

УДК 616.314.17-008.1

DOI 10.34014/2227-1848-2022-4-139-148

РОЛЬ ЦИТОКИНОПОСРЕДОВАННЫХ РЕАКЦИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТА

А.Н. Захватов¹, Д.А. Хайдар², И.А. Захаркин¹, Т.В. Курмышева¹,
С.А. Тамбовцев¹, А.С. Курмышев¹, А.Ю. Паршина¹, И.Ю. Журавлева¹

¹ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия;

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

Определение роли цитокинемии в деструктивных процессах пародонтального комплекса открывает новые возможности в разработке и последующем внедрении в практическую медицину методов диагностики хронического пародонтита, а также обосновывает необходимость включения в схемы лечения препаратов патогенетической направленности, ингибирующих секрецию провоспалительных медиаторов.

Цель исследования. Оценка динамики показателей цитокинового профиля и выявление их взаимосвязей с местным статусом пародонтальных тканей при пародонтите в эксперименте.

Материалы и методы. Исследование проводилось на 65 белых беспородных крысах с массой тела 180±20 г путем воспроизведения модели экспериментального пародонтита в соответствии с методикой, предложенной К.Д. Школьной, В.Г. Атрушкевич (патент RU № 2625295 от 12.07.2017). Оценка цитокинового профиля проводилась по показателям провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, определяемых при помощи твердофазного иммуноферментного анализа с использованием комплекта реактивов Bender MedSystems. Оценка местного статуса пародонтальных тканей проводилась по показателям кровоточивости десны, степени подвижности зубов, глубины пародонтальных карманов с применением пуговчатого и модифицированного пародонтологических зондов.

Результаты. В ходе экспериментального исследования при моделировании пародонтита определялся высокий уровень цитокинемии, оказывающий деструктивное действие на соединительнотканый матрикс пародонта, что подтверждалось увеличением глубины зондирования пародонтальных карманов, появлением кровоточивости и подвижности зубов. Определялась сильная корреляционная зависимость между высоким уровнем цитокинемии и местными деструктивными изменениями тканей пародонта, что подчеркивало сопряженность указанных патофизиологических механизмов.

Выводы. Определяемые расстройства физиологического равновесия в цитокиновом балансе обуславливают необходимость включения в терапию препаратов, обладающих патогенетической направленностью, оказывающих ингибирующее влияние на синтез провоспалительных цитокинов и предотвращающих дальнейшую деструкцию пародонтального комплекса. Динамическое изменение показателей цитокинового профиля может выступать чутким методом детекции, а уменьшение уровня цитокинемии – признаком купирования активности воспалительного процесса и критерием эффективности лечения.

Ключевые слова: пародонтит, цитокины, воспалительный процесс, патологическая подвижность, кровоточивость, пародонтальный карман.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения, более половины населения планеты подвержены заболеваниям пародонта [1]. Несмотря на появление новых и модернизацию имеющихся методов лечения, течение пародонтита имеет неуклонно прогрессирующий характер, что приводит к появлению дефектов зубного ряда, ухудшению качества жизни населения и обуславливает высокую социальную значимость данной

проблемы [2]. В Российской Федерации пародонтитом страдает около 87 % населения, причем к 44 годам распространенность достигает 85,3 %, а к 60–65 годам – 100 % [3].

Формирование воспалительного процесса является результатом выработки пародонтопатогенной микрофлорой полости рта большого количества токсинов и ферментов, запускающих активацию ряда иммунопатологических реакций [4, 5]. Периодонтальная связ-

ка является первой структурой, подвергающейся бактериальному воздействию [6]. Возникающая вследствие гидролиза коллагена деструкция коллагенового матрикса облегчает прохождение микроорганизмов через периодонт в соединительную ткань десны, где осуществляется стимуляция эпителиальных клеток десен и фибробластов [8, 9]. В результате выработки ими хемотаксических факторов происходит инфильтрация тканей пародонта нейтрофилами и макрофагами, что ведет к увеличению синтеза цитокинов и хемокинов, обладающих провоспалительными и противовоспалительными свойствами [10, 11]. Макрофаги являются основными источниками множества цитокинов, среди которых особого внимания заслуживают фактор некроза опухоли (TNF), интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6), обладающие провоспалительной активностью [7, 12]. TNF посредством экспрессии активатора мембраносвязанного рецептора ядерного фактора каппа- β (RANKL) способен индуцировать остеокластогенез с одновременным торможением дифференцировки клеток-предшественников остеобластов, а IL-1 β посредством прямой связи с остеобластами угнетает их активность [13, 14]. Кроме того, TNF также усиливает экспрессию склеростина, ингибирующего путь Wnt/ β -катенин, который является основным медиатором остеобластогенеза, тем самым способствуя образованию остеокластов [8, 15]. Для подавления избыточной провоспалительной активности, а также для координации процессов адаптивного иммунитета необходимо повышение активности противовоспалительных (IL-4, IL-10) и регуляторных (IL-2) цитокинов [7, 16, 17]. Вследствие длительной стимуляции макрофагов провоспалительными цитокинами (IL-1 β , TNF) секретируется большое количество матриксных металлопротеиназ (ММП), которые в совокупности с лизосомальными ферментами, выделяющимися в результате разрушения и гибели иммунокомпетентных клеток, оказывают деструктивное действие на коллагеновый матрикс пародонтальных тканей [18, 19].

Таким образом, оценка динамики показателей цитокинового профиля, а также определение их влияния на состояние тканей пародонта с определением причинных взаимосвязей играют важную роль в понимании патогенеза. Это открывает новые возможности в лекарственной терапии хронического пародонтита со включением в схему лечения препаратов патогенетической направленности, обладающих ингибирующей активностью в отношении цитокиновых медиаторов воспаления.

Цель исследования. Оценка динамики показателей цитокинового профиля и выявление их взаимосвязей с местным статусом пародонтальных тканей при пародонтите в эксперименте.

Материалы и методы. Эксперимент был выполнен на 65 белых беспородных крысах обоего пола, имеющих массу тела 180 \pm 20 г. Животные находились на обычном содержании в лабораторных условиях вивария ФГБОУ ВО «НИ МГУ им. Н.П. Огарева». Особи были поделены на 2 группы: 1-я группа (n=32) – интактные животные, показатели которых считались нормой; 2-я группа (n=33) – животные с моделью экспериментального пародонтита, воспроизведенной по методике К.Д. Школьной, В.Г. Атрушкевич (патент RU № 2625295 от 12.07.2017) [20]. Оценка цитокинового статуса проводилась по показателям провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при помощи твердофазного иммуноферментного анализа с применением комплекта реактивов Bender MedSystems. Оценка местного статуса пародонтальных тканей проводилась по показателям кровоточивости десен, степени подвижности зубов, глубины пародонтальных карманов с применением пуговчатого и модифицированного пародонтологических зондов. Оценка динамики результатов осуществлялась на 3, 15 и 28-е сут эксперимента. Обработка полученных данных с целью определения статистической достоверности проводилась с использованием прикладной программы IBM SPSS Statistics 20 и применением одномерного дисперсионного анализа (ANOVA) и апостериорного критерия Тьюки. Определение наличия корреляционной зависимости осуществлялось с использованием критерия Пирсона.

Результаты и обсуждение. На 3-и сут после снятия лигатуры определялось резкое нарастание продукции цитокинов, приводя-

щее к нарушению существующего в норме физиологического равновесия между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. Это подтверждалось резким возрастанием уровня TNF на 235,6 % ($p < 0,001$), а также увеличением пула интерлейкинов: IL-1 β на 184 % ($p < 0,001$), IL-6 на 149,6 % ($p < 0,001$), IL-17 154,1 % ($p < 0,001$) относительно показателей контрольной серии (табл. 1).

Одновременно с данными изменениями отмечалось повышение уровней противовоспалительных цитокинов: IL-2 на 238,4 % ($p < 0,001$), IL-4 на 265,3 % ($p < 0,001$), IL-10 на 251,2 % ($p < 0,001$) в сравнении с нормальными показателями. Полученные данные свидетельствуют о возникшей гиперактивации иммунокомпетентных клеток, повлекшей за собой нарушения в системе цитокиновых медиаторов воспаления (табл. 2).

На 3-и сут после удаления лигатуры при визуальной оценке полости рта экспериментальных животных определялась гиперемия, а также формирование отека десневого края. При зондировании десны наблюдалось появление ее кровоточивости, а также углубление десневой бороздки на 0,09 мм ($p < 0,001$) по сравнению с показателем интактных животных. Патологическая подвижность на данном этапе эксперимента отсутствовала. Данные результаты свидетельствуют о формировании начальных воспалительных изменений и развитии деструктивных процессов пародонта (табл. 3).

На 15-е сут эксперимента при сравнении с аналогичными показателями 3-х сут отмечалось достоверное снижение пула провоспалительных медиаторов: уровни IL-1 β , IL-6 IL-17 и TNF уменьшились на 6,7 ($p_1 < 0,001$), 6,3 ($p_1 < 0,001$), 10,3 ($p_1 < 0,001$), 6,6 % ($p_1 < 0,001$) соответственно. Однако, несмотря на некоторое ограничение роста деструктивных медиаторов воспаления, их уровень значительно превосходил референтные значения. Так, значения TNF, IL-1 β , IL-6 и IL-17 превышали в 3,1 ($p < 0,001$), 2,7 ($p < 0,001$), 2,3 ($p < 0,001$) и 2,3 ($p < 0,001$) раза аналогичные показатели серии контроля. Сохраняющаяся гиперпродукция цитокиновых маркеров воспаления указывает на сохраняющийся активный воспалительный ответ (табл. 1).

Параллельно с указанными изменениями отмечалось нарастание продукции противовоспалительных цитокинов с сохранением их повышенных значений: IL-2 в 3,4 раза ($p < 0,001$), IL-4 в 3,7 раза ($p < 0,001$), IL-10 в 3,5 раза ($p < 0,001$) в сравнении с показателями контрольной серии. Это свидетельствует об активации компенсаторных механизмов, направленных на нивелирование эффектов действия провоспалительных цитокинов и ограничение процесса воспаления (табл. 2).

На 15-е сут наблюдения при визуальной оценке состояния тканей ротовой полости животных определялось сохранение гиперемии, наличие налета на верхних коренных зубах, увеличение отека маргинального края десны, а также кровоточивость, возникающая сразу же после проведения зондирования. Глубина десневой борозды при ее зондировании составила $0,95 \pm 0,13$ мм, что на $0,57$ мм ($p < 0,001$) больше аналогичного показателя 3-х сут. Данные изменения в совокупности с определяемой патологической подвижностью зубов подтверждают формирование деструктивных процессов соединительнотканых структур пародонта (табл. 3).

К концу эксперимента на 28-е сут исследования, несмотря на возникшую тенденцию к снижению концентрации провоспалительных медиаторов, наблюдалось сохранение их повышенного уровня: IL-1 β в 2,4 раза ($p < 0,001$), IL-6 в 2,2 раза ($p < 0,001$), IL-17 в 2,1 раза ($p < 0,001$), TNF в 2,9 раза ($p < 0,001$) относительно значений интактных животных (табл. 1).

Также, несмотря на снижение уровня противовоспалительных цитокинов к концу эксперимента в сравнении с аналогичными показателями 3-х сут, их значения по-прежнему превышали показатели контрольной серии: IL-2 в 3,1 раза ($p < 0,001$), IL-4 и IL-10 в 2,9 и 3,0 раза ($p < 0,001$) соответственно (табл. 2).

К концу исследования наблюдалось сохранение местных воспалительных изменений, характеризующихся выраженной гиперемией, отеком десневого края. Отмечалась обильная кровоточивость десны сразу после ее зондирования. Глубина десневой бороздки превышала аналогичный показатель 15-х сут на $0,36$ мм ($p_2 < 0,001$), достигнув значения $1,31 \pm 0,17$ мм, при этом наряду с углублением

в области образовавшегося пародонтального кармана визуализировалось гнойное отделяемое. Определялось усиление патологической подвижности до $2,05 \pm 0,12$ балла в сравнении с аналогичным показателем 15-х сут ($p_2 < 0,001$). Данные изменения свидетельствуют о про-

грессировании воспалительных изменений пародонтальных тканей, влекущих за собой формирование деструктивных процессов, разволокнение периодонтальной связки и последующую потерю прикрепления зуба (табл. 3).

Таблица 1
Table 1

Динамика показателей провоспалительных цитокинов у животных при экспериментальном пародонтите

Dynamics of proinflammatory cytokines in animals with experimental periodontitis

Показатель Parameter	Группа контроля (n=32) Control group (n=32)	Опытная группа (n=33) Experimental group (n=33)		
		3-и сут (n=11) Day 3 (n=11)	15-е сут (n=11) Day 15 (n=11)	28-е сут (n=11) Day 28 (n=11)
IL-1 β , пг/мл IL-1 β , pg/ml	33,87 \pm 1,67	96,19 \pm 3,91*	89,79 \pm 2,95* [^]	81,82\pm2,14*
IL-6, пг/мл IL-6, pg/ml	55,73 \pm 0,99	139,12 \pm 4,44*	130,34 \pm 5,12* [^]	124,49\pm3,43*
IL-17, пг/мл IL-17, pg/ml	20,56 \pm 1,07	52,25 \pm 1,41*	46,85 \pm 2,05* [^]	44,48\pm1,01*
TNF, пг/мл TNF, pg/ml	47,50 \pm 1,36	159,39 \pm 6,26*	148,94 \pm 4,96* [^]	136,55\pm4,88*

Примечание. * – достоверность различий по отношению к показателям серии контроля ($p < 0,001$); [^] – достоверность различий по отношению к аналогичному показателю 3-х сут ($p_1 < 0,001$); жирный шрифт – достоверность различий по отношению к аналогичным показателям 15-х сут ($p_2 < 0,001$). Далее обозначения те же.

Note. * – the differences are significant compared to the control ($p < 0,001$); [^] – the differences are significant compared to the same parameter, Day 3 ($p_1 < 0,001$); bold font – the differences are significant compared to the same parameter, Day 15 ($p_2 < 0,001$). Below the designations are the same.

Таблица 2
Table 2

Динамика показателей противовоспалительных цитокинов у животных при экспериментальном пародонтите

Indicators of anti-inflammatory cytokines in animals with experimental periodontitis

Показатель Parameter	Группа контроля (n=32) Control group (n=32)	Опытная группа (n=33) Experimental group (n=33)		
		3-и сут (n=11) Day 3 (n=11)	15-е сут (n=11) Day 15 (n=11)	28-е сут (n=11) Day 28 (n=11)
IL-2, пг/мл IL-2, pg/ml	60,74 \pm 1,86	205,54 \pm 3,66*	193,08 \pm 3,58* [^]	185,15\pm3,65*
IL-4, пг/мл IL-4, pg/ml	5,65 \pm 0,42	20,64 \pm 0,96*	17,96 \pm 0,98* [^]	16,57 \pm 0,89*
IL-10, пг/мл IL-10, pg/ml	16,68 \pm 0,79	58,58 \pm 1,69*	52,80 \pm 1,49* [^]	49,53 \pm 1,59*

Таблица 3
Table 3

Динамика показателей метаболизма коллагена у животных при экспериментальном пародонтите

Indicators of collagen metabolism in animals with experimental periodontitis

Показатель Parameter	Группа контроля (n=32) Control group (n=32)	Опытная группа (n=33) Experimental group (n=33)		
		3-и сут (n=11) Day 3 (n=11)	15-е сут (n=11) Day 15 (n=11)	28-е сут (n=11) Day 28 (n=11)
Кровоточивость десны, баллы Gingival hemorrhage, point	0	1,9±0,38*	2,8±0,75*^	3,20±0,34*^
Глубина пародонтальных карманов, мм Depth of gingival pockets, mm	0,29±0,07	0,38±0,15*	0,95±0,13*^	1,31±0,17*^
Подвижность зубов, степень Dental mobility, degree	-	-	1,7±0,51*^	2,05±0,12*^

Проведенный корреляционный анализ показал сильную прямую зависимость между показателями цитокинового профиля и местным состоянием тканей пародонта, подчеркивая тем самым сопряженность патофизиоло-

гических механизмов и подтверждая влияние высокой цитокинемии на деструктивные процессы соединительных тканей пародонтального комплекса (табл. 4).

Таблица 4
Table 4

Анализ корреляционной связи показателей цитокинового профиля с показателями обмена коллагена при экспериментальном пародонтите у животных

Correlation between cytokine profile and collagen metabolism in animals with experimental periodontitis

Показатель Parameter	Коэффициент корреляции Пирсона Pearson Correlation Coefficient						
	IL-1β	IL-6	IL-17	TNF	IL-2	IL-4	IL-10
Кровоточивость десны Gingival hemorrhage	0,98	0,99	0,98	0,96	0,95	0,98	0,92
Глубина пародонтальных карманов Depth of gingival pockets	0,99	0,97	0,97	0,98	0,94	0,94	0,97
Степень подвижности зубов Degree of dental mobility	0,97	0,98	0,98	0,99	0,96	0,95	0,98

Заключение. Таким образом, при экспериментальном пародонтите наблюдалось нарушение цитокинового звена иммунитета,

характеризующееся избыточной гиперпродукцией провоспалительных медиаторов с одновременным повышением уровней противо-

воспалительных цитокинов. Данное нарушение физиологического равновесия определялось на протяжении всего исследования. В условиях повышенного уровня провоспалительных цитокинов в сочетании с высокими показателями противовоспалительных медиаторов IL-4 и IL-10 активная вовлеченность системы иммунологической регуляции может способствовать формированию хронического воспаления, а также усугублению деструктивных изменений соединительнотканного каркаса пародонтальных тканей, о чем свидетельствовало появление выраженной кровоточивости, увеличение глубины зондирования формирующихся пародонтальных карманов и патологическая подвижность зубов. Образующееся пространство между эпителием десне-

вой борозды и эмалью зуба, разволокнение периодонтальной связки при отсутствии своевременного начатого лечения приведут к появлению дефектов зубного ряда.

Проведенный корреляционный анализ показал наличие сильной зависимости между данными процессами, что подтверждает актуальность исследования цитокинового профиля как с целью диагностики, так и с целью своевременного назначения патогенетической терапии. Динамическое изменение показателей цитокинового профиля может выступать чутким методом детекции, а уменьшение уровня цитокинемии – признаком купирования активности воспалительной реакции и критерием эффективности лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Сабирова А.И., Акрамов И.А., Рамазанова З.Д., Сергеева В.В., Ибишева Л.К. Современные аспекты эпидемиологических вопросов заболеваний тканей пародонта. *The Scientific Heritage*. 2021; 73 (2): 31–38. DOI: 10.24412/9215-0365-2021-73-2-31-38.
2. Антонов И.И., Мудров В.П., Нелюбин В.Н., Мураев А.А., Иванов С.Ю. Современные возможности и перспективы иммуотропной терапии хронического генерализованного пародонтита. *Медицинская иммунология*. 2021; 23 (5): 1055–1068. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-COA-2156>.
3. Казеко Л.А., Захарова В.А., Анфиногенова Е.А., Черствый Е.Д. Значение экспрессии матриксных металлопротеиназ в дифференциальной диагностике патологии пародонта. *Архив патологии*. 2021; 83 (3): 20–29. DOI: <https://doi.org/10.17116/patol20218303120>.
4. Xu W., Zhou W., Wang H., Liang S. Roles of Porphyromonas gingivalis and its virulence factors in periodontitis. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2020; 120: 45–84. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2019.12.001.
5. Абрамкина Э.С., Петрова Т.Г., Поспелова Т.И., Ванюнина В.В., Зверева Т.В. Особенности баланса цитокинов в ротовой жидкости у больных железодефицитной анемией и воспалительными заболеваниями пародонта. *Пародонтология*. 2022; 27 (2): 142–147. DOI: <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-2-142-147>.
6. Ramadan D.E., Hariyani N., Indrawati R., Ridwan R.D., Diyatri I. Cytokines and Chemokines in Periodontitis. *Eur J. Dent*. 2020; 14 (3): 483–495. DOI: 10.1055/s-0040-1712718.
7. Захватов А.Н., Тарасова Т.В., Виноградова А.А. Динамика цитокинового профиля у больных с посттравматическим синовитом на фоне озонотерапии. *Наука и инновации в медицине*. 2020; 5 (4): 262–266. DOI: 10.35693/2500-1388-2020-5-4-262-266.
8. Мудров В.П., Давыдова Н.В., Мишина Т.Е., Казаков С.П. Локальный клеточный иммунный ответ при хроническом пародонтите. *Медицинская иммунология*. 2021; 23 (6): 1389–1394. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-LCI-2377>.
9. Yang B., Pang X., Li Z., Chen Z., Wang Y. Immunomodulation in the Treatment of Periodontitis: Progress and Perspectives. *Front Immunol*. 2021; 12: 781378. DOI: 10.3389/fimmu.2021.781378.
10. Kitaura H., Marahleh A., Ohori F. Osteocyte-Related Cytokines Regulate Osteoclast Formation and Bone Resorption. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21 (14): 5169. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21145169>.
11. Kang W., Hu Z., Ge S. Healthy and inflamed gingival fibroblasts differ in their inflammatory response to Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide. *Inflammation*. 2016; 39 (5): 1842–1852. DOI: 10.1007/s10753-016-0421-4.

12. *Almubarak A., Tanagala K.K.K., Papapanou P.N., Lalla E., Momen-Heravi F.* Disruption of Monocyte and Macrophage Homeostasis in Periodontitis. *Front Immunol.* 2020; 11: 330. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00330.
13. *Huang N., Dong H., Luo Y., Shao B.* Th17 Cells in Periodontitis and Its Regulation by A20. *Frontiers in immunology.* 2021; 12: 125–137. DOI: 10.3389/fimmu.2021.742925.
14. *Noguchi S., Ukai T., Kuramoto A., Yoshinaga Y., Nakamura H., Takamori Y., Yamashita Y., Hara Y.* The histopathological comparison on the destruction of the periodontal tissue between normal junctional epithelium and long junctional epithelium. *Journal of Periodontal Research.* 2017; 52 (1): 74–82. DOI: 10.1111/jre.12370.
15. *Weam Banjar, Muteb H. Alshammari.* Genetic factors in pathogenesis of chronic periodontitis. *Journal of Taibah University Medical Sciences.* 2014; 9 (3): 245–247. DOI: 10.1016/j.jtumed.2014.04.003.
16. *Hoare A., Soto C., Rojas-Celis V., Bravo D.* Chronic Inflammation as a Link between Periodontitis and Carcinogenesis. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019: 1029857. DOI: 10.1155/2019/1029857.
17. *Kim E.H., Kim S., Kim H.J.* Prediction of Chronic Periodontitis Severity Using Machine Learning Models Based On Salivary Bacterial Copy Number. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 571515. DOI: 10.3389/fcimb.2020.571515.
18. *Han M.X., Ding C., Kyung H.M.* Genetic polymorphisms in pattern recognition receptors and risk of periodontitis: Evidence based on 12,793 subjects. *Human Immunology.* 2015; 76 (7): 496–504. DOI: 10.1016/j.humimm.2015.06.006.
19. *Tadin A., Gavić L., Roguljić M., Babić M., Galić I., Želježić D.* Assessment of cytogenetic damage to exfoliated gingival cells in patients with chronic generalized periodontitis. *Acta Clin Croat.* 2021; 60 (2): 209–215. DOI: 10.20471/acc.2021.60.02.06.
20. *Школьная К.Д., Апрушкевич В.Г., Берченко Г.Н.* Патент РФ № 2625295; 2017.

Поступила в редакцию 27.09.2022; принята 18.10.2022.

Авторский коллектив

Захватов Алексей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии им. профессора Н.И. Атясова, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: zachvatan78@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1433-0337>.

Хайдар Далила Али – ассистент кафедры общей и клинической стоматологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: dhaidarA@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8519-3408>.

Захаркин Илья Александрович – старший преподаватель кафедры стоматологии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: zakharkinas@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7132-4887>.

Курмышева Татьяна Викторовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры цитологии, гистологии и эмбриологии с курсами медицинской биологии и молекулярной биологии клетки, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: TatKurmysheva@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0210-276X>.

Тамбовцев Сергей Александрович – аспирант кафедры стоматологии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: 1fg922@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7514-1153>.

Курмышев Андрей Сергеевич – аспирант кафедры стоматологии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: Stomat.saransk@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2915-8667>.

Паршина Алина Юрьевна – студентка, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: alinaparshina2000@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0415-1132>.

Журавлева Ирина Юрьевна – студентка, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: irina.jurawlyowa2013@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8694-5620>.

Образец цитирования

Захватов А.Н., Хайдар Д.А., Захаркин И.А., Курмышева Т.В., Тамбовцев С.А., Курмышев А.С., Паршина А.Ю., Журавлева И.Ю. Роль цитокиноопосредованных реакций в патогенезе экспериментального пародонтита. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 4: 139–148. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-139-148.

ЦИТОКИНЕ-МЕДИАТИРОВАННЫЕ РЕАКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТА

A.N. Zakhvatov¹, D.A. Khaydar², I.A. Zakharkin¹, T.V. Kurmysheva¹, S.A. Tambovtsev¹,
A.S. Kurmyshev¹, A.Yu. Parshina¹, I.Yu. Zhuravleva¹

¹National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Determining cytokinemia role in the destructive processes of the periodontal complex gives new opportunities to the development and subsequent implementation of practical methods for chronic periodontitis diagnosis, justifies including pathogenetic drugs that inhibit the secretion of pro-inflammatory mediators in treatment regimens.

The aim of the study is to evaluate the dynamics of cytokine profile indicators and identify their correlation with the local status of periodontal tissues in animals with experimental periodontitis.

Materials and methods. The study enrolled 65 white outbred rats weighing 180±20 g. The authors reproduced the model of experimental periodontitis according to K.D. Shkolnaya, V.G. Atrushkevich method (patent RU No. 2625295, December 07, 2017). The cytokine profile was assessed by pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine levels, determined by enzyme-linked immunosorbent assay, Bender MedSystems reagent kit. Local status of periodontal tissues was assessed according to the degrees of gingival hemorrhage, dental mobility and depth of periodontal pockets with a button-shaped and modified periodontal probes.

Results. During the experimental periodontitis modeling, a high level of cytokinemia was determined. It destructively effects the periodontal connective tissue matrix, which was confirmed by an increase in the depth of periodontal pockets, gingival hemorrhage and dental mobility. A strong correlation between a high level of cytokinemia and local destructive changes in periodontal tissues was determined. This fact emphasized the conjugation of these pathophysiological mechanisms.

Conclusion. Defined disorders of physiological balance in the cytokine balance necessitate the use of pathogenetic drugs, as they have an inhibitory effect on the synthesis of pro-inflammatory cytokines and prevent further destruction of the periodontal complex. Changes in the cytokine profile indicate inflammation process, and a decrease in the level of cytokinemia indicate the resolution of infection and can be considered a criterion for the effective treatment.

Key words: periodontitis, cytokines, inflammatory process, pathological mobility, bleeding, periodontal pocket.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Sabirova A.I., Akramov I.A., Ramazanova Z.D., Sergeeva V.V., Ibisheva L.K. *Covremennye aspekty epidemiologicheskikh voprosov zabolovaniy tkaney parodonta [Modern aspects of epidemiological issues of periodontal tissue diseases]. The Scientific Heritage. 2021; 73 (2): 31–38. DOI: 10.24412/9215-0365-2021-73-2-31-38 (in Russian).*
2. Antonov I.I., Mudrov V.P., Nelyubin V.N., Muraev A.A., Ivanov S.Yu. *Sovremennye vozmozhnosti i perspektivy immunotropnoy terapii khronicheskogo generalizovannogo parodontita [Current opportunities and prospective of immunotropic therapy in chronic generalized periodontitis]. Meditsinskaya immunologiya. 2021; 23 (5): 1055–1068. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-COA-2156> (in Russian).*

3. Kazeko L.A., Zakharova V.A., Anfinogenova E.A., Cherstvyi E.D. Znachenie ekspressii matriksnykh metalloproteinaz v differentsial'noy diagnostike patologii parodonta [The significance of the expression of matrix metalloproteinases in the differential diagnosis of periodontal diseases]. *Arkhiv patologii*. 2021; 83 (3): 20–29. DOI: <https://doi.org/10.17116/patol20218303120> (in Russian).
4. Xu W., Zhou W., Wang H., Liang S. Roles of Porphyromonas gingivalis and its virulence factors in periodontitis. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2020; 120: 45–84. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2019.12.001.
5. Abramkina E.S., Petrova T.G., Pospelova T.I., Vanyunina V.V., Zvereva T.V. Osobennosti balansa tsitokinov v rotovoy zhidkosti u bol'nykh zhelezodefitsitnoy anemiei i vospalitel'nymi zabolevaniyami parodonta [Characteristics of oral fluid cytokine balance in patients with iron deficiency anemia and inflammatory periodontal diseases]. *Parodontologiya*. 2022; 27 (2): 142–147. DOI: <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-2-142-147> (in Russian).
6. Ramadan D.E., Hariyani N., Indrawati R., Ridwan R.D., Diyatri I. Cytokines and Chemokines in Periodontitis. *Eur J. Dent*. 2020; 14 (3): 483–495. DOI: 10.1055/s-0040-1712718.
7. Zakhvatov A.N., Tarasova T.V., Vinogradova A.A. Dinamika tsitokinovogo profilya u bol'nykh s post-traumaticheskim sinovitom na fone ozonoterapii [Changes of the cytokine profile in patients with traumatic synovitis on the background of ozone therapy]. *Nauka i innovatsii v meditsine*. 2020; 5 (4): 262–266. DOI: 10.35693/2500-1388-2020-5-4-262-266 (in Russian).
8. Mudrov V.P., Davydova N.V., Mishina T.E., Kazakov S.P. Lokal'nyy kletochnyy immunnyy otvet pri khronicheskom parodontite [Local cellular immune response in chronic periodontitis]. *Meditsinskaya immunologiya*. 2021; 23 (6): 1389–1394. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-LCI-2377> (in Russian).
9. Yang B., Pang X., Li Z., Chen Z., Wang Y. Immunomodulation in the Treatment of Periodontitis: Progress and Perspectives. *Front Immunol*. 2021; 12: 781378. DOI: 10.3389/fimmu.2021.781378.
10. Kitaura H., Marahleh A., Ohori F. Osteocyte-Related Cytokines Regulate Osteoclast Formation and Bone Resorption. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21 (14): 5169. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21145169>.
11. Kang W., Hu Z., Ge S. Healthy and inflamed gingival fibroblasts differ in their inflammatory response to Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide. *Inflammation*. 2016; 39 (5): 1842–1852. DOI: 10.1007/s10753-016-0421-4.
12. Almurbarak A., Tanagala K.K.K., Papapanou P.N., Lalla E., Momen-Heravi F. Disruption of Monocyte and Macrophage Homeostasis in Periodontitis. *Front Immunol*. 2020; 11: 330. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00330.
13. Huang N., Dong H., Luo Y., Shao B. Th17 Cells in Periodontitis and Its Regulation by A20. *Frontiers in immunology*. 2021; 12: 125–137. DOI: 10.3389/fimmu.2021.742925.
14. Noguchi S., Ukai T., Kuramoto A., Yoshinaga Y., Nakamura H., Takamori Y., Yamashita Y., Hara Y. The histopathological comparison on the destruction of the periodontal tissue between normal junctional epithelium and long junctional epithelium. *Journal of Periodontal Research*. 2017; 52 (1): 74–82. DOI: 10.1111/jre.12370.
15. Weam Banjar, Muteb H. Alshammari. Genetic factors in pathogenesis of chronic periodontitis. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. 2014; 9 (3): 245–247. DOI: 10.1016/j.jtumed.2014.04.003.
16. Hoare A., Soto C., Rojas-Celis V., Bravo D. Chronic Inflammation as a Link between Periodontitis and Carcinogenesis. *Mediators Inflamm*. 2019; 2019: 1029857. DOI: 10.1155/2019/1029857.
17. Kim E.H., Kim S., Kim H.J. Prediction of Chronic Periodontitis Severity Using Machine Learning Models Based On Salivary Bacterial Copy Number. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 571515. DOI: 10.3389/fcimb.2020.571515.
18. Han M.X., Ding C., Kyung H.M. Genetic polymorphisms in pattern recognition receptors and risk of periodontitis: Evidence based on 12,793 subjects. *Human Immunology*. 2015; 76 (7): 496–504. DOI: 10.1016/j.humimm.2015.06.006.
19. Tadin A., Gavić L., Roguljić M., Babić M., Galić I., Želježić D. Assessment of cytogenetic damage to exfoliated gingival cells in patients with chronic generalized periodontitis. *Acta Clin Croat*. 2021; 60 (2): 209–215. DOI: 10.20471/acc.2021.60.02.06.
20. Shkol'naya K.D., Atrushkevich V.G., Berchenko G.N. *Patent RF № 2625295*; 2017 (in Russian).

Information about the authors

Zakhvatov Aleksey Nikolaevich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of General Surgery named after professor N.I. Atyasov, National Research Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: zachvatan78@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1433-0337>.

Khaydar Dalila Ali, Teaching Assistant, Chair of General and Clinical Dentistry, Peoples' Friendship University of Russia. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6; e-mail: dhaidarA@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8519-3408>.

Zakharkin Il'ya Aleksandrovich, Senior Lecturer, Chair of Dentistry, National Research Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: zakharkinas@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7132-4887>.

Kurmysheva Tat'yana Viktorovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Cytology, Histology and Embryology with courses in Medical Biology and Molecular Cell Biology, National Research Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: TatKurmysheva@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0210-276X>.

Tambovtsev Sergey Aleksandrovich, Postgraduate Student, Chair of Dentistry, National Research Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: 1fg922@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7514-1153>.

Kurmyshev Andrey Sergeevich, Postgraduate student, Chair of Dentistry, National Research Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: Stomat.saransk@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2915-8667>.

Parshina Alina Yur'evna, Student, National Research Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: alinaparshina2000@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0415-1132>.

Zhuravleva Irina Yur'evna, Student, National Research Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: irina.jurawlyowa2013@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8694-5620>.

For citation

Zakhvatov A.N., Khaydar D.A., Zakharkin I.A., Kurmysheva T.V., Tambovtsev S.A., Kurmyshev A.S., Parshina A.Yu., Zhuravleva I.Yu. Rol' tsitokinoposredovannykh reaktsiy v patogeneze eksperimental'nogo parodontita [Cytokine-mediated reactions in the pathogenesis of experimental periodontitis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022; 4: 139–148. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-139-148 (in Russian).