

ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Сандлер И.В.¹, Бова Е.В.², Нажева З.Р.², Карданова Д.А.³, Поляков В.М.², Диденко Е.Ю.², Гойдин К.А.²

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕСНЕВОЙ ЖИДКОСТИ ДЛЯ ОЦЕНКИ МЕСТНЫХ И СИСТЕМНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ОРГАНИЗМЕ

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», 344022, г. Ростов-на-Дону, Россия;

³ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», 350063, г. Краснодар, Россия

Цель работы - оценка сопряжения между характером и направленностью изменений концентрации воспалительных медиаторов в десневой жидкости и сыворотке крови при местных и системных воспалительных изменениях в организме. В исследование вошли 154 пациента. В 1-й группе у 89 пациентов диагностировали хронический генерализованный пародонтит в фазе обострения. 33 пациента 2-й группы перенесли COVID-19 средней тяжести за 2-3 недели до начала исследования, воспалительные изменения пародонта отсутствовали. Контрольная группа включала 32 здоровых добровольца. Иммуноферментным методом в десневой жидкости определяли содержание интерлейкина (ИЛ-6), трансформирующего фактора роста-β1 (ТФР-β1), интерлейкина-17 (ИЛ-17), в сыворотке крови определяли концентрацию С-реактивного белка (СРБ), ИЛ-6, ИЛ-17. У больных 1-й группы отмечалось возрастание уровня ИЛ-6 в 29 раз ($p < 0,001$), ИЛ-17 в 3,2 раза ($p < 0,001$), ТФР-β1 в 6,3 раза ($p < 0,001$). Во 2-й группе пациентов концентрация изучаемых цитокинов была выше по сравнению с контрольной группой: ИЛ-6 в 15,5 раз ($p < 0,001$), ТФР-β1 в 5,5 раза ($p < 0,001$) при отсутствии изменений концентрации ИЛ-17 ($p = 0,083$). У больных 1-й группы в сыворотке крови по сравнению с группой контроля концентрация ИЛ-6 и СРБ повышалась, соответственно, в 2,3 ($p < 0,001$) и 2,09 ($p < 0,001$) раза, во 2-й группе концентрация ИЛ-6 выше в 3,6 раза ($p = 0,003$), уровень СРБ повышался на 66% ($p = 0,033$). Исследование ИЛ-6, ИЛ-17, ТФР-β1 в десневой жидкости является информативным для контроля тяжести воспалительно-деструктивных процессов в пародонте и не требует одновременного определения маркеров в сыворотке крови. При системных воспалительных реакциях в организме после острой респираторной инфекции определение уровня ИЛ-6 в десневой жидкости информативно для неинвазивного контроля реабилитации пациентов в динамике.

Ключевые слова: десневая жидкость; биологические маркеры; хронический генерализованный пародонтит; новая коронавирусная инфекция; цитокины

Для цитирования: Сандлер И.В., Бова Е.В., Нажева З.Р., Карданова Д.А., Поляков В.М., Диденко Е.Ю., Гойдин К.А. Диагностическая информативность исследования десневой жидкости для оценки местных и системных воспалительных изменений в организме. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (2): 66-71.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-2-66-71>

Для корреспонденции: Сандлер Ирина Владимировна, аспирант кафедры хирургической стоматологии и имплантологии; e-mail: alald@inbox.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила	12.11.2023
Принята к печати	30.12.2023
Опубликовано	15.02.2024

Sandler I.V.¹, Bova E.V.², Nazheva Z.R.², Kardanova D.A.³, Didenko E.Yu.², Polyakov V.M.², Goidin K.A.²

DIAGNOSTIC INFORMATIVENESS OF STUDYING GINGIVAL FLUID FOR ASSESSING LOCAL AND SYSTEMIC INFLAMMATORY CHANGES IN THE BODY

¹Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, 129110, Moscow, Russia;

²Rostov State Medical University, 344022, Rostov-on-Don, Russia;

³Kuban State Medical University, 350063, Krasnodar, Russia

The purpose of the work was to evaluate the relationship between the nature and direction of changes in the concentration of inflammatory mediators in gingival fluid and blood serum during local and systemic inflammatory changes in the body. The study was conducted on 154 patients. In group 1, 89 patients were diagnosed with chronic generalized periodontitis in the acute phase. 33 patients of group 2 suffered from moderate COVID-19 2-3 weeks before the start of the study; there were no inflammatory changes

in the periodontium. The control group included 32 healthy volunteers. Using the immunoenzyme method, the content of interleukin (IL-6), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), interleukin-17 (IL-17) was determined in the gingival fluid, and the concentration of C-reactive protein (CRP) in the blood serum was determined, also IL-6 and IL-17. In patients of group 1, there was an increase in the level of IL-6 by 29 times ($p < 0,001$), IL-17 by 3,2 times ($p < 0,001$), TGF- β 1 by 6,3 times ($p < 0,001$). In group 2, the concentration of the studied cytokines was also higher compared to the control group: IL-6 by 15,5 times ($p < 0,001$), TGF- β 1 by 5,5 times ($p < 0,001$) with no changes in the concentration of IL-17 ($p = 0,083$). In patients of group 1, the concentration of IL-6 and CRP in the blood serum compared to the control increased, respectively, by 2,3 ($p < 0,001$) and 2,09 ($p < 0,001$) times, and in group 2 the concentration of IL-6 was 3,6 times higher ($p = 0,003$), and the CRP level increased by 66% ($p = 0,033$). Thus, the study of IL-6, IL-17 and TGF- β 1 in the gingival fluid is informative for monitoring the severity of inflammatory and destructive processes in the periodontium and does not require simultaneous determination of markers in the blood serum. In case of systemic inflammatory reactions in the body after an acute respiratory infection, determining the level of IL-6 in the gingival fluid is informative for non-invasive monitoring of patient rehabilitation over time.

Key words: gingival fluid; biological markers; chronic generalized periodontitis; new coronavirus infection; cytokines

For citation: Sandler I.V., Bova E.V., Nazheva Z.R., Kardanova D.A., Didenko E.Yu., Polyakov V.M., Gojдин K.A. Diagnostic informativeness of studying gingival fluid for assessing local and systemic inflammatory changes in the body. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69 (2): 66-71 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-2-66-71>

For correspondence: Sandler I.V., postgraduate student of the Department of Surgical Dentistry and Implantology; e-mail: alald@inbox.ru

Information about authors:

Sandler I.V., <https://orcid.org/0000-0002-2326-7774>;

Bova E.V., <https://orcid.org/0009-0008-3611-6749>;

Nazheva Z.R., <https://orcid.org/0009-0000-7674-7790>;

Kardanova D.A., <https://orcid.org/0009-0002-1741-582X>;

Polyakov V.M., <https://orcid.org/0000-0002-7477-3810>;

Didenko E.Yu., <https://orcid.org/0009-0007-2075-4597>;

Gojдин K.A., <https://orcid.org/0009-0006-3699-6841>.

Acknowledgments. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare absence of conflicts of interests.

Received 12.11.2023

Accepted 30.12.2023

Published 00.02.2024

Введение. Десневая жидкость образуется из жидкой части крови путём транссудации и скапливается в десневом желобке [1,2]. Из плазмы крови в десневую жидкость попадают альбумины и глобулины, электролиты, ферменты [3]. Транссудат после скопления в десневом желобке быстро контаминируется микрофлорой слизистой оболочки десны и ротовой жидкости [4,5]. Из клеточного состава в транссудате десневой борозды обнаруживают слущенные эпителиальные клетки, лейкоциты, которые затем переходят в ротовую жидкость [6-8]. При воспалительных изменениях пародонта процесс транссудации сменяется экссудацией, накапливаются микроорганизмы, продукты распада тканей, активируются гидролитические ферменты лейкоцитов [9-11]. Десневая жидкость, с одной стороны, отражает изменения крови как системной биологической жидкости, с другой - позволяет отразить активность локальных патологических изменений в тканях пародонта.

Десневую жидкость можно рассматривать как ценный биологический субстрат в клинической лабораторной диагностике, исследование которой позволяет отразить состояние как системных, так и локальных воспалительных реакций в организме. Поскольку десневая жидкость является доступной средой, получаемой с помощью неинвазивных простых манипуляций, то преимущественно её исследования очевидны. Между тем, по-прежнему, определение концентрации воспалительных маркеров чаще проводится в сыворотке крови. Данно-

му обстоятельству способствует наличие известных референсных диапазонов концентрации многих биомаркеров в крови. Поиск удобной биологической среды для оценки местных и системных воспалительных изменений в организме обуславливает научный интерес к анализу информативности определения концентрации биомаркеров в десневой жидкости.

Цель работы - оценка сопряжения между характером и направленностью изменений концентрации воспалительных медиаторов в десневой жидкости и сыворотке крови при местных и системных воспалительных изменениях в организме.

Материал и методы. Исследование проведено на 154 пациентах. В зависимости от генерализации воспалительных изменений в организме сформированы две группы больных. В 1-ю группу вошли пациенты с локализацией воспалительных процессов в ротовой полости, во 2-ю группу - больные с системным проявлением воспалительного процесса после острого респираторного вирусного заболевания.

В 1-й группе у 89 пациентов диагностировали хронический генерализованный пародонтит (ХГП), среднетяжёлый и тяжёлый по течению в фазе обострения при отсутствии признаков общего острого инфекционного заболевания. Во 2-й группе 33 пациента перенесли COVID-19 средней тяжести за 2-3 недели до начала исследования, воспалительные изменения пародонта отсутствовали. У пациентов 1-й группы наблюдалось обострение локальных воспалительных процессов в

ротовой полости, у пациентов 2-й группы имели место воспалительные изменения, связанные с системным вирусным заболеванием организма. Контрольная группа включала 32 здоровых добровольца.

Критерии включения: в 1-ю группу вошли пациенты с ХГП средней и тяжёлой степени тяжести в фазе обострения с глубиной пародонтальных карманов более 3,5 мм (шифр K05.31 по МКБ-10), во 2-ю группу - с перенесённым COVID-19 средней тяжести с госпитализацией в стационар, подтверждённый методом ПЦР мазков из носоглотки, длительность постковидного периода 2-3 недели, наличие выписного эпикриза после стационарного лечения COVID-19. От пациентов этих групп получено добровольное информированное согласие для участия в исследовании.

Критерии невключения: системные заболевания соединительной ткани, злокачественные заболевания, декомпенсация соматических заболеваний.

Критерии исключения: пациенты, которые прервали схему обследования по собственным причинам с отказом от наблюдения.

Добровольное участие пациентов в работе подтверждалось их письменным согласием. Научное исследование одобрено Локальным этическим комитетом ГБУЗ МО МНИКИ им. М. Ф. Владимирского и ФГБОУ ВО «Ростовского ГМУ» Минздрава России.

При стоматологическом осмотре для характеристики пародонтологического статуса определяли индекс гиги-

ены Silness-Loe, папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА), индекс кровоточивости Muhlemann-Cowell, глубину пародонтальных карманов.

У пациентов после включения в исследование для местной оценки воспалительного статуса в экссудате пародонтальных карманов или десневой жидкости (при отсутствии ХГП) определяли содержание интерлейкина-6 (ИЛ-6), трансформирующего фактора роста-β1 (ТФР-β1), интерлейкина-17 (ИЛ-17), в сыворотке крови определяли концентрацию С-реактивного белка (СРБ), ИЛ-6, ИЛ-17.

Концентрацию цитокинов ИЛ-6, ИЛ-17, ТФР-β1 в биологических жидкостях определяли с помощью иммуноферментного анализа с применением набора реактивов «ИЛ-6-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск), тест-системы для ИЛ-17 Human ELISA MAX™ Deluxe Set (фирма BioLegend, США) и Human TGF beta 1 Recombinant Protein, (eBioscience, США). Использовали иммуноферментный анализатор Lisa («Эрба Лахема с.р.о.», Чехия).

Для определения СРБ в крови использовали иммунотурбидиметрический высокочувствительный метод с нижним пределом обнаружения 0,1 мг/л.

Статистический анализ результатов выполнен с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение. Общая характеристика пациентов и параметры пародонтологического статуса обследуемых представлены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика и параметры пародонтологического статуса пациентов

Показатель	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа	p
Возраст, годы Me [25-75]	57,2 [52,2-63,4]	56,2 [51,4-63,8]	55,1 [51,2-60,4]	>0,05
Мужчины, абс. (%)	53 (59,5)	19 (57,5)	18 (56,2)	>0,05
Женщины, абс. (%)	36 (40,5)	14 (42,5)	14 (43,8)	>0,05
Степень тяжести ХГП, абс.(%): средняя тяжёлая	71 (79,8) 18 (20,2)	-	-	-
Коморбидность, абс.(%): 1-2 заболевания более 2-х заболеваний	21 (23,6) 14 (15,7)	6 (18,1) 5 (15,1)	-	>0,05
Курение, абс.(%)	67 (75,2)	20 (60,6)	2 (6,2%)	>0,05
Диабет, абс.(%)	20 (22,5)	6 (18,1)	-	>0,05
Ожирение, абс.(%)	18 (20,2)	7 (21,2)	-	>0,05
Индекс гигиены, баллы Me [25-75]	2,6 [2,3-2,8]	1,2 [0,9-1,6]	0,7 [0-1]	<0,001
Индекс кровоточивости, баллы Me [25-75]	2,4 [2,0-2,7]	0,9 [0,6-1,4]	0,3 [0-1]	<0,001
РМА, % Me [25-75]	64,7 [57-79]	24,3 [13-29]	13,6 [0-23]	<0,001
Глубина пародонтальных карманов, мм Me [25-75]	5,4 [4,5-6,8]	0,9 [0,5-1,1]	0,8 [0-1]	<0,001

По возрасту, полу, наличию сопутствующих заболеваний, вредным привычкам различий в клинических группах не установлено, что позволяло отдельно не рассматривать известный факт влияния данных признаков на концентрацию воспалительных медиаторов в биологических жидкостях в каждой группе. Низкие величины изучаемых стоматологических индексов во 2-й группе и в контроле свидетельствовали об отсутствии воспалительных изменений пародонта и хорошем ги-

гиеническом состоянии полости рта у этих пациентов. Наличие в 1-й группе у больных ХГП средней и тяжёлой степени тяжести в фазе обострения сопровождалось закономерным ухудшением гигиенического статуса, повышением индекса кровоточивости, наличием воспаления дёсен и формированием глубоких пародонтальных карманов.

Концентрация изучаемых медиаторов в десневой жидкости представлена в табл. 2.

Содержание цитокинов в десневой жидкости пациентов (Ме [25-75])

Показатель	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа
ИЛ-6, пг/мл	5,8 [4,4-6,9]	3,1 [2,5-5,6]	0,2 [0,1-0,5]
ИЛ-17, пг/мл	29,3 [20,5-37,9]	13,3 [8,4-15,9]	9,2 [6,9-12,3]
ТФР-β	2644 [2219-2981]	2317 [1182-3982]	421 [276-627]

Примечание. Ме – медиана, [25-75] - межквартильный диапазон.

В контрольной группе у пациентов в десневой жидкости содержание цитокинов, регулирующих воспаление, служило отправной точкой для сравнения показателей пациентов клинических групп. У больных 1-й группы воспалительно-деструктивные изменения тканей пародонта сопровождались возрастанием уровня ИЛ-6 в 29 раз ($p < 0,001$), ИЛ-17 в 3,2 раза, ТФР-β1 в 6,3 раза ($p < 0,001$). Во 2-й группе концентрация изучаемых цитокинов была выше по сравнению с контрольной группой: повышение концентрации ИЛ-6 отмечалось в 15,5 раз ($p < 0,001$), ТФР-β1 в 5,5 раза ($p < 0,001$) (см. табл. 2). Статисти-

чески значимое отличие концентрации ИЛ-17 во 2-й группе и контрольной группе не выявлено ($p = 0,083$). Выраженность изменения уровней воспалительных медиаторов в десневой жидкости у пациентов с ХГП выше по сравнению с больными, перенесшими острое вирусное заболевание.

При повышении тяжести воспалительно-деструктивных процессов в пародонте концентрация ИЛ-6, ИЛ-17 в десневой жидкости у пациентов 1-й группы повышалась. Значимых изменений концентрации ИЛ-17 в экссудате пародонтальных карманов при утяжелении ХГП не происходило (табл. 3).

Цитокиновый состав в экссудате пародонтальных карманов у больных 1-й группы с учётом тяжести ХГП

Показатель	Тяжесть ХГП (Ме [25-75])		p
	средняя	тяжёлая	
ИЛ-6, пг/мл	4,3 [2,1-7,5]	7,1 [4,8-9,3]	0,002
ИЛ-17, пг/мл	26,7 [23,1-28,9]	34,9 [30,2-37,4]	0,138
ТФР-β	3192 [2452-5028]	2039 [1629-2717]	0,004

Множественный прирост концентрации всех трёх изучаемых воспалительных медиаторов в десневой жидкости наблюдался при локальном воспалительном процессе в ротовой полости. При системной острой респираторной инфекции в десневой жидкости преимущественно накапливался цитокин ИЛ-6. При COVID-19 повышение ИЛ-6 в крови ассоциируется с тяжёлым течением вирусного заболевания, неблагоприятными исходами, вплоть до летального [12]. Обращает на себя внимание тот факт, что через 3 недели после перенесенного COVID-19 концентрация ИЛ-6 в десневой жидкости по сравнению с контролем продолжала быть повышенной. С ИЛ-6 связывают целый комплекс иммуновоспалительных реакций, к которым можно отнести стимуляцию синтеза белков острой фазы воспаления, активацию Т-хелперов Th₁₇, что способствует переходу от врождённого иммунного ответа при внедрении возбудителей к адаптивному, синтез антител В-лимфоцитами, регуляцию антиинфекционного иммунитета за счёт угнетения Т-регуляторных клеток [13]. Одним из биологических эффектов ИЛ-6 является стимуляция процессов остеорезорбции за счёт активации остеокластов [14]. Избыточное накопление ИЛ-6 в экссудате пародонтальных карманов может способствовать активации остеодеструктивных процессов, что приводит к усилению остеодеструкции и углублению костного дефекта в пародонте.

ИЛ-17 относится к ведущим провоспалительным медиаторам, усиливает экспрессию воспалительных белков фибробластами, макрофагами, эпителиальными клетками [15]. ИЛ-17 участвует в резорбции костной ткани, влияя на остеокластогенез путём увеличения экспрессии лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) на остеобластах и CD₄⁺ на Т-лимфоцитах [16]. При хроническом пародонтите в очаге воспаления обнаруживаются Th₁₇ клетки [17], что ведёт к значительному увеличению количества ИЛ-17 в ротовой и десневой жидкости [18,19]. При ХГП вне зависимости от стадии заболевания у пациентов 1-й группы уровень ИЛ-17 в экссудате ПК повышен по отношению к контролю, при острой респираторной инфекции наблюдалась только тенденция к его повышению.

ТФР-β1 многими исследователями рассматривается как противовоспалительный медиатор, поскольку угнетает экспрессию Toll-подобных рецепторов, в частности, TLR₄. TLR₄ связывают липополисахариды грамотрицательных бактерий и способствуют их внедрению в ткани. При усилении экспрессии гена TLR₄ происходит активация синтеза и выброса провоспалительных цитокинов [20]. Существует обратная связь между экспрессией ТФР-β1 и RANKL, и интерлейкина-17 [21]. Выявлено, что снижение синтеза ТФР-β1 приводит к гиперэкспрессии RANKL, что запускает остеокластическую резорбцию костной ткани альвеолярной кости при пародонтите [22]. В исследовании установлено, что у

больных как при местном, так и системном воспалении, концентрация ТФР-β1 в десневой жидкости многократно возрастала по отношению к контролю ($p < 0,001$).

Концентрация медиаторов в местных биологических жидкостях, контактирующих с очагом воспаления

в пародонте, может быть продолжением системного изменения содержания маркёров в сыворотке крови. Результаты исследования лабораторных показателей сыворотки крови у пациентов клинических групп представлены в табл. 4.

Таблица 4

Содержание цитокинов в сыворотке крови пациентов (Ме [25-75])

Показатель	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа
ИЛ-6, пг/мл	3,7 [3,0-4,8]	5,8 [4,5-7,9]	1,6 [1,2-2,3]
ИЛ-17, пг/мл	3,5 [2,9-4,1]	3,7 [2,9-4,6]	2,9 [1,8-3,7]
СРБ, мг/л	6,3 [5,4-7,2]	5,3 [4,8-6,6]	3,2 [2,4-4,5]

Примечание. Ме – медиана, [25-75] - межквартильный диапазон.

В контрольной группе содержание цитокинов в сыворотке крови и уровень белка острой фазы воспаления СРБ находились в пределах референсного диапазона, что свидетельствовало о правомочности принятия статуса обследуемых как условно здоровых. У больных 1-й группы в сыворотке крови по сравнению с контролем концентрация ИЛ-6 и СРБ повышалась, соответственно, в 2,3 и 2,09 раза (см. табл. 4). У пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, по сравнению с

контрольной группой в сыворотке крови концентрация ИЛ-6 выше в 3,6 раза ($p=0,003$), ИЛ-17 статистически значимо не отличалась ($p=0,27$), уровень СРБ повышался на 66% ($p=0,033$). Как перенесенный COVID-19, так и ХГП, способствовали повышению уровня ИЛ-6 и СРБ в сыворотке крови.

Результаты анализа корреляционной связи между уровнями цитокинов в десневой жидкости и сыворотке крови представлены в табл. 5.

Таблица 5

Корреляции между уровнями провоспалительных цитокинов в десневой жидкости и сыворотке крови

Показатели	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа
Уровни ИЛ-6 в десневой жидкости и сыворотке крови	R=0,67; $p=0,003$	R=0,82; $p<0,001$	R=0,29; $p=0,653$
Уровни ИЛ-17 в десневой жидкости и сыворотке крови	R=0,55; $p=0,045$	R=0,41; $p=0,086$	R=0,13; $p=0,741$

Примечание. R - коэффициент корреляции, p - доверительная вероятность коэффициента корреляции.

Наиболее выраженная прямая тесная корреляционная связь между изучаемыми параметрами в десневой жидкости и сыворотке крови установлена у пациентов с новой коронавирусной инфекцией для ИЛ-6. Менее выраженная, но статистически значимая прямая корреляция между уровнями ИЛ-6 и ИЛ-17, выявлена у пациентов с ХГП.

При системных заболеваниях, сопровождаемых повышением в сыворотке крови ИЛ-6, определение уровня данного цитокина в десневой жидкости для контроля активности воспалительных изменений в организме является информативным. При воспалительно-деструктивных процессах в пародонте исследование цитокинов ИЛ-6, ИЛ-17, ТФР-β1 в экссудате пародонтальных карманов позволяет контролировать тяжесть обострения и определяет нерациональность одновременного контроля биомаркёров в сыворотке крови. Измерение уровня цитокинов ИЛ-6, ИЛ-17, ТФР-β1 в десневой жидкости у здоровых пациентов важно с позиций формирования референсного диапазона для маркёров. Как при местных, так и при системных воспалительных изменениях в организме, между уровнями провоспалительных цитокинов в десневой жидкости и сыворотке крови существует статистически значимая связь, наиболее выраженная для ИЛ-6.

Заключение. Исследование ИЛ-6, ИЛ-17, ТФР-β1

в десневой жидкости является информативным для контроля активности и тяжести воспалительно-деструктивных процессов в пародонте и не требует одновременного определения маркёров в сыворотке крови. При системных воспалительных реакциях в организме после острой респираторной инфекции, сопровождающейся увеличением концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови, одновременное определение уровня цитокина в десневой жидкости информативно как неинвазивного контроля реабилитации пациентов в динамике.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1-8, 12-18, 20 см.)
 REFERENCES

- Зорина О.А., Амхадова М.А., Абаев З.М., Хамукова А.А., Демидова А.А. Гипоксия-зависимый транскрипционный контроль активности деструктивных изменений пародонта воспалительного и злокачественного генеза. *Стоматология*. 2020; 99(3): 32-6.
- Сафроненко А.В., Косенко В.А., Айрапетов Г.А., Демидов И.А., Нажева М.И., Поляков В.М. Биоинформационный анализ уровня остеомаркеров в десневой жидкости при системном остеопорозе и местных остеодеструктивных процессах дентоальвеолярной области. *Биомедицина*. 2021; 17(S.3): 176-82.
- Амхадова М.А., Петрухина Н.Б., Сандлер И.В., Салтовец М.В., Поляков В.М., Демидова А.А., Пилипенко К.Д. Особенности цитокинового состава и костного метаболизма биологических сред полости рта у пациентов с пародонтитом после коронавирусной

- инфекции. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68(4): 210-4.
19. Москалёв А.В., Рудой А.С., Апчел А.В., Зуева В.О., Казымова О.Э. Особенности биологии трансформирующего ростового фактора β и иммунопатология. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2016; 2(54): 206-16.
21. Зорина О.А., Ганковская Л.В., Балькин Р.А., Иванюшко Т.П. Молекулярные механизмы патогенеза пародонтита. *Стоматология для всех*. 2017; 3: 41-5.
-
- REFERENCES
1. Subbarao K.C., Nattuthurai G.S., Sundararajan S.K., Sujith I., Joseph J., Syedshah Y.P. Gingival crevicular fluid: An overview. *J. Pharm. Bioallied*. 2019; 11: 135-9. DOI: 10.4103/JPBS.JPBS_56_19.
 2. Rohra S., Pol K., Mahajan K., Sampat P., Yeragi E., Babar A. Gingival crevicular fluid - A review. *Ind. J. Appl. Sci*. 2019; 9: 53-5. DOI: 10.36106/IJAR.
 3. Suchetha A., Shahna N., Sapna N., Darshan B.M., Apoorva S.M., Bhat D. Gingival crevicular fluid: a review of literature. *Annals of Dental Speciality*. 2018; 6(2): 211-6.
 4. Rizwan M.S., Priyanka P.J., Kavita P.N., Kiran R.H., Rahul H. Gingival crevicular fluid an update. *2020 IJRAR December*. 2020; 7(4): 724-30.
 5. Khurshid Z., Mali M., Naseem M., Najeeb S., Zafar M.S. Human gingival crevicular fluids (GCF) proteomics: an overview. *J. Periodontol*. 2017; 5: 12-7. DOI: 10.3390/dj5010012.
 6. Fatima T., Khurshid Z., Rehman A., Imran E., Srivastava K.C., Shrivastava D. Gingival crevicular fluid (GCF): a diagnostic tool for the detection of periodontal health and diseases. *Molecules*. 2021 Feb 24; 26(5): 1208. DOI: 10.3390/molecules26051208.
 7. Preianò M., Savino R., Vilella C., Pelaia C., Terracciano R. Gingival crevicular fluid peptidome profiling in healthy and in periodontal diseases. *Int. J. Mol. Sci*. 2020 Jul 24; 21(15): 5270. DOI: 10.3390/ijms21155270.
 8. De Aguiar M.C.S., Perinetti G., Capelli Jr. J. The Gingival Crevicular Fluid as a source of biomarkers to enhance efficiency of orthodontic and functional treatment of growing patients. *BioMed. Research International*. 2017; 2017: 3257235. DOI: 10.1155/2017/3257235.
 9. Zorina O.A., Amkhadova M.A., Abaev Z.M., Khamukova A.A., Demidova A.A. Hypoxia-dependent transcriptional control of activity of destructive inflammatory and malignant periodontium changes. *Stomatologiya*. 2020; 99(3): 32-6. DOI: 10.17116/stomat20209903132. (in Russian)
 10. Safronenko A.V., Kosenko V.A., Ayrapetov G.A., Demidov I.A., Nazheva M.I., Polyakov V.M. Bioinformatic analysis of the level of osteomarkers in the gingival fluid in systemic osteoporosis and local osteo-destructive processes in the dentoalveolar region. *Biomeditsina*. 2021; 17(3E): 176-82. DOI: 10.33647/2713-0428-17-3E-176-182. (in Russian)
 11. Amkhadova M.A., Petrukhina N.B., Sandler I.V., Saltovets M.V., Polyakov V.M., Demidova A.A., Pilipenko K.D. Features of the cytokine composition and bone metabolism of the biological media of the oral cavity in patients with periodontitis after coronavirus infection. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2023; 68 (4): 210-4. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-4-210-214. (in Russian)
 12. Conti P., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C.E., Ross R., Frydas I., Kritas S.K. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2020; 34(2): 327-31. DOI: 10.23812/CONTI-E.
 13. Hunter C.A., Jones S.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat. Immunol*. 2015; 15: 448-57. DOI: 10.1038/ni.3153.
 14. Liu X., Jones G.W., Choy E.H., Jones S.A. The biology behind interleukin-6 targeted interventions. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2016; 28: 152-60. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000255.
 15. Benedetti G., Miossec P. Interleukin-17 contributes to the chronicity of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. *Eur. J. Immunol*. 2014; 44: 339-57. DOI: 10.1002/eji.201344184.
 16. Di Benedetto A., Gigante A., Colucci I., Grano M. Periodontal disease: linking the primary inflammation to bone loss. *Clinical & developmental immunology*. 2013; 503754. DOI: 10.1155/2013/503754.
 17. Cardoso C.R., Garlet G.P., Crippa G.E., Rosa A.L., Júnior W.M., Rossi M.A. Evidence of the presence of T helper type 17 cells in chronic lesions of human periodontal disease. *Oral microbiology and immunology*. 2009; 24(1): 1-6. DOI: 10.1111/j.1399-302X.2008.00463.x.
 18. Awang R.A., Lappin D.F., MacPherson A., Riggio M., Robertson D., Hodge P. et al. Clinical associations between IL-17 family cytokines and periodontitis and potential differential roles for IL-17A and IL-17E in periodontal immunity. *Inflammation research*. 2014; 63(12): 1001-12. DOI: 10.1007/s00011-014-0776-7.
 19. Buduneli N., Buduneli E., Kütükçüler N. Interleukin-17, RANKL and osteoprotegerin levels in gingival crevicular fluid from smoking and non-smoking patients with chronic periodontitis during initial periodontal treatment. *Journal of periodontology*. 2009; 80(8): 1274-80. DOI: 10.1902/jop.2009.090106.
 20. Moskalev A.V., Rudoy A.S., Apchel A.V., Zueva V.O., Kazimova O.E. Features of biology of transforming growth factor β and immunopathology. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2016; 2(54): 206-16. (in Russian)
 21. Arumugam B., Vairamani M., Partridge N.C., Selvamurugan N. Characterization of Runx2 phosphorylation sites required for TGF- β 1-mediated stimulation of matrix metalloproteinase-13 expression in osteoblastic cells. *J. Cell Physiol*. 2018; 233: 1082-94. DOI: 10.1002/jcp.25964.
 22. Zorina O.A., Gankovskaya L.V., Balykin R.A., Ivanyushko T.P. Molecular mechanisms of the pathogenesis of periodontitis. *Stomatologiya dlya vsekh*. 2017; 3: 41-5. (in Russian)