

© Team of authors, 2022 / © Коллектив авторов, 2022

## **Analysis of the interconnection between the quantitative indicators of various cytokines in the oral fluid and the local inflammatory process at the stage of orthopedic rehabilitation of patients with postoperative jaw defects**

K.P. Inzuvatova, O.S. Guyter

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Contacts: Inzuvatova Ksenia Pavlovna – e-mail: medvedeva.xeniya2011@yandex.ru.

## **Анализ взаимосвязи количественных показателей различных цитокинов в ротовой жидкости и местного воспалительного процесса на этапе ортопедической реабилитации пациентов с послеоперационными дефектами челюстей**

К.П. Инжуватова, О.С. Гуйтер

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, Рязань, Россия

Контакты: Инжуватова Ксения Павловна – e-mail: medvedeva.xeniya2011@yandex.ru

## **颌骨缺损术后骨科康复阶段口腔液中各种细胞因子定量指标与局部炎症过程的相互关系分析**

K.P. Inzuvatova, O.S. Guyter

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

通讯作者: Inzuvatova Ksenia Pavlovna – e-mail: medvedeva.xeniya2011@yandex.ru.

**Doi: 10.25792/HN.2022.10.4.68-74**

The literature review is devoted to the actual problem of orthopaedic rehabilitation of patients with postoperative jaw defects. Any surgical intervention in the maxillofacial region involves the appearance of a long-term healing wound, the restoration of which in many clinical cases is complicated by the inflammatory process. Resection of the upper jaw in particular leads to the loss of a significant volume of adjacent tissues. Morphological restructuring, repair of tissues of the acquired jaw defect is inextricably linked with the inflammatory reaction, biochemical changes in the vascular wall and the influence of orthopedic construction in this zone. The leading link in the development of syntropy of chronic inflammation is a violation of cytokine regulation. Cytokines are biologically active proteins produced by many different cells of the immune system. They are responsible for the immune response in the process of inflammation. There is a launch of the cytokine cascade, including, on the one hand, pro-inflammatory cytokines, and on the other - anti-inflammatory mediators. The balance between the two groups determines the nature of the course and the outcome of repair in the zone of the acquired defect. Most of both pro- and anti-inflammatory cytokines are present not only in the peripheral blood, but also in saliva. Among the large number of biomarkers, in our opinion, the most significant in the development of the local inflammatory reaction are: pro-inflammatory (IL-1, IL-8, VEGF, TNF- $\alpha$ ) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ ).

Determining the concentration of only one group of pro-inflammatory cytokines without taking into account anti-inflammatory, does not give a complete picture of cytokine balance disorders. The quantitative assessment of the combination of markers of the two groups is the correct diagnostic indicator of local immune disorders and their pathological relationship with the effect of a replacement prosthesis in patients with postoperative jaw defects. This is promising for the development of preventive diagnostic methods, a comprehensive assessment of the dental status of patients with acquired jaw defects and the justification of new approaches to therapeutic and preventive measures. Biochemical changes and changes in the functional state of the vascular endothelium ultimately cause morphological features in the regeneration zone. Understanding and consolidation of the key mechanisms of inflammation, repair and angiogenesis will allow us to build a rational tactic for resolving postoperative inflammatory complications in the area of acquired jaw defect in patients using replacement orthopaedic structures. Ideas about the change in markers of inflammation, vascular reaction and the influence of the structural material of the prosthesis on the process of repairing the acquired defect have not been studied enough. The aim of this review is to clarify the pathogenetic mechanisms of inflammation that reveal the role of cytokine regulation, as well as to develop available diagnostic methods for detecting hidden chronic inflammatory processes in the area of acquired

jaw defect during the period of adaptation to replacement prostheses. Timely impact to on which will reduce the number of complications and improve the quality of orthopaedic rehabilitation of patients.

**Key words:** oral fluid, inflammation, cytokines, orthopedic rehabilitation, acquired defect, biomarker replacing prosthesi

**Conflicts of interest.** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Funding.** There was no funding for this study

**For citation:** Inzuatova K.P., Guyter O.S. Analysis of the interconnection between the quantitative indicators of various cytokines in the oral fluid and the local inflammatory process at the stage of orthopedic rehabilitation of patients with postoperative jaw defects. Head and neck. Russian Journal. 2022;10(4):68–74

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Обзор литературы посвящен актуальной проблеме ортопедической реабилитации пациентов с послеоперационными дефектами челюстей. Любое хирургическое вмешательства в челюстно-лицевой области предполагает появление длительно заживающей раны, восстановление которой во многих клинических случаях осложняется воспалительным процессом. Резекция верхней челюсти в особенности ведет к потере значительного объема прилежащих тканей. Морфологическая перестройка, репарация тканей приобретенного дефекта челюсти неразрывно связана с воспалительной реакцией, биохимическими изменениями в сосудистой стенке и влиянием ортопедической конструкции в этой зоне. Ведущим звеном в развитии хронического воспаления является нарушение цитокиновой регуляции. Цитокины – это биологически активные белки, вырабатываемые различными видами клеток иммунной системы. Они отвечают за иммунный ответ в процессе воспаления. Происходит запуск цитокинового каскада, включая, с одной стороны, провоспалительные цитокины, а с другой – противовоспалительные медиаторы. Баланс между двумя группами определяет характер течения и исход репарации в зоне приобретенного дефекта. Большинство как про-, так и противовоспалительных цитокинов присутствуют не только в периферической крови, но и в ротовой жидкости. Среди большого количества биомаркеров, на наш взгляд, наиболее значимые в развитии местной воспалительной реакции являются: провоспалительные (интерлейкин-1 – ИЛ-1, ИЛ- 8, Vascular endothelial growth factor – VEGF, фактор некроза опухоли  $\alpha$  – ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10, Transforming growth factor  $\beta$  – TGF- $\beta$ ). Определение концентрации только одной группы провоспалительных цитокинов без учета противовоспалительных не дает полного представления о нарушениях цитокинового баланса. Количественная оценка комбинация маркеров двух групп является корректным диагностическим показателем локальных иммунных нарушений и их патологической взаимосвязи с воздействием замещающего протеза у пациентов с послеоперационными дефектами челюсти. Это является перспективным для разработки предупредительных методов диагностики, комплексной оценки стоматологического статуса пациентов с приобретенными дефектами челюстей и обоснования новых подходов лечебно-профилактических мероприятий.

Биохимические изменения и изменения функционального состояния эндотелия сосудов в конечном итоге обуславливают морфологические особенности в зоне регенерации. Понимание и консолидация ключевых механизмов воспаления, репарации и ангиогенеза позволит выстроить рациональную тактику разрешения послеоперационных воспалительных осложнений в области приобретенного дефекта челюсти с использованием замещающих ортопедических конструкций. Представления об изменении маркеров воспаления, сосудистой реакции и влиянии конструкционного материала протеза на процесс репарации приобретенного дефекта изучены недостаточно.

Целью данного обзора является уточнение патогенетических механизмов воспаления, раскрывающих роль цитокиновой регуляции, а также разработка доступных диагностических методов для выявления скрытых хронических воспалительных процессов в области приобретенного дефекта челюсти в период адаптации к замещающим протезам. Своевременно воздействие на которые уменьшит число осложнений и позволит повысить качество ортопедической реабилитации пациентов.

**Ключевые слова:** ротовая жидкость, воспаление, цитокины, ортопедическая реабилитация, приобретенный дефект, биомаркер, замещающий протез

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Инжуатова К.П., Гуйтер О.С. Анализ взаимосвязи количественных показателей различных цитокинов в ротовой жидкости и местного воспалительного процесса на этапе

**ортопедической реабилитации пациентов с послеоперационными дефектами челюстей. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2022;10(4):68–74**

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

Литературный обзор посвящен проблеме реабилитации пациентов с послеоперационными дефектами челюстей. В статье рассматриваются вопросы диагностики, лечения и профилактики осложнений при выполнении ортопедических операций на челюстях. Особое внимание уделяется роли воспалительного процесса в формировании дефектов и восстановлению тканей. Описаны современные методы диагностики и лечения, а также роль биоматериалов в восстановлении тканей. Приведены данные о влиянии различных факторов на процесс заживления ран и формирования дефектов. Обсуждаются перспективы развития ортопедической реабилитации пациентов с послеоперационными дефектами челюстей.

В статье рассматриваются вопросы диагностики, лечения и профилактики осложнений при выполнении ортопедических операций на челюстях. Особое внимание уделяется роли воспалительного процесса в формировании дефектов и восстановлению тканей. Описаны современные методы диагностики и лечения, а также роль биоматериалов в восстановлении тканей. Приведены данные о влиянии различных факторов на процесс заживления ран и формирования дефектов. Обсуждаются перспективы развития ортопедической реабилитации пациентов с послеоперационными дефектами челюстей.

Ключевые слова: ортопедическая реабилитация, послеоперационные дефекты, воспаление, биоматериалы, диагностика, лечение, профилактика осложнений.

Конфликт интересов: автор не имеет конфликта интересов.

Финансирование: исследование не финансировалось.

Цитирование: Inzuvatova K.P., Guyter O.S. Analysis of the interconnection between the quantitative indicators of various cytokines in the oral fluid and the local inflammatory process at the stage of orthopedic rehabilitation of patients with postoperative jaw defects. Head and neck. Russian Journal. 2022;10(4):68–74

Авторы несут ответственность за оригинальность предоставленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

## Введение

Удаление зубов является распространенной операцией, выполняемой в амбулаторных условиях, после которой часто возникают качественные и количественные изменения в зубочелюстной системе, затрудняющие зубное протезирование возникших дефектов у пациентов [1]. Данные исследований подтверждают, что потеря костной ткани в большей степени определяется травматичностью операции удаления зуба. Различные оперативные вмешательства в челюстно-лицевой области (ЧЛО), в т.ч. по поводу хирургического лечения новообразований, неизбежно приводят к появлению обширных послеоперационных дефектов. Резекции верхней челюсти, в особенности, влекут за собой массивное повреждение и утрату большого объема тканей различной морфологии. Все эти пациенты нуждаются в ортопедической реабилитации, в изготовлении замещающих утраченные ткани ортопедических конструкций.

Наиболее распространенными осложнениями при пользовании этими конструкциями являются: отсутствие привыкания (18,9 %) и прогрессирующее ухудшение фиксации протезов (16,2 %) [2]. Также необходимо отметить непосредственное влияние замещающей конструкции на процесс формирования и заживления приобретенного дефекта челюсти. Факт оперативного вмешательства в сочетании с объемом операции ведет

к появлению длительно заживающей послеоперационной раны, восстановление которой всегда сопровождается воспалительным процессом. Основой воспалительного процесса любой этиологии является запуск цитокинового каскада, который включает, с одной стороны, провоспалительные цитокины, а с другой – противовоспалительные медиаторы. Баланс между двумя противоположными группами во многом определяет характер течения и исход болезни. Пораженный участок инфильтрируется плазматическими и лимфоцитами. Благодаря последним происходит секреция низкомолекулярных белков – цитокинов.

Цитокины – это биологически активные белки, вырабатываемые многими различными клетками иммунной системы. Они отвечают за иммунный ответ при воспалении. В доступной литературе уделяется много внимания пониманию значения «про- и противовоспалительные цитокины», из которых авторы предлагают выделить наиболее значимые в развитии местной воспалительной реакции провоспалительные: интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-8, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF – Vascular endothelial growth factor), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительные: ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$  – Transforming growth factor  $\beta$ ). Первые, кроме активации лейкоцитов, оказывают существенное влияние и на клетки соединительной ткани, усиливая пролиферацию фибробластов и продукцию ими некоторых цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ,

ИЛ-6 и ИЛ-8). Они также играют защитную роль, поскольку обеспечивают рекрутирование в очаг воспаления эффекторных клеток (нейтрофилов, макрофагов), стимулируют их фагоцитарную, бактерицидную активность и индуцируют запуск антигенспецифического иммунного ответа. Противовоспалительный ИЛ-1 является одним из ключевых цитокинов в развитии воспалительных и иммунных ответов, ИЛ-8 – фактором активации нейтрофилов, так же, как и ФНО- $\alpha$ .

Важно отметить, что защитная роль провоспалительных цитокинов проявляется тогда, когда эти медиаторы работают локально, в очаге воспаления, однако избыточная и генерализованная продукция провоспалительных цитокинов приводит к развитию органических дисфункций [3].

VEGF является мультифункциональным цитокином, маркером сосудистой ауторегуляции, а также основным ангиогенным фактором, принимающим участие в новообразовании сосудов [4]. Противовоспалительный цитокин ИЛ-4 приводит к активации и делению В-клеток; способствует образованию иммуноглобулинов, является фактором роста для тучных клеток [5]. ИЛ-10 ингибирует продукцию всех провоспалительных цитокинов макрофагами; ингибирует экспрессию рецепторов TNF- $\alpha$  и ИЛ-12 [6]. TGF- $\beta$  обладает ингибиторной активностью по отношению к Т- и В-клеточной пролиферации, а также к созреванию и активации макрофагов; является элементом обратной регуляции иммунного ответа, прежде всего, воспалительной реакции [7].

## Обзор литературы

Большинство как про-, так и противовоспалительных цитокинов присутствует не только в периферической крови, но и в ротовой жидкости. Это объясняется тем, что в ней содержится большое количество белков, которые выступают индикаторами биологических процессов – биомаркерами [8].

Количественная оценка про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, TGF- $\beta$ 1, VEGF) в ротовой жидкости в области краевой части дефекта челюсти является корректным диагностическим показателем локальных иммунных нарушений и их патологической взаимосвязи с воздействием замещающего протеза в зависимости от этиологии приобретенного дефекта у пациентов с послеоперационными дефектами челюстей после оперативных вмешательств по поводу удаления зубов и после оперативных вмешательств по поводу различных заболеваний средней зоны лица в различные сроки после оперативных вмешательств и на фоне ортопедического лечения.

Представления о количественном изменении показателей маркеров воспаления в ротовой жидкости необходимы для понимания критериев нормы и патологии. Преобладание про- или противовоспалительных цитокинов приводит к снижению эффективности воспаления, развитию гнойных осложнений, аутоиммунной патологии или активации апоптоза клеток [9].

Е.В. Попова и соавт. в 2017 г. изучили состояние системы цитокинов в патогенезе хронического остеомиелита. По их мнению, TNF- $\alpha$  регулирует иммуновоспалительную реакцию при травмах или инфекциях, являясь главным стимулятором для нейтрофилов и эндотелиальных клеток. Способствуя их взаимодействию и дальнейшему перемещению лейкоцитов, увеличению числа фибробластов при заживлении раны. Эти авторы изучили роль одного из малоизученных при заболеваниях ЧЛО провоспалительного цитокина – интерферона  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), а также противовоспалительных цитокинов, таких, как ИЛ-10.

Общеизвестно, что ИЛ-10 подавляет синтез IFN- $\gamma$  и антигенпредставляющую функцию макрофагов и дендритных клеток, в связи с чем ИЛ-10 выступает как существенный ингибитор клеточного иммунитета. Целью исследования явилась оценка локальных уровней TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и ИЛ-10 слюны у больных хроническим посттравматическим остеомиелитом нижней челюсти и неосложненными переломами челюстей как важного диагностического критерия местного воспаления [10].

Н.А. Дидковский, И.К. Малашенков, С.А. Крынский и Ф.Р. Батырбекова в 2015 г. изучили влияние изменения показателей цитокинов на воздействие бактерий при хроническом периодонтите. Кроме того, привели данные, касающиеся роли вирусов в патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний ЧЛО. По их мнению, увеличение риска микробных заболеваний определяется повреждающим действием возбудителей хронического периодонтита, местным и системным повышением уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, TNF- $\alpha$ ) и т.д. [11].

Некоторые биомаркеры слюнных желез потенциально могут быть полезны в качестве неинвазивных диагностических инструментов как при заболеваниях пародонта, так и для оценки качества ортопедической реабилитации пациентов после хирургических вмешательств.

Акберли Лейла Бабир и соавт. в 2020 г. рассматривали важность изучения воспалительной реакции в ответ на развитие патологических изменений в области протезного ложа и определили роль микробиоценоза полости рта. При этом одной из главных задач было клинико-лабораторное изучение воспалительной реакции в ответ на развитие патологических изменений в области протезного ложа, а также определение роли гомеостаза и микробиоценоза полости рта в процессе нарушения сроков адаптации к съемным пластиночным зубным протезам. Было установлено, что большинство протезированных пациентов адаптировались к ношению протезу лишь в течении 1,5 месяца. Основной вывод по данной работе заключается в том, что на основании изучения показателей гомеостаза и микробиоценоза полости рта, в сравнительном аспекте менее выраженные нарушения регистрировались у пациентов с воспалительными изменениями в тканях протезного ложа, имеющих многолетний стаж ношения протезных конструкций [12].

Мы ставим задачу расширения знания в изучении воспалительной реакции в ответ на развитие патологических изменений в области протезного ложа на примере пострезекционных дефектов.

А.Н. Almeahadi и F. Alghamdi в 2018 г. провели обзор статей. В исследованиях, включенных в этот обзор, было оценено в общей сложности 37 биомаркеров. В большинстве исследований сообщалось об ИЛ-1 $\beta$ , в то время как активированный рецептор ядерный фактор-легион каппа В (RANKL) и матриксная металлопротеиназа-8 (ММП-8) были другими, часто сообщаемыми биомаркерами. В большинстве исследований оценивалось более двух биомаркеров. Иммуноферментный анализ (ИФА) был наиболее часто используемым биохимическим тестом, используемым для выявления данных показателей в ротовой жидкости.

В качестве индикаторов резорбции альвеолярной кости был установлен широкий спектр биомаркеров. Некоторые из них также показали положительную корреляцию с прогрессированием заболевания и результатами лечения пародонта, что подчеркивает их прогностическую ценность в диагностике и прогнозировании пародонта. Сообщалось, что ни один из биомаркеров не имеет прогностического преимущества перед дру-

гим и рекомендуется комбинация двух или более биомаркеров наряду с клинической оценкой [13].

Ji-Youn Kim и Nan-Na Kim в 2020 г. провели систематический обзор изменений цитокинов воспаления после нехирургической периодонтальной терапии и мета-анализ полезности ИЛ-1 $\beta$  и матриксной ММП-8 в качестве биомаркеров слюнных желез для определения диагностической ценности цитокинов воспаления при заболеваниях пародонта. Все доступные статьи, опубликованные на английском языке до 20 августа 2020 г., были проверены в базах данных MEDLINE и Embase. Данные были извлечены, а роли ИЛ-1 $\beta$  и ММП-8 оценены в мета-анализе. Одиннадцать исследований, включая два мета-анализа, были оценены в систематическом обзоре. Биомаркерами, показывающими высокие уровни при заболеваниях пародонта, были слюнными ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ММП-8 и тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ (TIMP)-2, а в контроле были ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10, ИЛ-17 и ИЛ-32 [14].

Мы предлагаем комбинацию биомаркеров, которая всесторонне отражает картину воспаления краевой части приобретенного дефекта челюсти, а именно: ИЛ-1b, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, TGF-b1, VEGF. В обозреваемой нами литературе рассматривается роль и количественная оценка про- и противовоспалительных цитокинов в патогенезе воспалительных заболеваний ЧЛО, но не одно из них не рассматривает комбинацию цитокинов ИЛ-1b, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, TGF-b1, VEGF как наиболее точный показатель динамики воспалительной реакции на хирургическое вмешательство, при котором характерно воздействие сразу нескольких патогенных факторов, приводящих к воспалению. К ним относятся повреждение тканей, ишемия, гипоксия при условии максимально возможного сохранения асептической среды в очаге.

Представляет интерес изучение количественной оценки определенного сета про- и противовоспалительных цитокинов. Дальнейшее исследование в этой области помогут определить новые клинические подходы в ортопедической реабилитации пациентов с послеоперационными дефектами челюстей после оперативных вмешательств по поводу удаления зубов и после оперативных вмешательств по поводу различных заболеваний средней зоны лица в различные сроки после оперативных вмешательств и на фоне ортопедического лечения.

Типичными стандартными методами количественного определения цитокинов являются методы, основанные на иммуноанализе, включая ИФА [15]. Мы провели обзор нескольких работ, где использовался метод ИФА в стоматологии. Д.Ю. Соснин и соавт. в статье 2018 г. использовали ИФА для сравнения показателей концентрации концентрации NT-proBNP в секрете слюнных желез пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и контрольной группы пациентов [16]. Z. Nakudashvili и соавт. в 2018 г. провели сравнительный анализ влияния зубных протезов из различных материалов на иммунологический и окислительно-восстановительный гомеостаз полости рта. Для определения содержания цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10) в секрете слюнных желез использовали ИФА. Установка зубного протеза индуцировала развитие воспалительной реакции в течение первых дней, интенсивность которой постепенно снижалась и полностью исчезала в конце первого месяца наблюдения (проявлялась нормализацией параметров иммунного баланса и антиоксидантной системы). Минимальные травматические эффекты наблюдаются при установке зубного протеза, изготовленного на основе нейлона Perflex Flexi [17].

Проанализированные нами исследования и обзоры последних разработок в области аналитических методов измерения цитокиновых белков указывают на актуальность использования ИФА в исследовании ротовой жидкости.

Используя ротовую жидкость пациента, с помощью ИФА можно оценить уровень про- и противовоспалительных цитокинов в области краевой части дефекта челюсти. Влияние конструкционного материала протеза, некачественный протез снижают репарационный потенциал слизистой оболочки полости рта. Помимо этого нарушаются все виды обмена, снижается синтез и гуморальный транспорт, а также секреция со слюной факторов роста и содержание их в крови и ткани. Процесс заживления послеоперационной раны слизистой оболочки краевой части дефекта замедляется недостаточным кровенаполнением, что может увеличить площадь воспаления [18].

Альвеолярная кость также восприимчива к патогенным воздействиям полости рта и механическому стрессу, что повышает ее сложность в защите от воспалительных процессов и ремоделировании кости. Хроническое воспаление приводит к прогрессированию атрофии кости в зоне приобретенного дефекта челюсти. Воспаление содействует нарушению регуляции ремоделирования кости, которое может вызвать патологический остеолит. Поэтому представляется важным исследовать влияния воспалительного процесса по наличию про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, TGF-b1, VEGF) в ротовой жидкости на прогрессирование атрофии в зоне приобретенного дефекта челюсти.

В последнее время в стоматологической практике все больше внимания уделяют исследованиям микроциркуляции крови в слизистой оболочке полости рта. Вероятность влияния ортопедической конструкции (обтурирующего протеза, имediat-протеза) на нарушение микроциркуляции в области приобретенного дефекта челюсти требует дальнейшего исследования. Главным патоморфологическим звеном в нарушении заживления краевой части дефекта является воспаление прилегающий к протезу слизистой оболочки. Его выраженность коррелирует с нарушением микроциркуляции в тканях пародонта [19]. Необходимо тщательное обследование капиллярного кровотока, изучение характера его нарушений в тканях полости рта пациентов с приобретенными дефектами челюсти [20].

Для диагностики состояния микроциркуляции слизистой оболочки краевой части дефекта необходимо использование дополнительных методов обследования пациента. Одним из наиболее точных методов изучения микрокровотока и патологических его изменений является реография. Кровенаполнение тканей зависит от величины пульсового объема и скорости кровотока в сосудах, в связи с чем и электрическое сопротивление тканей имеет ту же зависимость. Интенсивность кровоснабжения тканей исследуют методом реографии, основанном на графической регистрации сопротивления, проходящего через них переменного электрического тока высокой частоты, а также обработке отраженного от ткани излучения, пропорционального скорости движения красных кровяных клеток [21]. Анализируя эти показатели, можно выявить нарушения регуляторных механизмов, которые подлежат коррекции, при этом позволяя получить максимальную информацию о кровотоке в зоне приобретенного дефекта слизистой оболочки, прилегающей к протезу. Обладая высокой чувствительностью к изменениям микрогемодинамики, метод реографии аппаратом Мицар имеет преимущество перед другими методами исследования микроциркуляции, т.к. дает возможность оценивать функциональное состояние

сосудов, а также морфологические изменения их стенок [22]. Исследование микроциркуляции в тканях пародонта при помощи реографии позволит разработать оптимальный комплекс лечебных мероприятий, а также сформировать персонифицированный кейс ортопедического лечения пациентов с приобретенными дефектами челюсти.

Е.П. Архангельская и Е.Н. Жулев провели обследование 50 больных до и после ортопедического лечения несъемными протезами и 30 пациентов контрольной группы с интактным пародонтом. Результаты исследования пациентов позволили выявить позитивную реакцию пародонта после ортопедического лечения в виде уменьшения среднего показателя микроциркуляции, что свидетельствует о снижении воспалительных явлений в пародонте опорных зубов [2, 3].

Мы считаем важным изучение состояния протезного ложа пациентов с пострезекционными дефектами челюсти и пациентов после удаления зубов потому, что протезирование пациентов данных категорий проводится сразу после хирургического этапа. Многолетний опыт ортопедической реабилитации пациента с приобретенным дефектом верхней челюсти вследствие новообразований показывает необходимость в съемном протезировании, в частности в изготовлении качественного obtурирующего протеза [24].

С развитием новых конструкционных материалов и способов изготовления протезов мы приобретаем и проблемы, связанные с адаптацией съемных протезов в полости рта. Материалы, входящие в состав съемных протезов, могут так или иначе влиять на состояние слизистой оболочки полости рта, вызывая атрофические изменения тканей протезного ложа. Это носит довольно распространенный характер в протезировании на сегодняшний день. Представляется целесообразным провести исследование влияния разных видов материалов на состояние кровенаполнения краевой части дефекта и на изменение показателей про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости в процессе ношения ортопедических конструкций пациентам после хирургического лечения по поводу новообразований челюстей и удаления зубов [25].

## Выводы

По данным зарубежных и отечественных источников, в настоящее время широко применяется количественное определение цитокинов ротовой жидкости в диагностике воспалительных заболеваний ЧЛО и не только. Пациенты с приобретенными дефектами челюсти требуют комплексного подхода в диагностике воспалительного процесса в области замещающего утраченные ткани протеза. Предложенный сет цитокинов составлен исходя из их функциональной значимости в процессе воспаления. Провоспалительные ИЛ-1 и ИЛ-8 отражают интенсивность и степень воспалительного процесса в тканях краевой части приобретенного дефекта. Увеличение показателя ФНО- $\alpha$  указывает на запуск местной иммунной реакции в ответ на воспаление. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) отражает состояние микроциркуляции в месте тканевого дефекта. Этот сигнальный белок способен показать скорость разрастания сосудов и стадию заживления дефекта. При увеличении противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 в ротовой жидкости можно судить об уменьшении патологического воспаления, а снижение уровня трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ ) значительно замедляет скорость эпителизации дефекта. Нарушение капиллярного кровотока в области краевой части дефекта напрямую связано с воспалением этого участка.

Мы предполагаем, что именно эти характеристики помогут выявить скрытый воспалительный процесс в области приобретенного дефекта челюсти в период адаптации к замещающим протезам. Используя их в клинической практике, можно способствовать процессу заживлению послеоперационного дефекта, своевременно скорректировав замещающий протез.

Дальнейшие клинические исследования пациентов с учетом данного сета диагностических параметров дополняют фундаментальные знания в области физиологии и патофизиологии раневого процесса, позволяют прогнозировать риск развития протетических осложнений в зависимости от состояния индивидуального уровня показателей интенсивности воспаления, пролиферации клеток, полноценности восстановления сосудистой сети в зоне дефекта и как следствие увеличат качество стоматологической ортопедической реабилитации.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENES

1. Садыков М.И. *Стоматологическая реабилитация пациентов с полным отсутствием зубов*. М., 2004. 30 с. [Sadykov M.I. *Stomatological rehabilitation of patients with complete absence of teeth*. М., 2004. 30 p. (In Russ.).]
2. Трезубов В.Н., Климов А.Г. *Клиническая критериальная оценка качества съемных протезов*. *Стоматология*. 2006;6:62–6. [Trezubov V.N., Klimov A.G. *Clinical criterion assessment of the quality of removable dentures*. *Stomatol.* 2006;6:62–5 (In Russ.).]
3. Stenken J.A., Poschenrieder A.J. *Bioanalytical chemistry of cytokines—a review*. *An. Chim. Acta.* 2011;853:95–115. Doi: 10.1016/j.aca.2014.10.009.
4. Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S., et al. *Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis*. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2018;59(2):455–67.
5. Luzina I.G., Keegan A.D., Heller N.M., et al. *Regulation of inflammation by interleukin-4: a review of “alternatives”*. *J. Leukoc. Biol.* 2012;92(4):753–64. Doi: 10.1189/jlb.0412214.
6. Lee Y.H., Wong D.T. *Saliva: an emerging biofluid for early detection of diseases*. *Am. J. Dent.* 2009;22:241–8.
7. Сербренникова С.Н., Семинский И.Ж., Семенов Н.В., Гузовская Е.В. *Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса*. *Сибирский международный журнал*. 2012;8:5–7. [Serebrennikova S.N., Seminsky I.Zh., Semenov N.V., Guzovskaya E.V. *Interleukin-1, interleukin-10 in the regulation of the inflammatory process*. *Siber. Int. J.* 2012;8:5–7 (In Russ.).]
8. Севбитов А.В., Юмашев А.В., Митин Н.Е., Пешков В.А. *Динамика гемодинамических показателей, саливации,  $\alpha$ -амилазной активности у стоматологических больных как биомаркеров стрессовой реактивности*. *Наука молодых*. 2017;3. Doi: 10.23888/HMJ20173453-461. [Sevbitov A.V., Yumashev A.V., Mitin N.E., Peshkov V.A. *Dynamics of hemodynamic variables, salivation,  $\alpha$ -amylase activity of dental patients as biomarkers of stress reactivity*. *Eruditio Juvenium*. 2017;3 (In Russ.).]
9. Калинин П.Е. и др. *Апоптоз в сосудистой патологии: настоящее и будущее*. *Рос. медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2020;1:79–87. Doi: 10.23888/PAVLOVJ202028179-87. [Kalinin P.E., et al. *Apoptosis in vascular pathology: present and future*. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;1:79–87 (In Russ.).]
10. Попова Е.В., Тарасов М.Н., Чагина Е.А., Толмачев В.Е. *Анализ цитокинового статуса при травматических повреждениях нижней челюсти и их осложнениях*. *Цитокины и воспаление*. 2017;3:55–7. [Popova E.V., Tarasov M.N., Chagina E.A., Tolmachev V.E. *Analysis of cytokine status in traumatic injuries of the lower jaw and their complications*. *Cytokin. Inflammat.* 2017;3:55–7 (In Russ.).]
11. Хацкевич Г.А., Назаров П.Н., Онохова Т.Л., Левин М.Я. *Прогностическое значение иммуноглобулинов и цитокинов ротовой жидкости у пациентов*

- с хроническими деструктивными процессами челюсти. Цитокины и воспаление. 2015;4. [Khatskevich G.A., Nazarov P.N., Onokhova T.L., Levin M.Ya. Prognostic value of immunoglobulins and cytokines of oral fluid in patients with chronic destructive processes of the jaw. *Cytokin. Inflammat.* 2015;4 (In Russ.)].
12. Дидковский Н.А., Малашенко И.К., Крынский С.А., Батырбекова Ф.Р. Роль иммунопатологических механизмов в патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. *Успехи современной биологии.* 2015;6:599–609. [Didkovsky N.A., Malashenkova I.K., Krynsky S.A., Baturbekova F.R. The role of immunopathological mechanisms in the pathogenesis of purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region. *Adv. Mod. Biol.* 2015;6:599–609 (In Russ.)].
  13. Almeahadi A.H., Alghamdi F. Biomarkers of alveolar bone resorption in gingival crevicular fluid: A systematic review. *Arch. Oral. Biol.* 2018;93:12–21. Doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.05.004.
  14. Kim J.Y., Kim H.N. Changes in Inflammatory Cytokines in Saliva after Non-Surgical Periodontal Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 2020;1:194. Doi: 10.3390/ijerph18010194.
  15. Гузовская Е.В., Кузьменко В.В. Ответ острой фазы. Клинико-лабораторная характеристика: учебное пособие. ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, кафедра патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики. Иркутск, 2020. 50 с. [Guzovskaya E.V., Kuzmenko V.V. Response of the acute phase. *Clinical and laboratory characteristics: textbook. FGBOU VO IGMU of the Ministry of Health of Russia, Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics. Irkutsk, 2020. 50 p. (In Russ.)].*
  16. Соснин Д.Ю., Гилева О.С., Мозговая Л.А. NT-PROBNP в слюне и сыворотке крови в норме и при пародонтите. *Клин. лабораторная диагностика.* 2018;3:164–8. [Sosnin D.Yu., Gileva O.S., Mozgovaya L.A. NT-PROBNP in saliva and serum in normal and periodontitis. *Clin. Lab. Diagn.* 2018;3:164–8 (In Russ.)].
  17. Nakudashvili Z., Mgebrishvili I., Barbakadze I., Sanikidze T. A comparative evaluation of the effect of dentures from various materials on the oral cavity's immunological and redox-dependent homeostasis. *Georg. Med. News.* 2018;278:50–5.
  18. Архангельская Е.П., Жулев Е.Н. Изучение состояния капиллярного кровообращения в тканях пародонта до и после ортопедического лечения. *Медико-фармацевтический журнал Пульс.* 2020;3:77–81. [Arkhangelskaya E.P., Zhulev E.N. Study of the state of capillary circulation in periodontal tissues before and after orthopedic treatment. *Med.-Pharm. J. Pulse.* 2020;3:77–81 (In Russ.)].
  19. Кондюрова Е. и др. Состояние тромбоцитарного звена системы гемостаза в патогенезе прогрессирования хронического пародонтита. *Рос. медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова.* 2019:209–18. Doi: 10.23888/PAVLOVJ2019272209-218. [Kondyurova E., et al. Condition of platelet factor of hemostasis system in pathogenesis of chronic periodontitis progression. *I.P. Pavlov Rus. Med. Biol. Herald.* 2019:209–18 (In Russ.)].
  20. Рогожников Г.И., Летагина Р.А., Шулятникова О.А. и др. Комплексное специализированное лечение больных с дефектами челюстно-лицевой области: матер. XVIII Международной научной конференции «Онкология – XXI век». Бельгия, Брюссель, 2014. С. 152–6. [Rogozhnikov G.I., Letyagina R.A., Shulyatnikova O.A., et al. Complex specialized treatment of patients with defects of the maxillofacial region: mater. XVIII International Scientific Conference "Oncology – XXI Century". 2014. P. 152–6 (In Russ.)].
  21. Максимовская Л.Н., Джамалдинова Т.Д., Соколова М.А. Состояние системы микроциркуляции тканей десны у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне различных стадий ГЭРБ. *Стоматология для всех.* 2011;1:14–7. [Maksimovskaya L.N. State of the gum tissue microcirculation system in patients with inflammatory periodontal diseases against the background of various stages of GERD. *Dentistry for all.* 2011;1:14–7 (In Russ.)].
  22. Takhirova K.A. Analysis of the state of microcirculation in patients with chronic generalized parodontitis. *European research: innovation in science, education and technology.* 2019. P. 72–4.
  23. Архангельская Е. П., Жулев Е.Н. Изучение состояния капиллярного кровообращения в тканях пародонта до и после ортопедического. *Медико-фармацевтический журнал Пульс.* 2020;3:77–81. [Arkhangelskaya E.P., Zhulev E.N. Study of the state of capillary circulation in periodontal tissues before and after orthopedic treatment. *Med.-Pharm. J. Pulse.* 2020;3:77–81 (In Russ.)].
  24. Карасева В.В. Поэтапная ортопедическая реабилитация пациентки с приобретенным дефектом верхней челюсти. *Материалы Международного конгресса «Стоматология Большого Урала».* 2020. С. 66–8. [Karaseva V. V. Step-by-step orthopedic rehabilitation of a patient with an acquired defect of the upper. *Materials of the International Congress "Stomatology of the Big Urals".* 2020. P. 66–8 (In Russ.)].
  25. Гелетин Н.А. Влияние съемных протезов на слизистую оболочку протезного ложа. *Студенческий вестник.* 2019;76:66–8. [Geletin N.A. Influence of removable prostheses on the mucous membrane of the prosthetic bed. *Studench. Vestn.* 2019;76:66–8 (In Russ.)].

Поступила 24.01.22

Получены положительные рецензии 06.04.22

Принята в печать 15.07.22

Received 24.01.22

Positive reviews received 06.04.22

Accepted 15.07.22

**Вклад авторов:** О.С. Гүйтер — получение данных для анализа, анализ полученных данных. К.П. Инжуватова — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

**Contribution of the authors:** O.S. Guiter — obtaining data for analysis, analysis of the received data. K.P. Inzuvatova — writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article.

#### Информация об авторах:

Инжуватова Ксения Павловна — аспирант кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ. Адрес: 390026 Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; e-mail: medvedeva.xeniya2011@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6366-3886.

Гүйтер Ольга Сергеевна — к.м.н., врач стоматолог-ортопед высшей квалификационной категории, доцент ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ. Адрес: 390026 Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; e-mail: gos.stam@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1707-7015.

#### Information about the authors:

Inzuvatova Ksenia Pavlovna — postgraduate student of the Department of Orthopedic Dentistry and Orthodontics Rязan State Medical University. Address: 390026, Ryazan, Vysokovoltlnaya str., 9; e-mail: medvedeva.xeniya2011@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6366-3886.

Guiter Olga Sergeevna — associate Professor of the Department Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, dentist-orthopedist of the highest qualification category. Ryazan State Medical University. Address: 390026, Ryazan, Vysokovoltlnaya str., 9; e-mail: gos.stam@mail.ru. ORCID: 0000-00031707-7015.