

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ
ГИНГИВИТЕ ИССЛЕДОВАНИЕМ ЦИТОКИНОВ И МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ
СОСУДИСТЫХ СТЕНОК**

З.К. КОЗЫРЕВА*, С.Н. ГОНТАРЕВ**

**Северо-Осетинская Государственная Медицинская академия,
Пушкинская ул., 40, Владикавказ, Республика Северная Осетия, 362007, Россия*
***Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
ул. Победы, 85, Белгород, Белгородская обл., 308015, Россия, e-mail: znamisng@mail.ru*

Аннотация. В статье определены предпосылки изучения содержания в крови молекул адгезии сосудистой стенки и провоспалительных цитокинов, как маркеров воспаления при хронических гингивитах, что предопределило цель исследования. У 49 пациентов обоего пола (по 13 человек в группе) на иммуноферментном анализаторе определяли молекулы адгезии сосудистой стенки *VCAM-1* и *ICAM-1*, а также провоспалительных цитокинов *ИЛ-4*, *ИЛ-6*, *ИЛ-8*, *ФНО-α* – до и после проведенного лечения (коронатерей, фитовитом, как по отдельности, так и при совместном применении). В контрольной группе – 53 пациента. Получены убедительные данные по возможности использования показателей эндотелиальной дисфункции, провоспалительных цитокинов для оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий при хронических гингивитах.

Ключевые слова: хронический гингивит, молекулы адгезии сосудистой стенки, провоспалительные цитокины, фитотерапия.

**EVALUATION OF TREATMENT EFFICIENCY OF CHRONIC GINGIVITIS BY STUDY
OF CYTOKINES AND MOLECULES OF ADHESION OF VASCULAR WALLS**

Z.K. KOZYREVA*, S.N. GONTAREV**

**North Ossetian State Medical Academy, Pushkinskaya Str., 40, Vladikavkaz,
Republic of North Ossetia, 362007, Russia*
***Belgorod State National Research University,
Pobedy Str., 85, Belgorod, Belgorod region, 308015, Russia, e-mail: znamisng@mail.ru*

Abstract. In the article, the prerequisites for studying the blood content of the vascular wall adhesion molecules and pro-inflammatory cytokines as markers of inflammation in chronic gingivitis have been determined, which predetermined the purpose of this study. In 49 patients of both sexes (13 in each group) VCAM-1 and ICAM-1 vascular wall adhesion molecules, as well as pro-inflammatory cytokines IL-4, IL-6, IL-8, TNF-α before and after treatment (by coronatera, fitotovit, both separately and in a joint application) were determined using an enzyme immunoassay. The control group consisted of 53 patients. Convincing data on the possible use of indices of endothelial dysfunction, pro-inflammatory cytokines for the evaluation of the effectiveness of therapeutic measures for chronic gingivitis were obtained.

Key words: chronic gingivitis, vascular wall adhesion molecules, pro-inflammatory cytokines, phytotherapy.

Введение. В последнее время возрос интерес к изучению хронических гингивитов, что связано с многообразием их клинических проявлений и значительной распространенностью, отсутствием стандартных критериев оценки эффективности лечения. Взвешенный подход к лечению хронического катарального гингивита с позиций диагностики и устранения факторов риска может способствовать увеличению диапазона эффективности их профилактики [3, 4]. Патогенетические факторы риска имеют конкретный, направленный на его устранение способ воздействия, что индивидуализирует лечебные и профилактические меры. Имеются сведения о диагностической значимости исследований молекул адгезии сосудистых стенок (*VCAM-1*, *ICAM-1*) и провоспалительных цитокинов (*ИЛ-4*, *ИЛ-6*, *ИЛ-8*, *ФНО-α*), в частности, при хроническом гепатите и реконвалесценции после внебольничной пневмонии, когда гематологические проявления воспаления минимизированы [1, 5, 7].

Увеличивается количество исследований, доказывающих эффективность использования фитопрепаратов, фитостероидов – при коррекции механизмов адаптации, нарушенных при различных заболеваниях, в том числе зубодесневой системы [2, 6].

Цель исследования – оценить значимость исследований молекул адгезии сосудистых стенок (*VCAM-1*, *ICAM-1*) и провоспалительных цитокинов (*ИЛ-4*, *ИЛ-6*, *ИЛ-8*, *ФНО-α*) для диагностики активности хронического гингивита.

Материалы и методы исследования. Пациенты были распределены на 3 группы, по 13 человек в каждой группе. Первая группа лечилась только *коронатерой*, вторая – *фитовитом*, третья группа – *коронатерой* и *фитовитом* в комплексе. Все три группы больных – с диагнозом хронический катаральный гингивит. Клиническую степень тяжести изучаемой патологии устанавливали с помощью общепринятых пародонтальных индексов. В контрольной группе из 53 пациентов лечение хронического гингивита осуществлялось общепринятыми способами терапии в соответствии с клиническими рекомендациями.

Концентрацию цитокинов и молекул адгезии в сыворотке крови определяли на иммуноферментном анализаторе «*Alfa Prime*» фирмы «*Meredith Diagnostics*» (Великобритания, год выпуска 2009 год). Использовались реактивы и контрольные растворы «*Biolabo*», «*Bender Medsystems*», «*Dyasys*». В сыворотке крови пациентов определяли уровни ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α, а также *ICAM-1* и *VCAM-1* методом твердофазного иммуноферментного анализа (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*), который заключался в формировании комплекса, в котором самый внешний слой составлял индикаторный фермент, а определяемое вещество – один из внутренних его слоев. Исследование осуществлялось в лунках, стенки которых изготовлены из полистирена. Алгоритм исследования: внесение первичных антител, затем исследуемой пробы, далее – вторичных антител. Четвертый слой представлен фиксированным на антителах ферментом пероксидазой. После добавления каждого реагента – оставшиеся непрореагировавшие белки удалялись отмыванием буферных растворов. Ферментативная реакция проводилась на конечном этапе, для чего добавлялся о-фенилендиамин и перекись водорода. При этом интенсивность окраски была прямо пропорциональна концентрации цитокинов.

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета *Statistica for Windows EP*, статистического пакета *SPSS for Windows*. Для установления взаимосвязи между параметрами, представленными в виде альтернативных переменных, использовали двухсторонний *t*-критерий, тест Фишера. Для определения различных показателей в группах использовали *t*-критерий Стьюдента. Достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В процессе лечения больных *коронатерой* и *фитовитом* получен положительный клинический эффект. При катаральном гингивите отмечено уменьшение гиперемии, кровоточивости, отека и отторжение эпителия слизистой дёсен. Пациенты отмечали улучшение самочувствия и настроения, уменьшение или полное исчезновение болей в зубодесневой системе, были довольны проводимым лечением. Динамика функционального класса оказалась положительной ($p < 0,01$).

Оценка полученных данных позволяет констатировать существенное значение сосудистого звена в патогенезе хронического катарального гингивита. При тяжелой форме течения процесса до лечения выявлялись гемодинамические нарушения реактивного характера, проявляющиеся в виде тромбозов, васкулитов и продуктивных панваскулитов в сочетании со склеротическими изменениями прекапиллярного, капиллярного и посткапиллярного составляющих модуля системы микроциркуляции десны. На фоне гиперемии сосудов микроциркуляторного русла, отека, очагового разрыхления эпителия слизистой, лимфоидно-макрофагальной пассивности и вяло образующихся грануляций язвенных дефектов (показатели угнетения иммунитета), определялись клеточные скопления с примесью гистиоцитов, фибробластов и апоптозных телец, напоминающих увядающие гранулемы, которые местами прорастали примитивными кровеносными и лимфатическими микрососудами. В участках клеточных скоплений определялась грубая сеть дистрофически измененных ретикулярных и эластических волокон.

В большинстве случаев изучаемого материала, отмечались выраженные дистрофические изменения нервных волокон в виде штопорообразной извилистости, булавовидных утолщений, фрагментации и распада осевых цилиндров, натеков миелина и обрывов миелиновой субстанции. Эти изменения нервных проводников десны наиболее четко выявлялись при тяжелой форме течения процесса.

Оценка результатов гистологических исследований биоптатов дёсен после применения фитоадаптогенов, показал значительное уменьшение признаков циркуляторных изменений в пародонте, подчеркивающие активацию признаков неспецифической резистентности с адекватным улучшением общего состояния пациентов. Положительный клинический эффект *коронатеры* в комплексе с *фитовитом* при хроническом катаральном гингивите связан с частичным (чаще) или полным (реже) восстановлением циркуляторных нарушений в мягких тканях полости рта.

Клинический и гистологический анализ результатов исследования хронического катарального гингивита показал, что сосуды микроциркуляторного модуля десны реагируют комплексом изменений, характерных для каждой стадии заболевания и степени выраженности процесса. Поэтому полученные данные положительного влияния *коронатеры* и *фитовита* могут служить обоснованием целесообразности их применения для лечения хронического катарального гингивита.

Таблица 1

Содержание цитокинов и молекул адгезии в сыворотке крови у пациенток, леченных коронатерой, ($M \pm m$)

Показатель	Группы обследованных пациентов – I группа		
	Практически здоровые лица, контроль $n=53$	Пациенты до лечения $n=13$	Пациенты после лечения $n=13$
ФНО- α , пг/мл	51,24 \pm 4,37	80,1 \pm 1,35*	69,52 \pm 4,11 [#]
ИЛ-4, пг/мл	224,46 \pm 9,34	260,6 \pm 14,49*	243,8 \pm 9,74 [#]
ИЛ-6, пг/мл	106,27 \pm 8,45	242,53 \pm 16,37*	186,51 \pm 7,86 [#]
ИЛ-8, пг/мл	279,2 \pm 11,46	330,46 \pm 9,35*	275,64 \pm 10,13 [#]
ICAM, нг/мл	5,11 \pm 0,21	12,34 \pm 0,42*	8,38 \pm 0,29 [#]
VCAM, нг/мл	5,35 \pm 0,18	11,87 \pm 0,23*	6,93 \pm 0,16 [#]

Примечание: * – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе практически здоровых лиц ($p < 0,001$); [#] – показатели имеют достоверные различия со значениями до лечения ($p < 0,001$); \neq – показатели имеют достоверное значение ($p < 0,05$)

Таблица 2

Содержание цитокинов и молекул адгезии в сыворотке крови у пациентов, леченных фитовитом, ($M \pm m$)

Показатель	Группы обследованных пациентов – II группа		
	Практически здоровые лица, контроль $n=53$	Пациенты до лечения $n=13$	Пациенты после лечения $n=13$
ФНО- α , пг/мл	51,24 \pm 4,37	79,2 \pm 1,18*	51,43 \pm 3,82 [#]
ИЛ-4, пг/мл	224,46 \pm 9,34	258,7 \pm 16,12*	219,81 \pm 10,21 [#]
ИЛ-6, пг/мл	106,27 \pm 8,45	238,86 \pm 17,3*	105,14 \pm 7,96 [#]
ИЛ-8, пг/мл	279,2 \pm 11,46	325,91 \pm 8,49*	268,47 \pm 9,43 [#]
ICAM, нг/мл	5,11 \pm 0,21	12,34 \pm 0,42*	8,38 \pm 0,29 [#]
VCAM, нг/мл	5,35 \pm 0,18	11,87 \pm 0,23*	6,93 \pm 0,16 [#]

Примечание: * – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе практически здоровых лиц ($p < 0,001$); [#] – показатели имеют достоверные различия со значениями до лечения ($p < 0,001$)

Таблица 3

Содержание цитокинов и молекул адгезии в сыворотке крови, леченых фитовитом и коронатерой совместно, ($M \pm m$)

Показатель	Группы обследованных пациентов – III группа		
	Практически здоровые лица, контроль $n=53$	Пациенты до лечения $n=13$	Пациенты после лечения $n=13$
ФНО- α , пг/мл	50,21 \pm 4,37	76,5 \pm 1,14*	51,12 \pm 1,73 [#]
ИЛ-4, пг/мл	224,46 \pm 9,34	256,83 \pm 14,21*	223,65 \pm 9,32 [#]
ИЛ-6, пг/мл	106,27 \pm 8,45	241,65 \pm 18,11*	105,07 \pm 3,71 [#]
ИЛ-8, пг/мл	279,2 \pm 11,46	341,84 \pm 7,56*	269,83 \pm 10,3 [#]
ICAM, нг/мл	5,11 \pm 0,21	12,34 \pm 0,42*	4,12 \pm 0,22 [#]
VCAM, нг/мл	5,35 \pm 0,18	11,87 \pm 0,23*	5,14 \pm 0,13 [#]

Примечание: * – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе практически здоровых лиц ($p < 0,001$); [#] – показатели имеют достоверные различия со значениями до лечения ($p < 0,001$)

При монотерапии хронического катарального гингивита коронатерой, эффективность положительного лечебного воздействия фитоадаптогенов составила 45%, при применении только фитовита – 28-30%, при сочетанном применении коронатеры и фитовита – 55%.

При хроническом гингивите установлена повышенная экспрессия молекул адгезии сосудистых стенок (*VCAM-1*) и межклеточных молекул адгезии (*ICAM-1*) на фоне повышения концентраций провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли (*ФНО-α*), что отражено в табл. 1, 2, 3. Так, средняя концентрация *ICAM-1* составила $12,34 \pm 0,42$ нг/мл, *VCAM-1* – $11,87 \pm 0,23$ нг/мл. Эти цифры более чем в 2 раза превышают их содержание у здоровых лиц ($5,35 \pm 0,18$). Таким образом, показатели содержания молекул адгезии и межклеточных молекул (*ICAM-1* и *VCAM-1*) могут служить маркером воспалительного процесса, как общего, так и местного в сочетании с повышением концентрации провоспалительных цитокинов и *ФНО-α*.

Отмечена значительная положительная динамика содержания цитокинов и молекул адгезии после комплексной терапии с применением фитопрепаратов, особенно при сочетанном их применении, достигающего нормальных показателей. Показано превосходство предложенной терапии над общеупотребляемыми способами лечения хронических гингивитов.

Заключение. Показана значимость исследований молекул адгезии сосудистых стенок (*VCAM-1*, *ICAM-1*) и провоспалительных цитокинов (*ИЛ-4*, *ИЛ-6*, *ИЛ-8*, *ФНО-α*) для диагностики активности хронического гингивита и оценки эффективности проводимого лечения.

Доказана выраженная клиническая результативность применения фитопрепаратов (коронатеры и фитовита, особенно при их сочетанном использовании) в терапии хронических гингивитов.

Литература

1. Антонова Т.В., Романова М.А., Лымарь Ю.В. Маркеры активации эндотелия сосудов (*VCAM-1*, *VWF*) у больных хроническим гепатитом С с инсулинорезистентностью // Журнал инфектологии. 2012. №4. С. 46.
2. Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Морозова В.И., Наумова Э.М., Хадарцев А.А. Фитоэкдистероиды и фертильные факторы как активаторы синтоксических программ адаптации // Вестник новых медицинских технологий. 2005. № 2. С. 82–84.
3. Козырева З.К., Хетагурова Л.Г., Козырев К.М. Структурно- функциональное обоснование иммунореабилитации больных хроническими гингивитами фитоадаптогенами элеутерококком и фитовитом. Влияние сульфидной минеральной воды «редант-4» // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №3. С. 209–214.
4. Олейникова М.М., Хадарцев А.А. Теория и практика восстановительной медицины. Психосоматические соотношения при кардиоваскулярных расстройствах. Лечение коронатерой. Тула-Москва, 2005. Т. IV. С. 61–64, 208–233.
5. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров А.А., Бондарь С.С. Продукция цитокинов клетками цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного СВЧ-облучения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-57. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/4815.pdf> (дата обращения: 30.06.2014). DOI: 10.12737/5025
6. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Хадарцева К.А., Гордеева А.Ю. Психонейроиммунологические программы адаптации, как модели дизадаптации у женщин с нарушенным репродуктивным циклом // Фундаментальные исследования. 2012. № 5 (часть 2). С. 359–365.
7. Хадарцев А.А., Терехов И.В., Бондарь С.С., Парфенюк В.К., Бондарь Н.В. Состояние антиоксидантной защиты в постклиническую фазу внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного микроволнового излучения частотой 1 ГГц // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №2. Публикация 2-14. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/2-14.pdf> (дата обращения: 19.05.2017). DOI: 10.12737/article_5922bc38b22895.03383980.

References

1. Antonova TV, Romanova MA, Lymar' YV. Markery aktivatsii endoteliya sosudov (*VCAM-1*, *VWF*) u bol'nykh khronicheskim gepatitom S s insulinorezistentnost'yu [Markers of activated endothelium (*VCAM-1*, *VWF*) in chronic hepatitis C patients with insulin resistance]. Zhurnal infektologii. 2012;4:46. Russian.
2. Darmogray VN, Karaseva YV, Morozov VN, Morozova VI, Naumova EM, Khadartsev AA. Fitoekdisteroidy i fertil'nye faktory kak aktivatory sintoksicheskikh programm adaptatsii [Phytoecdysteroids and child-bearing factors as activators syntaxchecker adaptation programs]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;2:82-4. Russian.

3. Kozyreva ZK, Khetagurova LG, Kozyrev KM. Strukturno- funktsional'noe obosnovanie immunoreabilitatsii bol'nykh khronicheskimi gingivitami fitoadaptogenami eleuterokokkom i fitovitom [Structural - functional substantiation of immunorehabilitation of patients with chronic gingivitis with phytoadaptogens the Siberian ginseng and fitoveta. Influence of sulfide mineral water "Redant-4"]. Vliyanie sul'fidnoy mineral'noy vody «redant-4». Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;3:209-14. Russian.

4. Oleynikova MM, Khadartsev AA. Teoriya i praktika vosstanovitel'noy meditsiny. Psikhosomaticheskie sootnosheniya pri kardiovaskulyarnykh rasstroystvakh [Theory and practice of rehabilitation medicine. Psychosomatic ratio in cardiovascular disorders]. Lechenie koronateroy. Tula-Moscow; 2005. Russian.

5. Terekhov IV, Khadartsev AA, Nikiforov AA, Bondar' SS. Produktsiya tsitokinov kletkami tsel'noy krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoy pnevmonii pod vliyaniem nizkointensivnogo SVCh-oblucheniya [Production of cytokines by whole blood cells of patients with community-acquired pneumonia under the influence of low-intensity microwave irradiation]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2014 [cited 2014 Jun 30];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/4815.pdf>. DOI: 10.12737/5025

6. Khadartsev AA, Morozov VN, Karaseva YV, Khadartseva KA, Gordeeva AYU. Psikhoneuroimmunologicheskie programmy adaptatsii, kak modeli dizadaptatsii u zhenshchin s narushennym reproduktivnym tsiklom [Psychoneuroimmunological adaptation programs, as a model of disadaptation in women with impaired reproductive cycle of the]. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;5(2):359-65. Russian.

7. Khadartsev AA, Terekhov IV, Bondar' SS, Parfenyuk VK, Bondar' NV. Sostoyanie antiok-sidantnoy zashchity v postklinicheskuyu fazu vnebol'nichnoy pnevmonii pod vliyaniem nizkointensivnogo mikrovolnovogo izlucheniya chastotoy 1 GGts [The status of Antioch-Salantai protection in the post-clinical phase of community-acquired pneumonia under the influence of low-intensity microwave radiation with a frequency of 1 GHz]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 May 19];2 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/2-14.pdf>. DOI: 10.12737/article_5922bc38b22895.03383980.

Библиографическая ссылка:

Козырева З.К., Гонтарев С.Н. Оценка эффективности лечебных мероприятий при хроническом гингивите исследованием цитокинов и молекул адгезии сосудистых стенок // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №1. Публикация 2-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/2-9.pdf> (дата обращения: 21.02.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15986.