

## Особенности остеоиммунологических аспектов остеорезорбции при периимплантите, хроническом пародонтите и раке альвеолярного отростка и альвеолярной части челюстей

© О.А. ЗОРИНА<sup>1,2</sup>, М.А. АМХАДОВА<sup>3</sup>, А.А. ХАМУКОВА<sup>4</sup>, Э.Ш. АЛЕСКЕРОВ<sup>3</sup>, Г.А. АЙРАПЕТОВ<sup>5</sup>, А.А. ДЕМИДОВА<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФУВ ГБУЗ МО Московской областной научно-исследовательский клинический институт им М.Ф. Владимирского, Москва, Россия;

<sup>4</sup>Республиканский стоматологический центр, Нальчик, Россия;

<sup>5</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Изучить взаимосвязь содержания между концентрацией провоспалительного цитокина интерлейкина-6 и маркера активации остеокластов катепсина К в десневой жидкости при остеорезорбции воспалительного (периимплантит, хронический генерализованный пародонтит) и злокачественного онкологического генеза (рак челюсти).

**Материал и методы.** В работе приняли участие 87 человек обоего пола в возрасте от 30 до 60 лет: 20 пациентов (1-я группа) с периимплантитом, 30 человек с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) (2-я группа), 22 пациента с плоскоклеточным раком верхнего и нижнего альвеолярного отростка и десны (3-я группа), 15 практически здоровых лиц без патологии пародонта. В десневой жидкости методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию интерлейкина-6 (ИЛ-6) и катепсина К.

**Результаты.** В исследовании установлено, что при ХГП и периимплантите накопление ИЛ-6 в содержимом пародонтальных и периимплантационных карманов являлось патогенетическим фактором для активации остеокластов и секреции ими протеолитических ферментов, участвующих в остеорезорбции. При раке альвеолярных отростков челюстей прирост маркера остеорезорбции катепсина К многократно превышал накопление ИЛ-6 в десневой жидкости, что снижало зависимость активации остеокластов от локального накопления провоспалительных цитокинов.

**Заключение.** Для формирования прогноза прогрессивной утраты костной ткани у пациентов с периимплантитом необходимо контролировать в периимплантационном кармане концентрацию ИЛ-6 и катепсина К, при ХГП — концентрацию ИЛ-6 в экссудате пародонтального кармана, а у больных раком альвеолярных отростков / альвеолярной части — содержание катепсина К в десневой жидкости.

**Ключевые слова:** остеорезорбция, интерлейкин-6, катепсин К, хронический пародонтит, периимплантит, рак челюсти.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Зорина О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4143-4513>; e-mail: [zorina-cniis@yandex.ru](mailto:zorina-cniis@yandex.ru)\*

Амхадова М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9105-0796>

Хамукова А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9170-8642>

Алескеров Э.Ш. — <https://orcid.org/0000-0002-4241-2367>

Айрапетов Г.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5717-228X>

Демидова А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3545-9359>

\* — автор, ответственный за переписку

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Зорина О.А., Амхадова М.А., Хамукова А.А., Алескеров Э.Ш., Айрапетов Г.А., Демидова А.А. Особенности остеоиммунологических аспектов остеорезорбции при периимплантите, хроническом пародонтите и раке альвеолярного отростка и альвеолярной части челюстей. *Стоматология*. 2020;99(4):27–32. <https://doi.org/10.17116/stomat20209904127>

## Osteoimmunological aspects of periodontal inflammatory destructive changes at periimplantitis, chronic periodontitis and oncological diseases of the oral cavity

© О.А. ZORINA<sup>1,2</sup>, М.А. AMKHADOVA<sup>3</sup>, А.А. KHAMUKOVA<sup>4</sup>, E.SH. ALESKEROV<sup>3</sup>, G.A. AJRAPETOV<sup>5</sup>, А.А. DEMIDOVA<sup>6</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Dental and Maxillofacial Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F.Vladimirovsky, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Republican Dental Center, Nalchik, Russia;

<sup>5</sup>National Medical Oncology Research Center of Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia;

<sup>6</sup>Rostov State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

#### ABSTRACT

**The aim of the study** was to analyze possible correlation between the concentration of the pro-inflammatory cytokine interleukin-6 and the activation marker of osteoclasts cathepsin K in the gingival fluid during osteoresorption of inflammatory (periimplantitis, chronic generalized periodontitis) and malignant oncological origin (malignant neoplasm of gums).

**Materials and methods.** The study comprised 87 individuals of both sexes aged 30 to 60: 20 patients (group 1) with periimplantitis, 30 people with chronic generalized periodontitis (CGP) (group 2), 22 patients with squamous cell carcinoma of the upper and lower alveolar bone gingiva (group 3), 15 healthy individuals without periodontal disease.

**Results.** The concentration of interleukin-6 (IL-6) and cathepsin K was determined in the gingival fluid by enzyme-linked immunosorbent assay. The examination revealed that during CGP and peri-implantitis the accumulation of IL-6 in the contents of periodontal and peri-implantation pockets was a pathogenetic factor for the activation of osteoclasts and their secretion of proteolytic enzymes osteoresorption. In cancer the increase of cathepsin K expression was a lot higher than the accumulation of IL-6 in the gingival fluid reducing the dependence of the activation of osteoclasts on the local accumulation of pro-inflammatory cytokines.

**Conclusion.** To formulate the prognosis of progressive bone loss in patients with peri-implantitis it is necessary to control the concentration of IL-6 and cathepsin K in the peri-implantation pocket, in case of CGP the concentration of IL-6 in the exudate of the periodontal pocket and in patients with cancer of the alveolar processes the content of cathepsin K of gingival fluid.

**Keywords:** osteoresorption, interleukin-6, cathepsin K, chronic periodontitis, periimplantitis, malignant gums neoplasm.

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Zorina O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4143-4513>; e-mail: zorina-cniis@yandex.ru\*

Amkhadova M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9105-0796>

Khamukova A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9170-8642>

Aleskerov E.Sh. — <https://orcid.org/0000-0002-4241-2367>

Ajrapetov G.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5717-228X>

Demidova A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3545-9359>

\* — corresponding author

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Zorina OA, Amkhadova MA, Khamukova AA, Aleskerov ESH, Ajrapetov GA, Demidova AA. Osteoimmunological aspects of periodontal inflammatory destructive changes at periimplantitis, chronic periodontitis and oncological diseases of the oral cavity. *Dentistry = Stomatologiya*. 2020;99(4):27–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/stomat20209904127>

## Введение

В организме взрослого человека постоянно протекают два альтернативных, но взаимодополняющих процесса костного ремоделирования: разрушение костной ткани остеокластами и созидание нового матрикса остеобластами. Остеоремоделирование направлено на приспособление кости к функциональным нагрузкам, усиление их прочности, улучшение архитектоники и устранение повреждений костной ткани [1]. Более мобильная и менее продолжительная по времени резорбция кости является стимулом к активации продолжительного остеогенеза. Остеорезорбция осуществляется за счет остеокластов, активность которых регулируется гормонами, факторами роста, витаминами и в том числе провоспалительными цитокинами (трансформирующий ростовой фактор- $\alpha$ , фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин-1, интерлейкин-6) [2, 3]. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) является мощным стимулятором трансформации преостеокласта в остеокласт. На плазматической мембране преостеокласта находятся два типа рецепторов к ИЛ-6. После связывания ИЛ-6 со специфическими рецепторами преостеокласта посредством задействования системы RANKL-RANK активируются механизмы остеокластогенеза [4]. Активация остеокластов сопровождается выраженным синтезом и секрецией в резорбтивную ямку, образованную мембраной остеокласта и костью, протеолитических ферментов (катепсина К, тартратрезистентной кислой фосфатазы). За счет ферментов происходит **деградация минеральной и коллагеновой составляющих кости** [5]. Следовательно,

накопление ИЛ-6 в десневой жидкости является стимулом к активации остеорезорбции [6, 7]. Одновременное определение в жидкости зубодесневой борозды провоспалительного цитокина и маркера остеорезорбции при различных патологических процессах в полости рта позволит выявить osteoimmunological аспекты взаимодействия двух процессов — воспаления и деструкции в костной ткани при стоматологической патологии различного генеза. Остеорезорбция альвеолярного отростка челюстей является ключевым патоморфологическим субстратом при периимплантатах, хроническом пародонтите, раке альвеолярного отростка челюсти [8–10]. Насколько убыль костной ткани индуцирована накоплением провоспалительного цитокина при формировании периимплантационного кармана, пародонтального кармана и опухолевой деструкции при раке альвеолярного отростка / альвеолярной части челюстей в сравнительном аспекте и существуют ли особенности osteoimmunological аспектов при каждом из заболеваний, неизвестно. Osteoimmunological аспекты деструкции костной ткани при каждом из заболеваний изучаются отдельно [11], без учета генеза повреждения, что снижает клиническую значимость научных работ.

**Цель исследования** — изучить взаимосвязи между концентрацией провоспалительного цитокина интерлейкина-6 и маркера активации остеокластов катепсина К в десневой жидкости при остеорезорбции воспалительного (периимплантит, хронический генерализованный пародонтит) и злокачественного онкологического генеза (рак челюсти).

## Материал и методы

Исследование было одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России и этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России.

Клиническая часть работы была проведена совместно: в ФГБУ «НМИЦ СЧЛХ» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦО» Минздрава России. Всего в работе принимали участие 87 человек обоего пола в возрасте от 30 до 60 лет.

20 пациентов (1-я группа) с периимплантитом были обследованы на базе отделения имплантологии, 45 пациентов — на базе отделения терапевтической стоматологии ФГБУ «НМИЦ СЧЛХ» Минздрава России. Из 45 терапевтических пациентов 30 человек наблюдались с диагнозом хронический генерализованный пародонтит (ХГП) и составили 2-ю группу, а 15 человек представляли собой практически здоровые лица без патологии пародонта, которые вошли в группу контроля.

На базе ФГБУ «НМИЦО» Минздрава России были обследованы 22 пациента с плоскоклеточным раком верхнего и нижнего альвеолярного отростка / альвеолярной части и десны, которые составили 3-ю группу.

Стоматологическое обследование всех пациентов проходило по стандартному протоколу с определением глубины пародонтальных или периимплантационных карманов, дефектов костной ткани согласно нозологии.

Критерии включения пациентов в 1-ю группу были следующими: дентальный периимплантит (МКБ К05.3) I и II степени; возраст больных 30—60 лет.

При формировании 2-й группы учитывали следующие критерии включения: ХГП легкой и средней степени (МКБ К05.31); возраст больных 30—60 лет.

При формировании 3-й группы критериями включения были: рак верхнего и нижнего альвеолярного отростка и десны (МКБ10 C03.0–C03.1); возраст больных до 60 лет включительно; отсутствие до момента исследования специализированного лечения онкологического заболевания.

*Критериями исключения* из 1-й и 2-й групп явились: пациенты с глубиной периимплантационных или пародонтальных карманов  $\geq 6$  мм, а также в стадии обострения; с тяжелой общесоматической патологией — ВИЧ, СПИД, онкологические заболевания; пациенты, системно принимающие медикаментозные препараты общего или местного действия, в том числе стероидные или нестероидные противовоспалительные, антибиотики, антимикробные препараты; беременность или период лактации.

*Критерии исключения* больных из 3-й группы: наличие тяжелой сопутствующей патологии с декомпенсацией дыхательной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем.

Группа контроля из 15 практически здоровых лиц (8 мужчин и 7 женщин) без патологии пародонта в возрасте 40—60 лет была сформирована для определения контрольных значений иммунологических показателей.

Всем пациентам были разъяснены цель и задачи исследования в устном и письменном виде. Пациенты, согласившиеся принять участие в исследовании, подписывали форму добровольного информированного согласия на проведение исследования.

Средний возраст пациентов 1-й группы составлял  $45,8 \pm 2,24$  года (медиана 46 лет), 2-й группы —  $48,05 \pm 0,54$  года (медиана 49 лет), 3-й группы —  $53,2 \pm 2,5$  года (медиана 51 год). В 1-ю группу вошли 14 (70%) женщин и 6 (30%) мужчин. Во 2-ю группу вошли 17 женщин (56,7%) и 13 (43,3%) мужчин, в 3-ю группу 15 мужчин (68%) и 7 (32%) женщин.

В 1-й группе чаще устанавливали внутрикостные дентальные имплантаты системы Astra Tech ( $n=13$ , 65%). У остального числа больных использовали имплантаты системы Thommen Medical ( $n=7$ , 35%). Длина имплантатов колебалась от 3,8 до 4,5 мм, высота имплантатов варьировала от 6 до 11 мм.

Пациенты 2-й группы с ХГП в зависимости от глубины пародонтальных карманов (ПК) были разделены на две подгруппы: с легкой степенью — 27 пациентов (45%), со средней степенью — 33 (55%).

В 3-ю группу больных с диагнозом рак верхнего или нижнего альвеолярного отростка и десны включали пациентов со стадией T1–2N0M0. Размер первичной опухоли составлял от 2 до 4 см.

Лабораторную часть исследования проводили при помощи иммуноферментного анализа. В качестве исследуемого материала использовали десневую жидкость или содержимое периимплантационных или пародонтальных карманов. Сбор жидкости осуществляли при помощи стерильных бумажных эндодонтических штифтов размером №25, помещая его в карман или зубодесневую борозду при помощи пинцета не менее чем на 10 секунд на максимальную глубину. Объем жидкости определяли по разнице весов бумажного штифта до и после сорбции экссудата.

Содержание ИЛ-6 в десневой жидкости определяли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы «ИЛ-6-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», Новосибирск), а катепсина К с помощью набора реактивов Cathepsin K (CTSK) (Human) ELISA Kit (Cloud-Clone Corp., США). Использовали фотометр «Multiscan-P 2» (Thermo Fisher Scientific Inc., Финляндия) при длине волны 450 нм.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) и применением теста на нормальность с использованием критерия Шапиро—Уилка, описательной статистики, дисперсионного анализа, корреляционного анализа, ROC-анализа.

## Результаты и обсуждение

При клиническом стоматологическом осмотре у пациентов 1-й группы с периимплантитом отмечали наличие отека, кровоточивости, гиперемии, грануляций в периимплантационных мягких тканях. Глубина периимплантационных карманов колебалась от 3 до 6 мм, в среднем  $4,9 \pm 0,3$  мм. На рентгенологических снимках отмечали резорбцию костной ткани в пределах  $1/3$ — $1/2$  длины имплантата. Во 2-й группе глубина пародонтальных карманов у пациентов с ХГП соответствовала тяжести воспалительных изменений пародонта и в целом по группе составляла  $4,08 \pm 0,18$  мм (при легкой —  $2,85 \pm 0,17$  мм и средней степени тяжести заболевания —  $5,09 \pm 0,14$  мм). У пациентов 3-й группы деструкция альвеолярного отростка/части имела форму краевых дефектов с неправильными очертаниями корытообразной, полуовальной и географической фор-

Таблица 1. Концентрация ИЛ-6 и катепсина К в десневой жидкости и параметры корреляции между показателями у пациентов клинических групп

Table 1. The concentration of IL-6 and cathepsin K in the gingival fluid and the correlation between the parameters in patients of clinical groups

Группа	Стат. величина	ИЛ-6, пг/мл	Катепсин К, пмоль/л	Коэффициент корреляции, $r$
1-я ( $n=20$ )	$M \pm m$ Me [25–75]	25,34±1,51 24,4 [16,4–29,7]	4,72±0,43 4,9 [2,5–5,9]	$R=0,71; p=0,004$
2-я ( $n=30$ )	$M \pm m$ Me [25–75]	29,14±2,53 28,5 [13,5–35,7]	2,78±0,26 2,7 [1,6–3,8]	$R=0,85; p=0,001$
3-я ( $n=22$ )	$M \pm m$ Me [25–75]	13,72±1,51 12,8 [10,1–15,9]	11,36±0,58 11,8 [6,7–14,3]	$R=0,57; p=0,03$
Контроль ( $n=15$ )	$M \pm m$ Me [25–75]	2,39±0,42 2,2 [1,6–3,0]	1,71±0,34 1,8 [1,4–2,5]	$R=0,23; p=0,24$
$p$		$p_{1-к, 2-к, 3-к} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,03$ $p_{1-3, 2-3} < 0,001$ $p_{mn} < 0,001$	$p_{1-к, 3-к} < 0,001$ $p_{2-к} = 0,03$ $p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-3, 2-3} < 0,001$ $p_{mn} < 0,001$	

Примечание. Me — медиана, [25–75] — межквартильный диапазон, при дисперсионном анализе использовали критерий Краскала—Уоллиса и Манна—Уитни, поправочный коэффициент на число сравниваемых пар Бонферрони,  $p_{mn}$  — доверительная вероятность сравнения всех групп.

мы с нечеткими, неровными, «изъеденными» контурами. Длинник краевых дефектов челюсти превышал глубину поражения. Костная ткань дефектов была остеопорозна, на рентгенограммах около зубов имелись просветления. Верхушки межальвеолярных перегородок были поражены у всех больных 3-й группы, отсутствовало соответствие краевой узурь кости всей поверхности лунок.

Содержание провоспалительного цитокина ИЛ-6 у пациентов 1-й группы в содержимом периимплантационного кармана (25,34±1,51 пг/мл) и во 2-й группе в жидкости пародонтального кармана (29,14±2,53 пг/мл) многократно возрастало ( $p < 0,001$ ) относительно контрольного параметра у здоровых доноров без стоматологических заболеваний (2,39±0,42 пг/мл) (табл. 1). ИЛ-6 способен непосредственно индуцировать дифференцировку предшественников остеокластов или стимулировать стромальные клетки для производства RANKL с последующей активацией остеокластов [6, 12], обеспечивая воспалительно-индуцированную убыль костной ткани. У больных 3-й группы при злокачественном онкологическом заболевании содержание ИЛ-6 в десневой жидкости (13,72±1,51 пг/мл) было повышенным относительно контроля ( $p < 0,001$ ), однако по сравнению с аналогичным показателем в 1-й и 2-й группах уровень был ниже ( $p < 0,001$ ). ИЛ-6 наряду с другими цитокинами (ИЛ-11, лейкоз-ингибирующий фактор, онкостатин М, цилиарный нейротрофический фактор, кардиотрофин-1) при онкологических заболеваниях играет важную роль в регуляции сложных клеточных процессов, таких как активация генов, пролиферация и дифференцировка клеток [12]. Цитокины обмениваются друг с другом и клетками сигналами через активацию Jak киназ и транскрипционные факторы семейства STAT [6]. Сигнал от ИЛ-6 опосредуется через уникальную систему ИЛ-6-рецептора из двух функциональных мембранных протеинов: лиганд-связывающей цепи и несвязывающей-лиганд цепи, передающей сигнал (гликопротеин 130 — gp130) [13]. Связывание ИЛ-6 с соответствующими рецепторами преостеокласта способствует трансформации его в остеокласт посредством механизма RANKL-RANK.

В сравнительном аспекте провоспалительный цитокин ИЛ-6 в десневой жидкости относительно контроля у здоровых доноров был многократно превышен ( $p < 0,001$ ) у па-

циентов 2-й группы с ХГП (в 12,2 раза) и 1-й группы с периимплантитом (в 10,6 раза) (рис. 1). У онкологических больных кратность превышения изучаемого показателя относительно нормального уровня была 5,7 раза ( $p < 0,001$ ) (рис. 1). Следовательно, локальное накопление провоспалительного цитокина ИЛ-6 было более выраженным при формировании пародонтального кармана у пациентов с ХГП.

В качестве маркера активированных остеокластов в работе исследовали концентрацию катепсина К. При активации остеокластов происходит выделение в межклеточное пространство протеолитических ферментов, в том числе катепсина К, лизирующего матричные белки. В результате в костной ткани образуются резорбционные полости [14]. Таким образом, катепсин К, с одной стороны, является индикатором активности остеокластов, а с другой, принимает непосредственное участие в остеорезорбции — гидролизе фосфопротеинов, сиалопротеинов. Научно-практический интерес к лабораторным маркерам воспаления и костного

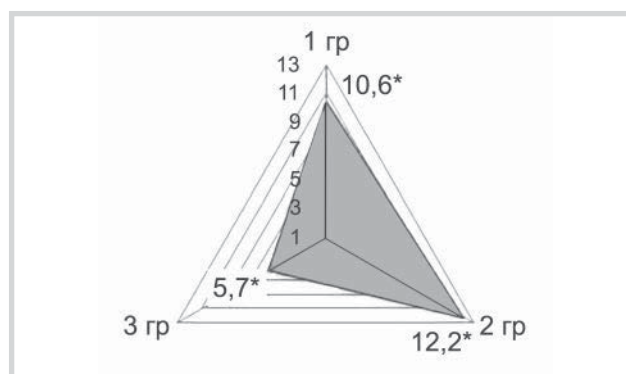
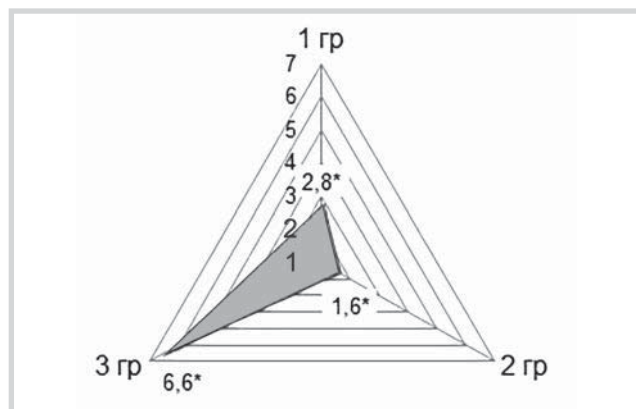


Рис. 1. Кратность изменения ИЛ-6 в десневой жидкости у пациентов клинических групп по отношению к контрольной величине показателя у здоровых доноров.

\* — изменения статистически значимы при  $p < 0,05$ .

Fig. 1. The multiplicity of changes in IL-6 in the gingival fluid in patients of clinical groups in relation to the control value in healthy donors.

\* — changes are statistically significant at  $p < 0,05$ .



**Рис. 2.** Кратность изменения катепсина К в десневой жидкости у пациентов клинических групп по отношению к контрольной величине показателя у здоровых доноров.

\* — изменения статистически значимы.

**Fig. 2.** The multiplicity of changes in cathepsin K in the gingival fluid in patients of clinical groups in relation to the control value in healthy donors.

\* — changes are statistically significant.

ремоделирования в зубодесневой области как неинвазивным методом обследования стоматологических больных усиливается ввиду совершенствования и внедрения аналитических технологий лабораторной диагностики. Существуют сложности при биохимическом исследовании активности катепсина К, связанные с нестабильностью фермента из-за действия тканевых ингибиторов. Разработанная тест-система на основе иммуноферментного анализа позволила обойти аналитические биохимические проблемы и точно определить концентрацию фермента в биологической среде полости рта.

У здоровых доноров в десневой жидкости концентрация катепсина К составила  $1,71 \pm 0,34$  пмоль/л (табл. 1). В 1-й группе в содержимом периимплантационной борозды содержание катепсина К ( $4,72 \pm 0,43$  пмоль/л) возросло по сравнению с контролем в 2,8 раза ( $p < 0,001$ ) (рис. 2). Во 2-й группе в жидкости пародонтального кармана при ХГП ( $2,78 \pm 0,26$  пмоль/л) изучаемый маркер остеорезорбции по сравнению с контрольным значением возрос умеренно на 60% ( $p = 0,03$ ) (рис. 2). Многократное превышение концентрации катепсина К в десневой жидкости при раке альвеолярных отростков/части ( $11,36 \pm 0,58$  пмоль/л) было установлено как относительно контрольного параметра у здоровых доноров, так и по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп. Таким образом, определение остеомаркера катепсина К в десневой жидкости, впервые реализован-

ное в биологических средах полости рта, позволило определить норму лабораторного показателя, а также дать оценку изменения концентрации катепсина К при различной стоматологической патологии, злокачественном новообразовании, сопоставить показатель с клиническим симптомом остеорезорбции различного генеза, что раскрыло диагностическую информативность маркера. В исследовании было установлено, что маркер остеорезорбции катепсин К в большей мере накапливался в десневой жидкости при остеодеструкции онкологического генеза по сравнению с воспалительно-деструктивными процессами в 1-й и 2-й группах. При воспалительно-деструктивных процессах у пациентов с периимплантитом и ХГП маркер остеорезорбции накапливался в очаге поражения в большей мере в периимплантационной области.

При изучении корреляционной связи между концентрацией ИЛ-6 и катепсина К в десневой жидкости наиболее тесная связь была установлена во 2-й группе в содержимом пародонтального кармана ( $R = 0,85$ ;  $p = 0,001$ ) (табл. 1). Тесная, но менее выраженная связь между изучаемым воспалительным и остеотропным медиаторами была выявлена в содержимом периимплантационного кармана ( $R = 0,71$ ;  $p = 0,004$ ) (табл. 1). Связь между концентрацией ИЛ-6 и катепсина К в десневой жидкости при раке альвеолярных отростков / альвеолярной части и десны была умеренной ( $R = 0,57$ ;  $p = 0,03$ ) (табл. 1). Следовательно, при ХГП и периимплантите накопление ИЛ-6 в содержимом кармана явилось патогенетическим фактором. При раке альвеолярных отростков повышение концентрации ИЛ-6 в десневой жидкости хотя и способствовало активации остеокластов и секреции протеолитических ферментов, но не было ведущим фактором, способствующим развитию остеодеструкции. Между тем, накопление протеолитических ферментов, секретируемых остеокластами, при злокачественном новообразовании носило лавинообразный характер.

На следующем этапе с помощью ROC-анализа определяли разделительный уровень для изучаемых медиаторов, превышение которого сопряжено для пациентов с разными стоматологическими заболеваниями с прогрессией остеорезорбции альвеолярных отростков/альвеолярной части челюстей. У пациентов 1-й группы потерю костной ткани более 25% от длины имплантата, наличие периимплантационных карманов более 4 мм ранжировали как 1, в остальных случаях пациентам присваивали ранг 0. Во 2-й группе при ХГП ранг 1 получали пациенты с глубиной пародонтальных карманов 3–6 мм, а ранг 0 — при глубине карманов до 3 мм. При плоскоклеточной опухоли альвеолярных отростков/альвеолярной части в начальной стадии своего развития рак распространялся только в мягких тканях, рентгеновских признаков

**Таблица 2.** Разделительные концентрации cut-off медиаторов ИЛ-6 и катепсина К в десневой жидкости для прогнозирования развития остеодеструкции различного происхождения

**Table 2.** Dividing points cut-off concentrations of IL-6 and cathepsin K in the gingival fluid to predict the development of osteodestruction of various origins

Показатель	Группа	Точка cut-off	DSe	DSp	OR	AUC	p
ИЛ-6, пг/мл	1	17,6	74,6	79,3	5,2	$0,762 \pm 0,012$	0,0004
	2	14,9	87,9	88,4	9,6	$0,897 \pm 0,006$	<0,0001
Катепсин К, пкмоль/л	1	2,8	70,9	71,5	3,8	$0,674 \pm 0,021$	0,006
	3	3,9	85,8	90,5	10,4	$0,904 \pm 0,025$	<0,0001

*Примечание.* cut-off — точка разделения, DSe — диагностическая чувствительность, DSp — диагностическая специфичность, OR — отношение шансов, AUC — площадь под кривой ROC, p — доверительная вероятность.

остеодеструкции не было (ранг 0). Часто опухолевое поражение слизистой оболочки альвеолярного отростка принимают за ограниченный хронический воспалительный процесс пародонта, производят удаление подвижного зуба, выскабливание выбухающих из лунки «грануляций», что сопровождается быстрым ростом опухоли. Далее опухоль распространяется в подлежащую костную ткань (ранг 1). С помощью ROC-анализа были найдены дифференциально разделительные концентрации медиаторов (cut-off), превышение уровня которых позволило сформировать прогноз формирования и прогрессии остеодеструктивных очагов альвеолярных отростков (табл. 2).

У пациентов с периимплантитом при превышении в содержимом периимплантационных карманов концентрации ИЛ-6 уровня 17,6 пг/мл (диагностическая чувствительность 74,6%, специфичность 79,3%), а концентрации катепсина К выше 2,8 пмоль/л (диагностическая чувствительность 70,9%, специфичность 71,5%) прогнозируют прогрессирующую убыль костной ткани. У пациентов с ХГП прогностическая ценность выявлена только у ИЛ-6. При превышении концентрации ИЛ-6 в содержимом пародонтальных карманов при ХГП выше 14,9 пг/мл шанс формирования остеодеструкции увеличивался в 9,6 раза ( $p < 0,0001$ ). У больных раком альвеолярных отростков/альвеолярной части и десен прогноз распространения опухоли на костную ткань с ее деструкцией повышался в 10,4 раза ( $p < 0,0001$ ) при превышении концентрации катепсина К в десневой жидкости уровня 3,9 пмоль/л. Высокая прогностическая информатив-

ность была характерна в большей мере для пациентов с ХГП и у онкологических больных, поскольку площадь под ROC-кривой имела высокие значения.

## Выводы

1. При ХГП и периимплантите накопление ИЛ-6 в содержимом пародонтальных и периимплантационных карманов является патогенетическим фактором для активации остеокластов и секреции ими протеолитических ферментов остеорезорбции.

2. При раке альвеолярных отростков / альвеолярной части челюстей прирост маркера остеорезорбции катепсина К многократно превышает накопление ИЛ-6 в десневой жидкости, что снижает зависимость активации остеокластов от локального накопления провоспалительных цитокинов.

3. Для формирования прогноза прогрессирующей убыли костной ткани у пациентов с периимплантитом необходимо контролировать в периимплантационном кармане концентрацию ИЛ-6 и катепсина К, при ХГП — концентрацию ИЛ-6 в содержимом пародонтального кармана, а у больных раком альвеолярных отростков / альвеолярной части — содержание катепсина К десневой жидкости.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов  
The authors declare no conflict of interests.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аврунин А.С. Остеоцитарное ремоделирование: история вопроса, современные представления и возможности клинической оценки. *Травматология и ортопедия России*. 2012;1(63):128-134. Avrunin AS. Osteocytic remodeling: background, current views and clinical assessment capabilities. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2012;1(63):128-134. (In Russ.).
2. Lindhe J, Meyle J. Peri-implant diseases: consensus report of the sixth european workshop on periodontology. *J Clin Periodontol*. 2008;35:282-285. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01283.x>
3. Verardi S, Quaranta M, Bordin S. Peri-implantitis fibroblasts respond to host immune factor C1q. *J Periodontol*. 2011;46:134-140. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2010.01323.x>
4. Nibali L, Fedele S, D'Aiuto F, Donos N. Interleukin-6 in oral diseases: a review. *Oral Diseases*. 2012;18(3):236-243. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01867.x>
5. Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е. Биохимические маркеры метастазирования в кости. *Успехи молекулярной онкологии*. 2015;1(2):61-75. Lyubimova NV, Kushlinskij NE. Biochemical markers of bone metastasis. *Uspekhi molekulyarnoj onkologii*. 2015;1(2):61-75. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2313-805X.2015.2.1.061-075>
6. Takayanagi H. New developments in osteoimmunology. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; 8:684-689. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.167>
7. Terashima A, Takayanagi H. Overview of Osteoimmunology. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(5):503-511. <https://doi.org/10.1007/s00223-018-0417-1>
8. Винниченко О.Ю. Методы оценки плотности костной ткани альвеолярного отростка челюстей и ее значение для увеличения срока функционирования протезной конструкции. *Стоматология*. 2016;4(95):83-86. Vinnichenko OYu. Methods for assessing the density of bone tissue of the alveolar ridge of the jaw and its significance for increasing the life of the prosthetic structure. *Stomatologiya*. 2016;4(95):83-86. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/stomat201695483-86>
9. Горобец С.М. Показатели структурно-функционального состояния костной ткани у больных пародонтитом при травматической болезни спинного мозга. *Стоматология*. 2018;6-2(97):41. Gorobec S.M. Indicators of the structural and functional state of bone tissue in patients with periodontitis with traumatic disease of the spinal cord. *Stomatologiya*. 2018;6-2(97):41. (In Russ.).
10. Зорина О.А., Абаев З.М., Магомедов Р.Н., Проходная В.А., Максьюкова Е.С. Диагностическая информативность определения остеомаркеров в сыворотке крови при хроническом генерализованном пародонтите средней и тяжелой степени. *Стоматология*. 2019;98(1):17-20. Zorina OA, Abaev ZM, Magomedov RN, Prohodnaya VA, Maksyukova ES. Diagnostic value of serum osteomarkers in moderate and severe periodontal disease. *Stomatologiya*. 2019;98(1):17-20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/stomat2019980117>
11. Costa FO, Cota LOM, Pereira E. Progression of periodontitis and tooth loss associated with glycemic control in individuals undergoing periodontal maintenance therapy: a 5-year follow-up study. *J Periodontology*. 2012;595-605. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120255>
12. Kudo O, Sabokbar A, Pocock A, Itonaga I, Fujikawa Y, Athanasou NA. Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism. *Bone*. 2003;32:1-7. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(02\)00915-8](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(02)00915-8)
13. Feng X, Shi Y, Xu L, Peng Q, Wang F, Wang X, Sun W, Lu Y, Tsao BP, Zhang M, Tan W. Modulation of IL-6 induced RANKL expression in arthritic synovium by a transcription factor SOX5. *Sci Rep*. 2016;6:32001. <https://doi.org/10.1038/srep32001>
14. Zupan J, Jeras M, Marc J. Osteoimmunology and the influence of pro-inflammatory cytokines on osteoclasts. *Biochem Med*. 2013;23(1):43-63. <https://doi.org/10.11613/BM.2013.007>

Поступила: 17.06.2020

Received: 17.06.2020

Принята: 25.06.2020

Accepted: 25.06.2020