

УДК 615.828+616.314.17-008.1
<https://doi.org/10.32885/2220-0975-2025-3-109-122>

© Н. В. Багрянцева, 2025

Системные эффекты воспаления и динамика цитокинового профиля при хроническом апикальном периодонтите

Н. В. Багрянцева

Ярославский государственный медицинский университет
150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5
ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики „Содружество“»
150003, Ярославль, пр. Ленина, д. 33



Введение. Хронический апикальный периодонтит (ХАП), поражая 11,2 % населения Земли и занимая шестое место по распространенности, представляет серьезную проблему для общественного здравоохранения. Несмотря на изученность патологии, остаются пробелы в понимании как системных эффектов воспаления, так и особенностей местной воспалительной реакции.

Цель исследования — изучить влияние ХАП на содержание маркеров воспаления в крови людей без сопутствующей патологии и описать воспалительный профиль до и после удаления зуба.

Материалы и методы. Проспективное исследование проводили с августа по декабрь 2024 г. на базе Ярославского ГМУ и «Медицинского центра диагностики и профилактики „Содружество“» (Ярославль). В исследование были включены 94 пациента обоего пола, разделенных на три группы: 1-я ($n=35$) — пациенты с ХАП; 2-я ($n=33$) — пациенты с бессимптомным ХАП; 3-я ($n=26$) — контрольная. Все пациенты проходили обследование до и после лечения. Терапия ХАП заключалась в удалении пораженного зуба, что позволило оценить изменения воспалительного профиля как локально, так и системно. В контрольной группе удаление зуба не проводили. Обследования и забор крови проводили на двух временных этапах — до лечения и через 5 нед после удаления зуба. Для оценки воспалительного профиля исследовали содержание пяти провоспалительных и четырех противовоспалительных цитокинов. Анализ уровня цитокинов в плазме выполняли с помощью специальной панели НПО «ЭкоМед» (Россия) на приборе «Clima MC-15» (АО «ДИАКОН-ДС», Россия). Результаты измерений представляли в пг/мл. Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica v.14.

Результаты. В исследовании выявлено значимое влияние ХАП на маркеры воспаления в периферической крови. До лечения отмечено статистически значимое увеличение концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α и G-CSF у пациентов с симптоматическим и бессимптомным течением заболевания по сравнению с контрольной группой. Многомерный анализ позволил выделить характерные особенности цитокиновых профилей для каждой группы. У пациентов с симптоматическим ХАП установлено явное пре-

Для корреспонденции:

Наталья Владимировна Багрянцева

Адрес: 150000 Ярославль, ул. Революционная, д. 5,
Ярославский государственный медицинский
университет
E-mail: nbogryanceva@mail.ru

For correspondence:

Natalia V. Bagryantseva

Address: Yaroslavl State Medical University,
bld. 5 ul. Revolutsionnaya, Yaroslavl,
Russia 150000
E-mail: nbogryanceva@mail.ru

Для цитирования: Багрянцева Н. В. Системные эффекты воспаления и динамика цитокинового профиля при хроническом апикальном периодонтите. Российский остеопатический журнал. 2025; 3: 109–122. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2025-3-109-122>

For citation: Bagryantseva N. V. The systemic effects of inflammation and the dynamics of cytokine profile in chronic apical periodontitis. Russian Osteopathic Journal. 2025; 3: 109–122. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2025-3-109-122>

обладание провоспалительных медиаторов, что подтверждается высокой корреляцией IL-1 β и IL-6 ($r=0,76$), IL-1 β и G-CSF ($r=0,93$). В группе с бессимптомным течением выявлен менее выраженный, но все же значимый воспалительный ответ, характеризующийся умеренной корреляцией IL-1 β с IL-6 ($r=0,59$) и TNF- α с OPG ($r=0,62$). Контрольная группа демонстрировала сбалансированный цитокиновый профиль с низкой корреляцией провоспалительных медиаторов IL-1 β и IL-6 ($r=0,38$), TNF- α и RANKL ($r=0,26$) и доминированием противовоспалительных факторов. Изменение соотношения OPG и RANKL подтвердило участие этих белков в модификации костного метаболизма при ХАП. После удаления причинного зуба зафиксированы статистически значимые изменения показателей OPG/RANKL, свидетельствующие о начале процесса костной регенерации.

Заключение. Установлено влияние ХАП на системный воспалительный профиль. До удаления зуба отмечено увеличение уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α и G-CSF как в симптоматической, так и в бессимптомной формах по сравнению с контрольной группой. Многомерный анализ выявил уникальные цитокиновые профили каждой группы: доминирование провоспалительных цитокинов при симптоматическом течении, умеренный воспалительный ответ — при бессимптомном и сбалансированный профиль — в контрольной группе. Изменение соотношения OPG/RANKL подтвердило модификацию костного метаболизма при ХАП и его коррекцию после лечения.

Ключевые слова: периодонтит, гранулема, цитокины

Источник финансирования. Исследование не финансировалось каким-либо источником.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила: 02.04.2025

Статья принята в печать: 30.05.2025

Статья опубликована: 30.09.2025

UDC 615.828+616.314.17-008.1

© Natalia V. Bagryantseva, 2025

<https://doi.org/10.32885/2220-0975-2025-3-109-122>

The systemic effects of inflammation and the dynamics of cytokine profile in chronic apical periodontitis

Natalia V. Bagryantseva

Yaroslavl State Medical University

bld. 5 ul. Revolutsionnaya, Yaroslavl, Russia 150000

LLC Medical Centre for Diagnostics and Prevention «Sodrugestvo»

bld. 33 ul. Lenina, Yaroslavl, Russia 150003

Introduction. Chronic apical periodontitis (CAP), affecting 11,2 % of the world's population and ranking sixth in prevalence, is a serious public health problem. Despite the studied pathology, there are still gaps in understanding both the systemic effects of inflammation and the peculiarities of the local inflammatory response.

The aim of the study: to study the effect on inflammatory markers of the chronic periapical process with the description of the peculiarities of the inflammatory profile.

Materials and methods. The study was conducted from August to December 2024 on the basis of Yaroslavl SMU and the Medical Centre for Diagnostics and Prevention «Sodrugestvo» (Yaroslavl). The study included 94 patients of both sexes divided into three groups: the group with symptomatic CAP — 35 people; the group with asymptomatic CAP — 33 people; the control group — 26 people. The study was single-centre, prospective. Three groups of patients were examined before and after treatment. The treatment of CAP consisted of extraction of the affected tooth, which allowed the assessment of changes in the inflammatory profile both locally and systemically. The examinations were performed at two time points: before treatment (baseline) and 5 weeks after tooth extraction

(after regeneration was complete). To assess the inflammatory profile, the content of 5 pro-inflammatory and 4 anti-inflammatory cytokines was examined. Blood sampling was performed twice: immediately before tooth extraction and 5 weeks after surgery. The level of cytokines in plasma was analysed using a special panel of NPO «EcoMed» (Russia) on a «Clima MC-15» device («DIACON-DS JSC», Russia). The results of measurements were presented in pg/ml. Statistical analysis was performed using Statistica v.14 programme. Normality of data was assessed by the Shapiro–Wilk test. Continuous data were presented as mean $M \pm m$. Differences between groups were analysed using analysis of variances. Group profiles were constructed by cluster analysis procedures. The probability of error was at $p < 0,05$.

Results. The study showed a significant effect of CAP on inflammatory markers in peripheral blood. Before treatment, there was a significant increase in the levels of the pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α and G-CSF in both symptomatic and asymptomatic patients compared to the control group. Multivariate analysis allowed us to identify characteristic features of the cytokine profiles for each group. A clear predominance of proinflammatory mediators was found in patients with symptomatic CAP, confirmed by high correlations between IL-1 β and IL-6 ($r=0,76$), IL-1 β and G-CSF ($r=0,93$). The asymptomatic group showed a less pronounced but still significant inflammatory response, characterized by moderate correlations of IL-1 β with IL-6 ($r=0,59$) and TNF- α with OPG ($r=0,62$). The control group showed a balanced cytokine profile with low correlations between pro-inflammatory mediators (IL-1 β and IL-6 $r=0,38$; TNF- α and RANKL $r=0,26$) and a dominance of anti-inflammatory factors. Changes in the ratio of OPG to RANKL confirmed the involvement of these proteins in the alteration of bone metabolism in CAP. After extraction of the offending tooth, statistically significant changes in OPG/RANKL parameters were observed, indicating the onset of bone regeneration processes.

Conclusion. The influence of CAP on the systemic inflammatory profile has been established. An increase in the levels of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α and G-CSF in both symptomatic and asymptomatic forms was noted before tooth extraction compared to the control group. Multivariate analysis revealed unique cytokine profiles of each group: dominance of pro-inflammatory cytokines in symptomatic course, moderate inflammatory response in asymptomatic and balanced profile in control group. Changes in the OPG/RANKL ratio confirmed the modification of bone metabolism in CAP and its correction after treatment.

Key words: *periodontitis, granuloma, cytokines*

Funding. The study was not funded by any source.

Conflict of interest. The author declares no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

The article was received 02.04.2025

The article was accepted for publication 30.06.2025

The article was published 30.09.2025

Введение

Хронический апикальный периодонтит (ХАП) представляет собой одно из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний, занимая шестое место по превалентности среди патологий у человека и поражая 11,2% населения земного шара [1]. Это заболевание не только создает серьезные проблемы для общественного здравоохранения, но и оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов.

Ремоделирование костной ткани является характерной особенностью ХАП, что обусловлено индукцией и дифференцировкой остеокластов под действием маркеров, активируемых в процессе воспаления [2–4]. В условиях хронического воспаления наблюдают постоянную смену баланса между про- и противовоспалительными цитокинами в ответ на антигенные стимулы [5, 6].

Исследования последних лет показывают, что локальное воспаление в области верхушки корня зуба может привести к системным воспалительным реакциям различной степени выраженности.

Провоспалительные медиаторы, поддерживающие местный воспалительный процесс, могут вызывать миграцию иммунокомпетентных клеток из других областей организма и их попадание в кровоток [7]. Данное явление подчеркивает важность воспаления как компонента иммунного контроля и защиты организма [8, 9].

Системные последствия воздействия медиаторов воспаления при ХАП становятся все более актуальной темой исследований в области эндодонтии. Недавние исследования продемонстрировали повышенную концентрацию некоторых цитокинов в крови у здоровых людей с ХАП по сравнению с контрольной группой, особенно при множественных поражениях зубов [10, 11]. Однако полное понимание особенностей воспалительной реакции при периодонтите требует дальнейших исследований [12–14].

Социально-экономическое значение данной проблемы заключается в необходимости рационального использования медицинских ресурсов для диагностики и лечения данной патологии, а также предупреждения ее системных осложнений [15].

Таким образом, несмотря на существующие достижения в изучении механизмов развития ХАП, остается множество нерешенных вопросов, связанных с особенностями воспалительной реакции и ее системными эффектами, что требует дальнейшего изучения [16–18].

Цель исследования — изучить влияние ХАП на содержание маркеров воспаления в крови людей без сопутствующей патологии и описать воспалительный профиль до и после удаления зуба.

Материалы и методы

Тип исследования: проспективное.

Место проведения и продолжительность исследования. Работа выполнена на базе Ярославского государственного медицинского университета на кафедре клинической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии № 1 и стоматологического отделения «Медицинского центра диагностики и профилактики „Содружество“» с августа по декабрь 2024 г.

Характеристика участников. В исследование были включены 94 пациента, из которых 68 имели ХАП, а 26 составили контрольную группу. Участники были обоего пола, между группами не было выявлено статистически значимых различий по возрасту: средний возраст пациентов с ХАП составил $33,6 \pm 9,2$ года, в контрольной группе — $31,5 \pm 8,4$ года ($p > 0,05$).

Пациенты с ХАП были разделены на две группы: 1-я ($n=35$) — пациенты с симптоматической формой ХАП; 2-я ($n=33$) — с бессимптомной формой. Диагноз ХАП был верифицирован клинически и рентгенологически. Заболевание характеризовалось деструкцией костной ткани в области верхушки одного или нескольких корней пораженного зуба. Последний удаляли ввиду невозможности терапевтического лечения. У всех пациентов отсутствовали другие зубы с пульпитом или периодонтитом, что подтверждалось клиническим обследованием полости рта и, при необходимости, конусно-лучевой компьютерной томографией. Контрольная группа ($n=26$) состояла из пациентов без признаков воспалительных заболеваний пародонта, которые регулярно проходили стоматологические осмотры и имели полностью санированную полость рта.

Критерии включения: наличие у пациентов с ХАП верифицированного диагноза; отсутствие других зубов с пульпитом или периодонтитом; возможность удаления пораженного зуба; полностью санированная полость рта у пациентов контрольной группы; добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: курение; беременность или период лактации; наличие сахарного диабета, хронических воспалительных заболеваний; прием антибиотиков, кортикостероидов или нестероидных противовоспалительных средств за месяц до начала исследования; химиотерапия или предшествующее облучение головы/шеи; хирургические вмешательства менее 6 мес назад; присутствие стоматита или других инфекционных воспалений полости рта; ранее выполненная операция резекции верхушки корня или наличие перелома корня на пораженном зубе.

Критерии исключения: осложнения в процессе заживления; посещение стоматолога-гигиениста во время исследования; изменение состояния здоровья или проведение каких-либо хирургических вмешательств в период исследования.

Описание медицинского вмешательства. Физикальное клиническое обследование выполняли непосредственно перед операцией. На основании клинических данных и анамнеза, апикальный периодонтит делили на симптоматический и бессимптомный. Симптоматический проявлялся самопроизвольной пульсирующей болью, болью при накусывании на зуб и от горячего раздражителя, резко болезненной перкуссией и болезненной пальпацией в области переходной складки, в то время как хронический бессимптомный определяли отсутствием выраженных клинических симптомов и обнаруживали только на конусно-лучевой компьютерной томографии (компьютерный томограф «HDX Will Denti 3D», 18×16,5 с цефалостатом, Южная Корея). Хирургическое лечение ХАП заключалось в удалении пораженного зуба, которое проводил врач хирург-стоматолог. Чтобы провести операционную аналгезию и снизить интраоперационное кровотечение, использовали местный анестетик с вазоконстриктором — Sol. Ultrocaini DS 1:200 000 (1–2 карпулы по 1,7 мл). Экстракция зуба позволила оценить изменения воспалительного профиля как локально, так и системно.

Обследование проводили на двух временных этапах — до лечения (базовый уровень) и через 5 нед после удаления зуба (после завершения регенерации).

Исходы исследования и методы их регистрации. Исследовали содержание провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, G-CSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), IFN- γ , TNF- α , а также противовоспалительных цитокинов — IL-4, IL-10, OPG (остеопротегерин) и RANKL (лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-B). Забор крови осуществляли дважды: первый раз — до удаления зуба; второй — спустя 5 нед после первой процедуры. В эти временные промежутки у пациентов контрольной группы проводили забор крови путем венепункции локтевой вены в пробирку объемом 5 мл, содержащую антикоагулянт. Транспортировку и хранение материала осуществляли в течение 24 ч после взятия. Уровень всех цитокинов измеряли с помощью специальной панели цитокинов НПО «ЭкоМед» (Россия) в соответствии с протоколом производителя. Все измерения проводили с помощью прибора «Clima MC-15» (АО «ДИАКОН-ДС», Россия). Концентрацию цитокинов измеряли в пг/мл. Анализ данных проводили с использованием программного обеспечения MC15 1.1 (АО «ДИАКОН-ДС», Россия).

Статистическую обработку выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica Data Science Workbench (v. 14.0.1.25) TIBCO Software Inc., <http://tibco.com>, 2022. При разработке исследования был рассчитан объем выборки. Мощность была установлена на уровне 80 % при $\alpha < 0,05$. Рассчитанный минимальный объем выборки составил 25 наблюдений для каждой из групп, учитывая возможное непосещение или позднее исключение. Чтобы оценить нормальность распределения оцениваемых данных, использовали W-тест Шапиро–Уилка. Непрерывные данные были представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm m$). Различия между группами изучали с помощью анализа вариаций (ANOVA) и анализа вариаций для повторных измерений (RM-ANOVA) с последующими апостериорными сравнениями Q-критерия Тьюки для неравных n . Для углубленного поиска различий между исследуемыми группами были проведены иерархический кластерный анализ (HCA) и многомерный анализ кластеризации переменных методом k-средних (K-means CA). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Этическая экспертиза. Все процедуры протокола исследования были выполнены в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и основополагающими принципами Хельсинской декларации (принята в июне 1964 г., пересмотрена в октябре 2013 г.), получив одобрение комитета по медицинской этике Ярославского государственного медицинского университета (протокол № 71/2024). Всем пациентам были разъяснены цель исследования, процедуры

и связанные с ними риски и преимущества. От всех лиц, пожелавших принять участие в исследовании, была получена подписанная форма информированного согласия. Участники могли отказаться от участия в исследовании в любое время без объяснения причин.

Результаты и обсуждение

Учитывая тип исследования, первыми результатами статистического анализа данных стало сопоставление уровня концентрации изучаемых цитокинов до удаления причинного зуба (табл. 1).

Таблица 1

Концентрация цитокинов в периферической крови при первом заборе крови у пациентов наблюдаемых групп, пг/мл

Table 1

Concentration of cytokines in peripheral blood at the first blood sampling in patients of the observed groups, pg/ml

Цитокин	1-я группа, n=35	2-я группа, n=33	3-я группа, n=26	p-уровень		
				1-я и 2-я группы	1-я и 3-я группы	2-я и 3-я группы
IL-1 β	29,46 $\pm$ 5,21	20,88 $\pm$ 5,99	3,72 $\pm$ 1,20	< 0,001	< 0,001	< 0,001
IL-6	27,02 $\pm$ 11,12	15,64 $\pm$ 3,01	4,72 $\pm$ 0,87	0,003	< 0,001	< 0,001
G-CSF	24,74 $\pm$ 3,82	22,42 $\pm$ 6,57	14,05 $\pm$ 2,86	0,245	< 0,001	0,015
IFN- γ	12,95 $\pm$ 1,89	18,95 $\pm$ 8,07	3,76 $\pm$ 1,95	0,028	< 0,001	< 0,001
TNF- α	20,45 $\pm$ 5,43	14,59 $\pm$ 8,23	4,36 $\pm$ 1,26	0,048	< 0,001	< 0,001
IL-4	3,55 $\pm$ 1,24	5,85 $\pm$ 0,39	7,93 $\pm$ 2,54	0,002	< 0,001	0,018
IL-10	4,12 $\pm$ 0,94	3,48 $\pm$ 0,82	3,18 $\pm$ 0,63	0,085	0,124	0,217
OPG	123,38 $\pm$ 15,16	111,80 $\pm$ 27,03	74,35 $\pm$ 9,56	0,038	< 0,001	0,002
RANKL	6,74 $\pm$ 2,16	4,89 $\pm$ 0,17	2,55 $\pm$ 0,45	0,007	< 0,001	< 0,001

До экстракции причинного зуба были отмечены статистически значимые различия концентрации цитокинов между группами пациентов с ХАП и контрольной группой. В сравнении с контрольной группой, как симптоматическая, так и бессимптомная формы ХАП характеризовались значительно повышенным уровнем провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, G-CSF, IFN- γ , TNF- α , что свидетельствует о системном воспалительном ответе при ХАП. Уровень противовоспалительного цитокина IL-10 не продемонстрировал статистически значимых различий между группами, указывая на ограниченную компенсаторную активацию противовоспалительных механизмов. Показатели OPG и RANKL также различались между группами, демонстрируя модификацию костного метаболизма при ХАП. Выявленные различия подтверждают системное влияние локального воспаления при ХАП.

Аналогичная процедура была проведена в наблюдаемых группах через 5 мес после удаления причинного зуба, через установленный дизайном промежуток времени (табл. 2).

Спустя 5 мес после экстракции причинного зуба в фазе регенерации были отмечены значимые различия профилей цитокинов между двумя группами пациентов с ХАП и с контрольной группой. В обеих группах ХАП зафиксировано снижение уровня провоспалительных цитокинов

Таблица 2

**Концентрация цитокинов в периферической крови при втором заборе крови
у пациентов наблюдаемых групп, пг/мл**

Table 2

**Concentration of cytokines in peripheral blood at the second blood sampling
in patients of the observed groups, pg/ml**

Цитокин	1-я группа, n=35	2-я группа, n=33	3-я группа, n=26	p-уровень		
				1-я и 2-я группы	1-я и 3-я группы	2-я и 3-я группы
IL-1 β	10,06 $\pm$ 0,95	11,33 $\pm$ 1,63	3,25 $\pm$ 1,29	0,124	< 0,001	< 0,001
IL-6	8,56 $\pm$ 0,57	7,15 $\pm$ 0,71	5,08 $\pm$ 0,93	0,018	< 0,001	< 0,001
G-CSF	10,26 $\pm$ 1,78	9,49 $\pm$ 0,85	14,46 $\pm$ 2,86	0,245	< 0,001	0,015
IFN- γ	6,92 $\pm$ 1,99	6,09 $\pm$ 1,65	3,37 $\pm$ 1,48	0,048	< 0,001	< 0,001
TNF- α	11,46 $\pm$ 1,66	8,91 $\pm$ 1,18	4,52 $\pm$ 1,32	0,007	< 0,001	< 0,001
IL-4	4,04 $\pm$ 0,29	4,88 $\pm$ 0,45	7,42 $\pm$ 2,69	0,002	< 0,001	0,018
IL-10	8,40 $\pm$ 3,08	9,32 $\pm$ 2,54	3,32 $\pm$ 0,63	0,085	0,124	0,217
OPG	68,57 $\pm$ 2,84	65,14 $\pm$ 4,08	82,75 $\pm$ 5,78	0,038	< 0,001	0,002
RANKL	9,41 $\pm$ 1,48	8,06 $\pm$ 1,78	2,53 $\pm$ 0,38	0,007	< 0,001	< 0,001

IL-1 β , IL-6, TNF- α и G-CSF, что указывает на подавление воспалительного ответа. Уровень противовоспалительного цитокина IL-10 остался стабильным, не демонстрируя значимых различий между группами, что может свидетельствовать о восстановлении гомеостаза. Показатели OPG и RANKL сохранили тенденцию к дифференциации между группами, отражая процессы ремоделирования костной ткани. Полученные данные свидетельствуют о нормализации системного воспалительного статуса.

Сравнение концентрации цитокинов до и после экстракции причинного зуба демонстрирует значимое снижение уровня провоспалительных маркеров IL-1 β , IL-6, G-CSF и TNF- α у пациентов обеих групп с ХАП. Отмечено также повышение уровня противовоспалительного цитокина IL-10 и изменение показателей OPG/RANKL, указывающих на активацию процессов костной регенерации (табл. 3). В группе с симптоматической формой ХАП зафиксирована более выраженная динамика снижения воспалительных маркеров для большинства параметров по сравнению с пациентами с бессимптомной формой ХАП.

Важно отметить, что у пациентов с ХАП после удаления пораженного зуба баланс цитокинов был нарушен — преобладали провоспалительные, что поддерживало хроническое воспаление. При этом в группах с симптоматическим и бессимптомным течением периодонтита дисбаланс цитокинов проявлялся по-разному. Для внесения ясности была применена процедура многомерного анализа кластеризации переменных и иерархического кластерного анализа. Многомерное оценивание всех групп проводили дважды по единой схеме, которая включала построение дендрограммы кластеризации объектов наблюдения, клиническое оценивание матриц расстояний, схем объединения и итоговое построение профиля (уникальности) каждой группы.

Для 3-й группы клинически здоровых людей дендрограмма кластеризации объектов наблюдения представлена на рис. 1.

Таблица 3

Концентрация цитокинов в периферической крови до и через 5 мес после удаления причинного зуба у пациентов наблюдаемых групп, пг/мл

Table 3

Concentration of cytokines in peripheral blood before and 5 months after extraction of the affected tooth in patients of the observed groups, pg/ml

Цитокин	1-я группа, n=35		2-я группа, n=33		p-уровень	
	до	после	до	после	1-я группа, до и после	2-я группа, до и после
IL-1 β	29,46 $\pm$ 5,21	10,06 $\pm$ 0,95	20,88 $\pm$ 5,99	11,33 $\pm$ 1,63	< 0,001	0,041
IL-6	27,02 $\pm$ 11,12	8,56 $\pm$ 0,57	15,64 $\pm$ 3,01	7,15 $\pm$ 0,71	< 0,001	0,026
G-CSF	24,74 $\pm$ 3,82	10,26 $\pm$ 1,78	22,42 $\pm$ 6,57	9,49 $\pm$ 0,85	< 0,001	< 0,001
IFN- γ	12,95 $\pm$ 1,89	6,92 $\pm$ 1,99	18,95 $\pm$ 8,07	6,09 $\pm$ 1,65	0,032	0,012
TNF- α	20,45 $\pm$ 5,43	11,46 $\pm$ 1,66	14,59 $\pm$ 8,23	8,91 $\pm$ 1,18	< 0,001	0,015
IL-4	3,55 $\pm$ 1,24	4,04 $\pm$ 0,29	5,85 $\pm$ 0,39	4,88 $\pm$ 0,45	0,045	0,034
IL-10	4,12 $\pm$ 0,94	8,40 $\pm$ 3,08	3,48 $\pm$ 0,82	9,32 $\pm$ 2,54	< 0,001	0,001
OPG	123,38 $\pm$ 15,16	68,57 $\pm$ 2,84	111,80 $\pm$ 27,03	65,14 $\pm$ 4,08	< 0,001	0,042
RANKL	6,74 $\pm$ 2,16	9,41 $\pm$ 1,48	4,89 $\pm$ 0,17	8,06 $\pm$ 1,78	0,043	0,027

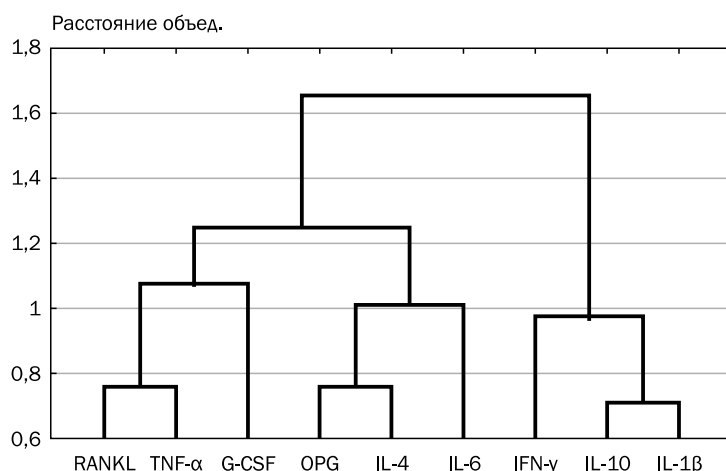


Рис. 1. Кластерное взаимораспределение цитокинов у пациентов контрольной группы при первом заборе крови

Fig. 1. Clustered cytokine distribution in patients of the control group at the first blood sampling

Матрица расстояний характеризовалась низкой корреляцией провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6 ($r=0,38$); TNF- α и RANKL ($r=0,26$). При этом был отмечен высокий уровень остеопротегерина ($74,35\pm9,56$ пг/мл) и низкий — RANKL ($2,55\pm0,45$ пг/мл). В схеме IL-1 β и IL-10 объединены на расстоянии $d=0,71$, что отражает сбалансированный иммунный ответ. Остеопротегерин и IL-4

образуют единый кластер с расстоянием $d=0,76$, подчеркивая их роль в поддержании костного гомеостаза. Таким образом, уникальность контрольной группы — в сбалансированности профиля с доминированием противовоспалительных цитокинов и нормальными показателями баланса остеопротегерин–лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-В.

У пациентов 1-й группы с симптоматическим ХАП в матрице расстояний наблюдали высокую корреляцию провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6 ($r=0,76$), IL-1 β и G-CSF ($r=0,93$), рис. 2. Фон низких значений остеопротегерина ($123,38 \pm 15,16$ пг/мл) и повышенных — RANKL ($6,74 \pm 2,16$ пг/мл) подтверждает деструкцию костной ткани. Доминирование провоспалительных цитокинов — IL-1 β , IL-6, TNF- α и дисбаланс остеопротегерин–лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-В составляют уникальный профиль 1-й группы.

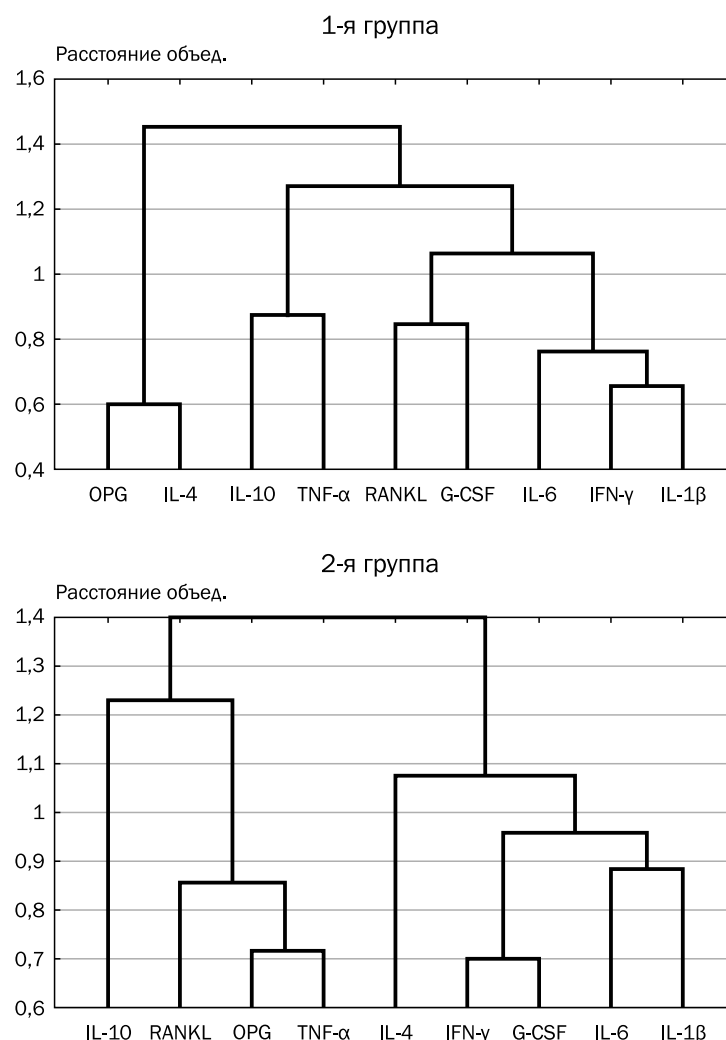


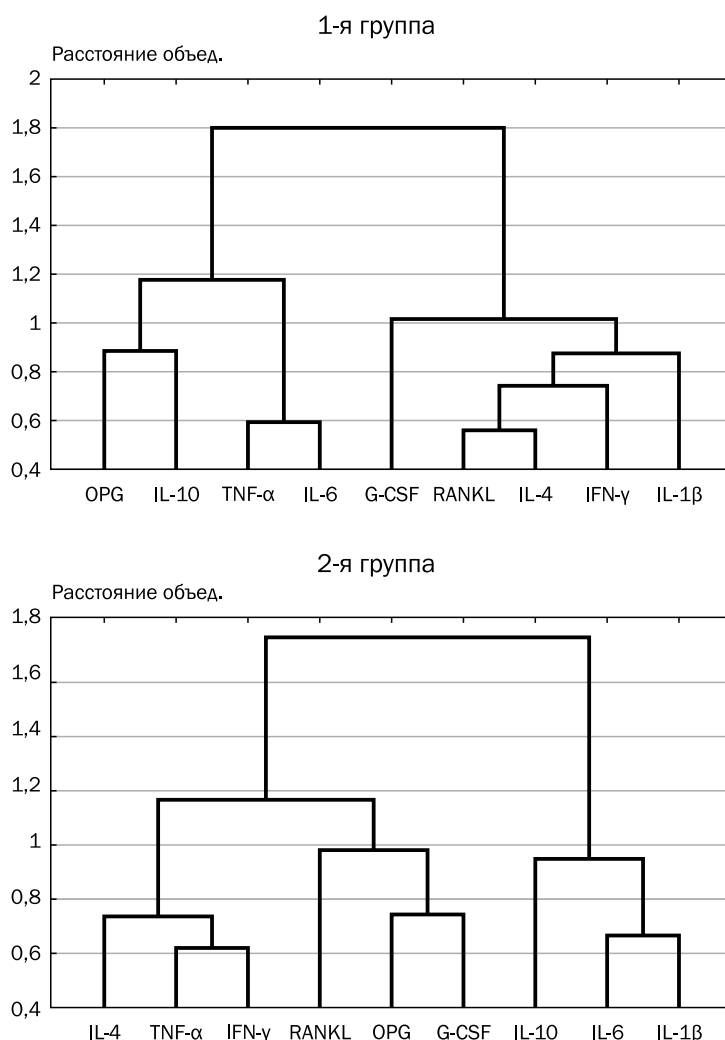
Рис. 2. Кластерное взаимораспределение цитокинов у пациентов 1-й и 2-й групп с хроническим апикальным периодонтитом до экстракции причинного зуба

Fig. 2. Clustered cytokine distribution in patients of groups 1 and 2 with chronic apical periodontitis before extraction of the affected tooth

Во 2-й группе пациентов с бессимптомным ХАП матрица расстояний фиксировала умеренную корреляцию IL-1 β и IL-6 ($r=0,59$), TNF- α и OPG ($r=0,62$). Наблюдали снижение уровня остеопротегерина ($111,80 \pm 27,03$ пг/мл) и RANKL ($4,89 \pm 2,17$ пг/мл) по сравнению с 1-й группой. Профиль группы характеризовался умеренным уровнем провоспалительных цитокинов и частичным сохранением баланса остеопротегерин–лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-B (см. рис. 2).

Пациенты с симптоматическим ХАП через 5 мес после удаления причинного зуба продемонстрировали высокие средние значения IL-1 β ($10,06 \pm 0,95$ пг/мл) и TNF- α ($11,46 \pm 1,66$ пг/мл), наряду с корреляцией IL-1 β и IL-4 ($r=0,38$), а также IL-1 β и IFN- γ ($r=0,80$).

Кластеры формировались вокруг провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-6 с участием RANKL (рис. 3). Высокая корреляция IL-1 β с IL-4 и IFN- γ указывала на их совместную регуляцию



в воспалительном процессе. Цитокиновый профиль выражался в доминировании IL-1 β , TNF- α , IL-6 и RANKL с выраженным провоспалительным и остеокластогенным потенциалом.

Ключевой особенностью пациентов 2-й группы при повторном заборе крови являлось снижение уровня IL-1 β (11,33 $\pm$ 1,63 пг/мл) и TNF- α (8,91 $\pm$ 1,18 пг/мл) на фоне увеличения уровня IL-10 (9,32 $\pm$ 2,54 пг/мл), корреляция IL-6 с TNF- α ($r=0,53$) и IL-10 ($r=0,78$). Цитокиновый профиль характеризовался как смешанный, с акцентом на IL-6, TNF- α , IL-10 и остеопротегерин, что может указывать на переходную фазу воспаления с элементами регуляции (см. рис. 3).

Полученные результаты исследования подтверждают нашу гипотезу о системном влиянии ХАП на воспалительный профиль организма и его нормализацию после удаления причинного зуба. Выявленные статистически значимые различия концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α и G-CSF между группами пациентов с ХАП и контрольной группой согласуются с данными литературы [12, 19], где также отмечена активация системного воспалительного ответа при локальных инфекционно-воспалительных процессах. Сравнительный анализ цитокиновых профилей до и через 5 мес после экстракции зуба показал характерную динамику изменения воспалительного статуса. Снижение уровня провоспалительных маркеров и увеличение содержания противовоспалительного цитокина IL-10 демонстрируют восстановление иммунного гомеостаза [6, 20].

Обсуждение. Наблюдаемое преобладание уровня провоспалительных цитокинов до лечения соответствует современным представлениям о патогенезе ХАП [21, 22]. Особенно интересным является различие в динамике содержания воспалительных маркеров между симптоматической и бессимптомной формами ХАП. Более выраженные изменения в группе с симптоматическим течением подтверждают данные работ [7, 16], указывающих на более активный воспалительный процесс при наличии клинических проявлений. В то же время, сохраняющаяся тенденция к снижению уровня воспалительных маркеров при бессимптомной форме согласуется с концепцией «скрытого» воспаления [14, 23]. Изменение показателей OPG и RANKL, отражающее модификацию костного метаболизма, соответствует современным представлениям о механизмах ремоделирования костной ткани при ХАП [3, 4, 6]. Высокая корреляция провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6 ($r=0,76$), IL-1 β и G-CSF ($r=0,93$) в группе с симптоматическим ХАП подтверждает данные исследований [5, 8] о координированной регуляции этих факторов в воспалительном процессе.

Полученные результаты нормализации воспалительного статуса через 5 мес после экстракции зуба согласуются с данными литературы [12, 24], указывающими на необходимость времени для восстановления тканей. Стабильность уровня IL-10 после лечения может свидетельствовать о восстановлении противовоспалительных механизмов [21].

Выявленные особенности цитокинового профиля у пациентов с ХАП до и после лечения подтверждают важность комплексного подхода при оценке воспалительного процесса [9, 10]. Данные о дифференцированном влиянии различных форм ХАП на системный воспалительный статус имеют практическое значение для выбора тактики лечения [8, 16]. Кластерный анализ позволил выявить уникальные профили воспаления в каждой группе, что подтверждает необходимость персонализированного подхода к лечению ХАП [15, 19, 25]. Полученные результаты о роли IL-4 и IFN- γ в регуляции воспалительного процесса согласуются с современными представлениями об их функциях [1, 8, 14].

Таким образом, 1-я группа пациентов (с симптоматическим ХАП) характеризовалась гиперовоспалительным ответом с доминированием IL-1 β , TNF- α , IL-6 и RANKL, что ассоциировано с активной деструкцией костной ткани. Для 2-й группы (с бессимптомным ХАП) было характерно умеренное воспаление с частичным сохранением регуляторных механизмов (OPG, IL-10) и переходным профилем. 3-я группа здоровых людей имела физиологический баланс цитокинов и маркеров костного метаболизма (высокий уровень OPG, низкий RANKL).

Оценка безопасности и нежелательные эффекты. Следует отметить, что нежелательных явлений в ходе исследования зафиксировано не было.

Заключение

Хронический апикальный периодонтит характеризуется дисбалансом провоспалительных/противовоспалительных цитокинов и нарушением костного метаболизма. Удаление зуба частично восстанавливает гомеостаз, но остаточное воспаление требует пристального внимания. Проведенное исследование позволило выявить системное влияние хронического апикального периодонтита на воспалительный профиль организма, что подтверждается значимым повышением уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α и G-CSF как при симптоматической, так и бессимптомной форме заболевания. Наблюдаемая нормализация воспалительного статуса через 5 мес после удаления причинного зуба свидетельствует о возможности коррекции системного воспаления путем ликвидации локального источника инфекции. Ключевым вкладом исследования является демонстрация дифференцированного влияния различных форм хронического апикального периодонтита на системный воспалительный статус, что согласуется с современными представлениями о «скрытом» воспалении при бессимптомном течении заболевания. Выявленные особенности цитокинового профиля позволяют рассматривать их как потенциальные биомаркеры активности процесса.

Основными нерешенными аспектами проблемы остаются механизмы компенсаторной активации противовоспалительных механизмов при данной патологии и роль различных популяций иммунокомпетентных клеток в формировании воспалительного профиля.

Результаты исследования имеют важное клиническое значение, позволяя на основе цитокинового профиля дифференцировать стадии воспаления и прогнозировать течение хронического апикального периодонтита. Помимо этого, появляется возможность оптимизировать тактику его лечения с учетом особенностей воспалительного ответа и выбора терапевтических мишеней. Анализ соотношения OPG/RANKL и цитокинового баланса может служить маркером успешности терапии. Теоретическая востребованность работы видится в расширении представлений о патогенезе хронического апикального периодонтита и механизмах его системного влияния, что создает основу для дальнейших исследований в области персонализированной медицины в стоматологии.

Вклад автора:

Н. В. Багрянцева — сбор материалов, анализ и обработка результатов, подготовка и написание статьи

Автор одобрил финальную версию статьи для публикации, согласен нести ответственность за все аспекты работы и обеспечить гарантию, что все вопросы относительно точности и достоверности любого фрагмента работы надлежащим образом исследованы и решены.

Author contribution:

Natalia V. Bagryantseva — collecting materials, analysing and processing the results, preparing and writing the article

The author has approved the final version of the article for publication, and agrees to be responsible for all aspects of the work and to ensure that all questions regarding the accuracy and reliability of any fragment of the work are properly investigated and resolved.

Литература/References

1. De Araujo B. Md. M., De Miranda B. M., Kowaltschuk T. C. et al. Impact of chronic diseases on the periapical health of endodontically treated teeth: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2024; 19 (2): e0297020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0297020>
2. Ширинский В. С., Ширинский И. В. Остеоиммунология: междисциплинарный подход к изучению взаимодействия клеток иммунной системы и костной ткани. Мед. иммунол. 2022; 24 (5): 911–930. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-OAI-1521>

- [Shirinskiy V.S., Shirinskiy I.V. Osteoimmunology: An interdisciplinary approach to studying the relationship between immune system cells and bone tissue. *Med. immunol.* 2022; 24 (5): 911–930. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-OAI-1521> (in russ.)].
3. Luo X., Wan Q., Cheng L., Xu R. Mechanisms of bone remodeling and therapeutic strategies in chronic apical periodontitis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022; 12: 908859. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.908859>
 4. Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Немсадзе И.Г. и др. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани в норме и патологии. *Таврический мед.-биол. вестн.* 2020; 23 (1): 133–139. <https://doi.org/10.37279/2070-8092-2020-23-1-133-139> [Ignatenko G.A., Maylyan E.A., Nemsadze I.G. et al. Role of cytokines in bone tissue remodelling in normal conditions and pathologies. *Tavrisheskiy med.-biol. vestn.* 2020; 23 (1): 133–139. <https://doi.org/10.37279/2070-8092-2020-23-1-133-139> (in russ.)].
 5. Rodrigues R. C.V., Porpino M. T.M., Dessaune-Neto N. et al. Correlation between proinflammatory cytokine expression and clinical data in apical granuloma. *J. Endodont.* 2024; 50 (4): 499–505. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2024.01.018>
 6. Старосельников А.Н., Гусев К.А., Миронова О.Б., Миromanov А.М. Современные аспекты участия интерлейкина-1 бета и интерлейкина-6 в регенерации и обменных процессах костной ткани (обзор литературы). *Наука молодых — Eruditio Juvenium.* 2023; 11 (3): 447–458. <https://doi.org/10.23888/HMJ2023113447-458> [Staroselnikov A.N., Gusev K.A., Mironova O.B., Miromanov A.M. Modern aspects of the participation of interleukin-1 beta and interleukin-6 in the regeneration and metabolic processes of bone tissue (literature review). *Nauka molodykh — Eruditio Juvenium.* 2023; 11 (3): 447–458. <https://doi.org/10.23888/HMJ2023113447-458> (in russ.)].
 7. Borgo Sarmento E., Andrade R.H., Gomes C. et al. Proinflammatory cytokine expression in apical periodontitis from diabetic patients. *Int. J. Dentist.* 2023; 2023: 4961827. <https://doi.org/10.1155/2023/4961827>
 8. Wen Y.H., Lin Y.X., Zhou L. et al. The immune landscape in apical periodontitis: From mechanism to therapy. *Int. Endodont. J.* 2024; 57 (11): 1526–1545. <https://doi.org/10.1111/iej.14125>
 9. Shabbir Z., Mazdeyasnan L., Iqbal N. et al. Integration of immunology in a systems-based osteopathic medical curriculum. *Int. Med. Educat.* 2024; 3 (3): 257–283. <https://doi.org/10.3390/ime3030021>
 10. Agger A.E., Reseland J.E., Hjelkrem E. et al. Are comorbidities associated with the cytokine/chemokine profile of persistent apical periodontitis? *Clin. Oral Investig.* 2023; 27 (9): 5203–5215. <https://doi.org/10.1007/s00784-023-05139-3>
 11. Баяхметова А.А., Сейдеханова А.О., Примбаева А.Н. Цитокины слюны у взрослых больных с различной интенсивностью кариеса. *Фармация Казахстана.* 2023; 5: 85–91. <https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2023.43.30.011> [Bayakhmetova A.A., Seydekhanova A.O., Primbaeva A.N. Salivary cytokines in adult patients with varying caries intensity. *Farmatsia Kazahstana.* 2023; 5: 85–91. <https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2023.43.30.011> (in russ.)].
 12. Baris S.D., Turkiilmaz A., Derici M.K. Effects of Nd:YAG laser on tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1beta and interferon-gamma levels in teeth with apical periodontitis: A clinical study. *Austral. Endodont. J.* 2023; 49 (3): 657–664. <https://doi.org/10.1111/aej.12799>
 13. Guilherme Neto J.L., Venturini L.G., Schneider A.H. et al. Neutrophil extracellular traps aggravate apical periodontitis by stimulating osteoclast formation. *J. Endodont.* 2023; 49 (11): 1514–1521. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2023.07.027>
 14. Martinho F.C., Leite F.R.M., Arruda-Vasconcelos R. et al. Influence of bacterial profiles in cytokine and clinical features of endodontic disease. *J. Endodont.* 2021; 47 (8): 1265–1271. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2021.04.026>
 15. Draper-Rodia J., Vaucher P., Hohenschurz-Schmidt D. et al. 4M's to make sense of evidence — Avoiding the propagation of mistakes, misinterpretation, misrepresentation and misinformation. *Int. J. Osteopath. Med.* 2022; 44: 29–35. <https://doi.org/10.1016/j.ijosm.2022.04.007>
 16. Keskin C., Aksoy A., Kalyoncuoğlu E. et al. Effect of intracanal cryotherapy on the inflammatory cytokine, proteolytic enzyme levels and post-operative pain in teeth with asymptomatic apical periodontitis: A randomized clinical trial. *Int. Endodont. J.* 2023; 56 (8): 932–942. <https://doi.org/10.1111/iej.13937>
 17. Torres-Monjarás A.P., Sánchez-Gutiérrez R., Hernández-Castro B. et al. Bacteria associated with apical periodontitis promotes in vitro the differentiation of macrophages to osteoclasts. *Clin. Oral Investig.* 2023; 27 (6): 3139–3148. <https://doi.org/10.1007/s00784-023-04920-8>
 18. Bordagaray M.J., Fernández A., Astorga J. et al. CpG single-site methylation regulates TLR2 expression in proinflammatory PBMCs from apical periodontitis individuals. *Front. Immunol.* 2022; 13: 861665. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.861665>
 19. Nunez N., Erdogan O., Casey S.M. et al. Elevated cytokine levels in gingival crevicular fluid of teeth with apical periodontitis. *J. Endodont.* 2023; 49 (6): 657–663. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2023.03.010>
 20. Almeida-Junior L.A., Carvalho M.S., Almeida L.K.Y. et al. TNF-alpha-TNFR1 signaling mediates inflammation and bone resorption in apical periodontitis. *J. Endodont.* 2023; 49 (10): 1319–1328.e2. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2023.07.013>
 21. Galler K.M., Weber M., Korkmaz Y. et al. Inflammatory response mechanisms of the dentine-pulp complex and the peri-apical tissues. *Int. J. Molec. Sci.* 2021; 22 (3): 1480. <https://doi.org/10.3390/ijms22031480>
 22. Milojevic N., Krdzovic Lazic E., Lukic L. et al. Inflammatory mediators' essence in apical periodontitis. *Europ. Oral Res.* 2024; 58 (3): 160–168. <https://doi.org/10.26650/eor.20241423117>

23. Tazawa K., Azuma Presse M.M., Furusho H. et al. Revisiting the role of IL-1 signaling in the development of apical periodontitis. *Front. Dental Med.* 2022; 3: 985558. <https://doi.org/10.3389/fdmed.2022.985558>
24. Hussein H., Kishen A. Local immunomodulatory effects of intracanal medications in apical periodontitis. *J. Endodont.* 2022; 48 (4): 430–456. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2022.01.003>
25. Abouelenien S.S., Shaker O. G., Morsy D. A. Cytokine expression of IL-8 before and after root canal treatment in patients with symptomatic apical periodontitis: A clinical trial. *Austral. Endodont. J.* 2024; 50 (1): 15–23. <https://doi.org/10.1111/aej.12803>

Сведения об авторе:

Наталья Владимировна Багрянцева, канд. мед. наук, ассистент кафедры клинической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии №1, Ярославский государственный медицинский университет
eLibrary SPIN: 1482-2862
ORCID ID: 0009-0008-9627-8184
Scopus Author ID: 57211069461

Information about author:

Natalia V. Bagryantseva, Cand. Sci (Med.), Assistant of the Department of Clinical Dentistry and Maxillofacial Surgery №1, Yaroslavl State Medical University
eLibrary SPIN: 1482-2862
ORCID ID: 0009-0008-9627-8184
Scopus Author ID: 57211069461