

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Соснин Д. Ю.,¹ Гилева О. С.,¹ Сивак Е. Ю.,¹ Даурова Ф. Ю.,² Гибадуллина Н. В.,¹ Коротин С. В.¹

СОДЕРЖАНИЕ ВАСКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В СЛЮНЕ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПАРОДОНТИТОМ

¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава РФ, 614990, г. Пермь, Россия;

² ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, Россия

Изучена концентрация васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР) в смешанной нестимулированной слюне и сыворотке крови у пациентов в норме и при генерализованном пародонтите. Основная группа (n=42) была представлена больными с генерализованным пародонтитом. Группу сравнения (n=36) составили пациенты без заболеваний тканей пародонта. Концентрацию ВЭФР определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческой тест – системы «VEGF – ИФА – БЕСТ» (А 8784) («Вектор – Бест», Россия). Медианы значений ВЭФР в слюне в 5,49 раза превышали значения для сыворотки крови в основной группе (p = 0,000000) и в 7,01 раза в группе сравнения (p = 0,000000). Концентрация ВЭФР в слюне больных основной группы превосходила аналогичные значения группы сравнения (p = 0,014857); медиана и интерквартильный диапазон для основной группы составили 1098,45 (925,5; 1291) пг/мл, а для группы сравнения 1360,5 (998,9 ; 2062) пг/мл. Различия в концентрации ВЭФР для сыворотки отсутствовали (p = 0,775124). Не выявлено достоверной корреляционной связи между содержанием ВЭФР в сыворотке крови и смешанной слюне. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена для основной группы составил R=0,0184358, а для группы сравнения, соответственно, R=0,188932. Вероятным источником ВЭФР в слюне служат железы и клетки слизистой оболочки рта, а не процессы экссудации из сыворотки крови. Высокое содержание ВЭФР в слюне здоровых людей и снижение его уровня при пародонтите указывает на важную роль данного белка в процессах поддержания нормального состояния тканей пародонта и регенерации тканей слизистой оболочки рта.

Ключевые слова: васкулоэндотелиальный фактор роста; ВЭФР; пародонтит; слюна.

Для цитирования: Соснин Д. Ю., Гилева О. С., Сивак Е. Ю., Даурова Ф. Ю., Гибадуллина Н. В., Коротин С. В. Содержание васкулоэндотелиального фактора роста в слюне и сыворотке крови больных пародонтитом. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (11):663-668. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-11-663-668>

Sosnin D.Yu.,¹ Gileva O.S.,¹ Sivak E.Yu.,¹ Daurova F.Yu.,² Gibadullina N.V.,¹ Korotin S.V.¹

TNE CONTENT OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROW FACTOR IN SALIVA AND SERUM IN PATIENTS WITH PERIODONTITIS

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician Ye. A. Vagner Perm State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 614990, Perm, Russian Federation;

²Peoples Friendship University of Russia, 117198, Moscow, Russian Federation

To study the concentration of vasculoendothelial growth factor (VEGF) in mixed saliva and serum of patients in normal conditions and with generalized periodontitis. The main group (n = 42) was represented by patients with generalized periodontitis. The comparison group (n = 36) consisted of patients without periodontal tissue diseases. The concentration of VEGFR was determined by the method of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a commercial test-system “VEGF - IFA - BEST” (A-8784) (“Vector - Best”, Russia). The median values VEGFR in saliva were 5.49 times higher than the values for serum in the main group (p = 0.000000) and 7.01 times in the comparison group (p = 0.000000). The concentration of VEGFR in the saliva of the examined main group exceeded the similar values of the comparison group (p = 0,014857); the median and interquartile range for the main group was 1098.45 (925.5; 1291) pg/ml, and for the comparison group 1360.5 (998.9; 2062) pg/ml. There were no differences in the serum VEGFR concentration (p = 0.775124). No significant correlation was found between the serum VEGFR content and the mixed saliva. The Spearman's rank correlation coefficient for the main group was R = 0,0184358, and for the comparison group, respectively, R = 0.188932. The source of VEGFR in saliva are the glands and cells of the oral mucosa, and not the process of exudation from blood serum. The high content of VEGFR in the saliva of healthy people and a decrease in its level during periodontitis indicates the important role of this protein in the processes of maintaining the normal state of periodontal tissues and reparation of tissues of the oral mucosa.

Key words: vascular endothelial growth factor; VEGF ; periodontal diseases; saliva.

For citation: Sosnin D. Yu., Gileva O. S., Sivak E.Yu. Daurova F. Yu., Gibadullina N. V. Korotin S. V. The content of vascular endothelial grow factor in saliva and serum in patients with periodontitis. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2019; 64 (11): 663-668. (in Russ.) DOI:<http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-11-663-668>

For correspondence: Sosnin D.Yu., Dr. Sci. Med., Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, e-mail: sosnin_dm@mail.ru

Information about authors:

Sosnin D.Yu., <http://orcid.org/0000-0002-1232-8826>

Conflict of interest. The authors declare about sponsorship.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 26.04.2019
Accepted 07.05.2019

Для корреспонденции: Соснин Дмитрий Юрьевич, д-р мед. наук, проф. каф. клин. лаб. диагностики ДПО; e-mail: sosnin_dm@mail.ru

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2014) воспалительные заболевания пародонта – гингивит и пародонтит относятся к числу наиболее распространенных форм стоматологической патологии и выявляются у 70 - 90% взрослого населения планеты, в том числе и Российской Федерации [1,2]. Состояние тканей пародонта является индикатором общего здоровья человека, а патологические процессы в нем могут выступать факторами риска многих системных заболеваний [3-5].

Заболевания пародонта (пародонтит, пародонтоз) занимают одно из ведущих мест среди причин необратимой потери зубов [2-4], особенно у людей пожилого и старческого возраста [5-7].

Слюна является важнейшей из биологических жидкостей полости рта, характеризующейся множеством функций. Белковый состав этой биологической жидкости интенсивно исследуется [8,9]. Продемонстрировано диагностическое и прогностическое значение исследования белков слюны при заболеваниях пародонта [8, 10-12]. Развитие воспаления в пародонте протекает на фоне изменения состава и свойств основной жидкой биологической среды полости рта - ротовой жидкости, основным компонентом которой является смешанная слюна. Диагностический и прогностический потенциал саливадиагностики активно изучается применительно к воспалительным и неопластическим заболеваниям пародонта и слизистой оболочки полости рта, а также многим системным заболеваниям различного генеза [13-18].

В литературе приведены данные об обнаружении в тканях пародонта множества цитокинов, которые играют важную диагностическую роль и участвуют в патогенезе заболеваний пародонта [18-22]. В качестве перспективных биохимических маркеров, отражающих состояние системы микроциркуляции и особенности ангиогенеза анализируется содержание различных ростковых факторов в тканях и жидких биологических средах полости рта (стимулированной или нестимулированной смешанной слюне, десневой жидкости и др.), причем в последние годы особое внимание отводится васкулоэндотелиальному фактору роста (ВЭФР, *англ.* Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) или васкулотропину.

VEGF – наиболее мощный фактор роста [23-25]. Общие патофизиологические механизмы действия VEGF ассоциированы с увеличением сосудистой проницаемости (в 50.000 раз более выраженной для белков и жидкостей, чем у гистамина), стимуляцией ангиогенеза, пролиферации и миграции эндотелиоцитов, моноцитов и других клеток, что во многом определяет его роль в возникновении, прогрессировании (при осложненном течении) и разрешении различных воспалительных, дистрофических, неопластических процессов.

Мнения специалистов о роли VEGF в патогенезе заболеваний пародонта неоднозначны, чаще обсуждается его биполярное значение в развитии и поддержании воспалительного процесса в пародонте или его физиологическая ценность для поддержания здорового пародонта. Однако работы этого направления немногочисленны [20-22, 26], порой противоречивы, нуждаются в конкретизации применительно к методологии оценки фактора, стадии, этапу и способам лечения воспалительных заболеваний полости рта в различных популяционных группах.

Обращает на себя внимание, что большая часть клинико-биохимических исследований посвящены изучению содержания VEGF в сыворотке крови и указыва-

ют на увеличение его содержания при ряде системных воспалительно-дистрофических заболеваний, этиологически и патогенетически ассоциированных с гипоксией или активацией ангиогенеза, а также при различных формах онкопатологии [25-28].

При этом отмечается явный дефицит отечественных исследований, посвященных анализу содержания VEGF в слюне здоровых лиц и пациентов различного, в том числе стоматологического профиля. Так, поиск источников по электронной базе научной электронной библиотеки (<https://elibrary.ru>), проведенный соответственно по ключевым словам «слюна, ВЭФР» и «слюна, васкулоэндотелиальный фактор роста», «слюна, VEGF», обнаружил лишь две публикации [22,29], из которых только в одной [22] приводились собственные данные о результатах исследования концентрации VEGF в слюне. Количество публикаций заданного поиска в библиотеке национального центра биотехнологической информации (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) больше, но и оно ограничено лишь десятками публикаций. Для сравнения, количество публикаций, посвященных анализу уровня VEGF в крови и тканях, исчисляется десятками тысяч. Работы, в которых приводятся данные о сравнительном содержании VEGF в сыворотке крови и в слюне в норме и при патологии полости рта, немногочисленны и посвящены преимущественно сравнительному анализу при опухолевых заболеваниях полости рта [21, 30-32]. Ограниченное число публикаций по проблеме сравнительного анализа содержания VEGF в биологических жидкостях организма человека при воспалительных заболеваниях полости рта обуславливает интерес к дальнейшим исследованиям VEGF в слюне у пациентов в норме и при заболеваниях пародонта.

Цель исследования: изучить концентрацию VEGF в смешанной слюне и сыворотке крови у пациентов в норме и при генерализованном пародонтите.

Материал и методы. Одномоментное обсервационное исследование типа «случай-контроль» выполнено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной организации здравоохранения (версия 2008 г.) и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пермского государственного медицинского университета имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава Российской Федерации.

Концентрацию ВЭФР определяли в образцах сыворотки крови и слюны у 78 пациентов, в том числе 22 мужчин и 56 женщин, проходившие лечение в клиническом многопрофильном медицинском центре ПГМУ имени академика Е. А. Вагнера. Больные были разделены на две группы (табл. 1). В основную группу (группа 1) были включены больные ($n=42$) с хроническим генерализованным пародонтитом легкой ($n = 7$) и средней степени тяжести ($n=35$), после рутинной санации полости рта и направленные на пародонтологическое лечение. Диагноз подтверждался результатами клинкорентгенологического обследования.

Группу сравнения (группа 2) составили пациенты ($n=36$) проходящие ежегодный диспансерный осмотр с участием стоматолога, имевшие санированную полость рта, хороший уровень гигиены и интактный пародонт.

В исследование не включали: лиц, перенесших острые инфекционные заболевания менее 3-х месяцев назад, беременных и женщин, кормящих грудью, пациентов обоего пола, страдающих алкоголизмом, а также

Характеристика обследованных

Характеристика пациентов	Основная группа (n = 42)	Группа сравнения (n = 36)
Пол	13/29	9/27
Средний возраст (M ± SD), годы	49,24 ± 11,51	45,39 ± 11,68
Медиана возраста (Me) и интер-квартильный диапазон (25; 75 квартиль), годы	51,5 (38; 58)	46,5 (36; 52)
Min – Max (годы)	26 – 76	25 – 79

Примечание. В числителе количество мужчин, в знаменателе – женщин.

курающих на момент исследования лиц, больных сахарным диабетом, пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации, с хроническими вирусными гепатитами, муковисцидозом, системными аутоиммунными заболеваниями. Также не включали в исследование лиц, получающих антибиотики, стероидные гормоны, бета-блокаторы, антикоагулянты и антиагреганты, блокаторы кальциевых каналов. Все обследуемые предоставили письменное информированное согласие на использование биоматериалов (сыворотки крови и слюны) для настоящего клинико-лабораторного исследования. Группы были сопоставимы по распределению полов (двусторонний критерий Фишера $p=0,6201$) и не различались по возрасту (критерий Манна – Уитни $U=582$; $p=0,081157$) (табл. 1).

Смешанную нестимулированную слюну собирали утром, натощак, после промывания полости рта водой. Собирали слюну, секретировавшуюся и аккумулировавшуюся на дне полости рта пациента откуда ее отбирали стеклянной пипеткой и переносили в пластиковую пробирку. Процедуру повторяли несколько раз до получения объема слюны не менее 0,5 мл [33]. Кровь забирали путем венопункции кубитальной вены с использованием вакуумных систем для забора крови с активатором свертывания (Greiner VACUETTE®, Greiner Bio-one, Graz, Austria), сразу после сбора слюны.

Сыворотку крови получали путем центрифугирования забранных образцов при 3000 об/мин не позднее чем через 60 мин после забора крови. Образцы смешанной слюны также подвергали центрифугированию в аналогичных условиях.

Концентрацию VEGF в сыворотке крови и супернатанте смешанной слюны определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческой тест – системы для определения концентрации VEGF в сыворотке крови «VEGF – ИФА – БЕСТ» (А 8784) («Вектор – Бест», Россия). Оптическую плотность проб регистрировали на вертикальном фотометре StatFax 3200 (Awareness, США). Правильность определения концентрации VEGF контролировали по результатам измерения внутреннего стандарта, значения которого составили 610,4 и 636,6 пг/мл при диапазоне допустимых значений 553-747 пг/мл.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA v. 7 (StatSoftInc., США). Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики: среднюю арифметическую (M), стандартное отклонение (SD), а также медиану (Me) и интерквартильный диапазон (25-75 перцентил). С помощью критерия Шапиро-Уилка оценивали распределение результатов внутри выборки и на основании полученных результатов для дальнейшей статистической обработки полученных результатов использовали методы непараметрической статистики. Для сравнения концентрации ВЭФР в парных образцах сыворотки крови и слюны использовали критерий Вилкоксона. Для сравнения 2 независимых выборок применяли U-критерий Манна - Уитни. Количественную оценку линейной связи между двумя случайными величинами определяли с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R).

За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (p) принимали величину уровня статистической значимости равную или меньшую 0,05.

Результаты. Уровень VEGF в смешанной слюне в несколько раз превысил содержание этого белка в сыворотке крови (табл. 2). Различия между значениями меди-

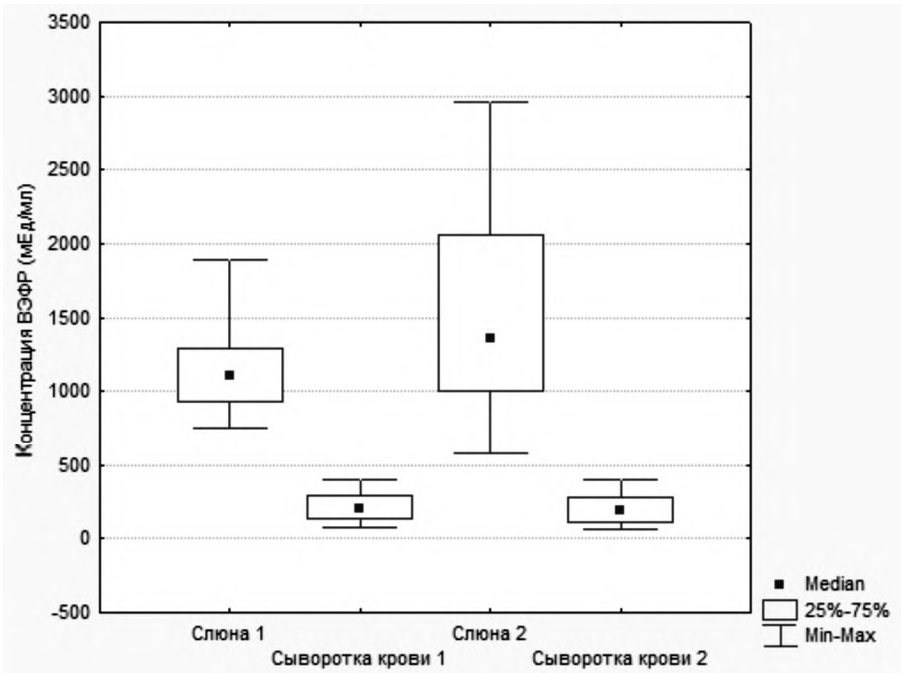


Рис. 1. Концентрация васкулоэндотелиального фактора роста в биологических жидкостях обследованных (1 – основная группа; 2 – группа сравнения).

Содержание васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) у обследованных

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p (критерий Манна-Уитни)
VEGF (пг/мл) в смешанной слюне	1179,3 ± 313,1 1098,45 (925,5 ; 1291)	1504,8 ± 578,7 1360,5 (998,9 ; 2062)	U = 513,0 p = 0,014857
VEGF (пг/мл) в сыворотке крови	753,5 – 1897 207,4 ± 92,8 199,95 (136,1 ; 290,7)	578,6 – 2963 203,8 ± 100,6 193,95 (109,2 ; 285,4)	U = 727,5 p = 0,775124
p (критерий Вилкоксона)	72,2 – 396,7 p = 0,000000	61,4 – 405,1 p = 0,000000	-

Примечание. В числителе: среднее значение ± стандартное отклонение (M ± SD), в знаменателе: медиана и интерквартильный диапазон (Ме и 25% квартиль; 75% квартиль), под дробью Мин – Макс результаты.

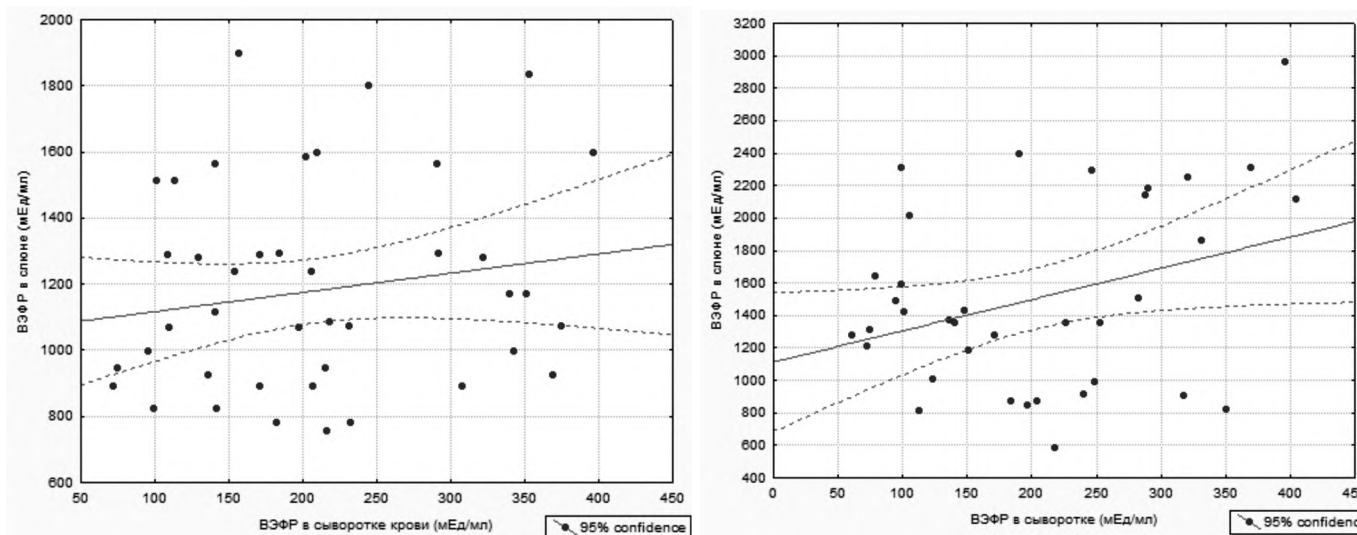


Рис. 2. Графики линейной регрессии зависимости содержания васкулоэндотелиального фактора в слюне и крови для основной группы (а), для группы сравнения (б).

ан в основной группе составили 5,49 раз ($p=0,000000$), а в группе сравнения в 7,01 раз ($p=0,000000$) (рис. 1). Нами не зарегистрировано ни одного случая, когда бы содержание VEGF в слюне было ниже его сывороточной концентрации.

Межгрупповые различия в концентрации VEGF для слюны имели статистически значимый характер ($U = 513,0$; $p = 0,014857$), медиана значения в основной группе на 19,26% была меньше аналогичной величины группы сравнения. В сыворотке крови различия отсутствовали ($U = 727,5$; $p = 0,775124$) и медианы концентрацией практически совпадали (см. табл. 2).

При оценке корреляционных связей между уровнем VEGF в сыворотке крови и слюне статистически значимой связи не выявлено, коэффициент ранговой корреляции Спирмена для основной группы составил $R=0,0184358$, а для группы сравнения, соответственно, $R=0,188932$. Указанные закономерности описываются графиками линейной регрессии, представленными на рис. 2.

Обсуждение. Ряд цитокинов и факторов роста участвуют в стимуляции регенерации соединительной ткани и слизистой оболочки полости рта. Так в тканях пародонта обнаружено почти 40 цитокинов, в том числе интерлейкины, нейротрофические факторы и различные факторы ро-

ста (VEGF, тромбоцитарный фактор роста, плацентарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов и другие) [34,35]. При этом содержание большинства цитокинов значительно отличается между здоровыми и пораженными участками пародонта. Многие из цитокинов обнаружены в слюне или зубодесневой жидкости [35,36].

VEGF является одним из наиболее мощных факторов роста, регулирующим пролиферацию клеток эндотелия и участвующим в образовании сосудистой сети [37-39]. По мнению ряда авторов пародонтит можно рассматривать как хроническое воспалительное заболевание, при котором происходят изменения в сосудах десны, важным звеном патогенеза которых является ангиогенез. Образование новых сосудов потенциально может способствовать развитию воспаления, усилить синтез и накопление цитокинов, молекул адгезии и других факторов воспаления [22].

В ряде публикаций приведены данные о концентрации VEGF только в биологических жидкостях полости рта, в том числе, десневой жидкости [20-22, 30-32, 40-42]. Результаты сравнительных исследований сыворотки крови и жидкостей, формирующихся в полости рта описаны в меньшем числе работа [43, 44].

Результаты сравнительных исследований свидетельствуют о более высоком содержании VEGF в слюне в сравнении с сывороткой крови, и подтверждают результаты приведенные в литературе [30, 31, 43, 44]. Так, *K.J. Blochowiak и соавт.* [43] указывают на более высокое содержание ВЭФР в слюне в сравнении с сывороткой крови, причем эти закономерности выявлены как у здоровых людей, так и у пациентов с различными вариантами синдрома Шегрена, различия были статистически значимыми для всех групп обследованных. Авторы описывают аналогичное соотношение VEGF между слюной и сывороткой крови у пациентов с опухолями слюнных желез, причем наиболее высокие значения установлены для слюны больных злокачественными опухолями слюнных желез [44]. Развитие гингивита, обусловленного нарушением гигиенических мероприятий полости рта протекает со снижением концентрации ВЭФР в слюне [21].

Противоположной динамикой характеризуется динамика VEGF в десневой жидкости. В работе *A.R. Pradeep и соавт.* [41] приводятся данные о более низком уровне VEGF в этой биологической жидкости в сравнении с сывороткой крови. Воспаление тканей пародонта характеризуется увеличением концентрации этого белка в зубодесневой жидкости, что по мнению авторов, отражает увеличение проницаемости тканей пародонта и стимулирует процессы неангиогенеза [20, 22, 40, 41].

При интерпретации данных результатов следует учитывать, что различия могут быть обусловлены несколькими причинами. Во первых, известно, что VEGF в ходе альтернативного сплайсинга первичного белкового транскрипта может формировать множество различных изоформ, состоящих из разного количества аминокислот (121, 145, 165, 189 и 206 аминокислотных остатков) [45]. Производители при создании тест-систем для ИФА могут использовать моноклональные антитела, реагирующие с различными изоформами VEGF. Кроме того авторы анализируемых публикаций исследовали различные жидкости: зубодесневую жидкость, смешанную нестимулированную слюну, стимулированную слюну, применяли разные методики забора материала, что может оказывать влияние на результаты [46].

Вероятно VEGF в биологических жидкостях полости рта имеет различное происхождение. В слюну VEGF продуцируется железами слизистой оболочки полости рта, а не проникает пассивно из крови. Это доказывается более высокой, в сравнении с кровью, концентрацией этого белка в слюне. Кроме того в пользу этого свидетельствует отсутствие корреляции содержания этого белка между слюной и сывороткой крови.

Высокое содержание VEGF указывает на физиологические функции этого фактора роста. Одной из возможных функций является стимуляция пролиферации клеток слизистой оболочкой полости рта, которая как известно является одной из наиболее быстро обновляющихся тканей организма человека, а также процессов васкулогенеза при формировании и моделировании тканей лицевого скелета человека. Его снижение в слюне у больных пародонтитом может указывать на то, что воспалительные заболевания пародонта сопровождаются местным снижением уровня VEGF в слюне.

Выводы:

1. Концентрация VEGF (пг/мл) в смешанной слюне здоровых лиц с санированной полостью рта и интактным пародонтом в 7,01 раз превышает содержание этого

белка в сыворотке крови и составляет $1504,8 \pm 578,7$ пг/мл против $203,8 \pm 100,6$ пг/мл ($p = 0,000000$).

2. Хронический генерализованный пародонтит протекает на фоне статистически значимого снижения VEGF в смешанной нестимулированной слюне (пг/мл); медианы концентрации различались на 19,26% ($p = 0,014847$), без изменения содержания в сыворотке крови ($p = 0,775124$).

3. Статистически значимое превышение уровня VEGF в смешанной слюне значений в сыворотке крови, отсутствие корреляционной связи между содержанием VEGF в этих биологических жидкостях указывает на местную продукцию этого белка железами участвующими в формировании смешанной слюны.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 5, 7, 9 – 16, 19-21, 23, 24, 26-28, 30-32, 34-49 см. REFERENCES)

1. Гажва С.И., Гулуев Р.С. Распространенность и интенсивность воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы). «Обозрение. Медтехника». *Стоматология*. 2012; 1(75): 13-4.
2. Янушевич О.О., Кузьмина Э.М., Кузьмина И.Н., Петрина Е.С., Бенья В.Н., Лопатина А.В. Стоматологическая заболеваемость населения России. Заболевания пародонта и слизистой оболочки полости рта. М.: МГМСУ; 2009.
3. Гилева О.С., Смирнова Е.Н., Позднякова А.А., Либик Т.В. Особенности диагностики и лечения ксеростомического синдрома при заболеваниях пародонта и слизистой оболочки полости рта у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Русский медицинский журнал*. 2016; 24 (20): 1340-5.
4. Орехова Л.Ю., Атрушкевич В.Г., Михальченко Д.В., Горбачева И.А., Лапина Н.В. Стоматологическое здоровье и полиморбидность: анализ современных подходов к лечению стоматологических заболеваний. *Пародонтология*. 2017; 84; 22(3): 15-7.
6. Кананович Т.Н., Воронина И.Е. Проблема состояния тканей пародонта у лиц пожилого с старческого возраста. *Современная стоматология*. 2018; 90(1): 30.
8. Куцевляк В.Ф., Лахтин Ю.В. Заболевания тканей пародонта у взрослого населения, живущего в условиях ксеростомического синдрома гипермикрозлементоза. *Вестник стоматологии*. 2010; 70(1): 15-8.
17. Вавилова Т.П., Янушевич О.О., Островская О.Г. Слюна. Аналитические возможности и перспективы. М.: БИНОМ; 2014.
18. Базарный В.В., Полушина Л.Г., Семенова Е.А., Светлакова Е.Н., Береснева Н.С., Мандра Ю.В. и др. Значение некоторых интерлейкинов в патогенезе пародонтита. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2017; 14(1): 35-9.
22. Мудров В.П., Нелюбин В.Н., Воробьева Е.С., Лысюк Е.Ю., Мяндив М.С., Фоменков И.С., и др. Применение ростовых факторов в терапии пародонтита. *Медицинская иммунология*. 2018; 20(3): 439-44.
25. Завьялова О.В., Спиваковский Ю.М., Захарова Н.Б., Черненко Ю.В., Злобина О.В. Ангиогенез и васкулоэндотелиальный фактор роста, роль в патологии ЖКТ. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2014; 110(10): 77-82.
29. Бачурина А.С., Бойко Н.В., Оксенюк О.С. Динамика цитокинов в слюне у детей с аденоидами и аденоидитами. *Российская ринология*. 2017; 25(3): 42-5.
33. Соснин Д.Ю., Гилева О.С., Мозговая Л.А., Сивак Е.Ю., Белева Н.С., Кривцов А.В. и др. NT – proBNP в слюне и сыворотке крови в норме и при пародонтите. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63(3): 164-8.

REFERENCES

1. Gajzva S.I., Guluev R.S. The prevalence and intensity of inflammatory periodontal diseases. «Obzrenie Medtehnika». *Stomatologiya*. 2012; 1(75): 13-4. (in Russian)
2. Yanushevich O.O., Kuz'mina E.M., Kuz'mina I.N., Petrina E.S., Benya V.N., Lopatina A.V. Dental morbidity of the population of

- Russia. Periodontal and oral mucosa diseases. Moscow: MGMSU; 2009. (in Russian)
3. Gileva O.S., Smirnova E.N., Pozdnjakova A.A., Libik T.V. Features of diagnosis and treatment of xerostomy syndrome in periodontal diseases and oral mucosa in patients with type 2 diabetes. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 24 (20): 1340-5. (in Russian)
 4. Orekhova L.Yu., Atrushkevich V.G., Mihal'chenko D.V., Gorbacheva I.A., Lapina N.V. Dental health and polymorbidity: an analysis of modern approaches to the treatment of dental diseases. *Parodontologiya*. 2017; 84; 22(3): 15-7. (in Russian)
 5. Ferreira M.C., Dias-Pereira A.C., Branco-de-Almeida L.S., Martins C.C., Paiva S.M. Impact of periodontal disease on quality of life: a systematic review. *J. Periodontol Res*. 2017; 52(4): 651-5.
 6. Kananovich T.N., Voronina I.E. The problem of the condition of periodontal tissues in the elderly from old age. *Sovremennaya stomatologiya*. 2018; 90(1): 30. (in Russian)
 7. Lopez R., Hujoel P., Belibasakis G.N. On putative periodontal pathogens: an epidemiological perspective. *Virulence*. 2015; 6(3): 249-57.
 8. Kutsevlyak V.F., Lakhtin Yu.V. Diseases of periodontal tissues in the adult population living under conditions of unstable anthropogenic hypermicroelementosis. *Vestnik stomatologii*. 2010; 70(1): 15-8. (in Russian)
 9. Kinane D.F., Stathopoulou P.G., Papapanou P.N. Periodontal diseases. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2017; 3: 17038.
 10. Persson G.R. Dental geriatrics and periodontitis. *Periodontol*. 2000;2017; 74(1): 102-15.
 11. López R, Smith P.C., Göstemeyer G., Schwendicke F. Ageing, dental caries and periodontal diseases. *J. Clin. Periodontol*. 2017; 44 (18): 145-2.
 12. Lorenzo-Pouso A.I., Pérez-Sayáns M., Bravo S.B., López-Jornet P., García-Vence M., Alonso-Sampedro M. et al. Protein-Based Salivary Profiles as Novel Biomarkers for Oral Diseases. *Dis. Markers*. 2018; 6141845.
 13. Ghallab N.A. Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: Review of the current evidence. *Arch. Oral Biol*. 2018; 87: 115-24.
 14. Taylor J.J. Protein biomarkers of periodontitis in saliva. *ISRN Inflamm*. 2014; 593151.
 15. Schulz B.L., Cooper-White J., Punyadeera C.K. Saliva proteome research: current status and future outlook. *Crit. Rev. Biotechnol*. 2013; 33(3): 246-59.
 16. Milanowski M., Pomastowski P., Ligor T., Buszewski B. Saliva - Volatile Biomarkers and Profiles. *Crit. Rev. Anal. Chem*. 2017; 47(3): 251-66.
 17. Vavilova T.P., Yanushevich O.O., Ostrovskaya O.G. Saliva. Analytical capabilities and perspectives xSlyuna. Analiticheskie vozmozhnosti I perspektivy]. Moscow: BINOM; 2014. (in Russian)
 18. Bazarnyy V.V., Polushina L.G., Semenova E.A., Svetlakova E.N., Beresneva N.S., Mandra Yu.V. et al. The value of some interleukins in the pathogenesis of periodontitis. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2017; 14(1): 35-9. (in Russian)
 19. Gupta M., Chaturvedi R., Jain A. Role of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) as an immune-diagnostic biomarker in the pathogenesis of chronic periodontal disease. *Cytokine*. 2013; 61(3): 892-7.
 20. Afacan B., Öztürk V.Ö., Paşalı C., Bozkurt E., Köse T., Emingil G. Gingival crevicular fluid and salivary HIF-1 α , VEGF, and TNF- α levels in periodontal health and disease. *J. Periodontol*. 2018; 12: 1-10.
 21. Belström D., Damgaard C., Könönen E., Gürsoy M., Holmstrup P., Gürsoy U.K. Salivary cytokine levels in early gingival inflammation. *J. Oral Microbiol*. 2017; 9(1): 1364101.
 22. Mudrov V.P., Neljubin V.N., Vorob'eva E.S., Lysjuk E.Ju., Mjandiev M.S., Fomenkov I.S. et al. The use of growth factors in the treatment of periodontitis. *meditsinskaya immunologiya*. 2018; 20(3): 439-44. (in Russian)
 23. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat. Med*. 2003; 9(6): 669-76.
 24. Hu K., Olßen B.R. The roles of vascular endothelial growth factor in bone repair and regeneration. *Bone*. 2016; 91: 30-8.
 25. Zav'jalova O.V., Spivakovskij Ju.M., Zaharova N.B., Chernenkov Ju.V., Zlobina O.V. Angiogenesis and vascular endothelial growth factor, the role in the pathology of the gastrointestinal tract. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastrojenterologiya*, 2014; 110(10): 77-82. (in Russian)
 26. Lee H.Y., Min K.H., Lee S.M., Lee J.E., Rhee C.K. Clinical significance of serum vascular endothelial growth factor in young male asthma patients. *Korean J. Intern. Med*. 2016; 32(2): 295-301.
 27. Ramakrishnan S., Anand V., Roy S. Vascular endothelial growth factor signaling in hypoxia and inflammation. *J. Neuroimmune Pharmacol*. 2014; 9(2): 142-60.
 28. Chen Y., Mathy N.W., Lu H. The role of VEGF in the diagnosis and treatment of malignant pleural effusion in patients with non small cell lung cancer (Review). *Mol. Med. Rep*. 2018; 17(6): 8019-30.
 29. Bachurina A.S., Bojko N.V., Oksenjuk O.S. Dynamics of cytokines in saliva in children with adenoids and adenoiditis. *Rossiyskaya rinologiya*. 2017; 25(3): 42-5. (in Russian)
 30. Upile T., Jerjes W., Kafas P., Harini S., Singh S.U., Guyer M. et al. Salivary VEGF: a non-invasive angiogenic and lymphangiogenic proxy in head and neck cancer prognostication. *Int. Arch. Med*. 2009; 2(1): 12.
 31. Polz-Dacewicz M., Strycharz-Dudziak M., Dworzański Ja., Stec A., Kocot Jo. Salivary and serum IL-10, TNF- α , TGF- β , VEGF levels in oropharyngeal squamous cell carcinoma and correlation with HPV and EBV infections. *Infectious Agents and Cancer*. 2016; 11(1): 45.
 32. Andisheh-Tadbir A., Hamzavi M., Rezvani G., Ashraf M.J., Fattahi M.J., Khademi B. et al. Tissue expression, serum and salivary levels of vascular endothelial growth factor in patients with HNSCC. *Braz. J. Otorhinolaryngol*. 2014; 80(6): 503-7.
 33. Sosnin D. Yu., Gileva O.S., Mozgovaja L.A., Sivak E.Ju., Beleva N.S., Krivcov A.V. et al. NT - proBNP in saliva and serum in normal conditions and periodontitis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2018; 63(3): 164-8. (in Russian)
 34. Sakai A., Ohshima M., Sugano N., Otsuka K., Ito K. Profiling the cytokines in gingival crevicular fluid using a cytokine antibody array. *J. Periodontol*. 2006; 77(5): 856-64.
 35. Ribeiro C.C.C., Pachêco C.J.B., Costa E.L., Ladeira L.L.C., Costa J.F., da Silva R.A et al. Proinflammatory cytokines in early childhood caries: Salivary analysis in the mother/children pair. *Cytokine*. 2018; 107: 113-7.
 36. Citrin D.E., Hitchcock Y.J., Chung E.J., Frandsen J., Urick M.E., Shield W. et al. Determination of cytokine protein levels in oral secretions in patients undergoing radiotherapy for head and neck malignancies. *Radiat Oncol*. 2012; 7: 64.
 37. Bao P., Kodra A., Tomic-Canic M., Golinko M.S., Ehrlich H.P., Brem H. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *J. Surg. Res*. 2009; 153(2): 347-58.
 38. Yehya A.H.S., Asif M., Petersen S.H., Subramaniam A.V., Kono K., Majid A. et al. Angiogenesis: Managing the Culprits behind Tumorigenesis and Metastasis. *Medicina (Kaunas)*. 2018; 54(1): 8.
 39. Siveen K.S., Prabhu K., Krishnankutty R., Kuttikrishnan S., Tsakou M., Alali F.Q et al. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Signaling in Tumour Vascularization: Potential and Challenges. *Curr. Vasc. Pharmacol*. 2017; 15(4): 339-51.
 40. Prapulla D.V., Sujatha P.B., Pradeep A.R. Gingival crevicular fluid VEGF levels in periodontal health and disease. *J. Periodontol*. 2007 Sep; 78(9): 1783-7.
 41. Pradeep A.R., Prapulla D.V., Sharma A., Sujatha P.B. Gingival crevicular fluid and serum vascular endothelial growth factor: their relationship in periodontal health, disease and after treatment. *Cytokine*. 2011; 54(2): 200-4.
 42. Keswani S.G., Balaji S., Le L.D., Leung A., Parvadia J.K., Frischer J. et al. Role of salivary vascular endothelial growth factor (VEGF) in palatal mucosal wound healing. *Wound Repair Regen*. 2013; 21(4): 554-62.
 43. Błochowiak K.J., Trzybulska D., Olewicz-Gawlik A., Sikora J.J., Nowak-Gabryel M., Kocięcki J. et al. Levels of EGF and VEGF in patients with primary and secondary Sjögren's syndrome. *Adv. Clin. Exp. Med*. 2018; 27(4): 455-61.
 44. Błochowiak K., Sokalski J., Golusińska E., Trzybulska D., Witmanowski H., Bodnar M. et al. Salivary levels and immunohistochemical expression of selected angiogenic factors in benign and malignant parotid gland tumours. *Clin. Oral Investig*. 2019; 23:995-1006.
 45. Peach C.J., Mignone V.W., Arruda M.A., Alcobia D.C., Hill S.J., Kilpatrick L.E. et al. Molecular Pharmacology of VEGF-A Isoforms: Binding and Signalling at VEGFR2. *Int. J. Mol. Sci*. 2018; 19(4): pii: E1264.
 46. Nazar Majeed Z., Philip K., Alabsi A.M., Pushparajan S., Swaminathan D. Identification of Gingival Crevicular Fluid Sampling, Analytical Methods, and Oral Biomarkers for the Diagnosis and Monitoring of Periodontal Diseases: A Systematic Review. *Dis Markers*. 2016; 2016:1804727.

Поступила 26.04.19

Принята к печати 07.05.19