

Динамика про- и противовоспалительных цитокинов в раннем периоде дентальной имплантации. Часть II*

Н.А. ПАНАХОВ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой

Т.Г. МАХМУДОВ, к.м.н., докторант

Р.А. ГУСЕЙНЛИ, докторант

Кафедра ортопедической стоматологии

Азербайджанский медицинский университет

Dynamics of pro and anti-inflammatory cytokines in the early period of dental implantation. Part II

N.A. PANAKHOV, T.G. MAKHMUDOV, R.A. GUSEYNLI

Резюме

Изучена динамика и соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с дентальной имплантацией. У 106 пациентов с дентальными имплантатами без осложнений исследование проведено до и через 7-10, 30 суток. ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-4, ИЛ-10 определены в зубодесневой жидкости методом твердофазного иммуноферментного анализа. Выявлено достоверное увеличение на 7-10 сутки имплантации уровня ФНО- α и ИЛ-10, а на 30 сутки – ФНО- α . На 7-10 сутки после имплантации по сравнению с контролем отмечался дисбаланс соотношения ИЛ-1 β /ИЛ-10, ФНО- α /ИЛ-4, ФНО- α /ИЛ-10, на 30 сутки соотношение про- и противовоспалительных цитокинов практически нормализовалось, лишь соотношение ФНО- α /ИЛ-10 оставалось повышенным. Усиленному синтезу провоспалительных цитокинов противостоял усиленный синтез ИЛ-10, что, по нашему мнению, связано со способностью ИЛ-10 ингибировать цитотоксическую активность, которую проявляет ФНО- α .

Ключевые слова: дентальная имплантация, зубодесневая жидкость, цитокины, динамика, коэффициент соотношения.

Abstract

Dynamics and proportions of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dental implantation were studied. In 106 patients with dental implants without complications, the study was performed before and after 7-10, 30 days. IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-10 were determined in the gingival fluid by solid-phase enzyme immunoassay. A significant increase in the level of TNF- α and IL-10 was observed on day 7-10, and TNF- α at day 30. At 7-10 days after implantation, an imbalance in the ratio of IL-1 β / IL-10, TNF- α / IL-4, TNF- α / IL-10 was observed in comparison with the control, the proportion of pro- and anti-inflammatory cytokines was almost normalized on day 30. Only the ratio of TNF- α / IL-10 remained elevated. The enhanced synthesis of pro-inflammatory cytokines was countered by the enhanced synthesis of IL-10, which in our opinion is related to the ability of IL-10 to inhibit the cytotoxic activity that TNF- α exerts.

Key words: dental implantation, dentogingival fluid, cytokines, dynamics, correlation coefficient.

Популярность дентальной имплантации растет с каждым годом. В течение последнего десятилетия имплантология стала незаменимой частью стоматологии и, безусловно, способствует улучшению качества жизни пациентам. Хотя лечение имплантатов часто может быть удобной альтернативой обычным вариантам лечения, в определенных случаях это лечение первого выбора для реабилитации серьезных функциональных, анатомических или эстетических проблем, возникающие от потери зубов [3, 11, 12].

Несколько десятилетий назад лечение имплантатов было зарезервировано для специализированных стоматологических групп, которые работали в отдельных клиниках или специализированных центрах. Однако начиная с 1990-х годов показания к дентальной имплантации постепенно стали меняться. С ростом спроса это привело к процессу беспрецедентных исследований и развитию имплантологии, которая на современном этапе достигла больших технологических успехов. Изменилась также парадигма в дизайне имплантата, материалов и компонентов, а также относительной простоты доставки лечения на всех ее этапах: пациент, планирование, оценка и лечение, размеще-

*Часть I см. №3/2017

ние имплантатов и фазы интеграции, восстановительное лечение и фазы обслуживания [9, 11].

Несомненно, что дентальная имплантация в настоящее время является самым надежным методом восстановления утраченных зубов. Однако даже при высоком уровне современных медицинских технологий сохраняются риски развития осложнений после установки имплантата, в частности осложнения воспалительного характера. Медиаторами воспаления, как известно, являются цитокины [1, 3, 5].

В последние годы, благодаря исследованиям состава содержимого зубодесневого кармана, сформирована цитокиновая концепция развития хронического воспаления в пародонте, согласно которой пародонтопатогенные микробы активируют моноциты и макрофаги, что в свою очередь способствует повышению этими клетками продукции провоспалительных цитокинов, и в результате возникает дисбаланс между ними и противовоспалительными цитокинами. Считается, что это является одной из основных причин повреждения ткани пародонта, приводящее к резорбции альвеолярной кости [6]. Дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами, увеличение концентрации провоспалительных цитокинов является одним из ведущих механизмов развития остеопороза, и повышение уровня провоспалительных цитокинов в десневой жидкости связывают с переключением иммунного ответа на Th1 тип реагирования и снижение активности В-лимфоцитов [4, 5].

Выявлено, что значимыми по эффекту действия на костную ткань являются вырабатываемый моноцитами, макрофагами, фибробластами ИЛ-1 β и продуцируемый нейтрофилами, активированными лимфоцитами и моноцитами ФНО- α , которые резорбтивным действием [2, 10]. Многие исследователи подтверждают данные о том, что под влиянием ФНО- α и ИЛ-1 β происходит формирование очага воспаления: увеличение проницаемости сосудов, гиперемия, нарушение антиоксидантной защиты и другие изменения метаболизма, характерные для воспалительной реакции, в том числе снижение иммунного ответа на микробные антигены: увеличиваются диаметр и проницаемость сосудов, что приводит к локальному накоплению жидкости, тем самым способствует резорбции костной ткани и разрушению соединительной ткани [2, 10]. В свою очередь установлено, что ИЛ-10 обладает мощным противовоспалительным иммуномодулирующим, иммуносупрессивным эффектом и способен ингибировать избыточный синтез провоспалительных цитокинов, снижая их концентрацию [2, 10].

Результаты проведенных исследований показали, что изменения суммарного содержания и уровня ИЛ-1 β и ИЛ-10 в десневой жидкости связаны прежде всего с нарушением целостности эпителия десневой борозды вследствие травмы от ретракционной процедуры [2].

По данным литературы, повышенное количество провоспалительных цитокинов стимулирует реорганизацию морфологической структуры пародонтальных тканей, которые на начальных этапах компенсируются натуральными контрольными механизмами реакции воспаления, а продолжающееся накопление провоспалительных цитокинов способствует формированию деструктивных изменений в костной ткани межальвеолярных перегородок [4]. Следовательно,

учитывая свойства цитокинов и исходя из данных литературы, про- и противовоспалительные цитокины нужно исследовать совместно.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение динамики и соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с дентальной имплантацией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 106 лиц с дентальными имплантатами без осложнений в возрасте от 45 до 62 лет, средний возраст — $52,60 \pm 3,66$ лет. Мужчин было 47 (44,3%), женщин — 59 (55,7%). По данным анамнеза, до установления имплантатов злостными курильщиками были 22 (20,7%) пациента. Преобладали лица с потерей более 4-5 зубов — 79 (74,5%). Причиной потери зубов указан осложненный кариес, пародонтит. У обследованных не было тяжелых соматических заболеваний в стадии обострения, инфаркт миокарда в анамнезе, язвенно-эррозивные расстройства желудочно-кишечного тракта. Все пациенты до имплантации прошли предварительную подготовку, а в течение ближайших шести месяцев пациенты не получали периодонтальное лечение, не принимали антибиотики. Всем больным проводилась дентальная имплантация по одно- и двухэтапной методике и использованы остеоплатические материалы Geistlich Bio-Oss spongiosa гранулы 0,5 г и Bio-Gide мембранны: 25 x 25 мм (Германия). Всего было установлено 416 имплантатов: у 12 (11,3%) пациентов — по 2 импланта, у 15 (14,1%) — по 3, у 48 (45,3%) — по 4 импланта и у 31 (29,2%) — по 5 имплантов.

Контрольную группу составили 20 лиц сопоставимого возраста, из которых мужчин было 9 (45,0%), женщин — 11 (55,0%).

Исследование проводили в зубодесневой жидкости до имплантации и спустя 7-10 и 30 суток после имплантации.

Зубодесневую жидкость собирали из каждого имплантата стерильными фильтровальными бумажными полосками «Ф». Забор проводили следующим образом: высушивание рта аспирацией; изоляция зоны десневой борозды от слюны ватными валиками; мягкая сушка зоны; отбор проб жидкости путем помещения стерильных бумажных полосок в бороздку между имплантатом и деснами, сохраняя это положение в течение 30 секунд. Затем каждый пропитанный образец помещали в пробирку Эппендорфа, в котором содержался 1 мл 0,155 М раствора хлорида натрия, встряхивали с помощью центрифуги-вортекс Комби-спин FVL-2400N (BioSan, Латвия) в течение 10 мин. В результате получали образцы десневой жидкости с разведением 1:200, которые замораживали при -40°C и хранили до проведения анализа.

Провоспалительные: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИФН- γ и противовоспалительные цитокины: ИЛ-4, ИЛ-10, определены в десневой жидкости методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью иммуноферментных тест-систем производства «Вектор-Бест» (Россия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных пакетов программы Statistica version 7.0 (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Коэффициент соотношения ИЛ-1 β /ИЛ-4 и ИЛ-1 β /ИЛ-10 до имплантации был выше контрольного в 1,0 и 1,1 раза. Спустя 7-10 суток коэффициент соотношения ИЛ-1 β /ИЛ-4 не отличался от контрольного, на 30 сутки показатель соотношения был ниже исходного и выше контрольного в одинаковой степени (в 1,0 раз). Соотношение ИЛ-1 β /ИЛ-10 на 7-10 сутки снизилось в сравнении с контрольным в 1,4 ($p < 0,05$), с исходным — в 1,6 раза ($p < 0,05$), а через 30 суток он увеличился и незначительно превышал контрольные показатели и почти достиг исходной величины. Соотношение ИЛ-6/ИЛ-4 в течение всего периода наблюдения практически не отличалось как с контрольным, так и с исходным значением. Напротив, коэффициент соотношения ИЛ-6/ИЛ-10 на 7-10 сутки снизился, при этом относительно исходного достоверно (в 1,8 раза, $p < 0,05$). На 30 сутки с исходным и контрольным коэффициентом существенной разницы не отмечалось. Характер изменения соотношения ФНО- α /ИЛ-4 и ФНО- α /ИЛ-10 несколько различался. На 7-10 сутки наблюдалось увеличение ФНО- α /ИЛ-4 относительно исходного в 1,7 раза ($p < 0,05$), контрольного — в 2,1 раза ($p < 0,05$), на 30 сутки коэффициент ФНО- α /ИЛ-4 снизился и хотя и был выше исходного и контрольного показателя, но разница не была статистически значимой. Соотношение ФНО- α /ИЛ-10 на 7-10 и 30 сутки практически не различалось между собой, но относительно контрольного были в 1,5 раза ($p < 0,05$) выше, а с исходным статистически значимой разницы не выявлено. Коэффициент соотношения ИФН- γ /ИЛ-4 на протяжении исследования практически не отличался от нормы и с исходной величиной. Соотношение ИФН- γ /ИЛ-4 на 7-10 сутки в сравнении с исходным и контрольным снизилось в 1,5 раза ($p < 0,05$) и в 1,3 раза соответственно, на 30 сутки оно приблизилось к контрольному и исходному значению.

Следовательно, в основном, на 7-10 сутки после имплантации по сравнению с контролем отмечался дисбаланс соотношения ИЛ-1 β /ИЛ-10, ФНО- α /ИЛ-4, ФНО- α /ИЛ-10, на 30 сутки соотношение про- и противовоспалительных цитокинов практически нормализовалось, лишь соотношение ФНО- α /ИЛ-10 оставалось повышенным.

Проведенное исследование показало, что в зубодесневой жидкости у пациентов после дентальной имплантации через 7-10 суток усиливается синтез провоспалительного цитокина ФНО- α и противовоспалительного ИЛ-10, соответственно их соотношение также было высоким. Согласно полученным данным содержание ИЛ-10 повышалось параллельно ФНО- α на протяжении всего периода исследования. Следует отметить, что ФНО- α , а также ИЛ-1 β и ИЛ-6 считаются основными провоспалительными цитокинами и участвуют в воспалительных реакциях, ФНО- α обладает также противоопухолевой активностью [5, 7, 13]. Помимо этого выявлено, что ФНО- α и ИЛ-1 β принимают участие в деструктивном процессе костной ткани: с одной стороны, активируя деятельность остеокластов, с другой — подавляют выживаемость и функциональную активность остеобластов [8]. Можно предположить, что повышение на 7-10 сутки провоспалительных ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и противовоспалительного ИЛ-10 было связано с возникновением после имплантации отеком и кровотечением, которые в течение 7-10 дней принимаются как нормальная реакция на повреждение целостности мягких и

твердых тканей. Однако отеки и кровотечение после 10 дней у обследованных нами пациентов проходили, и на 30 сутки уровень ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10 нормализовался. В то же время концентрация ФНО- α , хотя и снижалась, но в среднем превышала контрольную величину, что, учитывая токсическое действие этого цитокина на клетки, настораживало и требовало дальнейшего контроля.

Соотношение между про- и противовоспалительными цитокинами является важным моментом в регуляции возникновения и развития воспалительного процесса. Баланс про- и противовоспалительных цитокинов способствует регуляции иммунного ответа. Анализ динамики соотношения про- и противовоспалительных цитокинов показал, что коэффициенты соотношения ИЛ-1 β /ИЛ-4, ИЛ-6/ИЛ-4 и ИФН- γ /ИЛ-4 незначительно отличались от контрольных значений и между собой различий на 7-10 и 30 сутки не имели. Коэффициенты соотношения ИЛ-1 β /ИЛ-10, ИЛ-6/ИЛ-10, ФНО- α /ИЛ-4, ФНО- α /ИЛ-10 и ИФН- γ /ИЛ-10 на 7-10 сутки изменялись по отношению к контролю разнородно. Обращало на себя внимание, что усиленному синтезу провоспалительных цитокинов противостоял усиленный синтез ИЛ-10. Мы связываем это со способностью ИЛ-10 ингибировать цитотоксическую активность, которую проявляет ФНО- α .

Таким образом, выявлено, что у пациентов после дентальной имплантации на 7-10 сутки в зубодесневой жидкости параллельно увеличивается уровень ФНО- α и ИЛ-10, причем провоспалительный ФНО- α и на 30 сутки превышает контрольный уровень. Анализ соотношения про- и противовоспалительных цитокинов свидетельствует о преобладании Th1 иммунного ответа у пациентов с дентальной имплантацией.

Выводы

Повышенный уровень ФНО- α в зубодесневой жидкости на 30 сутки после дентальной имплантации можно расценивать как фактор риска воспалительного процесса. Увеличение коэффициента соотношения ФНО- α /ИЛ-10 на 30 день дентальной имплантации свидетельствует об иммунном ответе по Th-1 типу.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Гуляева О. А., Аверьянов С. В. Профилактика воспалительных осложнений после дентальной имплантации // Пародонтология. 2017. №2 (83). С. 84-88.
- Guljaeva O. A., Aver'janov S. V. Profilaktika vospalitel'nyh oslozhnenij posle dental'noj implantacii // Parodontologija. 2017. №2 (83). S. 84-88.
2. Загорский В. А. Дентальная имплантация. Материалы и компоненты // Символ науки. 2016. №9-2. С. 132-136.
- Zagorskij V. A. Dental'naja implantacija. Materialy i komponenty // Simvol nauki. 2016. №9-2. S. 132-136.
3. Походенько-Чудакова И. О., Карсюк Ю. В. Обоснование исследования по разработке системы прогнозирования исходов дентальной имплантации. Аналитический обзор литературы // Вестник ВГМУ. 2014. Т. 13. №1. С. 6-12.
- Pohoden'ko-Chudakova I. O., Karsjuk Ju. V. Obosnovanie issledovanija po razrabotke sistemy prognozirovaniya ishodov dental'noj implantacii. Analiticheskij obzor literature // Vestnik VGMU. 2014. T. 13. №1. S. 6-12.
4. Ремизова А. А. Влияние частично съемных протезов на состояние тканей пародонта при лечении пациентов с частичной вторичной адентией (обзор литературы) // Пародонтология. 2009. №2 (51). С. 46-50.
- Remizova A. A. Vlijanie chasticno s#emnyh protezov na sostojanie tkanej parodonta pri lechenii pacientov s chasticnoj vtorichnoj adentiej (obzor literature) // Parodontologija. 2009. №2 (51). S. 46-50.
5. Размыслов А. В. Опыт применения отсроченной имплантации // Пародонтология. 2009. №2 (51). С. 74-77.
- Razmyslov A. V. Opyt primeneniya otsrochennoj implantacii // Parodontologija. 2009. №2 (51). S. 74-77.

6. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 3. №2. С. 16-21.
 Simbircev A. S. Citokiny: klassifikacija i biologicheskie funkii // Citokiny i vospalenie. 2004. T. 3, №2, S. 16-21.
7. Югай Ю. В., Толмачев В. Е., Маркелова Е. В., Голицына А. А. Оценка цитокинового профиля у пациентов до и после дентальной имплантации // Тихоокеанский медицинский журнал. 2013. №1 (51). С. 31-33.
 Jugaj Ju.V., Tolmachev V. E., Markelova E. V., Golitsyna A. A. Ocenna citokinovogo profilja u pacientov do i posle dental'noj implantacii // Tihookeanskij medicinskij zhurnal. 2013. №1 (51). S. 31-33.
8. Bhardwaj S. K., Prabhuji M. L. Comparative volumetric and clinical evaluation of peri-implant sulcular fluid and gingival crevicular fluid // J Periodontal Implant Sci. 2013. Vol. 43. №5. P. 233-242.
9. Biomechanics of dental implants: handbook for researchers / ed. Murat Cehreli. – N.Y.: Nova Science Publishers, 2012. – 365 p.
10. Melo R. F., Lopes B. M., Shibli J. A., Marcantonio J. E. et al. Interleukin-1 β and Interleukin-6 expression and gene polymorphisms in subjects with peri-implant disease // Clin Implant Dent Relat Res. 2012. Vol.4. P. 905-914.
11. Millen C., Brägger U., Wittneben J. G. Influence of prosthesis type and retention mechanism on complications with fixed implant-supported prostheses: a 149 systematic review applying multivariate analyses // Int J Oral Maxillofac Implants. 2015. Vol. 30. №1. P. 110-124.
12. Saini R. Dental implants: A Review // Research and Reviews: Journal of Dental Sciences. 2013. Vol.1. Issue 3. P. 8-11.
13. Yamamoto M., Yoshizaki K., Kishimoto T., Ito H. IL-6 is required for the development of Th-1 cell-mediated murine colitis // J. Immunol. 2000. Vol. 164. P. 4878-4882.

Поступила 25.07.2017

Координаты для связи с авторами:
 Айзербайжан, г. Баку, ул. Бакиханова, д. 23
 Азербайджанский медицинский университет
 Кафедра ортопедической стоматологии
 Назим Адиль Оглы Панахов

Симпозиум Endodontics Vs. Implantology на «Дентал-Экспо — 2017»

41-й Московский международный стоматологический форум и выставка прошли 25-28 сентября в МВЦ «Крокус-Экспо». Столь представительное мероприятие проходит при поддержке стоматологического сообщества и Министерства здравоохранения РФ.

Устроитель форума и выставки – ВК «DENTALEXPO», стратегический партнер – Стоматологическая ассоциация России (СтАР), спонсором выставки выступила компания S.T.I.dent, эксклюзивно представляющая SEPTANEST®, спонсором электронной регистрации посетителей выставки стала компания DENTLMAN.RU.

Во время форума прошли 624 научных мероприятия, часть из них была посвящена менеджменту или презентациям новой продукции различных компаний, но главными событиями стали XXXVIII Всероссийская научно-практическая конференция СтАР «Стоматология XXI века», VI Российско-Европейский конгресс по детской стоматологии, ORTHOPERIO 2017 – II симпозиум по ортопедии и периохирургии, конференция

Пародонтологической ассоциации России и научный симпозиум Endodontics Vs. Implantology.

Первым в программе форума стал научный симпозиум Endodontics Vs. Implantology. Мероприятие задало хороший тон всей научной программе форума. Во-первых, звездный состав исследователей в области эндодонтии и хирургии — профессор Первого МГМУ им. Сеченова Ирина Макеева, профессор Миланского университета, основатель проекта Style Italiano Endodontics доктор Фабио Горни и его бывший ученик, ныне профессор Университета Брешии, доктор Риккардо Тонини. Во-вторых, новым был формат мероприятия: лекция вместе с демонстрацией в режиме live view. Специально для врачей из России и стран СНГ был организован синхронный перевод на русский язык. Истинно филигранное мастерство итальянцев сопровождалось веселыми шутками, что совсем не свойственно для российских спикеров и радовало аудиторию.

Материал подготовила Бикеева Иванка

