

DOI: 10.37988/1811-153X_2022_4_6

Л.П. Кисельникова¹,
д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской
стоматологии

А.А. Гутник¹,
ассистент кафедры детской стоматологии

И.Г. Данилова²,
д.б.н., профессор, зав. кафедрой
медицинской биохимии и биофизики

¹ МГМСУ им. А.И. Евдокимова,
127473, Москва, Россия

² УрФУ, 620002, Екатеринбург, Россия

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Кисельникова Л.П., Гутник А.А., Данилова И.Г. Характеристика состояния некоторых факторов местного иммунитета рта и возможности их коррекции у пациентов с заболеваниями тканей пародонта. — *Клиническая стоматология*. — 2022; 25 (4): 6—XXX. DOI: 10.37988/1811-153X_2022_4_6

Характеристика состояния некоторых факторов местного иммунитета рта и возможности их коррекции у пациентов с заболеваниями тканей пародонта

Реферат. Заболевания пародонта относятся к наиболее частым патологиям полости рта, поражающим детей и подростков. По данным ряда авторов, высокая частота заболевания сопровождается более ранней манифестацией симптомов и колеблется в зависимости от возраста, увеличиваясь к началу подросткового периода, что в сочетании с возможными осложнениями существенно снижает качество жизни и увеличивает экономическую нагрузку на систему здравоохранения. Наряду с микробным фактором и соматической патологией на характер течения заболеваний пародонта влияет состояние местных факторов иммунологической защиты. Характер изменений показателей местного иммунитета полости рта определяет тяжесть патологических процессов в тканях пародонта. У взрослых пациентов и у детей с заболеваниями пародонта отмечается дисбаланс компонентов местной иммунологической защиты полости рта (иммуноглобулинов, цитокинов). Наряду с традиционными методами лечения заболеваний тканей пародонта появляются новые подходы в лечении, основанные на местном воздействии цитокинов в полости рта. Данное направление актуально, показывает положительные результаты в стоматологической практике. **Заключение.** Анализ исследований, демонстрирующих положительный эффект применения препаратов на основе естественного комплекса цитокинов в стоматологической практике, указывает на перспективность развития данного направления в лечении воспалительных заболеваний пародонта, а также позволяет разработать меры профилактики и лечения заболевания в раннем возрасте.

Ключевые слова: местный иммунитет, цитокины, сахарный диабет, заболевания пародонта

L.P. Kiselnikova¹,
PhD in Medical Sciences, full professor
of the Paediatric dentistry Department

A.A. Gutnik¹,
assistant at the Paediatric dentistry
Department

I.G. Danilova²,
PhD in Biology, full professor of the Medical
biochemistry and biophysics Department

¹ Moscow State University of Medicine
and Dentistry, 127473, Moscow, Russia

² Ural Federal University,
620002, Yekaterinburg, Russia

FOR CITATION:

Kiselnikova L.P., Gutnik A.A., Danilova I.G. Characteristics of the state of some local oral immunity factors and the possibility of their correction in patients with diseases of periodontal tissues. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2022; 25 (4): 6—XXX (In Russ.). DOI: 10.37988/1811-153X_2022_4_6

Characteristics of the state of some local oral immunity factors and the possibility of their correction in patients with diseases of periodontal tissues

Abstract. Periodontal diseases are one of the hot topics in current dentistry. According to a number of authors, the prevalence of periodontal tissue diseases among children varies depending on age and increases towards the beginning of adolescence. Along with the microbial factor, the nature of the course of periodontal diseases is affected by the state of local factors of immunological protection, the presence of somatic pathology. In adult patients and children with periodontal diseases, there is an imbalance in the components of local immunological protection of the oral cavity — immunoglobulins, cytokines. Moreover, in patients with type 1 diabetes, these disorders are more pronounced. Along with the traditional methods of treating periodontal tissue diseases, new approaches to the treatment of periodontal diseases are emerging, based on the local effects of cytokines in the oral cavity. This technique is relevant and shows positive results in dental practice. Conclusions: the analysis of studies demonstrating the positive effect of the use of drugs based on the natural complex of cytokines in dental practice indicates the prospects for the development of this area in the treatment of inflammatory periodontal diseases.

Key words: local immunity, cytokines, diabetes mellitus, periodontal disease

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания тканей пародонта относятся к актуальным темам в современной стоматологии. По данным ряда авторов, распространенность заболеваний тканей пародонта среди детей колеблется в зависимости от возраста и увеличивается к началу подросткового периода [1–6]. Заболевания пародонта относятся к наиболее частым патологиям, поражающим детей и подростков.

В структуре заболеваний пародонта у детей преобладают воспалительные процессы, и среди них наиболее часто встречается хронический катаральный гингивит [1].

Распространенность хронического катарального гингивита у детей 12–15 лет довольно высока — порядка 70–80% [1, 3, 7, 8].

Воспалительные заболевания пародонта чаще всего вызываются пародонтопатогенными микроорганизмами, входящими в состав биопленки полости рта [3, 4]. Были проведены многочисленные исследования для выявления видов бактерий, связанных с заболеваниями пародонта, которые свидетельствуют о том, что последние развиваются при увеличении количества грамотрицательных бактерий и анаэробов в поддесневом налете.

Наиболее распространенные микроорганизмы, ассоциированные с заболеваниями пародонта, — *Aggregatibacter (Actinobacillus)*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* и спирохета *Treponema denticola* [9]. Недавние исследования также указывают на участие в патогенезе заболеваний пародонта у детей с ослабленным иммунитетом грибов *Candida albicans* и вирусов герпеса [10]. Наряду с микроорганизмами ряд других факторов (генетические, травматические, неопластические и метаболические) тоже способствуют возникновению заболеваний пародонта [11]. Кроме того, некоторые системные заболевания и лекарственные препараты тоже имеют проявления со стороны полости рта в целом и тканей пародонта в частности [12].

Однако для развития воспалительного процесса в тканях пародонта необходимо сочетание целого ряда факторов: неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта, наличие пунктов ретенции зубного налета, снижение факторов местной иммунной защиты [3].

Исследования по изучению качественного состава микрофлоры полости рта при воспалительных заболеваниях пародонта показывают, что у детей с проявлениями гингивита в виде легкой гиперемии преобладают стрептококки (*S. mitis*, *S. israelis*, *S. sanguis*), у детей с проявлениями гингивита в виде гиперемии и кровоточивости десен наряду с кокковой микрофлорой определяются пародонтопатогенные микроорганизмы (*P. gingivalis*, *P. endodontalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola*, *Fannerella forsythia*), в то время как у детей с интактным пародонтом состав микрофлоры в основном представлен стрептококками, стафилококками, лактобациллами и незначительным количеством дрожжеподобных грибов [13–16]. Также отмечается, что у детей с хроническим катаральным гингивитом

изменения в составе микрофлоры проявляются в виде дисбиотического сдвига или дисбактериоза I–II степени: уменьшение количества нормальной микрофлоры и увеличение роста некоторых патогенных штаммов бактерий (золотистый стафилококк, энтерококк, пиогенный стрептококк). По мере прогрессирования воспалительного процесса в тканях пародонта отмечается более выраженное соотношение представителей нормальной микрофлоры и патогенных штаммов [17, 18].

Наряду с микробным фактором на характер течения заболеваний пародонта влияет состояние местных факторов иммунологической защиты. Слизистая оболочка полости рта представляет собой естественный барьер на пути проникновения инфекционных агентов. Защитная функция слизистой оболочки полости рта реализуется за счет специфических и неспецифических факторов защиты. К неспецифическим факторам относятся муцин, лизоцим, лактоферрин, которые проявляют широкую антимикробную активность против ряда бактериальных, вирусных и грибковых патогенов *in vitro*. Специфические факторы иммунологической защиты представлены секреторными иммуноглобулинами, более устойчивыми к действию протеаз слюны за счет секреторного компонента: они оказывают антимикробное воздействие, предотвращая адгезию микроорганизмов к клеткам слизистой оболочки [19].

Два основных класса антител, присутствующих в слюне, представлены секреторным IgA (sIgA) и IgG. Первый продуцируется в виде димерного IgA плазматическими клетками в строме слюнных желез и в дальнейшем транспортируется через секреторный эпителий полимерным рецептором Ig (pIgR), также называемым мембранным секреторным компонентом. Большая часть IgG в слюне поступает из системы кровообращения пассивно, в основном через эпителий десневой борозды, хотя некоторые из них могут продуцироваться локально в деснах или слюнных железах [20].

Необходимо отметить, что наряду с местными факторами развития заболеваний пародонта немаловажную роль играют общие факторы, в частности наличие у пациентов соматической патологии со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной или эндокринной системы, а также онкологические заболевания [21, 22]. Однако в связи с неуклонным ростом заболеваемости сахарным диабетом (СД) у детей и подростков не только в нашей стране, но и во всем мире в данной работе нам бы хотелось более детально отметить характер течения заболеваний пародонта и некоторые особенности состояния факторов местной иммунологической защиты у пациентов с СД 1-го типа.

А.К. Daoud и соавт. (2009) отмечают, что гипергликемическое состояние у пациентов с СД оказывает негативное влияние на мононуклеарные клетки иммунной системы, снижая их митотическую активность [23]. Другие исследования показали, что воздействие высоких концентраций глюкозы на культуру мононуклеарных клеток вызывало увеличение выработки некоторых медиаторов воспаления [24, 25]. В.Ф. Митрейкин

и соавт. (2019) в своем исследовании показали, что состояние клеточного звена иммунной системы зависит от длительности и уровня компенсации СД у пациентов. Исследователи отмечали, что более ранние стадии СД характеризуются некоторым увеличением активности иммунной системы. По мере увеличения длительности СД или ухудшения уровня его компенсации у пациентов отмечается снижение количества циркулирующих Т-лимфоцитов и увеличение В-лимфоцитов [26].

1. СОСТОЯНИЕ ФАКТОРОВ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА

Возникновение и прогрессирование заболеваний пародонта связаны с рядом этиологических факторов и факторов риска, и наиболее важными из них являются местная микробиота и состояние местного иммунитета полости рта.

В исследовании Е.Г. Романенко (2013) изучали динамику показателей местного иммунитета у детей 12–17 лет при комплексном лечении хронического катарального гингивита. Состояние местного иммунитета полости рта оценивали путем определения уровня лизоцима и секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в смешанной слюне. Исходные данные показали разнонаправленные изменения местного иммунитета полости рта у детей с хроническим генерализованным катаральным гингивитом. Было обнаружено 2-кратное снижение титра лизоцима у соматически здоровых детей с хроническим гингивитом относительно данных детей с интактным пародонтом. У детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и хроническим гингивитом содержание лизоцима было повышено в 1,5 раза по сравнению с данными соматически здоровых детей с интактным пародонтом, что расценивалось исследователем как компенсаторная реакция. Содержание sIgA в слюне в группах соматически здоровых детей не имело достоверных отличий, в группе детей с патологией ЖКТ отмечалось практически 2-кратное снижение уровня по сравнению с группой контроля. Причиной этого, по мнению автора, может служить незрелость секреторного компонента, защищающего иммуноглобулин от атак соответствующих протеаз. Повышенное содержание лизоцима в слюне у больных с сопутствующей патологией ЖКТ, очевидно, компенсирует недостаточность местного специфического иммунитета [27]. Похожие результаты ранее были получены в ходе исследования, проведенного Т.П. Иванюшко в 2002 г. [28].

В рамках исследования А.И. Булгаковой и соавт. (2018) у взрослых пациентов с хроническим катаральным гингивитом наряду с клиническим обследованием проводилось морфофункциональное исследование факторов местного иммунитета полости рта, которое показало, что у больных с хроническим катаральным гингивитом имеется тенденция к снижению уровня sIgA в ротовой жидкости, отмечается десквамация эпителия

десны, снижается количество нейтрофилов в поле зрения и, наоборот, увеличивается количество лимфоцитов. Тест миграции лейкоцитов показал, что экзо- и эндотоксины микрофлоры зубного налета стимулируют миграцию полиморфно-ядерных лейкоцитов к месту воспаления [29].

В ходе другого исследования, направленного на изучение уровня sIgA у детей 1–5 лет с кариозным процессом различной степени интенсивности была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем интенсивности кариеса зубов и содержанием sIgA: по мере увеличения интенсивности кариеса количество sIgA в ротовой жидкости снижалось [30].

Комплексный анализ состава и свойств ротовой жидкости позволил сделать вывод о возможности ее использования как трансудата плазмы крови в процессе иммунодиагностики, ввиду одинакового диапазона иммуноглобулинов [31, 32].

Кроме того, анализ иммунологических показателей в исследовании Д.А. Доменюк и соавт. (2017) показал наличие изменений в плазме крови и составе ротовой жидкости в зависимости от уровня компенсации СД 1-го типа у детей: по мере снижения степени компенсации основного заболевания происходило уменьшение уровня активности IgA, sIgA, лизоцима наряду с повышением содержания IgM, IgG. Таким образом, результаты данного исследования указывают на то, что местные нарушения иммунологической реактивности в полости рта связаны с дисбалансом компонентов общего иммунитета, а это свидетельствует о нарушении адаптационно-компенсаторных механизмов [31–33].

Необходимо отметить, что в развитии любых воспалительных реакций особая роль отводится таким медиаторам, как цитокины. Цитокины являются ключевыми модуляторами и гомеостаза, и процессов восстановительного роста тканей. Цитокины, участвующие в развитии заболеваний пародонта можно разделить на 3 основные группы:

- 1) провоспалительные цитокины, включая представителей семейства IL-1, семейства IL-6 и семейства TNF, IL-8, IL-12, INF- γ , хемокины;
- 2) группа цитокинов тесно связанная с определенными подмножествами иммунных клеток, включая клетки Th1, Th2, Th17 и Treg, IL-12, IFN- γ , IL-23, IL-27, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21;
- 3) группа противовоспалительных цитокинов, к которым относятся IL-10, IL-4, IL-13, TGF- β .

Источниками цитокинов в пародонтальном комплексе являются встроенные в эпителий слизистой оболочки полости рта лимфоциты и макрофаги, слюнооточный трансудат, слюнные железы и эпителий слизистой оболочки полости рта. Цитокины формируют и регулируют комплекс защитных реакций организма, активируя различные типы клеток: лейкоциты, фибробласты, лимфоциты, макрофаги, дендритные, эндотелиальные и эпителиальные клетки. Наибольшего значения заслуживают провоспалительные цитокины IL-1 β и TNF- α [34].

В настоящее время продолжают развиваться исследования, связанные с поиском биомаркеров болезней пародонта; они могут быть полезны в разработке перспективных подходов к профилактике и ранней диагностике с учетом генетических особенностей пациентов. Особый интерес представляют гены, отвечающие за уровень экспрессии цитокинов, дефензинов, который может влиять на характер течения заболеваний пародонта [35].

Клинически доказано, что в состоянии относительного покоя иммунной системы синтез цитокинов практически не осуществляется. Запуск цитокинового каскада, включающего провоспалительные цитокины с одной стороны и противовоспалительные медиаторы — с другой, лежит в основе развития воспаления любой этиологии, причем характер течения и исход патологического процесса определяется сбалансированностью между указанными группами [36, 37].

В исследовании Т. Volyarova-Konova и соавт. (2020) проводилось изучение концентрации IL-1 β в десневой жидкости и слюне взрослых пациентов с заболеваниями тканей пародонта и пациентов с интактным пародонтом. Результаты показали, что в группе пациентов с заболеваниями тканей пародонта концентрация IL-1 β в десневой жидкости и слюне была достоверно выше, чем у пациентов с интактным пародонтом [38].

По данным исследования В.В. Гилязевой и соавт. (2012), целью которого была оценка роли цитокинового профиля смешанной слюны в формировании мукозального иммунитета полости рта больных, страдающих кариесом зубов у лиц 15—18 лет, было доказано, что у лиц с высокой степенью активности кариозного процесса и низким уровнем гигиены полости рта наблюдалось увеличение содержания провоспалительных цитокинов, в частности IL-8. Что касается уровня продукции противовоспалительного цитокина IL-10, его содержание в ротовой жидкости характеризовалось неоднородностью. Повышение уровня данного показателя в единичных случаях отмечалось у пациентов с высокими значениями показателей гигиенического состояния полости рта и интенсивности кариозного процесса (активное течение кариеса). Предположительно, это может быть связано с нарушением мукозального иммунного гомеостаза, когда повышенный уровень IL-10 приобретает иммуносупрессорное значение. В некоторых единичных случаях было выявлено повышение уровня продукции IL-10 при дефиците IL-8, что может быть связано с нарушением инициального этапа элиминации патогена при его продолжающейся персистенции в очаге поражения [39].

В рамках исследования М.М. Menon и соавт. проводилась оценка уровня IL-6 в слюне у детей 3—6 лет с диагнозом «ранний детский кариес». Содержание IL-6 оценивали до начала санации полости рта и через 3 месяца после лечения. Результаты показали, что через 3 месяца произошло значительное и статистически достоверное снижение уровня IL-6 в слюне детей [40].

У детей с СД тоже отмечается повышенное содержание IL-8 в слюне по сравнению с показателями

соматически здоровых детей. По данным некоторых исследователей, повышенный уровень IL-8 может быть связан с развитием диабетической макроангиопатии и патогенезом атеросклероза [41].

В другом исследовании Д.А. Доменюк и соавт. (2017) проводили изучение цитокинового профиля ротовой жидкости у детей 6—12 лет с СД 1-го типа на разных стадиях компенсации эндокринопатии. Оценка цитокинового профиля проводили методом «сэндвич-варианта» твердофазного иммуноферментного анализа в отношении активности IL-6, IL-6SR, IL-1 β , TNF α , TNF α RII, IL-10, IL-13, IL-4, IFN- γ в составе нестимулированной ротовой жидкости. Результаты данного исследования позволили сделать следующие выводы о состоянии цитокинового профиля у детей с СД и здоровых детей. Секретция и поступление групп про- и противовоспалительных цитокинов в циркуляторное русло были переменными в отношении как здоровых детей, так и детей с СД. Однако у последних выявлен дисбаланс цитокинового профиля со сдвигом в сторону провоспалительных цитокинов и их рецепторов, что указывает на возможность дальнейшего развития воспалительных изменений в полости рта. При компенсированной форме СД 1-го типа происходит перенапряжение регуляторных механизмов с дисбалансом уровня растворимых рецепторов, инициирующих реализацию провоспалительных свойств цитокинов (IL-6, TNF- α). Декомпенсированная форма СД 1-го типа характеризуется усилением системных нарушений — повышением практически всего ряда провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости на фоне еще более выраженного дисбаланса их рецепторов при истощении продукции противовоспалительных цитокинов. Оценка уровня противовоспалительных цитокинов у детей с СД 1-го типа различной степени компенсации заболевания по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых детей установила снижение уровня данных цитокинов (IL-4, IL-13), причем у пациентов в стадии декомпенсации снижение данного параметра было более выражено по отношению к параметрам пациентов с компенсированным состоянием эндокринопатии [37].

В исследовании А.В. Котельбан, О.И. Годованец (2017) проводилась сравнительная оценка уровня экспрессии мРНК IL-1 β , IL-17A, а также IL-10 методом полимеразной цепной реакции у детей 12 лет возраста с СД 1-го типа с показателями соматически здоровых детей с признаками хронического катарального гингивита и интактным пародонтом. В качестве биологического материала использовались клетки буккального эпителия. Уровень мРНК IL-1 β , IL-17A был напрямую связан со степенью тяжести хронического катарального гингивита как у здоровых детей, так и у детей с СД 1-го типа, однако значения уровня экспрессии данных цитокинов отличались у всех трех групп. Уровень IL-1 β у детей, больных СД, в 9 раз превышал значение данного параметра у соматически здоровых детей с хроническим гингивитом, и в 71,5 раза превышал значение у здоровых детей с интактным пародонтом. Уровень IL-17A

у детей с СД 1-го типа был в 10,7 раза выше, чем у здоровых детей с хроническим гингивитом, и в 17,8 раза больше, чем у здоровых детей с интактным пародонтом. Экспрессия IL-10 у детей на фоне СД 1-го типа повышалась в 2,6 раза по сравнению с данными соматически здоровых детей с признаками хронического гингивита и уменьшалась по сравнению с данными соматически здоровых детей без признаков поражения тканей пародонта. Таким образом, результаты этого исследования показывают выраженность дисбаланса продукции некоторых про- и противовоспалительных цитокинов у детей с СД и признаками поражения пародонта в виде хронического гингивита, у соматически здоровых детей и признаками хронического гингивита и соматически здоровых детей с интактным пародонтом [42].

В исследовании S. Keles и соавт. (2020) проводилась оценка уровня IL-18 и TNF- α в десневой жидкости у детей с СД и соматически здоровых детей. Обе группы пациентов разделили на две подгруппы: дети с явлениями гингивита и дети с интактным пародонтом. Наряду с биохимическим исследованием проводилось клиническое обследование. По результатам клинического обследования достоверных отличий в обеих группах не выявлено. Биохимический анализ показал, что у детей с СД и признаками гингивита и у соматически здоровых детей с признаками гингивита отмечалось увеличение содержания TNF- α и, наоборот, снижение уровня IL-18. Статистический анализ показал наличие положительной корреляционной взаимосвязи между пародонтологическим статусом пациентов и уровнем TNF- α [43]. Похожие результаты были получены в ходе другого исследования, в котором оценивали влияние метаболического синдрома на степень воспаления десен у детей с ожирением. В исследовании оценивался уровень TNF- α в составе десневой жидкости у детей с метаболическим синдромом. Однако положительная взаимосвязь была выявлена преимущественно среди мальчиков [44].

По данным исследования А.И. Maksymenko и соавт. (2021), в рамках которого наряду с клиническим обследованием проводилось изучение уровня IL-18 в ротовой жидкости у детей младшего школьного возраста с СД 1-го типа и соматически здоровых детей, были получены иные результаты по сравнению с результатами исследования, проведенного S. Keles и соавт. По результатам исследования выявлена статистически значимая разница в отношении состояния пародонта — у соматически здоровых детей с признаками воспаления пародонта преобладала легкая степень тяжести хронического катарального гингивита, в то время как у пациентов с СД и признаками воспаления пародонта преобладал хронический катаральный гингивит средней степени тяжести. В отношении уровня IL-18 самое высокое содержание было выявлено у пациентов с хроническим катаральным гингивитом и СД 1-го типа ($70,91 \pm 7,48$ пг/мл). Уровень IL-18 у детей с СД 1-го типа и интактным пародонтом составил $14,87 \pm 1,11$ пг/мл. Самые низкие значения IL-18 были выявлены у соматически здоровых де-

тей — $3,41 \pm 0,25$ пг/мл у детей с интактным пародонтом и $5,74 \pm 0,27$ пг/мл у детей с хроническим катаральным гингивитом [45].

В рамках исследования С. Duque и соавт. (2017) отмечалась положительная корреляция данных клинического обследования с уровнем TNF- α , IL-6 в плазме крови детей с СД [46]. Подобные изменения были отмечены у взрослых пациентов с пародонтитом. Значения IL-6 были значительно выше, чем у здоровых пациентов. Кроме того, у пациентов с пародонтитом наблюдалось снижение уровня IL-1 α , IL-10 и IL-1ra, что может быть связано с развитием и персистенцией воспаления [47].

По результатам другого зарубежного исследования (2008), в ходе которого проводилась оценка уровня цистатина С, который является ингибитором цистеиновых протеиназ, защищая ткани организма от протеолитического воздействия цистеиновых протеиназ, а также IL-1 β , TNF- α в слюне и десневой жидкости у соматически здоровых детей 11–16 лет, были получены результаты, которые указывали на то, что содержание цистатина С и TNF- α в слюне детей с интактным пародонтом было выше по сравнению с данными детей, у которых были признаки воспаления десен, хотя уровень IL-1 β был выше у детей с гингивитом. Корреляции между биохимическими маркерами и клиническими параметрами наблюдались только в группе детей с гингивитом. Корреляционный анализ между уровнем цистатина С и пародонтальным индексом показал положительную взаимосвязь, и разница в данном случае была статистически значимой [48].

2. ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА ПУТЕМ КОРРЕКЦИИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ

Наряду с традиционными методами лечения заболеваний тканей пародонта, направленных на устранение этиологического фактора и некоторые звенья патогенеза, необходимо отметить новые подходы в лечении заболеваний пародонта, основанные на местном воздействии цитокинов в полости рта. Понимание роли и характера иммунного ответа в процессе инициации и прогрессирования заболеваний тканей пародонта, определение цитокинового профиля полости рта способствует формированию нового направления патогенетической терапии — локальной цитокинотерапии. Этот вид лечения связан с ингибированием целевых патогенных цитокинов с использованием моно- или поликлональных антител или введением защитных противовоспалительных агентов. Данная методика актуальна; ее эффективность демонстрируется некоторыми исследователями.

Так, в исследовании Л.С. Латушиной и соавт. (2016) изучалось влияние локального применения рекомбинантных цитокинов на течение и исход дентальной имплантации с закрытым синус-лифтингом у взрослых пациентов. У пациентов, использовавших препараты

Бегалейкин на основе IL-1 β и Ронколейкин на основе IL-2 для орошения зон хирургического вмешательства, в ранние сроки уменьшались воспалительные явления: отек мягких тканей и слизистой оболочки, боль. Также не отмечалось отторжения дентальных имплантатов и развития гнойно-воспалительных осложнений. В группе сравнения выявлялось замедление процесса эпителизации слизистой оболочки полости рта в зоне вмешательств, расхождение краев раны и экссудативной реакцией на 3-и и 6-е сутки, которое самопроизвольно разрешилось на фоне антибактериальной и противовоспалительной терапии [49].

Наряду с вышеуказанными препаратами отечественными исследователями также был разработан препарат Суперлимф, который представляет собой белково-минеральный комплекс естественных цитокинов (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α), а также фактор, ингибирующий миграцию фагоцитов и трансформирующий фактора роста. Данный препарат положительно зарекомендовал себя в стоматологической практике, а также в гинекологии, урологии, хирургии, дерматовенерологии и в других областях медицинской науки.

Так, в процессе исследования Т.П. Иванюшко (2002) по изучению роли иммунных механизмов в патогенезе пародонтита был использован Суперлимф в комплексном лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом разной степени тяжести. Положительный эффект после применения данного препарата выражался в виде быстрого исчезновения воспалительных проявлений в полости рта, эпителизация слизистой оболочки после хирургического кюретажа пародонтальных карманов проходила в 2–3 раза быстрее, чем при традиционном лечении. Кроме того, у 60% больных отмечалась ремиссия пародонтита до 6 месяцев [28].

В исследовании А.И. Грудянова (2021) проводилось изучение клинической эффективности комплекса природных цитокинов и антимикробных пептидов при лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести. Всем пациентам проводили удаление зубных отложений, обучение правилам индивидуальной гигиены полости рта, однако пациенты основной группы наряду с этим применяли Суперлимф. Критериями успешного устранения воспалительной реакции в тканях краевого пародонта у пациентов считали отсутствие визуальных признаков воспаления: гиперемии, отека десны, а также снижение кровоточивости десны при ее зондировании. Если в начале исследования клинические показатели воспаления тканей пародонта были приблизительно одинаковы в обеих группах, то через 7 дней разница была очевидна: у пациентов, применявших Суперлимф, наблюдалось более интенсивное снижение клинических показателей воспаления тканей пародонта [50].

Аналогичные результаты клинической эффективности препарата Суперлимф на основе естественных цитокинов были продемонстрированы у взрослых пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом разной степени тяжести и в исследовании З.Ф. Хараевой

и соавт. (2018). В данном исследовании наряду с клинической оценкой эффективности местной патогенетической терапии проводилась лабораторная оценка интерлейкинового профиля и концентрации оксида азота как одного из медиаторов воспаления. В группе пациентов, использовавших Суперлимф, на 5-е сутки концентрация оксида азота в пародонтальном кармане достоверно снижалась по сравнению с группой контроля. Уровень IL-1 β в пародонтальном кармане пациентов основной группы на 5-е сутки также снижался. На 45-е сутки наблюдения значения уровней IL-1 β и IL-10 в пародонтальных карманах в группе Суперлимф достоверно не отличались от нормальных концентраций [51].

Использование локальной цитокинотерапии зарекомендовало себя не только в пародонтологической практике, но и в практике врачей — стоматологов-хирургов. Так, в ряде исследований Г.Д. Ахмедова и соавт. (2012) была доказана клиническая эффективность использования препарата Суперлимф у пациентов после хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области (дентальная имплантация, удаление третьих постоянных моляров, синус-лифтинг, цистотомия). Клиническая эффективность у пациентов, использовавших данный препарат прежде всего выражалась в сокращении сроков длительности воспалительных явлений, ускоренной эпителизации раневых поверхностей, в результате активации факторов местной иммунной защиты, антиоксидантного воздействия [52–54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как упоминалось выше, исследования, направленные на понимание роли местного иммунитета полости рта и задействованной цитокиновой сети в развитии заболеваний пародонта, позволяют уточнить некоторые особенности патогенеза данных заболеваний и разработать новые стратегии в их лечении.

Анализ данных литературы показал, что у взрослых пациентов и у детей с заболеваниями пародонта отмечается дисбаланс компонентов местной иммунологической защиты полости рта (иммуноглобулинов, цитокинов). Анализ приведенных исследований, демонстрирующих положительный эффект применения препаратов на основе естественного комплекса цитокинов в стоматологической практике, указывает на перспективность развития данного направления в лечении воспалительных заболеваний пародонта.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 30.08.2022 **Принята в печать:** 24.10.2022

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.
Received: 30.08.2022 **Accepted:** 24.10.2022

ЛИТЕРАТУРА:

1. Кисельникова Л.П., Каськова Л.Ф., Смирнова Т.А., Бережная Е.Э., Амосова Л.И. Сравнительная характеристика состояния тканей пародонта у детей 12 и 15 лет, проживающих в условия урбанизации. — *Стоматология детского возраста и профилактика*. — 2013; 1 (44): 19—22. eLibrary ID: 19034135
2. Аверьянов С.В., Исхаков И.Р., Исаева А.И., Гараева К.Л. Распространенность и интенсивность кариеса зубов, заболеваний пародонта и зубочелюстных аномалий у детей города Уфы. — *Современные проблемы науки и образования*. — 2016; 2: 114. eLibrary ID: 25869824
3. Мамаева Е.В., Модина Т.Н., Цинеккер Д.А., Абдрахманов А.К. Заболевания пародонта у подростков. — Казань: МеДДоК, 2021. — 164 с. eLibrary ID: 46228243
4. Ермуханова Г.Т., Рысбаева Ж.И., Камиева З.Р. Проблема заболеваний пародонта у детей и подростков в отдельных регионах казахстана. — *Вестник Казахского национального медицинского университета*. — 2018; 4: 63—68. eLibrary ID: 36919773
5. Bashirian S., Seyedzadeh-Sabounchi S., Shirahmadi S., Soltanian A.R., Karimi-Shahanjarini A., Vahdatinia F. Socio-demographic determinants as predictors of oral hygiene status and gingivitis in schoolchildren aged 7—12 years old: A cross-sectional study. — *PLoS One*. — 2018; 13 (12): e0208886. PMID: 30550552
6. Hasiuk P.A., Malko N.V., Vorobets A.B., Ivanchyshyn V.V., Rosolovska S.O., Korniienko M.M., Bedenyuk O.A. The intensity of chronic catarrhal gingivitis in children depending on the age. — *Wiad Lek*. — 2020; 73 (5): 846—849. PMID: 32386356
7. Ипполитов Ю.А., Гарькавец С.А. и др. Коррекция местно-иммунного дисбаланса полости рта в рамках комплексного лечения хронического катарального гингивита в детском возрасте. — *Вестник новых медицинских технологий*. — 2014; 2: 68—72. eLibrary ID: 21990720
8. Павлов А.А., Водолацкий В.М. Изучение клинических и гистологических особенностей гингивита в детском возрасте. — *Стоматология для всех*. — 2015; 1: 24—26. eLibrary ID: 23766161
9. Царев В.Н., Николаева Е.Н., Ипполитов Е.В. Пародонтопатогенные бактерии — основной фактор возникновения и развития пародонтита. — *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2017; 5: 101—112. eLibrary ID: 32628890
10. Kubar A., Saygun I., Ozdemir A., Yapar M., Slots J. Real-time polymerase chain reaction quantification of human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in periodontal pockets and the adjacent gingiva of periodontitis lesions. — *J Periodontal Res*. — 2005; 40 (2): 97—104. PMID: 15733143
11. Van Dyke T.E., Sheilesh D. Risk factors for periodontitis. — *J Int Acad Periodontol*. — 2005; 7 (1): 3—7. PMID: 15736889
12. Oh T.J., Eber R., Wang H.L. Periodontal diseases in the child and adolescent. — *J Clin Periodontol*. — 2002; 29 (5): 400—10. PMID: 12060422
13. Закиров Т.В., Ворошила Е.С., Брусницына Е.В., Иощенко Е.С., Канторович А.Я., Савченко Г.Д. Диагностика основных пародонтопатогенных бактерий при гингивите у детей в период раннего сменного прикуса. — *Уральский медицинский журнал*. — 2019; 1 (169): 19—23. eLibrary ID: 39538811
14. Кисельникова Л.П., Царев В.Н., Тома Э.И., Подпорин М.С. Клинико-микробиологическая характеристика микробиоценоза полости рта детей и возможности его коррекции с примени-

REFERENCES:

1. Kiselnikova L.P., Kaskova L.F., Smirnova T.A., Berezhnaya E.E., Amosova L.I. Comparative characteristic of periodontal tissues in children living under urbanization conditions at the age of 12 and 15 years old. *Pediatric Dentistry and Profilaxis*. 2013; 1 (44): 19—22 (In Russ.). eLibrary ID: 19034135
2. Averyanov S.V., Iskhakov I.R., Isaeva A.I., Garaeva K.L. The prevalence and intensity of dental caries, periodontal diseases and dentoalveolar anomalies at children of the city of Ufa. *Modern Problems of Science and Education*. 2016; 2: 114 (In Russ.). eLibrary ID: 25869824
3. Mamaeva E.V., Modina T.N., Zinekker D.A., Abdrakhmanov A.K. Periodontal diseases in adolescents. Kazan: MedDoK, 2021. 164 p. (In Russ.). eLibrary ID: 46228243
4. Vermukhanova G.T., Kamiyeva Z.R., Rysbaeva Zh.I. Diseases of periodont in children and adolescents of different regions of kazakhstan. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2018; 4: 63—68 (In Russ.). eLibrary ID: 36919773
5. Bashirian S., Seyedzadeh-Sabounchi S., Shirahmadi S., Soltanian A.R., Karimi-Shahanjarini A., Vahdatinia F. Socio-demographic determinants as predictors of oral hygiene status and gingivitis in schoolchildren aged 7—12 years old: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2018; 13 (12): e0208886. PMID: 30550552
6. Hasiuk P.A., Malko N.V., Vorobets A.B., Ivanchyshyn V.V., Rosolovska S.O., Korniienko M.M., Bedenyuk O.A. The intensity of chronic catarrhal gingivitis in children depending on the age. *Wiad Lek*. 2020; 73 (5): 846—849. PMID: 32386356
7. Ippolitov Y.A., Garkavets S.A., Bondareva E.S., Yudenkova S.N., Kuralesina V.P., Rusanova T.A. Correction of local immune imbalance of the oral cavity in the complex treatment of chronic catarrhal gingivitis in children. *Journal of New Medical Technologies*. 2014; 2: 68—72 (In Russ.). eLibrary ID: 21990720
8. Pavlov A.A., Vodolatskiy V.M. Study of clinical and histological features of gingivitis in children. *International Dental Review*. 2015; 1: 24—26 (In Russ.). eLibrary ID: 23766161
9. Tsarev V.N., Nikolaeva E.N., Ippolitov E.V. Periodontopathogenic bacteria of the main factors of emergence and development of periodontitis. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2017; 5: 101—112 (In Russ.). eLibrary ID: 32628890
10. Kubar A., Saygun I., Ozdemir A., Yapar M., Slots J. Real-time polymerase chain reaction quantification of human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in periodontal pockets and the adjacent gingiva of periodontitis lesions. *J Periodontal Res*. 2005; 40 (2): 97—104. PMID: 15733143
11. Van Dyke T.E., Sheilesh D. Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol*. 2005; 7 (1): 3—7. PMID: 15736889
12. Oh T.J., Eber R., Wang H.L. Periodontal diseases in the child and adolescent. *J Clin Periodontol*. 2002; 29 (5): 400—10. PMID: 12060422
13. Zakirov T.V., Voroshilina E.S., Brusnitsyna E.V., Ioshchenko E.S., Kantorovich A.Y., Savchenko G.D. Diagnostics of the main periodontopathogenic bacteria in gingivitis in children in the period of early mixed dentition. *Ural Medical Journal*. 2019; 1 (169): 19—23 (In Russ.). eLibrary ID: 39538811
14. Kiselnikova L.P., Tsarev V.N., Toma E.I., Podporin M.S. Microbiocenosis of the oral cavity of children: clinical and microbiological characteristics and correction with probiotics based on salivary

- ем пробиотиков на основе слюварных стрептококков. — *Клиническая стоматология*. — 2021; 4: 24—29. eLibrary ID: 47475741
15. Лосев К.В., Верендеева М.А., Костякова Т.В., Белов И.В., Козлов Н.А., Кузина О.В., Дудник Е.С. Эпидемиология и микробиология воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта в детском возрасте. — *Актуальные проблемы медицины*. — 2022; 2: 166—177. eLibrary ID: 49168940
 16. Peycheva S.K., Apostolova E.G., Peychev Z.L., Gardjeva P.A., Shishmanova-Doseva M.S., Murdjeva M.A. Oral microbial flora in Bulgarian adolescents with moderate plaque-induced gingivitis. — *Folia Med (Plovdiv)*. — 2019; 61 (4): 522—528. PMID: 32337880
 17. Аверьянов С.В., Гараева К.Л. Состояние микрофлоры пародонтальных пространств у детей с различным пародонтологическим статусом. — *Стоматология детского возраста и профилактика*. — 2018; 4 (67): 4—10. eLibrary ID: 37027382
 18. Polishchuk T.V., Lokhmatova N.M., Sheshukova O.V., Tkachenko I.M., Bauman S.S., Maksymenko A.I. Influence of microbiota on the clinical and immuno-histochemical characteristics of chronic generalized catarrhal gingivitis in children. — *Wiad Lek.* — 2021; 74 (1): 39—42. PMID: 33851584
 19. Царев В.Н. Микробиология, вирусология, иммунология полости рта. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — С. 305—325.
 20. Brandtzaeg P. Secretory immunity with special reference to the oral cavity. — *J Oral Microbiol.* — 2013; 5: 10. PMID: 23487566
 21. Наумова В.Н. Взаимосвязь стоматологической патологии и сахарного диабета у детей. Обзор литературы. — *Стоматология детского возраста и профилактика*. — 2019; 4 (72): 72—76. eLibrary ID: 42490597
 22. Bui F.Q., Almeida-da-Silva C.L.C., Huynh B., Trinh A., Liu J., Woodward J., Asadi H., Ojcius D.M. Association between periodontal pathogens and systemic disease. — *Biomed J.* — 2019; 42 (1): 27—35. PMID: 30987702
 23. Daoud A.K., Tayyar M.A., Fouda I.M., Harfeil N.A. Effects of diabetes mellitus vs. in vitro hyperglycemia on select immune cell functions. — *J Immunotoxicol.* — 2009; 6 (1): 36—41. PMID: 19519161
 24. Hu R., Xia C.Q., Butfiloski E., Clare-Salzler M. Effect of high glucose on cytokine production by human peripheral blood immune cells and type I interferon signaling in monocytes: Implications for the role of hyperglycemia in the diabetes inflammatory process and host defense against infection. — *Clin Immunol.* — 2018; 195: 139—148. PMID: 29894743
 25. Megawati E.R., Meutia N., Lubis L.D. The effect of hyperglycaemia on the macrophages in the cell culture. — *Folia Morphol (Warsz)*. — 2022; 81 (2): 387—393. PMID: 33634837
 26. Митрейкин В.Ф., Луговая А.В. Оценка параметров клеточного звена иммунитета у больных сахарным диабетом 1 типа. — *Colloquium-Journal.* — 2019; 17—3 (41): 23—25. eLibrary ID: 39282643
 27. Романенко Е.Г. Показатели местного иммунитета полости рта у детей с хроническим катаральным гингивитом в динамике лечения. — *Современная стоматология (Беларусь)*. — 2013; 1 (56): 89а-91. eLibrary ID: 18977645
 28. Иванюшко Т.П. Роль иммунных механизмов в патогенезе пародонтита и обоснование методов локальной иммунотерапии: автореф. дис. . . д.м.н. — М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2002. — 46 с.
 29. Булгакова А.И., Васильева Н.А., Имельбаева Э.А., Хайбуллина Э.М. Клинико-иммунологическая характеристика лострептококци. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2021; 4: 24—29 (In Russ.). eLibrary ID: 47475741
 15. Losev Konstantin V., Verendeeva Maria A., Kostyakova Tatyana V., Belov Igor V., Kozlov Nikita A., Kuzina Olga V., Dudnik Ekaterina S. Epidemiology and microbiology of inflammatory and destructive periodontal diseases in childhood. *Challenges in Modern Medicine*. 2022; 2: 166—177 (In Russ.). eLibrary ID: 49168940
 16. Peycheva S.K., Apostolova E.G., Peychev Z.L., Gardjeva P.A., Shishmanova-Doseva M.S., Murdjeva M.A. Oral microbial flora in Bulgarian adolescents with moderate plaque-induced gingivitis. *Folia Med (Plovdiv)*. 2019; 61 (4): 522—528. PMID: 32337880
 17. Averyanov S.V., Garaeva K.L. The state of the microflora of the periodontal spaces in children with different periodontal status. *Pediatric Dentistry and Prophylaxis*. 2018; 4 (67): 4—10 (In Russ.). eLibrary ID: 37027382
 18. Polishchuk T.V., Lokhmatova N.M., Sheshukova O.V., Tkachenko I.M., Bauman S.S., Maksymenko A.I. Influence of microbiota on the clinical and immuno-histochemical characteristics of chronic generalized catarrhal gingivitis in children. *Wiad Lek.* 2021; 74 (1): 39—42. PMID: 33851584
 19. Tsarev V.N. Oral microbiology, virology, and immunology. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. Pp. 305—325. (In Russ.).
 20. Brandtzaeg P. Secretory immunity with special reference to the oral cavity. *J Oral Microbiol.* 2013; 5: 10. PMID: 23487566
 21. Naumova V.N. Relationship between oral pathology and diabetes mellitus in children. Literature review. *Pediatric Dentistry and Prophylaxis*. 2019; 4 (72): 72—76 (In Russ.). eLibrary ID: 42490597
 22. Bui F.Q., Almeida-da-Silva C.L.C., Huynh B., Trinh A., Liu J., Woodward J., Asadi H., Ojcius D.M. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J.* 2019; 42 (1): 27—35. PMID: 30987702
 23. Daoud A.K., Tayyar M.A., Fouda I.M., Harfeil N.A. Effects of diabetes mellitus vs. in vitro hyperglycemia on select immune cell functions. *J Immunotoxicol.* 2009; 6 (1): 36—41. PMID: 19519161
 24. Hu R., Xia C.Q., Butfiloski E., Clare-Salzler M. Effect of high glucose on cytokine production by human peripheral blood immune cells and type I interferon signaling in monocytes: Implications for the role of hyperglycemia in the diabetes inflammatory process and host defense against infection. *Clin Immunol.* 2018; 195: 139—148. PMID: 29894743
 25. Megawati E.R., Meutia N., Lubis L.D. The effect of hyperglycaemia on the macrophages in the cell culture. *Folia Morphol (Warsz)*. 2022; 81 (2): 387—393. PMID: 33634837
 26. Mitreikin V.P., Lugovaya A.V. Evaluation of cellular parameters of the immunity in patients with type 1 diabetes mellitus. *Colloquium-Journal.* 2019; 17—3 (41): 23—25 (In Russ.). eLibrary ID: 39282643
 27. Romanenko E.G. Indicators of local immunity in the oral cavity of children with chronic catarrhal gingivitis in the dynamics of treatment. *Sovremennaya stomatologiya (Belarus)*. 2013; 1 (56): 89а-91 (In Russ.). eLibrary ID: 18977645
 28. Ivanushko T.P. The role of immune mechanisms in the pathogenesis of periodontitis and the justification of methods of local immunotherapy: dissertation abstract. Moscow: Sechenov Moscow Medical Academy, 2002. 46 p. (In Russ.).
 29. Bulgakova A.I., Vasileva N.A., Imelbaeva E.A., Khaibullina E.M. Clinical and immunological characteristics of local immunity

- кального иммунитета у больных с хроническим катаральным гингивитом. — *Пародонтология*. — 2018; 2 (87): 29—35. eLibrary ID: 35786791
30. Осокина А.С., Маслак Е.Е., Яковлев А.Т. Уровень иммуноглобулина А в слюне в зависимости от наличия и тяжести раннего детского кариеса. — *Стоматология детского возраста и профилактика*. — 2020; 4 (76): 304—309. eLibrary ID: 44583346
31. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Гильмиярова Ф.Н., Ивченко Л.Г. Влияние тяжести течения сахарного диабета I типа у детей на стоматологический статус и иммунологические, биохимические показатели сыворотки крови и ротовой жидкости. Часть I. — *Пародонтология*. — 2017; 2 (83): 53—60. eLibrary ID: 29232384
32. Ивченко Л.Г., Доменюк Д.А. Диагностика иммунометаболических расстройств у детей с сахарным диабетом I типа. — *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2017; 2 (163): 73—82. eLibrary ID: 29105375
33. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Гильмиярова Ф.Н., Ивченко Л.Г. Влияние тяжести течения сахарного диабета I типа у детей на стоматологический статус и иммунологические, биохимические показатели сыворотки крови и ротовой жидкости. Часть II. — *Пародонтология*. — 2017; 3 (84): 36—41. eLibrary ID: 30060555
34. Романова Ю.Г., Золотухина Е.Л. Участие провоспалительных цитокинов в регуляции метаболизма костной ткани и их роль в развитии хронического генерализованного пародонтита. — *Стоматология. Эстетика. Инновации*. — 2017; 1: 48—54. eLibrary ID: 32325336
35. Байдик О.Д., Салюкова Д.В., Сысолятин П.Г., Салюкова О.А., Брагина Е.Ю. Молекулярно-генетические механизмы развития заболеваний пародонта. — *Пародонтология*. — 2017; 3 (84): 4—7. eLibrary ID: 30060548
36. Быков И.М., Ивченко Л.Г. и соавт. Уровень провоспалительных саливарных цитокинов у детей с аутоиммунным сахарным диабетом в различные фазы компенсации эндокринопатии. — *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2017; 4: 39—48. eLibrary ID: 30062257
37. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Гильмиярова Ф.Н., Ивченко Л.Г. Особенности цитокинового профиля ротовой жидкости у детей с сахарным диабетом I типа на различных стадиях компенсации заболевания. — *Стоматология детского возраста и профилактика*. — 2017; 1 (60): 68—76. eLibrary ID: 29206040
38. Bolyarova-Konova T., Petkova S., Mihaylova H., Velikova T., Ivanova-Todorova E., Tumangelova-Yuzeir K., Todorova D. Concentrations of interleukin-1 β in gingival crevicular fluid and saliva — a potential diagnostic biomarker of periodontal diseases. — *Folia Med (Plovdiv)*. — 2020; 62 (4): 825—830. PMID: 33415925
39. Гилязева В.В., Абдулхаков С.Р., Гиниятуллин И.И., Валеева И.Х. Оценка состояния мукозального иммунитета полости рта у больных, страдающих кариесом зубов, по цитокиновому профилю смешанной слюны. — *Современные проблемы науки и образования*. — 2012; 1: 78. eLibrary ID: 17688700
40. Menon M.M., Balagopal R.V. et al. Evaluation of salivary interleukin-6 in children with early childhood caries after treatment. — *Contemp Clin Dent*. — 2016; 7 (2): 198—202. PMID: 27307667
41. Dakovic D., Colic M., Cacic S., Mileusnic I., Hajdukovic Z., Stamatovic N. Salivary interleukin-8 levels in children suffering from type 1 diabetes mellitus. — *J Clin Pediatr Dent*. — 2013; 37 (4): 377—80. PMID: 24046985
- in patients with chronic catarrhal gingivitis. *Parodontologiya*. 2018; 2 (87): 29—35 (In Russ.). eLibrary ID: 35786791
30. Osokina A.S., Maslak E.E., Yakovlev A.T. The level of immunoglobulin A in saliva depending on the presence and severity of early childhood caries. *Pediatric Dentistry and Profilaxis*. 2020; 4 (76): 304—309 (In Russ.). eLibrary ID: 44583346
31. Domenyuk D.A., Davydov B.N., Gilmiyarova F.N., Ivchenko L.G. The influence of severity of diabetes mellitus type i in children on the dental status and the immunological, biochemical indicators of blood serum and oral fluid. Part I. *Parodontologiya*. 2017; 2 (83): 53—60 (In Russ.). eLibrary ID: 29232384
32. Ivchenko L.G., Domenyuk D.A. Diagnosis immunopatologicheskikh disorders in children with diabetes Type I. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017; 2 (163): 73—82 (In Russ.). eLibrary ID: 29105375
33. Domenyuk D.A., Davydov B.N., Gilmiyarova F.N., Ivchenko L.G. The influence of severity of diabetes mellitus type i in children on the dental status and the immunological, biochemical indicators of blood serum and oral fluid. Part II. *Parodontologiya*. 2017; 3 (84): 36—41 (In Russ.). eLibrary ID: 30060555
34. Romanova Ju., Zolotukhina O. The participation of pro-inflammatory cytokines in the regulation of bone metabolism and its role in the development of chronic generalized periodontitis. *Dentistry. Aesthetics. Innovations*. 2017; 1: 48—54 (In Russ.). eLibrary ID: 32325336
35. Baydik O.D., Salyukova D.V., Sysolyatin P.G., Salyukova O.A., Bragina E.Yu. Molecular genetic mechanisms of development of periodontal disease. *Parodontologiya*. 2017; 3 (84): 4—7 (In Russ.). eLibrary ID: 30060548
36. Bykov Ilya M., Ivchenko L.G., Domenyuk Dmitry A., Kostyukova N. Yu., Storozhuk P.G., Ilijev D.M. Salivary the level of proinflammatory cytokines in children with auto-immune diabetes mellitus in different phases of compensation endocrinopathy. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017; 4: 39—48 (In Russ.). eLibrary ID: 30062257
37. Domenyuk D.A., Davydov B.N., Gilmiyarova F.N., Ivchenko L.G. Features of the cytokine profile of the oral fluid in children with diabetes type I at different stages of disease compensation. *Pediatric Dentistry and Profilaxis*. 2017; 1 (60): 68—76 (In Russ.). eLibrary ID: 29206040
38. Bolyarova-Konova T., Petkova S., Mihaylova H., Velikova T., Ivanova-Todorova E., Tumangelova-Yuzeir K., Todorova D. Concentrations of interleukin-1 β in gingival crevicular fluid and saliva a potential diagnostic biomarker of periodontal diseases. *Folia Med (Plovdiv)*. 2020; 62 (4): 825—830. PMID: 33415925
39. Gilyazeva V.V., Abdulkhakov S.R., Giniyatullin I.I., Valeeva I.Kh. Appraisal of oral mucosal immunity of patients with dental caries by cytokine profile of mixed saliva. *Modern Problems of Science and Education*. 2012; 1: 78 (In Russ.). eLibrary ID: 17688700
40. Menon M.M., Balagopal R.V., Sajitha K., Parvathy K., Sanggeetha G.B., Arun X.M., Sureshkumar J. Evaluation of salivary interleukin-6 in children with early childhood caries after treatment. *Contemp Clin Dent*. 2016; 7 (2): 198—202. PMID: 27307667
41. Dakovic D., Colic M., Cacic S., Mileusnic I., Hajdukovic Z., Stamatovic N. Salivary interleukin-8 levels in children suffering from type 1 diabetes mellitus. *J Clin Pediatr Dent*. 2013; 37 (4): 377—80. PMID: 24046985

42. Котельбан А.В., Годованец О.И., Коваль Г.Д., Kamiшный О.М. Особливості експресії мРНК ІЛ-1 β , ІЛ-17А та ІЛ-10 епітелію ротової порожнини дітей, хворих на цукровий діабет. — *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2017; 13 (1): 56—60. DOI: 10.22141/2224-0721.13.1.2017.96758
43. Keles S., Anik A., Cevik O., Abas B.I., Anik A. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-18 and tumor necrosis factor-alpha in type 1 diabetic children with gingivitis. — *Clin Oral Investig*. — 2020; 24 (10): 3623—3631. PMID: 32060657
44. Kâ K., Rousseau M.C., Tran S.D., Henderson M., Nicolau B. Association between metabolic syndrome and gingival inflammation in obese children. — *Int J Dent Hyg*. — 2018; 16 (3): 397—403. PMID: 29124887
45. Maksymenko A.I., Sheshukova O.V., Kuz I.O., Lyakhova N.A., Tkachenko I.M. The level of interleukin-18 in the oral fluid in primary school children with chronic catarrhal gingivitis and type I diabetes mellitus. — *Wiad Lek*. — 2021; 74 (6): 1336—1340. PMID: 34159915
46. Duque C., João M.F., Camargo G.A., Teixeira G.S., Machado T.S., Azevedo R.S., Mariano F.S., Colombo N.H., Vizoto N.L., Mattos-Graner R.O. Microbiological, lipid and immunological profiles in children with gingivitis and type 1 diabetes mellitus. — *J Appl Oral Sci*. — 2017; 25 (2): 217—226. PMID: 28403363
47. Hirose M., Ishihara K., Saito A., Nakagawa T., Yamada S., Okuda K. Expression of cytokines and inducible nitric oxide synthase in inflamed gingival tissue. — *J Periodontol*. — 2001; 72 (5): 590—7. PMID: 11394393
48. Ulker A.E., Tulunoglu O., Ozmeric N., Can M., Demirtas S. The evaluation of cystatin C, IL-1beta, and TNF-alpha levels in total saliva and gingival crevicular fluid from 11- to 16-year-old children. — *J Periodontol*. — 2008; 79 (5): 854—60. PMID: 18454664
49. Латышина Л.С., Пиотрович А.В., Долгушин И.И. Влияние локального применения рекомбинантных цитокинов на течение и исход дентальной имплантации с закрытым синус-лифтингом. — *Проблемы стоматологии*. — 2016; 2: 102—110. eLibrary ID: 26324580
50. Грудянов А.И., Фоменко Е.В., Калюжин О.В., Беркутова И.С. Изучение клинической эффективности комплекса природных цитокинов и антимикробных пептидов при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. — *Стоматология для всех*. — 2021; 4 (97): 16—20. eLibrary ID: 47417703
51. Хараева З.Ф., Гендугова О.М., Барокова Е.Б., Камышова Е.А. Естественный комплекс цитокинов в терапии пациентов с генерализованным пародонтитом. — *Современные проблемы науки и образования*. — 2018; 4: 212. eLibrary ID: 36345038
52. Ахмедов Г.Д., Царева Т.В. Антиоксидантная терапия инфекционно-воспалительных осложнений хирургических вмешательств в полости рта. — *Стоматология*. — 2012; 4: 36—37. eLibrary ID: 18022675
53. Ахмедов Г.Д. Клиническая эффективность цитокинотерапии инфекционно-воспалительных осложнений хирургических вмешательств в полости рта. — *Стоматология*. — 2012; 3: 53—55. eLibrary ID: 18022659
54. Завадский Р.В., Кузнецов К.В., Царева Т.В., Ипполитов Е.В., Ахмедов Г.Д. Цитокиновая терапия при лечении воспалительных осложнений в стоматологической практике. — *Российская стоматология*. — 2016; 2: 59. eLibrary ID: 26287595
42. Kotelban A.V., Godovanets O.I., Koval G.D., Kamyshnyj O.M. Expression of mRNA IL-1 β , IL-17A and IL-10 of oral epithelium in diabetic children. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2017; 13 (1): 56—60 (In Ukrainian). DOI: 10.22141/2224-0721.13.1.2017.96758
43. Keles S., Anik A., Cevik O., Abas B.I., Anik A. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-18 and tumor necrosis factor-alpha in type 1 diabetic children with gingivitis. *Clin Oral Investig*. 2020; 24 (10): 3623—3631. PMID: 32060657
44. Kâ K., Rousseau M.C., Tran S.D., Henderson M., Nicolau B. Association between metabolic syndrome and gingival inflammation in obese children. *Int J Dent Hyg*. 2018; 16 (3): 397—403. PMID: 29124887
45. Maksymenko A.I., Sheshukova O.V., Kuz I.O., Lyakhova N.A., Tkachenko I.M. The level of interleukin-18 in the oral fluid in primary school children with chronic catarrhal gingivitis and type I diabetes mellitus. *Wiad Lek*. 2021; 74 (6): 1336—1340. PMID: 34159915
46. Duque C., João M.F., Camargo G.A., Teixeira G.S., Machado T.S., Azevedo R.S., Mariano F.S., Colombo N.H., Vizoto N.L., Mattos-Graner R.O. Microbiological, lipid and immunological profiles in children with gingivitis and type 1 diabetes mellitus. *J Appl Oral Sci*. 2017; 25 (2): 217—226. PMID: 28403363
47. Hirose M., Ishihara K., Saito A., Nakagawa T., Yamada S., Okuda K. Expression of cytokines and inducible nitric oxide synthase in inflamed gingival tissue. *J Periodontol*. 2001; 72 (5): 590—7. PMID: 11394393
48. Ulker A.E., Tulunoglu O., Ozmeric N., Can M., Demirtas S. The evaluation of cystatin C, IL-1beta, and TNF-alpha levels in total saliva and gingival crevicular fluid from 11- to 16-year-old children. *J Periodontol*. 2008; 79 (5): 854—60. PMID: 18454664
49. Latyushina L.S., Piotrovich A.V., Dolgushin I.T. The influence of recombinant cytokines local application on the course and outcome of closed sinus lift dental implantation. *Actual Problems in Dentistry*. 2016; 2: 102—110 (In Russ.). eLibrary ID: 26324580
50. Grudyanov A.I., Fomenko E.V., Kalyuzhin O.V., Berkutova I.S. Study of the clinical complex efficacy of natural cytokines and antimicrobial peptides in the treatment of patients with inflammatory periodontal diseases. *International Dental Review*. 2021; 4 (97): 16—20 (In Russ.). eLibrary ID: 47417703
51. Kharaeva Z.F., Gendugova O.M., Barokova E.B., Kamyshova E.A. A natural complex of cytokines in the treatment of patients with generalized periodontitis. *Modern Problems of Science and Education*. 2018; 4: 212 (In Russ.). eLibrary ID: 36345038
52. Akhmedov G.D., Tsareva T.V. Antioxidant therapy by infectious complication of oral surgery procedures. *Stomatology*. 2012; 4: 36—37 (In Russ.). eLibrary ID: 18022675
53. Akhmedov G.D. Clinical efficiency of cytokines in prophylactics and treatment of infectious and inflammatory complications after oral surgery procedures. *Stomatology*. 2012; 3: 53—55 (In Russ.). eLibrary ID: 18022659
54. Zavadskij R.V., Kuznetsov K.V., Tsareva T.V., Ippolitov E.V., Ahmedov G.D. Cytokine therapy in the treatment of inflammatory complications in dental practice. *Russian Stomatology*. 2016; 2: 59 (In Russ.). eLibrary ID: 26287595