

doi.org/10.35339/ecd.2019.1-2.26-30
УДК 616.314.17-008.1-078-089.23

ВИКОРИСТАННЯ БІОМАРКЕРІВ ПРИ ПЛАНУВАННІ ОРТОПЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТКАНИН ПАРОДОНТА

О.В. Возний, В.М. Романюк

Запорізький державний медичний університет

За даними ВООЗ, частковою відсутністю зубів страждає до 75% населення в різних регіонах світу. Клінічні спостереження показують, що причиною адентій в більшості випадків є генералізований пародонтит. За даними дослідників, від 5 до 20% населення страждає від тяжкої форми пародонтиту, а від легкого та середнього ступеня тяжкості пародонтиту страждає більшість дорослого населення. Більш того, пародонтит пов'язаний з іншими серйозними захворюваннями, такими як ішемічна хвороба серця, карцинома голови та шиї та хронічне обструктивне захворювання легень.

Метою нашого дослідження було встановити прогностично вагомий молекулярно-біохімічний критерій при плануванні імплантологічного та ортопедичного лікування пацієнтів із захворюваннями тканин пародонту та дефектами зубних рядів.

Для проведення дослідження відібрано 40 пацієнтів: 10 здорових пацієнтів склали контрольну групу та 30 — основну із захворюваннями тканин пародонту. Серед них 10 пацієнтів з I ступенем важкості, 10 пацієнтів з II ступенем важкості, 10 пацієнтів з III ступенем важкості пародонтиту та дефектами зубних рядів.

Визначення рівня біологічних маркерів ротової рідини є перспективним діагностичним методом, не потребує спеціальної підготовки від лікаря-стоматолога, є малоінвазивною методикою, та дозволить оцінити саме поточний стан тканин протезного ложа, що дозволить раціонально спланувати вид ортопедичної реабілітації стоматологічних хворих та контролювати процеси адаптації.

Ключові слова: біомаркер, адентія, генералізований пародонтит, MMP-8, LL-37, Lactoferrin.

Актуальність

За даними ВООЗ, частковою відсутністю зубів страждає до 75% населення в різних регіонах світу. Клінічні спостереження показують, що причиною адентій в більшості випадків є генералізований пародонтит — запально-деструктивне захворювання тканин пародонту, яке характеризується запаленням ясен, утворенням пародонтальних кишень і прогресуючою деструкцією альвеолярного відростка, що, в свою чергу, потребує дентальної імплантації та ортопедичної реабілітації [1].

За даними дослідників, від 5 до 20% населення страждає від тяжкої форми пародонтиту, а від легкого та середнього ступеня тяжкості пародонтиту страждає більшість дорослого населення [1, 2].

Більш того, пародонтит пов'язаний з іншими серйозними захворюваннями, такими як ішемічна хвороба серця, карцинома голови та шиї та хронічне обструктивне захворювання легень [3–6].

На даний час відсутні стандартні критерії ефективності ортопедичного лікування. На практиці визначають тільки функціональні та естетичні якості

протезів, що дають лише загальні характеристики. Найважливіші методи більш детальної оцінки протезів та їх впливу на тканини пародонту (ЕМГ, доплерографія, реографія, полярографія, функціональні проби) є напрямком роботи наукових досліджень та не дозволяють використовувати їх у практичній сфері.

У той же час оцінка віддалених результатів ортопедичної реабілітації, аналіз ускладнень, пов'язаних з імплантацією та протезуванням, дозволяють оцінити фактори ризику, властиві різним видам ортопедичних конструкцій, обґрунтувати доцільність їх застосування і прогнозувати результати лікування.

У зв'язку з вищезазначеним виникає необхідність впровадження нових інформативних, малоінвазивних методів оцінки стану протезного ложа при плануванні імплантологічного лікування та оцінці ефективності проведеної ортопедичної реабілітації, що можуть використовуватись в практичній сфері.

За допомогою різноманітних лабораторних методів дослідження складу ротової рідини можливо визначити активність речовин, що приймають участь

у метаболізмі при запальних захворюваннях порожнини рота [18].

Таким методом є визначення рівня біологічних маркерів запальних процесів в ротовій рідині.

Біологічні маркери у теперішній час активно застосовують для більш інформативного визначення ефективності лікування. Дослідження рівня біомаркерів, які мають клінічну значущість для ідентифікації ризику, виявлення захворювання та його прогресування, оцінки результатів проведеної терапії, що, в свою чергу, є основою для встановлення індивідуального підходу в сучасній медичній практиці.

В останні роки завдяки численним дослідженням біомаркери стають доступнішими. Вони доповнюють клінічну та рентгенологічну картину захворювання, дозволяючи лікарю приймати правильні рішення. Пацієнти також можуть використовувати біомаркери для отримання інформації про стан власного здоров'я та необхідність стоматологічної допомоги.

Активно проводяться дослідження щодо впровадження у стоматологічну практику молекулярно-біохімічних маркерів при різноманітних захворюваннях ротової порожнини. Відомо, що пародонтит є запальною реакцією, запальний процес призведе до посилення секреції прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін (IL): IL-1, IL-1, IL-6 та фактор некрозу пухлини α (TNF- α) [7, 8]. Після цього нейтрофіли вивільняють різні ферменти, такі як матриксна металопротеїназа (ММП) та медіатори запалення. Виявлення біомаркерів в ротовій рідині є неінвазивним, легко доступним та економічно вигідним. Деякими клінічними дослідженнями було показано, що деякі види біомаркерів ротової рідини пов'язані як із захворюваннями зубо-щелепної системи, так і з системними захворюваннями [9].

Аналіз літературних джерел показав значну патогенетичну роль деяких біомолекул, а саме матриксних металопротеїназ лактоферину та кателіцидину у розвитку захворювань тканин пародонту.

Матриксні металопротеїнази є основними протеазами, що беруть участь у пародонтиті та пов'язані з пародонтологічним статусом [11, 12]. Колаген типу I складає більшу частину позаклітинного матриксу пародонту, тому особливу увагу було приділено колагеназам та желатиназам, таким як ММП-8, ММП-13, ММП-2 і ММП-9 при пародонтиті. Оскільки колаген типу I складає більшу частину позаклітинного матриксу пародонту, тому ретельного вивчення потребують колагенази [13]. Серед них ММП-8 є основною колагеназою при пародонтиті; крім того, від 90 до 95% колагенолітичної активності в ясенній рідині походить від ММП-8. Таким чином, ММП-8 в даний час вважається одним з найбільш перспективних біомаркерів для діагностики пародонтиту в ротовій рідині [13]. Хоча деякі дослідження показали високий рівень ММП-8 ротової рідини у пацієнтів з пародонтитом у порівнянні зі здоровими особами [14, 15], інші дослідження показали протилежні або суперечливі результати [16, 17].

Лактоферин (Lf) – поліфункціональний білок із сімейства трансферинів, синтезованих епітеліальними

клітинами, і в якості одного з компонентів імунної системи містяться в різних секреторних рідинах: ротовій рідині, секреті носових залоз, грудному молоці. Концентрація лактоферину може бути використана в якості індексу активації нейтрофілів. В сучасній практиці Lf використовується в якості органоспецифічного маркера активації патологічного процесу з метою діагностики та прогнозування перебігу захворювань слизової і пародонту [19].

Антимікробний пептид Кателіцидин (LL-37) локалізований в нейтрофілах, шкірі, слизових, а також в ротовій рідині. Описаний тісний зв'язок між рівнем LL-37 в ротовій рідині і захворюваннями порожнини рота. Зниження концентрації LL-37 в слині у таких пацієнтів корелює з запальними захворюваннями тканин пародонту [19].

В зв'язку з вищезазначеним метою нашого дослідження було встановити прогностично вагомі молекулярно-біохімічні критерії при плануванні імплантологічного та ортопедичного лікування пацієнтів із захворюваннями тканин пародонту та дефектами зубних рядів.

Матеріали і методи дослідження

Для проведення дослідження відібрано 40 пацієнтів: 10 здорових склали контрольну групу та 30 – основну із захворюваннями тканин пародонту. Серед них 10 пацієнтів з I ступенем тяжкості, 10 пацієнтів з II ступенем тяжкості, 10 пацієнтів з III ступенем тяжкості пародонтиту та дефектами зубних рядів. Постановка діагнозу ґрунтувалась на даних, отриманих від скарг пацієнта, анамнезу життя, анамнезу справжнього захворювання, а також даних об'єктивного обстеження (основних та додаткових методів). Увага була приділена вимірам таких клінічних параметрів як глибина пародонтальних карманів, кровоточивість ясен при зондуванні, рівень гігієни порожнини рота. В нестимульованій ротовій рідині за допомогою методу імуноферментного аналізу визначали такі біомаркери: ММП-8 (Elabscience®, Human MMP-8 ELISA Kit), Кателіцидин (HycultBiotech®, Human LL-37 ELISA Kit), Лактоферин (HycultBiotech®, Human Lactoferrin ELISA Kit).

Статистичний аналіз виконали з використанням методів непараметричної статистики за допомогою програми Statistica (версія 10.0; Statsoft, США). Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали на рівні $p < 0,05$. Дані представлені у вигляді $M \pm \sigma$, де M – середнє значення, σ – середньоквадратичне відхилення.

Результати дослідження

В даному дослідженні визначений характер вмісту біомаркерів в нестимульованій ротовій рідині до ортопедичної реабілітації (таблиця).

ММП-8 в ротовій рідині підвищувався в прямій залежності від ступеня тяжкості пародонтиту. При I ступені тяжкості пародонтиту показники ММП-8 збільшувались в 3 рази в порівнянні з контрольною групою ($0,223 \pm 0,09$ ng/ml). Показники при II та III ступенях тяжкості збільшувались в 4 та 7 разів відповідно. Підвищення рівню ММП-8 в ротовій рідині свідчить про деструкцію сполучної тканини,

Показники біомаркерів в ротовій рідині у пацієнтів
з дефектами зубних рядів та пародонтитом різного ступеня тяжкості

| Група | Молекулярно-біологічні маркери | | |
|---------------------------------|--------------------------------|--------------|-------------|
| | MMP-8 | LL-37 | Lactoferrin |
| Контрольна | 0,223±0,09 | 4,34±1,36* | 15,6±6,4 |
| Пародонтит I ступеня тяжкості | 0,721±0,08 | 2,15±0,8 | 31,2±8,2* |
| Пародонтит II ступеня тяжкості | 1,015±0,07* | 0,868±0,2 | 78,3±9,1 |
| Пародонтит III ступеня тяжкості | 1,625±0,09 | 0,362±0,067* | 124,8±10,2* |

*різниця вірогідна щодо показника контрольної групи ($p < 0,05$)

що вказує на активність запальних процесів слизової оболонки порожнини рота та відповідно потребує пародонтологічного лікування.

LL-37 визначався в зворотній залежності від MMP-8, тобто зменшувались відповідно тяжкості пародонтиту. При I ступені тяжкості пародонтиту показники кателіцидину зменшувались в 2 рази у порівнянні з контрольною групою ($4,34 \pm 1,36 \text{ ng/ml}$). Показники при II та III ступенях тяжкості зменшувались в 5 та 12 разів відповідно. Отримані показники кателіцидину свідчать про зниження антимікробної активності як проти грамнегативних, так і проти грампозитивних бактерій. Недостатність LL-37 в ротовій рідині вказує на напрямок патологічних проявів та відображує ступінь запалення тканин пародонту.

Лактоферин збільшувався в прямій залежності від ступеня тяжкості захворювань пародонту. При I ступені тяжкості пародонтиту показники лактоферину збільшувались в 2 рази у порівнянні з контрольною групою ($15,6 \pm 6,4 \text{ ng/ml}$). Показники при II та III ступенях тяжкості збільшувались в 5 та 8 разів відповідно. Дані показники свідчать про зниження місцевого імунітету в ротовій порожнині.

Між рівнем лактоферину та MMP-8 спостерігається пряма кореляційна залежність $r=0,32$ ($P < 0,05$). Що

свідчить про активність запальних процесів в тканинах пародонту. Між показниками лактоферину та кателіцидину виявлена зворотна кореляційна залежність $r = -0,34$ ($P < 0,05$). Дані результати вказують на супресію місцевого імунітету, високу активність нейтрофілів та підвищення рівня патогенної мікрофлори. Отримані результати можуть розцінюватись як потенційно високий ризик для проведення дентальної імплантації та протетичної реабілітації пацієнтів з захворюваннями пародонту.

Висновки

Визначення рівня біологічних маркерів ротової рідини є перспективним діагностичним методом, не потребує спеціальної підготовки від лікаря-стоматолога, є малоінвазивною методикою, та дозволить оцінити саме поточний стан тканин протезного ложа, що дозволить раціонально спланувати вид ортопедичної реабілітації стоматологічних хворих та контролювати процеси адаптації.

Перспективи подальших досліджень полягають у створенні науково-обґрунтованого протоколу використання молекулярно-біохімічних маркерів при імплантологічній та ортопедичній реабілітації стоматологічних хворих.

Література

1. Dye B. A. Global periodontal disease epidemiology / B. A. Dye // *Periodontology* 2000. – 2012. – Vol. 58 (1). – P. 10–25.
2. Periodontal disease and risk of coronary heart disease: an updated meta-analysis of prospective cohort studies / W. D. Leng, X. T. Zeng, J. S. Kwong [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 201. – P. 469–472.
3. Pihlstrom B. L. Periodontal diseases / B. L. Pihlstrom, B. S. Michalowicz, N. W. Johnson // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 1809–1820.
4. Global burden of severe periodontitis in 1990–2010: a systematic review and meta-regression / N. J. Kassebaum, E. Bernabe, M. Dahiya [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2014. – Vol. 93. – P. 1045–1053.
5. Periodontal disease and risk of coronary heart disease: an updated meta-analysis of prospective cohort studies / W. D. Leng, X. T. Zeng, J. S. Kwong [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 201. – P. 469–472.
6. Periodontal disease and risk of head and neck cancer: a meta-analysis of observational studies / X. T. Zeng, A. P. Deng, C. Li [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – P. e79017.
7. Periodontal disease and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of observational studies / X. T. Zeng, M. L. Tu, D. Y. Liu [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – P. e46508.
8. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway / N. Silswal, A. K. Singh, B. Aruna [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2005. – Vol. 334. – P. 1092–1101.
9. Salivary biomarkers for detection of systemic diseases / N. Rathnayake, S. Akerman, B. Klinge [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – P. e61356.
10. MMP activation in diagnostics of periodontitis and systemic inflammation / T. Sorsa, P. Mantyla, T. Tervahartiala [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2011. – Vol. 38. – P. 817–819.

11. Salivary matrix metalloproteinase-8 and -9 and myeloperoxidase in relation to coronary heart and periodontal diseases: a subgroup report from the PAROKRANK study (periodontitis and its relation to coronary artery disease) / N. Rathnayake, A. Gustafsson, A. Norhammar [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10. – P. e0126370.
12. Matrix metalloproteinases as regulators of periodontal inflammation / C. Franco, H. R. Patricia, S. Timo [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2017. – Vol. 18. – P. E440.
13. Salivary IgA, interleukin-1beta and MMP-8 as salivary biomarkers in chronic periodontitis patients / V. Rangbulla, A. Nirola, M. Gupta [et al.] // Chin. J. Dent. Res. – 2017. – Vol. 20. – P. 43–51.
14. Association between serum and oral matrix metalloproteinase-8 levels and periodontal health status / B. Noack, T. Kipping, T. Tervahartiala [et al.] // J. Periodontal. Res. 2017. – Vol. 52. – P. 824–831.
15. Content of matrix metalloproteinase-8 and matrix metalloproteinase-9 in oral fluid of patients with chronic generalized periodontitis / N. E. Kushlinskii, E. A. Solovykh, T. B. Karaoglanova [et al.] // Bull. Exp. Biol. Med. – 2011. – Vol. 152. – P. 240–244.
16. Salivary MMP-8, TIMP-1, and ICTP as markers of advanced periodontitis / U. K. Gursoy, E. Kononen, P. Pradhan-Palikhe [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2010. – Vol. 37. – P. 487–493.
17. Expression and induction of collagenases (MMP-8 and -13) in plasma cells associated with bone-destructive lesions / J. Wahlgren, P. Maisi, T. Sorsa [et al.] // J. Pathol. – 2001. – Vol. Jun; 194 (2). – P. 217–224.
18. Steinstraesser L. Host defense peptides and their antimicrobial immunomodulatory duality / L. Steinstraesser, U. Kraneburg, F. Jacobsen, S. Al-Benna // Immunobiology. – 2011. – Vol. 216 (3); Mar. – P. 322–333.
19. Innovative study on lactoferrin in periodontal disease / L. E. C. Rivera, A. P. Ramos, S. M. Cabrera // Revista Odontologica Mexicana. – 2011. – Vol. 15, № 4. – P. 231–237.

А.В. Возный, В.Н. Романюк

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОМАРКЕРОВ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА

По данным ВОЗ, частичным отсутствием зубов страдает до 75% населения в различных регионах мира. Клинические наблюдения показывают, что причиной адентии в большинстве случаев является генерализованный пародонтит. По данным исследователей, от 5 до 20% населения страдает от тяжелой формы пародонтита, а от легкой и средней степени тяжести пародонтита страдает большинство взрослого населения. Более того, пародонтит связан с другими серьезными заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца, карцинома головы и шеи и хроническое обструктивное заболевание легких.

Целью нашего исследования было установить прогностически значимые молекулярно-биохимические критерии при планировании имплантологического и ортопедического лечения пациентов с заболеваниями тканей пародонта и дефектами зубных рядов.

Для проведения исследования отобраны 40 пациентов: 10 здоровых пациентов составили контрольную группу и 30 – основную с заболеваниями тканей пародонта. Среди них 10 пациентов с I степенью тяжести, 10 пациентов со II степенью тяжести, 10 пациентов с III степенью тяжести пародонтита и дефектами зубных рядов.

Определение уровня биологических маркеров ротовой жидкости является перспективным диагностическим методом, не требует специальной подготовки от врача-стоматолога, является малоинвазивной методикой и позволит оценить именно текущее состояние тканей протезного ложа, что позволит рационально спланировать вид ортопедической реабилитации стоматологических больных и контролировать процессы адаптации.

Ключевые слова: биомаркер, адентия, генерализованный пародонтит, MMP-8, LL-37, Lactoferrin.

O.V. Vozniy, V.M. Romanyuk

THE USE OF BIOMARKERS IN PLANNING ORTHOPEDIC REHABILITATION OF PATIENTS WITH DISEASES OF PERIODONTAL TISSUES

According to WHO, up to 75% of the population in different regions of the world are affected by the partial absence of teeth. Clinical observations show that in most cases, the cause of adentias is generalized periodontitis. According to researchers, from 5 to 20% of the population suffers from severe periodontitis, and from the mild to moderate periodontitis, the majority of adults. Moreover, periodontitis is associated with other serious conditions such as coronary heart disease, head and neck carcinoma, and chronic obstructive pulmonary disease.

The aim of our study was to establish prognostically significant molecular biochemical criteria in the planning of implantological and orthopedic treatment of patients with periodontal tissue disorders and defects in the dentition.

40 patients were selected for the study. Among them, 10 healthy patients comprised the control group and 30 major patients with periodontal tissue disorders. Among them are 10 patients with grade I, 10 patients with grade II, 10 patients with grade III parodontitis and dentition defects.

Determination of the level of biological markers of the oral fluid is a promising diagnostic method, does not require special training from a dentist, is a minimally invasive technique, and will allow to evaluate the current state of prosthetic bed tissues, which will allow rational planning of the type of orthopedic rehabilitation of dental patients.

Key words: biomarker, adenitis, generalized periodontitis, MMP-8, LL-37, Lactoferrin.

Контактна інформація

Возний Олександр Вікторович – завідувач кафедри терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології, доктор медичних наук, професор Запорізького державного медичного університету

Адреса: 69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26

Тел.: 0501387841

E-mail: aleksandrvoznny.1965@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6499-8960>

Романюк Віктор Миколайович – асистент завідувач кафедри терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології Запорізького державного медичного університету

Адреса: 69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26

Тел.: 0996685494

E-mail: romanjuk.v@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1102-402x>