

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

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 I

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.

На современном этапе развития стоматологии все большее внимание привлекает имплантология [1, 5, 9]. Дентальная имплантация – это сложный многоэтапный процесс, при котором возможен риск возникновения осложнений и отторжения имплантата, и даже при идеальном гигиеническом уходе за полостью рта могут возникнуть заболевания зубов и десен [2, 3, 12]. В полости рта имплантаты контактируют с различными жидкостями, пищевыми частицами, что создает предпосылки для накопления микробного налета. Некоторые авторы считают, что на поверхности имплантатов микробный налет образуется быстрее, чем на естественных зубах [9, 12]. Образовавшийся микробный налет может вызывать воспалительный

процесс в тканях, окружающие имплантат, что значительно снижает эффективность имплантации [1, 4, 8, 12]. Осложнения воспалительного характера могут возникать на этапе остеоинтеграции имплантата, а также после окончания этого процесса.

Специфическими маркерами воспаления являются цитокины, изучению которых в настоящее время уделяется большое внимание. Цитокины осуществляют согласованное взаимодействие клеток в иммунной системе, которые имеют определенные четкие функции. Они обеспечивают обмен информацией между клетками иммунной системы и координацию их действий. Синтез цитокинов начинается в ответ на повреждение тканей или проникновение инфекции.

Продукция цитокинов является частью клеточного ответа, который связан с распознаванием структурных компонентов патогенов, называемых патоген-ассоциированными молекулярными паттернами [6]. При дентальной имплантации были оценены различные цитокины [10], однако несмотря на это, концентрации цитокинов, которые различают здоровые и стабильные участки и начало патологического периодонтального и периимплантационного процесса, не до конца изучены.

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 человек (74,5%). Причиной потери зубов указан осложненный кариес, пародонтит. У обследованных не было тяжелых соматических заболеваний в стадии обострения, инфаркт миокарда в анамнезе, язвенно-эрозивные 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 остеопластические материалы Geistlich Bio-Oss spongiosa гранулы 0,5 г и Bio-Gide-мембраны: 25 x 25 мм (Германия). Всего было установлено 416 имплантов: 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 помеще-

ния 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 которой содержался 1 мл 0,155 М раствора хлорида натрия, встряхивали с помощью центрифуги-вортекс Комбиспин FVL-2400N (BioSan, Латвия) в течение 10 минут. 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 (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокины 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

Установлено отсутствие существенного различия в содержании про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов непосредственно до фиксации имплантатов с показателями контрольной группы (табл. 1).

Как показали результаты исследования, уровни про- и противовоспалительных цитокинов на 7-10 сутки имплантации повышались в той или иной степени. Наиболее выраженные изменения отмечались в отношении ФНО- α . Исходный уровень этого провоспалительного цитокина в сравнении с контрольным был выше в 1,2 раза, через 7-10 суток отмечалось его повышение в сравнении с исходным в 2,2 раза ($p < 0,05$) и с контрольным в 2,6 раза ($p < 0,01$). На 30 сутки имплантации уровень ФНО- α снизился, и разница с исходной и контрольной величиной составила 1,2 и 1,5 раза ($p < 0,05$) соответственно. Уровень ИЛ-1 β и ИЛ-6 через 7-10 суток в сравнении с исходным повысился соответственно в 1,2 и 1,0 раза, к 30 суткам содержание этих цитокинов уменьшилось и приблизилось к контрольным значениям. Спустя 7-10 суток после дентальной имплантации содержание ИФН- γ увеличилось относительно исходного и контрольного показателя в 1,3 раза соответственно. Уровень ИЛ-4 в зубодесневой жидкости через 7-10 суток после фиксации имплантатов относительно исходного и контрольного увеличился соответственно в 1,3 и 1,2 раза, через 30 суток разница была незначительной. Концентрация в зубодесневой жидкости другого противовоспалительного цитокина — ИЛ-10 исходно

Таблица 1. Концентрация цитокинов в десневой жидкости до и после дентальной имплантации

Цитокин, пг/мл	Основная группа (n = 106)			Контрольная группа (n = 20)
	до имплантации	через 7-10 суток	через 30 суток	
ИЛ-1 β	$45,11 \pm 4,26$	$53,34 \pm 6,62$	$47,06 \pm 4,18$	$44,02 \pm 2,02$
ИЛ-6	$2,32 \pm 0,53$	$2,42 \pm 0,44$	$2,20 \pm 0,53$	$2,00 \pm 0,50$
ФНО- α	$4,14 \pm 0,55$	$9,08 \pm 1,45^{*,**}$	$5,17 \pm 1,14^{*}$	$3,50 \pm 0,62$
ИФН- γ	$13,17 \pm 2,14$	$16,68 \pm 3,07$	$13,88 \pm 2,55$	$12,78 \pm 1,16$
ИЛ-4	$12,84 \pm 1,61$	$16,49 \pm 3,11$	$13,94 \pm 2,26$	$13,48 \pm 2,10$
ИЛ-10	$9,13 \pm 1,18$	$17,33 \pm 2,68^{*,**}$	$10,04 \pm 1,62$	$9,90 \pm 1,48$

Статистическая достоверность различий *с контрольной группой; **с показателями до и после имплантации ($p < 0,05-0,01$)

Таблица 2. Коэффициент соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в зубодесневой жидкости

Цитокин, пг/мл	Основная группа (n = 106)			Контрольная группа (n = 20)
	до имплантации	через 7-10 суток	через 30 суток	
ИЛ-1β/ИЛ-4	3,51 ± 0,56	3,25 ± 0,22	3,40 ± 0,18	3,27 ± 0,10
ИЛ-1β/ИЛ-10	4,94 ± 0,72	3,10 ± 0,14*, **	4,69 ± 0,41	4,44 ± 0,30
ИЛ-6/ИЛ-4	0,18 ± 0,03	0,15 ± 0,04	0,16 ± 0,05	0,15 ± 0,06
ИЛ-6/ИЛ-10	0,25 ± 0,07	0,14 ± 0,02**	0,22 ± 0,06	0,20 ± 0,03
ФНО-α/ИЛ-4	0,32 ± 0,08	0,55 ± 0,09*, **	0,37 ± 0,09	0,26 ± 0,05
ФНО-α/ИЛ-10	0,45 ± 0,10	0,52 ± 0,13*	0,51 ± 0,09*	0,35 ± 0,04
ИФН-γ/ИЛ-4	1,03 ± 0,27	1,01 ± 0,30	0,98 ± 0,22	0,95 ± 0,05
ИФН-γ/ИЛ-10	1,44 ± 0,58	0,96 ± 0,26**	1,37 ± 0,52	1,29 ± 0,10

Статистическая достоверность различий: *с контрольной группой; **с показателями до и после имплантации ($p < 0,05-0,001$)

в сравнении с контрольной величиной была ниже в 1,1 раза. После проведенной имплантации отмечалось статистически значимое повышение, и на 7-10 сутки он превышал исходный показатель в 1,9 раз ($p < 0,05$), а контрольный — в 1,7 раз ($p < 0,05$). Спустя 30 суток уровень ИЛ-10 с исходным и контрольным существенно не отличался.

Следовательно, достоверное увеличение на 7-10 сутки имплантации выявлено в отношении ФНО-α и ИЛ-10, а на 30 суток — лишь ФНО-α.

Анализ баланса про- и противовоспалительных цитокинов в зубодесневой жидкости показал преобладание Th-1 иммунного ответа (табл. 2).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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 literatury // 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 chastichno s#emnyh protezov na sostojanie tkanej parodonta pri lechenii pacientov s chastichnoj vtorichnoj adentiej (obzor literatury) // 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 primenenija 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 funkcii // 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., Golicyna A. A. Ocenka 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-1β 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., Yoshizfki 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:

AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова, 23

Азербайджанский медицинский университет