 ± 26,2	193,2 ± 30,5	p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> = 0,038 p <sub>3</sub> = 0,041 p <sub>4</sub> < 0,001

Примечание: \* — p<sub>1</sub>, достоверно различающиеся показатели группы сравнения и II группы; — p<sub>2</sub>, достоверно различающиеся показатели группы сравнения и I группы; — p<sub>3</sub>, достоверно различающиеся показатели II и III групп; — p<sub>4</sub>, достоверно различающиеся показатели I и III групп (критерий U Манна–Уитни)

эндотелиальных клеток сосудов; медиация местной геморрагической реакции) и ИЛ-8 (хемоаттракция, выход нейтрофилов из сосудистого русла, локальная нейтрофильная инфильтрация), следует отметить, что гиперпродукция указанных медиаторов приводит к рекрутированию в очаг воспаления нейтрофилов, высвобождающих продукты окислительного взрыва, оказывающих повреждающее действие на слизистую оболочку ротовой полости, вызывающих подавление процессов репарации, прогрессирование воспаления, резорбцию костной ткани. Выявленное увеличение концентрации ФНО-α и ИЛ-8 в РЖ у пациентов с ДСТ при отсутствии воспаления в тканях пародонта может служить исходным неблагоприятным фоном и предрасполагающим фактором возникновения и развития ВЗП у данной категории пациентов.

При ВЗП происходит увеличение содержания цитокинов в РЖ, что отражает течение воспалительного процесса в пародонте и соответствует данным, представленным в литературе [1, 4]. Увеличение носит статистически значимый характер в отношении ИЛ-1β (в 7 раз относительно здоровых лиц; p < 0,001), ИЛ-6 (в 3,8 раза; p = 0,031), ИЛ-8 (в 1,8 раза; p = 0,040), ФНО-α (в 2,3 раза; p = 0,038). Концентрация ИЛ-2 также имеет тенденцию к увеличению, однако изменения не достоверны (p = 0,083).

При наличии воспалительного процесса в пародонте у пациентов с ДСТ (группа III) происходит статистически значимое повышение уровня всех

исследуемых интерлейкинов по сравнению с группой пациентов с ДСТ без ВЗП (группа II). Уровень провоспалительных цитокинов при пародонтите на фоне ДСТ также достоверно выше аналогичных показателей в группе пациентов с пародонтитом, не имеющих признаков ДСТ (группа I). Исключение составил ИЛ-6. Его уровень при пародонтите и ДСТ (3,53 ± 1,1 пг/мл) сопоставим с уровнем при пародонтите у лиц без ДСТ (3,58 ± 0,94 пг/мл; p = 1,00). Обращает на себя внимание также гиперпродукция ФНО-α при пародонтите на фоне ДСТ, уровень которого составляет 193,2 ± 30,5 пг/мл, что в 2,4 раза выше показателя в группе пациентов с пародонтитом без ДСТ (p < 0,001). В связи с тем, что одними из основных направлений действия ФНО в патогенезе ВЗП являются повышение проницаемости микрососудов, повреждение эндотелия с развитием внутрисосудистого тромбоза и влияние на метаболизм, способное привести к резорбции кости, полученный результат может являться одним из факторов, объясняющим имеющиеся в литературе данные о высокой частоте тяжелых форм ВЗП у пациентов с ДСТ, сопровождающихся снижением реакции на проводимую терапию [2, 3].

**Заключение**

Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, выявили ряд особенностей спектра цитокинов РЖ у пациентов с ДСТ и специфику изменения данных показателей при пародонтите, протекающем

на фоне ДСТ. В дальнейших исследованиях требуется уточнение прогностической роли выявленных статистически значимых изменений показателей, а также

оценка и анализ их изменений при использовании различных современных методов лечения ВЗП у пациентов с ДСТ.

#### Литература/References

1. Дзюба Е.В., Нагаева М.О., Жданова Е.В. Роль иммунологических процессов в развитии воспалительных заболеваний пародонта и возможности их коррекции. Проблемы стоматологии. 2019;15(2):25-31. [Dzyuba E.V., Nagaeva M.O., Zhdanova E.V. The role of immunological processes in the development of inflammatory diseases of periodontal disease and the possibilities of their correction. Actual problems in dentistry. 2019;15(2):25-31. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2019-15-2-25-31>
2. Ипполитов Ю.А., Чубаров Т.В., Шаршова О.Г., Бузулукина И.Н., Фоломеева Д.М., Чан Ч.Ч. Клинико-лабораторная оценка и предиктивность развития воспалительного процесса в тканях пародонта у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Стоматология детского возраста и профилактика. 2021;21(3):199-204. [Ippolitov Yu.A., Chubarov T.V., Sharshova O.G., Buzulukina I.N., Folomeeva D.M., Chan Ch.Ch. Clinical laboratory assessment and predictability of the periodontal inflammation development in children with undifferentiated connective tissue disease. Pediatric dentistry and dental prophylaxis. 2021;21(3):199-204. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2021-21-3-199-204>
3. Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В., Вершинина М.В., Викторова И.А., Гольцова Л.Г. и др. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;13(1-2):137-209. [Martynov A.I., Nechaeva G.I., Akatova E.V., Verшинina M.V., Viktorova I.A., Gol'tsova L.G. et al. Guidelines of the russian scientific medical society of internal medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). Medical News of North Caucasus. 2018;13(1-2):137-209. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037>
4. Янушевич О.О., Еварницкая Н.Р., Ермолев С.Н., Айвазова Р.А. Исследование маркеров слюны при воспалительных заболеваниях пародонта. Российская стоматология. 2023;16(2):46-50. [Yanushevich O.O., Evarnitskaya N.R., Ermolyev S.N., Aivazova R.A. Study of saliva markers in inflammatory periodontal diseases. Russian Journal of Stomatology. 2023;16(2):46-50. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/rosstomat20231602146>
5. Blanco-Pintos T., Regueira-Iglesias A., Balsa-Castro C., Tomás I. Update on the Role of Cytokines as Oral Biomarkers in the Diagnosis of Periodontitis. In: Santi-Rocca J. eds. Periodontitis. Advances in Experimental Medicine and Biology. Vol. 1373. Cham: Springer; 2022. p. 283-302. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-96881-6\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-030-96881-6_15)
6. Gul S.S., Abdulkareem A.A., Sha A.M., Rawlinson A. Diagnostic Accuracy of Oral Fluids Biomarker Profile to Determine the Current and Future Status of Periodontal and Peri-Implant Diseases. Diagnostics (Basel). 2020;10(10):838. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10100838>
7. Gutiérrez-Corrales A., Campano-Cuevas E., Castillo-Dalí G., Torres-Lagares D., Gutiérrez-Pérez J.-L. Ability of salivary biomarkers in the prognostic of systemic and buccal inflammation. Journal of clinical and experimental dentistry. 2017;9(5):e716-e722. <https://doi.org/10.4317/jced.53776>
8. Szabo Y.Z., Slavish D.C. Measuring salivary markers of inflammation in health research: A review of methodological considerations and best practices. Psychoneuroendocrinology. 2021;124:105069. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.105069>