

DOI: 10.26693/jmbs02.05.141

УДК 616.31-08-039.71

*Біда А. В., Романова Ю. Г.*

### ДИНАМІКА МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У РОТОВІЙ РІДИНІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ГЕРПЕТИЧНУ ІНФЕКЦІЮ ПІСЛЯ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ У ВІДДАЛЕНИХ ТЕРМІНАХ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Одеський національний медичний університет

prof.romanova@gmail.com

У статті розглянуто питання динаміки біохімічних та імунологічних маркерів запалення у ротовій рідині хворих на хронічну герпетичну інфекцію через 6 та 12 місяців після дентальної імплантації. Під час проведення обстеження хворих у ротовій рідині до імплантації, через 6 та 12 місяців після неї було визначено вміст глікопротеїнів, сіалових кислот, ІЛ-1, ІЛ-4 та ІЛ-6. У першій групі хворих (n=35) вміст глікопротеїнів у ротовій рідині до дентальної імплантації був збільшений порівняно з контрольною групою на 36,4 %, сіалових кислот – на 47,0 %, ІЛ-1 та ІЛ-6 у 2,6 рази та на 35,5 % відповідно. Через 6 місяців після імплантації вміст глікопротеїнів зменшився на 28,0 %, сіалових кислот – на 22,8 %, ІЛ-1 – на 50,9 %, ІЛ-6 – на 23,5 % порівняно з показниками до імплантації. Через 12 місяців вміст глікопротеїнів у ротовій рідині знизився на 26,3 %, сіалових кислот – на 21,3 %, ІЛ-1 – на 58,8 %, ІЛ-6 – на 29,6 % порівняно з показниками до імплантації. У другій групі пацієнтів (n=35) вміст у ротовій рідині глікопротеїнів був збільшений на 40,9 %, сіалових кислот – на 49,3 %, ІЛ-1 – у 2,6 рази, ІЛ-6 – на 39,3 % порівняно з показниками контрольної групи. Через 6 місяців вміст глікопротеїнів був знижений на 30,0 %, сіалових кислот – на 37,5 %, ІЛ-1 – на 60,7 %, ІЛ-6 – на 28,4 % порівняно з показниками до імплантації. Через 12 місяців вміст глікопротеїнів у ротовій рідині знизився на 26,8 %, сіалових кислот – на 35,5 %, ІЛ-1 – на 59,6 %, ІЛ-6 – на 31,2 % порівняно з показниками до імплантації. В обох групах хворих вміст ІЛ-4 через 6 та 12 місяців після імплантації не змінювався. Через 6 і 12 місяців після проведення

імплантації вміст лабораторних показників у ротовій рідині не відрізнявся від контрольної групи. Проте слід відзначити, що у другій групі пацієнтів, де було застосовано лікувально-профілактичний комплекс, вміст сіалових кислот через 6 та 12 місяців був нижче, ніж у першій групі в ті самі терміни спостереження. Також вміст в ротовій рідині ІЛ-1 у другій групі пацієнтів через 12 місяців був нижче, ніж у першій. При застосуванні хворим лікувально-профілактичного комплексу на основі антиоксидантів з протизапальними властивостями, через 6 місяців після дентальної імплантації рівень сіалових кислот у ротовій рідині був нижчий на 17,8 %, ІЛ-1 – на 19,2 %, через 12 місяців – на 16,7 % на порівняно з аналогічними показниками у першій групі, де лікувально-профілактичний комплекс не застосовували. Через 6 та 12 місяців після дентальної імплантації у пацієнтів обох груп відзначалася стабілізація гомеостазу ротової порожнини, що свідчить про відсутність метаболічних порушень у ротовій порожнині пацієнтів із хронічною герпетичною інфекцією у віддалених термінах спостереження після дентальної імплантації.

**Ключові слова:** хронічна герпетична інфекція, дентальна імплантація, ротова рідина, глікопротеїни, сіалові кислоти, інтерлейкіни, лікувально-профілактичний комплекс.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження проводилося в рамках науково-дослідної роботи «Розробка методів діагностики, лікування і профілактики захворювань тканин пародонту та слизової оболонки

порожнини рота у хворих із системними порушеннями гомеостазу», № держ. реєстрації 0115U06642.

**Вступ.** Найбільш частими інфекційними агентами, які спричиняють ураження слизової оболонки ротової порожнини, є вірусні інфекції, зокрема, герпесвірусна [1, 2]. Симптоми герпетичного стоматиту пов'язані із станом імунної системи, яка безпосередньо впливає на розвиток інфекційного процесу при герпесі шляхом збільшення активності тих чи інших компонентів. Здатність вірусу герпесу до персистенції, незважаючи на його високу імуногенність, вказує на те, що вірус може не спричиняти активну імунну відповідь [3]. Разом з тим, продукція і секреція прозапальних цитокінів (ІЛ-1, -6, -8, фактору некрозу пухлин-альфа) відносяться до найбільш ранніх імунних реакцій при герпесвірусній інфекції та мають подальший вплив на специфічну імунну відповідь [4]. Цітокіни можуть вигравати важливу роль в усуненні вірусу, а також підтриманні гомеостазу шляхом репарації та захисту клітин від пошкодження [5]. Також відомо, що наявність хронічних захворювань, які перебігають з імунозапальними реакціями, сприяють формуванню особливостей цитокінової регуляції запально-деструктивних змін у пародонті [6–8]. Таким чином, можна вважати актуальним напрям досліджень щодо встановлення імунозапальних порушень та ступеня репаративних процесів в ротовій порожнині у хворих на хронічну герпетичну інфекцію після проведення дентальної імплантації та відновного лікування на основі лікувально-профілактичного комплексу місцевої дії.

**Мета дослідження** – визначити лабораторні зміни у ротовій рідині у хворих на хронічний герпесвірусний стоматит через 6 та 12 місяців після дентальної імплантації.

**Об'єкт і методи дослідження.** Дослідження проводились з 2015 по 2017 рр. на базі кафедри терапевтичної стоматології Одеського національ-

ного медичного університету та відділу лабораторної діагностики та імунології ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України» (свідоцтво про атестацію № 100–287/2015 від 20.11.2015 р). Було обстежено 70 хворих на хронічну герпетичну інфекцію у віці від 18 до 45 років. Всіх хворих було розділено на дві групи: у першій групі (n=35) було проведено дентальну імплантацію із базовим лікуванням; у другій (n=35) застосовували лікувально-профілактичний комплекс із включенням протівірусного препарату Аміксин (напередодні встановлення імплантів за 7 днів та 21 день у післяопераційному періоді) та імунокоректор мукозальний гель «Квертулін» (у післяопераційному періоді 21 день). Лікувально-профілактичний комплекс призначали курсом 2 рази в рік протягом 14 днів. Контрольну групу складала 35 осіб, обстежених згідно програми профілактичної санації. Під час проведення обстеження хворих у ротовій рідині до імплантації, через 6 та 12 місяців після неї було визначено вміст глікопротеїнів за методом О.П. Штенберга та Я.Н. Доценко, сіалових кислот – методом Гесса [9]. Концентрацію ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6 в ротовій рідині пацієнтів визначали за методом твердофазового «сендвіч»-варіанту імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів «Вектор-Бест» (Новосибірськ, Росія). Вимірювання проводили при довжині хвилі  $\lambda=450$  нм для усіх вищезазначених цитокінів.

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 г.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

**Таблиця 1** – Біохімічні та імунологічні маркери ротової рідини у хворих на хронічну герпетичну інфекцію після дентальної імплантації без застосування лікувально-профілактичного комплексу (Ме, %25 – %75)

Лабораторні маркери	Контрольна група, n=35	Група хворих № 1, n=35		
		До імплантації	Через 6 місяців	Через 12 місяців
Глікопротеїни, г/л	2,20 2,10 – 2,35	3,00 * 2,65 – 3,20	2,16 $\diamond$ 1,88 – 2,35	2,21 $\diamond$ 1,91 – 2,40
Сіалові кислоти, ммоль/л	0,134 0,105 – 0,165	0,197 * 0,187 – 0,215	0,152 $\diamond$ 0,141 – 0,163	0,155 $\diamond$ 0,144 – 0,166
ІЛ-1, пг/мл	121,3 110,5 – 127,6	315,0 * 286,0 – 335,0	154,6 $\diamond$ 141,3 – 178,7	129,8 $\diamond$ 118,7 – 150,1
ІЛ-6, пг/мл	214,0 178,5 – 239,9	290,0 * 273,0 – 317,0	221,9 $\diamond$ 194,6 – 246,1	204,1 $\diamond$ 179,1 – 226,4
ІЛ-4, пг/мл	11,40 8,83 – 13,60	11,30 10,00 – 11,80	12,50 11,50 – 13,80	11,50 10,60 – 12,70

**Примітки:** \* – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з показниками контрольної групи;  $\diamond$  – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з показниками до імплантації.

**Таблиця 2** – Лабораторні маркери ротової рідини у хворих на хронічну герпетичну інфекцію після дентальної імплантації із застосуванням лікувально-профілактичного комплексу (Me, %25 – %75)

Лабораторні маркери	Контрольна група, n=35	Група хворих № 2, n=35		
		До імплантації	Через 6 місяців	Через 12 місяців
Глікопротеїни, г/л	2,20 2,10 – 2,35	3,10 * 2,70 – 3,20	2,17 ◊ 1,96 – 2,35	2,27 ◊ 2,02 – 2,46
Сіалові кислоти, ммоль/л	0,134 0,105 – 0,165	0,200 * 0,185 – 0,213	0,125 ◊ 0,112 – 0,134	0,129 ◊ 0,115 – 0,138
ІЛ-1, пг/мл	121,3 110,5 – 127,6	318,0 * 294,0 – 345,5	124,9 ◊ 112,7 – 136,2	128,6 ◊ 116,1 – 140,2
ІЛ-6, пг/мл	214,0 178,5 – 239,9	298,0 * 278,5 – 312,9	213,4 ◊ 203,9 – 230,0	204,9 ◊ 195,7 – 220,8
ІЛ-4, пг/мл	11,40 8,83 – 13,60	11,20 10,30 – 11,90	12,30 11,30 – 13,00	11,20 10,50 – 12,20

**Примітки:** \* – вірогідно за Вілкосоном порівняно з показниками контрольної групи; ◊ – вірогідно за Вілкосоном порівняно з показниками до імплантації.

Статистичний аналіз даних був здійснений за допомогою програмних пакетів Microsoft Excel XP та Statsoft Statistica 6.0. Порівняння груп пацієнтів у динаміці проводилося за непараметричним критерієм Вілкосона із визначенням медіани (Me) та процентилів (%25 – %75) [10].

**Результати досліджень та їх обговорення.** У першій групі хворих вміст глікопротеїнів у ротовій рідині до дентальної імплантації був збільшений порівняно з контрольною групою на 36,4 %, сіалових кислот – на 47,0 %, ІЛ-1 та ІЛ-6 у 2,6 рази та на 35,5 % відповідно. Через 6 місяців після імплантації вміст глікопротеїнів зменшився на 28,0 %, сіалових кислот – на 22,8 %, ІЛ-1 – на 50,9 %, ІЛ-6 – на 23,5 % порівняно з показниками до імплантації. Через 12 місяців вміст глікопротеїнів у ротовій рідині знизився на 26,3 %, сіалових кислот – на 21,3 %, ІЛ-1 – на 58,8 %, ІЛ-6 – на 29,6 % порівняно з показниками до імплантації (**табл. 1**).

У другій групі пацієнтів вміст у ротовій рідині глікопротеїнів був збільшений на 40,9 %, сіалових кислот – на 49,3 %, ІЛ-1 – у 2,6 рази, ІЛ-6 – на 39,3 % порівняно з показниками контрольної групи. Через 6 місяців вміст глікопротеїнів був знижений на 30,0 %, сіалових кислот – на 37,5 %, ІЛ-1 – на 60,7 %, ІЛ-6 – на 28,4 % порівняно з показниками до імплантації. Через 12 місяців вміст глікопротеїнів у ротовій рідині знизився на 26,8 %, сіалових кислот – на 35,5 %, ІЛ-1 – на 59,6 %, ІЛ-6 – на 31,2 % порівняно з показниками до імплантації (**табл. 2**).

В обох групах хворих вміст ІЛ-4 через 6 та 12 місяців після імплантації не змінювався. Через 6 і 12 місяців після проведення імплантації вміст лабораторних показників у ротовій рідині не відрізнявся від контрольної групи. Проте слід відзначити,

що у другій групі пацієнтів, де було застосовано лікувально-профілактичний комплекс, вміст сіалових кислот через 6 та 12 місяців був нижче, ніж у першій групі. Також вміст в ротовій рідині ІЛ-1 у другій групі пацієнтів через 12 місяців був нижче, ніж у першій. Це вказує на те, що у другій групі пацієнтів відновлення стану ротової порожнини у віддаленому періоді після імплантації відбувається більш активно, ніж у першій. Результати лабораторних досліджень ротової рідини у віддалених термінах спостереження після дентальної імплантації свідчать про відсутність метаболічних порушень у ротовій порожнині пацієнтів із хронічною герпетичною інфекцією.

#### Висновки

1. При застосуванні хворим лікувально-профілактичного комплексу на основі антиоксидантів з протизапальними властивостями, через 6 місяців після дентальної імплантації рівень сіалових кислот у ротовій рідині був нижчий на 17,8 %, ІЛ-1 – на 19,2 %, через 12 місяців – на 16,7 % на порівняно з аналогічними показниками у першій групі, де лікувально-профілактичний комплекс не застосовували.
2. Через 6 та 12 місяців після дентальної імплантації у пацієнтів обох груп відзначалася стабілізація гомеостазу ротової порожнини, що свідчить про відсутність метаболічних порушень у ротовій порожнині пацієнтів із хронічною герпетичною інфекцією у віддалених термінах спостереження після дентальної імплантації.

**Перспективи подальших досліджень.** В подальшому планується розробка діагностичного алгоритму для оцінки ефективності лікування хворих на хронічний герпесвірусний стоматит при проведенні дентальної імплантації із застосуванням лікувально-профілактичного комплексу.

## References

1. Kleyn DzhD, Zautis TE. *Sekretы lecheniya detskikh infektsiy*. Per s angl. M: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2007. 416 s. [Russian].
2. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Ed by Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. 4<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 1995. Vol 2. 2803 p.
3. Tereshchenko AV, Solovov AM, Zadionchenko EV. Gerpetcheskii stomatit: etiologiya, klinika, lechenie. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2007; 2: 10-3. [Russian].
4. Paludan SR, Malmgaard L, Ellermann-Eriksen S, Boscty L, Mogensen SC. Interferon (IFN)-gamma and Herpes simplex virus/tumor necrosis factor-alpha synergistically induce nitric oxide synthase 2 in macrophages through cooperative action of nuclear factor-kappa B and IFN regulator factor-1. *Eur Cytokine Netw*. 2000; 12 (2): 297–308. PMID:11399519
5. Paludan SR, Ellermann-Eriksen S, Malmgaard L, Mogensen SC. Herpes simplex virus type 2 infection of macrophages impairs IL-4-mediated inhibition of NO production through TNF-alpha-induced activation of NF-kappaB. *Arch Virology*. 2000; 145 (3): 575–91.
6. Bandrivskiy YuL, Bandrivska NN, Avdyeyev OV. Vzayemoz'v'yazok zakhvoryuvan parodontu iz somatychnoyu patolohiyeyu. *Halytskyi likarskyi visnyk*. 2008; 4: 95. [Ukrainian].
7. Beloklitskaya GF. Kliniko-biokhimicheskie varianty techeniya generalizovannogo parodontita i metody ikh farmakoterapii. *Materialy 5-go Rossiyskogo nauchnogo foruma «Stomatologiya 2003»*. M: «Aviaizdat», 2003. s. 120–4. [Russian].
8. Dmitrieva LA. *Parodontit*. M: MEDpress-inform, 2007. 504 s. [Russian].
9. Morozenko DV, Leontyeva FS. Metodi doslidzhennya markeriv metabolizmu spoluchnoyi tkanini u suchasniy klinichniy ta eksperimentalniy meditsini. *Molodiy vcheniy: naukoviy zhurnal*. 2016; 2 (29): 168–72. [Russian].
10. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika*: Per s angl. M: Praktika, 1998. 459 s. [Russian].

УДК 616.31-08-039.71

### ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ПОСЛЕ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ В ОТДАЛЕННЫХ СРОКАХ НАБЛЮДЕНИЯ

Беда А. В., Романова Ю. Г.

**Резюме.** В статье рассмотрены вопросы динамики биохимических и иммунологических маркеров воспаления в ротовой жидкости больных хронической герпетической инфекцией через 6 и 12 месяцев после дентальной имплантации. При проведении обследования больных в ротовой жидкости до имплантации, через 6 и 12 месяцев после нее было определено содержание гликопротеинов, сиаловых кислот, ИЛ-1, ИЛ-4 и ИЛ-6. В первой группе больных (n=35) содержание гликопротеинов в ротовой жидкости после дентальной имплантации было увеличено по сравнению с контрольной группой на 36,4 %, сиаловых кислот – на 47,0 %, ИЛ-1 и ИЛ-6 в 2,6 раза и на 35,5 % соответственно. Через 6 месяцев после имплантации содержание гликопротеинов уменьшилось на 28,0 %, сиаловых кислот – на 22,8 %, ИЛ-1 – на 50,9 %, ИЛ-6 – на 23,5 % по сравнению с показателями до имплантации. Через 12 месяцев содержание гликопротеинов в ротовой жидкости снизилось на 26,3 %, сиаловых кислот – на 21,3 %, ИЛ-1 – на 58,8 %, ИЛ-6 – на 29,6 % по сравнению с показателями до имплантации. Во второй группе пациентов (n=35) содержание в ротовой жидкости гликопротеинов было увеличено на 40,9 %, сиаловых кислот – на 49,3 %, ИЛ-1 – в 2,6 раза, ИЛ-6 – на 39,3 % по сравнению с показателями контрольной группы. Через 6 месяцев содержание гликопротеинов было снижено на 30,0 %, сиаловых кислот – на 37,5 %, ИЛ-1 – на 60,7 %, ИЛ-6 – на 28,4 % по сравнению с показателями до имплантации. Через 12 месяцев содержание гликопротеинов в ротовой жидкости снизилось на 26,8 %, сиаловых кислот – на 35,5 %, ИЛ-1 – на 59,6 %, ИЛ-6 – на 31,2 % по сравнению с показателями до имплантации. В обеих группах больных содержание ИЛ-4 через 6 и 12 месяцев после имплантации не менялось. Через 6 и 12 месяцев после имплантации значения лабораторных показателей в ротовой жидкости не отличались от контрольной группы. Однако следует отметить, что во второй группе пациентов, где был применен лечебно-профилактический комплекс, содержание сиаловых кислот через 6 и 12 месяцев было ниже, чем в первой группе в те же сроки наблюдения. Также содержание в ротовой жидкости ИЛ-1 во второй группе пациентов через 12 месяцев было ниже, чем в первой. При применении больным лечебно-профилактического комплекса на основе антиоксидантов с противовоспалительными свойствами, через 6 месяцев после дентальной имплантации уровень сиаловых кислот в ротовой жидкости был ниже на 17,8 %, ИЛ-1 – на 19,2 %, через 12 месяцев – на 16,7 % в сравнении с аналогичными показателями в первой группе, где лечебно-профилактический комплекс не применяли. Через 6 и 12 месяцев после дентальной имплантации у

пациентів обох груп відзначалась стабілізація гомеостазу ротової порожнини, що свідчить про відсутність метаболічних порушень в ротовій порожнині пацієнтів з хронічною герпетичною інфекцією в віддалених термінах спостереження після дентальної імплантації.

**Ключові слова:** хронічна герпетична інфекція, дентальна імплантація, ротова рідина, глікопротеїни, сіалові кислоти, інтерлейкіни, лікувально-профілактичний комплекс.

UDC 616.31-08-039.71

**Dynamics of Inflammation Markers in the Oral Fluid of Patients with Chronic Herpetic Infection after Dental Implantation in Remote Observation Periods**

**Beda A. V., Romanova Yu. G.**

**Abstract.** The article analyses the dynamics of biochemical and immunological inflammation markers in the oral fluid of patients with chronic herpetic infection 6 and 12 months after dental implantation. In the examination of patients in the oral fluid prior to implantation, the content of glycoproteins, sialic acids, IL-1, IL-4 and IL-6 was determined 6 and 12 months after it. In the first group of patients (n=35), the content of glycoproteins in the oral fluid after dental implantation was increased in comparison with the control group by 36.4 %, sialic acids by 47.0 %, IL-1 and IL-6 in 2.6 times and by 35.5 %, respectively. Six months after implantation, glycoprotein content decreased by 28.0%, sialic acids by 22.8 %, IL-1 by 50.9 %, and IL-6 by 23.5 % compared to pre-implantation. After 12 months, the content of glycoproteins in the oral fluid decreased by 26.3 %, sialic acids by 21.3 %, IL-1 by 58.8 %, IL-6 by 29.6 % compared to pre-implantation. In the second group of patients (n=35) the content of glycoproteins in the oral fluid was increased by 40.9 %, sialic acids by 49.3 %, IL-1 by 2.6 times, IL-6 by 39.3 % in comparison with the parameters of the control group. After 6 months, the content of glycoproteins was reduced by 30.0 %, sialic acids by 37.5 %, IL-1 by 60.7 %, IL-6 by 28.4 % compared to pre-implantation. After 12 months, the content of glycoproteins in the oral fluid decreased by 26.8 %, sialic acids by 35.5 %, IL-1 by 59.6 %, and IL-6 by 31.2 % compared to pre-implantation. In both groups of patients, the content of IL-4 did not change at 6 and 12 months after implantation. At 6 and 12 months after implantation, laboratory values in the oral fluid did not differ from the control group. However, it should be noted, that in the second group of patients, where the treatment and prophylactic complex was applied, the content of sialic acids at 6 and 12 months was lower than in the first group at the same time. The content in the oral fluid of IL-1 in the second group of patients was 12 months lower than in the first group. When patients were treated with a therapeutic and prophylactic complex based on antioxidants with anti-inflammatory properties, 6 months after dental implantation, the level of sialic acids in the oral fluid was lower by 17.8 %, IL-1 by 19.2 %, after 12 months – by 16.7 % in comparison with similar indicators in the first group, where the treatment-and-prophylactic complex was not used. At 6 and 12 months after dental implantation, the stabilization of the oral cavity homeostasis was noted in patients of both groups, which indicates the absence of metabolic disturbances in the oral cavity of patients with chronic herpetic infection at distant observation periods after dental implantation.

**Keywords:** chronic herpetic infection, dental implantation, oral fluid, glycoproteins, sialic acids, interleukins, treatment-and-prophylactic complex.

Стаття надійшла 18.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування